

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 450**

51 Int. Cl.:

A61B 5/1473 (2006.01)

B29C 39/00 (2006.01)

B29C 39/02 (2006.01)

B29D 23/00 (2006.01)

G01N 21/77 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2008** **E 08165703 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014** **EP 2174586**

54 Título: **Elemento sensor implantable**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.03.2015

73 Titular/es:

EYESENSE AG (100.0%)
ELISABETHENSTRASSE 3
4051 BASEL, CH

72 Inventor/es:

MÜLLER, ACHIM y
HERBRECHTSMEIER, PETER

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 530 450 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

Elemento sensor implantable

La invención se refiere a un procedimiento para producir un elemento sensor. Asimismo, se da a conocer también un elemento sensor para detectar al menos un analito en un líquido corporal o en un tejido corporal. Además, se da a conocer también una disposición de sensor que comprende un elemento sensor según la invención y un detector óptico. Elementos sensores, disposiciones sensoras y procedimientos de este tipo se utilizan en particular para determinar al menos una concentración de metabolito en un líquido corporal y/o en un tejido corporal. Metabolitos de este tipo pueden comprender, por ejemplo, aunque no exclusivamente, glucosa en sangre, lactato, colesterol u otros tipos de analitos o metabolitos. Sin embargo, de manera alternativa o adicional, el elemento sensor o la disposición sensora se puede utilizar también en otros ámbitos de la analítica, por ejemplo, en el ámbito de la analítica química, en particular en la analítica in situ, en la vigilancia de procesos o en ámbitos similares.

Sistemas convencionales para determinar concentraciones de analito o de metabolito se basan en muchos casos en la generación de una muestra de un líquido corporal tal como, por ejemplo, de una gota de sangre, que a continuación se examina mediante un aparato de medición adecuado para determinar su contenido de analito. A este respecto se pueden utilizar, por ejemplo, procedimientos de medición ópticos y/o electroquímicos.

Para reducir las molestias relacionadas con la generación frecuente de muestras de sangre de los pacientes se han desarrollado diferentes tecnologías no invasivas o mínimamente invasivas para medir concentraciones de analito. A continuación se entra a este respecto en la determinación de la concentración de glucosa en sangre sin limitar el alcance de protección de la invención, pudiendo detectarse, sin embargo, naturalmente de manera alternativa o adicional también otros tipos de analitos o metabolitos.

Las tecnologías invasivas para determinar la concentración de analito se basan habitualmente en sensores que se pueden implementar en un tejido corporal y/o en un líquido corporal que pueden determinar de manera óptica y/o electroquímica la concentración de analito.

Sistemas ópticos utilizan a este respecto por regla general al menos un material sensor que en presencia de uno o varios analitos determinados cambia al menos una propiedad ópticamente medible. Esta propiedad ópticamente medible puede estar configurada de las maneras más diferentes, siendo conocidos muchos procedimientos, materiales sensores y dispositivos de medición diferentes por el estado de la técnica. Todos estos materiales sensores conocidos se pueden utilizar básicamente también en el marco de la presente invención.

Así, por ejemplo, el documento WO 01/13783 describe un sensor ocular para glucosa que está configurado como lente oftálmico. El sensor ocular comprende como material sensor un receptor de glucosa que está marcado con una primera marca fluorescente, y una porción competidora de glucosa que está marcada con una segunda marca fluorescente ("Donor"). Las dos marcas fluorescentes están elegidas de modo que, cuando la porción competidora está ligada al receptor, la fluorescencia de la segunda marca fluorescente se elimina debido a una transferencia de energía de fluorescencia resonante (extinción). Mediante una vigilancia del cambio de la intensidad de fluorescencia en caso de una longitud de onda alrededor del máximo de fluorescencia de la marca fluorescente extinguiible se puede medir la parte de la porción competidora fluorescentemente marcadas que se ha desplazado por la glucosa. De este modo se puede determinar la concentración de glucosa en el fluido ocular. La medición, a su vez, se puede usar para concluir a partir de ello la concentración de glucosa en sangre. También son concebibles y familiares para el experto en la técnica otros tipos de detección, por ejemplo, una detección de fluorescencia de la primera marca fluorescente.

El documento WO 02/087429 describe un fotómetro de fluorescencia mediante el que se pueden determinar concentraciones de glucosa en sangre mediante una medición de las concentraciones de glucosa en el fluido ocular. El dispositivo representado es capaz de medir al mismo tiempo dos intensidades de fluorescencia en caso de diferentes longitudes de onda.

Sin embargo, un desafío en el uso de sistemas de detección ópticos mediante un material sensor óptico en sensores implantados consiste naturalmente siempre en conducir señales ópticas desde un aparato de medición hacia el material sensor y/o en el sentido inverso, es decir, desde el material sensor hacia el aparato de medición. En los dispositivos descritos en el documento WO 01/13783 y en el documento WO 02/087429, esta problemática desempeña un papel secundario, ya que las capas de tejido que cubren el sensor implantado son por regla general transparentes en la zona ocular y, por tanto, posibilitan un acoplamiento o desacoplamiento de señales luminosas. Sin embargo, el desafío técnico del acoplamiento óptico aumenta cuando se implantan sensores en partes no transparentes de la piel. Por tanto, la presente invención no está limitada al uso en la zona ocular sino incluye también la posibilidad de una implantación en zonas corporales en las que el sensor implantado está cubierto por partes de tejido no transparentes.

Para evitar la problemática descrita del acoplamiento óptico son conocidos diferentes sistemas por el estado de la técnica. Así, por ejemplo, el documento WO 2005/054831 A1 describe un elemento sensor para determinar una concentración de glucosa en el que se utiliza una guía de ondas óptica. En el extremo distal de la guía de ondas se aplica un elemento sensor sobre la misma que comprende una proteína aglutinante que puede ligar con al menos un

analito objetivo. El elemento sensor comprende además al menos un grupo de reporteros que está sujeto a un cambio de luminiscencia cuando cambian las concentraciones de analito. Opcionalmente, el elemento sensor comprende grupos de referencia con propiedades de luminiscencia que fundamentalmente no cambian cuando cambian las concentraciones de analito.

- 5 En D. Meadows y J. S. Schultz: *Fiber-optic biosensors based on fluorescence energy transfer*, Talanta, tomo 35, n° 2, páginas 145-150, 1988 se describe un método bioquímico para realizar una detección para determinar glucosa que se basa en una transferencia de energía de fluorescencia. Entre otras cosas se propone a este respecto utilizar fibras ópticas para realizar un acoplamiento en un elemento sensor. El elemento sensor comprende una fibra de diálisis hueca a través de la que puede difundir el analito a detectar, en este caso glucosa, para llegar al material sensor que se encuentra en el interior de la fibra de diálisis.

10 El documento US 7.226.414 B2 describe un dispositivo sensor de glucosa para la implantación dentro del tejido subcutáneo de un cuerpo animal. Un material sensor está dispuesto en una primera cámara, pudiendo entrar glucosa desde el tejido corporal en la primera cámara. El elemento sensor comprende además una cámara de referencia con una solución de referencia. Para acoplar un aparato de lectura se propone de nuevo el uso de fibras ópticas que conectan un aparato de detección con las cámaras.

15 En el documento US 2007/0122829 A1 se proponen un sistema, un dispositivo y un procedimiento para medir la concentración de un analito en un líquido o en una matriz. Se propone un ligante termodinámicamente estabilizado, que enlaza analitos. También en este caso se propone de nuevo el uso de una guía de luz independiente acoplada a un elemento sensor en forma de una fibra que conecta un aparato de detección con un elemento sensor implantado.

20 Sin embargo, con excepción de los materiales sensores dados a conocer que, por ejemplo, también se pueden utilizar en el marco de la presente invención, el documento WO 2005/054831 A1, la publicación de D. Meadows *et al.*, el documento US 7.226.414 B2 y el documento US 2007/0122829 A1 tienen inconvenientes considerables en la práctica. Así, un inconveniente considerable consiste en particular en la fabricación complicada de elementos sensores de este tipo, ya que en primer lugar se debe fabricar el verdadero elemento sensor, éste se debe conectar entonces con una fibra óptica correspondiente para implantar a continuación esta disposición. Dado que fibras ópticas tienen en la práctica una sensibilidad considerable frente a cargas mecánicas se puede dar el caso además que en la implantación se dañen las guías de luz ópticas, por lo que se altera o incluso se impide la funcionalidad de los elementos sensores. Además, para retirar los elementos sensores incluyendo las fibras ópticas son necesarias en parte intervenciones considerables en el tejido corporal, ya que una extracción de la fibra óptica del tejido corporal provoca por regla general una separación del elemento sensor de la fibra óptica.

El objetivo de la presente invención es por tanto proporcionar un procedimiento para fabricar un elemento sensor que evite los inconvenientes anteriormente descritos de elementos sensor y procedimientos conocidos. En particular, el elemento sensor debe posibilitar un acoplamiento fiable y mecánicamente estable de un detector óptico, debiendo garantizarse al mismo tiempo una implantación lo menos dolorosa y lo más rápida posible.

- 35 Este objetivo se consigue mediante la invención con las características de la reivindicación independiente 1. Perfeccionamientos ventajosos de la invención, que pueden estar realizados individualmente o también en combinación, están identificados en las reivindicaciones dependientes.

Se propone un elemento sensor para detectar al menos un analito en un líquido corporal o en un tejido corporal que se puede utilizar en particular para determinar al menos una concentración de metabolito en un líquido corporal. Como posibles ejemplos de analito se puede hacer referencia a la descripción anterior del estado de la técnica. Por el término "detectar" se puede entender a este respecto una determinación cuantitativa y/o cualitativa de una concentración de analito, es decir, una determinación de la cantidad y/o concentración del analito en el líquido corporal y/o la respuesta a la cuestión de si el analito está realmente contenido en el líquido corporal.

45 El elemento sensor comprende un cuerpo moldeado implantable de una sola pieza. Por "implantable" se debe entender a este respecto que el cuerpo moldeado está fabricado fundamentalmente a partir de materiales biocompatibles y/o tiene un revestimiento biocompatible de modo que este cuerpo moldeado puede permanecer durante un tiempo largo (por ejemplo, durante varios días y/o varias semanas) en el estado implantado en un tejido corporal sin provocar reacciones de repulsión y/o inflamaciones y/o intoxicaciones del tejido corporal. Por "de una sola pieza" se debe entender a este respecto que el cuerpo moldeado está configurado fundamentalmente como una pieza moldeada individual que tampoco se descompone bajo una carga mecánica (por ejemplo, cargas de presión y/o tracción habituales que aparecen en la implantación o retirada del elemento sensor del tejido corporal. En particular, el término "de una sola pieza" puede incluir también que la pieza moldeada se pueda fabricar en una etapa de trabajo individual. En particular, una región sensora y una pieza de acoplamiento no se deben separar una de la otra en el caso de cargas de este tipo, tal como se describe a continuación.

55 El cuerpo moldeado puede tener en total en particular un aspecto alargado, es decir, un aspecto con una longitud que es mayor que el diámetro del cuerpo moldeado. Por ejemplo, el cuerpo moldeado puede tener un aspecto cilíndrico con una sección transversal redonda o poligonal. En total, el cuerpo moldeado debería tener una longitud que corresponda al menos aproximadamente al grosor sumado de la dermis y la epidermis, de modo que, en caso

de un elemento sensor implantado, el extremo sensor está dispuesto en las capas de dermis inferiores o en las capas de la hiperdermis (subcutis) para detectar allí el analito.

La región sensora comprende al menos un material sensor que en presencia del analito cambia al menos una propiedad ópticamente medible. El material sensor está configurado a este respecto de modo que este sensor reacciona de manera sensitiva frente al al menos un analito a detectar. Preferiblemente, esta propiedad sensora es específica del analito a detectar. A este respecto se pueden utilizar diferentes principios de detección tal como es conocido por el estado de la técnica anteriormente descrito. Por ejemplo, el analito puede reaccionar químicamente con el material sensor (por ejemplo, formar un enlace covalente, un enlace complejo o un enlace similar), pudiendo detectarse este enlace, por ejemplo, debido a un cambio de propiedades de fluorescencia y/o propiedades de color del analito y/o del material sensor y/o del enlace del material sensor y del analito. También son posibles enlaces sueltos, por ejemplo, enlaces físicos y/o aproximaciones de material sensor y analito que, por ejemplo, se pueden detectar a su vez de manera espectroscópica. Sin embargo, en cualquier caso, el material sensor está configurado de modo que cambia al menos una propiedad física y/o química ópticamente detectable del implante cuando cambia la concentración de analito en el entorno del elemento sensor o cuando en el entorno del elemento sensor existe un analito.

Para el acoplamiento o desacoplamiento de luz de la región sensora, el cuerpo moldeado tiene además al menos una pieza de acoplamiento ópticamente transparente. Esta pieza de acoplamiento, que está configurada de manera espacialmente separada de la región sensora aunque en una sola pieza con ésta de modo que forma una pieza moldeada, está configurada para transmitir radiación electromagnética en al menos un intervalo espectral entre la región sensora y el extremo de acoplamiento. A diferencia de las fibras ópticas conocidas por el estado de la técnica, mediante las que se realiza un acoplamiento en los elementos sensores implantados, se propone por tanto en el marco de la presente invención conectar la pieza de acoplamiento en una sola pieza con la región sensora. De este modo se garantiza una estabilidad mecánica elevada, ya que en particular en el punto de conexión entre la pieza de acoplamiento y la región sensora ahora ya no existen conexiones que se puedan eliminar bajo cargas de tracción que en caso de una implantación o en caso de una retirada del elemento sensor de un tejido podrían conducir a una destrucción del elemento sensor.

Además, la pieza de acoplamiento no tiene que estar configurada necesariamente como "guía de ondas óptica" en el sentido clásico sino, por ejemplo, puede representar sólo una "ventana" mediante la que se puede realizar un acoplamiento óptico en la región sensora. En el estado implantado, en particular el extremo de acoplamiento de la pieza de acoplamiento aún puede estar dispuesto por debajo de la capa cutánea más superior de modo que se puede realizar un acoplamiento óptico a través de esta capa cutánea más superior, que aún es en gran parte transparente (al menos en el intervalo espectral visible, infrarrojo y/o ultravioleta). Se puede prescindir en gran parte de propiedades de guía de ondas óptica tal como en particular propiedades de guías de ondas ópticas con un núcleo y una envoltura para la adaptación del índice de refracción o de fibras multimodales.

Esta configuración en una sola pieza entre el cuerpo moldeado y la región sensora se realiza según la invención porque el cuerpo moldeado tiene en la región sensora al menos un material de matriz ópticamente transparente. El material de matriz se elige de modo que el al menos un analito a detectar puede difundir al menos en parte a través del material de matriz hacia el material sensor empotrado en el material de matriz. Sin embargo, al mismo tiempo, también está formada la pieza de acoplamiento al menos en parte por el material de matriz. De este modo se garantiza la configuración en una sola pieza anteriormente descrita del cuerpo moldeado, ya que la región sensora y la pieza de acoplamiento se diferencian ahora fundamentalmente sólo porque en la región sensora está empotrado el material sensor, mientras que, preferiblemente, la pieza de acoplamiento es fundamentalmente libre de material sensor.

Por un material de matriz se puede entender a este respecto un material monofásico, esto es, un material que tiene propiedades homogéneas tanto de manera macroscópica como de manera microscópica, por ejemplo, un material que tiene un elemento base individual en una forma reticulada. Sin embargo, de manera alternativa, el material de matriz también puede estar configurado como material polifásico, esto es, como material que, por ejemplo, está configurado de manera fundamentalmente homogénea a nivel macroscópico pero tiene múltiples fases a nivel microscópico. Como ejemplo de un sistema polifásico, microscópicamente heterogéneo de este tipo cabe mencionar hidrogeles de silicona en los que la fase de hidrogel es sólo una de varias fases que existen unas al lado de otras. Sin embargo, de manera alternativa o adicional se pueden utilizar también otros materiales de matriz, por ejemplo, copolímeros estadísticos, esto es, copolímeros en los que dos o varios elementos base diferentes siguen en un orden estadístico unos a otros. También copolímeros estadísticos de este tipo constituyen habitualmente fases homogéneas.

La pieza de acoplamiento y la región sensora se pueden fabricar en particular mediante un endurecimiento al menos en gran parte simultáneo del material de matriz y/o de un precursor del material de matriz en la región sensora y en la zona de la pieza de acoplamiento. Por un precursor se debe entender a este respecto cualquier producto de partida o producto intermedio que por sí solo o incluyendo sustancias adicionales puede formar el material de matriz mediante una reacción química o también mediante una transición de fase. El material sensor se puede inmovilizar en el material de matriz en particular mediante un empotramiento adecuado y/o un enlace químico para evitar una difusión del material sensor al interior del tejido corporal circundante, al menos durante los tiempos habituales

durante los que el elemento sensor está implantado en el tejido corporal. En particular, el elemento sensor puede estar empotrado al menos en parte en micropartículas o nanopartículas, en particular en microcápsulas o nanocápsulas.

- Además, es preferible cuando el material de matriz en la región sensora esté directamente en contacto con el líquido corporal y/o el tejido corporal en el estado implantado del elemento sensor. Para este fin, en particular se puede prescindir de una envoltura del material de matriz en la zona del elemento sensor. Además, se puede prescindir de membranas costosas como, por ejemplo, las membranas de diálisis conocidas por el estado de la técnica.

- Tal como se describió anteriormente, la pieza de acoplamiento puede estar configurada en particular como pieza de acoplamiento alargada con un índice de refracción fundamentalmente homogéneo. Por "alargada" se puede entender a este respecto una relación entre la longitud y el diámetro que se sitúa al menos en 2, preferiblemente en 5 y, de manera especialmente preferible, en un factor de aproximadamente 10 o superior. El diámetro se puede situar, por ejemplo, en el intervalo entre 100 micrómetros y 1 milímetro, en particular en el intervalo entre 200 micrómetros y 500 micrómetros. La longitud se puede situar, por ejemplo, en el intervalo entre uno y 8 milímetros, preferiblemente en el intervalo entre 2 y 5 milímetros. La relación entre el diámetro y la longitud se sitúa, preferiblemente, en el intervalo entre 1:5 y 1:20, en particular en aproximadamente 1:10. Las medidas y dimensiones exactas del elemento sensor se pueden adaptar en particular también al punto de implantación del elemento sensor.

- El material de matriz puede comprender al menos un plástico reticulable, en particular un plástico reticulable biocompatible en una forma reticulada. El plástico reticulable puede comprender preferiblemente un hidrogel, ya que este material ya ha demostrado múltiples veces sus buenas cualidades de procesamiento y su biocompatibilidad excelente en particular en el ámbito de los implantes oftálmicos. Sin embargo, de manera alternativa o adicional se pueden utilizar ventajosamente también, por ejemplo, un polimetilmetacrilato y/o un policarbonato y/o un poliestireno y/o una silicona o combinaciones de dichos y/u otros materiales.

- El plástico reticulable puede estar fabricado en particular mediante el uso de al menos un polímero Nelfilcon. Polímeros de este tipo se representan, por ejemplo, en el documento EP 807 265 B1 o en el documento EP 790 258 B1. A este respecto se trata de polivinilacetatos reticulables o reticulados o de un derivado reticulable del polivinilacetato, alcoholes polivinílicos reticulables o de un derivado reticulable del alcohol polivinílico. Además se pueden utilizar también polímeros reticulables a base de polietilenglicol, en particular a base de al menos uno de los siguientes polímeros: bis(acrililo-polietilenglicol, bis(acrilamido-polietilenglicol, un poliuretano a base de polietilenglicol, un bis- o tris-isocianato, un acrililo-isocianato, un polímero reticulable a base de copolímeros de hidrogel de silicona reticulables, en particular a base de co-policondensados a partir de bis-aminodimetilsiloxanos y/o di- y/o triisocianatos y/o acrililo-isocianatos hidrófilos. De nuevo de manera alternativa o adicional se pueden utilizar también polímeros telequéricos (telequéricos) y/o polímeros hidrófilos multivalentes, esto es, polímeros hidrófilos con grupos terminales reticulables como, por ejemplo, grupos acrílicos y/o de acrilamida. Como monómeros de partida hidrófilos entran en consideración, por ejemplo, una o varias de las siguientes unidades de monómero: vinilpirrolidona, hidroxietilmetacrilato, hidroxietilacrilato, dimetilacrilamida, acrilamida, ácido acrílico. Telequéricos y polímeros multivalentes se pueden fabricar, por ejemplo, mediante las polimerizaciones vivas habituales o mediante el uso de reactivos de transferencia de cadena funcionales.

- Tal como se expuso anteriormente, es especialmente preferible cuando el cuerpo moldeado esté directamente en contacto con el tejido corporal. Esto significa que se puede prescindir de una envoltura del cuerpo moldeado, en particular en la región sensora y/o también en la zona del elemento de acoplamiento. Sin embargo, si es necesario, el cuerpo moldeado se puede proveer aun así de un revestimiento, en particular de un revestimiento biocompatible. En particular se puede utilizar para ello un revestimiento de múltiples capas (por ejemplo, según un procedimiento capa por capa) y/o un revestimiento de plasma.

- Dado que el cuerpo moldeado se implanta en un tejido corporal, el cuerpo moldeado puede comprender además al menos un principio activo que favorece la curación. Este principio activo que favorece la curación, a su vez, puede estar dispuesto en un revestimiento alrededor del cuerpo moldeado y/o dentro del propio cuerpo moldeado. A este respecto, el principio activo que favorece la curación debería estar dispuesto de tal modo en y/o sobre el cuerpo moldeado que éste puede difundir en el tejido corporal circundante para acelerar allí la curación. El principio activo que favorece la curación puede comprender, por ejemplo, una cortisona y/o un derivado de cortisona, en particular dexametasona. Sin embargo, evidentemente se pueden utilizar también otros principios activos que favorezcan la curación. El principio activo que favorece la curación puede tener en particular el efecto de que se forme rápidamente una capa de tejido completamente cerrada por encima del elemento sensor tras la implantación, a diferencia de elementos sensores convencionales que, por regla general, sobresalen de las capas de tejido.

- El elemento sensor descrito tiene una pluralidad de ventajas con respecto al estado de la técnica. Así, el elemento sensor está configurado de modo que una parte del cuerpo moldeado está configurada como región sensora, mientras que la otra parte, el elemento de acoplamiento, puede servir como "ventana" transparente para una medición óptica de una señal sensora. En particular, biosensores, cuyo cambio específico del analito se lee mediante mediciones ópticas, tienen a menudo el inconveniente en el caso de una aplicación por debajo de la piel que la piel absorba mucho en el intervalo del espectro visible y además tenga una gran dispersión difusa. Sin embargo, la absorción y la dispersión conducen a pérdidas de intensidad elevadas y a artefactos cuyo origen se

encuentra en el comportamiento de dispersión que varía de la piel. Ambos efectos dificultan mediciones precisas con sensores ópticos por debajo de la piel. Para mayor gravedad hay que añadir que sensores para la medición de metabolitos se tienen que insertar habitualmente por debajo de la piel en capas cutáneas relativamente profundas que tengan una irrigación sanguínea buena. Sin embargo, por este motivo no es posible un uso en las capas cutáneas más superiores.

En cambio, en el elemento sensor dado a conocer se utiliza una "estructura de capas" en la que la región sensor se puede disponer en capas cutáneas profundas. La pieza de acoplamiento dispuesta por encima, que no tiene que ser una guía de ondas óptica en el sentido clásico, sirve entonces ya sólo para formar una "ventana" ópticamente transparente hacia la superficie cutánea o hasta poco por debajo de la superficie cutánea. Esta parte transparente de la pieza de acoplamiento sirve para retransmitir de manera inalterada la luz. A este respecto, esta pieza de acoplamiento no tiene que tener necesariamente un núcleo con un índice de refracción elevado y una envoltura con un índice de refracción menor tal como en el caso de un conductor de luz clásico, sino puede ser un material transparente homogéneo. Una estructura de envoltura y núcleo no es necesaria debido a la longitud reducida del implante.

En la región sensora pueden estar empotrados, adicionalmente del al menos un material sensor, uno o varios materiales de referencia en el material de matriz. En particular se puede tratar a este respecto de nuevo de partículas de referencia, siendo posibles sin embargo también otros tipos de materiales de referencia, por ejemplo, moléculas de referencia o similares. Este material de referencia se debe elegir de modo que éste tenga al menos una propiedad ópticamente medible (por ejemplo, de nuevo una propiedad de luminiscencia y/o de fluorescencia, un color o similares) que tampoco cambia fundamentalmente en presencia del al menos un analito. De este modo se pueden realizar, por ejemplo, mediante la medición de la propiedad óptica del material de referencia, calibrados y/o mediciones de compensación, por ejemplo, para eliminar oscilaciones de intensidad de una fuente de luz y/o influencias ambientales de las partes cutáneas en la medición. El material de referencia, por ejemplo, puede estar inmovilizado en el material de matriz. A su vez, por ejemplo, el material de referencia puede estar introducido en forma de micropartículas o nanopartículas en el material de matriz, en forma de microcápsulas o nanocápsulas y/o puede estar ligado químicamente al material de matriz.

El elemento sensor en una de las formas de realización anteriormente descritas se puede utilizar en particular en el marco de una disposición sensor. Una disposición sensor de este tipo comprende al menos un elemento sensor según una o varias de las formas de realización anteriormente descritas. Además, la disposición sensora comprende al menos un detector óptico, estando el detector diseñado para realizar un acoplamiento óptico en el extremo de acoplamiento del elemento sensor en caso de un elemento sensor implantado en un tejido corporal y medir la al menos una propiedad ópticamente medible del material sensor.

Para este fin, el detector, por ejemplo, puede comprender un detector para rayos electromagnéticos, por ejemplo, un fotodiodo, una fotocélula u otro tipo de detector para rayos electromagnéticos. Además, pueden estar previstos uno o varios dispositivos para la separación espectral, por ejemplo, rejillas, filtros, espejos dicróicos o dispositivos similares. Además de un detector de este tipo, la disposición sensora puede comprender además, según el tipo de la propiedad óptica a detectar del material sensor y/o del material de referencia, también una fuente de radiación para la generación de rayos electromagnéticos y para el acoplamiento de estos rayos en el extremo de acoplamiento del elemento sensor. Por ejemplo, para este fin pueden estar previstos diodos emisores de luz, lámparas incandescentes, lámparas de descarga de gas u otros tipos de fuentes de luz. De este modo, por ejemplo, se puede excitar una fluorescencia y/o luminiscencia en el material sensor y/o en el material de referencia. Si sólo se mide un cambio de color, entonces, de manera alternativa o adicional también se puede prescindir de una irradiación de luz de excitación. Además, opcionalmente pueden estar previstos detectores independientes y/o fuentes de luz independientes para la medición del material de referencia de modo que la propiedad óptica del material sensor y la propiedad óptica del material de referencia se pueden detectar por separado. Sin embargo, también es posible una combinación en parte o completa de los componentes necesarios para la medición.

Tal como se describió anteriormente, a diferencia de las disposiciones sensoras conocidas por el estado de la técnica que utilizan fibras ópticas, no es necesario en el elemento sensor propuesto acoplar la pieza de acoplamiento directamente en el detector óptico o en un dispositivo de detección que aloja el detector óptico y/o una o varias fuentes. Así, el detector óptico y el elemento sensor o el extremo de acoplamiento del elemento sensor también pueden estar separados entre sí por al menos una capa cutánea o capa de tejido. La pieza de acoplamiento proporciona sólo una "ventana" ancha a través de la que se puede "observar" la región sensora. Es posible un recubrimiento ligero de la superficie del elemento sensor por tejido – a diferencia de fibras ópticas.

La disposición sensora puede estar configurada por tanto de modo que ésta incluye, de manera espacialmente separada, el elemento sensor y el detector o un dispositivo de detección que comprende el detector y, dado el caso, una o varias fuentes de radiación. Además, en particular dentro del dispositivo de detección, pueden estar previstos elementos adicionales como, por ejemplo, elementos para evaluar la medición como, por ejemplo, uno o varios elementos de entrada y salida, uno o varios aparatos de procesamiento de datos (por ejemplo, microprocesadores), memorias volátiles y/o no volátiles o elementos adicionales. También pueden estar previstos uno o varios sistemas de alimentación de energía y/o dispositivos para acoplar un sistema de alimentación de energía externa al dispositivo de detección.

Además del elemento sensor anteriormente descrito y de la disposición sensora en una de las formas de realización representadas se propone además un procedimiento para fabricar un elemento sensor para detectar al menos un analito en un líquido corporal o en un tejido corporal. En particular, el procedimiento propuesto se puede usar para fabricar un elemento sensor según una de las formas de realización anteriormente descritas de modo que se puede hacer referencia en gran parte a la descripción anterior para posibles definiciones y formas de realización preferidas del elemento sensor.

En el procedimiento según la invención se introduce un primer líquido de prepolímero con al menos un primer prepolímero endurecible en una cánula para fabricar una pieza de acoplamiento ópticamente transparente. Por un "líquido de prepolímero" se debe entender a este respecto cualquier líquido (es decir, por ejemplo, una solución y/o emulsión y/o suspensión) que, por ejemplo, se pueda endurecer mediante una reacción química y/o un cambio de fase. Por ejemplo, el líquido de prepolímero puede comprender el al menos un precursor anteriormente descrito, pudiendo comprender los líquidos de prepolímero precursores diferentes o también idénticos. Por "endurecimiento" se debe entender a este respecto un cambio de un estado líquido a un estado sólido, pudiendo realizarse este cambio sin embargo también sólo en parte, de modo que también tras el endurecimiento puede existir aún cierta deformabilidad del prepolímero endurecido. En particular, el proceso de endurecimiento puede ser iniciable, por ejemplo, mediante tipos térmicos, químicos, fotoquímicos u otros tipos de iniciaciones.

Además se introduce un segundo líquido de prepolímero con al menos un segundo prepolímero endurecible en la cánula para fabricar una región sensora. Esta etapa de procedimiento se puede realizar antes o después de la etapa de procedimiento anteriormente descrita de la introducción del primer líquido de prepolímero, o también al mismo tiempo. El segundo líquido de prepolímero puede ser diferente al primer líquido de prepolímero, aunque también puede ser completa o parcialmente idéntico al primer líquido de prepolímero. En este último caso, por ejemplo, también se pueden combinar las etapas de procedimiento de la introducción de los líquidos de prepolímero en la cánula para formar una etapa de procedimiento individual. Sin embargo, entonces es necesaria una introducción independiente del material sensor en el segundo líquido de prepolímero o en la zona del líquido de prepolímero que forma la región sensora, por ejemplo, mediante una difusión subsiguiente al interior. En este caso, el "primer" líquido de prepolímero y el "segundo" líquido de prepolímero se diferencian sólo posteriormente por su función, concretamente una vez que la pieza de acoplamiento y la región sensora estén configuradas.

Además, al menos un material sensor se introduce en el segundo líquido de prepolímero, cambiando el material sensor en presencia del analito al menos una propiedad ópticamente medible. La introducción del material sensor se puede realizar antes o también después de la introducción del líquido de prepolímero en la cánula. Así, por ejemplo, el material sensor se puede introducir antes de una introducción a presión y/o una introducción por aspiración del segundo líquido de prepolímero en la cánula y/o también se puede realizar posteriormente, es decir, después de que el segundo líquido de prepolímero ya se encuentre en la cánula, una introducción del material sensor en el segundo líquido de prepolímero, por ejemplo, mediante una difusión al interior. Con respecto a las posibles configuraciones del material sensor se puede hacer referencia en gran parte a la descripción anterior.

A continuación, el primer líquido de prepolímero y el segundo líquido de prepolímero se reticulan de modo que se produce un cuerpo moldeado con un extremo sensor y un extremo de acoplamiento.

Con respecto a las posibles configuraciones del líquido de prepolímero se puede hacer referencia en gran parte a la descripción anterior de modo que en particular se pueden utilizar los plásticos o materiales reticulables anteriormente representados para el primer prepolímero o el segundo prepolímero. Tal como se explicó anteriormente, es especialmente preferible el uso de hidrogel, ya que cuerpos moldeados de hidrogel se pueden fabricar de manera especialmente sencilla mediante un llenado sucesivo de soluciones de prepolímero en una cánula adecuada. Debido a la alta viscosidad y la sección transversal de cánula reducida, los dos líquidos de prepolímero no se mezclan a este respecto, y las soluciones de polímero para la pieza de acoplamiento y la región sensora están presentes preferiblemente por capas y de manera separada entre sí en la cánula. Los líquidos de prepolímero se pueden reticular ahora en la cánula (por ejemplo, de manera fotoquímica en una cánula de vidrio y/o de manera térmica, por ejemplo, en una cánula de acero) y, a continuación, se pueden inyectar con la cánula en la piel. Esta inyección se puede realizar, por ejemplo, pinchando la cánula en una zona cutánea, expulsándose el implante de la cánula en caso de retraer lentamente la cánula de la zona cutánea. Una solución alternativa consiste en endurecer directamente los líquidos de prepolímero en la inyección, por ejemplo, mediante el uso de luz ultravioleta. En general, el endurecimiento o la reticulación se pueden realizar de manera fotoquímica, en particular mediante luz ultravioleta, de manera térmica o de otra manera.

Tal como se describió anteriormente, como primer y/o segundo líquido de prepolímero son adecuados en particular un polímero Nelfilcon, un polivinilacetato reticulable o un derivado reticulable del polivinilacetato, un alcohol polivinílico reticulable o un derivado reticulable del alcohol polivinílico. Ejemplos de derivados de PVA reticulables de este tipo se representan en el documento EP 641 806 B1, en el documento EP 790 258 B1 o en el documento EP 807 265 B1. También son posibles otros prepolímeros reticulables como, por ejemplo, a base de polietilenglicol (por ejemplo, bis-acrilato-PEG, bis-acrilamido-PEG, poliuretanos a partir de PEG, bis- o tris-isocianatos y acrilato-isocianatos) o a base de copolímeros de hidrogel de silicona reticulables (co-policondensados a partir de bis-aminodimetilsiloxanos y di- o triisocianatos y acrilato-isocianatos hidrófilos). También es posible una mezcla de diferentes prepolímeros para la parte transparente y la parte sensora.

Es especialmente preferible cuando el primer prepolímero endurecible y el segundo prepolímero endurecible sean al menos en parte químicamente idénticos y en particular comprendan un material de matriz endurecible común. De este modo se pueden fabricar en particular los elementos sensores anteriormente descritos con el material de matriz común para la pieza de acoplamiento transparente y la región sensora. Sin embargo, también se pueden fabricar formas de realización con diferentes prepolímeros o materiales de matriz para la pieza de acoplamiento y la región sensora mediante el procedimiento propuesto.

En particular en el estado endurecido, el cuerpo moldeado puede corresponder, con respecto a su forma exterior, al menos en parte a la forma del lumen interior de la cánula. Esto se puede realizar en particular porque el endurecimiento se realiza totalmente o en parte dentro de la cánula, por ejemplo, dentro de una cánula transparente en caso de un endurecimiento fotoquímico (por ejemplo, una irradiación con luz ultravioleta) o una cánula térmicamente conductora (por ejemplo, una cánula de acero) en caso de una iniciación térmica del proceso de endurecimiento. De este modo se puede relacionar el endurecimiento al mismo tiempo con una conformación. La reticulación o el endurecimiento se pueden realizar totalmente o en parte dentro de la cánula o fuera de la cánula.

Para introducir los líquidos de prepolímero en la cánula se pueden utilizar diferentes técnicas. Así, en particular se puede realizar una introducción por aspiración mediante presión negativa y/o una introducción a presión mediante sobrepresión desde al menos una reserva de prepolímeros en la cánula.

A este respecto cabe señalar que por una "cánula" en el marco de la presente invención se entiende una estructura fundamentalmente tubular que tiene un lumen interior. Este lumen interior puede comprender una sección transversal constante y/o variable. Sin embargo, en lugar de un lumen interior individual se pueden utilizar también cánulas que tengan varios lúmenes interiores de modo que, por ejemplo, también se pueden configurar elementos sensores de múltiples capas. Así, la cánula puede comprender, por ejemplo, varios lúmenes dispuestos de manera anular unos alrededor de otros en los que, por ejemplo, se pueden alojar diferentes líquidos de prepolímero. También son concebibles disposiciones adyacentes de varios lúmenes anulares.

Tal como se describió anteriormente, es preferible en particular el uso de materiales de hidrogel, ya que materiales de este tipo tienen una biocompatibilidad especialmente buena y en particular también se pueden utilizar sin revestimiento. Sin embargo, también es posible prever adicionalmente un revestimiento. Un revestimiento de este tipo puede comprender, por ejemplo, al menos uno de los siguientes revestimientos:

- un revestimiento biocompatible, en particular un revestimiento de hidrogel;
- un revestimiento de múltiples capas;
- un revestimiento con al menos un principio activo que favorece la curación;
- un revestimiento con al menos un segundo material sensor que en presencia del analito cambia al menos una propiedad ópticamente medible.

Los revestimientos de este tipo se pueden aplicar mediante diferentes procedimientos. Especialmente preferibles son a este respecto procedimientos de sumersión, en particular procedimientos de sumersión con una siguiente etapa de reticulación para la reticulación del revestimiento, procedimientos de coextrusión mediante una cánula con al menos dos lúmenes de extrusión, utilizándose al menos un primer lumen de extrusión para la generación del revestimiento y al menos un segundo de los lúmenes de extrusión para la generación de la pieza de acoplamiento y/o de la región sensora. Sin embargo, también son concebibles otros procedimientos para la generación del revestimiento, por ejemplo, procedimientos de sumersión en la técnica LbL (*Layer-by-Layer*, capa por capa) y/o revestimientos de plasma. Antes de la aplicación del revestimiento se puede realizar además al menos una etapa de tratamiento previo para mejorar la adhesión del revestimiento sobre el cuerpo moldeado, por ejemplo, un tratamiento previo químico, térmico o fotoquímico.

Además del elemento sensor y del procedimiento para fabricar un elemento sensor se propone además un dispositivo para la generación de un elemento sensor. El dispositivo se puede utilizar en particular para la generación de un elemento sensor según uno o varios de los ejemplos de realización anteriormente descritos de modo que se puede hacer referencia de nuevo en gran parte a la descripción anterior y las posibilidades anteriores de las configuraciones. El dispositivo está diseñado para realizar un procedimiento según una de las reivindicaciones de procedimiento anteriores. Para este fin, el dispositivo tiene en cada caso medios para realizar las etapas de procedimiento individuales. A este respecto, las etapas de procedimiento individuales se pueden realizar de manera manual y/o también de manera parcialmente o completamente automática.

El dispositivo puede estar diseñado en particular no sólo para fabricar el elemento sensor sino también para implantar éste en un líquido corporal y/o en un tejido corporal. Para este fin, el dispositivo tiene al menos una cánula para atravesar una zona cutánea de un paciente. Para este fin, la cánula puede estar configurada, por ejemplo, con un extremo afilado, una punta, una zona de perforación o un dispositivo de perforación similar que pueda perforar y/o cortar la zona cutánea. Sin embargo, de manera alternativa también se podría realizar un corte independiente en una parte cutánea para introducir a continuación la cánula.

El dispositivo puede tener además al menos un dispositivo para ajustar y/o delimitar la profundidad de implantación. Por ejemplo, un dispositivo de este tipo para ajustar y/o delimitar la profundidad de implantación puede comprender

un tope de profundidad. Mediante un dispositivo de este tipo se puede garantizar siempre que la profundidad de implantación, de cuya uniformidad depende fundamentalmente la calidad del acoplamiento óptico, es uniforme o reproducible en todas las implantaciones.

Además, el dispositivo puede comprender al menos un depósito de reserva para alojar el primer líquido de prepolímero y/o el segundo líquido de prepolímero. Pueden estar previstos depósitos de reserva separados o comunes. Además, el dispositivo puede comprender al menos un dispositivo de presión para la generación de una sobrepresión y/o de una presión negativa para de este modo garantizar una introducción por aspiración y/o una introducción a presión de los líquidos de prepolímero primero y/o segundo en la cánula.

El dispositivo puede tener en particular al menos una válvula de entrada, estando la válvula de entrada conectada con una reserva de sustancias auxiliares. La reserva de sustancias auxiliares puede ser, por ejemplo, una solución salina u otro tipo de sustancia auxiliar fluida que, por ejemplo, puede servir para compensar presiones negativas dentro del depósito de reserva.

El dispositivo de presión puede comprender, por ejemplo, al menos un émbolo estacionario en una implantación, por ejemplo, un émbolo estacionario que está conectado con el al menos un depósito de reserva y/o con la al menos una cánula. Por "estacionario en una implantación" se entiende a este respecto un dispositivo en el que el dispositivo restante está dispuesto de manera móvil, por ejemplo, con respecto a una superficie cutánea, pero el propio émbolo se coloca de manera estacionaria con respecto a la superficie cutánea (por ejemplo, mediante un tope adecuado sobre la superficie cutánea). De este modo se puede generar, por ejemplo, en la introducción de la cánula, una presión negativa en un depósito de reserva para el al menos un prepolímero que se compensa mediante un flujo posterior del líquido auxiliar. Al extraer de nuevo la cánula de la zona cutánea se mueve entonces el depósito de reserva contra el émbolo estacionario, por lo que se produce una sobrepresión dentro del depósito de reserva. Mediante esta sobrepresión se puede expulsar entonces el implante configurado en la cánula al interior de la zona cutánea.

Este principio se puede generalizar en general porque el dispositivo puede estar diseñado para introducir una cánula en un tejido y, a continuación, volver a retirarla del tejido, expulsándose automáticamente un elemento sensor de la cánula al interior del tejido al retirar la cánula.

En particular para facilitar la retirada de la cánula de una parte cutánea, el dispositivo puede comprender además al menos un elemento de muelle de retroceso (por ejemplo, un muelle helicoidal, un muelle de hoja, un elemento elástico u otro tipo de elemento de muelle) que está diseñado para volver a retirar el dispositivo totalmente o en parte del líquido corporal y/o del tejido corporal tras un movimiento de implantación.

Tal como se describió anteriormente, la cánula puede estar configurada con una sección transversal constante o variable. Sin embargo, es especialmente preferible cuando la cánula tenga a una distancia previamente establecida con respecto a la punta de la cánula un estrechamiento (por ejemplo, una estrangulación y/o un estrechamiento, en particular un estrechamiento cónico). Un estrechamiento de este tipo se puede usar ventajosamente de diferente manera. Por un lado, un estrechamiento de este tipo, por ejemplo, en hasta un 1 por ciento, hasta un 10 por ciento o incluso hasta un 20 por ciento o más de la sección transversal de la cánula, constituye un "punto de rotura controlada" en la formación del elemento sensor en el que, por ejemplo, una solución de prepolímero en el estado endurecido o semiendurecido se separa de una solución de prepolímero situada por encima de la misma que está en contacto con un depósito de reserva. En este punto tiene lugar con una probabilidad elevada un desgarrado en la retirada de la cánula del tejido corporal.

Además, el estrechamiento también se puede usar en la retirada del implante del tejido, ya que mediante la cánula se puede aspirar el elemento sensor (y, dado el caso, líquido corporal circundante) hasta que la aguja o cánula de sección decreciente esté obstruida por el implante. A continuación, la cánula incluyendo el elemento sensor o el implante se puede volver a retirar de la piel. De este modo se pueden usar el mismo dispositivo y/o dispositivos similares tanto para la implantación como para la retirada del elemento sensor de la parte cutánea. Preferiblemente, la distancia entre la punta de la cánula y el estrechamiento es por tanto fundamentalmente idéntica a la longitud del elemento sensor implantado.

Detalles y características adicionales de la invención resultan de la siguiente descripción de ejemplos de realización preferidos en conexión con las reivindicaciones dependientes. A este respecto, las respectivas características pueden estar realizadas por sí solas o combinadas entre sí. La invención no está limitada a los ejemplos de realización. Los ejemplos de realización se representan de manera esquemática en las figuras. Los mismos números de referencia en las figuras individuales designan a este respecto elementos idénticos o con una función idéntica o que son correspondientes entre sí con respecto a sus funciones.

Muestran en cada caso:

- 55 La figura 1 un elemento sensor según la invención implantado en un tejido corporal;
- Las figuras 2A a 2F un procedimiento según la invención para fabricar un elemento sensor; y

Las figuras 3A a 3C un dispositivo según la invención para fabricar e implantar un elemento sensor.

En la figura 1 se representa un elemento sensor 110 según la invención en el estado implantado. El elemento sensor 110 tiene un cuerpo moldeado 112 de una sola pieza con un extremo sensor 114 y un extremo de acoplamiento 116. El cuerpo moldeado 112 está configurado en este ejemplo de realización como cuerpo moldeado de hidrogel continuo y comprende, por ejemplo, los materiales anteriormente descritos. El cuerpo moldeado 112 tiene en este ejemplo un aspecto fundamentalmente cilíndrico con un diámetro D de aproximadamente 200-500 micrómetros y una longitud total L de aproximadamente 2-5 milímetros. A este respecto, el elemento sensor 110 está dividido en una región sensora 118 que en el estado implantado está dirigido al interior del tejido, y una pieza de acoplamiento 120 transparente. La región sensora 118 tiene una longitud l_1 de aproximadamente 500 micrómetros. Dimensiones más grandes son, dado el caso, desventajosas, ya que en este caso los tiempos de reacción del elemento sensor 110 se vuelven demasiado largos debido a los trayectos de difusión largos. En la región sensora está empotrado un material sensor 122 en un material de matriz 124, estando el material de matriz 124 también contenido en la zona de la pieza de acoplamiento 120.

Además se representa que el elemento sensor 110 puede estar rodeado opcionalmente por un revestimiento 126, por ejemplo, un revestimiento biocompatible y/o un revestimiento con un principio activo que favorece la curación. Este revestimiento 126 se puede aplicar, por ejemplo, en un procedimiento LbL (*Layer-by-Layer*, capa por capa) o en un procedimiento de revestimiento de plasma.

Además se representa que la pieza de acoplamiento 120 transparente sirve como "ventana" para el desacoplamiento de una señal óptica 128. Esta señal óptica 128 puede comprender, por ejemplo, una luz emitida y/o reflejada del material sensor 122, pudiendo emitirse luz emitida, por ejemplo, en forma de luz fluorescente y/o luz luminiscente. Esta señal óptica 128 del material sensor 122 es sensitiva frente a la presencia de un analito en un tejido corporal 130 que rodea el extremo sensor 114. Además, en la región sensora 118 puede estar contenido, además del material sensor 122, un material de referencia 132 que también contribuye a la señal óptica 128 y que puede reflejar o emitir una componente de referencia de esta señal óptica 128. Además se representa en la figura 1 un rayo de excitación 134 opcional mediante el que, por ejemplo, se puede excitar de manera específica el material sensor 122 y/o el material de referencia 132. El requisito del uso de un rayo de excitación 134 de este tipo depende del tipo del material sensor 122 y/o del material de referencia 132 o del mecanismo de detección óptico utilizado para detectar el al menos un analito en el tejido corporal 130 y/o en un líquido corporal que rodea la región sensora 118. Preferiblemente, la pieza de acoplamiento 120 no sirve como guía de ondas óptica, es decir, no se aprovechan propiedades de guiado de ondas de estructuras con diferentes índices de refracción, sino que, preferiblemente, el índice de refracción en la zona de la pieza de acoplamiento 120 es fundamentalmente homogéneo. La pieza de acoplamiento 120 actúa por tanto sólo como "ventana" para "observar" la región sensora 118 de la zona exterior 136 fuera de la superficie cutánea 138.

A este respecto se puede apreciar que el elemento sensor 110 está implantado preferiblemente de tal modo en el tejido corporal 130 que su extremo de acoplamiento 116 aún está dispuesto por debajo de la superficie cutánea 138. Preferiblemente, la superficie cutánea 138 por encima del extremo de acoplamiento 116 ya está curada en la operación de medición.

Como ejemplo de un tejido corporal 130 se muestra en el ejemplo de realización representado en la figura 1 una parte cutánea con una epidermis 140, una dermis 142 y un subcutis 144, representándose como ejemplo de una comparación de tamaño un pelo 146. De manera simbólica están indicadas en la figura 1 además la absorción α y la dispersión σ . A este respecto se puede apreciar que la dispersión y la absorción en la zona de la superficie cutánea 138 son pequeñas y aumentan a medida que aumenta la profundidad en el interior del tejido corporal 130. Cabe señalar que la parte cutánea representada se debe entender sólo a modo de ejemplo para un lugar de la implantación, de modo que una implantación también se puede realizar en otros tipos de tejido corporal 130 como, por ejemplo, un tejido dentro de un ojo o también en otros tipos de tejido corporal.

Además se representa en la figura 1 una disposición sensora 135 según la invención. Esta disposición sensora 135 comprende, además del elemento sensor 110, un dispositivo de detección 137 con al menos un detector óptico 139. El detector óptico 139 se representa en la figura 1 sólo de manera simbólica y se simboliza en este caso como fotodiodo. Sin embargo, tal como se explicó anteriormente, pueden estar previstos una pluralidad de detectores ópticos y/o dispositivos adicionales, por ejemplo, dispositivos para la separación espectral de la señal óptica 128, para detectar la señal óptica 128 del material sensor 122 y/o del material de referencia 132. El dispositivo de detección 137 está configurado a este respecto en la figura 1 para realizar un acoplamiento al extremo de acoplamiento 116 del elemento sensor 110, realizándose el acoplamiento preferiblemente a través de las capas más superiores del tejido corporal 130. Por ejemplo, el dispositivo de detección 137 se puede colocar para este fin sobre la superficie cutánea 138. El dispositivo de detección 137 está configurado en la figura 1 opcionalmente con dispositivos ópticos 141 adicionales que también se representan sólo de manera simbólica y que, por ejemplo, pueden comprender sistemas ópticos correspondientes (lentes, objetivos, diafragmas o similares).

Además, el dispositivo de detección 137 comprende en el ejemplo de realización representado en la figura 1 opcionalmente al menos una fuente de radiación 143 para producir el rayo de excitación 134 opcional. La fuente de radiación 143, a su vez, se representa de manera simbólica como diodo emisor de luz, pudiendo estar englobados,

sin embargo, una pluralidad de otros tipos de fuentes de radiación, tal como se describió anteriormente.

Además del dispositivo óptico 141, del detector óptico 139 y de la fuente de radiación 143, el dispositivo de detección 137 puede contener además componentes adicionales como, por ejemplo, medios de entrada y salida, sistemas de alimentación de energía, dispositivos de procesamiento de datos o similares. Con respecto a ejemplos de posibles configuraciones se hace referencia a la descripción anterior.

En las figuras 2A a 2B se representan de manera simbólica etapas de procedimiento para la fabricación de un elemento sensor 110, por ejemplo, de un elemento sensor 110 según la figura 1. Además, en estas figuras se representan los componentes preferidos de un dispositivo 148 según la invención de un elemento sensor 110, concretamente un primer depósito de reserva 150 con un primer líquido de prepolímero 152, un segundo depósito de reserva 154 con un segundo líquido de prepolímero 156, al menos un material sensor 122 que está añadido en este ejemplo de realización al segundo líquido de prepolímero 156 así como una cánula 158. Se señala que los dos depósitos de reserva 150, 154 también pueden estar combinados, ya que los dos líquidos de prepolímero 152, 156 no se tienen que introducir necesariamente por separado en la cánula 158, ya que, por ejemplo, también se puede realizar la introducción del material sensor 122 tras la introducción del líquido de prepolímero 152, 156 en la cánula 158.

En la forma de realización representada del procedimiento, en primer lugar se introduce por aspiración en la cánula 158 una capa del primer líquido de prepolímero 152 del primer depósito de reserva 150 (figuras 2A y 2B). A continuación se sumerge la cánula 158 en el segundo depósito de reserva 154 y se introduce por aspiración el segundo líquido de prepolímero 156 mezclado con el material sensor 122 como segunda capa (figuras 2C y 2D). La primera capa del primer líquido de prepolímero 152 en la cánula 158 forma posteriormente la pieza de acoplamiento 120 del elemento sensor, mientras que la segunda capa, que comprende el segundo líquido de prepolímero 156 y el material sensor 122, forma posteriormente la región sensora 118 (véase la figura 2E).

En la figura 2F se representa que en una etapa de procedimiento adicional se endurecen finalmente el primer líquido de prepolímero 152 y el segundo líquido de prepolímero 156 con el material sensor 122 contenido allí. Este endurecimiento se puede realizar, por ejemplo y preferiblemente mediante una irradiación con luz ultravioleta 160 tal como se representa en la figura 2F. El endurecimiento puede comprender en este caso en particular una polimerización o reticulación fotoquímica. El primer líquido de prepolímero 152 y el segundo líquido de prepolímero 156 se convierten a este respecto en al menos un material de matriz 124, no teniendo que ser necesariamente idénticos estos materiales de matriz para la región sensora 118 y la pieza de acoplamiento 120 en el procedimiento representado en las figuras 2A a 2F, a diferencia del elemento sensor representado en la figura 1.

Para el material sensor 122 se pueden utilizar en principio materiales sensores cualesquiera que reaccionen frente a la presencia del al menos un analito a detectar mediante un cambio de la propiedad óptica. Por el estado de la técnica, por ejemplo, el estado de la técnica descrito al inicio, son conocidos a este respecto diferentes materiales que también se pueden utilizar en el marco de la presente invención. Por ejemplo, el material sensor 122 puede comprender fluoresceína-dextrano así como rodamina-ConA. Esta fluoresceína-dextrano o rodamina-ConA se puede empotrar, por ejemplo, mediante incubación en una disolución acuosa en partículas de alginato producidas mediante un procedimiento de atomización. Estas partículas de alginato se pueden revestir adicionalmente, por ejemplo, mediante un revestimiento múltiple con soluciones polielectrolíticas cargadas en cada caso de manera inversa. De este modo se pueden rodear las partículas de alginato cargadas con el material sensor con una envoltura polielectrolítica que, por ejemplo, evita una difusión al exterior del material sensor. Como ejemplo de un procedimiento de fabricación en el que se fabrican partículas de alginato de este tipo se puede hacer referencia, por ejemplo, al documento WO 2005/079970 A1.

Como primer líquido de prepolímero 152 y/o como segundo líquido de prepolímero 156 se puede utilizar, por ejemplo, una solución de polímero Nelficon. Para la reticulación con luz ultravioleta 160 se puede utilizar, por ejemplo, una lámpara de xenón y mercurio, estando en este caso la cánula 158 configurada preferiblemente como cánula 158 transparente.

El proceso de endurecimiento o reticulación representado en la figura 2F, que en este caso se inicia mediante luz ultravioleta 160, se puede realizar en diferentes estados. Por un lado, este proceso de endurecimiento, tal como se representa en la figura 2F, se puede realizar fuera de un tejido corporal 130, por ejemplo, al iluminarse la cánula 158 transparente en este caso mediante una lámpara de luz ultravioleta, que también puede ser un componente del dispositivo 148. De manera alternativa o adicional, la reticulación o el endurecimiento también se puede realizar dentro del tejido corporal 130, por ejemplo, al introducirse la cánula 158 en el tejido corporal 130. Para esta introducción, la superficie cutánea 138 se puede proveer de un corte, o la propia cánula 158 se puede equipar con un extremo afilado o agudo mediante el que se puede perforar la superficie cutánea 138. La iluminación con luz ultravioleta se puede realizar entonces en capas de tejido superiores del tejido corporal 130 en las que la absorción aún no adopta valores demasiado grandes, de modo que la luz ultravioleta aún atraviesa el tejido corporal. De este modo se garantiza una esterilidad especialmente elevada del elemento sensor 110, ya que éste se genera casi directamente en el tejido corporal 130. Una tercera posibilidad, que en parte también se puede combinar con las otras posibilidades, consiste en reticular o endurecer el elemento sensor 110 fuera de la cánula 158 y fuera del tejido corporal 130 y a continuación implantarlo.

Por tanto, el dispositivo 148 representado para fabricar el elemento sensor 110 puede seguir comprendiendo, además de los depósitos de reserva 150, 154 y de los líquidos de prepolímero 152, 156 y de la cánula 158, una fuente de luz ultravioleta que no se representa en la figura 2F, tal como se describió anteriormente.

En las figuras 3A-3C se representa un dispositivo 162 para la implantación de un elemento sensor 110 que también se puede usar al mismo tiempo como dispositivo 148 para fabricar un elemento sensor. El dispositivo 162 comprende de nuevo una cánula 158 para la perforación de una superficie cutánea 138. El dispositivo 162 se representa a este respecto en un estado en el que ya está dispuesto un elemento sensor 110 terminado en la cánula 158. Este elemento sensor 110 puede estar generado en particular según el procedimiento representado en las figuras 2A-2F dentro de la cánula 158. La cánula 158 actúa en este caso también como aguja de implantación.

Por encima de la cánula 158 está dispuesto un depósito de reserva 164. Por ejemplo, el depósito de reserva 164 puede estar llenado con líquido de prepolímero 152, 156, aunque también puede estar llenado con un líquido auxiliar 166, por ejemplo, con una solución salina de manera alternativa o adicional al líquido de prepolímero 152, 156 tras la fabricación del elemento sensor 110. Este líquido auxiliar 166, por ejemplo, se puede alimentar a través de una válvula de entrada 168, por ejemplo, desde una reserva de sustancias auxiliares (no representada en las figuras).

El dispositivo 162 tiene en el ejemplo de realización representado en las figuras 3A-3C una superficie de apoyo de piel 170 de superficie ancha (por ejemplo, dispuesta de manera anular alrededor de la cánula 158). Esta superficie de apoyo de piel 170 se coloca sobre la superficie cutánea 138. El depósito de reserva 162 y la cánula 158 se introducen en la superficie cutánea 138 con respecto a esta superficie de apoyo de piel 170 (véase la figura 3B). A este respecto se comprime un elemento de muelle 172 (véase la figura 3B). A través de un tope 174 se ajusta la profundidad de penetración y, por tanto, la profundidad de implantación. Por ejemplo, este tope puede estar configurado como tope de profundidad y forma por tanto un dispositivo para ajustar la profundidad de implantación.

El dispositivo 162 comprende además un dispositivo de presión 176 en forma de un émbolo 178. El émbolo 178 está dispuesto en este ejemplo de realización dentro del depósito de reserva 164, aunque, por ejemplo, también podría estar conectado directamente con la cánula 158. El émbolo 178 está configurado de modo que es estacionario en la implantación, es decir, de modo que no cambia su posición con respecto a la superficie cutánea 138. Tal como se representa en las figuras 3A-3C, esto se puede realizar, por ejemplo, mediante un varillaje 180 o un dispositivo diseñado de otra manera que mantiene constante la separación entre la superficie de apoyo de piel 170 y el émbolo 178.

Al bajar la cánula 158 o el depósito de reserva 164 se produce una presión negativa pequeña debido al émbolo 178 estacionario en el interior del depósito de reserva 164. A través de la válvula de entrada 168 que, por ejemplo, puede estar configurada como válvula de retención, el líquido auxiliar 166, preferiblemente una solución salina fisiológica, fluye al interior del depósito de reserva 164 configurado en forma de casquillo en este ejemplo de realización.

El tope 174 finaliza el movimiento descendiente. Debido al movimiento descendiente se tensa el elemento de resorte 172, por lo que la cánula 158 y el depósito de reserva 164 se vuelven a presionar hacia arriba, es decir, de modo que salen de la superficie cutánea 138. Puesto que ahora la válvula de retención de la válvula de entrada 168 permanece cerrada se produce una sobrepresión dentro del depósito de reserva 164 que presiona el elemento sensor 110 de modo que sale de la punta de la cánula 158 y entra en el tejido corporal 130. A este respecto, el elemento sensor 110 ya no se mueve con respecto a la superficie cutánea 138.

Al bajar el inyector compuesto por la cánula 158 y el depósito de reserva 164 se tiene que tener en cuenta que el líquido auxiliar 166 puede entrar más fácilmente a través de la válvula de retención de la válvula de entrada 168 de lo que se puede mover el elemento sensor 110 dentro de la cánula 158. De manera correspondiente es ventajoso cuando la cánula 158 se estreche hacia arriba, es decir, hacia el depósito de reserva 164, o cuando tenga un estrechamiento 182 (por ejemplo, un reborde, una sección decreciente, un saliente, una acanaladura o similares) hacia dentro, lo que en ambos casos conduce a que el elemento sensor no se pueda mover hacia arriba en la cánula 158.

El dispositivo 162 representado en las figuras 3A-3C también se puede utilizar para retirar el elemento sensor 110. Para ello se inyecta la cánula 158 vacía que, por ejemplo, tiene una sección decreciente hacia arriba o está provista de un estrechamiento 182, a través del elemento sensor implantado. Debido a la presión negativa generada por la carrera del émbolo 178 se aspiran el tejido y el implante (pudiendo, por ejemplo, la válvula 168 cerrarse para mantener la presión negativa) hasta que la cánula 158 de sección decreciente se cierre por el elemento sensor 110. A continuación, la cánula 158 incluyendo el elemento sensor 110 se puede volver a extraer de la superficie cutánea 138.

Lista de números de referencia

110	Elemento sensor
112	Cuerpo moldeado
114	Extremo sensor
116	Extremo de acoplamiento
118	Región sensora

	120	Pieza de acoplamiento
	122	Material sensor
	124	Material de matriz
	126	Revestimiento
5	128	Señal óptica
	130	Tejido corporal
	132	Material de referencia
	134	Rayo de excitación
	135	Disposición sensora
10	136	Zona exterior
	137	Dispositivo de detección
	138	Superficie cutánea
	139	Detector óptico
	140	Epidermis
15	141	Dispositivo óptico
	142	Dermis
	143	Fuente de radiación
	144	Subcutis
	146	Pelos
20	148	Dispositivo para fabricar un elemento sensor
	150	Primer depósito de reserva
	152	Primer líquido de prepolímero
	154	Segundo depósito de reserva
	156	Segundo líquido de prepolímero
25	158	Cánula
	160	Luz ultravioleta
	162	Dispositivo para implantar un elemento sensor
	164	Depósito de reserva
	166	Líquido auxiliar
30	168	Válvula de entrada
	170	Superficie de apoyo de piel
	172	Elemento de muelle
	174	Tope
	176	Dispositivo de presión
35	178	Émbolo
	180	Varillaje
	182	Estrechamiento

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para producir un elemento sensor (110) para detectar al menos un analito en un líquido corporal o en un tejido corporal (130), comprendiendo el procedimiento las siguientes etapas:
 - 5 - un primer líquido de prepolímero (152) con al menos un primer prepolímero endurecible para fabricar una pieza de acoplamiento (120) ópticamente transparente se introduce en una cánula (158);
 - un segundo líquido de prepolímero (156) con al menos un segundo prepolímero endurecible para fabricar una región sensora (118) se introduce en la cánula (158);
 - al menos un material sensor (122) se introduce en el segundo líquido de prepolímero (156), cambiando el material sensor (122) en presencia del analito al menos una propiedad ópticamente medible; y
 - 10 - el primer líquido de prepolímero (152) y el segundo líquido de prepolímero (156) se reticularan de modo que se produce un cuerpo moldeado (112) con un extremo sensor (114) y un extremo de acoplamiento (116).
2. Procedimiento según la reivindicación anterior, comprendiendo la reticulación al menos una de las siguientes reticulaciones: una reticulación fotoquímica, en particular una reticulación por luz ultravioleta; una reticulación térmica.
- 15 3. Procedimiento según una de las reivindicaciones de procedimiento anteriores, siendo el primer prepolímero endurecible y el segundo prepolímero endurecible al menos en parte químicamente idénticos y comprendiendo en particular un material de matriz (124) endurecible.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones de procedimiento anteriores, correspondiendo el cuerpo moldeado (112), con respecto a su forma exterior, al menos en parte a la forma del lumen interior de la cánula (158).
- 20 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones de procedimiento anteriores, siendo la cánula (158) al menos en parte transparente.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones de procedimiento anteriores, introduciéndose en la cánula (158) el primer líquido de prepolímero (152) y/o el segundo líquido de prepolímero (156) mediante introducción por aspiración mediante una presión negativa y/o mediante una introducción a presión mediante una sobrepresión desde al menos una reserva de prepolímeros.
- 25 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones de procedimiento anteriores, en el que el cuerpo moldeado (112) se provee adicionalmente de un revestimiento (126), en el que el revestimiento (126) comprende al menos uno de los siguientes revestimientos (126):
 - 30 - un revestimiento biocompatible, en particular un revestimiento de hidrogel;
 - un revestimiento de múltiples capas;
 - un revestimiento con al menos un principio activo que favorece la curación;
 - un revestimiento con al menos un segundo material sensor (122) que en presencia del analito cambia al menos una propiedad ópticamente medible.
- 35 8. Procedimiento según la reivindicación de procedimiento anterior, aplicándose el revestimiento (126) mediante al menos uno de los procedimientos siguientes: un procedimiento de sumersión, en particular al menos un procedimiento de sumersión con al menos una etapa de reticulación siguiente para la reticulación del revestimiento (126); un procedimiento de coextrusión mediante una cánula (158) con al menos dos lúmenes de extrusión, utilizándose al menos un primero de los lúmenes de extrusión para la generación del revestimiento (126) y al menos un segundo de los lúmenes de extrusión para la generación de la pieza de acoplamiento (120) y/o la región sensora (118).
- 40 9. Procedimiento según una de las dos reivindicaciones de procedimiento anteriores, realizándose antes de la aplicación del revestimiento (126) al menos una etapa de tratamiento previo para mejorar la adhesión del revestimiento (126) sobre el cuerpo moldeado (112).

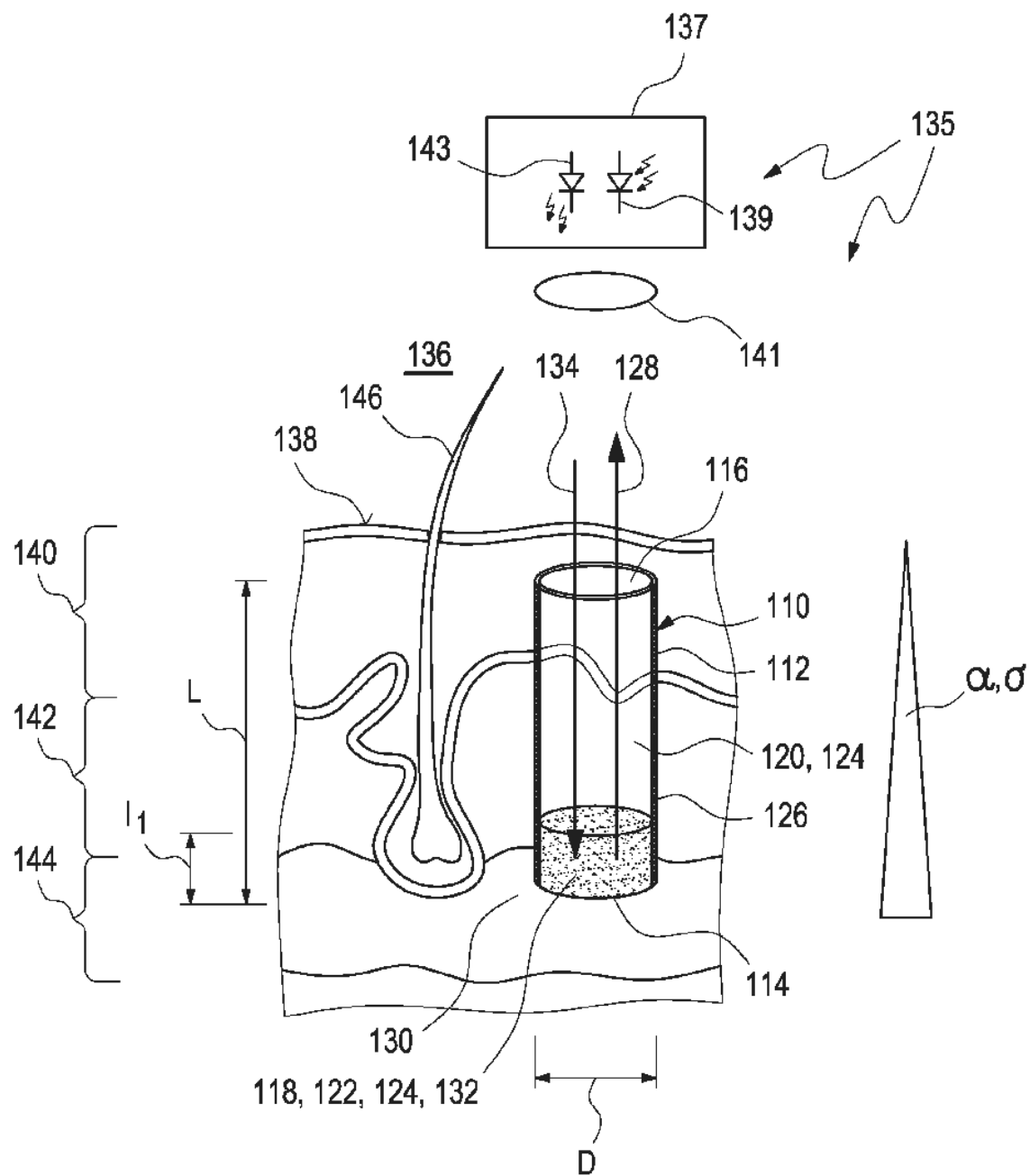


Fig. 1

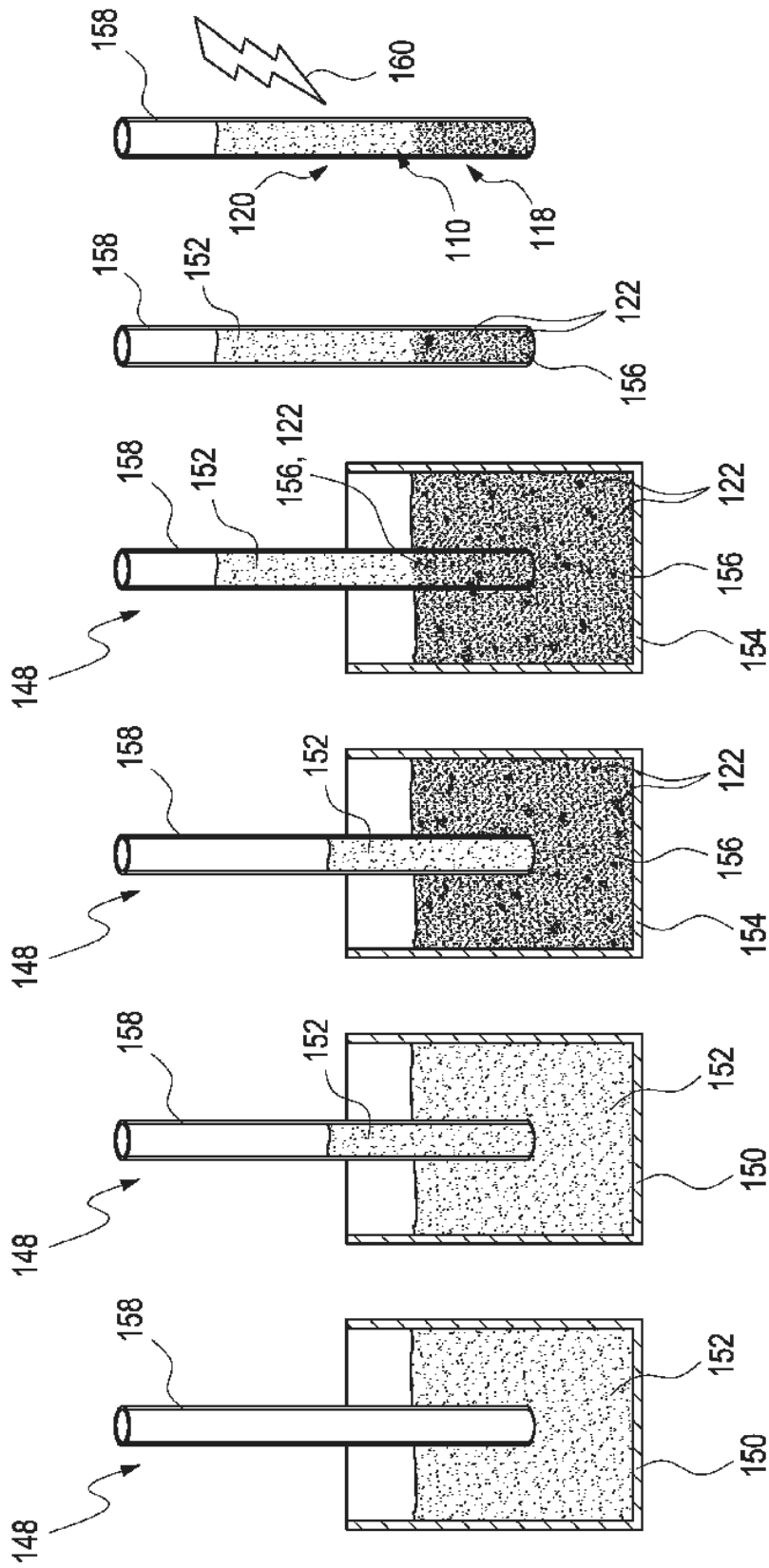


Fig. 2 F

Fig. 2 E

Fig. 2 D

Fig. 2 C

Fig. 2 B

Fig. 2 A

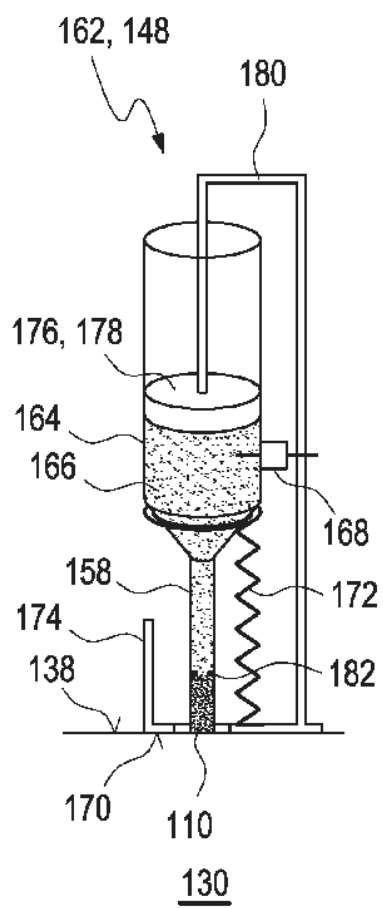


Fig. 3 A

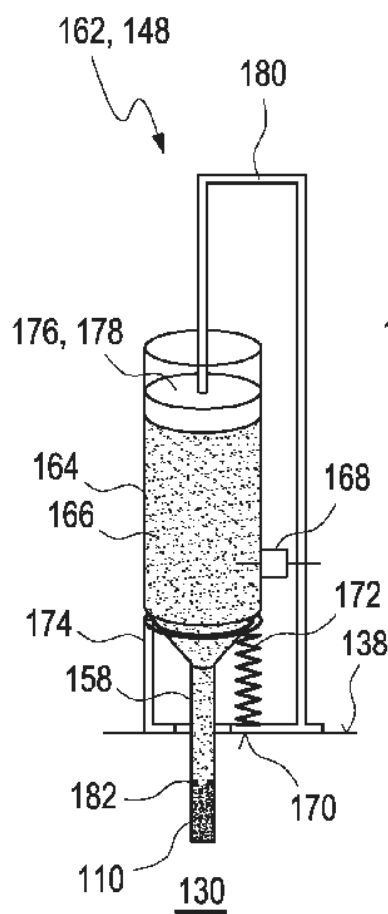


Fig. 3 B

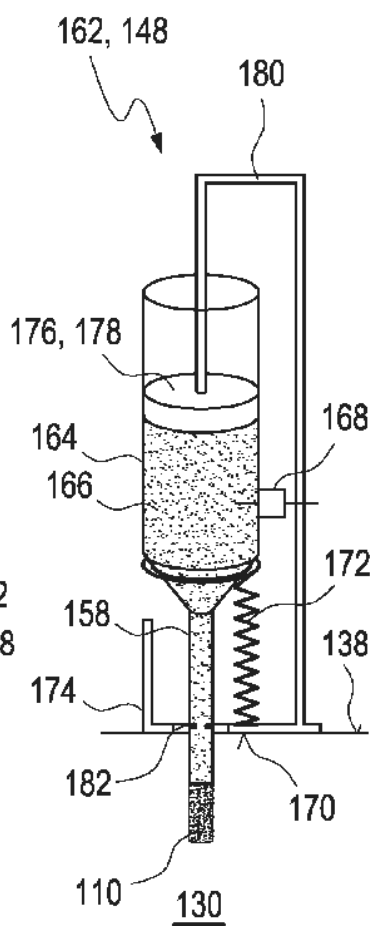


Fig. 3 C