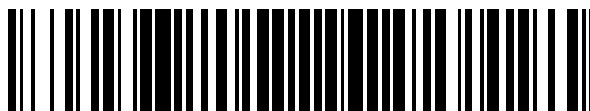


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 235**

51 Int. Cl.:

C08F 220/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2005** **E 05813917 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015** **EP 1851255**

54 Título: **Composición de hidrogel**

30 Prioridad:

28.10.2004 US 974963
29.04.2005 US 676453 P
11.08.2005 US 201334
14.09.2005 US 717064 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
15.10.2015

73 Titular/es:

BAYER HEALTHCARE LLC (100.0%)
100 Bayer Boulevard
Whippany, NJ 07981-0915, US

72 Inventor/es:

VALINT, PAUL L., JR.;
WILLIAMSON, DOUG H. y
ZHU, BORU

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 548 235 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

Composición de hidrogel

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere, en general, a composiciones de hidrogel. La composición de hidrogel en una aplicación se adapta para ser usada en un procedimiento transdérmico para determinar la concentración de un analito (por ejemplo, la glucosa).

Antecedentes de la invención

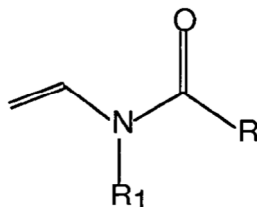
10 La determinación cuantitativa de analitos en fluidos corporales es de gran importancia en el diagnóstico y el mantenimiento de ciertas anormalidades fisiológicas. Por ejemplo, el lactato, el colesterol y la bilirrubina deben ser controlados en determinados individuos. En particular, es importante que los individuos diabéticos comprueben frecuentemente el nivel de glucosa en sus fluidos corporales para regular la ingesta de glucosa en sus dietas. Los resultados de tales ensayos se pueden usar para determinar si se ha de administrar, en caso necesario, insulina u otras necesidades de medicación.

15 En algunas técnicas existentes, se puede usar una lanceta para extraer un fluido (por ejemplo, sangre) de un usuario. Este fluido se usa después con un instrumento o un aparato medidor para determinar la concentración de un analito. Sería deseable eliminar la necesidad de usar una lanceta, determinando al mismo tiempo la concentración de analito con exactitud.

20 Un procedimiento no invasivo para obtener una muestra sin usar una lanceta es el uso de una muestra transdérmica de analitos encontrada en el fluido intersticial (FI). En este procedimiento, se coloca una composición sobre la piel y contribuye a facilitar la extracción del FI de la piel del usuario hasta un instrumento sensor o un aparato medidor. Esta composición necesita poseer suficiente estabilidad térmica y mecánica para proporcionar un conducto acuoso, reactivo y relativamente estático entre el sitio de muestreo dérmico y el instrumento sensor. Sería deseable encontrar tal composición que contiene tales características y se adapta para ser usada en el muestreo transdérmico.

25 **Sumario de la invención**

De acuerdo con una realización, una composición de hidrogel comprende un primer monómero, un segundo monómero, un agente de reticulación, y un disolvente. El primer monómero se selecciona a partir de la Fórmula I:

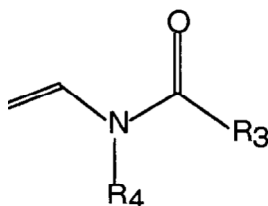


Fórmula I

30 en la que

R y R1 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo (C₁-C₃), dihidroxialquilo (C₃-C₆) e hidroxialquilo (C₂-C₆); o la combinación de R y R1 se selecciona de 1 a 5 átomos de carbono de tal modo que se forma un resto heterocíclico de 3-7 miembros.

35 El segundo monómero se selecciona de entre el grupo que consiste en la Fórmula II y la Fórmula III, en el que la Fórmula II es

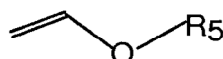


Fórmula II

en la que

R3 y R4 se seleccionan independientemente de entre H, CH₃, alquilo (C₃-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇) o restos aromáticos. El alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos de 4-8 miembros. Los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos. El cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos. Los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos. Si R3 es H o CH₃, entonces R4 es un alquilo (C₃-C₁₈), un cicloalquilo (C₃-C₇) o un resto aromático. El alquilo, cicloalquilo o resto aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Si R4 es H o CH₃, entonces R3 es un alquilo (C₃-C₁₈), un cicloalquilo (C₃-C₇) o un resto aromático. El alquilo, cicloalquilo o resto aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

La Fórmula III es



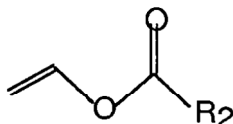
Fórmula III

en la que

R5 se selecciona de entre alquilo (C₃-C₁₈), cicloalquilo (C₃-C₇) o restos aromáticos. El alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos de 4-8 miembros. Los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos. El cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos. Los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos. La relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 0,1:99,9 a aproximadamente 99,9:0,1.

De acuerdo con una realización, un sistema sensor electroquímico comprende un sensor electroquímico y una composición de hidrogel. El sensor electroquímico tiene al menos un contraelectrodo y un electrodo de trabajo. La composición de hidrogel está en contacto con el electrodo de trabajo. La composición de hidrogel comprende un primer monómero, un segundo monómero, un agente de reticulación, y un disolvente. El primer monómero se selecciona de entre metacrilatos de hidroxilo alquilo, acrilamida, N,N-dialquil acrilamidas, ácido metacrílico, ácido acrílico, sales metálicas de metacrilato, sales metálicas de acrilato, ácido itacónico, ácido maleico, metacrilamida, N,N-dialquilacrilamida, ácido estireno sulfónico, sales metálicas de estireno sulfonato, ácido estireno carboxílico, sales metálicas de estireno carboxilato, ácido acrilamido-2-metilpropano sulfónico, sales metálicas de acrilamido-2-metilpropano sulfonato, haluro de 2-vinil N-alquilpiridinio, haluro de 4-vinil N-alquilpiridinio, o compuestos de Fórmula I, que se han discutido anteriormente. El segundo monómero se selecciona de entre el grupo que consiste en acrilatos y metacrilatos de alquilo, Fórmula II, Fórmula III, y Fórmula IV, en el que la Fórmula II y la Fórmula III se discutieron anteriormente.

La Fórmula IV es



Fórmula IV

en la que

R2 se selecciona de entre alquilo (C₁-C₁₈), cicloalquilo (C₃-C₇) y restos aromáticos. El alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos de 4-8 miembros. Los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos. El cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos. Los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos. La relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 0,1:99,9 a aproximadamente 99,9:0,1.

De acuerdo con una realización, un sistema sensor electroquímico comprende un sensor electroquímico y una composición de hidrogel. El sensor electroquímico tiene al menos un contraelectrodo y un electrodo de trabajo. La composición de hidrogel está en contacto con el electrodo de trabajo. La composición de hidrogel comprende un primer monómero, un segundo monómero, un agente de reticulación, y un disolvente. El primer monómero se selecciona a partir de la Fórmula I, que se ha discutido anteriormente. El segundo monómero se selecciona de entre el grupo que consiste en acrilatos y metacrilatos de alquilo, Fórmula II, Fórmula III, y Fórmula IV, que se discutieron anteriormente.

De acuerdo con una realización adicional, un sistema sensor electroquímico comprende un sensor electroquímico y una composición de hidrogel. El sensor electroquímico tiene al menos un contraelectrodo y un electrodo de trabajo. La composición de hidrogel está en contacto con el electrodo de trabajo. La composición de hidrogel comprende un primer monómero, un segundo monómero, un agente de reticulación, y un disolvente. El primer monómero se selecciona de entre el grupo que consiste en N-vinil pirrolidona, metacrilatos de hidroxi alquilo, acrilamida, y N,N-dialquil acrilamidas. El segundo monómero se selecciona de entre el grupo que consiste en acrilatos y metacrilatos de alquilo, N-vinil acrilamida, ésteres de vinilo, y vinil éteres. La relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 0,1:99,9 a aproximadamente 99,9:0,1.

De acuerdo con otra realización más, un sistema sensor electroquímico comprende un sensor electroquímico y una composición de hidrogel. El sensor electroquímico tiene al menos un contraelectrodo y un electrodo de trabajo. La composición de hidrogel está en contacto con el electrodo de trabajo. La composición de hidrogel comprende un primer monómero, un segundo monómero, un agente de reticulación, y un disolvente. El primer monómero tiene características hidrófilas. El segundo monómero tiene características hidrófobas. La relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 0,1:99,9 a aproximadamente 99,9:0,1.

De acuerdo con un procedimiento, se determina la concentración de un analito colocando una composición de hidrogel sobre la piel. La composición de hidrogel comprende un primer monómero, un segundo monómero, un agente de reticulación, y un disolvente. El primer monómero se selecciona de entre metacrilatos de hidroxi alquilo, acrilamida, N,N-dialquil acrilamidas, ácido metacrílico, ácido acrílico, sales metálicas de metacrilato, sales metálicas de acrilato, ácido itacónico, ácido maleico, metacrilamida, N,N-dialquilacrilamida, ácido estireno sulfónico, sales metálicas de estireno sulfonato, ácido estireno carboxílico, sales metálicas de estireno carboxilato, ácido acrilamido-2-metilpropano sulfónico, sales metálicas de acrilamido-2-metilpropano sulfonato, haluro de 2-vinil N-alquilpiridinio, haluro de 4-vinil N-alquilpiridinio, o compuestos de Fórmula I, que se discutieron anteriormente. El segundo monómero se selecciona de entre el grupo que consiste en acrilatos y metacrilatos de alquilo, Fórmula II, Fórmula III, y Fórmula IV, que se discutieron anteriormente. Se proporciona un sensor y la composición de hidrogel se coloca generalmente entre la piel y el sensor y los acopla. El fluido intersticial se muestrea para determinar la concentración de analito usando el sensor.

De acuerdo con otro procedimiento, se determina la concentración de un analito. El procedimiento comprende colocar una composición de hidrogel sobre la piel. La composición de hidrogel comprende un primer monómero, un segundo monómero, un agente de reticulación, y un disolvente. El primer monómero se selecciona a partir de la Fórmula I, que se discutió anteriormente. El segundo monómero se selecciona de entre el grupo que consiste en acrilatos y metacrilatos de alquilo, compuestos de Fórmula II, Fórmula III, y Fórmula IV, que se discutieron anteriormente. Se proporciona un sensor y la composición de hidrogel se coloca generalmente entre la piel y el sensor y los acopla. El fluido intersticial se muestrea para determinar la concentración de analito usando el sensor.

De acuerdo con un procedimiento adicional, se determina la concentración de un analito. El procedimiento comprende colocar una composición de hidrogel sobre la piel. La composición de hidrogel comprende un primer monómero, un segundo monómero, un agente de reticulación, y un disolvente. El primer monómero se selecciona de entre el grupo que consiste en N-vinil pirrolidona, metacrilatos de hidroxi alquilo, acrilamida, y N,N-dialquil acrilamidas. El segundo monómero se selecciona de entre el grupo que consiste en acrilatos y metacrilatos de alquilo, N-vinil acilamida, ésteres de vinilo, y vinil éteres. La relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 0,1:99,9 a aproximadamente 99,9:0,1. Se proporciona un sensor y la composición de hidrogel se coloca generalmente entre la piel y el sensor y los acopla. El fluido intersticial se muestrea para determinar la concentración de analito.

De acuerdo con otro procedimiento más, se determina la concentración de un analito. El procedimiento comprende colocar una composición de hidrogel sobre la piel. La composición de hidrogel comprende un primer monómero, un segundo monómero, un agente de reticulación, y un disolvente. El primer monómero tiene características hidrófilas. El segundo monómero tiene características hidrófobas. La relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 0,1:99,9 a aproximadamente 99,9:0,1. Se proporciona un sensor y la composición de hidrogel se coloca generalmente entre la piel y el sensor y los acopla. El fluido intersticial se muestrea para determinar la concentración de analito usando el sensor.

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 es un hidrogel seco y un soporte mecánico de acuerdo con una realización.

La FIG. 2 es un sensor electroquímico de acuerdo con una realización.

La FIG. 3 es un sistema sensor electroquímico que incluye el sensor electroquímico de la FIG. 2.

La FIG. 4a es un gráfico que representa la corriente y la concentración de glucosa frente al tiempo.

5 La FIG. 4b es el gráfico de la FIG. 4a que representa la corriente y la concentración de glucosa frente al tiempo, que ha sido normalizado.

La FIG. 5 es un gráfico que representa la corriente y la concentración de glucosa frente al tiempo.

Descripción detallada de las realizaciones ilustradas

10 La presente invención se dirige a composiciones novedosas de hidrogel. La composición de hidrogel comprende un primer monómero, un segundo monómero, un agente de reticulación, y un disolvente (por ejemplo, agua). La composición de hidrogel es una red copolimérica al azar que combina al menos el primer y el segundo monómero en forma de cadenas poliméricas. La red copolimérica se controla al menos hasta cierto grado mediante los porcentajes volumétricos del primer y segundo monómeros.

Los términos identificados a continuación tienen los siguientes significados a lo largo de este documento:

15 El término "alquilo" significa grupos de carbono saturado, lineales o ramificados. Las expresiones "alquilo (C₁-C₃)", "alquilo (C₁-C₁₈)" y "alquilo (C₃-C₁₈)" significan grupos de carbono saturado, lineales o ramificados, que tienen de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono, de 1 a aproximadamente 18 átomos de carbono, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 18 átomos de carbono, respectivamente. Tales grupos incluyen, si bien no se limitan a los mismos, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, y similares.

20 La expresión "opcionalmente sustituido" significa que, a menos que se indique lo contrario, el resto así modificado puede tener uno o más sustituyentes indicados. Cada sustituyente puede reemplazar a cualquier átomo de H del resto así modificado siempre y cuando el reemplazo sea químicamente posible y químicamente estable. Por ejemplo, un compuesto químicamente inestable sería aquel en el que cada uno de los dos sustituyentes está unido a un único átomo de carbono mediante un heteroátomo de cada sustituyente. Otro ejemplo de un compuesto químicamente inestable sería aquel en el que un grupo alcoxi está unido al carbono insaturado de un alqueno para formar un éter enólico. Cuando hay dos sustituyentes en cualquier resto, cada sustituyente se selecciona independientemente del otro sustituyente de modo que, consecuentemente, los sustituyentes puedan ser iguales o diferentes.

30 El término "cicloalquilo" significa un grupo alquilo monocíclico saturado. La expresión "cicloalquilo (C₃-C₇)" significa un grupo alquilo monocíclico saturado de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos de carbono. Tales grupos incluyen, si bien no se limitan a los mismos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

35 La expresión "dihidroxi alquilo (C₃-C₆)" significa un grupo alquilo, tal y como se ha descrito anteriormente, que incluye dos constituyentes hidroxilo (-OH) unidos a un carbono saturado. Los dihidroxi alquilo (C₃-C₆) pueden ser lineales o ramificados. Los constituyentes hidroxilo de los dihidroxi alquilo (C₃-C₆) normalmente están adyacentes entre sí. Los constituyentes dihidroxilo (C₃-C₆), sin embargo, se puedan añadir a cualquier carbono disponible. Tales dihidroxi alquilo (C₃-C₆) incluyen, si bien no se limitan a los mismos, 2,3-dihidroxi propilo, 3,4-dihidroxi butilo, 5,6-dihidroxi hexilo, y similares.

40 La expresión "hidroxialquilo (C₂-C₆)" significa un grupo alquilo, tal y como se ha descrito anteriormente, que incluye un constituyente hidroxilo (-OH) unido a un carbono saturado. Los hidroxialquilo (C₂-C₆) pueden ser lineales o ramificados. El constituyente hidroxilo de los hidroxialquilo (C₂-C₆) puede estar situado en cualquier carbono disponible. Tales hidroxialquilo (C₂-C₆) incluyen, si bien no se limitan a los mismos, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo y similares.

El término "halo" significa un átomo seleccionado de entre Cl, Br, y F.

45 El término "haloalquilo" significa un grupo alquilo, tal y como se ha descrito anteriormente, que incluye uno o más constituyentes halógeno unidos a un carbono saturado. Los haloalquilos pueden ser lineales o ramificados. El constituyente halógeno de los haloalquilos puede estar situado en cualquier carbono disponible. Tales haloalquilos incluyen, si bien no se limitan a los mismos, 2-cloroetilo, 3-bromopropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo y similares.

El término "nitro" significa un átomo seleccionado de entre -NO₂, ciano (-CN), -NHCH₃ y -NHC₂H₅.

50 La expresión "resto heterocíclico" es una sustancia que contiene una estructura de anillo en la que átomos distintos al carbono (por ejemplo, azufre, oxígeno o nitrógeno) forman parte del anillo. Por ejemplo, un resto heterocíclico de 3-7 miembros incluye al menos otro átomo distinto al carbono que forma parte del anillo o esqueleto de una estructura de anillo de 3-7 miembros. Un resto heterocíclico de 4-8 miembros incluye al menos otro átomo distinto al carbono que forma parte del anillo o esqueleto de una estructura de anillo de 4-8 miembros.

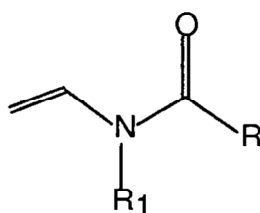
La expresión "características hidrófilas" significa que tiene afinidad por el agua u otros disolventes polares; que se absorben o se disuelven fácilmente en agua u otros disolventes polares.

La expresión "características hidrófobas" significa que no tiene afinidad por el agua u otros disolventes polares; que no se absorben o se disuelven fácilmente en agua u otros disolventes polares.

- 5 La expresión "resto aromático" significa una sustancia que contiene uno o más anillos de benceno. Un sustituyente aromático puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico. Ejemplos no limitantes de los sustituyentes aromáticos incluyen fenilo, bencilo, naftilo, antraceno y similares.

Notaciones tales como "ácido (met)acrílico" se usan en el presente documento para denotar una sustitución opcional con metilo. Así, por ejemplo, "ácido (met)acrílico" incluye el ácido metacrílico y el ácido acrílico.

- 10 Como se ha descrito anteriormente, las composiciones de hidrogel incluyen un primer monómero y un segundo monómero. Una realización de un primer monómero se dirige a un compuesto de Fórmula I, que es una N-vinil acilamida.



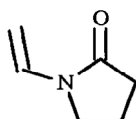
Fórmula I

- 15 en la que

R y R1 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo (C₁-C₃), dihidroxialquilo (C₃-C₆) e hidroxialquilo (C₂-C₆); o la combinación de R y R1 se selecciona de 1 a 5 átomos de carbono de tal modo que se forma un resto heterocíclico de 3-7 miembros.

- 20 Un ejemplo no limitante de Fórmula I en la que R es CH₃ y R1 es H es la N-vinil acetamida. Otros ejemplos de Fórmula I incluyen R que es CH₂CH₃ y R1 que es H, que es la N-vinil propionamida.

Ejemplos no limitantes de estructuras cíclicas de Fórmula I incluyen la N-vinil pirrolidona, que es un compuesto heterocíclico de 5 miembros que incluye 4 carbonos y 1 nitrógeno en su esqueleto. La N-vinil pirrolidona se muestra como el Compuesto A siguiente:

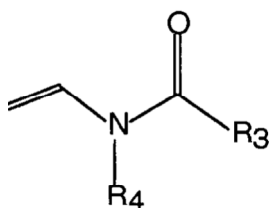


- 25 Compuesto A

Otro ejemplo de una estructura cíclica de Fórmula I es la N-vinil caprolactama.

Para la Fórmula I es deseable que tenga características hidrófilas. R y R1 se seleccionan deseablemente de manera independiente de tal modo que la Fórmula I tenga características hidrófilas. La combinación de R y R1 también se selecciona deseablemente para formar una estructura cíclica de Fórmula I que tenga características hidrófilas.

- 30 En una realización, un primer monómero de Fórmula I y un segundo monómero de Fórmula II (que se discuten más adelante), un agente de reticulación y un disolvente forman una composición de hidrogel. La relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 0,1:99,9 a aproximadamente 99,9:0,1. Más específicamente, la relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 20:80 a aproximadamente 80:20 e, incluso más específicamente de aproximadamente 40:60 a aproximadamente 60:40. Una realización de un segundo monómero se dirige a un compuesto de Fórmula II, que es una N-vinil acilamida.
- 35



Fórmula II

en la que

- 5 R3 y R4 se seleccionan independientemente de entre H, CH₃, alquilo (C₃-C₁₈), en los que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos de 4-8 miembros, en los que los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos;

cicloalquilo (C₃-C₇), en los que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos; y

- 10 restos aromáticos, en los que los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos,

con la condición de que cuando R3 es H o CH₃, entonces R4 es alquilo (C₃-C₁₈), cicloalquilo (C₃-C₇) o un resto aromático, en el que el alquilo, cicloalquilo o resto aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes,

- 15 con la condición de que cuando R4 es H o CH₃, entonces R3 es alquilo (C₃-C₁₈), cicloalquilo (C₃-C₇) o un resto aromático, en el que el alquilo, cicloalquilo o resto aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

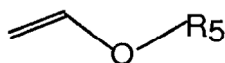
- 20 Ejemplos de Fórmula II en la que R3 o R4 es un alquilo (C₃-C₁₈) y en la que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, incluyen, si bien no se limitan a los mismos, N-vinil butiramida, N-vinil valeramida, N-vinil lauramida, N-vinil 4-clorobutiramida y similares.

Ejemplos de Fórmula II en la que R3 o R4 es un cicloalquilo (C₃-C₇) y en la que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, incluyen, si bien no se limitan a los mismos, N-vinil ciclohexilcarboxamida, N-vinil ciclopentilcarboxamida, N-vinil 4-bromociclohexilcarboxamida y similares.

- 25 Ejemplos de Fórmula II en la que R3 o R4 es un resto aromático y en la que el resto aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, incluyen, si bien no se limitan a los mismos, N-vinil benzamida, N-vinil 4-nitrobenzamida, N-vinil naftamida y similares.

Para la Fórmula II es deseable que tenga características hidrófobas. R3 y R4 se seleccionan deseablemente de manera independiente de tal modo que la Fórmula II tenga características hidrófobas.

- 30 En otra realización, un primer monómero de Fórmula I y un segundo monómero de Fórmula I (que se discuten más adelante), un agente de reticulación y un disolvente forman una composición de hidrogel. Otra realización de un segundo monómero se dirige a un compuesto de Fórmula III, que es un vinil éter.



Fórmula III

- 35 en la que

R5 se selecciona de entre alquilo (C₃-C₁₈), en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos de 4-8 miembros, en el que los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos;

- 40 cicloalquilo (C₃-C₇), en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos; y

restos aromáticos, en el que los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos.

Ejemplos de Fórmula III en la que R5 es un alquilo (C_3-C_{18}) y en la que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, incluyen, si bien no se limitan a los mismos, vinil propil éter, vinil hexil éter, vinil dodecil éter, vinil 4-clorobutil éter y similares.

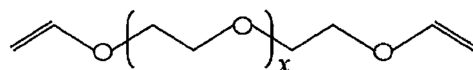
Ejemplos de Fórmula III en la que R5 es un cicloalquilo (C_3-C_7) y en la que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, incluyen, si bien no se limitan a los mismos, vinil ciclohexil éter, vinil ciclopentil éter, vinil 4-bromociclohexil éter y similares.

Ejemplos de Fórmula III en la que R5 es un resto aromático y en la que el resto aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, incluyen, si bien no se limitan a los mismos, vinil fenil éter, vinil 4-nitrofenil éter, vinil 2-naftil éter y similares.

Cuando el primer y segundo monómeros se mezclan con un disolvente (por ejemplo, agua), la integridad estructural de los materiales puede no ser tan fuerte como la deseada. Esto puede ser especialmente la situación si el primer y segundo monómeros se mezclan con una gran cantidad de disolvente. Para aumentar adicionalmente la resistencia mecánica, se añade un agente de reticulación al primer y segundo monómeros.

Ejemplos no limitantes de agentes de reticulación que se puede usar incluyen, si bien no se limitan a los mismos, los siguientes: vinil éteres multifuncionales, divinilbencenos, acrilatos multifuncionales, y acrilamidas multifuncionales. Para ser un agente de reticulación deseable con el primer y segundo monómeros, el agente de reticulación debe tener una geometría que pueda conectar las dos cadenas poliméricas.

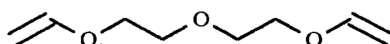
De acuerdo con una realización, se puede usar un compuesto reticulante de Fórmula V (vinil éter multifuncional).



Fórmula V

en la que "x" es de 0 a aproximadamente 4. En la Fórmula V, la "x" contribuye a determinar las propiedades del compuesto reticulante. Específicamente, cuanto mayor es el componente "x" de la Fórmula V, mejor es la elasticidad y la resistencia al desgarro de la Fórmula V. Mejorando la elasticidad y la resistencia al desgarro, la cantidad de disolvente añadido para formar el hidrogel puede ser mayor.

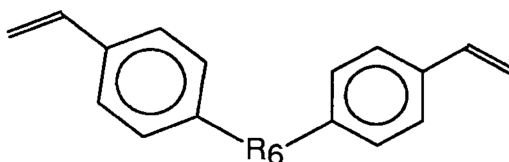
Un ejemplo de un vinil éter multifuncional que se puede usar como agente de reticulación es acrilato de dietilen glicol divinil éter, que se muestra como el Compuesto B siguiente.



Compuesto B

Se contempla que se puedan usar otros vinil éteres multifuncionales como agentes de reticulación tales como el trietilen glicol divinil éter, y el tetra(etilen glicol) divinil éter.

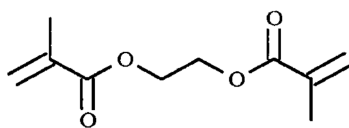
De acuerdo con otra realización, se puede usar un compuesto reticulante de Fórmula VI (divinilbenceno),



Fórmula VI

en la que R6 se selecciona de entre CH_2 , O, o CH_2-CH_2 .

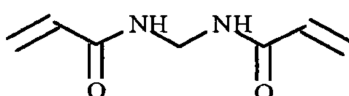
Un ejemplo de un acrilato multifuncional que se va a usar como agente de reticulación es dimetacrilato de etilen glicol (EGDMA), que se muestra como el Compuesto C a continuación.



Compuesto C

Se contempla que se puedan usar otros acrilatos multifuncionales como agentes de reticulación tales como diacrilatos de polietilen glicol, dimetacrilato de dietilen glicol, diacrilato de dietilen glicol, diacrilato de etilen glicol, y dimetacrilato de 1,3-dihidroxipropilo.

Un ejemplo de una acrilamida multifuncional que se puede usar como agente de reticulación es la N,N'-metilen bisacrilamida, que se muestra como el Compuesto D siguiente.



Compuesto D

Se contempla que se puedan usar otras acrilamidas multifuncionales como agentes de reticulación.

La composición de red copolimérica generalmente comprende de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 10 % en volumen de agente de reticulación. La composición de red copolimérica se define en el presente documento como que incluye el primer monómero, el segundo monómero, el agente de reticulación, y otros componentes que se van a discutir más adelante, antes del curado. La composición de red copolimérica tal y como se define no incluye el disolvente (por ejemplo, agua). Más específicamente, la composición de red copolimérica comprende de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 1 % en volumen de agente de reticulación.

Para contribuir a la polimerización, se puede añadir un fotoiniciador al primer monómero, el segundo monómero y el agente de reticulación. Un ejemplo de un fotoiniciador es la 2-hidroxi-4'-(2-hidroxietoxi)-2-metilpropiofenona comercializada como Irgacure® 2959 por Ciba Specialty Chemicals Pty, Ltd. Se contempla que se puedan añadir otros fotoiniciadores. La composición de red copolimérica generalmente comprende desde un 0,0001 hasta aproximadamente un 5 % en peso de fotoiniciador.

El primer y segundo monómeros se mezclan con un disolvente. Un ejemplo de un disolvente que se usa normalmente es el agua. Otro ejemplo de disolvente es una mezcla de agua. Se contempla que se puedan usar otros disolventes en la presente invención. La cantidad de agua puede variar y depende principalmente de la cantidad de los primeros monómeros y los segundos monómeros presentes en la composición de hidrogel. Se contempla que se puedan añadir otros materiales a la composición de hidrogel del primer monómero, segundo monómero, agente de reticulación, y el disolvente.

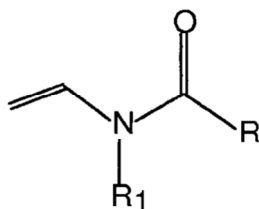
Una vez que se ha añadido el agente de reticulación, el primer y segundo monómeros forman una red copolimérica reticulada. Para conseguir la polimerización del primer y segundo monómeros con el agente de reticulación, la polimerización se puede iniciar mediante procedimientos tales como, por ejemplo, radiación ultravioleta (UV) (con la adición de un iniciador UV), iniciación térmica (con la adición de un iniciador térmico), radiación γ, y haz de electrones. Para contribuir a la polimerización, se puede añadir un fotoiniciador al primer monómero, segundo monómero y el agente de reticulación. La red copolimérica en un procedimiento se impregna en un disolvente (por ejemplo, agua) para crear una composición de hidrogel.

En una realización, la composición de hidrogel se puede adaptar para que sirva como interfaz entre la piel y un sensor (por ejemplo, un sensor electroquímico). En un procedimiento, el sensor determina la concentración del analito deseado en el FI (el fluido intersticial) usando la composición de hidrogel. Los analitos que se pueden medir incluyen la glucosa, perfiles lipídicos (por ejemplo, colesterol, triglicéridos, LDL y HDL), la microalbúmina, la hemoglobina A_{1C}, la fructosa, el lactato, o la bilirrubina. Se contempla que se pueden determinar otras concentraciones de analito. Tal y como se usa en esta solicitud, el término "concentración" se refiere a la concentración de un analito, actividad (por ejemplo, enzimas y electrolitos), título (por ejemplo, anticuerpos), o cualquier otra concentración de medida usada para medir el analito deseado.

La composición de hidrogel, que se va a usar como interfaz entre la piel y un sensor en esta realización, comprende un primer monómero, un segundo monómero, un agente de reticulación, y un disolvente (por ejemplo, agua). La composición de hidrogel es una red copolimérica al azar que combina al menos el primer y el segundo monómero en forma de cadenas poliméricas. La red copolimérica se controla al menos hasta cierto grado mediante los porcentajes

volumétricos del primer y segundo monómeros. En esta solicitud, es ventajoso para la composición de hidrogel que tenga un equilibrio entre la flexibilidad y la resistencia del gel. También es deseable para la composición de hidrogel que tenga una intensidad de señal deseable.

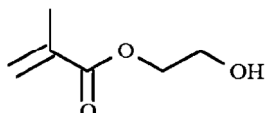
- 5 El primer monómero se adapta para proporcionar un carácter hidrófilo a la composición de hidrogel. El primer monómero incluye los compuestos de Fórmula I (N-vinil acilamida), que se discutieron anteriormente con más detalle.



Fórmula I

en la que

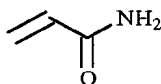
- 10 R y R1 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo (C₁-C₃), dihidroxialquilo (C₃-C₆) e hidroxialquilo (C₂-C₆); o
- la combinación de R y R1 se selecciona de 1 a 5 átomos de carbono de tal modo que se forma un resto heterocíclico de 3-7 miembros.
- 15 Se contempla que se puedan usar otros primeros monómeros que incluyen metacrilatos de hidroxialquilo, acrilamida, N,N-dialquil acrilamidas, ácido metacrílico, ácido acrílico, sales metálicas de metacrilato, sales metálicas de acrilato, ácido itacónico, ácido maleico, metacrilamida, N,N-dialquilacrilamida, ácido estireno sulfónico, sales metálicas de estireno sulfonato, ácido estireno carboxílico, sales metálicas de estireno carboxilato, ácido acrilamido-2-metilpropano sulfónico, sales metálicas de acrilamido-2-metilpropano sulfonato, haluro de 2-vinil N-alquilpiridinio, o haluro de 4-vinil N-alquilpiridinio.
- 20 Un ejemplo de un metacrilato de hidroxialquilo que se puede usar como primer monómero es el metacrilato de hidroxietilo, que se muestra como el Compuesto E siguiente.



Compuesto E

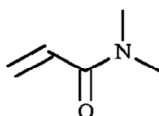
- 25 Se contempla que se puedan usar otros metacrilatos de hidroxialquilo como primer monómero tales como metacrilato de hidroxipropilo, acrilato de hidroxietilo, metacrilato de 2,3-dihidroxipropilo, y acrilato de 2,3-dihidroxipropilo.

La acrilamida, que se puede usar como primer monómero, se muestra como el Compuesto F siguiente.



Compuesto F

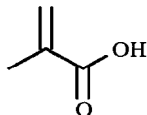
- 30 Un ejemplo de una N,N-dialquil acrilamida que se puede usar como primer monómero es la N,N-di-metil acrilamida, que se muestra como el Compuesto G siguiente.



Compuesto G

Se contempla que se puedan usar otras N,N-dialquil acrilamidas como primer monómero tales como la N,N-di-n-propilacrilamida, la N-isopropilacrilamida y la N,N-dimetilmetacrilamida.

De acuerdo con otra realización, el primer monómero puede ser ácido metacrílico, que se muestra como el Compuesto H siguiente.

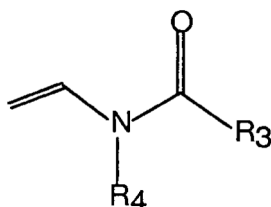


5

Compuesto H

El segundo monómero se adapta para proporcionar resistencia mecánica a la composición de hidrogel. El segundo monómero se adapta para proporcionar también un carácter hidrófobo a la composición de hidrogel. Proporcionando un carácter hidrófobo a la composición de hidrogel, se controla mejor la cantidad de disolvente (por ejemplo, agua).

- 10 En una realización, un segundo monómero se dirige a un compuesto de Fórmula II (N-vinil acilamida), que se discutió anteriormente con más detalle.



Fórmula II

en la que

- 15 R3 y R4 se seleccionan independientemente de entre H, CH₃, alquilo (C₃-C₁₈), en los que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos de 4-8 miembros, en los que los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos;

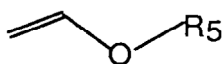
- 20 cicloalquilo (C₃-C₇), en los que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos; y

restos aromáticos, en los que los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos,

- 25 con la condición de que cuando R3 es H o CH₃, entonces R4 es alquilo (C₃-C₁₈), cicloalquilo (C₃-C₇) o un resto aromático, en el que el alquilo, cicloalquilo o resto aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes,

con la condición de que cuando R4 es H o CH₃, entonces R3 es alquilo (C₃-C₁₈), cicloalquilo (C₃-C₇) o un resto aromático, en el que el alquilo, cicloalquilo o resto aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 30 En otra realización, un segundo monómero se dirige a un compuesto de Fórmula III (vinil éter), que se discutió anteriormente con más detalle.



Fórmula III

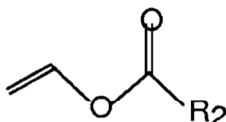
en la que

- 35 R5 se selecciona de entre alquilo (C₃-C₁₈), en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos de 4-8 miembros, en el que los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos;

cicloalquilo (C_3-C_7), en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos; y

restos aromáticos, en el que los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos.

- 5 Una realización adicional de un segundo monómero se dirige a un compuesto de Fórmula IV, que es un éster de vinilo.



Fórmula IV

en la que

- 10 R2 se selecciona de entre alquilo (C_1-C_{18}), en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos de 4-8 miembros, en el que los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos;

- 15 cicloalquilo (C_3-C_7), en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos; y

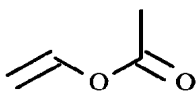
restos aromáticos, en el que los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos.

- 20 Ejemplos de compuestos de Fórmula IV en la que R2 es un alquilo (C_1-C_{18}) y en la que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, incluyen, si bien no se limitan a los mismos, 2-cloroetilo, 3-bromopropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo y similares.

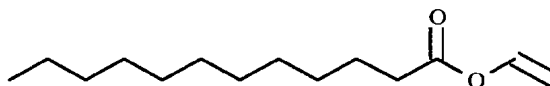
Ejemplos de compuestos de Fórmula IV en la que R2 es un cicloalquilo (C_3-C_7) y en la que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, incluyen, si bien no se limitan a los mismos, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-clorociclohexilo, 4-bromociclohexilo y similares.

- 25 Ejemplos de compuestos de Fórmula IV en la que R2 es un resto aromático y en la que el resto aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, incluyen, si bien no se limitan a los mismos, benzoato de vinilo, fenilacetato de vinilo, bromobenzoato de vinilo, 4-nitrobenzoato de vinilo, 1-naftanoato de vinilo, 2-naftanoato de vinilo y similares.

- 30 Ésteres de vinilo, tales como el acetato de vinilo o el laurato de vinilo, se puede usar como segundo monómero. El acetato de vinilo se muestra a continuación como el Compuesto J, mientras que el laurato de vinilo se muestra como el Compuesto K.



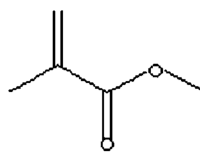
Compuesto J



Compuesto K

- 35 Se contempla que se puedan usar otros ésteres de vinilo como segundo monómero tales como el propionato de vinilo y el butirato de vinilo. Para la Fórmula IV es deseable que tenga características hidrófobas. R2 se selecciona deseablemente de tal modo que la Fórmula IV tenga características hidrófobas.

Además de los segundos monómeros que se forman a partir de las Fórmulas II-IV, se contempla que el segundo monómero pueda incluir adicionalmente, si bien no se limita a los mismos, met(acrilatos) de alquilo, que incluyen metacrilatos de alquilo y acrilatos de alquilo. Un ejemplo de un metacrilato de alquilo que se puede usar como segundo monómero es el metacrilato de metilo, que se muestra como el Compuesto L siguiente.

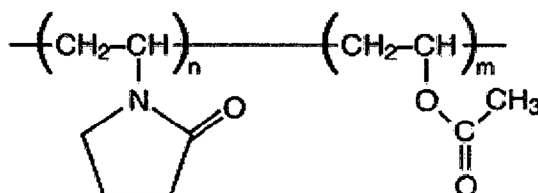


Compuesto L

Se contempla que se puedan usar otros metacrilatos de alquilo como segundo monómero tales como el metacrilato de etilo, el metacrilato de propilo, el metacrilato de butilo, el metacrilato de pentilo, el metacrilato de hexilo, el metacrilato de heptilo, el metacrilato de octilo, el metacrilato de 2-etilhexilo, el metacrilato de nonilo, el metacrilato de decilo, el metacrilato de undecilo, y el metacrilato de dodecilo.

La relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 0,1:99,9 a aproximadamente 99,9:0,1. Más específicamente, la relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 80:20 a aproximadamente 20:80 e, incluso más específicamente de aproximadamente 60:40 a aproximadamente 40:60.

Un ejemplo de una red copolimérica usando un primer monómero y un segundo monómero se muestra a continuación en la Fórmula M:



Fórmula M

El primer monómero usado en la Fórmula M es la N-vinil pirrolidona y el segundo monómero usado en la Fórmula M es el acetato de vinilo. Los "n" y "m" en la Fórmula M representan unidades de monómeros de repetición potenciales, en la que "n" y "m" son mayor o igual que 1. Los "n" y "m" de la Fórmula M dependen de la relación del primer monómero con respecto al segundo monómero presentes. Se contempla que se puedan usar otras combinaciones de los primeros monómeros y los segundos monómeros descritos anteriormente en la formación de las composiciones de hidrogel.

La composición de red copolimérica generalmente comprende de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 10 % en volumen de agente de reticulación. Tal y como se ha discutido anteriormente, la composición de red copolimérica se define en el presente documento como que incluye el primer monómero, el segundo monómero, el agente de reticulación, y otros componentes se van a discutir más adelante, antes del curado. La composición de red copolimérica tal y como se define no incluye el disolvente (por ejemplo, agua). Más específicamente, la composición de red copolimérica comprende de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 1 % en volumen de agente de reticulación.

Tal y como se ha discutido anteriormente, para contribuir a la polimerización, se puede añadir un fotoiniciador al primer monómero, el segundo monómero y el agente de reticulación. Un ejemplo de un fotoiniciador es la 2-hidroxi-4'-(2-hidroxietoxi)-2-metilpropiofenona comercializada como Irgacure® 2959 por Ciba Specialty Chemicals Pty, Ltd. Se contempla que se puedan añadir otros fotoiniciadores.

El primer y segundo monómeros se mezclan con un disolvente. Un ejemplo de un disolvente que se usa normalmente es el agua. Otro ejemplo de disolvente es una mezcla de agua. Se contempla que se puedan usar otros disolventes en la presente invención. En aplicaciones que determinan la concentración del analito, sin embargo, el disolvente debe ser sustancialmente biocompatible con la piel. La cantidad de agua puede variar y depende principalmente de la cantidad de los primeros polímeros y segundos polímeros presentes en la composición de hidrogel.

Se contempla que se puedan añadir otros materiales a la composición de hidrogel del primer monómero, segundo monómero, agente de reticulación, y el disolvente. Por ejemplo, se puede añadir un electrolito a la composición de hidrogel. Dependiendo de la aplicación de la composición de hidrogel, el electrolito puede realizar múltiples funciones. En primer lugar, el electrolito es un compuesto químico que se ioniza cuando se disuelve para producir un medio conductor de la electricidad. En segundo lugar, el electrolito contiene deseablemente una elevada concentración de sal la cual, cuando se usa en aplicaciones de contacto con la piel, contribuye a ejercer una presión osmótica sobre la piel. Ejerciendo una presión osmótica sobre la piel, el electrolito contribuye a extraer el fluido

intersticial (FI) que contiene el analito. Ejemplos no limitantes de electrolitos que se puede usar incluyen sales de sodio y de potasio de cloruro, fosfato, citrato, acetato y lactato.

La solución puede incluir adicionalmente una enzima para contribuir a determinar la concentración del analito. Dependiendo del analito, una enzima puede contribuir a convertir el analito en una especie susceptible a la detección, tal como la detección electroquímica. Un ejemplo de una enzima que se puede usar en la determinación de la glucosa es la glucosa oxidasa. Se contempla que se puedan usar otras enzimas tales como la glucosa deshidrogenasa. Si son de interés otros analitos, una enzima seleccionada apropiadamente puede contribuir a determinar la concentración de ese analito. La enzima, si se usa, se añade normalmente tras el curado del primer monómero y el segundo monómero. El curado del primer y segundo monómeros normalmente implica el uso de un proceso térmico o la aplicación de una radiación electromagnética, que puede tener un efecto negativo sobre la actividad de la enzima. Se contempla, sin embargo, que se pueda mezclar la enzima con el primer y segundo monómeros antes del curado.

La solución puede incluir adicionalmente un potenciador de la permeación. Los potenciadores de la permeación son deseables en aplicaciones en las que la composición de hidrogel se aplica a la piel. El potenciador de la permeación contribuye a abrir los poros de la piel. Ejemplos no limitantes de potenciadores de la permeación que se pueden usar incluyen, si bien no se limitan a los mismos, el escualeno, ácidos grasos insaturados, derivados de glicerol de alcoholes grasos, el dimetilsulfóxido, y ésteres alquílicos de ácidos grasos.

Otros materiales que se pueden añadir a la composición de hidrogel incluyen biocidas, humectantes, tensioactivos, y combinaciones de los mismos. Los biocidas contribuyen a inhibir el crecimiento bacteriano. Ejemplos no limitantes de biocidas que se pueden usar incluyen la serie de Parabenos de conservantes, benzoato sódico, cloruro de benzalconio, y trialquil aminas.

Los humectantes contribuyen en aplicaciones en las que es deseable mantener húmeda la piel. Ejemplos no limitantes de humectantes que se puede usar incluyen glicerol, hexilen glicol y sorbitol, maltitol, polidextrosa, propilen glicol, ácido láctico, y sales metálicas de lactato. Los tensioactivos contribuyen a acoplar la composición de hidrogel con la piel para obtener un contacto mejorado entre ellas. Ejemplos no limitantes de tensioactivos que se puede usar incluyen alquil fenoles tales como TRITON® X-100 (octil fenol etoxilado que tiene una fórmula molecular de $C_{14}H_{22}O$ (C_2H_4O) en la que una "n" promedio es 9 ó 10), y sorbitol y derivados del sorbitol tales como la serie TWEEN®.

Si se usa en una aplicación electroquímica, la composición de hidrogel se puede secar sobre la superficie del electrodo y reconstituir antes de su uso. Cuando se reconstituye, el disolvente que se va a añadir puede incluir un electrolito.

En una aplicación electroquímica, la composición de hidrogel generalmente tiene un grosor de desde aproximadamente 2,54 μm (0,1 mil) hasta aproximadamente 2540 μm (100 mils) y, más específicamente, tiene un grosor de desde aproximadamente 25,4 μm (1 mil) hasta aproximadamente 762 μm (30 mils). El área superficial del sensor electroquímico cubierta por la composición de hidrogel en una realización es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 cm^2 .

La composición de hidrogel posee suficiente estabilidad térmica y mecánica para proporcionar un conducto acuoso, reactivo y relativamente estático entre el sitio de muestreo dérmico y el sensor. Más específicamente, es deseable para la composición de hidrogel que tenga flexibilidad y uniformidad física, y estabilidad mecánica frente a la fuerza de corte. En aplicaciones seleccionadas, puede ser deseable para la composición de hidrogel mantener un contenido de agua de desde aproximadamente un 50 hasta aproximadamente un 90 % en peso para una duración deseada (por ejemplo, de aproximadamente 24 a aproximadamente 72 o más horas).

Asimismo, la composición de hidrogel posee una alta hidrofiliidad para resistir la deshidratación durante un uso prolongado. Reduciendo o eliminando sustancialmente la deshidratación, no se alteran las propiedades de transporte de la composición de hidrogel. También es deseable para la composición de hidrogel que mantenga la porosidad de la piel. La composición de hidrogel también es deseable que muestre un grado relativamente elevado de compresibilidad para contribuir a asegurar una buena conectividad piel/sensor o adherencia a la piel.

También es deseable para la composición de hidrogel que tenga una porosidad suficientemente grande para atrapar enzimas. Por ejemplo, en algunas aplicaciones que implican la determinación de la concentración de glucosa, es deseable para la composición de hidrogel que proporcione una matriz para la glucosa oxidasa (GO) y un canal de difusión para la glucosa y el peróxido de hidrógeno.

Una vez que se ha añadido el agente de reticulación, el primer y segundo monómeros forman una red copolimérica reticulada. Para conseguir la polimerización del primer y segundo monómeros con el agente de reticulación, la polimerización se puede iniciar mediante procedimientos tales como, por ejemplo, radiación ultravioleta (UV) (por ejemplo, radiación UV de alta intensidad), iniciación térmica (por ejemplo, ciclos de congelación y descongelación), radiación γ , y haz de electrones. Para contribuir a la polimerización, se puede añadir un fotoiniciador al primer monómero, segundo monómero y el agente de reticulación.

La red copolimérica en un procedimiento se impregna en un disolvente (por ejemplo, agua) para crear una composición de hidrogel. El disolvente puede incluir componentes discutidos anteriormente tales como electrolitos, enzimas, potenciadores de la permeación, biocidas, humectantes, tensioactivos, y combinaciones de los mismos. Se contempla que se puedan añadir los electrolitos, enzimas, potenciadores de la permeación, biocidas, humectantes, tensioactivos y combinaciones de los mismos separadamente desde el disolvente a la red copolimérica.

En un procedimiento, la composición de hidrogel se seca para eliminar el disolvente y formar una red copolimérica seca o una composición de hidrogel seca. La composición de hidrogel seca puede estar en forma de película. La composición de hidrogel seca puede incluir adicionalmente un soporte mecánico. El soporte mecánico contribuye a proporcionar resistencia mecánica a la película de composición de hidrogel seca. Ejemplos de soportes mecánicos incluyen mallas poliméricas, tela tejida, tela no tejida, celulosa (por ejemplo, papel), o combinaciones de los mismos. Ejemplos de materiales de celulosa incluyen papel (por ejemplo, toallitas de papel, papel de cocina o papel de filtro) o trapos de celulosa disponibles en el mercado. Se contempla que se puedan usar otros soportes mecánicos con la película de composición de hidrogel seca.

Generalmente, hay de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 90 % en peso de matriz de celulosa siendo el resto la red copolimérica. Así, en una realización, hay un 10 % en peso de matriz de celulosa y un 90 % en peso de red copolimérica.

En una realización, la red copolimérica se absorbe en la matriz porosa de celulosa. Por ejemplo, una reacción de copolimerización por injerto puede ocurrir entre el primer y segundo monómeros sobre una matriz porosa de celulosa. Esta reacción se puede iniciar usando una radiación de alta energía, iniciación química y radiación ultravioleta (UV) en presencia de fotoiniciadores.

Un ejemplo de una composición de hidrogel se muestra en la FIG. 1 con un sistema de película de hidrogel seca 10 que incluye una película de composición de hidrogel seca 12 y un soporte mecánico 14. Se contempla que el soporte mecánico puede ser más de una capa. De acuerdo con otra realización, el soporte mecánico puede estar embebido dentro de la composición de hidrogel.

En un procedimiento, la película de composición de hidrogel seca se puede reconstituir con un disolvente (por ejemplo, agua). La composición de hidrogel, que incluye la red copolimérica y el disolvente, puede comprender de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 99 % en volumen de agua.

En un procedimiento, la composición de hidrogel se usa para contribuir a determinar la concentración de un analito del fluido intersticial (FI) con un sensor. Más específicamente, la composición de hidrogel se adapta para servir como interfaz generalmente entre la piel y el sensor y los acopla. En este procedimiento, el sensor determina la concentración del analito deseado a partir de un muestreo del FI. En una realización, el sensor es un sensor electroquímico. Un ejemplo de un sensor electroquímico incluye un potenciostato de tres electrodos convencional que utiliza un electrodo de trabajo catalítico que contiene platino. Se contempla que se puedan usar otros sensores electroquímicos que incluyen aquellos con menos electrodos tales como un sensor electroquímico de dos electrodos, que incluye un contraelectrodo y un electrodo de trabajo. También se contempla que se puedan usar otros sensores tales como sensores ópticos.

Con referencia a la FIG. 2, se muestra un sensor electroquímico de acuerdo con una realización. Un sensor electroquímico 30 incluye un contraelectrodo 32, un electrodo de trabajo 34, y un electrodo de referencia 36. Un ejemplo específico de tal sensor electroquímico incluye un contraelectrodo de carbono, un electrodo de trabajo de platino, y un electrodo de referencia de plata/cloruro de plata. Se contempla que el contraelectrodo, el electrodo de trabajo y el de referencia puedan estar fabricados con otros materiales.

Tal y como se muestra en la FIG. 3, el sistema sensor electroquímico 50 incluye el sensor electroquímico 30 de la FIG. 2, la película de hidrogel seco 52 y un anillo adhesivo 54. La película de hidrogel seco 52 incluye una composición de hidrogel tal como las descritas anteriormente en ausencia de un disolvente. En esta realización, el anillo adhesivo 54 tiene dos funciones: (a) cubrir una porción de la película de hidrogel seco 52 y fijarla al el sensor electroquímico 30; y (b) fijar el sistema sensor electroquímico 50, que incluye la película de hidrogel seco 52, a la piel.

En un procedimiento, se añade una composición de hidrogel a la piel. La composición de hidrogel puede estar situada en un lugar de la piel tal como la cara volar del antebrazo entre la muñeca y el codo. Se contempla que la composición de hidrogel puede estar situada en otros lugares de la piel tales como el abdomen. La piel, por tanto, se trata previamente en este procedimiento para aumentar la permeabilidad de la piel. Un ejemplo de pretratamiento es el uso de energía de ultrasonidos para alterar la bicapa lipídica del estrato córneo de modo que aumente la permeabilidad de la piel. Aumentando la permeabilidad de la piel, la cantidad de fluido intersticial (FI) usada en el muestreo transdérmico aumenta. Esto da como resultado un muestreo mejorado de los analitos de interés (por ejemplo, la glucosa) encontrados en el FI. Un sensor determina la concentración del analito deseado después del contacto con la composición de hidrogel y el FI.

Una fuente de energía no limitante del sistema de ultrasonidos es el sistema de permeación ultrasónica de la piel Sontra SonoPrep® comercializado por Sontra Medical Corporation. El sistema Sontra SonoPrep® aplica una energía ultrasónica de relativamente baja frecuencia a la piel durante una duración limitada (de aproximadamente 10 a 20 segundos). El cuerno ultrasónico contenido en el dispositivo vibra a aproximadamente 55.000 veces por segundo (55 KHz) y aplica energía a la piel a través del medio de acoplamiento líquido para crear burbujas de cavitación que se expanden y se contraen en el medio de acoplamiento.

En otro procedimiento, se añade una composición de hidrogel a la piel desde un sistema sensor electroquímico (por ejemplo, el sistema sensor electroquímico 50). La piel, por tanto, se trata previamente para aumentar la permeabilidad de la misma. Un ejemplo de pretratamiento es el uso de energía de ultrasonidos tal y como se ha discutido anteriormente usando, por ejemplo, el sistema de permeación ultrasónica de la piel Sontra SonoPrep® comercializado por Sontra Medical Corporation. El sensor electroquímico determina la concentración del analito deseado después del contacto con la composición de hidrogel y el FI.

Ejemplos

Ejemplo 1

La concentración de glucosa se determinó usando un ensayo no invasivo. El procedimiento para generar las gráficas mostradas en las FIG. 4a y 4b fue el siguiente.

Una mezcla copolimérica incluía un primer monómero (N-vinil pirrolidona), un segundo monómero (acetato de vinilo), un fotoiniciador (2-hidroxi-4'-(2-hidroxietoxi)-2-metilpropiofenona) comercializado como Irgacure® 2959 por Ciba Specialty Chemicals Pty Ltd., y un agente de reticulación (dietilen glicol divinil éter). La mezcla copolimérica incluía 50 partes de N-vinil pirrolidona, 50 partes de acetato de vinilo, 0,5 partes de Irgacure® 2959, y 0,5 partes de dietilen glicol divinil éter. El primer monómero, el segundo monómero, el fotoiniciador y el agente de reticulación se mezclaron. La mezcla copolimérica se burbujeó con nitrógeno (N₂) durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla copolimérica se colocó entonces bajo una lámpara ultravioleta durante aproximadamente 2,25 horas. La mezcla copolimérica se retiró después y se almacenó en un refrigerador.

La mezcla copolimérica se curó para formar una película copolimérica seca. La película copolimérica seca se purificó enjuagándola dos veces en agua desionizada caliente a 80 °C durante 2 horas. La película copolimérica se enfrió con aire para reconstituir la película copolimérica seca.

La película copolimérica seca se mezcló con una solución a 4 °C a lo largo de 16 horas para formar una película de hidrogel. La solución, que se había preparado previamente, era una solución salina tamponada con fosfato que contenía un 5 % en peso de la enzima glucosa oxidasa. El único aditivo adicional que se incluía en esta solución era un tensioactivo (0,05 % en peso de Triton® X-100).

La película de hidrogel se cortó al tamaño deseado y se secó sobre el área de trabajo de un sistema sensor electroquímico. La película de hidrogel seco sobre el sensor electroquímico se reconstituyó con un disolvente tamponado (solución salina tamponada con fosfato) para formar una composición de hidrogel. La composición de hidrogel se aplicó a la cara volar del antebrazo entre la muñeca y el codo en tres sitios diferentes. El Sitio del antebrazo 1 era el más próximo a la muñeca, el Sitio del antebrazo 3 era el más próximo al codo, y el Sitio del antebrazo 2 se situó entre el Sitio del antebrazo 1 y el Sitio del antebrazo 3.

La piel de la cara volar del antebrazo en los Sitios del antebrazo 1-3 se pretrató mediante aplicación de energía de ultrasonidos a la misma. La enzima glucosa oxidasa en la composición de hidrogel se puso en contacto la piel y el fluido intersticial (FI) que contenía la glucosa. La enzima glucosa oxidasa contribuyó a convertir la glucosa del FI en peróxido. Como respuesta a la detección del peróxido, se generó una corriente eléctrica desde el sensor electroquímico. La corriente eléctrica se corresponde con la concentración de glucosa en el FI.

La corriente eléctrica se midió para cada uno de los Sitios del antebrazo 1-3 durante un periodo de tiempo. Las concentraciones reales de glucosa se midieron también a lo largo del mismo periodo de tiempo usando un analizador de glucosa ANALOX - GM 10 comercializado por Analis, que fue el Procedimiento Comparativo. Este se etiquetó como "Glucosa en Plasma" en las FIG. 4a, 4b.

Con referencia a la FIG. 4a, se representaron la corriente eléctrica (en nano amperios) determinada mediante el anterior procedimiento usando los Sitios del antebrazo 1-3 y el Procedimiento Comparativo (etiquetado como Glucosa en Plasma en la FIG. 4a) frente al tiempo (en segundos). Adicionalmente, la gráfica de la FIG. 4a incluía la glucosa en mg/dl, que se correlaciona con la corriente eléctrica medida. Para comparar mejor las mismas, las lecturas de los Sitios del antebrazo 2 y 3 se normalizaron con respecto a la mayor señal de corriente del sensor observada. Las lecturas normalizadas de los Sitios del antebrazo 2 y 3 se muestran en la FIG. 4b con el Sitio del antebrazo 1 y la Glucosa en Plasma.

Los resultados del ensayo mostraron que los valores de glucosa determinados usando el procedimiento de la invención (los Sitios del antebrazo 1-3) se correlacionaban con los valores de glucosa paralelos del sujeto en un procedimiento comparativo (Glucosa en Plasma).

Ejemplo 2

En el ejemplo 2, se prepararon dos composiciones de la invención diferentes. En la Almohadilla de hidrogel de la invención 1, se injertaron conjuntamente una red copolimérica y una matriz de celulosa. En la Almohadilla de hidrogel de la invención 2, se formó una red copolimérica y después se colocó sobre una malla de nailon.

5 Específicamente, en la Almohadilla de hidrogel de la invención 1, se injertaron conjuntamente una red copolimérica y una matriz de celulosa. La red copolimérica comprendía 60 partes de N-vinil pirrolidona (primer monómero), 40 partes de acetato de vinilo (segundo monómero), 1 parte de dietilen glicol divinil éter, y 1 parte de (2-hidroxi-4'-(2-hidroxietoxi)-2-metilpropiofenona, que es un iniciador ultravioleta (UV). La relación en peso de la red copolimérica con respecto a la matriz de celulosa fue de 2:1. La matriz de celulosa usada eran toallitas absorbentes Kimwipes® EX-L de Kimberly-Clark.

La mezcla de monómeros se absorbió en las toallitas absorbentes porosas Kimwipes® EX-L y después se expuso a una radiación UV durante dos horas para completar la reacción de polimerización. Tras la reacción, la red copolimérica gelificada y la matriz de celulosa se sumergieron en agua para eliminar los monómeros que no reaccionaron. La celulosa interpenetraba la red copolimérica reticulada y, por tanto, estaban unidos químicamente entre sí. El primer y segundo monómeros estaban también unidos químicamente entre sí.

La red copolimérica/celulosa unida químicamente se hidrató totalmente con agua para formar una lámina de hidrogel. Una vez que estuvo totalmente hidratada, se añadió un tampón con una enzima (glucosa oxidasa) a la lámina de hidrogel. La lámina de hidrogel se secó a continuación y se almacenó.

La lámina de hidrogel se cortó al tamaño deseado para formar una almohadilla de hidrogel. La almohadilla de hidrogel se fijó a una superficie de un sensor electroquímico. La almohadilla de hidrogel fijada se rehidrató después con agua, que incluía un tampón. La Almohadilla de hidrogel de la invención 1 era de aproximadamente un 60 a aproximadamente un 90 % en peso de agua, y era generalmente uniforme y mecánicamente estable.

La piel se trató con energía de ultrasonidos usando el sistema de permeación ultrasónica de la piel Sontra SonoPrep®. Los ensayos se realizaron sobre dos áreas diferentes de la piel - la muñeca y el codo. La Almohadilla de hidrogel de la invención 1 se adhirió a la piel en cada una de estas localizaciones. La corriente se midió mediante el sensor electroquímico y se determinó la concentración de glucosa en cada localización.

La Almohadilla de hidrogel de la invención 2 comprendía una red copolimérica. La red copolimérica comprendía 60 partes de N-vinil pirrolidona (primer monómero), 40 partes de acetato de vinilo (segundo monómero), 1 parte de dietilen glicol divinil éter, y 1 parte de (2-hidroxi-4'-(2-hidroxietoxi)-2-metilpropiofenona. La red copolimérica se expuso a una radiación UV durante dos horas para completar la reacción de polimerización. Tras la reacción, la red copolimérica gelificada se sumergió en agua para eliminar los monómeros que no reaccionaron. El primer y segundo monómeros estaban unidos químicamente entre sí.

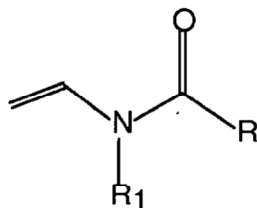
La red copolimérica se hidrató totalmente con agua para formar una lámina de hidrogel. Una vez que estuvo totalmente hidratada, se añadió un tampón con una enzima (glucosa oxidasa) a la lámina de hidrogel. La lámina de hidrogel se secó a continuación y se almacenó. Para mejorar la manipulación de la lámina de hidrogel, se usó una malla de nailon para soportar la lámina de hidrogel. La lámina de hidrogel con la malla de nailon se cortó al tamaño deseado para formar la Almohadilla de hidrogel de la invención 2. La Almohadilla de hidrogel de la invención 2 se fijó a una superficie de un sensor electroquímico. La Almohadilla de hidrogel de la invención 2 fijada se rehidrató después con agua, que incluía un tampón. La Almohadilla de hidrogel de la invención 2 hidratada comprendía de aproximadamente un 60 a aproximadamente un 90 % en peso de agua y era generalmente uniforme y mecánicamente estable.

La piel (antebrazo) se trató con energía de ultrasonidos usando el sistema de permeación ultrasónica de la piel Sontra SonoPrep®. La Almohadilla de hidrogel de la invención 2 hidratada se adhirió a la piel (antebrazo). La corriente se midió mediante el sensor electroquímico y se determinó la concentración de glucosa.

Los resultados del ensayo usando las Almohadillas de hidrogel de la invención 1 y 2 se muestran en la FIG. 5. La FIG. 5 representa la corriente (nano amperios) y la concentración de glucosa (mg/dl) frente al tiempo. Específicamente, la FIG. 5 muestra el Procedimiento Comparativo (etiquetado como Glucosa en Plasma en la FIG. 5) que ensayó la sangre y midió la concentración de glucosa usando un sensor electroquímico. El Procedimiento Comparativo de la FIG. 5 no usó una composición de hidrogel. En el Procedimiento Comparativo, se tomaron muestras de sangre cada 30 minutos y se analizaron con un analizador Analox GM9D, que es comercializado por Analox Instruments EE.UU., Inc. de Lunenburg, Massachusetts. Los resultados de los procedimientos usando la Almohadilla de hidrogel de la invención 1 (en la muñeca y en el codo) y la almohadilla de hidrogel 2 (antebrazo) se representaron también. Tal y como se muestra en la FIG. 5, las concentraciones de glucosa a partir de los procedimientos de la invención (usando las Almohadillas de hidrogel de la invención 1 y 2) generalmente se correlacionaban con las concentraciones de Glucosa en Plasma de los sujetos procedentes del Procedimiento Comparativo 1.

Realización alternativa A

Una composición de hidrogel que comprende un primer monómero, un segundo monómero, un agente de reticulación, y un disolvente, seleccionándose el primer monómero a partir de la Fórmula I:

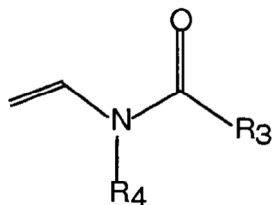


Fórmula I

5 en la que

R y R1 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo (C₁-C₃), dihidroxialquilo (C₃-C₆) e hidroxialquilo (C₂-C₆); o la combinación de R y R1 se selecciona de 1 a 5 átomos de carbono de tal modo que se forma un resto heterocíclico de 3-7 miembros;

10 seleccionándose el segundo monómero de entre el grupo que consiste en los compuestos de Fórmula II y Fórmula III, en el que la Fórmula II es



Fórmula II

en la que

15 R3 y R4 se seleccionan independientemente de entre H, CH₃, alquilo (C₃-C₁₈), en los que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos de 4-8 miembros, en la que los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos;

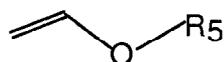
cicloalquilo (C₃-C₇), en los que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos; y

20 restos aromáticos, en los que los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos,

con la condición de que cuando R3 es H o CH₃, entonces R4 es alquilo (C₃-C₁₈), cicloalquilo (C₃-C₇) o un resto aromático, en el que el alquilo, cicloalquilo o resto aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes,

25 con la condición de que cuando R4 es H o CH₃, entonces R3 es alquilo (C₃-C₁₈), cicloalquilo (C₃-C₇) o un resto aromático, en el que el alquilo, cicloalquilo o resto aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

en el que la Fórmula III es



Fórmula III

30

en la que

R5 se selecciona de entre alquilo (C₃-C₁₈), en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos de 4-

8 miembros, en el que los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos;

cicloalquilo (C_3-C_7), en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos; y

- 5 restos aromáticos, en los que los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos,

en la que la relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 0,1:99,9 a aproximadamente 99,9:0,1.

Realización alternativa B

- 10 La composición de hidrogel de la Realización alternativa A en la que el agente de reticulación es un vinil éter multifuncional, un divinilbenceno, un acrilato multifuncional, o una acrilamida multifuncional.

Realización alternativa C

- 15 La composición de hidrogel de la Realización alternativa B en la que el agente de reticulación es un vinil éter multifuncional, siendo el vinil éter multifuncional un acrilato de dietilen glicol divinil éter, trietilen glicol divinil éter, y tetra(etilen glicol) divinil éter.

Realización alternativa D

La composición de hidrogel de la Realización alternativa B en la que el agente de reticulación es un divinilbenceno.

Realización alternativa E

- 20 La composición de hidrogel de la Realización alternativa B en la que el agente de reticulación es un acrilato multifuncional, siendo el acrilato multifuncional el dimetacrilato de etilen glicol (EGDMA), diacrilatos de polietilen glicol, el dimetacrilato de dietilen glicol, el diacrilato de dietilen glicol, el diacrilato de etilen glicol, o el dimetacrilato de 1,3-dihidroxipropilo.

Realización alternativa F

- 25 La composición de hidrogel de la Realización alternativa B en la que el agente de reticulación es una acrilamida multifuncional.

Realización alternativa G

La composición de hidrogel de la Realización alternativa A en la que el disolvente es agua.

Realización alternativa H

La composición de hidrogel de la Realización alternativa A que incluye adicionalmente un fotoiniciador.

- 30 Realización alternativa I

La composición de hidrogel de la Realización alternativa A en la que la relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 20:80 a aproximadamente 80:20.

Realización alternativa J

- 35 La composición de hidrogel de la Realización alternativa A en la que el segundo monómero se selecciona a partir de la Fórmula II.

Realización alternativa K

La composición de hidrogel de la Realización alternativa A en la que el segundo monómero se selecciona a partir de la Fórmula III.

Realización alternativa L

- 40 La composición de hidrogel de la Realización alternativa A en la que el primer monómero es la N-vinil acetamida, la N-vinil propionamida, la N-vinil pirrolidona o la N-vinil caprolactama, seleccionándose el segundo monómero a partir de la Fórmula II con R3 o R4 que es un alquilo (C_3-C_{18}) que está opcionalmente sustituido.

Realización alternativa M

La composición de hidrogel de la Realización alternativa A en la que el primer monómero es la N-vinil acetamida, la N-vinil propionamida, la N-vinil pirrolidona o la N-vinil caprolactama, seleccionándose el segundo monómero a partir de la Fórmula II con R3 o R4 que es un cicloalquilo (C₃-C₇) que está opcionalmente sustituido.

Realización alternativa N

- 5 La composición de hidrogel de la Realización alternativa A en la que el primer monómero es la N-vinil acetamida, la N-vinil propionamida, la N-vinil pirrolidona o la N-vinil caprolactama, seleccionándose el segundo monómero a partir de la Fórmula II con R3 o R4 que es un resto aromático que está opcionalmente sustituido.

Realización alternativa O

- 10 La composición de hidrogel de la Realización alternativa A en la que el primer monómero es la N-vinil acetamida, la N-vinil propionamida, la N-vinil pirrolidona o la N-vinil caprolactama, seleccionándose el segundo monómero a partir de la Fórmula III con R5 que es un alquilo (C₃-C₁₈) que está opcionalmente sustituido.

Realización alternativa P

- 15 La composición de hidrogel de la Realización alternativa A en la que el primer monómero es la N-vinil acetamida, la N-vinil propionamida, la N-vinil pirrolidona o la N-vinil caprolactama, seleccionándose el segundo monómero a partir de la Fórmula III con R5 que es un cicloalquilo (C₃-C₇) que está opcionalmente sustituido.

Realización alternativa Q

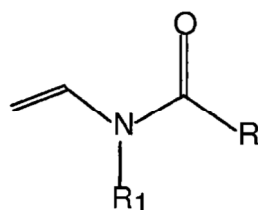
La composición de hidrogel de la Realización alternativa A en la que el primer monómero es la N-vinil acetamida, la N-vinil propionamida, la N-vinil pirrolidona o la N-vinil caprolactama, seleccionándose el segundo monómero a partir de la Fórmula III con R5 que es un resto aromático que está opcionalmente sustituido.

- 20 Realización alternativa R

Un sistema sensor electroquímico que comprende:

un sensor electroquímico que tiene al menos un contraelectrodo y

- un electrodo de trabajo; y una composición de hidrogel en contacto con el electrodo de trabajo, comprendiendo la composición de hidrogel un primer monómero, un segundo monómero, un agente de reticulación, y un disolvente, seleccionándose el primer monómero de entre metacrilatos de hidroxi alquilo, acrilamida, N,N-dialquil acrilamidas, ácido metacrílico, ácido acrílico, sales metálicas de metacrilato, sales metálicas de acrilato, ácido itacónico, ácido maleico, metacrilamida, N,N-dialquilacrilamida, ácido estireno sulfónico, sales metálicas de estireno sulfonato, ácido estireno carboxílico, sales metálicas de estireno carboxilato, ácido acrilamido-2-metilpropano sulfónico, sales metálicas de acrilamido-2-metilpropano sulfonato, haluro de 2-vinil N-alquilpiridinio, haluro de 4-vinil N-alquilpiridinio, o de la Fórmula I, en el que la Fórmula I es

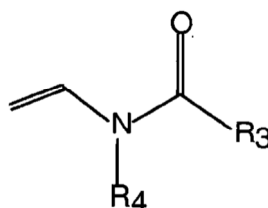


Fórmula I

en la que

- 35 R y R1 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo (C₁-C₃), dihidroxialquilo (C₃-C₆) e hidroxialquilo (C₂-C₆); o la combinación de R y R1 se selecciona de 1 a 5 átomos de carbono de tal modo que se forma un resto heterocíclico de 3-7 miembros;

seleccionándose el segundo monómero de entre el grupo que consiste en acrilatos y metacrilatos de alquilo, Fórmula II, Fórmula III, y Fórmula IV, en el que la Fórmula II es



Fórmula II

en la que

5 R3 y R4 se seleccionan independientemente de entre H, CH₃, alquilo (C₃-C₁₈), en los que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos de 4-8 miembros, en la que los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos;

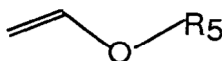
cicloalquilo (C₃-C₇), en los que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos; y

10 restos aromáticos, en los que los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos,

con la condición de que cuando R3 es H o CH₃, entonces R4 es alquilo (C₃-C₁₈), cicloalquilo (C₃-C₇) o un resto aromático, en el que el alquilo, cicloalquilo o resto aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes,

15 con la condición de que cuando R4 es H o CH₃, entonces R3 es alquilo (C₃-C₁₈), cicloalquilo (C₃-C₇) o un resto aromático, en el que el alquilo, cicloalquilo o resto aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

en el que la Fórmula III es



Fórmula III

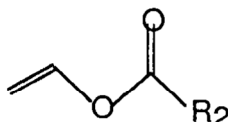
en la que

20 R5 se selecciona de entre alquilo (C₃-C₁₈), en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos de 4-8 miembros, en el que los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos;

cicloalquilo (C₃-C₇), en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos; y

restos aromáticos, en el que los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos,

30 en el que la Fórmula IV es



Fórmula IV

en la que

35 R2 se selecciona de entre alquilo (C₁-C₁₈), en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos

de 4-8 miembros, en el que los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos;

cicloalquilo (C₃-C₇), en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos; y

- 5 restos aromáticos, en el que los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos,

en la que la relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 0,1:99,9 a aproximadamente 99,9:0,1.

Realización alternativa S

- 10 El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa R que incluye adicionalmente una estructura adhesiva que fija la composición de hidrogel al sensor electroquímico.

Realización alternativa T

El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa R en el que el sensor electroquímico incluye adicionalmente un electrodo de referencia.

- 15 Realización alternativa U

El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa R en el que la composición de hidrogel es una composición de hidrogel seca.

Realización alternativa V

- 20 El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa U en el que la composición de hidrogel seca es una película.

Realización alternativa W

El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa R que incluye adicionalmente un soporte mecánico para contribuir a proporcionar resistencia mecánica a la composición de hidrogel.

Realización alternativa X

- 25 El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa W en el que el soporte mecánico es una malla polimérica, tela tejida, tela no tejida, celulosa, o combinaciones de las mismas.

Realización alternativa Y

El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa R en el que la composición de hidrogel tiene un grosor de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 100 mm.

- 30 Realización alternativa Z

El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa Y en el que la composición de hidrogel tiene un grosor de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 30 mm.

Realización alternativa AA

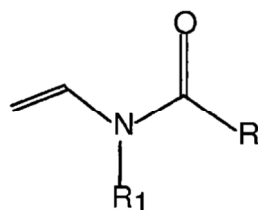
- 35 El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa R en el que la relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 20:80 a aproximadamente 80:20.

Realización alternativa BB

Un sistema sensor electroquímico que comprende:

un sensor electroquímico que tiene al menos un contraelectrodo y un electrodo de trabajo; y

- 40 un composición de hidrogel en contacto con el electrodo de trabajo, comprendiendo la composición de hidrogel un primer monómero, un segundo monómero, un agente de reticulación, y un disolvente, seleccionándose el primer monómero a partir de la Fórmula I

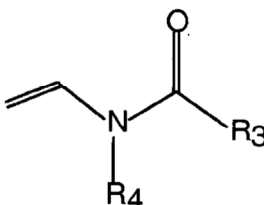


Fórmula I

en la que

5 R y R1 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo (C₁-C₃), dihidroxi alquilo (C₅-C₆) e hidroxialquilo (C₂-C₆); o la combinación de R y R1 se selecciona de 1 a 5 átomos de carbono de tal modo que se forma un resto heterocíclico de 3-7 miembros;

seleccionándose el segundo monómero de entre el grupo que consiste en acrilatos y metacrilatos de alquilo, Fórmula II, Fórmula III, y Fórmula IV, en el que la Fórmula II es



Fórmula II

en la que

15 R3 y R4 se seleccionan independientemente de entre H, CH₃, alquilo (C₃-C₁₈), en los que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos de 4-8 miembros, en los que los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos;

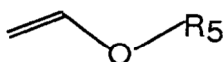
cicloalquilo (C₃-C₇), en los que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos; y

20 restos aromáticos, en los que los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos,

con la condición de que cuando R3 es H o CH₃, entonces R4 es alquilo (C₃-C₁₈), cicloalquilo (C₃-C₇) o un resto aromático, en el que el alquilo, cicloalquilo o resto aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes,

25 con la condición de que cuando R4 es H o CH₃, entonces R3 es alquilo (C₃-C₁₈), cicloalquilo (C₃-C₇) o un resto aromático, en el que el alquilo, cicloalquilo o resto aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

en el que la Fórmula III es



Fórmula III

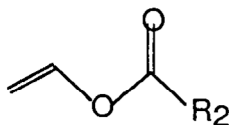
en la que

30 R5 se selecciona de entre alquilo (C₃-C₁₈), en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos de 4-8 miembros, en los que los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos;

cicloalquilo (C_3-C_7), en los que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos; y

restos aromáticos, en los que los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos,

5 en los que la Fórmula IV es



Fórmula IV

en la que

10 R_2 se selecciona de entre alquilo (C_1-C_{18}), en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos de 4-8 miembros, en el que los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos;

cicloalquilo (C_3-C_7), en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos; y

15 restos aromáticos, en el que los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos,

en la que la relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 0,1:99,9 a aproximadamente 99,9:0,1.

Realización alternativa CC

20 El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa BB que incluye adicionalmente una estructura adhesiva que fija la composición de hidrogel al sensor electroquímico.

Realización alternativa DD

El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa BB en el que el sensor electroquímico incluye adicionalmente un electrodo de referencia.

Realización alternativa EE

El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa BB en el que la composición de hidrogel es una composición de hidrogel seca.

Realización alternativa FF

30 El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa EE en el que la composición de hidrogel seca es una película.

Realización alternativa GG

El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa BB que incluye adicionalmente un soporte mecánico para contribuir a proporcionar resistencia mecánica a la composición de hidrogel.

Realización alternativa HH

35 El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa GG en el que el soporte mecánico es una malla polimérica, tela tejida, tela no tejida, papel, o combinaciones de las mismas.

Realización alternativa II

El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa BB en el que el agente de reticulación es un vinil éter multifuncional, un divinilbenceno, un acrilato multifuncional, o una acrilamida multifuncional.

Realización alternativa JJ

El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa BB en el que la relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 20:80 a aproximadamente 80:20.

Realización alternativa KK

Un sistema sensor electroquímico que comprende:

- 5 un sensor electroquímico que tiene al menos un contraelectrodo y un electrodo de trabajo; y
- una composición de hidrogel en contacto con el electrodo de trabajo, comprendiendo la composición de hidrogel un primer monómero, un segundo monómero, un agente de reticulación, y un disolvente, seleccionándose el primer monómero de entre el grupo que consiste en N-vinil pirrolidona, metacrilatos de hidroxi alquilo, acrilamida, y N,N-dialquil acrilamidas, seleccionándose el segundo monómero de entre el grupo que consiste en acrilatos y metacrilatos de alquilo, N-vinil acrilamida, ésteres de vinilo, y vinil éteres, y en la que la relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 0,1:99,9 a aproximadamente 99,9:0,1.

Realización alternativa LL

El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa KK que incluye adicionalmente una estructura adhesiva que fija la composición de hidrogel al sensor electroquímico.

15 Realización alternativa MM

El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa KK en el que el sensor electroquímico incluye adicionalmente un electrodo de referencia.

Realización alternativa NN

- 20 El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa KK en el que la composición de hidrogel es una composición de hidrogel seca.

Realización alternativa OO

El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa NN en el que la composición de hidrogel seca es una película.

Realización alternativa PP

- 25 El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa KK que incluye adicionalmente un soporte mecánico para contribuir a proporcionar resistencia mecánica a la composición de hidrogel.

Realización alternativa QQ

El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa PP en el que el soporte mecánico es una malla polimérica, tela tejida, tela no tejida, papel, o combinaciones de las mismas.

30 Realización alternativa RR

El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa KK en el que el primer monómero es la N-vinil pirrolidona y el segundo monómero es un éster de vinilo.

Realización alternativa SS

- 35 El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa KK en el que el agente de reticulación es un vinil éter multifuncional, un divinilbenceno, un acrilato multifuncional, o una acrilamida multifuncional.

Realización alternativa TT

El sistema sensor electroquímico de la Realización alternativa KK en el que la relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 20:80 a aproximadamente 80:20.

Realización alternativa UU

- 40 Un sistema sensor electroquímico que comprende:

un sensor electroquímico que tiene al menos un contraelectrodo y un electrodo de trabajo; y

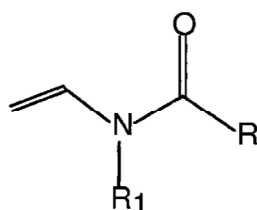
una composición de hidrogel en contacto con el electrodo de trabajo, comprendiendo la composición de hidrogel un primer monómero, un segundo monómero, un agente de reticulación, y un disolvente, teniendo el primer monómero características hidrófilas, teniendo el segundo monómero características hidrófobas, y en la que la

relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 0,1:99,9 a aproximadamente 99,9:0,1.

Procedimiento alternativo A

Un procedimiento para determinar la concentración de un analito, comprendiendo el procedimiento las acciones de:

- 5 colocar una composición de hidrogel sobre la piel, comprendiendo la composición de hidrogel un primer monómero, un segundo monómero, un agente de reticulación, y un disolvente, seleccionándose el primer monómero de entre metacrilatos de hidroxi alquilo, acrilamida, N,N-dialquil acrilamidas, ácido metacrílico, ácido acrílico, sales metálicas de metacrilato, sales metálicas de acrilato, ácido itacónico, ácido maleico, metacrilamida, N,N-dialquilacrilamida, ácido estireno sulfónico, sales metálicas de estireno sulfonato, ácido estireno carboxílico, sales metálicas de estireno carboxilato, ácido acrilamido-2-metilpropano sulfónico, sales metálicas de acrilamido-2-metilpropano sulfonato, haluro de 2-vinil N-alquilpiridinio, haluro de 4-vinil N-alquilpiridinio, o Fórmula I, en el que la Fórmula I es



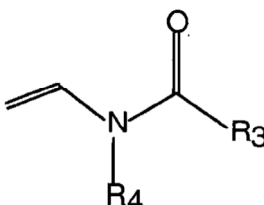
Fórmula I

- 15 en la que

R y R1 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo (C₁-C₃), dihidroxialquilo (C₃-C₆) e hidroxialquilo (C₂-C₆); o

la combinación de R y R1 se selecciona de 1 a 5 átomos de carbono de tal modo que se forma un resto heterocíclico de 3-7 miembros;

- 20 seleccionándose el segundo monómero de entre el grupo que consiste en acrilatos y metacrilatos de alquilo, Fórmula II, Fórmula III, y Fórmula IV, en el que la Fórmula II es



Fórmula II

en la que

- 25 R3 y R4 se seleccionan independientemente de entre H, CH₃, alquilo (C₃-C₁₈), en los que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos de 4-8 miembros, en los que los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos;

- 30 cicloalquilo (C₃-C₇), en los que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos; y

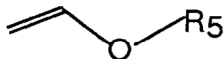
restos aromáticos, en los que los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos,

con la condición de que cuando R3 es H o CH₃, entonces R4 es alquilo (C₃-C₁₈), cicloalquilo (C₃-C₇) o un resto aromático, en el que el alquilo, cicloalquilo o resto aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes,

- 35

con la condición de que cuando R4 es H o CH3, entonces R3 es alquilo (C₃-C₁₈), cicloalquilo (C₃-C₇) o un resto aromático, en el que el alquilo, cicloalquilo o resto aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

y en el que la Fórmula III es



Fórmula III

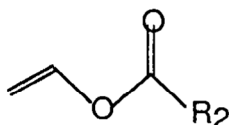
en la que

R5 se selecciona de entre alquilo (C₃-C₁₈), en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos de 4-8 miembros, en los que los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos;

cicloalquilo (C₃-C₇), en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos; y

restos aromáticos, en el que los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos,

en el que la Fórmula IV es



Fórmula IV

en la que

R2 se selecciona de entre alquilo (C₁-C₁₈), en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos de 4-8 miembros, en el que los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos;

cicloalquilo (C₃-C₇), en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos; y

restos aromáticos, en el que los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos, en la que la relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 0,1:99,9 a aproximadamente 99,9:0,1;

proporcionar un sensor, la composición de hidrogel situada generalmente entre la piel y el sensor acoplándolos; y
muestrear el fluido intersticial para determinar la concentración de analito usando el sensor.

Procedimiento alternativo B

El procedimiento del Procedimiento alternativo A que incluye adicionalmente el pretratamiento de la piel para mejorar la permeabilidad de la piel.

Procedimiento alternativo C

El procedimiento del Procedimiento alternativo B en el que el pretratamiento incluye aplicar energía de ultrasonidos a la piel.

Procedimiento alternativo D

El procedimiento del Procedimiento alternativo A en el que la piel es la cara volar del antebrazo.

Procedimiento alternativo E

El procedimiento del Procedimiento alternativo A en el que el analito es glucosa.

Procedimiento alternativo F

El procedimiento del Procedimiento alternativo A en el que el sensor es un sensor electroquímico.

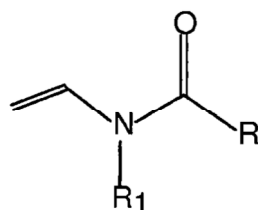
Procedimiento alternativo G

- 5 El procedimiento del Procedimiento alternativo A en el que la relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 20:80 a aproximadamente 80:20.

Procedimiento alternativo H

Un procedimiento para determinar la concentración de un analito, comprendiendo el procedimiento las acciones de:

- 10 colocar una composición de hidrogel sobre la piel, comprendiendo la composición de hidrogel un primer monómero, un segundo monómero, un agente de reticulación, y un disolvente, seleccionándose el primer monómero a partir de la Fórmula I

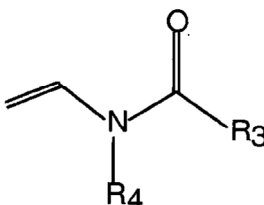


Fórmula I

en la que

- 15 R y R1 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo (C₁-C₃), dihidroxialquilo (C₃-C₆) e hidroxialquilo (C₂-C₆); o la combinación de R y R1 se selecciona de 1 a 5 átomos de carbono de tal modo que se forma un resto heterocíclico de 3-7 miembros;

seleccionándose el segundo monómero de entre el grupo que consiste en acrilatos y metacrilatos de alquilo, Fórmula II, Fórmula III, y Fórmula IV, en el que la Fórmula II es



Fórmula II

en la que

- 25 R3 y R4 se seleccionan independientemente de entre H, CH₃, alquilo (C₃-C₁₈), en los que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos de 4-8 miembros, en los que los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos;

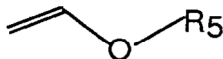
cicloalquilo (C₃-C₇), en los que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos; y

- 30 restos aromáticos, en los que los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos,

con la condición de que cuando R3 es H o CH₃, entonces R4 es alquilo (C₃-C₁₈), cicloalquilo (C₃-C₇) o un resto aromático, en el que el alquilo, cicloalquilo o resto aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes,

con la condición de que cuando R4 es H o CH₃, entonces R3 es alquilo (C₃-C₁₈), cicloalquilo (C₃-C₇) o un resto aromático, en el que el alquilo, cicloalquilo o resto aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

y en el que la Fórmula III es



Fórmula III

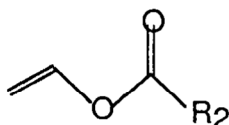
en la que

R5 se selecciona de entre alquilo (C₃-C₁₈), en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos de 4-8 miembros, en el que los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos;

cicloalquilo (C₃-C₇), en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos; y

restos aromáticos, en el que los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos,

en el que la Fórmula IV es



Fórmula IV

en la que

R2 se selecciona de entre alquilo (C₁-C₁₈), en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos de 4-8 miembros, en el que los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos;

cicloalquilo (C₃-C₇), en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos; y

restos aromáticos, en el que los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos, en la que la relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 0,1:99,9 a aproximadamente 99,9:0,1;

proporcionar un sensor, la composición de hidrogel situada generalmente entre la piel y el sensor acoplándolos; y
muestrear el fluido intersticial para determinar la concentración de analito usando el sensor.

Procedimiento alternativo I

El procedimiento del Procedimiento alternativo H que incluye adicionalmente el pretratamiento de la piel para mejorar la permeabilidad de la piel.

Procedimiento alternativo J

El procedimiento del Procedimiento alternativo I en el que el pretratamiento incluye aplicar energía de ultrasonidos a la piel.

Procedimiento alternativo K

El procedimiento del Procedimiento alternativo H en el que la piel es la cara volar del antebrazo.

Procedimiento alternativo L

El procedimiento del Procedimiento alternativo H en el que el analito es glucosa.

Procedimiento alternativo M

El procedimiento del Procedimiento alternativo H en el que el sensor es un sensor electroquímico.

Procedimiento alternativo N

- 5 El procedimiento del Procedimiento alternativo H en el que la relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 20:80 a aproximadamente 80:20.

Procedimiento alternativo O

Un procedimiento para determinar la concentración de un analito, comprendiendo el procedimiento las acciones de:

- 10 colocar una composición de hidrogel sobre la piel, comprendiendo la composición de hidrogel un primer monómero, un segundo monómero, un agente de reticulación, y un disolvente, seleccionándose el primer monómero de entre el grupo que consiste en N-vinil pirrolidona, metacrilatos de hidroxil alquilo, acrilamida, y N,N-dialquil acrilamidas, seleccionándose el segundo monómero de entre el grupo que consiste en acrilatos y metacrilatos de alquilo, N-vinil acilamida, ésteres de vinilo, y vinil éteres, y en la que la relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 0,1:99,9 a aproximadamente 99,9:0,1;
- 15 proporcionar un sensor, la composición de hidrogel situada generalmente entre la piel y el sensor acoplándolos; y
muestrear el fluido intersticial para determinar la concentración de analito usando el sensor.

Procedimiento alternativo P

El procedimiento del Procedimiento alternativo O que incluye adicionalmente el pretratamiento de la piel para mejorar la permeabilidad de la piel.

- 20 Procedimiento alternativo Q

El procedimiento del Procedimiento alternativo P en el que el pretratamiento incluye aplicar energía de ultrasonidos a la piel.

Procedimiento alternativo R

El procedimiento del Procedimiento alternativo O en el que la piel es la cara volar del antebrazo.

- 25 Procedimiento alternativo S

El procedimiento del Procedimiento alternativo O en el que el analito es glucosa.

Procedimiento alternativo T

El procedimiento del Procedimiento alternativo O en el que el sensor es un sensor electroquímico.

Procedimiento alternativo U

- 30 El procedimiento del Procedimiento alternativo O en el que el primer monómero es la N-vinil pirrolidona y el segundo monómero es un éster de vinilo.

Procedimiento alternativo V

El procedimiento del Procedimiento alternativo U en el que el agente de reticulación es un vinil éter multifuncional, un divinilbenceno, un acrilato multifuncional, o una acrilamida multifuncional.

- 35 Procedimiento alternativo W

El procedimiento del Procedimiento alternativo O en el que la relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 20:80 a aproximadamente 80:20.

Procedimiento alternativo X

Un procedimiento para determinar la concentración de un analito, comprendiendo el procedimiento las acciones de:

- 40 colocar una composición de hidrogel sobre la piel, comprendiendo la composición de hidrogel un primer monómero, un segundo monómero, un agente de reticulación, y un disolvente, teniendo el primer monómero características hidrófilas, teniendo el segundo monómero características hidrófobas, en la que la relación del

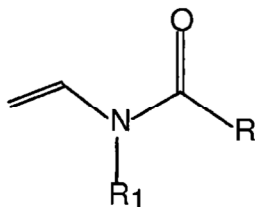
primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 0,1:99,9 a aproximadamente 99,9:0,1;

proporcionar un sensor, la composición de hidrogel situada generalmente entre la piel y el sensor acoplándolos; y
muestrear el fluido intersticial para determinar la concentración de analito usando el sensor.

- 5 Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a una o más realizaciones particulares, los expertos en la técnica reconocerán que se pueden hacer muchos cambios en las mismas sin alejarse del espíritu y del ámbito de la presente invención. Se contempla que cada una de estas realizaciones, y variaciones obvias de las mismas, estén dentro del espíritu y del ámbito de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de hidrogel que comprende un primer monómero, un segundo monómero, un agente de reticulación, y un disolvente, seleccionándose el primer monómero a partir de la Fórmula I:

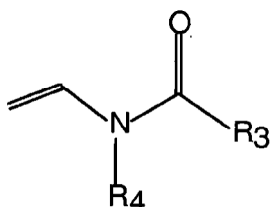


Fórmula I

en la que

R y R1 son seleccionados independientemente de entre H, alquilo (C₁-C₃), dihidroxialquilo (C₃-C₆) e hidroxialquilo (C₂-C₆); o la combinación de R y R1 es seleccionada de 1 carbono a 5 átomos de carbono de tal modo que se forma un resto heterocíclico de 3-7 miembros;

seleccionándose el segundo monómero de entre el grupo que consiste en la Fórmula II y la Fórmula III, en el que la Fórmula II es



Fórmula II

en la que

R3 y R4 son seleccionados independientemente de entre H, CH₃, alquilo (C₃-C₁₈), en los que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos de 4-8 miembros, en los que los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos;

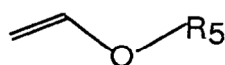
cicloalquilo (C₃-C₇), en los que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos; y

restos aromáticos, en los que los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos,

con la condición de que cuando R3 es H o CH₃, entonces R4 es alquilo (C₃-C₁₈), cicloalquilo (C₃-C₇) o un resto aromático, en el que el alquilo, cicloalquilo o resto aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes,

con la condición de que cuando R4 es H o CH₃, entonces R3 es alquilo (C₃-C₁₈), cicloalquilo (C₃-C₇) o un resto aromático, en el que el alquilo, cicloalquilo o resto aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

y en el que la Fórmula III es



Fórmula III

en la que

R5 es seleccionado de entre alquilo (C_3-C_{18}), en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, cianos, restos heterocíclicos de 4-8 miembros, en el que los restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos;

- 5 cicloalquilo (C_3-C_7), en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos; y

restos aromáticos, en el que los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilos, halógenos, haloalquilos, cicloalquilos, nitros, y cianos, en el que la relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 0,1:99,9 a aproximadamente 99,9:0,1.

10 2. La composición de hidrogel de la reivindicación 1, en la que el agente de reticulación es un vinil éter multifuncional, un divinilbenceno, un acrilato multifuncional, o una acrilamida multifuncional.

15 3. La composición de hidrogel de la reivindicación 2, en la que el agente de reticulación es un vinil éter multifuncional, siendo el vinil éter multifuncional un acrilato de dietilen glicol divinil éter, trietilen glicol divinil éter, y tetra(etilen glicol) divinil éter.

4. La composición de hidrogel de la reivindicación 2, en la que el agente de reticulación es un divinilbenceno.

5. La composición de hidrogel de la reivindicación 2, en la que el agente de reticulación es un acrilato multifuncional, siendo el acrilato multifuncional dimetacrilato de etilen glicol (EGDMA), diacrilatos de polietilen glicol, dimetacrilato de dietilen glicol, diacrilato de dietilen glicol, diacrilato de etilen glicol, o dimetacrilato de 1,3-dihidroxipropilo.

20 6. La composición de hidrogel de la reivindicación 2, en la que el agente de reticulación es una acrilamida multifuncional.

7. La composición de hidrogel de la reivindicación 1, en la que el disolvente es agua.

8. La composición de hidrogel de la reivindicación 1, que incluye adicionalmente un fotoiniciador.

25 9. La composición de hidrogel de la reivindicación 1, en la que la relación del primer monómero con respecto al segundo monómero es de aproximadamente 20:80 a aproximadamente 80:20.

10. La composición de hidrogel de la reivindicación 1, en la que el segundo monómero es seleccionado a partir de la Fórmula II.

11. La composición de hidrogel de la reivindicación 1, en la que el segundo monómero es seleccionado a partir de la Fórmula III.

30 12. La composición de hidrogel de la reivindicación 1, en la que el primer monómero es N-vinil acetamida, N-vinil propionamida, N-vinil pirrolidona o N-vinil caprolactama, seleccionándose el segundo monómero a partir de la Fórmula II con R3 o R4 que es un alquilo (C_3-C_{18}) que está opcionalmente sustituido.

35 13. La composición de hidrogel de la reivindicación 1, en la que el primer monómero es N-vinil acetamida, N-vinil propionamida, N-vinil pirrolidona o N-vinil caprolactama, seleccionándose el segundo monómero a partir de la Fórmula II con R3 o R4 que es un cicloalquilo (C_3-C_7) que está opcionalmente sustituido.

14. La composición de hidrogel de la reivindicación 1, en la que el primer monómero es N-vinil acetamida, N-vinil propionamida, N-vinil pirrolidona o N-vinil caprolactama, seleccionándose el segundo monómero a partir de la Fórmula II con R3 o R4 que es un resto aromático que está opcionalmente sustituido.

40 15. La composición de hidrogel de la reivindicación 1, en la que el primer monómero es N-vinil acetamida, N-vinil propionamida, N-vinil pirrolidona o N-vinil caprolactama, seleccionándose el segundo monómero a partir de la Fórmula III con R5 que es un alquilo (C_3-C_{18}) que está opcionalmente sustituido.

16. La composición de hidrogel de la reivindicación 1, en la que el primer monómero es N-vinil acetamida, N-vinil propionamida, N-vinil pirrolidona o N-vinil caprolactama, seleccionándose el segundo monómero a partir de la Fórmula III con R5 que es un cicloalquilo (C_3-C_7) que está opcionalmente sustituido.

45 17. La composición de hidrogel de la reivindicación 1, en la que el primer monómero es N-vinil acetamida, N-vinil propionamida, N-vinil pirrolidona o N-vinil caprolactama, seleccionándose el segundo monómero a partir de la Fórmula III con R5 que es un resto aromático que está opcionalmente sustituido.

18. Un sistema sensor electroquímico que comprende:

un sensor electroquímico que tiene al menos un contraelectrodo y un electrodo de trabajo;

y

una composición de hidrogel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17

19. Un sistema sensor electroquímico que comprende:

un sensor electroquímico que tiene al menos un contraelectrodo y un electrodo de trabajo;

5

y

una composición de hidrogel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en contacto con el electrodo de trabajo.

20. Un procedimiento para determinar la concentración de un analito, comprendiendo el procedimiento las acciones de:

10

colocar una composición de hidrogel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 sobre la piel,

proporcionar un sensor, la composición de hidrogel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 situada generalmente entre, y acoplado, la piel y el sensor; y

muestrear el fluido intersticial para determinar la concentración de analito usando el sensor.

15

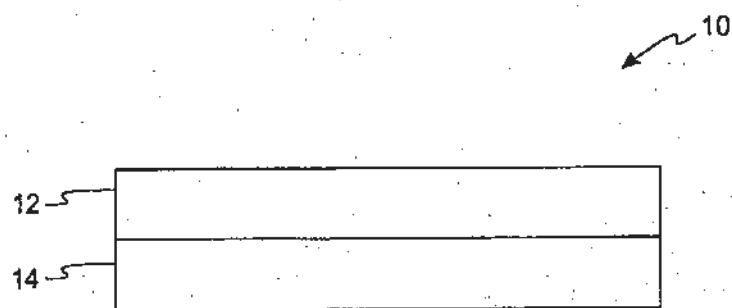
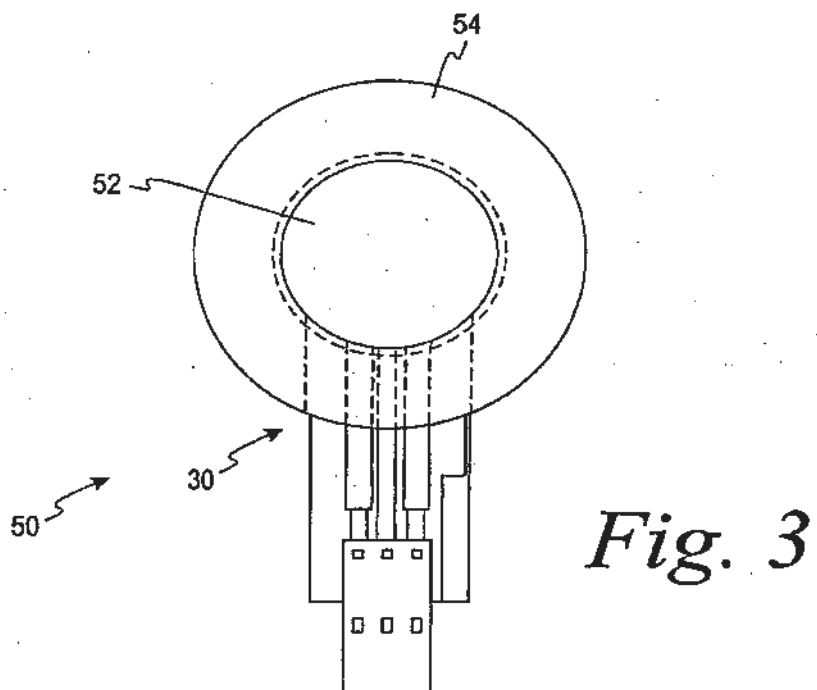
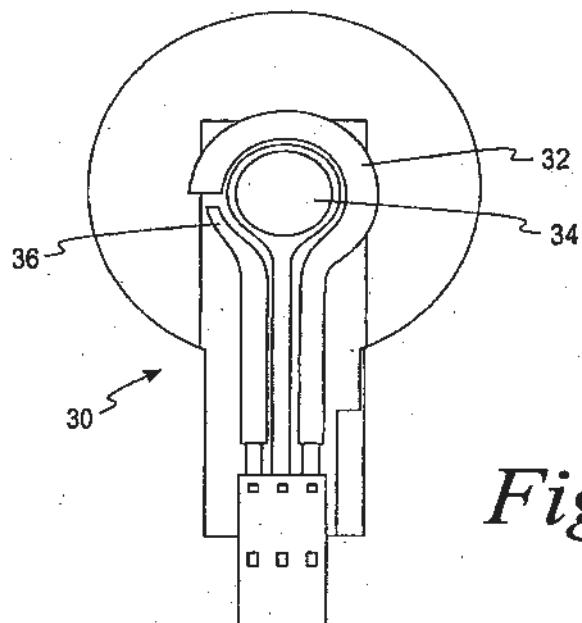


Fig. 1



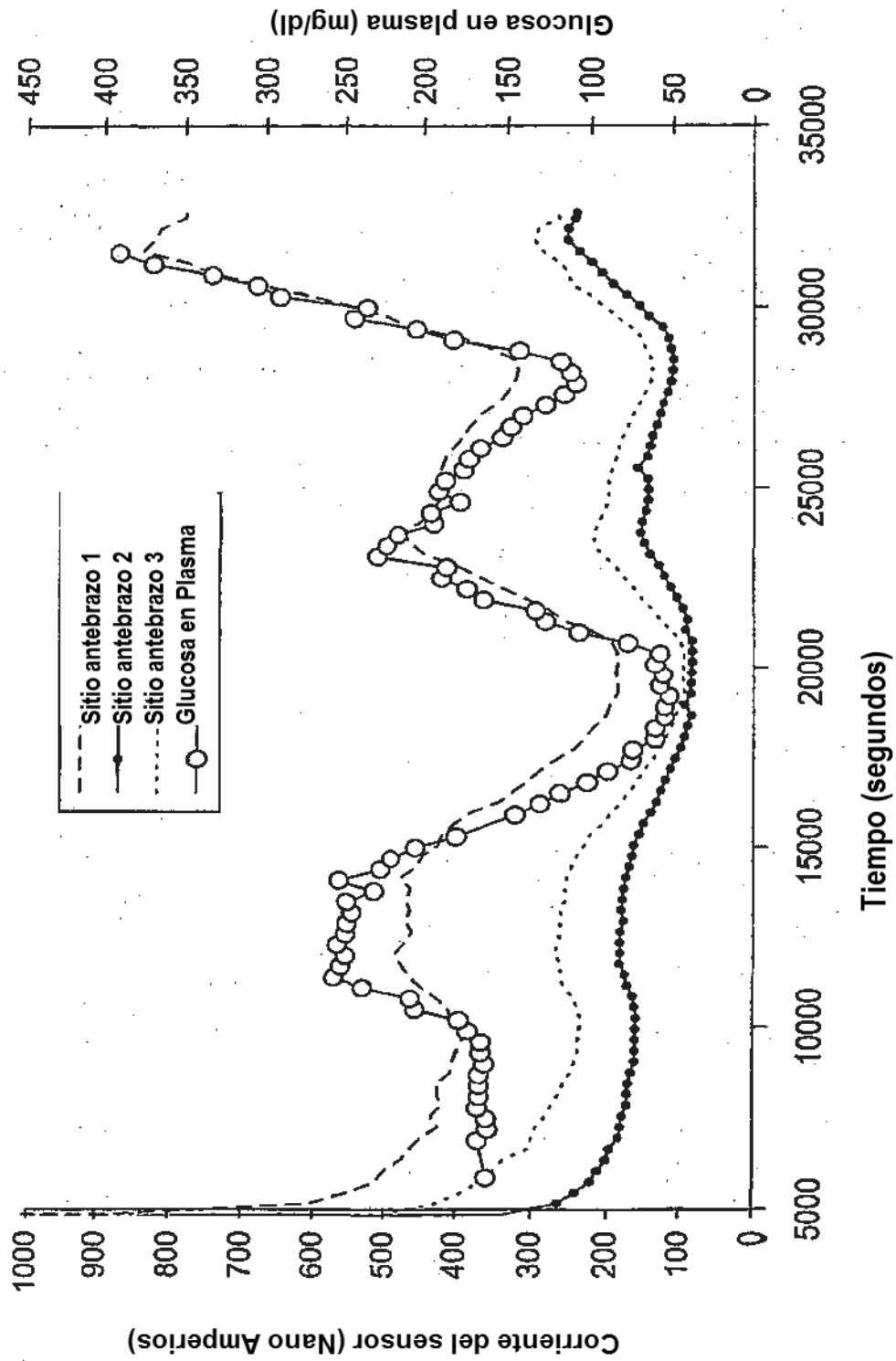


Fig. 4a

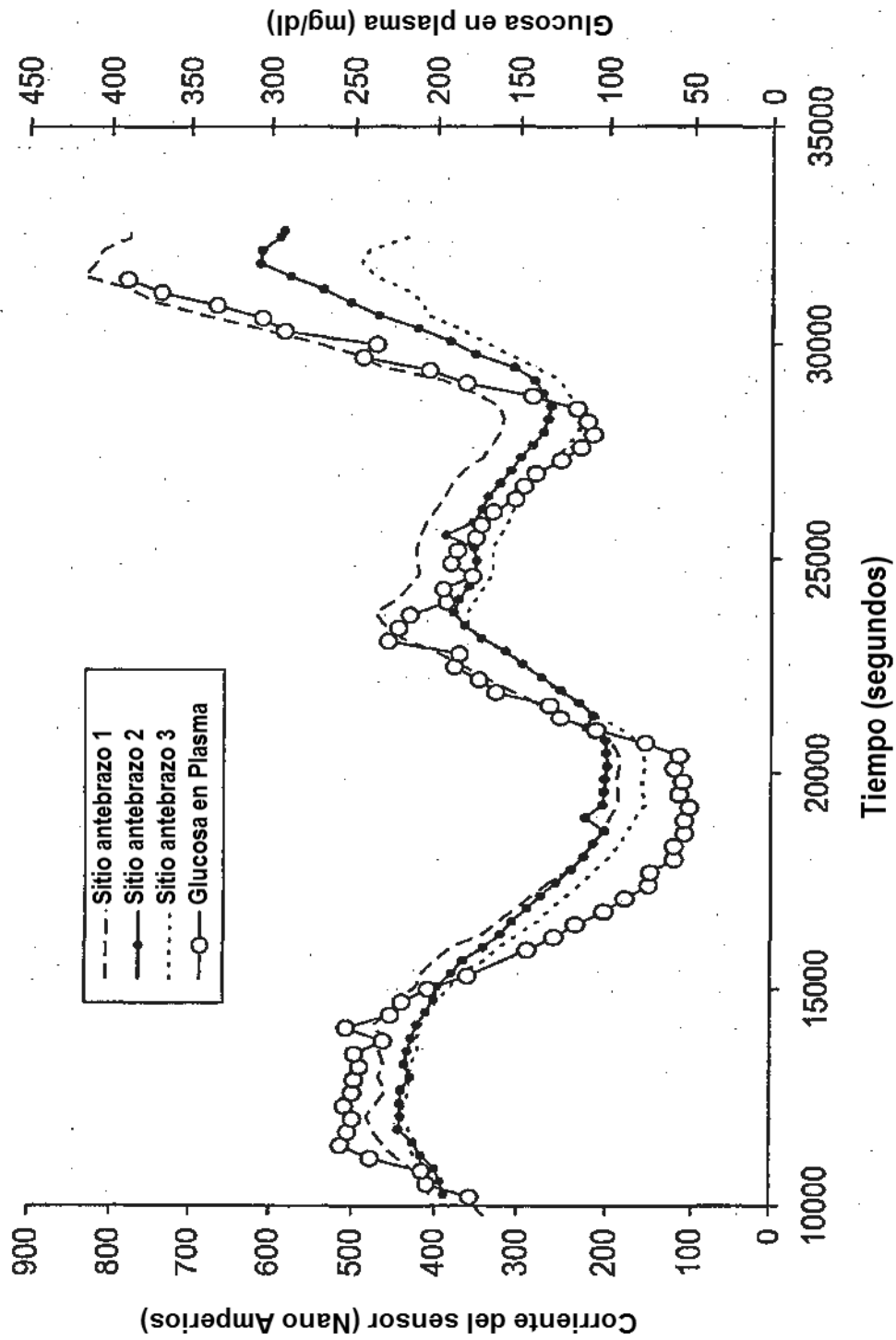


Fig. 4b

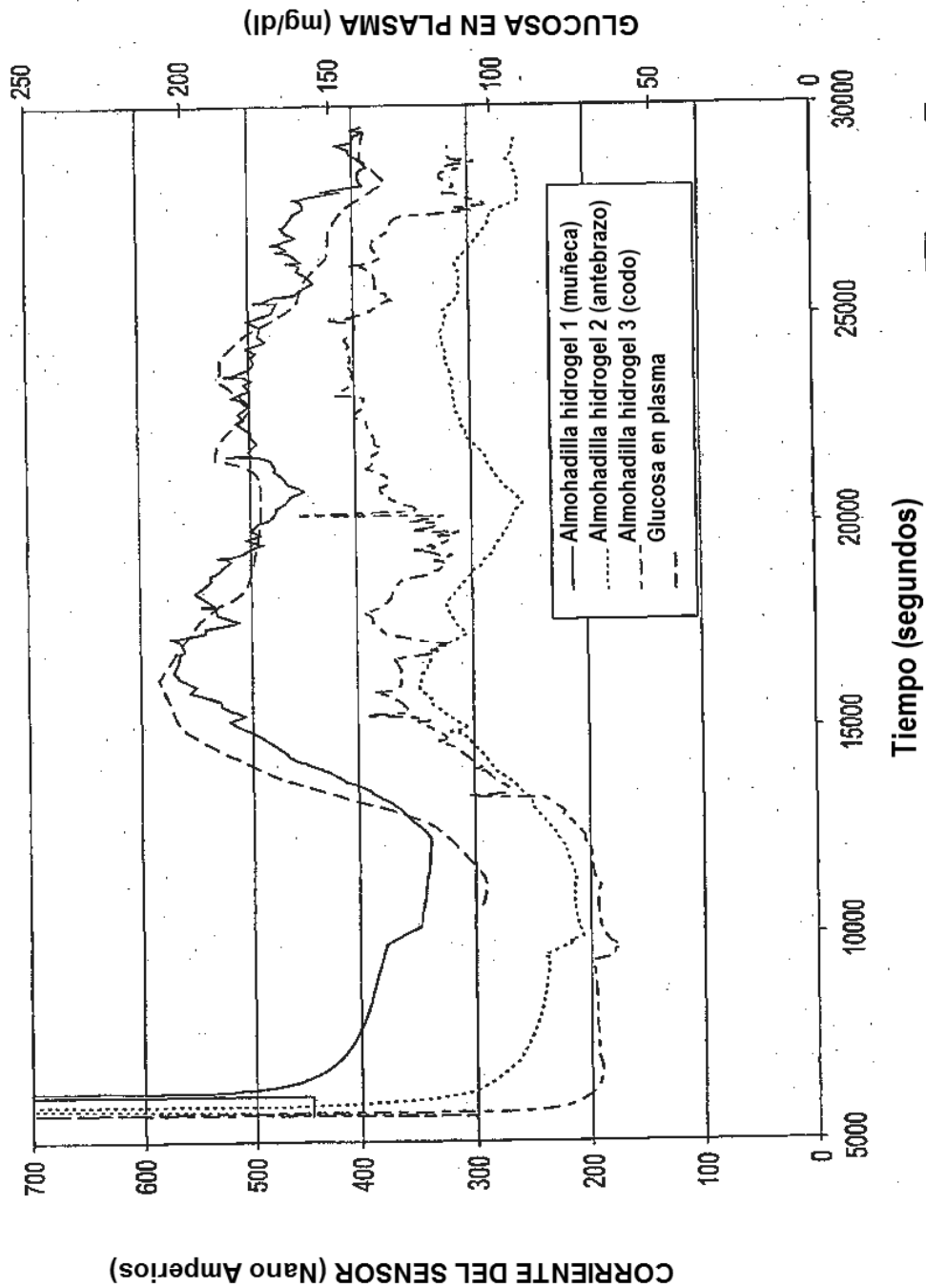


Fig. 5