

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 766**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 8/00 (2006.01)

A61B 8/14 (2006.01)

A61B 8/12 (2006.01)

G01N 33/487 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05819013 .3**

96 Fecha de presentación: **09.11.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1841363**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.10.2007**

54 Título: **BIOSENSOR DE AGUJA IMPLANTABLE SIN CATÉTER.**

30 Prioridad:
08.12.2004 CN 200401010806

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.01.2012

73 Titular/es:
SAN MEDITECH (HUZHOU) CO., LTD
699 QINGTONG ROAD
HUZHOU ZHEJIANG 313000, CN

72 Inventor/es:
Yanan, Zhang

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 371 766 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

Biosensor de aguja implantable sin catéter

ANTECEDENTES DE LA INVENCION**1.- Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a unos montajes de sensor implantables electromecánicos para el control de moléculas tales como la Glucosa y el Oxígeno en el tejido subcutáneo.

2.- Descripción de la técnica anterior

10 Los aparatos que utilizan biosensores como componentes de medición pueden directamente medir las propiedades bioquímicas de las moléculas sin complejas etapas de separación o reactivos adicionales. Los aparatos con sensores electroquímicos obtienen dichas propiedades mediante la medición de las señales eléctricas generadas a partir de las reacciones de oxidorreducción electroquímicas de las moléculas. El documento WO 2004/063718 divulga el uso de un dispositivo de medición de análisis que incorpora un elemento de detección de análisis con un extremo distal aguzado y, así mismo, incorpora un electrodo indicador recubierto con una capa envolvente. Así mismo, un dispositivo de energía eléctrica, de procesamiento de datos y representación está adaptado para acoplarse a y activar el elemento de detección de análisis mediante la aplicación de energía eléctrica a aquél y que está adaptado para recibir la medición de los análisis en bruto y para computar y representar una medición de los análisis corregida partir de la medición de los análisis en bruto. El aparato de medición de análisis es introducido en el cuerpo de la persona o animal, situando de esta forma la capa absorbente en contacto con el fluido corporal. La capa absorbente queda saturada por el fluido corporal y el elemento de detección de análisis es retirado del cuerpo y es activado para constituir una medición de los análisis en bruto, la cual se utiliza para formar y representar una medición de análisis corregida.

15 El documento DE 34 02 913 divulga un sensor de medición de señales biomédicas, que presenta como parte esencial, una o más puntas de aguja cortas las cuales penetran en las capas de células en su mayoría desechadas del estrato córneo y que son retenidas por medio de un montaje preferentemente flexible, aunque la punta de la aguja no pase a través de la piel. El sensor de medición está indicado para la detección y medición de cantidades electrofisiológicas y para la estimulación eléctrica.

20 Los sensores implantables tienen la ventaja de controlar de forma directa las propiedades de las moléculas de importancia médica, como por ejemplo la concentración del oxígeno, la glucosa y el lactato. Dicha información puede ser utilizada para mejorar la precisión del diagnóstico o la efectividad del tratamiento. Un microsensor subcutáneo directamente conectado en el entorno celular fisiológico en el que el metabolismo tiene lugar puede proporcionar una información más precisa y oportuna del estado fisiológico. Por ejemplo, el cambio de la concentración de glucosa de un paciente diabético a menudo es impredecible debido a una serie de factores tales como por ejemplo la dieta, la temperatura, los estados emocionales, las actividades físicas, la edad y el ritmo del metabolismo, etc. Aunque mediciones discretas no pueden proporcionar la suficiente información respecto de los cambios dinámicos, el control continuo puede en esencia proporcionar una información que puede mejorar drásticamente los diagnósticos y los tratamientos de las enfermedades.

25 Las reacciones del tejido en un dispositivo implantado típicamente incluyen dos tipos. El primero es la reacción del tejido frente a un cuerpo extraño al nivel celular y molecular, que es el mecanismo de las reacciones biológicas contra un objeto extraño; el segundo es el proceso de reacción de cicatrización de la herida que implica una serie de etapas de regeneración del tejido que dependen del tiempo del proceso de cicatrización. Ambos procesos provocan la perturbación en la superficie de contacto del tejido con el implante, formando una capa barrera (tejido cicatricial, por ejemplo). Dicho fenómeno puede no representar un problema serio para algunos implantes de función mecánica (como por ejemplo huesos artificiales, ligamentos, válvulas, etc.). Pero para un sensor destinado a medir moléculas en la superficie de contacto la capa barrera aísla el sensor del entorno ambiente del tejido, e impide de esta forma o dificulta la infiltración de las moléculas entre el sensor y el líquido intersticial. Por consiguiente, la medición del sensor no reflejaría las verdaderas propiedades del tejido.

30 El grado de interacción entre el sensor implantado y el tejido generalmente se describe mediante el término "biocompatibilidad". Un aspecto de la biocompatibilidad es bioquímica. Puede implicar reacciones fisiológicas, como por ejemplo inmunitarias, inflamatorias y reacciones anafilácticas provocadas por ingredientes químicos, aditivos o productos de degradación del implante. Otro aspecto de la biocompatibilidad es mecánico: las características físicas de objeto implantado, como por ejemplo la aspereza de la superficie, el tamaño, etc. que podrían provocar diversos grados de irritaciones y daños al tejido. Así mismo, la mayoría de los sensores implantados conocidos requieren dispositivos auxiliares, como por ejemplo catéteres o una cánula para su implante. Algunos incluso requieren una incisión o cirugía. El daño suplementario al tejido por los dispositivos auxiliares constituye a menudo uno de los factores trascendentes que afectan a la eficacia de los sensores.

35 Otro factor importante es la perturbación del entorno fisiológico normal provocado por un excesivo flujo de moléculas consumidas o liberadas a partir del proceso de medición del sensor. Dado que las moléculas que van a ser

5 detectadas participan en procesos fisiológicos, cuanto más la reacción consume / libere, más seria es la interferencia sobre el tejido. Una tasa inferior de consumo molecular por unidad de área (flujo) puede esperarse siempre que produzca un menor grado de perturbación al tejido. La mayoría de los diseños de sensor muestran un área de sensor activa muy pequeña aunque la mayoría de las partes implantadas sirve solo como cuerpo de soporte. Dichos dispositivos requieren un flujo elevado en un área muy pequeña para obtener una señal favorable. Por tanto, el elevado flujo molecular localizado puede traducirse en una intensa perturbación al entorno del tejido y puede provocar la inexactitud y la inestabilidad del sensor.

El documento US-A-6 962 604 divulga un aparato implantable de forma subcutánea sin catéter para producir una señal que refleja la concentración de moléculas, comprendiendo dicho aparato:

- 10 - al menos un ánodo con forma de aguja,
 - al menos un cátodo con forma de aguja,
 - una base de soporte para el montaje de los ánodos y de los cátodos, y
 - un medio de contacto para la conexión de los ánodos y de los cátodos con un sistema de lectura de señales.

15 Finalmente, cuando no hay equipos convencionales fácilmente disponibles, a menudo surgen problemas cuando se intenta fabricar en masa microbiosensores complicados que impliquen procesos bioquímicos. Por consiguiente, un diseño sencillo con una manufacturabilidad fiable constituye la clave de la calidad del producto y de su fiabilidad.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención resuelve el inconveniente de utilizar un catéter para implantar sensores.

20 La presente invención proporciona unos sensores con forma de aguja implantados de forma subcutánea con un diámetro mínimo y un gran área de superficie de detección. Los electrodos de los sensores pueden ser directamente insertados dentro de la piel, sin necesidad de catéter. Esencialmente es indoloro en cuanto al procedimiento de implantación así como en cuanto al periodo total de utilización.

25 En una forma de realización, el montaje de sensor de la presente invención comprende una base con un lado del fondo planar, y unos electrodos de aguja fijados perpendicularmente a la base. Unos circuitos de conexión están conectados a los electrodos sobre el lado superior de la base.

El montaje de sensor presenta al menos un cátodo y un ánodo. El número de electrodos puede ser dos, tres o cuatro, uno de los cuales puede ser el cátodo y el resto ánodos; o , uno de los electrodos puede ser el ánodo y el resto cátodos.

30 En una forma de realización preferente, el ánodo comprende un núcleo de la aguja de metal duro, recubierto por (a su vez) una capa de metal noble, una capa de platino y una capa biodetectora. El cátodo comprende un cátodo de la aguja de metal duro recubierto por (a su vez) una capa de plata, una capa de cloruro de plata y una capa de difusión de polímero. Dicha configuración está destinada a sensores basados en la detección de peróxido de hidrógeno.

35 La capa de biodetección es una membrana compleja en la que la capa interna contiene enzimas y la capa exterior contiene polímeros biocompatibles y posee unas características limitativas de la difusión molecular.

En otra forma de realización de la invención, el ánodo puede presentar un núcleo de la aguja de metal recubierto por (a su vez) una capa de plata y una capa de polímero. El cátodo puede presentar un núcleo de aguja de metal, recubierto por (a su vez) una capa de platino y por una capa de biodetección. Dicha configuración está destinada a sensores basados en la detección del oxígeno.

40 Puede haber una cinta adhesiva médica fijada a la parte inferior de la base para fijar el montaje de sensor a la piel.

Sobre la superficie superior de la base, puede haber unos receptáculos eléctricos (o conexiones de circuito) para la conexión de los electrodos a un instrumento amperométrico.

El diámetro del núcleo de los electrodos de aguja de la invención puede oscilar entre 0,1 y 0,3 mm.

45 En la presente invención del montaje de sensor miniatura, los dos electrodos de aguja están fijados perpendicularmente a la parte inferior de la base y están conectados a un dispositivo amperométrico portátil a través de un receptáculo dispuesto sobre la parte superior de la base. La porción implantada puede ser directamente insertada dentro de la piel sin necesidad de un catéter. El daño al tejido provocado por dicho procedimiento de implante es mínimo. Así mismo, debido a que la superficie de los electrodos es utilizada en casi el 100%, la tasa de intercambio de material (moléculas dentro y fuera de la superficie de contacto de la membrana del sensor y del
 50 tejido) alrededor del electrodo puede ajustarse al mínimo al tiempo de una gran sensibilidad global. Dicho mecanismo puede reducir de manera efectiva las perturbaciones al tejido y asegurar que el sensor pueda

verdaderamente detectar el estado normal de la fisiología del tejido. En la presente invención, los electrodos de aguja presentan unos diámetros muy pequeños (0,1 a 0,3 mm), unas agujas miniatura de este tamaño no provocan prácticamente ningún dolor. En términos de manufacturabilidad, dado que los electrodos de aguja se fabrican y se muestran por separado, los procesos de fabricación complicados pueden fácilmente dividirse en etapas simples, haciendo más fácil la producción en masa y el control de la calidad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1a es una vista en sección transversal de un montaje de sensor de dos electrodos de acuerdo con una forma de realización preferente de la invención;

la Figura 1b es una vista en sección transversal de un montaje de sensor de tres electrodos de acuerdo con una forma de realización preferente de la invención;

la Figura 1c es una vista en perspectiva de otro montaje de sensor de dos electrodos de acuerdo con una forma de realización preferente de la invención (parcialmente al descubierto);

la Figura 2 es una vista en sección transversal de una estructura de ánodo de aguja de acuerdo con la invención;

la Figura 2a es una vista en sección transversal de una estructura de cátodo de aguja de acuerdo con la invención;

la Figura 3 es un gráfico que muestra la respuesta del sensor en un tampón de fosfato con respecto al aumento incremental de la glucosa;

la Figura 4 es un gráfico que muestra las señales de dos montajes de sensor independientes implantados en el brazo superior de un paciente con diabetes de tipo 2 durante un periodo de 72 horas. (Los puntos son valores de glucosa de referencia capilares del dedo medidos por el paciente con un glucosímetro comercial. Las señales del sensor demuestran una concordancia satisfactoria tren sí entre sí y una correlación estrecha de la glucosa en sangre de referencia. No hay deriva de la señal durante el entero periodo de control).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA PRESENTE INVENCION

La presente invención proporciona un montaje de sensor implantado de forma subcutánea con dos o más electrodos con forma de aguja separados paralelos, en el que los electrodos tienen unos diámetros de aproximadamente 0,2 mm y unas grandes áreas de superficie de detección. Los electrodos pueden ser directamente insertados dentro de la piel, sin necesidad de un catéter. El daño al tejido circundante debido a la inserción del sensor es mínimo. Es normalmente indoloro en relación con el procedimiento del implante y durante la entera duración de su empleo. Los electrodos de aguja están fijados en perpendicular a la superficie interior de la base del sensor, y son fáciles de manejar en el momento de su implante. El líquido intersticial fisiológico que rodea los electrodos sirve como electrólitos conductores, dentro del valor de pH fisiológico normal.

Una ventaja de la presente invención es que alrededor del 100% de la superficie del sensor implantado es una superficie funcional del electrodo, lo cual potencia al máximo las superficies de contacto entre el electrodo y el líquido intersticial. Esto reducirá el flujo de intercambio de moléculas entre el electrodo y el tejido ofreciendo al tiempo un elevado grado de sensibilidad. Por consiguiente, la precisión global y la estabilidad de las señales de la medición resultan mejoradas de modo considerable.

Otra ventaja de la presente invención es que la implantación subcutánea vertical es básicamente indolora, en comparación con los dispositivos implantados convencionales, los cuales pueden provocar diversos grados de dolor. La presente invención ofrece los diámetros más pequeños de todos los sensores implantados de forma subcutánea actualmente conocidos.

La presente invención reduce el diámetro efectivo del electrodo en aproximadamente 0,2 mm. Ello resulta posible mediante la separación de los procesos de estructura complicada de producción en base al principio de cátodo y ánodo separados. El proceso de fabricación es sencillo, fácil de repetir y fácil con relación al control de la calidad.

El montaje de sensor electroquímico de la presente invención comprende al menos un cátodo y un ánodo. El número de electrodos puede ser dos, tres o cuatro, uno de los cuales puede ser cátodo y el resto ánodos, o uno de los electrodos puede ser ánodo y el resto cátodos.

Los electrodos de aguja pueden tener unos núcleos de metal rígido que sean materiales conductores resistentes a la corrosión, como por ejemplo acero inoxidable, una aleación de bario, y una aleación de titanio.

El montaje de sensor puede incorporar un cátodo y un ánodo. En el caso de un sistema de dos electrodos, el montaje de sensor está destinado a un uso a corto plazo. Cuando se utiliza para la medición de peróxido de hidrógeno en la oxidación electroquímica, el ánodo es un electrodo indicativo, con acero inoxidable, bronce de berilio, aleación de titanio como material de base, y una deposición de platino como material de superficie; el cátodo es un electrodo de referencia / contraelectrodo, con acero inoxidable, bronce de berilio, aleación de titanio como material de base, y plata o cloruro de plata como material de superficie. Cuando se utiliza para la detección de

oxígeno para la medición de la reducción electroquímica, el ánodo está hecho de acero inoxidable, bronce de berilio, aleación de titanio como material de base y plata como material de superficie; el cátodo está hecho de acero inoxidable, bronce de berilio, aleación de titanio como material de base, y platino como material de superficie. El material del contraelectrodo (plata / cloruro de plata) puede ser consumido durante su uso. El sistema, por consiguiente, presenta una vida útil limitada.

El montaje de sensor de uso a largo plazo debe ser un sistema de tres electrodos: platino u otro metal no activo es el metal de superficie para el tercer electrodo de aguja, el cual es el electrodo de asistencia para conducir corriente eléctrica, en el que el electrodo de referencia solo proporciona la tensión de referencia, no conduce corriente eléctrica. El sistema no consumirá materiales del electrodo de referencia y puede ser utilizado para una aplicación a largo plazo.

Los electrodos con forma de aguja y su capa de detección exterior deben poseer una resistencia integrada, deben ser capaces de soportar la fricción y el contacto con la piel y el tejido durante la implantación y la medición. Ello requiere que la membrana de detección incorpore una firme fijación al metal del electrodo y ofrezca la suficiente resistencia física.

Tal y como se aprecia en la Figura 2, el ánodo comprende un núcleo 41 de la aguja del ánodo, una primera capa 42 de recubrimiento del ánodo, una segunda capa 43 de recubrimiento del ánodo y una tercera capa 44 de recubrimiento del ánodo, en la que el núcleo 41 de la aguja del ánodo es un núcleo de metal con forma de aguja dispuesto en el centro del ánodo, recubierto por la primera capa 42 de recubrimiento del ánodo, la cual, a su vez, está recubierta por la segunda capa 43 de recubrimiento del ánodo, la cual, a su vez, está recubierta por la tercera capa 44 de recubrimiento del ánodo. En una forma de realización preferente, el núcleo 41 de la aguja del ánodo es un núcleo de la aguja de metal duro; la primera capa 42 de recubrimiento del ánodo es una capa de metal noble; la segunda capa 43 de recubrimiento del ánodo es una capa de platino y la tercera capa 44 de recubrimiento del ánodo es una capa de biodetección.

Tal y como se aprecia en la Figura 2a, el cátodo comprende un núcleo 41' de la aguja del cátodo, una primera capa 42' de recubrimiento del cátodo, una segunda capa 43' de recubrimiento del cátodo y una tercera capa 44' de recubrimiento del cátodo, en la que el núcleo 41' de la aguja del cátodo es un núcleo de metal con forma de aguja dispuesto en el centro del electrodo, recubierto por la primera capa de recubrimiento 42' la cual, a su vez, está recubierta por la segunda capa de recubrimiento 43', la cual, a su vez, está recubierta por la tercera capa de recubrimiento 44'. En una forma de realización preferente, el núcleo 41' de la aguja es un núcleo de la aguja de metal duro; la primera capa de recubrimiento 42' es una capa de plata; la segunda capa de recubrimiento 43' es una capa de cloruro de plata; y la tercera capa de recubrimiento 44' es una capa de difusión de polímero. Esta configuración está destinada a la detección de peróxido de hidrógeno.

La capa de biodetección es una membrana compleja que comprende enzimas en la porción interior y polímeros biocompatibles en la porción exterior. La capa de superficie de la membrana posee características limitativas de la difusión molecular.

En otra forma de realización, para un ánodo, el núcleo 41 de la aguja del ánodo es un núcleo de aguja de metal; la primera capa 42 de recubrimiento del ánodo es una capa de plata; la segunda capa 43 de recubrimiento del ánodo es una capa de polímero; y la tercera capa 44 de recubrimiento del ánodo se omite. Para un cátodo, el núcleo 41' de la aguja del cátodo es un núcleo de la aguja de metal; la primera capa 42' del recubrimiento del cátodo es una capa de platino, la segunda capa 43' de recubrimiento del cátodo es una capa de biodetección, y la tercera capa 44' de recubrimiento del cátodo se omite. Esta configuración está destinada a la detección de oxígeno.

El diámetro del núcleo del electrodo de aguja de la presente invención puede oscilar entre 0,1 y 0,3 mm.

Tal y como se aprecia en la Figura 1a, en una forma de realización preferente, un montaje de biosensor implantado de forma percutánea de la presente invención, comprende una base 1 con una superficie inferior planar 11 y una superficie superior 12 que sostiene una primera placa de conexión 21 y una segunda placa de conexión 22, un ánodo 401 y un cátodo 402 con unas formas de agujas delgadas alargadas fijadas perpendicularmente a la superficie inferior 11 de la base 1, respectivamente. La base 1 del montaje de sensor 10 comprende así mismo un primer orificio 111 de montaje de la base y un segundo orificio 112 de montaje de la base, en la que la primera placa de conexión 21 y la segunda placa de conexión 22 comprenden así mismo un primer orificio 211 de la placa de montaje de la placa y un segundo orificio 221 de montaje de la placa, respectivamente, en la que el primer orificio 211 de montaje de la placa, el segundo orificio 221 de montaje de la placa y el primer orificio 111 de montaje de la base, el segundo orificio 212 de montaje de la base están en línea entre sí respectivamente, en la que los extremos superiores del ánodo 401 y del cátodo 402 penetran en el primer orificio 111 de montaje de la base, en el segundo orificio 112 de montaje de la base y en el primer orificio 211 de montaje de la placa, y en el segundo orificio 221 de montaje de la placa, en la que los extremos superiores del ánodo 401 y del cátodo 402 están fijados a la primera placa de conexión 21 y a la segunda placa de conexión 22, respectivamente.

La base 1 no es de materiales conductores, sirviendo como soporte físico al cuerpo del montaje de biosensor 10. Los orificios de montaje 111 de la primera base y el orificio de montaje 112 de la segunda base pueden ser llenos

de epoxi no conductor para fijar los electrodos 401 y 402 a la base 1. Los orificios de montaje 211 de la primera placa y el orificio de montaje 221 de la segunda placa pueden estar llenos de epoxi conductor, o pueden ser cobresoldados o soldados con materiales conductores para su conexión eléctrica.

Puede haber una cinta adhesiva médica fijada a la parte inferior de la base par fijar el montaje de sensor a la piel.

- 5 Sobre el lado superior de la base, puede haber unos receptáculos eléctricos para la conexión de los electrodos a un instrumento de lectura de señales para el procesamiento, el registro y la lectura de las señales. Los electrodos, pueden así mismo, estar conectados mediante unos circuitos de contacto con el instrumento de lectura de señales.

10 Tal y como se aprecia en la Figura 1b, en otra forma de realización preferente, un montaje de biosensor 10' implantado de forma percutánea de la presente invención comprende una base 1' con un superficie inferior planar 11' y una superficie superior 12' que sostiene una primera placa de conexión 21', una segunda placa de conexión 22' y una tercera placa de conexión 23', un ánodo 401', y un cátodo 402', 403' en las formas de agujas delgadas alargadas fijadas perpendicularmente a la superficie inferior 11' de la base 1', respectivamente. La base 1' del montaje de sensor 10' comprende así mismo un primer orificio de montaje 111' de la primera base, un segundo orificio de montaje 112' de la segunda base, y un tercer orificio de montaje 113' de la tercera base, en el que la primera placa de conexión 21', la segunda placa de conexión 22', y la tercera placa de conexión 23' comprenden así mismo un orificio de montaje 211' de la primera placa, un orificio de montaje 221' de la segunda placa, un orificio de montaje 231' de la tercera placa, respectivamente, en el que el orificio de montaje 211' de la primera placa, el orificio de montaje 221' de la segunda placa, el orificio de montaje 231' de la tercera placa y el orificio de montaje 111' de la primera base, el orificio de montaje 112' de la segunda base, el orificio de montaje 113' de la tercera base están en línea entre sí, respectivamente, en el que los extremos superiores del ánodo 401', y del cátodo 402', 403' penetran en el orificio de montaje 111' de la primera base, en el orificio 112' de la segunda base, en el orificio de montaje 113' de la tercera base y en el orificio de montaje 211' de la primera placa, en el orificio de montaje 221' de la segunda placa, en el orificio de montaje 231' de la tercera placa, en el que los extremos superiores del ánodo 401' y el cátodo 402', 403' están fijados a la primera placa de conexión 21', a la segunda placa de conexión 22', y a la tercera placa de conexión 23', respectivamente, mediante un material conductor eléctrico.

El montaje de sensor, tal y como se muestra en las Figuras 1a y 1b puede ser utilizado para medir la concentración de glucosa en el líquido intersticial mediante la medición del peróxido de hidrógeno producido a partir de la reacción oxidante catalizada de la glucosa oxidasa. Por ejemplo, para un sistema de dos electrodos, el ánodo tiene un diámetro de aproximadamente 0,2 mm y está hecho de acero inoxidable, bronce de berilio, aleación de titanio u otro material conductor de aleación dura como núcleo, electrochapado con oro o platino como electrodo inerte, chapado con platino. Una membrana de detección del compuesto está depositada sobre la superficie de los electrodos. La capa superior de la membrana contiene glucosa oxidasa y la capa exterior es una membrana de difusión de polímero altamente biocompatible. Las moléculas de glucosa del líquido intersticial se difunden a través de la porción externa de la membrana para alcanzar la región enzimática interna, catalíticamente oxidada por oxígeno y obtener peróxido de hidrógeno. Este proceso consume la equivalente cantidad de oxígeno. El peróxido de hidrógeno obtenido puede ser oxidizado sobre el ánodo mediante una tensión más alta de 0,5 V (VS Ag / AgCl) para formar una corriente en un circuito eléctrico del sistema de medición. Cuando el proceso de difusión de la glucosa a través de la membrana de control de la difusión es el proceso de control del entero proceso de reacción, la corriente eléctrica a través del electrodo de detección es proporcional a la concentración de glucosa del tejido circundante. La corriente eléctrica, por tanto, refleja la concentración de glucosa correspondiente que existe en el tejido intersticial.

El cátodo está hecho de acero inoxidable bronce de berilio, aleación de titanio u otro material conductor duro de aleación como núcleo, chapado por una capa de plata. Así mismo, puede fabricarse, como núcleo una aleación dura rica en plata. La superficie de plata del electrodo se prepara con una suficiente cantidad de cloruro de plata mediante oxidación electroquímica en una solución de cloruro de potasio o en un clorinado químico en una solución de cloruro férrico. La superficie externa del cátodo es una membrana de solución de polímero altamente biocompatible.

Las superficies del ánodo y del cátodo comprenden platino y cloruro de plata, respectivamente, los cuales forman unas superficies ásperas naturalmente mediante el proceso de preparación. Estos elementos proporcionarán un área de superficie relativamente más alta y con suficiente aspereza después de la fijación química. Estas características de superficie hacen que la unión y la fijación de la membrana del compuesto de biodetección se consigan fácilmente.

La capa de biodetección es una membrana compuesta. La porción interior contiene glucosa oxidasa fijada mediante reticulación química y la porción externa es una capa de polímero biocompatible que podría ser utilizada para la medición de la concentración de glucosa existente en el líquido intersticial percutáneo. El grosor de la membrana del compuesto no es mayor de 10 micrómetros.

55 En otra forma de realización, tal y como se muestra en la Figura 1c, un montaje de biosensor 10'' implantado de forma percutánea comprende una base de plástico aislante moldeada 1'', un ánodo de aguja 401'', un cátodo de aguja 402'', una cubierta de plástico inyectada 2'', y una cinta adhesiva médica circular 3''. EL ánodo de aguja 401'' y el cátodo de aguja 402'' son paralelos entre sí, y perpendiculares a la parte inferior de la base 1''. Unos circuitos conductores están dispuestos sobre la parte superior de la base 1'' y cubiertos por la cubierta de plástico inyectado

2" para la conexión eléctrica entre el ánodo 401", el cátodo 402" y un dispositivo amperométrico portátil externo. La cinta adhesiva médica circular 3" está fijada a la parte inferior planar de la base 1". Un par de receptáculos eléctricos para la conexión de los electrodos con el dispositivo amperométrico están situados sobre la base de plástico aislante inyectada 1" y están conectados a los circuitos de conducción. El ánodo 401" tiene un núcleo de aguja de acero inoxidable (diámetro: 0,16 mm) cubierto por una capa de oro, una capa de platino, y una capa de la membrana de biodetección. El cátodo de aguja 402" tiene un núcleo de aguja de acero inoxidable, recubierto por una capa de plata, una capa de cloruro de plata y una capa protectora de polímero. La membrana de biodetección es una membrana compleja. Su capa interna contiene la enzima oxidasa y la capa externa es una membrana de unión polimérica con un grosor de aproximadamente de 2 a 8 micrómetros. La membrana de difusión está estructurada con una mezcla de copolímero de dimetilsiloxano - poliuretano, polímeros hidrofílicos y materiales conductores iónicos.

El sensor presenta un tiempo de respuesta típico de menos de 30 segundos a un cambio en la concentración de glucosa instantáneo. El margen de respuesta lineal de la concentración de glucosa no es inferior a 20 mmol / L. La Figura 3 ilustra la señal de la corriente de respuesta de un montaje de sensor en un tampón de fosfato durante una etapa de aumento incremental de la glucosa. En el gráfico, cada incremento de la corriente representa la respuesta a la adición de glucosa de 5 mmol / L. El eje Y es la corriente de respuesta en nA.

El sensor de la presente invención, cuando se utiliza en pruebas químicas, demuestra una eficacia superior, tal y como se ilustra en la Figura 4. Para un periodo de 3 días de una prueba *in vivo*, dos montajes de sensor son implantados en el brazo superior de un paciente con diabetes del tipo 2. Estos dos montajes de sensor produjeron señales prácticamente idénticas durante la totalidad del periodo. Las líneas continuas de la Figura 4 representan las señales en bruto de los sensores. Los puntos circulares son valores procedentes de las mediciones de la glucosa en sangre capilar de la punta del dedo (en mmol/L) utilizando un glucosímetro convencional. El gráfico muestra que el sensor posee una gran sensibilidad, reproducibilidad y estabilidad.

El sistema de sensor de aguja de la presente invención puede, así mismo, estar configurado con un ánodo y dos o más cátodos conectados en serie o en paralelo para formar unos sistemas multielectroquímicos; o el sistema puede ser configurado para que incorpore un cátodo y uno o más ánodos para formar sistemas multielectroquímicos.

El ánodo de la presente invención ofrece unas capas de metal noble, unas capas de platino y de biodetección sobre una aguja conductora rígida no corrosiva. El cátodo, por otro lado, comprende capas de plata, cloruro de plata y polímero sobre una aguja conductora no corrosiva rígida. El cuerpo del cátodo puede, así mismo, constituirse utilizando una aguja de aleación de plata y recubriendo la superficie con cloruro de plata.

La capa de biodetección es una membrana compuesta. La porción interna contiene enzimas y la porción externa está hecha de polímeros biocompatibles que ofrecen unas reacciones tisulares mínimas. La enzima proporciona la bioespecificidad para reaccionar de modo selectivo con la especie química deseada para convertirla en moléculas electroquímicamente activas. Las enzimas típicas pueden ser la glucosa oxidasa, el alcohol oxidasa, el lactato oxidasa y el colesterol oxidasa, etc. La membrana puede ser depositada e inmovilizada sobre la superficie de los electrodos mediante un enlace químico mediante reactivos reticulantes que incorporen dos grupos reactivos. La capa de difusión externa puede ser de copolímero de polidimetilsiloxano de calidad médica o una mezcla polimérica.

La membrana del sensor puede estar constituida a partir de una solución mixta de dos polímeros diferentes.

Uno de los polímeros puede ser hidrofílico y el otro hidrofóbico. Un proceso de evaporación de disolvente a partir de dicha solución es utilizado para preparar la membrana. Generalmente, la membrana resultante tiende a formar una estructura no homogénea. La capa de superficie es típicamente hidrofóbica la cual no es permeable a la mayoría de las moléculas solubles en agua excepto al oxígeno.

Para conseguir la permeabilidad molecular deseada para la medición de las moléculas solubles en un entorno acuoso, la siguiente etapa implica la reestructuración de la membrana. Requiere una mezcla de disolvente especial que contenga un reactivo reticulado para disolver parcialmente la red de la membrana y, a continuación, reconstituir la capa más externa de tal manera que su composición se redisponga para que sea permeable a las moléculas deseadas. El reactivo reticulante sirve para fijar la nueva estructura a medida que se constituye.

El polímero hidrofílico puede ser uno o más entre una pluralidad de polímeros hidrofílicos comerciales, como por ejemplo el polietilenglicol y sus derivados con grupos reactivos terminales. El polímero hidrofílico puede ser uno o más entre una clase de copolímeros que contenga polidimetilsiloxano (silicona) como uno de los componentes para una permeabilidad favorable del oxígeno. Ejemplos de estos son los copolímeros de silicona de poliuretano de calidad médica, los copolímeros de silicona de policarbonato y los copolímeros de silicona de metacrilato.

En una forma de realización preferente, dicho copolímero hidrofílico es polietilenglicol terminado en amina, el polímero hidrofóbico es un copolímero de poliuretano de polidimetilsiloxano, y el reactivo reticulante es glutaraldehído. La relación de peso en seco del polímero hidrofílico con respecto al polímero hidrofóbico puede oscilar entre 1 : 19 y 1 : 3, ajustable sobre las bases de la conductividad iónica de la membrana así como de la permeabilidad molecular de la glucosa. Los polímeros pueden ser preparados y utilizados en soluciones del 3% al 7% (peso / volumen) en un disolvente en el cual todos los polímeros tengan la suficiente solubilidad. El disolvente de

la mezcla especial para la modificación de la superficie de la membrana puede contener agua, tetrahidrofurano (THF), y etanol en concentraciones por volumen del $25\% \pm 15\%$, $65\% \pm 25\%$ y $10\% \pm 10\%$, respectivamente, el porcentaje de los tres componentes puede ser ajustado en los márgenes proporcionados en base a la exigencia de la sensibilidad global.

- 5 Para depositar de manera reproducible las diversas soluciones sobre la superficie de los electrodos para constituir una membrana homogénea pueden ser utilizados los siguientes tres procedimientos. 1) Revestimiento por Inmersión: sumergir el electrodo en una solución y retirarlo en un ángulo preferente, someterlo a una cadencia de giro y una velocidad lineal para revestir una película uniforme sobre el electrodo; 2) revestimiento por pulverización: girar el electrodo horizontalmente dentro de una corriente nebulizada de la solución bajo una tobera de pulverización controlada para formar la película; y 3) revestimiento de bucle: Cargar un bucle de alambre con el diámetro apropiado con la solución de tal manera que la película líquida se forme dentro del bucle (semejante a un aparato para hacer pompas) y a continuación desplazar perpendicularmente el electrodo para penetrar en la mitad del bucle para transferir una película líquida sobre el electrodo
- 10

- 15 El grosor de la membrana de biodetección puede oscilar entre 2 y 10 micrómetros, en el cual la capa de enzimas puede tener el grosor de 1 micrómetro y la capa de difusión puede tener un grosor de menos de 9 micrómetros.

- 20 Para utilizar el sensor en la presente invención, las agujas son directamente insertadas en la piel. La cinta adhesiva fija la base del sensor a la piel. Las moléculas del análito (por ejemplo glucosa) del líquido intersticial circundante se difunden a través de la membrana exterior para alcanzar la capa de enzimas, catalíticamente oxidizada por el oxígeno, produciendo el peróxido de hidrógeno. Este último, a su vez, es oxidizado de forma electroquímica sobre el electrodo de platino (polarizado a de 0,5 a 0,6V con respecto al Ag / AgCl) para formar una corriente en el circuito del electrodo. La magnitud de la corriente es proporcional a la concentración de la glucosa. La corriente es convertida en información de la concentración y registrada por un dispositivo electrónico externo para su representación y análisis.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un aparato implantable de forma subcutánea sin catéter para obtener una señal que refleja la concentración de moléculas, comprendiendo dicho aparato:
- al menos un ánodo (401) con forma de aguja,
- 5 al menos un cátodo (402) con forma de aguja,
- una base de soporte (1) para el montaje de los ánodos y los cátodos, y
- un medio de contacto para la conexión de los ánodos y los cátodos con un sistema de lectura de señales, **caracterizado porque**
- 10 el ánodo comprende un núcleo (41) del ánodo, una primera capa (42) de recubrimiento del ánodo, una segunda capa (43) de recubrimiento del ánodo, una tercera capa (44) del recubrimiento del ánodo, y **porque** el cátodo comprende un núcleo (41') del cátodo, una primera capa (42') de recubrimiento del cátodo, una segunda capa (43')
- 15 de recubrimiento del cátodo, una tercera capa (44') de recubrimiento del cátodo, en el que el núcleo del ánodo es un núcleo de metal, la primera capa de recubrimiento del ánodo es una capa de metal noble, la segunda capa de recubrimiento del ánodo es una capa de platino, la tercera capa de recubrimiento del ánodo es una capa de detección, en el que el núcleo del cátodo es un núcleo de metal, la primera capa de recubrimiento del cátodo es una capa de plata, la segunda capa de recubrimiento del cátodo es una capa de cloruro de plata, y la tercera capa de recubrimiento del cátodo es una capa de polímero.
- 2.- El aparato de la reivindicación 1, en el que las moléculas son moléculas de glucosa.
- 3.- El aparato de la reivindicación 1, en el que la capa de detección es una membrana compuesta, que incluye
- 20 enzimas y material de polímero biocompatible.
- 4.- El aparato de la reivindicación 3, en el que el material de polímero es un copolímero de dimetilsiloxano de calidad médica.
- 5.- El aparato de la reivindicación 1, en el que la base de soporte es una base de materia plástica aislante moldeada.
- 6.- El aparato de la reivindicación 5, que comprende así mismo una cubierta de materia plástica moldeada.
- 25 7.- El aparato de la reivindicación 6, que comprende así mismo unos circuitos conductores.
- 8.- El aparato de la reivindicación 6, que comprende así mismo una cinta adhesiva médica circular.
- 9.- El aparato de la reivindicación 6, en el que el medio de contacto es un receptáculo eléctrico.
- 10.- El aparato de la reivindicación 1, en el que el ánodo comprende un núcleo del ánodo, una primera capa de recubrimiento del ánodo, una segunda capa de recubrimiento del ánodo y en el que la tercera capa (44) de recubrimiento del ánodo se omite;
- 30 en el que el cátodo comprende un núcleo del cátodo una primera capa de recubrimiento el cátodo, una segunda capa de recubrimiento del cátodo y en el que la tercera capa (44') de recubrimiento del cátodo se omite.
- 11.- El aparato de la reivindicación 10, en el que el núcleo del ánodo es un núcleo de metal; la primera capa de recubrimiento del ánodo es una capa de plata; la segunda capa de recubrimiento del ánodo es una capa de polímero; en el que el núcleo del cátodo es un núcleo de metal, la primera capa de recubrimiento del cátodo es una placa de platino, la segunda capa de recubrimiento del cátodo es una capa de biodetección.
- 35 12.- El aparato de la reivindicación 11, en el que la capa de detección es una membrana compleja que incluye enzimas y materiales de polímero biocompatibles.
- 13.- El aparato de una de las reivindicaciones 10 a 12, en el que las moléculas son oxígeno.
- 40 14.- Un montaje de sensor miniatura implantado de forma percutánea (10, 10') que comprende un aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, comprendiendo dicho montaje una base (1, 1') un ánodo (401, 401'), un cátodo (402, 402'), una primera placa de contacto (21, 21') y una segunda placa de contacto (22, 22');
- en el que la base comprende así mismo una primera superficie de orificio de montaje, una segunda superficie de orificio de montaje, una superficie de base superior (12, 12') y una superficie de base inferior (11, 11'), en el que la
- 45 primera superficie de orificio de montaje define un primer orificio de montaje (111, 111'), y la segunda superficie de orificio de montaje define un segundo orificio de montaje (112, 112');
- en el que la primera placa de contacto comprende así mismo una superficie de montaje de la primera placa que define un orificio de montaje (211, 211') de la primera placa, y la segunda placa de contacto comprende así mismo

una superficie de montaje de la segunda placa que define un orificio de montaje (221, 221') de la segunda placa, respectivamente;

en el que la primera placa de contacto y la segunda placa de contacto están dispuestas sobre la superficie superior de la base,

- 5 en el que el orificio de montaje (211, 211') de la primera placa, el orificio de montaje (221, 221') de la segunda placa están en línea con el primer orificio de montaje (111, 111') y con el segundo orificio de montaje (112, 112'), respectivamente;

10 en el que el ánodo y el cátodo tienen forma de aguja y son implantables en un cuerpo, en el que el cuerpo del ánodo (401, 401') penetra en el orificio de montaje (211, 211') de la primera placa y en el primer orificio de montaje (111, 111') y el cuerpo del cátodo (402, 402', 403') penetra en el orificio de montaje (221, 221') de la segunda placa, y en el segundo orificio de montaje (112, 112'), en el que las partes superiores del ánodo y del cátodo están conectadas con la primera placa de contacto (21, 21') y con la segunda placa de contacto (22, 22') por un material conductor eléctrico, en el que el ánodo y el cátodo son perpendiculares a la superficie inferior (11, 11') de la base.

- 15 15.- Un montaje de sensor en miniatura implantado de manera percutánea de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende una base (1'), un ánodo (401'), un cátodo de referencia (402'), un cátodo de asistencia (403'), una primera placa de contacto (21'), una segunda placa de contacto (22') y una tercera placa de contacto (23');

20 en el que la base comprende así mismo una primera superficie de orificio de montaje, una segunda superficie de orificio de montaje, una tercera superficie de orificio de montaje, una superficie de base superior (12') y una superficie de base inferior (11'), en el que la primera superficie de orificio de montaje define un primer orificio de montaje (111'), la segunda superficie de orificio de montaje define un segundo orificio de montaje (112') y la tercera superficie de orificio de montaje define un tercer orificio de montaje (113');

25 en el que la primera placa de contacto comprende así mismo una superficie de montaje de la primera placa que define un orificio de montaje (211') de la primera placa, la segunda placa de contacto comprende así mismo una superficie de montaje de la segunda placa que define un orificio de montaje (221') de la segunda placa y de la tercera placa de contacto comprende así mismo una superficie de montaje de la tercera placa que define un orificio de montaje (231') de la tercera placa, respectivamente;

30 en el que la primera placa de contacto (21'), la segunda placa de contacto (22') y la tercera placa de contacto (23') están dispuestas sobre la superficie superior de la base, en el que el orificio de montaje (211') de la primera placa, el orificio de montaje (221') de la segunda placa, el orificio de montaje (231') de la tercera placa están en línea con el primer orificio de montaje (111') , con el segundo orificio de montaje (112') y con el tercer orificio de montaje (113'), respectivamente;

35 en el que el ánodo (401'), el cátodo de referencia (402') y el cátodo de asistencia (403') tienen forma de aguja y pueden ser implantados en un cuerpo, en el que el cuerpo del ánodo penetra en el orificio de montaje (211') de la primera placa y en el primer orificio de montaje (111'), el cuerpo del cátodo de referencia penetra en el orificio de montaje (221') de la segunda placa y en el segundo orificio de montaje (112')y el cuerpo del cátodo de asistencia penetra en el orificio de montaje (231') de la tercera placa y en el tercer orificio de montaje (113') en el que las partes superiores del ánodo, del cátodo de referencia y del cátodo de asistencia están conectadas con la primera placa de contacto (21'), con la segunda placa de contacto (22') y con la tercera placa de contacto (23') mediante un material conductor eléctrico, en el que el ánodo, el cátodo de referencia y el cátodo de asistencia son perpendiculares a la superficie inferior (11') de la base, respectivamente.

40

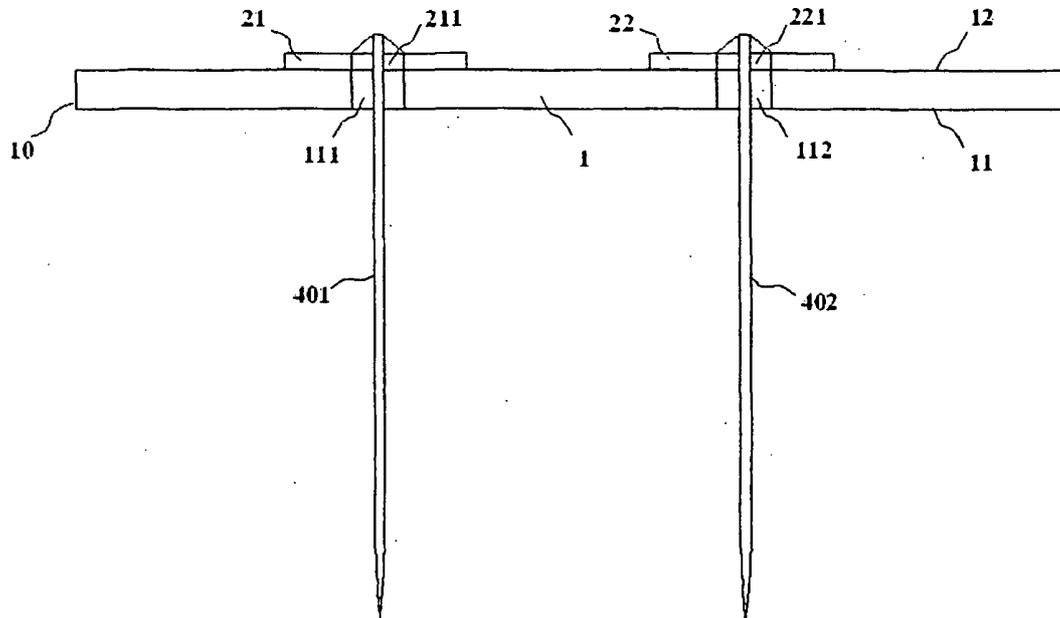


Figura 1a

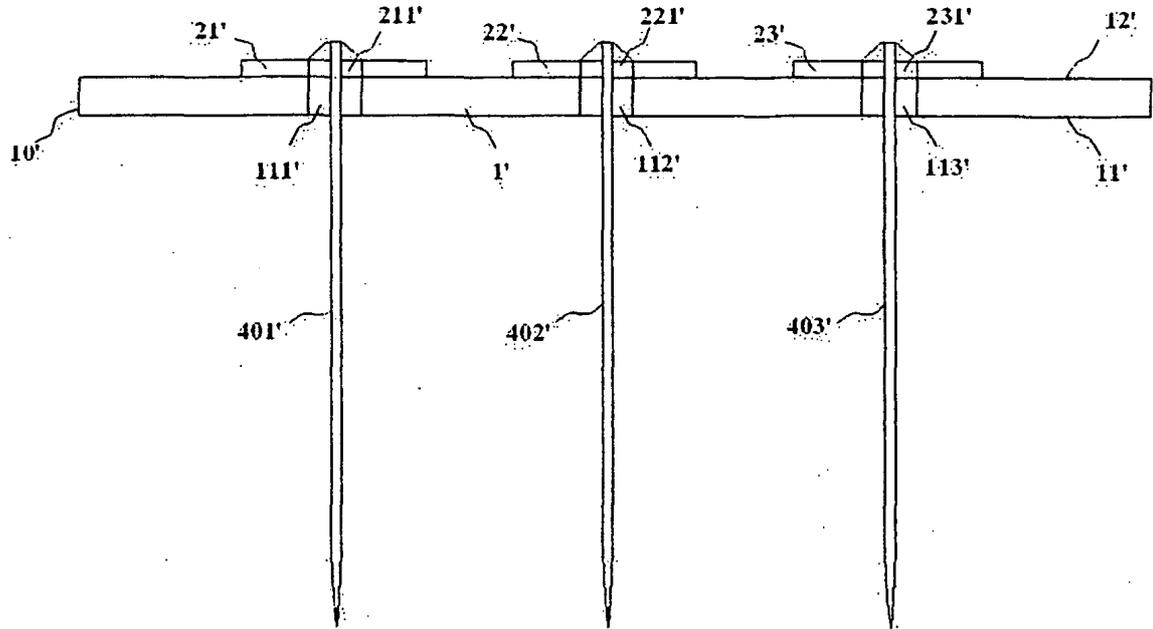


Figura 1b

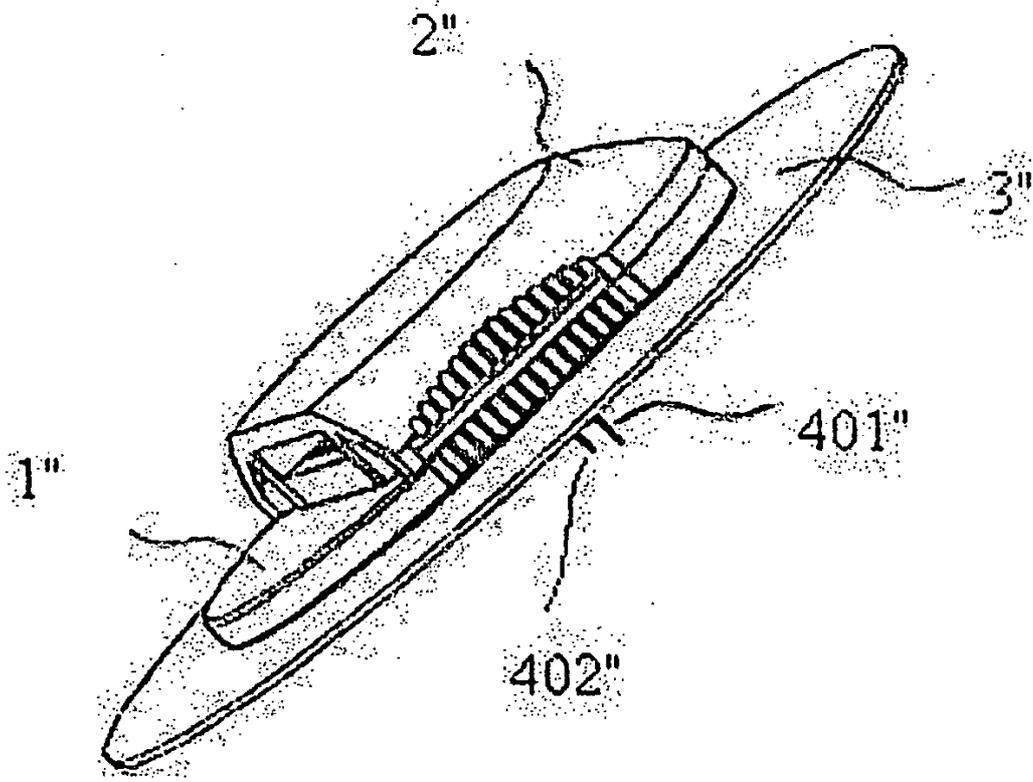


Figura 1c

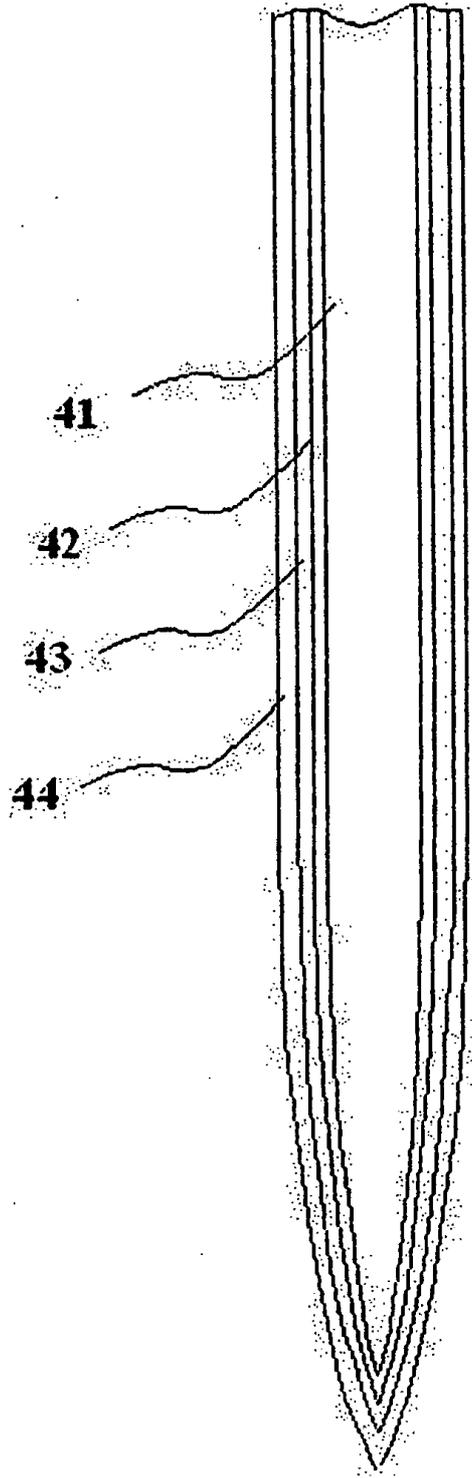


Figura 2

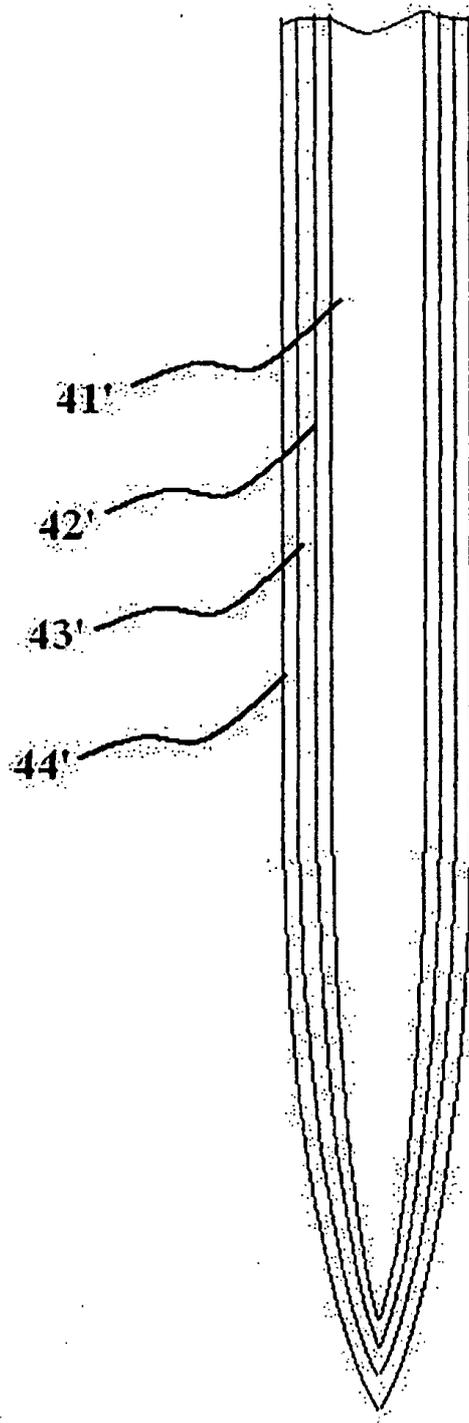


Figura 2a

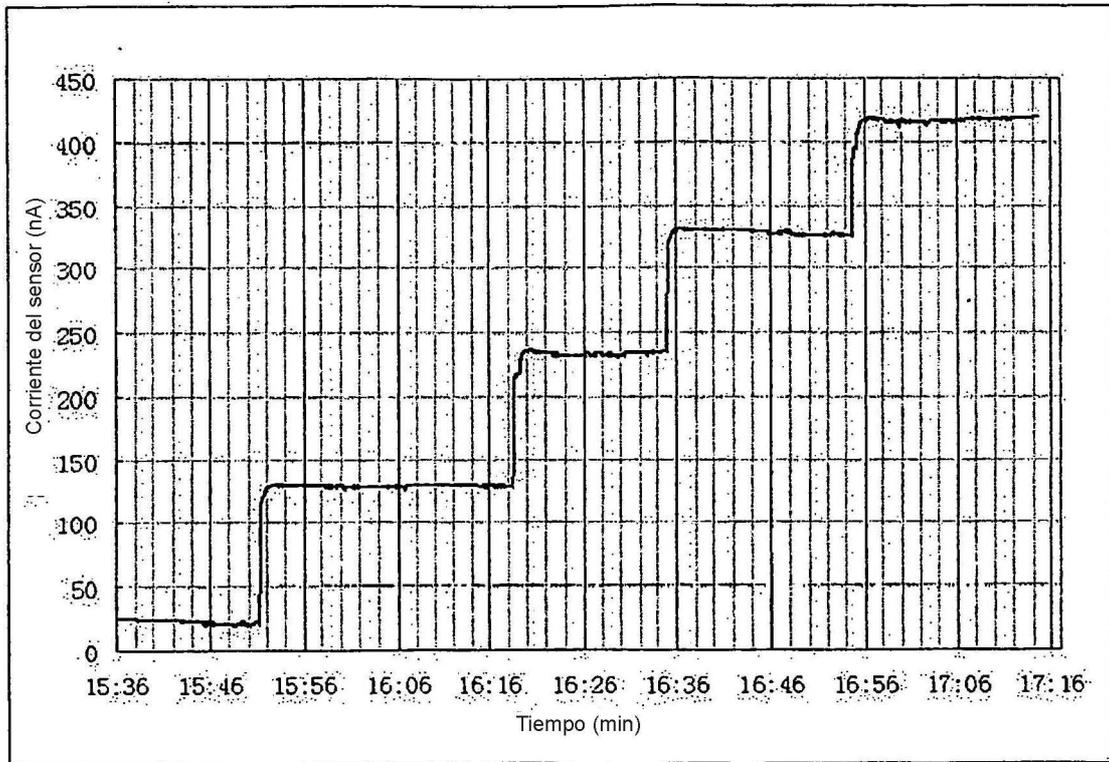


Figura 3

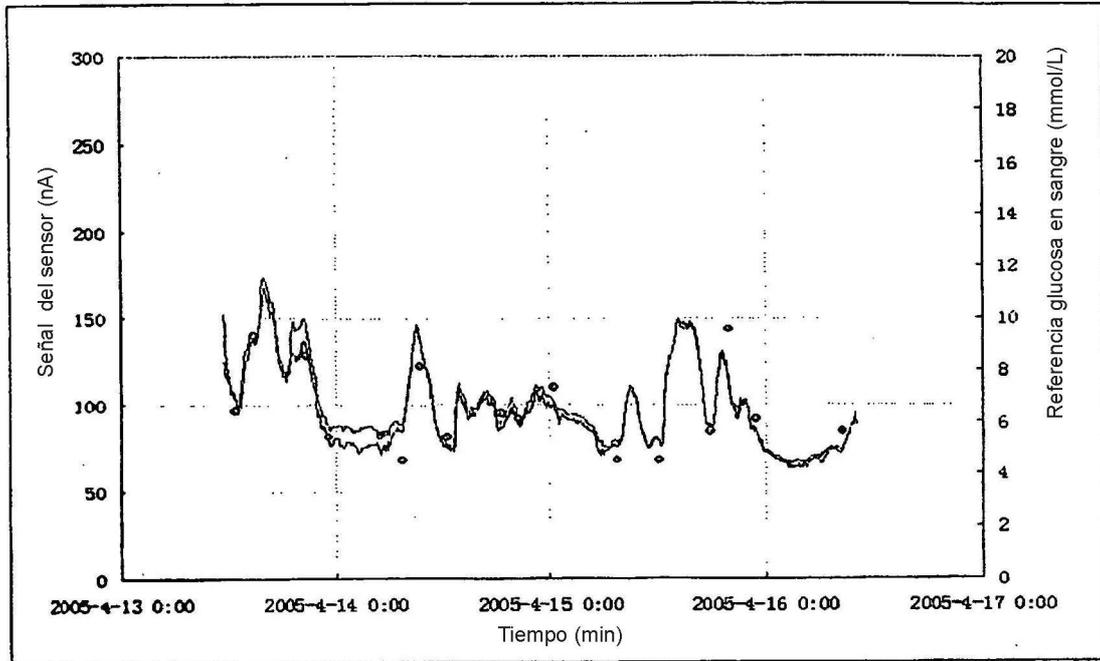


Figura 4