

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 175**

51 Int. Cl.:

A61B 5/05

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.08.2011 PCT/US2011/047607**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2012 WO12027137**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2011 E 11820380 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2608715**

54 Título: **Dispositivo de biodetección implantable y métodos de uso del mismo**

30 Prioridad:

24.08.2010 US 376339 P

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

28.11.2016

73 Titular/es:

**MICROCHIPS BIOTECH, INC. (100.0%)
128 Spring Street, Suite 310
Lexington, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

**COPPETA, JONATHAN, R.;
FARRA, ROBERT;
HILTS, KENNETH, L. y
SHEPPARD, NORMAN, F., JR.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 592 175 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

Dispositivo de biodetección implantable y métodos de uso del mismo

5 **Referencia cruzada con solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. n.º 61/376.339, presentada el 24 de agosto de 2010, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

10 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere, en general, a dispositivos de detección, y más particularmente, a sensores electroquímicos y series de sensores que se pueden empaquetar para aplicaciones de implantes médicos.

15 **Antecedentes**

La patente de EE.UU. n.º 7.604.628, la patente de EE.UU. n.º 6.551.838 y la publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º 2005/0096587, concedidas a Santini, *et al.*, describen sensores y componentes de sensores almacenados en un depósito o en una serie de depósitos de protección, diferenciados, que se pueden abrir de forma selectiva y activa para exponer el sensor o el componente a un entorno líquido fuera del depósito. En un ejemplo, el sensor es un sensor químico, y forma parte de un dispositivo médico implantable para detectar glucosa u otros analitos *in vivo*. En un caso, estos depósitos tienen una o más aberturas definidas que están cerradas por una o más tapas de depósito, que se pueden desintegrar mediante la aplicación selectiva de una corriente eléctrica a través de las tapas.

Sería deseable proporcionar mejores dispositivos de detección. Por ejemplo, sería ventajoso mejorar la precisión de la detección, aumentar las eficiencias de producción y de funcionamiento, y prolongar la vida útil del/de los sensor/es, reduciendo al mínimo, a la vez, el tamaño del dispositivo de implante médico para facilitar la implantación en un paciente. Sería deseable empaquetar los sensores en formas que mejoraran la precisión de la detección, aumentarían las eficiencias de producción y de funcionamiento, prolongarían la vida útil del/de los sensor/es y/o reducirían el tamaño del dispositivo de implante médico para facilitar la implantación en un paciente.

Sumario

En un aspecto, se proporciona un dispositivo de detección para detectar la presencia o la concentración de un analito en un fluido. En una realización, el dispositivo incluye un cuerpo estructural que comprende un primer depósito que tiene una primera abertura en el cuerpo estructural; un electrodo de trabajo situado dentro del primer depósito; un catalizador que cubre al menos una parte del electrodo de trabajo; un electrodo auxiliar de generación de oxígeno situado dentro del primer depósito; y al menos una tapa para el depósito que cierra la primera abertura para aislar el electrodo de trabajo y el electrodo auxiliar dentro del primer depósito y para evitar que un analito del exterior del primer depósito entre en contacto con el catalizador. El dispositivo puede incluir además un medio de ruptura o de desplazamiento selectivo de la al menos una tapa del depósito para permitir que el analito del exterior del primer depósito entre en contacto con el catalizador. El catalizador puede comprender una capa que contenga enzima y una membrana. La capa que contiene la enzima puede comprender glucosa oxidasa u otras enzimas útiles en el diagnóstico médico. El cuerpo estructural puede incluir una serie de depósitos, cada uno de los cuales alberga un sensor para detectar la presencia o la concentración del analito. En una realización particular, el dispositivo de detección forma parte de un dispositivo médico implantable.

En otro aspecto, se proporcionan métodos para la monitorización de una o más especies bioquímicas en un paciente, tal como para el diagnóstico y/o el tratamiento del paciente. En una realización, se proporciona un método para la monitorización *in vivo* del nivel de glucosa de un paciente. El método puede incluir: i) implantar en el paciente un dispositivo que comprenda una serie de dos o más depósitos, teniendo cada depósito al menos una abertura cerrada por una tapa de depósito y conteniendo cada depósito un electrodo de trabajo, una membrana y glucosa oxidasa cubriendo al menos una parte del electrodo de trabajo, y un electrodo auxiliar de generación de oxígeno; ii) desintegrar la tapa del depósito de un primero de los dos o más depósitos para permitir que la glucosa entre en el primer depósito; iii) generar oxígeno usando el electrodo auxiliar de generación de oxígeno del primer depósito; y iv) usar el electrodo de trabajo del primer depósito para oxidar el peróxido de hidrógeno producido por la reacción del oxígeno con la glucosa en presencia de la glucosa oxidasa, y por lo tanto, detectar el nivel de glucosa endógena del paciente. El oxígeno generado puede estar en una cantidad eficaz para garantizar que la glucosa sea el reactivo limitante en la reacción con el oxígeno. La corriente para la electrólisis se puede proporcionar cargando y descargando de manera alternativa un condensador que esté conectado eléctricamente al electrodo de generación de oxígeno. En una realización, el método incluye además desintegrar la tapa del depósito de un segundo de los dos o más depósitos para permitir que la glucosa endógena entre en el segundo depósito; generar oxígeno usando el electrodo auxiliar de generación de oxígeno del segundo depósito; y usar el electrodo de trabajo del segundo depósito para oxidar el peróxido de hidrógeno producido mediante la reacción del oxígeno con la glucosa en presencia de la glucosa oxidasa, y por lo tanto, para detectar el nivel de glucosa endógena del paciente.

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 es una vista en sección transversal de una realización de un dispositivo de detección de acuerdo con la presente descripción.

La FIG 2 es una vista en sección transversal de otra realización de un dispositivo de detección de acuerdo con la presente descripción.

La FIG. 3-19 son vistas en planta (que muestran los depósitos) de diferentes configuraciones de electrodos de los dispositivos de detección de acuerdo con la presente descripción.

Las FIG. 20-21 son vistas en sección transversal de una realización de un dispositivo de detección que muestra el depósito en un estado herméticamente cerrado (FIG. 20) y luego en un estado operativo, abierto (FIG. 21).

La FIG. 22 es una vista en planta (que muestra los depósitos) de una realización de un dispositivo de detección que comprende una serie de sensores de baja sensibilidad y una serie de sensores de alta sensibilidad.

Descripción detallada

Se proporcionan dispositivos de detección electroquímicos en configuraciones/paquetes para cubrir una o más de las necesidades descritas anteriormente. Por ejemplo, se han diseñado y se han dispuesto electrodos de sensor para mejorar la precisión de los sensores, aumentar la vida útil de los sensores y permitir la reducción de las dimensiones de los dispositivos de implante.

En un aspecto, se proporciona un dispositivo de detección para detectar la presencia o la concentración de un analito en un fluido. El dispositivo de detección puede comprender un cuerpo estructural que comprenda un primer depósito que tenga al menos una abertura, un electrodo de trabajo situado dentro del primer depósito, un catalizador que cubra al menos una parte del electrodo de trabajo, un electrodo auxiliar de generación de oxígeno situado dentro del primer depósito y al menos una tapa de depósito que cierre la al menos una abertura para aislar el electrodo de trabajo y el electrodo auxiliar dentro del primer depósito y para evitar que un analito del exterior del primer depósito entre en contacto con el catalizador. Ciertos ambientes biológicos pueden no tener niveles adecuados de concentración de oxígeno para el funcionamiento fiable del sensor. Se ha determinado que se puede situar ventajosamente un electrodo auxiliar de generación de oxígeno en el depósito con el electrodo de trabajo para proporcionar un suministro a demanda de oxígeno y mejorar la funcionalidad de detección del electrodo de trabajo.

En ciertas realizaciones, el dispositivo de detección incluye una serie de dos o más de estos sensores, es decir, depósitos que contienen electrodos. De esta manera, el dispositivo de detección puede servir como un monitor continuo mediante la utilización de cada sensor por orden a medida que se alcanzan sus vidas útiles operativas. La metodología más sencilla para la construcción del monitor es la de contener cada sensor individual dentro de un depósito. Sin embargo, puede haber razones para considerar diferentes configuraciones en las que (i) los electrodos individuales que constituyen un sensor no estén contenidos dentro del mismo depósito, o (ii) un subconjunto de los electrodos que constituyen un sensor no esté contenido en ningún depósito en absoluto. Estas pueden ser importantes, por ejemplo, cuando se trata de reducir el tamaño de un dispositivo de detección implantado.

En algunas realizaciones, el electrodo auxiliar de generación de oxígeno genera oxígeno mediante la electrólisis del agua o de otras especies oxidables presentes en el depósito. En una realización preferida, el electrodo auxiliar de generación de oxígeno se emplea en un sensor de glucosa. El oxígeno generado por el electrodo se difunde hacia un catalizador, tal como glucosa oxidasa, y reacciona con la glucosa en presencia del catalizador para producir peróxido de hidrógeno, que se oxida en el electrodo de trabajo. Aunque hay oxígeno presente en la sangre y en el fluido intersticial junto con la glucosa, se puede mejorar la precisión de la detección proporcionando oxígeno adicional con el electrodo auxiliar, asegurando así que la glucosa sea el reactivo limitante.

Se puede situar un cátodo para hundir la corriente de electrólisis procedente del electrodo de generación de oxígeno en el depósito con electrodo de generación de oxígeno. El cátodo puede reducir ventajosamente los posibles efectos de variación del pH producidos como consecuencia de la difusión de los productos de la reacción de electrólisis fuera del depósito.

El electrodo de generación de oxígeno (ánodo de electrólisis) puede funcionar de un modo potencioestático, potenciodinámico, galvanostático o galvanodinámico. El ánodo puede funcionar de forma continua o de un modo pulsado. En algunas realizaciones, la corriente de electrólisis se proporciona cargando y descargando de manera alternativa un condensador que está conectado eléctricamente, por ejemplo, en derivación, al electrodo de generación de oxígeno. En dicha realización, la duración del ciclo de la secuencia de carga y descarga se puede controlar mediante el sistema de control del dispositivo de detección, de modo que la duración del ciclo sea lo suficientemente corta como para proporcionar suficiente concentración de oxígeno al electrodo de trabajo mientras dure la medición del sensor. En algunas realizaciones, la duración del ciclo, medida entre las cargas del condensador puede ser de aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 5 minutos, o más preferentemente de aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 3 minutos, o incluso más preferentemente de aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 2 minutos, o lo más preferentemente de aproximadamente 20 segundos a aproximadamente 1 minuto. Varios factores pueden afectar a la duración preferida del ciclo del condensador, tales como la ubicación de la implantación del sensor (por ejemplo, si el sensor está expuesto a un flujo de fluido

turbulento o de reposo), la concentración de oxígeno local, los requerimientos de oxígeno del sensor, así como los tamaños y las configuraciones de los electrodos y de los depósitos.

5 Es posible controlar el potencial del electrodo de generación de oxígeno para generar una cantidad suficiente de oxígeno que proporcione un rendimiento estable del sensor. Sin limitarse a ninguna teoría, se espera que la tasa de generación de oxígeno siga la expresión de Butler-Volmer, que relaciona la densidad de la corriente del electrodo con una función exponencial de la sobretensión de la reacción electroquímica. El circuito puede mantener el potencial con relación a un electrodo de referencia adecuado tal como un electrodo de cloruro de plata-plata (Ag/AgCl) para mejorar el control de la tasa de generación de oxígeno. En algunas realizaciones, la magnitud del potencial puede ser de aproximadamente 2,4 voltios a aproximadamente 5,0 voltios, o más preferentemente, de aproximadamente 2,4 a aproximadamente 4,0 voltios, o incluso más preferentemente de aproximadamente 2,8 a aproximadamente 3,1 voltios. Varios factores pueden afectar al potencial de electrólisis preferido, tales como la ubicación de la implantación del sensor (por ejemplo, si el sensor se deja al descubierto al flujo de fluido turbulento o de reposo), la concentración de oxígeno local, los requerimientos de oxígeno del sensor, la posibilidad de generar productos que se puedan detectar en el electrodo de trabajo, y los tamaños y las configuraciones de los electrodos y de los depósitos.

20 El sistema de control para el dispositivo de detección puede utilizar un software para controlar la magnitud del potencial (por ejemplo, la tasa de generación de oxígeno), la duración de la electrólisis y/o la programación de la electrólisis. Por ejemplo, se puede configurar un bucle de servo para comprobar la tensión del condensador en un período de tiempo programable, por ejemplo, cada 15 segundos. Si la tensión del condensador es superior a la tensión de referencia, el sistema de control puede derivar al condensador y comprobar la tensión del condensador cada 2 ms hasta que la tensión del condensador sea inferior a la tensión de referencia. Si la tensión del condensador es inferior a la tensión de referencia, el sistema de control puede cargar el condensador y comprobar la tensión del condensador cada 5 ms hasta que el condensador esté por encima de la tensión de referencia. La electrólisis también se puede controlar en función de la concentración de analito disponible en el sensor. Por lo tanto, la tasa de generación de oxígeno puede ser una función del oxígeno necesario para garantizar la estequiometría adecuada. Las concentraciones de analito superiores requerirán tasas más altas de oxígeno, y viceversa. También se contemplan otros métodos de control.

30 Dispositivo de detección

35 En ciertas realizaciones, los dispositivos de detección electroquímicos incluyen un cuerpo estructural que comprende al menos un depósito, o más normalmente una serie de dos o más depósitos diferenciados, teniendo cada depósito al menos una abertura en el cuerpo estructural; uno o más de los electrodos de uno o más sensores químicos situados dentro del depósito; al menos una tapa del depósito diferenciada que cierra la al menos una abertura de cada depósito para aislar el/los electrodo/s (y el catalizador, si está presente) que se encuentran dentro de el depósito y evitar que los componentes ambientales exteriores (por ejemplo, un analito) del exterior del depósito entren en contacto con el electrodo en el mismo; y medios de activación para romper o desplazar la tapa del depósito para permitir que los componentes ambientales exteriores (por ejemplo, un analito) entren en contacto con el electrodo. En realizaciones ilustrativas, las tapas de los depósitos diferenciados están en correspondencia con las aberturas predefinidas del cuerpo estructural. En varias realizaciones, la serie puede incluir de 4 a 400, de 10 a 200, de 20 a 100, o cualquier número de estos sensores/depósitos espaciados entre sí en una disposición estrechamente empaquetada.

45 El término "biosensor", como se usa en el presente documento, no se ha de interpretar como limitado a los sensores para aplicaciones médicas. Las estructuras de los dispositivos de detección descritos en el presente documento pueden ser útiles en aplicaciones no médicas.

50 El dispositivo de detección puede comprender un biosensor amperométrico que mida directamente la corriente producida por oxidación o reducción de una especie electroactiva en un electrodo adecuadamente polarizado. Un biosensor amperométrico puede incluir tres electrodos: un electrodo de trabajo, un electrodo de referencia y un contraelectrodo. Se puede usar instrumentación adecuada para mantener el electrodo de trabajo a un potencial controlado con respecto al electrodo de referencia. En algunos casos, el biosensor amperométrico se puede construir con dos electrodos, donde se combinen las funciones del electrodo de referencia y el contraelectrodo. El elemento de reconocimiento biológico de los biosensores puede ser, aunque no en todas las realizaciones, una enzima para la que el analito de interés sea un sustrato bioquímico. Los sensores amperométricos pueden aprovechar el hecho de que muchos cosustratos o productos de la reacción catalizada por la enzima son electroactivos. Estos sensores sirven para medir la concentración de un cosustrato o producto en la capa de enzima. En presencia del analito, la concentración del cosustrato disminuirá y la del producto aumentará. El cambio resultante en la corriente del sensor puede estar relacionado con la concentración de analito a través de una calibración adecuada. Los ejemplos representativos de enzimas adecuadas pueden incluir glucosa oxidasa, glucosa deshidrogenasa, NADH oxidasa, uricasa, ureasa, creatininas, sarcosina oxidasa, creatinasa, creatina quinasa, creatina amidohidrolasa, colesterol esterasa, colesterol oxidasa, glicerol quinasa, hexoquinasa, glicerol-3-fosfato oxidasa, lactato oxidasa, lactato deshidrogenasa, fosfatasa alcalina, alanina transaminasa, aspartato transaminasa, amilasa, lipasa, esterasa, gamma-glutamil transpeptidasa, L-glutamato oxidasa, piruvato oxidasa, diaforasa,

bilirrubina oxidasa y mezclas de las mismas. Un biosensor amperométrico podría construirse sin una capa de enzima, por ejemplo, si el biosensor se configurara para medir el oxígeno.

5 Es ventajoso contener el electrodo de trabajo en un depósito cerrado herméticamente durante la exposición selectiva (tal como en el momento exacto que se necesite el electrodo para que un determinado sensor funcione) para proteger el electrodo de trabajo contra (i) la obstrucción de la capa exterior del sensor por las proteínas y las células que influyen en el transporte del analito hacia la capa de enzima; (ii) la degradación de la enzima por el peróxido de hidrógeno producido por las enzimas oxidasas; (iii) la degradación de las capas de polímero, por ejemplo, la hidrólisis de enlaces de éster de las membranas de poliuretano; y (iv) los procesos de degradación mediados por las células del sistema inmune (por ejemplo, macrófagos, células gigantes de cuerpos foráneos). Además, los depósitos cerrados herméticamente permiten el control del entorno (por ejemplo, la atmósfera de gas inerte, la humedad) del interior del depósito cerrado herméticamente, lo que puede conducir a una mayor vida útil del sensor.

15 En una realización, el dispositivo de detección es un biosensor de glucosa basado en la enzima glucosa oxidasa. La conversión catalizada por la enzima del analito (por ejemplo, glucosa) da lugar a un producto de reacción (por ejemplo, peróxido de hidrógeno) que es activo en condiciones rédox. (Alternativamente, la actividad catalítica de la enzima puede producir el consumo de un cosustrato activo en condiciones rédox, tal como el oxígeno en el sensor de glucosa). La oxidación o la reducción del compuesto activo en condiciones rédox en un electrodo adecuadamente polarizado produce una corriente que se puede volver a relacionar con la concentración de analito.

20 El dispositivo de detección puede comprender un cuerpo estructural que tenga un primer depósito dispuesto en el mismo. El cuerpo estructural puede tener en su exterior una primera abertura conectada fluidamente al depósito. El primer depósito puede contener un electrodo de trabajo y un electrodo auxiliar. Un catalizador puede cubrir al menos una parte del electrodo de trabajo. El electrodo auxiliar se puede configurar para generar oxígeno de manera que el oxígeno generado por el electrodo auxiliar se difunda hacia el electrodo de trabajo. El dispositivo de detección puede comprender además al menos una tapa en el depósito que cierre la primera abertura para aislar el electrodo de trabajo y el electrodo auxiliar dentro del primer depósito y para evitar que un analito del exterior del primer depósito entre en contacto con el catalizador.

25 Los sensores particulares empaquetados como se describe en el presente documento pueden adoptar varias formas diferentes. En algunas realizaciones, los sensores están adaptados para la detección de la glucosa. En una cierta realización, el presente dispositivo de detección empaquetado puede incluir electrodos y productos químicos de detección de la glucosa, por ejemplo, catalizadores, como se describe en la patente de EE.UU. n.º 6.881.551, concedida a Heller *et al.*, o como se describe en la patente de EE.UU. n.º 4.890.620, concedida a Gough *et al.*

30 En una realización preferida, el dispositivo de detección utiliza tres electrodos de detección y un electrodo auxiliar de generación de oxígeno. Los tres electrodos de detección incluyen el electrodo de trabajo, el contraelectrodo y el electrodo de referencia. El electrodo de trabajo es donde se oxida o se reduce el analito deseado, produciendo la corriente del sensor. El electrodo de referencia se usa para establecer el potencial en la solución; la circuitería exterior (potenciostato) mantiene un potencial especificado entre el electrodo de referencia y el electrodo de trabajo. Se desea que el electrodo de referencia esté en estrecha proximidad con el electrodo de trabajo para reducir cualquier caída del potencial resistivo (IR), que pueda variar el potencial del electrodo de trabajo. El contraelectrodo hunde o produce la corriente del electrodo de trabajo. El contraelectrodo puede tener una superficie igual o superior a la del electrodo de trabajo para reducir la densidad de corriente y la sobretensión en el contraelectrodo.

35 En ciertas realizaciones de los presentes dispositivos y métodos, el electrodo de trabajo y el electrodo de generación de oxígeno se encuentran dentro de un depósito que está cerrado herméticamente, y que se puede abrir selectivamente. En una realización preferida, los electrodos de referencia también se protegen mediante su ubicación dentro de uno o más depósitos. Esta puede ser una configuración preferida para un dispositivo de detección implantable. El electrodo de referencia puede estar en estrecha proximidad con el electrodo de trabajo, por ejemplo, en el mismo depósito del electrodo de trabajo, y puede estar protegido de la degradación del medio ambiente por la tapa del depósito.

40 En el electrodo de trabajo del depósito incluye, por ejemplo, está cubierto por completo o al menos parcialmente por, un catalizador apropiado. El electrodo de referencia puede o no estar cubierto por el catalizador. En una realización, puede ser preferible o más fácil depositar el catalizador sobre ambos electrodos, y de esta manera, se puede considerar que el electrodo de referencia mide el entorno observado por el electrodo de trabajo. Sin embargo esto puede no ser deseable para ciertas realizaciones en las que la composición del electrodo de referencia es tal que reacciona o interfiere con el catalizador. Por ejemplo, los iones de plata de un electrodo de referencia de plata/cloruro de plata pueden inhibir la actividad de la glucosa oxidasa. En dichas realizaciones, el catalizador se aplica preferentemente para cubrir solamente el electrodo de trabajo. Se puede facilitar el depósito de un catalizador sobre un electrodo para rodear primero el electrodo con una barrera como se conoce convencionalmente, por ejemplo, como se muestra en la patente de EE.UU. n.º 5.376.255, concedida a Gumbrecht, *et al.*

65

Se pueden variar la naturaleza y la situación del contraelectrodo fuera del depósito. Por ejemplo, se puede situar en una parte de sustrato inferior, coplanar con los electrodos de trabajo y de referencia, o podría estar sobre una superficie de una parte de sustrato superior. (El término "parte de sustrato superior", como se usa en el presente documento, se puede denominar en la técnica "microchip" o "parte de microchip", ya que este sustrato puede incluir circuitos electrónicos para el funcionamiento/accionamiento de la desintegración de la tapa del depósito). En una realización, se pueden utilizar como contraelectrodo las partes de las tapas de depósito que quedan tras la activación, por ejemplo, tras la ablación electrotérmica, y las trazas eléctricas que conectan las tapas de depósito. En otra realización, el contraelectrodo se encuentra en una superficie de la parte de sustrato superior del dispositivo de depósito, pero está aislado eléctricamente de las tapas de depósito o trazas conectadas a las tapas de depósito. En otra realización más, se puede usar un contraelectrodo "exterior" al sensor y a los sustratos del depósito, tales como un cable conductor o la caja de sistema electrónico. Puede ser ventajoso ubicar el contraelectrodo fuera del depósito para reducir al mínimo la interacción entre las reacciones redox que se producen en el contraelectrodo y las reacciones que tienen lugar en el electrodo de trabajo. Una razón para separar los electrodos es que el oxígeno se puede consumir en el contraelectrodo, permitiendo limitar de otro modo la cantidad de oxígeno disponible en la capa de enzima del electrodo de trabajo para la oxidación de la glucosa.

En otra realización, el electrodo de referencia se proporciona en un depósito separado al del electrodo de trabajo y electrodo de generación de oxígeno. Esto puede ser menos deseable desde el punto de vista de tener el electrodo de referencia cerca del electrodo de trabajo, pero puede ser deseable cuando la vida útil del electrodo de referencia es considerablemente superior a la del electrodo de trabajo, de manera que se podría usar un solo electrodo de referencia con una sucesión de electrodos de trabajo. En una realización, se puede usar un solo electrodo de referencia (y un solo contraelectrodo) con dos electrodos de trabajo funcionando simultáneamente, en una configuración bajo el control de un bipotenciostato. En otra realización, se puede usar un solo electrodo de referencia (y un solo contraelectrodo) con más de dos electrodos de trabajo funcionando simultáneamente. Del mismo modo, se puede usar un contraelectrodo con más de un electrodo de trabajo.

En las FIG. 1-21, se ilustran ejemplos de diversas realizaciones de los dispositivos de detección. Estos no están dibujados a escala. Las formas y las dimensiones de los electrodos, los depósitos, las aberturas de los depósitos, el catalizador y las membranas, los sustratos y las capas de unión, si las hay, se pueden variar según las necesidades para dar cabida a las especificaciones y a las restricciones de diseño de fabricación del dispositivo. Se ha de entender a partir de las figuras que solo muestran un solo depósito, que, en ciertas realizaciones, un dispositivo de detección incluiría un cuerpo estructural que comprendería una serie de múltiples dichos depósitos/sensores representativos.

La FIG. 1 muestra una realización de un dispositivo de detección 10. El dispositivo 10 incluye, en general, un cuerpo estructural o sustrato 12. Los depósitos 16 y 26 están formados en, o definidos de otra manera por, el sustrato 12, y están separados por una pared 18. Aunque solo se muestran dos depósitos, se puede proporcionar una serie de depósitos. Cada depósito puede ser, por ejemplo, idéntico y diferente, aunque son posibles otras configuraciones. Por ejemplo, el depósito 16, que es adyacente al depósito 26, puede ser de un tamaño diferente.

El dispositivo de detección 10 también incluye un electrodo de trabajo 24, un electrodo auxiliar de generación de oxígeno 28, un electrodo de referencia 14 y un contraelectrodo 30. Como se muestra, el electrodo de trabajo 24 y el electrodo auxiliar 28 están dispuestos dentro del depósito 26, el electrodo de referencia 14 está dispuesto dentro del depósito 16 y el contraelectrodo 30 se proporciona sobre el sustrato 12 fuera de los depósitos 26 y 16.

El dispositivo 10 incluye, además, el catalizador 22 situado en el depósito 26. El catalizador 22 puede incluir, por ejemplo, una enzima y una membrana 20. La membrana 20 puede comprender una o más capas de polímero, tales como las que son útiles como membranas semipermeables para permitir el paso de un analito de interés a través de las mismas mientras se excluyen otras ciertas moléculas. El catalizador 22 se puede depositar directamente sobre el electrodo de trabajo 24. Aunque no se muestra, el catalizador 22 también se puede depositar sobre el electrodo de referencia 14, de modo que el electrodo de referencia 14 se exponga (es decir, "mire") al mismo entorno que el electrodo de trabajo 24. En la realización ilustrada, el catalizador 22 no se deposita sobre el electrodo de referencia 14.

Aunque no se muestra en la presente ilustración, una o más tapas de depósito cubren las aberturas del depósito 26 y del depósito 16. Por ejemplo, una sola tapa de depósito podría cubrir tanto el depósito 16 como el depósito 26, o cada uno de los depósitos 16 y 26 pueden estar cubiertos por una tapa de depósito diferenciada. En otro ejemplo, cada depósito 16 y/o depósito 26 tiene dos o más aberturas predefinidas, que podrían estar definidas por las estructuras de soporte de la tapa del depósito. Estas múltiples aberturas por cada depósito pueden estar cerradas por su propia tapa de depósito. En cualquiera de estos ejemplos, la una o más tapas de depósito pueden ser conductoras de electricidad, y se pueden proporcionar rastros o cables para dirigir la corriente eléctrica a través de la tapa del depósito.

El dispositivo de detección 10 también incluye sistemas de alimentación y de control (no mostrados) que generan energía y controlan la desintegración de la una o más tapas de depósito, y se acoplan operativamente a los electrodos. Los sistemas de alimentación y de control se pueden proporcionar de manera cableada o inalámbrica,

por ejemplo, como se describe en la patente de EE.UU. n.º 7.226.442 y la publicación de la solicitud de patente de EE.UU. n.º 2005/0096587.

- 5 La realización ilustrada del dispositivo **10** incluye un solo conjunto de electrodos **14**, **24**, **28** y **30** asociado con un par de depósitos **16** y **26**, formando un sensor. En otras realizaciones, el dispositivo **10** puede incluir una serie de depósitos **16** y **26**. Por ejemplo, el dispositivo **10** puede incluir una serie de depósitos diferenciados que se pueden abrir secuencialmente, tal como uno o dos a la vez, cuando se obstruye un sensor expuesto anterior y se necesita un nuevo sensor.
- 10 La **FIG. 2** muestra una realización alternativa de un dispositivo de detección **50**, en el que un cátodo **72** está situado en un solo depósito **66** con el electrodo de trabajo **64** y el electrodo auxiliar generador de oxígeno **68**. El electrodo de referencia **54** se proporciona en un depósito separado **56** que está separado del depósito **66** por una pared **58**. El cátodo **72** sirve para hundir la corriente de electrólisis generada por el oxígeno generado por el electrodo auxiliar **68**. Al colocar el cátodo **72** en el depósito **66** con el electrodo auxiliar **68**, el cátodo **72** puede reducir ventajosamente el efecto de los productos de la reacción de electrólisis fuera del depósito, por ejemplo, mediante la prevención o la limitación del cambio de pH. El dispositivo de detección **50** también puede incluir un contraelectrodo **70** fuera de los depósitos **56** y **66**.
- 15 Aunque no se muestra en la presente ilustración, una o más tapas de depósito pueden cubrir las aberturas del depósito **66** y del depósito **56**. Por ejemplo, una sola tapa de depósito podría cubrir tanto el depósito **56** como el depósito **66**, o cada uno de los depósitos **56** y **66** puede estar cubierto por una tapa de depósito diferenciada. La una o más tapas de depósito pueden ser conductoras de electricidad, y se pueden proporcionar rastros o cables para dirigir la corriente eléctrica a través de la tapa del depósito.
- 20 El dispositivo **50** incluye, además, el catalizador **62** situado en el depósito **66**. El catalizador **62** puede incluir, por ejemplo, una enzima y una membrana **60**. La membrana **60** puede comprender una o más capas de polímero, tales como las que son útiles como membranas semipermeables para permitir el paso de un analito de interés a través de la misma mientras que se excluyen otras determinadas moléculas. El catalizador **62** se puede depositar directamente sobre el electrodo de trabajo **64**. Aunque no se muestra, el catalizador **62** también se puede depositar sobre el electrodo de referencia **54**, de modo que el electrodo de referencia **54** se esponga (es decir, "mire") al mismo entorno que el electrodo de trabajo **24**. En la realización ilustrada, el catalizador **62** no se puede depositar sobre el electrodo de referencia **54**.
- 25 El dispositivo de detección **50** también incluye sistemas de alimentación y de control (no mostrados) que realizan y controlan la desintegración de la una o más tapas de depósito y que están acoplados operativamente a los electrodos como se ha descrito con referencia a la **FIG. 1**.
- 30 La realización ilustrada del dispositivo **50** incluye un solo conjunto de electrodos **54**, **64**, **68**, **70** y **72** asociado con un par de depósitos **56** y **66**, formando un sensor. En otras realizaciones, el dispositivo **50** puede incluir una serie de depósitos **56** y **66**. Por ejemplo, el dispositivo **50** puede incluir un número de depósitos diferenciados que se pueden abrir de forma secuencial, tal como uno o dos a la vez, cuando un sensor expuesto anterior se obstruye y se necesita un sensor nuevo.
- 35 **Las FIG. 3-19** ilustran variaciones de configuraciones de electrodos que se pueden usar en un dispositivo de detección, tal como los dispositivos de detección de las **FIG. 1** y **2**. Cada una de las **FIG. 3-19** ilustran la configuración de los electrodos dentro de un solo depósito. Debe tenerse en cuenta que el sensor puede comprender una serie de dichos depósitos y electrodos. La serie puede comprender una pluralidad de depósitos idénticos con configuraciones idénticas de electrodos.
- 40 La **FIG. 3** muestra una realización de un sensor que tiene un electrodo de trabajo **82** y un electrodo auxiliar de generación de oxígeno **84** en un depósito **80** común. La **FIG. 4** muestra una realización de un sensor que tiene un electrodo de trabajo **88** y dos electrodos auxiliares de generación de oxígeno **90** y **92** en un depósito **86** común. La **FIG. 5** muestra una realización de un sensor que tiene un electrodo de trabajo **96** y cuatro electrodos auxiliares de generación de oxígeno **98**, **100**, **102** y **104** en un depósito **94** común. La **FIG. 6** muestra una realización de un sensor que tiene un electrodo de trabajo **108** circular y cuatro electrodos auxiliares **110**, **112**, **114** y **116** dispuestos angularmente alrededor del electrodo de trabajo **108** en un depósito **106** común. Los cuatro electrodos auxiliares **110**, **112**, **114** y **116** pueden ser todos ánodos de generación de oxígeno, o uno o más de los electrodos pueden ser cátodos.
- 45 La **FIG. 7** muestra una realización de un sensor que tiene un electrodo de trabajo **120**, un electrodo auxiliar **122** de generación de oxígeno y un cátodo **124** para el electrodo auxiliar **122** en un depósito **118** común. En esta realización, el electrodo auxiliar **122** y el cátodo **124** están situados de lado a lado junto a un lado del electrodo de trabajo **120**.
- 50 La **FIG. 8** muestra una realización de un sensor que tiene un electrodo de trabajo **130**, un electrodo auxiliar **132** de generación de oxígeno y un cátodo **128** para el electrodo auxiliar **132** en un depósito **126** común. En esta

realización, el electrodo auxiliar **132** y el cátodo **128** están situados en lados opuestos del electrodo de trabajo **130**.

La **FIG. 9** muestra una realización de un sensor que tiene un electrodo de trabajo **136**, dos electrodos auxiliares **138** y **142** de generación de oxígeno y dos cátodos **140** y **144** para los electrodos auxiliares **138** y **142** en un depósito **134** común. En esta realización, los electrodos auxiliares **138** y **142** están situados en lados opuestos del electrodo de trabajo **136**. Los cátodos **140** y **144** también están situados en lados opuestos del electrodo de trabajo **136**.

La **FIG. 10** muestra una realización de un sensor que tiene un electrodo de trabajo **148** circular, dos electrodos auxiliares **150** y **154** de generación de oxígeno y dos cátodos **152** y **156** para los electrodos auxiliares **150** y **154** en un depósito **146** común. En esta realización, los electrodos auxiliares **150** y **154** y los cátodos **140** y **144** están situados alternativamente angularmente alrededor del electrodo de trabajo **148**.

La **FIG. 11** muestra una realización de un sensor que tiene un electrodo de trabajo **160**, un electrodo auxiliar **164** de generación de oxígeno y un cátodo **162** para el electrodo auxiliar **164** en un depósito **158** común. En esta realización, el electrodo de trabajo **160**, el electrodo auxiliar **164** y el cátodo **162** se disponen linealmente con el cátodo **162** que está situado entre el electrodo de trabajo **160** y el electrodo auxiliar **164**.

La **FIG. 12** muestra una realización de un sensor que tiene un electrodo de trabajo **168**, un electrodo auxiliar **170** de generación de oxígeno y un cátodo **172** para el electrodo auxiliar **170** en un depósito **166** común. En esta realización, el electrodo de trabajo **168**, el electrodo auxiliar **170** y el cátodo **172** se disponen linealmente con el electrodo auxiliar **170** que está situado entre el electrodo de trabajo **168** y el cátodo **172**.

La **FIG. 13** muestra una realización de un sensor que tiene un electrodo de trabajo **176**, un electrodo auxiliar **178** de generación de oxígeno y un electrodo de referencia **180** en un depósito **174** común. En esta realización, el electrodo auxiliar **178** y el electrodo de referencia **180** están situados de lado a lado junto a un lado del electrodo de trabajo **176**.

La **FIG. 14** muestra una realización de un sensor que tiene un electrodo de trabajo **186**, un electrodo auxiliar **188** de generación de oxígeno y un electrodo de referencia **184** en un depósito **182** común. En esta realización, el electrodo auxiliar **188** y el electrodo de referencia **184** están situados en lados opuestos del electrodo de trabajo **186**.

La **FIG. 15** muestra una realización de un sensor que tiene un electrodo de trabajo **194**, dos electrodos auxiliares de generación de oxígeno **192** y **198** y dos electrodos de referencia **196** y **200** en un depósito común **190**. En esta realización, los electrodos auxiliares **192** y **198** están situados en lados opuestos del electrodo de trabajo **194**. Los electrodos de referencia **196** y **200** también están situados en lados opuestos del electrodo de trabajo **194**.

La **FIG. 16** muestra una realización de un sensor que tiene un electrodo de trabajo **204** circular, dos electrodos auxiliares **206** y **210** de generación de oxígeno y dos electrodos de referencia **208** y **212** en un depósito **202** común. En esta realización, los electrodos auxiliares **206** y **210** y los electrodos de referencia **208** y **212** están situados alternativamente angularmente alrededor del electrodo de trabajo **204**.

La **FIG. 17** muestra una realización de un sensor que tiene un electrodo de trabajo **214**, un electrodo auxiliar **220** de generación de oxígeno y un electrodo de referencia **218** en un depósito **216** común. En esta realización, el electrodo de trabajo **214**, el electrodo auxiliar **220** y el electrodo de referencia **218** están dispuestos de forma lineal con el electrodo de referencia **218** que está situado entre el electrodo de trabajo **214** y el electrodo auxiliar **220**.

La **FIG. 18** muestra una realización de un sensor que tiene un electrodo de trabajo **224**, un electrodo auxiliar **226** de generación de oxígeno y un electrodo de referencia **228** en un depósito **222** común. En esta realización, el electrodo de trabajo **224**, el electrodo auxiliar **226** y el electrodo de referencia **228** están dispuestos de forma lineal con el electrodo auxiliar **226** que está situado entre el electrodo de trabajo **224** y el electrodo de referencia **228**.

Las **FIG. 19A-C** muestran realizaciones de un sensor que tiene un electrodo de trabajo **324a/324b/324c**, un electrodo auxiliar **328a/328b/328c** de generación de oxígeno, un cátodo **326a/326b/326c** para el electrodo auxiliar **328a/328b/328c** y un electrodo de referencia **322a/322b/322c** en un depósito **320a/320b/320c** común.

Las **FIG. 20-21** ilustran una realización de un dispositivo de detección en la que se proporcionan componentes de electrodo del dispositivo de detección en depósitos o pocillos diferenciados, separados. En la realización ilustrada, los depósitos diferenciados están conectados con fluidez de modo que el fluido que entra en el dispositivo a través de las aberturas de depósito, por ejemplo, tras la rotura o el desplazamiento de la tapa del depósito, pueden estar expuestos al electrodo de referencia y al electrodo de trabajo al mismo tiempo.

Las **FIG. 20 y 21** muestran una realización de un dispositivo de detección **330** que comprende dos partes de sustrato **332 y 334**. La parte de sustrato **332** incluye partes de junta **354** que se acoplan a una parte de junta **356** de la parte de sustrato **334** para formar un depósito **342** cerrado herméticamente. Las dos partes de sustrato **332 y 334** se pueden unir entre sí, por ejemplo, mediante una soldadura en frío de compresión. Alternativa o adicionalmente, se puede usar un adhesivo para unir las partes de sustrato **332 y 334** entre sí.

La parte de sustrato **332** comprende una pluralidad de tapas de depósito **340**, que sellan herméticamente el depósito **342** y su contenido del entorno de alrededor del dispositivo **330**. Uno o más cables **348** están conectados eléctricamente a cada una de las tapas de depósito. En la realización ilustrada, dos cables **348** están conectados eléctricamente a cada tapa de depósito **340** para permitir la rotura selectiva de las tapas de depósito **340** por ablación electrotérmica.

El depósito **342** comprende dos depósitos o pocillos **338** y **346** diferenciados. El depósito **338** contiene un electrodo de referencia **336** y el depósito **346** contiene un electrodo de trabajo **344** y un electrodo auxiliar **350** de generación de oxígeno. Al menos una parte del electrodo de trabajo **344** está cubierta por un catalizador **360**. El catalizador **360** puede comprender una enzima tal como una glucosa oxidasa, y una membrana selectivamente permeable. Se proporciona un contraelectrodo **352** en una superficie exterior del dispositivo **330**.

El dispositivo **330** también incluye sistemas de alimentación y de control (no mostrados) que realizan y controlan la desintegración de la una o más tapas de depósito y que están acoplados operativamente a los electrodos. El sistema de control puede abrir las tapas de depósito **340** en un momento seleccionado, como se ilustra en la **FIG. 21**, mediante la transmisión de una corriente adecuada para la ablación electrotérmica de las tapas de depósito **340**. Esto deja al descubierto las aberturas **358** del sustrato **332** y permite que el líquido llene los depósitos **342**, **338** y **346**. Tras ello, el sistema de control puede suministrar una tensión adecuada para la electrólisis al electrodo auxiliar **350** de generación de oxígeno para generar oxígeno. El oxígeno generado por el electrodo auxiliar se difunde al catalizador **360**.

En la Patente de EE.UU. n.º 7.604.628, que se incorpora en el presente documento por referencia, se describe un ejemplo de estructura de la parte superior del sustrato **332** y de la tapa de depósito **340**. De esta manera, un depósito individual puede tener al menos dos aberturas de depósito con una estructura de soporte entre las mismas y estar cerrado por dos o más tapas de depósito que cubren las aberturas para controlar la exposición del/de los electrodo/s dentro de dicho depósito. En una realización, el sustrato comprende al menos un soporte de tapa de depósito que se extiende sobre el contenido del depósito, en el que las dos o más tapas de depósito están, en parte, soportadas por el al menos un soporte de tapa de depósito. En una realización, un dispositivo de detección puede comprender una serie de dos o más de dichos depósitos, teniendo cada uno múltiples aberturas de depósito. Los soportes de tapa de depósito pueden comprender un material de sustrato, material estructural o material de recubrimiento, o sus combinaciones. El/los soporte/s de tapa de depósito puede/n estar integrado/s en la parte de sustrato superior. Como alternativa, el soporte de tapa de depósito puede estar hecho de un recubrimiento o material depositado distinto de la parte de sustrato. Los soportes de tapa de depósito que comprenden material de sustrato se pueden formar en la misma etapa que los depósitos. Se pueden usar métodos de MEMS, y técnicas de microfabricación, micromoldeado y micromecanizado descritos en el presente documento o conocidos en la técnica para fabricar el sustrato/los depósitos, así como soportes de tapa de depósito, a partir de varios materiales de sustrato.

Aunque se muestra un solo depósito en varias de las realizaciones descritas anteriormente e ilustradas en las figuras adjuntas, se entiende que el dispositivo de detección de acuerdo con la invención incluye una serie de múltiples depósitos, tal como dos, cuatro, diez, veinte o cien depósitos, estando cada depósito asociado con una combinación diferenciada o compartida de electrodos para formar un sensor. Del mismo modo, se contemplan otras combinaciones de estructuras de sustrato, formas de depósito/ángulos de pared lateral, medio de desintegración de tapas de depósito, y similares, además de las combinaciones particulares ilustradas y descritas en el presente documento.

La **FIG. 22** ilustra una realización ilustrativa de un dispositivo de detección **400** de acuerdo con la invención. El dispositivo **400** incluye un sustrato **406**. El sustrato **406** puede ser, por ejemplo, un sustrato micromecanizado de silicio o de otro tipo, o una combinación de sustratos micromecanizados tales como silicio y vidrio, por ejemplo, como se describe en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2005/0149000 o en la patente de EE.UU. n.º 6.527.762. En otra realización, el sustrato comprende múltiples obleas de silicio unidas entre sí. En otra realización más, el sustrato comprende una cerámica tratada a baja temperatura (LTCC) u otra cerámica tal como alúmina.

El dispositivo **400** incluye una serie de sensores **402** y **404**. En la realización ilustrada, el dispositivo incluye una serie **402** de doce sensores de baja sensibilidad (por ejemplo, aproximadamente 1 nA/100 mg/dl) y una serie **404** de ocho sensores de alta sensibilidad (por ejemplo, aproximadamente 15 nA/100 mg/dl). La sensibilidad de los sensores se puede controlar empleando una membrana limitadora de la glucosa y variando la formulación de la membrana entre los sensores **402** de baja sensibilidad y los sensores **404** de alta sensibilidad.

Durante el uso, por ejemplo, tras la implantación, el sistema de alimentación y de control del dispositivo puede accionar selectivamente la apertura de los depósitos de uno o más de los sensores **402** de baja sensibilidad y/o uno o más de los sensores **404** de alta sensibilidad. Por ejemplo, el sistema de control puede accionar primero la apertura de un solo sensor **402** de baja sensibilidad y la apertura de un solo sensor **404** de alta sensibilidad mediante la ruptura de las tapas de depósito que cubren los sensores. En un momento posterior, tal como una vez que los sensores expuestos hayan comenzado a obstruirse, el sistema de control puede accionar la apertura de un segundo sensor **402** de baja sensibilidad y de un segundo sensor **404** de alta sensibilidad.

Sustrato y depósitos

En una realización, el dispositivo de contención comprende una parte del cuerpo, es decir, un sustrato, que incluye uno o más depósitos para contener los contenidos de los depósitos, cerrados herméticamente de una manera hermética o hermética a los líquidos. Como se usa en el presente documento, el término "hermético" se refiere a un sello/una contención eficaz para impedir la entrada del helio, vapor de agua y otros gases. Como se usa en el presente documento, la expresión "hermético a los líquidos" se refiere a un sello/una contención que no es hermética a los gases, pero que es eficaz para impedir la entrada de materiales disueltos (por ejemplo, glucosa) en estado líquido. El sustrato puede ser el cuerpo estructural (por ejemplo, parte de un dispositivo), en el que se forman los depósitos, por ejemplo, que contiene los depósitos atacados, mecanizados o moldeados.

En realizaciones preferidas, los depósitos están diferenciados, son deformables o no deformables, y están dispuestos en una serie a través de una o más superficies (o áreas de las mismas) del cuerpo del dispositivo. Como se usa en el presente documento, el término "depósito" significa un pocillo, una cavidad o un orificio adecuado para el almacenamiento o la contención de una cantidad exacta de un material, tal como el sensor o subcomponente. Por el contrario, los poros interconectados, al azar, de un material poroso no se considerarían "depósitos", según el uso de ese término en el presente documento. En una realización, el dispositivo incluye una pluralidad de los depósitos situados en posiciones diferenciadas por al menos una superficie de la parte del cuerpo. En otra realización, hay un solo depósito por cada parte de sustrato del depósito; opcionalmente, se pueden usar dos o más de estas partes juntas en un solo dispositivo.

Los depósitos se pueden fabricar en una parte del cuerpo estructural usando cualquier técnica de fabricación adecuada conocida en la materia. Las técnicas de fabricación representativas incluyen los procesos de fabricación de MEMS, los procesos de microfabricación u otros procesos de micromecanizado, diversas técnicas de perforación (por ejemplo, perforación de láser, mecánica y de ultrasonidos), y técnicas de acumulación o de laminación, tales como LTCC. Opcionalmente, se puede tratar o recubrir la superficie del depósito para alterar una o más propiedades de la superficie. Los ejemplos de dichas propiedades incluyen hidrofiliadad/hidrofobicidad, propiedades humectantes (energías superficiales, ángulos de contacto, etc.), rugosidad de la superficie, carga eléctrica, características de liberación, y similares. Se pueden usar métodos de MEMS, y las técnicas de micromoldeado, de micromecanizado y de microfabricación conocidas en la materia para fabricar el sustrato/los depósitos de varios materiales. También se pueden usar otros numerosos métodos conocidos en la técnica para formar los depósitos. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 6.123.861 y la patente de EE.UU. n.º 6.808.522. También se pueden usar diversas técnicas de formación de polímeros conocidas en la materia, por ejemplo, el moldeo por inyección, el moldeo por termocompresión, la extrusión, y similares.

En diversas realizaciones, la parte del cuerpo del dispositivo de contención comprende silicio, un metal, una cerámica, un polímero o una combinación de los mismos. Los ejemplos de materiales de sustrato adecuados incluyen metales (por ejemplo, titanio, acero inoxidable), cerámicas (por ejemplo, alúmina, nitruro de silicio), semiconductores (por ejemplo, silicio), vidrios (por ejemplo, Pyrex™, BPSG), y polímeros degradables y no degradables. Cuando solo se requiere estanqueidad a los fluidos, el sustrato puede estar formado de un material polimérico, en lugar de un metal o de cerámica que, en general, se requerirían para la hermeticidad a los gases.

En una realización, cada depósito está formado por (es decir, definido en) materiales herméticos (por ejemplo, metales, silicio, vidrios, cerámicas) y está cerrado herméticamente por una tapa del depósito. Deseablemente, el material de sustrato es biocompatible y adecuado para la implantación a largo plazo en un paciente. En una realización preferida, el sustrato está formado por uno o más materiales herméticos. El sustrato, o partes del mismo, se puede recubrir, encapsular o contener de otro modo en un material hermético biocompatible (por ejemplo, cerámica inertes, titanio y similares) antes de su uso. Los materiales no herméticos pueden estar completamente recubiertos con una capa de un material hermético. Por ejemplo, un sustrato polimérico podría tener un recubrimiento de metal fino. Si el material de sustrato no es biocompatible, entonces se puede recubrir con, encapsular o contener de otra manera en un material biocompatible, tal como poli(etilenglicol), materiales de tipo politetrafluoroetileno, carbono similar al diamante, carburo de silicio, cerámica inertes, alúmina, titanio, y similares, antes de su uso. En una realización, el sustrato es hermético, es decir, impermeable (al menos durante el tiempo de uso del dispositivo de depósito) al contenido del depósito y a los gases o fluidos circundantes (por ejemplo, agua, sangre, electrolitos u otras soluciones).

El sustrato se puede conformar en varias formas o superficies con forma. Puede tener, por ejemplo, una superficie plana o curvada que, por ejemplo, se podría conformar para ajustarse a una superficie de fijación. En diversas realizaciones, el sustrato o el dispositivo de contención está en forma de un chip planar, un disco circular u ovoide, un tubo alargado, una esfera o un cable. El sustrato puede ser flexible o rígido. En un caso, los sensores a base de depósitos están dispuestos en el extremo distal de un cable flexible o catéter para el despliegue en una luz corporal u otra zona tisular en un paciente. En diversas realizaciones, los depósitos están diferenciados, son no deformables y están dispuestos en una serie por una o más superficies (o áreas de las mismas) de un dispositivo médico implantable.

65

- 5 El sustrato puede consistir en un solo material, o puede ser un material compuesto o multilaminado, es decir, estar compuesto de varias capas del mismo o diferentes materiales de sustrato que están unidas entre sí. Partes del sustrato pueden ser, por ejemplo, silicio u otro sustrato micromecanizado, o combinación de sustratos micromecanizados tales como el silicio y el vidrio, por ejemplo, como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. n.º 2005/0149000 o en la patente de EE.UU. n.º 6.527.762. En otra realización, el sustrato comprende múltiples obleas de silicio unidas entre sí. En otra realización más, el sustrato comprende una LTCC u otra cerámica tal como alúmina. En una realización, la parte del cuerpo es el soporte para un dispositivo de microchip. En un ejemplo, este sustrato está formado por silicio.
- 10 En una realización, uno o ambos sustratos que se van a unir pueden estar formados por uno o más vidrios, que pueden ser particularmente útiles en realizaciones en las que se desee ver o interrogar a un objeto o material que se encuentre entre los sustratos cerrados herméticamente, por ejemplo, en una cavidad o un depósito. Es decir, en las que el sustrato puede servir como una ventana hermética a los fluidos. Los ejemplos representativos de vidrios incluyen vidrio de aluminosilicato, vidrio de borosilicato, vidrios de cristal, etc.
- 15 El espesor total del sustrato y el volumen del depósito se pueden aumentar mediante la unión o fijación de obleas o capas de materiales de sustrato entre sí. El espesor del dispositivo puede afectar al volumen de cada depósito y/o puede afectar al número máximo de depósitos que se pueden incorporar a un sustrato. El tamaño y el número de sustratos y depósitos se pueden seleccionar para adaptarse al tamaño y a la disposición de los componentes sensores necesarios para una determinada aplicación, a las limitaciones de fabricación y/o a las limitaciones al tamaño total del dispositivo para que sean aptos para la implantación en un paciente, preferentemente usando procedimientos mínimamente invasivos.
- 20 En una realización preferida para una aplicación de sensor implantable usando un sensor planar, el sustrato preferentemente es relativamente delgado, como se ha indicado anteriormente.
- 25 El sustrato puede tener uno, dos, tres o más depósitos. En diversas realizaciones, decenas, cientos o miles de depósitos están dispuestos por el sustrato. El número de depósitos del dispositivo puede estar determinado por la vida útil de los sensores individuales. Por ejemplo, un dispositivo de control de la glucosa implantable de un año que tiene sensores individuales que permanecen funcionales durante 30 días tras la exposición al organismo puede contener al menos 12 depósitos (suponiendo un sensor por depósito). En otra realización del sensor, la distancia entre la superficie del sensor y el medio de apertura de los depósitos se reduce al mínimo, preferentemente aproximándose a unos cuantos micrómetros. En este caso, el volumen del depósito está determinado principalmente por el área de superficie del sensor. Por ejemplo, los electrodos de un sensor típico de glucosa enzimática pueden ocupar un espacio que sea de 400 µm por 800 µm.
- 30 En una realización, los depósitos son microdepósitos. El "microdepósito" es un depósito adecuado para contener una microcantidad de material, tal como materiales de los componentes del sensor y gas rociador, si está presente. En una realización, el microdepósito tiene un volumen igual o inferior a 500 µl (por ejemplo, inferior a 250 µl, inferior a 100 µl, inferior a 50 µl, inferior a 25 µl, inferior a 10 µl, etc.) y superior a aproximadamente 1 nl (por ejemplo, superior a 5 nl, superior a 10 nl, superior a aproximadamente 25 nl, superior a 50 nl, superior a aproximadamente 1 nl, etc.). El término "microcantidad" se refiere a volúmenes de 1 nl hasta 500 µl. En una realización, la microcantidad es de entre 1 nl y 1 µl. En otra realización, la microcantidad es de entre 10 nl y 500 nl. En otra realización más, la microcantidad está entre aproximadamente 1 µl y 500 µl. La forma y las dimensiones del microdepósito se pueden seleccionar para aumentar al máximo o reducir al mínimo la superficie de contacto entre el sensor y la superficie circundante del microdepósito.
- 35 En una realización, el depósito está formado en un sustrato de espesor de 200 micrómetros, y tiene unas dimensiones de 1,5 mm por 0,83 mm, para un volumen de aproximadamente 250 nl, sin contar el volumen que sería absorbido por las estructuras del soporte, que puede ser de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 micrómetros de espesor.
- 40 En otra realización, los depósitos son macrodepósitos. El "macrodepósito" es un depósito adecuado para contener una cantidad de material superior a una microcantidad. En una realización, el macrodepósito tiene un volumen superior a 500 µl (por ejemplo, superior a 600 µl, superior a 750 µl, superior a 900 µl, superior a 1 ml, etc.) e inferior a 5 ml (por ejemplo, inferior a 4 ml, inferior a 3 ml, inferior a 2 ml, inferior a 1 ml, etc.).
- 45 A menos que se indique expresamente que se limita a volúmenes/cantidades a escala micrométrica o macrométrica, el término "depósito" pretende abarcar ambas escalas.
- 50 En una realización, el dispositivo incluye chips o dispositivos poliméricos compuestos de materiales no basados en silicio que podrían no denominarse "microchips."
- 55
- 60

Soportes de la tapa del depósito

Los soportes de la tapa del depósito pueden comprender material de sustrato, material estructural o material de recubrimiento, o sus combinaciones. Los soportes de la tapa del depósito que comprenden material de sustrato se pueden formar en la misma etapa que los depósitos. Se podrían usar los métodos de MEMS, y las técnicas de microfabricación, micromoldeado y micromecanizado mencionados anteriormente para fabricar el sustrato/los depósitos, así como los soportes de la tapa del depósito, de varios materiales de sustrato. Los soportes de la tapa del depósito que comprenden material estructural también se pueden formar mediante técnicas de deposición sobre el sustrato y luego métodos de MEMS, técnicas de microfabricación, micromoldeado y micromecanizado. Los soportes de la tapa del depósito formados a partir de material de recubrimiento se pueden formar usando los procesos de recubrimiento conocidos y técnicas de enmascaramiento con cinta adhesiva y de enmascaramiento con sombra, técnicas de eliminación selectiva por láser, u otros métodos selectivos.

Un depósito puede tener varios soportes de tapa del depósito en varias configuraciones sobre el contenido del depósito. Por ejemplo, un soporte de tapa de depósito puede abarcar desde un lado del depósito hasta el lado opuesto; otro soporte de tapa del depósito puede atravesar el primer soporte de tapa del depósito y abarcar los otros dos lados del depósito. En dicho ejemplo, se podrían apoyar cuatro tapas de depósito sobre el depósito.

En una realización para una aplicación de sensor (por ejemplo, un sensor de la glucosa), el depósito (de un dispositivo, que puede incluir solamente uno o que puede incluir dos o más depósitos) tiene tres o más aberturas de depósito y tapas de depósito correspondientes. Las dimensiones y la geometría de la estructura de soporte pueden variar dependiendo de los requisitos particulares de una aplicación específica.

Tapas de depósito

Como se usa en el presente documento, la expresión "tapa de depósito" se refiere a una membrana, película delgada u otra estructura adecuada para separar el contenido de un depósito del entorno exterior del depósito, pero que está destinada a eliminarse o desintegrarse en un momento seleccionado para abrir el depósito y dejar al descubierto su contenido. En una realización, una tapa de depósito diferenciada cubre completamente una sola abertura de un depósito. En esta realización, el depósito puede tener una o más de una abertura. Si hay más de una abertura, cada abertura está cubierta por su propia tapa de depósito, que puede desintegrarse selectivamente de manera simultánea a o por separado de la desintegración de las otras tapas de depósito asociadas con el depósito. En otra realización, una tapa del depósito abarca dos o más aberturas a la vez; estas aberturas pueden estar en el mismo depósito o en dos depósitos diferentes. En dispositivos controlados activamente preferidos, la tapa del depósito incluye cualquier material que se pueda desintegrar o permeabilizar en respuesta a un estímulo aplicado (por ejemplo, campo eléctrico o corriente, campo magnético, cambio en el pH, o por medios térmicos, químicos, electroquímicos o mecánicos). Los ejemplos de materiales de la tapa de depósito adecuados incluyen oro, titanio, platino, estaño, plata, cobre, cinc, aleaciones y materiales eutécticos tales como eutécticos de oro-silicio y de oro-estaño. Cualquier combinación de capas de barrera pasiva o activa puede estar presente en un solo dispositivo.

En una realización, las tapas de depósito son conductoras de la electricidad y no porosas. En una realización preferida, las tapas de depósito están en forma de una película delgada de metal. En otra realización, las tapas de depósito están hechas de múltiples capas de metal, tales como una estructura de múltiples capas/laminado de platino/titanio/platino. Por ejemplo, las capas superior e inferior se podrían seleccionar para las capas de adhesión en (normalmente solo sobre una parte de) las tapas de depósito para asegurarse que las tapas se adhieren a/se peguen tanto con la superficie del sustrato en torno a las aberturas del depósito, como a los soportes de tapa de depósito y una sobrecapa dieléctrica. En un caso, la estructura es de titanio/platino/titanio/platino/titanio, donde las capas superior e inferior sirven como capas de adhesión y las capas de platino proporcionan estabilidad/bioestabilidad adicional y protección a la capa central de titanio, principal. El espesor de estas capas podría ser, por ejemplo, de aproximadamente 300 nm para la capa de titanio central, de aproximadamente 40 nm para cada una de las capas de platino y de entre aproximadamente 10 y 15 nm para las capas de adhesión de titanio.

Medio de control para la desintegración o la permeabilización de tapas de depósito

El dispositivo de contención incluye un medio de control que facilita y controla la apertura de los depósitos, por ejemplo, para desintegrar o permeabilizar las tapas de depósito en un momento seleccionado después de cerrar herméticamente los depósitos como se describe en el presente documento. El medio de control comprende el/los componente/s estructural/es y la electrónica (por ejemplo, circuitos y fuente de energía) para alimentar y controlar el momento en que se inicie la exposición del sensor.

El medio de control puede adoptar varias formas. En una realización, la tapa del depósito comprende una película de metal que se desintegra por ablación electrotérmica como se describe en la patente de EE.UU. n.º 7.510.551, y el medio de control incluye el hardware, componentes eléctricos y el software necesarios para controlar y suministrar energía eléctrica a partir de una fuente de alimentación (por ejemplo, batería, condensador de almacenamiento) a las tapas de depósito seleccionadas para el accionamiento, por ejemplo, la apertura del depósito. Por ejemplo, el

dispositivo puede incluir una fuente de energía eléctrica para aplicar una corriente eléctrica a través de un cable eléctrico de entrada, un cable eléctrico de salida y una tapa de depósito conectada entre los mismos en una cantidad eficaz para desintegrar la tapa del depósito. La energía se puede suministrar al medio de control del sistema de depósito de múltiples tapas localmente con una batería, un condensador, una pila de (bio)combustible o, de forma remota, mediante transmisión inalámbrica, como se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n.º 7.226.442. Se puede cargar de forma local un condensador con una batería de a bordo o a distancia, por ejemplo, mediante una señal de RF o ultrasonido.

En una realización, el medio de control incluye una fuente de entrada, un microprocesador, un temporizador, un desmultiplexor (o multiplexor). El temporizador y los circuitos del (des)multiplexor se pueden diseñar e incorporar directamente sobre la superficie del sustrato durante la fabricación. En otra realización, algunos de los componentes del medio de control se proporcionan como un componente separado, que puede estar inmovilizado o no inmovilizado en la parte de depósito del dispositivo. Por ejemplo, el controlador y/o la fuente de energía pueden estar físicamente separados del, pero conectados operativamente a y/o en comunicación con, el dispositivo de depósito de múltiples tapas. En una realización, el funcionamiento del sistema de depósito de múltiples tapas será controlado por un microprocesador de a bordo (por ejemplo, dentro de un dispositivo implantable). En otra realización, se usa una máquina de estado simple, ya que normalmente es más sencilla, más pequeña y/o usa menos energía que un microprocesador.

En ciertas realizaciones, el cuerpo estructural (que a veces se puede denominar "sustrato"), los depósitos, las tapas de depósito y el medio de activación para romper o desplazar la tapa del depósito, y cómo se pueden empaquetar estos diversos componentes conjuntamente para formar dispositivos de depósito herméticamente cerrados, se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n.º 6.527.762 (que describe medios térmicos para la ruptura de tapas de depósito); la patente de EE.UU. n.º 6.551.838; la patente de EE.UU. n.º 6.976.982 (que describe estructuras de sustrato/cuerpo flexibles); la publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º 2006/0115323 (que describe estructuras de depósito cerrado herméticamente y métodos de sellado de soldadura en frío por compresión); la patente de EE.UU. n.º 7.510.551 (que describe medios de ablación electrotérmica para la desintegración de tapas de depósito); la patente de EE.UU. n.º 7.604.628 (que describe diseños de depósito/cuerpo estructural con múltiples tapas de depósito diferenciadas que cierran una sola abertura de depósito); y la publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º 2005/0096587. Estas patentes y solicitudes de patentes se incorporan en el presente documento por referencia.

En una cierta realización, la tapa del depósito está formada de un material conductor, tal como una película de metal, a través del cual puede pasar una corriente eléctrica para realizar la ablación electrotérmica, como se describe en la patente de EE.UU. n.º 7.510.551, concedida a Uhland, *et al.* En esta realización, la propia tapa del depósito sirve como barrera estructural para aislar el contenido del depósito de las sustancias del exterior del depósito y como elemento de calentamiento. Los ejemplos representativos de materiales de tapa de depósito adecuados incluyen oro, cobre, aluminio, plata, platino, titanio, paladio, diversas aleaciones (por ejemplo, Au/Si, Au/Ge, Pt-Ir, Ni-Ti, Pt-Si, SS 304, SS 316), y el silicio dopado con una impureza para aumentar la conductividad eléctrica, como se conoce en la técnica. La tapa del depósito puede estar en forma de una estructura de múltiples capas, tal como una estructura de múltiples capas/laminada de platino/titanio/platino.

La tapa del depósito puede estar conectada operativamente (es decir, eléctricamente) a un cable eléctrico de entrada y a un cable eléctrico de salida, para facilitar el flujo de una corriente eléctrica a través de la tapa del depósito. Cuando se aplica una cantidad eficaz de una corriente eléctrica a través de los cables y la tapa de depósito, la temperatura de la tapa del depósito se aumenta localmente debido al calentamiento resistivo, y el calor generado dentro de la tapa del depósito aumenta la temperatura lo suficiente como para hacer que la tapa del depósito se someta a ablación electrotérmica (se rompa o se desintegre). El calentamiento puede ser rápido y esencialmente instantáneo tras la aplicación de una corriente eléctrica a través de la tapa del depósito, de manera que no se produzca el calentamiento sustancial de las sustancias (por ejemplo, los compuestos químicos del sensor, tejidos del paciente) adyacentes a la tapa del depósito.

En una realización, la tapa del depósito y los cables conductores están formados del mismo material, y la temperatura de la tapa del depósito aumenta localmente al aplicarse la corriente debido a que la tapa del depósito está suspendida en un medio que es menos conductor térmico que el sustrato. Como alternativa, la tapa del depósito y los cables conductores están formados por el mismo material, y la tapa del depósito tiene un área de sección transversal más pequeña en la dirección del flujo de corriente eléctrica, donde el aumento de la densidad de corriente a través de la tapa del depósito provoca un aumento del calentamiento localizado. La tapa del depósito puede estar formada, como alternativa, de un material que sea diferente del material que forma los cables, teniendo el material que forma la tapa del depósito una resistividad eléctrica, una difusividad térmica, una conductividad térmica diferentes y/o una temperatura de fusión inferior a las del material que forma los cables. Se pueden emplear diversas combinaciones de estas realizaciones. Por ejemplo, la tapa del depósito y los cables de entrada y de salida se pueden diseñar para proporcionar (i) un aumento de la densidad de corriente eléctrica en la tapa del depósito con relación a la densidad de corriente en los cables de entrada y de salida, tras la aplicación de la corriente eléctrica; (ii) que el material que forma la tapa del depósito tenga una resistividad eléctrica, una difusividad térmica, una conductividad térmica diferentes y/o una temperatura de fusión inferior a las del material que forma los cables de

entrada y de salida, o (iii) tanto (i) como (ii) .

En otra realización, la tapa del depósito está configurada como un ánodo y el dispositivo incluye además un cátodo, junto con los circuitos eléctricos, una fuente de alimentación y los controles para la aplicación de un potencial eléctrico entre el cátodo y el ánodo en un entorno líquido eléctricamente conductor (por ejemplo, *in vivo*) para hacer que la tapa del depósito se desintegre como se describe en la patente de EE.UU. n.º 5.797.898, concedida a Santini Jr. *et al.* En otra realización más, la tapa del depósito está configurada para romperse por calentamiento usando un elemento de calentamiento resistivo separado, que puede estar situado ya sea en el interior del depósito o fuera del depósito, en general, adyacente a la tapa del depósito, como se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n.º 6.527.762, concedida a Santini Jr. *et al.*

Uso de los dispositivos de detección

Los dispositivos de detección y los sistemas descritos en el presente documento se pueden usar en una amplia variedad de aplicaciones. Las aplicaciones preferidas incluyen la biodetección, tal como la detección de glucosa. En una realización preferida, el sistema de depósito de múltiples capas es parte de un dispositivo médico implantable. El dispositivo médico implantable puede adoptar una amplia variedad de formas y usarse en varias aplicaciones terapéuticas y/o de diagnóstico.

Los depósitos se pueden abrir cuando sea necesario (dependiendo, por ejemplo, de la obstrucción del sensor) o de acuerdo con lo dictado por un programa predeterminado. En una realización particular, los depósitos comprenden un sensor de glucosa que puede, por ejemplo, comprender glucosa oxidasa inmovilizada sobre un electrodo del depósito y que está recubierto con una o más membranas permeables/semipermeables. Dado que la enzima podría perder su actividad cuando se exponga al medio ambiente (por ejemplo, el organismo) antes de su momento de uso previsto, el depósito cerrado herméticamente sirve para proteger a la enzima hasta que se necesite.

Se entiende que los dispositivos de detección descritos en el presente documento se pueden usar como o adaptarse para su inclusión en (por ejemplo, incluidos como parte de) un dispositivo médico, tal como un dispositivo médico implantable. En un ejemplo no limitante, el dispositivo médico implantable puede incluir una serie de varios sensores para aplicaciones de detección a largo plazo, tales como detección de glucosa, lo que sería útil, por ejemplo, en el tratamiento de la diabetes de un paciente. En otra realización, el dispositivo de detección puede estar integrado en la parte del extremo de un catéter médico u otro cable flexible destinado a la inserción en el cuerpo de un paciente con fines terapéuticos o de diagnóstico.

Se contempla que un dispositivo de detección, tal como un dispositivo médico implantable u otro dispositivo médico, puede incluir diversas combinaciones de los tipos de sensores y de las configuraciones descritos en el presente documento. Por ejemplo, un solo dispositivo, tal como un dispositivo implantable, puede incluir múltiples sensores diferentes. En un ejemplo particular, dicho dispositivo puede incluir un sensor amperométrico (por ejemplo, configurado como un sensor de glucosa).

También se entiende que los dispositivos de detección descritos en el presente documento se pueden usar como o adaptarse para su inclusión en dispositivos y sistemas no médicos. Por ejemplo, los dispositivos cerrados herméticamente descritos en el presente documento tienen numerosas aplicaciones de diagnóstico *in vitro* y comerciales, tales como diagnósticos de análisis químicos y médicos. Además, los sensores se pueden usar como sensores ambientales, que pueden tener una serie de aplicaciones particulares. En un caso, los dispositivos se pueden usar para detectar metales pesados u otros contaminantes en cuerpos de agua, tales como lagos y arroyos. En otro caso, los dispositivos se pueden usar para detectar agentes de armas biológicas. Dichos dispositivos podrían adaptarse para estar fijos o móviles, para su uso en lugares públicos, como un dispositivo portátil en primeros respondedores, sistemas de transporte público, aeropuertos, en vehículos militares, etc.

Todos los documentos citados en la descripción de la invención se incorporan, en su parte pertinente, en el presente documento por referencia. La mención de cualquier documento no se ha de interpretar como una admisión de que es la técnica anterior con respecto a la presente invención. En la medida en que cualquier significado o definición de un término o de una expresión del presente documento entre en conflicto con cualquier significado o definición del mismo término o de la misma expresión de un documento incorporado por referencia, prevalecerá el significado o la definición asignado a dicho término o expresión en el presente documento.

Las modificaciones y las variaciones de los métodos y de los dispositivos descritos en el presente documento serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción anterior detallada. Dichas modificaciones y variaciones pretenden estar dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de detección (400) para detectar la presencia o la concentración de un analito en un fluido, que comprende:
- 5 un cuerpo estructural (406) que comprende una serie de depósitos, teniendo cada uno de los depósitos una primera abertura en el cuerpo estructural;
un sensor situado dentro de cada uno de los depósitos, comprendiendo el sensor un electrodo de trabajo, un catalizador que cubre al menos una parte del electrodo de trabajo y un electrodo auxiliar de generación de oxígeno;
- 10 al menos una tapa de depósito que cierra la primera abertura para aislar el electrodo de trabajo y el electrodo auxiliar dentro de cada uno de los depósitos y para evitar que el analito del exterior del primer depósito entre en contacto con el catalizador; y
un medio de ruptura o de desplazamiento de la al menos una tapa de depósito de cada uno de los depósitos para permitir que el analito del exterior entre en contacto con el catalizador;
- 15 en el que la serie de depósitos comprende una primera serie de sensores de baja sensibilidad (402) y una segunda serie de sensores de alta sensibilidad (404).
2. El dispositivo de detección de la reivindicación 1, en el que el medio de ruptura o de desplazamiento comprende:
- 20 un par de cables conductores conectados eléctricamente a la al menos una tapa de depósito, comprendiendo la al menos una tapa de depósito un material conductor de la electricidad; y
una fuente de alimentación para aplicar una corriente eléctrica a través de la al menos una tapa de depósito por medio del par de cables conductores,
- 25 en el que el par de cables conductores y la fuente de alimentación están adaptados para romper la al menos una tapa de depósito por ablación electrotérmica.
3. El dispositivo de detección de la reivindicación 1, en el que el medio de ruptura o de desplazamiento efectúa un cambio de fase en la tapa del depósito.
- 30 4. El dispositivo de detección de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además un electrodo de referencia.
5. El dispositivo de detección de la reivindicación 4, en el que el electrodo de referencia está situado dentro de cada uno de los depósitos.
- 35 6. El dispositivo de detección de la reivindicación 5, en el que cada uno de los depósitos comprende una pared que separa el electrodo de referencia del electrodo de trabajo.
- 40 7. El dispositivo de detección de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además un contraelectrodo.
8. El dispositivo de detección de la reivindicación 7, en el que el contraelectrodo está situado fuera de los depósitos.
- 45 9. El dispositivo de detección de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el catalizador comprende una capa, que contiene enzima, y una membrana.
10. El dispositivo de detección de la reivindicación 9, en el que la enzima se selecciona del grupo que consiste en glucosa oxidasa, glucosa deshidrogenasa, NADH oxidasa, uricasa, ureasa, creatininas, sarcosina oxidasa, creatinasa, creatina quinasa, creatina amidohidrolasa, colesterol esterasa, colesterol oxidasa, glicerol quinasa, hexoquinasa, glicerol-3-fosfato oxidasa, lactato oxidasa, lactato deshidrogenasa, fosfatasa alcalina, alanina transaminasa, aspartato transaminasa, amilasa, lipasa, esterasa, gamma-glutamil transpeptidasa, L-glutamato oxidasa, piruvato oxidasa, diaforasa, bilirrubina oxidasa y mezclas de las mismas.
- 50

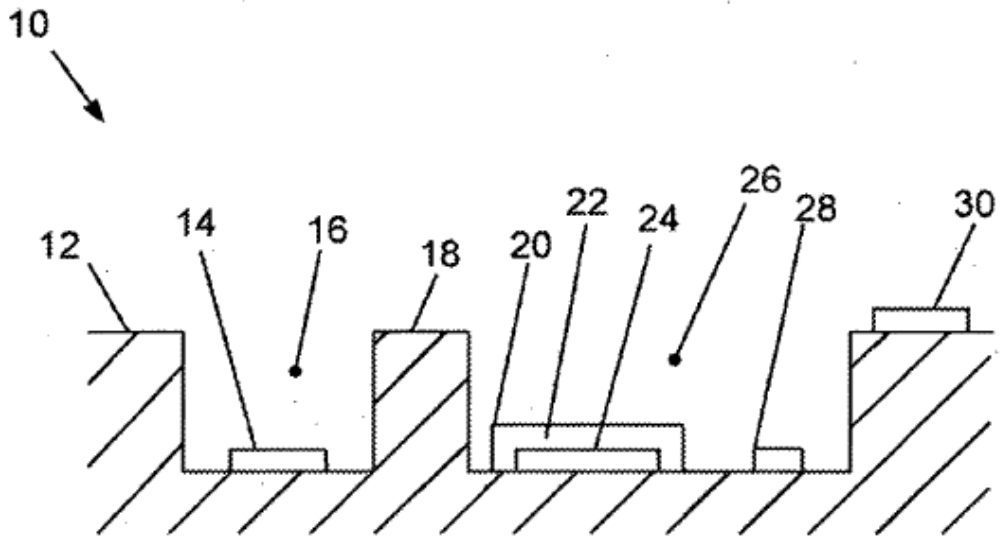


FIG. 1

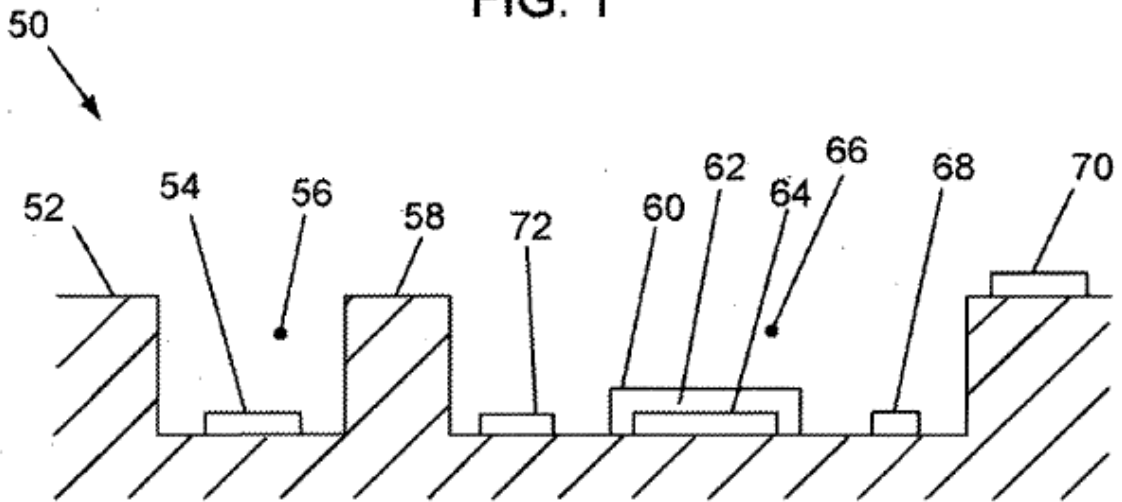


FIG. 2

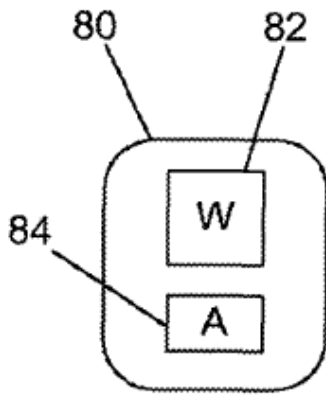


FIG. 3

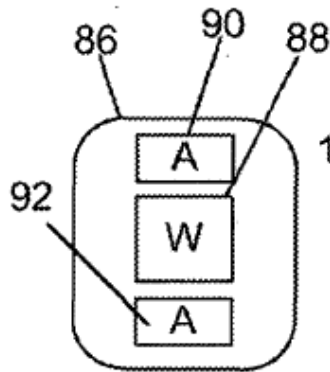


FIG. 4

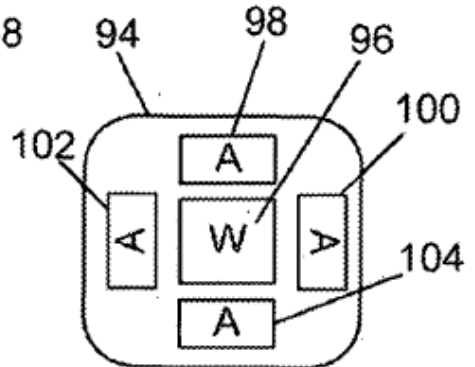


FIG. 5

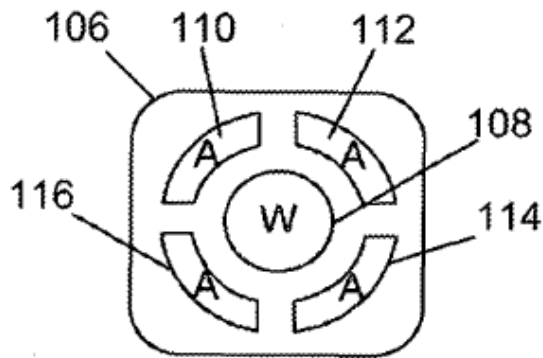


FIG. 6

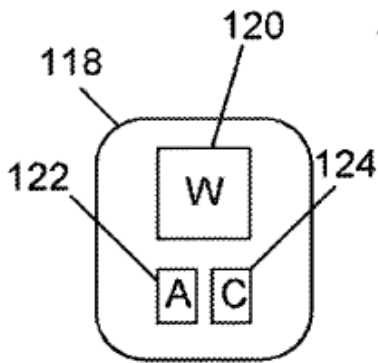


FIG. 7

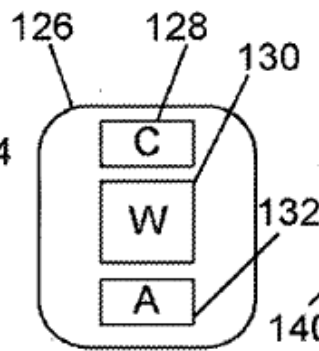


FIG. 8

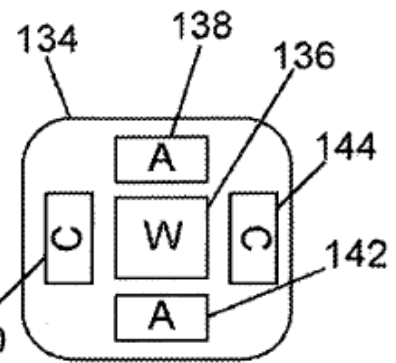


FIG. 9

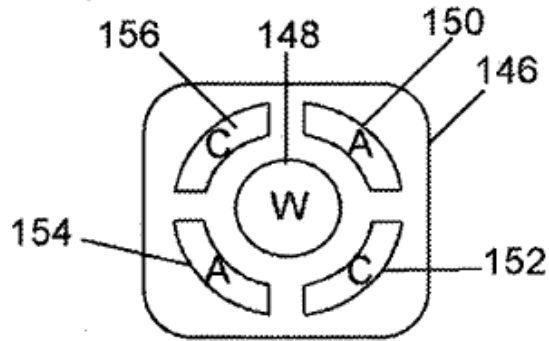


FIG. 10

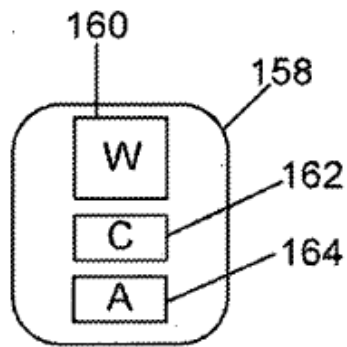


FIG. 11

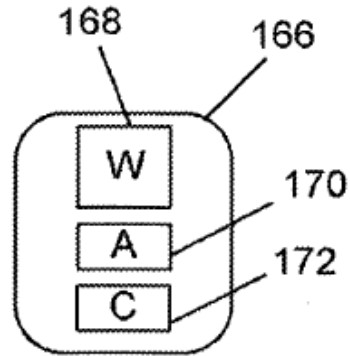


FIG. 12

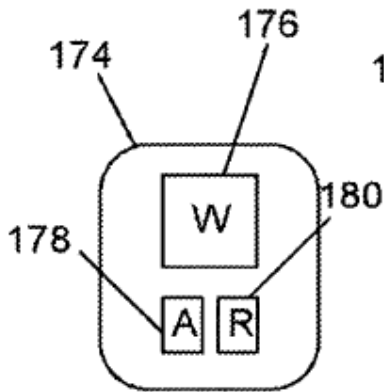


FIG. 13

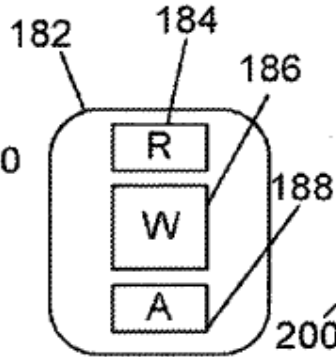


FIG. 14

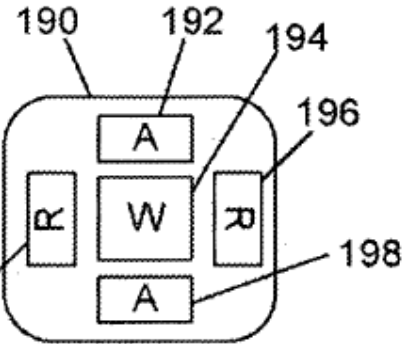


FIG. 15

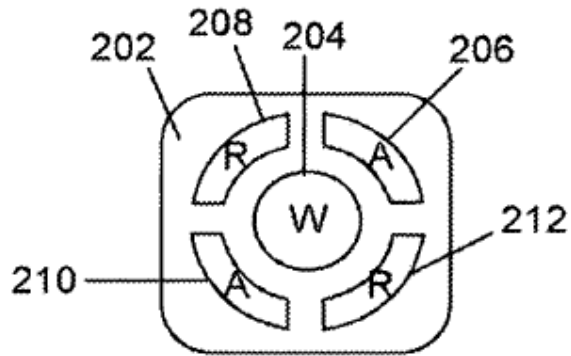


FIG. 16

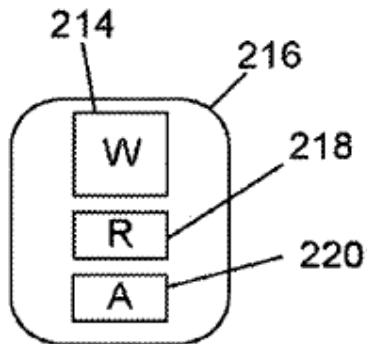


FIG. 17

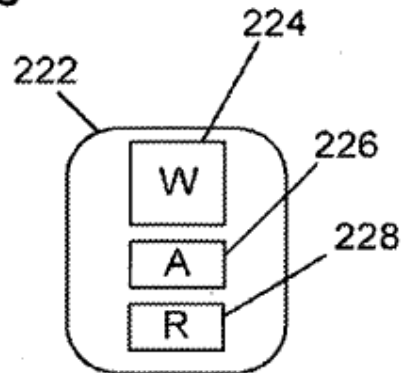


FIG. 18

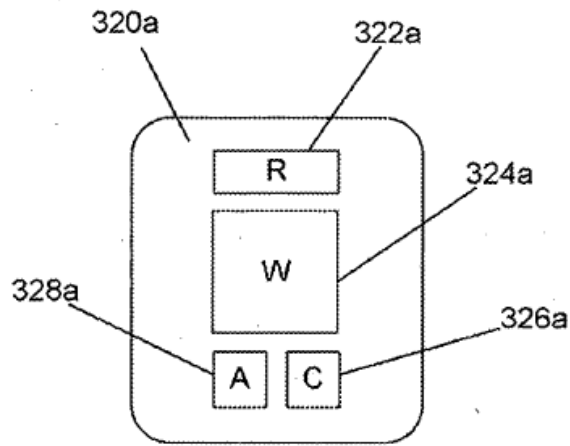


FIG. 19A

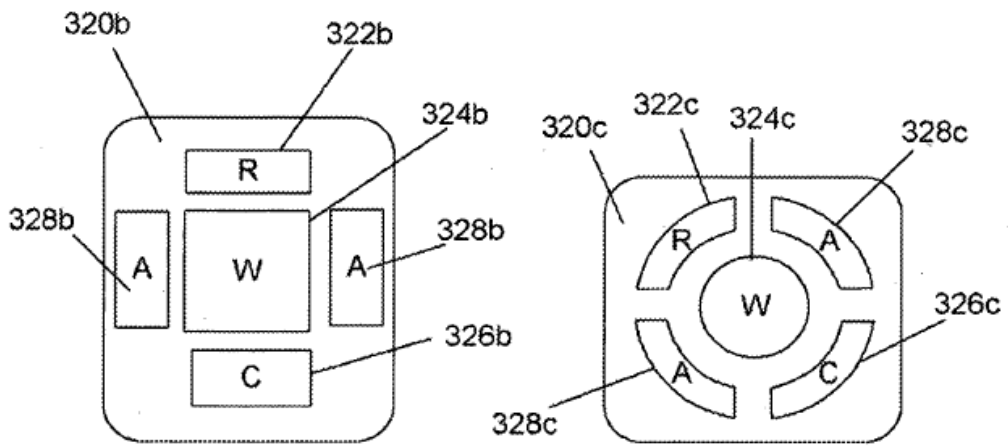


FIG. 19B

FIG. 19C

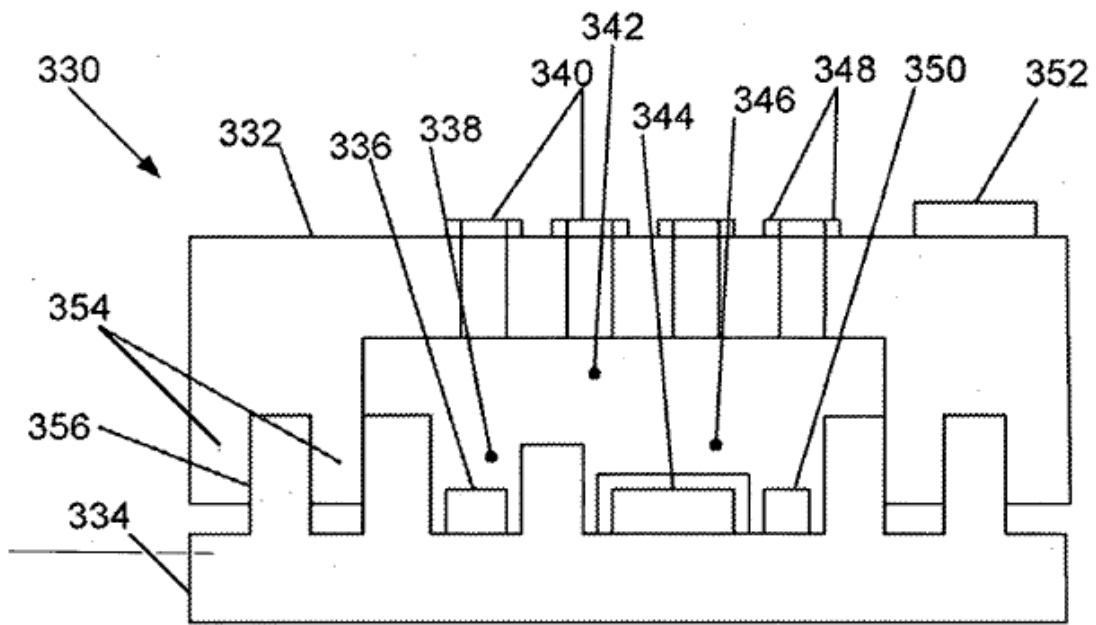


FIG. 20

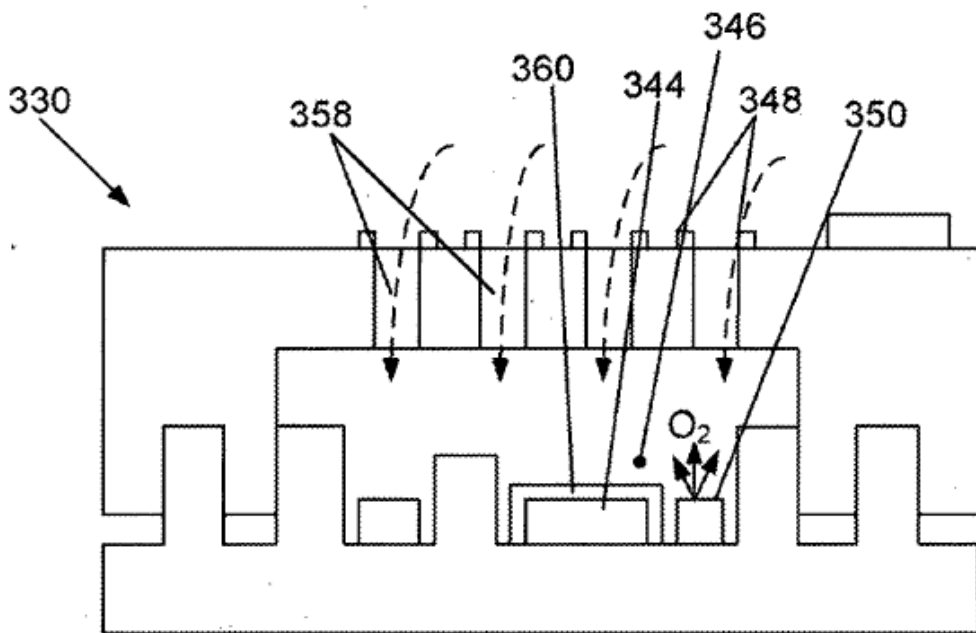


FIG. 21

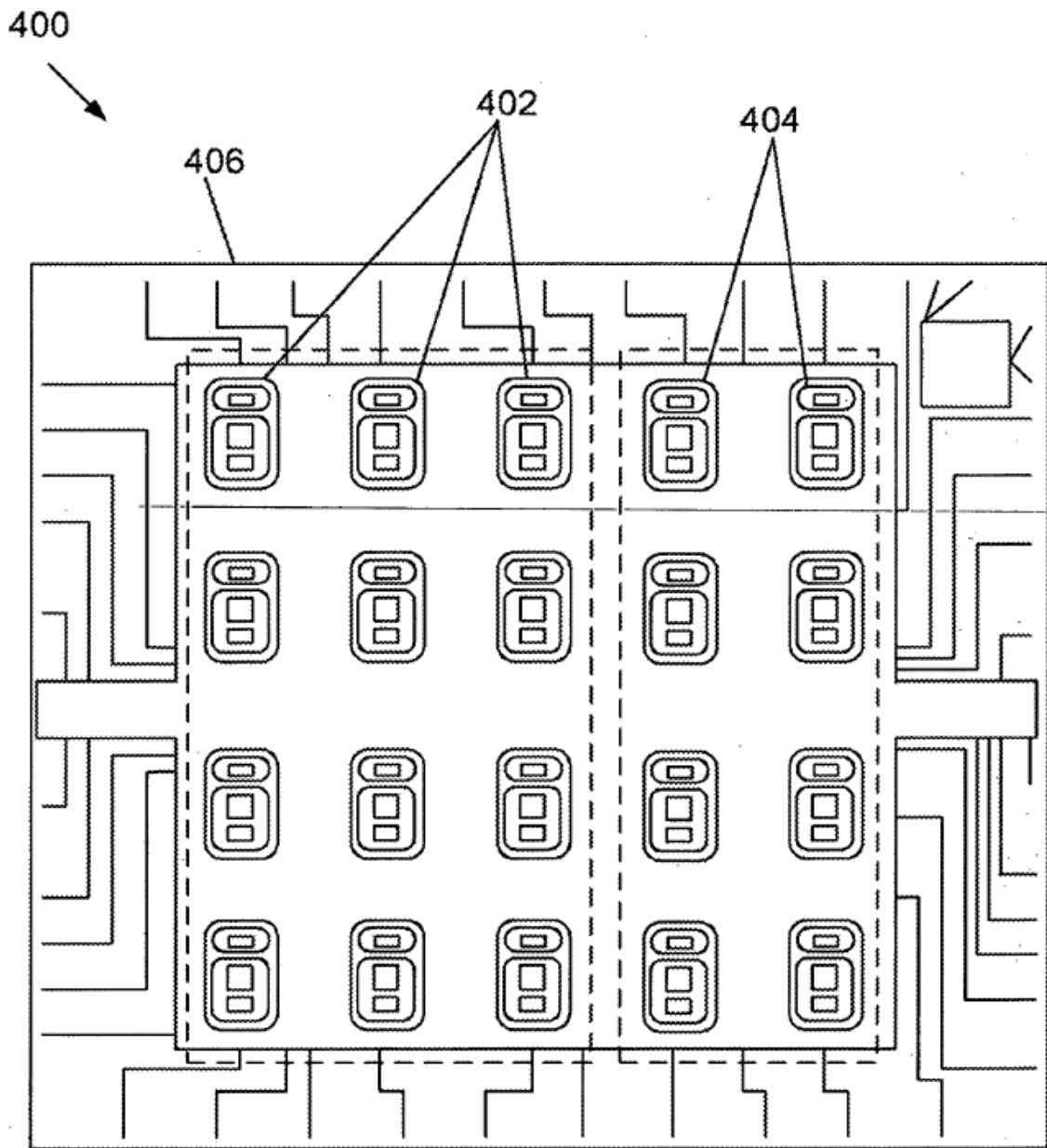


FIG. 22