

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 381**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/00 (2006.01)

G01N 27/30 (2006.01)

G01N 33/487 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2008** **PCT/EP2008/009143**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2009** **WO09056299**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2008** **E 08845434 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017** **EP 2205757**

54 Título: **Patrones eléctricos para biosensores y procedimiento de fabricación**

30 Prioridad:

31.10.2007 US 984279 P

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

13.10.2017

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

BHULLAR, RAGHBIR, SING;
CELENTANO, MIKE y
EL-RAHAIBY, SAID, K.

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 637 381 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

Patrones eléctricos para biosensores y procedimiento de fabricación

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un biosensor para determinar la presencia o concentración de un analito en una muestra de fluido y un procedimiento para fabricar un biosensor.

ANTECEDENTES

A menudo se utilizan tiras reactivas o biosensores para medir la presencia y/o concentraciones de analitos seleccionados en muestras para análisis de fluidos. Por ejemplo, se utilizan una variedad de tiras reactivas para medir las concentraciones de glucosa en sangre para controlar el nivel de azúcar en la sangre de las personas con diabetes. Estas tiras reactivas incluyen una cámara de reacción en la que se ha depositado una composición de reactivo. Las tendencias actuales en tiras reactivas requieren muestras para análisis más pequeñas y tiempos de análisis más rápidos. Esto proporciona un beneficio significativo al paciente, permitiendo el uso de muestras de sangre más pequeñas que se pueden obtener de zonas menos sensibles del cuerpo. Además, con respecto a los sistemas de medición de la glucosa en sangre, por ejemplo, tiempos de análisis más rápidos y resultados más precisos permiten a los pacientes controlar mejor su nivel de azúcar en la sangre.

Los biosensores electroquímicos son bien conocidos y se han utilizado para determinar la concentración de varios analitos a partir de muestras biológicas, particularmente de sangre. Ejemplos de dichos biosensores electroquímicos se describen en las patentes de EE. UU. nº 5.413.690; 5.762.770; 5.798.031; 6.129.823; y la solicitud publicada US2005/0013731. Por ejemplo, el documento US2005/0013731 divulga un biosensor electroquímico que tiene una capa de cobertura que recubre un sustrato base. El sustrato base tiene un patrón eléctrico que tiene electrodos y una capa reactiva sobre el mismo. El sustrato base y la capa de cobertura definen una cámara receptora de muestras que atrae la muestra de fluido en ella por acción capilar, después de lo cual la muestra de fluido reacciona con el reactivo en la cámara. Se controla o aplica una tensión o potencial a través de los electrodos, y la corriente generada se mide una o más veces y se correlaciona a continuación con la concentración de analito. También se conocen técnicas «coulométricas» y «potenciométricas» en las que se mide la carga o potencial, respectivamente, en lugar de la corriente y se correlaciona con la concentración del analito.

Se conocen en la técnica diversas técnicas para formar los patrones eléctricos en biosensores electroquímicos. Por ejemplo, la impresión por serigrafía es una técnica de material húmedo que generalmente permite la formación fiable de estructuras de electrodos y patrones que tienen una anchura de hueco o tamaño característico de aproximadamente 75 µm o mayor.

El trazado por láser usualmente emplea un láser excimérico de alta potencia, tal como un láser excimérico de fluoruro de criptón con una longitud de onda de iluminación de 248 nm, para grabar o trazar líneas individuales en un material con una superficie conductora y para proporcionar espacios aislantes entre el material conductor residual que forma los electrodos y otros componentes deseados. El trazado se realiza moviendo el haz de láser a través de la superficie que se debe ablacionar, y dicha técnica puede ser indeseablemente lenta si se debe formar un patrón eléctrico complejo en la superficie.

La ablación por láser de campo amplio es una técnica que se ha empleado recientemente para fabricar biosensores electroquímicos que tienen patrones eléctricos increíblemente precisos y altamente definidos con funcionalidades adicionales que hasta ahora no estaban disponibles. Ejemplos de dichos biosensores electroquímicos se pueden encontrar en la patente de EE. UU. nº 7.073.246, las publicaciones de patentes de EE. UU. nº 2005/0103624, 2006/0200981 y 2006/0200982. La publicación nº 2005/0103624 divulga un alto grado de precisión y definición con el que se pueden formar patrones eléctricos con ablación por láser. De forma similar, la publicación de patente de EE. UU. nº 2005/0023137 divulga biosensores con patrones eléctricos increíblemente pequeños y complejos que proporcionan una gran huella sobre el sustrato base para otros componentes, tales como una pantalla y fuente de alimentación, entre otros. Otras técnicas conocidas relacionadas con láseres incluyen la transferencia directa inducida por láser, o LIFT, tal como se divulga en las patentes de EE. UU. 6.177.151 y 4.752.455, y en el documento WO 2007/033079.

Sería deseable mejorar adicionalmente los patrones eléctricos y el procedimiento de fabricación de los mismos en biosensores electroquímicos.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención es como se define en las reivindicaciones. La presente invención proporciona un novedoso biosensor electroquímico y un procedimiento inventivo para fabricar el mismo. En particular, la presente invención proporciona un biosensor inventivo que incluye múltiples regiones en las que el patrón eléctrico se forma a partir de diferentes materiales conductores de electricidad. La presente invención también proporciona un procedimiento inventivo para la producción en masa de biosensores como se acaba de describir. En un modo de realización de este procedimiento, un primer y un segundo material conductor de electricidad diferentes se depositan uno al lado

del otro en una parte de un material de base aislante eléctrico, y se forma una pluralidad de patrones eléctricos en la parte del material de base. Cada patrón eléctrico incluye una primera región formada a partir del primer material conductor de electricidad conectado eléctricamente a una segunda región formada a partir del segundo material conductor de electricidad. Los materiales conductores de electricidad pueden depositarse como capas sobre el material de base y partes de las capas se pueden retirar para formar los patrones eléctricos, o, los patrones eléctricos pueden formarse transfiriendo el material conductor en la forma del patrón eléctrico directamente al material de base, tal como mediante una técnica de transferencia directa por láser.

En un modo de realización se proporciona un biosensor para determinar la presencia o concentración de un analito en una muestra de fluido. El biosensor tiene un sustrato que tiene un patrón eléctrico formado sobre el mismo que incluye un electrodo de trabajo, un contraelectrodo, almohadillas de contacto y trazas que conectan eléctricamente los electrodos de trabajo y contraelectrodos a sus respectivas almohadillas de contacto. Una o más de una capa espaciadora y una capa de cobertura se superponen y cooperan con el sustrato para definir una cámara para recibir una muestra de fluido. El biosensor de la invención incluye una primera región en la que el patrón eléctrico está formado por un primer material conductor de electricidad y una segunda región en la que el patrón eléctrico está formado por un segundo material conductor de electricidad. Al menos una de las trazas incluye una primera sección situada en la primera región conectada eléctricamente a una segunda sección situada en la segunda región, comprendiendo la primera y la segunda secciones el primer y segundo materiales conductores de electricidad, respectivamente.

En modos de realización particulares, es ventajoso proporcionar los patrones eléctricos de la primera y segunda regiones en una disposición superpuesta, es decir que parte del patrón eléctrico se superpondrá al otro en la transición de región a región. En el punto de transición, la parte solapada puede ser ligeramente más gruesa que el resto del patrón. En otros modos de realización, la transición de una región a otra se puede hacer apoyando los patrones eléctricos uno contra otro en la transición, o haciendo que una de las regiones se haga gradualmente más delgada en la transición mientras que la otra se vuelve gradualmente más gruesa, permaneciendo el grosor neto a lo largo la transición sustancialmente igual. En aún otros modos de realización, puede ser deseable formar una capa de semilla para obtener una buena conexión entre materiales conductores superpuestos, como se describe con más detalle a continuación.

Los biosensores de acuerdo con estas enseñanzas comprenden típicamente un cuerpo de biosensor generalmente delgado y plano que tiene una longitud mayor que su anchura, un extremo dosificador en el que los electrodos están típicamente situados y un extremo de inserción de un medidor en el que están típicamente situadas las almohadillas de contacto. El cuerpo de biosensor tiene al menos dos regiones en las que el patrón eléctrico está formado de materiales conductores de electricidad diferentes. El extremo dosificador está situado en una de estas regiones y el extremo de inserción del medidor está situado en el otro extremo. Por lo tanto, las trazas típicamente se extienden por las regiones para conectar eléctricamente cada electrodo con su respectiva almohadilla de contacto.

Por ejemplo, en muchos modos de realización es deseable proporcionar las características eléctricas que están situadas en la cámara receptora de muestras con material conductor de electricidad de muy alta calidad que tampoco se ve afectado negativamente por la presencia de componentes biológicos y/ o la química particular del reactivo presente en la cámara receptora de la muestra. Los metales nobles tales como oro, platino y paladio son conductores adecuados para este propósito y, por lo tanto, pueden proporcionarse en la región del biosensor que incluye la cámara receptora de muestras. Por otra parte, otras regiones del biosensor que no incluyen la cámara receptora de muestras no necesitan estar provistas de un material tan costoso o tan susceptible de dañarse y dañarse como los metales nobles, y se puede usar un material conductor sustancialmente más robusto en estas regiones. Por ejemplo, el cobre es una elección de material adecuada para el patrón eléctrico en una región que se extiende desde el extremo de inserción del medidor del biosensor hacia la región que incluye la cámara receptora de muestras.

De manera similar, en otro modo de realización, la región del biosensor que incluye las almohadillas de contacto puede estar provista de un material tal como óxido de indio dopado con óxido de estaño (ITO), que se ha demostrado que tiene propiedades conductoras de electricidad adecuadas, pero también es adecuadamente robusto para ser resistente a los arañazos. Debería apreciarse que, si una almohadilla de contacto en un biosensor se araña y se degrada cuando se inserta en el medidor, la resistencia del biosensor puede verse afectada y, a su vez, la precisión del resultado de la prueba puede verse comprometida. Proporcionar ITO o cobre, por ejemplo, como material conductor en el patrón eléctrico en el extremo de inserción del medidor del biosensor soluciona este problema.

Típicamente, las regiones del biosensor están situadas una al lado de otra a lo largo de una dirección longitudinal del biosensor. Por ejemplo, la parte del patrón eléctrico situada en el extremo de inserción del medidor del biosensor está formada de un material conductor de electricidad, la parte del patrón eléctrico situada en el extremo dosificador está formada de un segundo material conductor de electricidad y la región entre ellas puede formarse de un tercer material conductor de electricidad, si se desea.

En otra forma de la misma, estas enseñanzas proporcionan procedimientos inventivos para producir en masa patrones eléctricos que se utilizan en biosensores como los que se acaban de describir. En uno de dichos

procedimientos, se proporciona un material de base aislante eléctrico. Los primeros y segundos materiales conductores eléctricos diferentes se depositan sobre una parte del material de base sustancialmente uno al lado del otro. Se forma una pluralidad de patrones eléctricos en la parte del material de base y cada patrón eléctrico incluye una primera región formada del primer material conductor de electricidad conectado eléctricamente a una segunda región formada del segundo material conductor de electricidad. La primera región del patrón eléctrico comprende al menos un electrodo.

En un modo de realización ejemplar, la etapa de deposición comprende depositar una capa del primer material conductor de electricidad sobre la parte del material de base y depositar una segunda capa del segundo material conductor de electricidad sobre la parte del material de base sustancialmente una al lado de la otra y en contacto eléctrico con la primera capa. En un procedimiento de producción ejemplar, esta parte estratificada de material de base puede ser enrollada sobre un rollo de suministro y proporcionada como un material «listo para la producción» a un procedimiento de fabricación. Este material se desenrolla entonces y partes de la primera y segunda capas se retiran para formar los patrones eléctricos que tienen dos regiones conectadas eléctricamente entre sí. En modos de realización particulares, se usa la ablación por láser de campo amplio para retirar el material conductor para formar los patrones eléctricos. La ablación por láser de campo amplio permite de forma ventajosa que se formen en una única etapa varios patrones eléctricos completos, de una vez, o en una sucesión de etapas, según se desee. También permite una gran precisión y detalle en los patrones eléctricos formados de esa manera. No obstante, pueden usarse muchos otros procedimientos para retirar el material conductor para formar los patrones eléctricos, tales como fotograbado, grabado químico asistido por plasma, trazado por láser y muchos otros.

En otro modo de realización, se pueden depositar múltiples capas o «rayas» de material sobre el material de base, típicamente en forma de un patrón repetitivo. El material de base se puede dividir entonces o cortar en partes más pequeñas de material prácticamente idéntico listo para la producción como se acaba de describir. Este material se puede enrollar después en rollos y enviar a una estación de producción adicional en la que los rollos se desenrollarán, se retirarán partes de sus capas conductoras para formar patrones eléctricos y luego se procesarán en biosensores acabados. Por lo tanto, dependiendo de los requisitos particulares, el material de base puede formarse desde con tan solo dos capas, una al lado de la otra, de diferentes materiales conductores hasta cien o más capas una al lado de la otra, típicamente en un patrón repetitivo.

En aún otro modo de realización, los patrones eléctricos inventivos se forman directamente sobre el material de base mediante una técnica tal como la transferencia directa inducida por láser («LIFT») o técnicas similares conocidas en la técnica. En dicha técnica, es innecesaria la retirada adicional de materiales conductores para formar los patrones eléctricos. En su lugar, el material conductor en la forma del patrón eléctrico deseado se transfiere directamente, típicamente desde un sustrato transparente láser, al material de base. En un modo de realización que incorpora esta técnica, se proyecta un haz de láser de campo amplio a través de una máscara que tiene una abertura en forma de una parte del patrón eléctrico, por la que una parte del material conductor en la forma del patrón se retira de una película delgada del mismo y se transfiere al material de base. Por lo tanto, en este modo de realización, la configuración eléctrica o una parte de la misma toma su forma antes de que se complete la transferencia del material conductor al sustrato. Una técnica similar puede usarse para transferir directamente regiones adicionales del patrón eléctrico al material de base.

Una vez se forman los patrones eléctricos en las partes de material de base, se utilizan etapas de procesamiento adicionales para completar el montaje de los biosensores. Típicamente, se aplica como recubrimiento o se deposita un reactivo sobre al menos una parte de uno o más de los electrodos de los patrones eléctricos, cubriendo el reactivo habitualmente al menos una parte del electrodo de trabajo. A continuación, se laminan una capa de cobertura y/o una capa espaciadora sobre la parte del material de base, formando de este modo una cubierta y definiendo una cámara receptora de muestras para cada biosensor individual que se forme. Finalmente, se utilizan herramientas de corte para cortar a través de la capa de cobertura, la capa espaciadora y el material de base para formar biosensores individuales en forma de producción en masa. Como se ha indicado, el patrón eléctrico de cada biosensor individual incluirá al menos dos regiones en las que la composición del material de los patrones eléctricos es diferente, cuyas ventajas se han observado anteriormente y se harán más evidentes a continuación y en referencia a las figuras adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los aspectos antes mencionados de la presente invención y la manera de obtenerlos se harán más evidentes y la invención en sí se entenderá mejor haciendo referencia a la siguiente descripción de los modos de realización de la invención, considerados conjuntamente con los dibujos adjuntos, en los que:

La Fig. 1 es una vista en perspectiva de un biosensor formado de acuerdo con estas enseñanzas;

La Fig. 2 es una vista en perspectiva despiezada del biosensor mostrado en la Fig. 1;

La Fig. 3 es una vista en perspectiva que ilustra esquemáticamente la deposición de múltiples capas o películas una al lado de la otra de material conductor sobre un material de base;

Las Fig. 3A-3D son vistas laterales fragmentarias que muestran diversas disposiciones de la región de transición

entre dos capas, una al lado de la otra, de diferentes materiales conductores de electricidad;

La Fig. 4 es una vista en perspectiva fragmentaria que ilustra la formación de patrones eléctricos en una parte del material de base de la Fig. 3 para formar una red de sustrato de base;

5 La Fig. 5 es una vista en perspectiva de una red de sustrato de base de los biosensores que tiene una capa de reactivo o tira aplicada a la misma;

Las Fig. 6-9 son vistas en perspectiva de diversos materiales de base a partir de los cuales pueden formarse los patrones eléctricos de múltiples biosensores;

La Fig. 10A es una vista en perspectiva de un sustrato para biosensor que tiene un patrón eléctrico de tres materiales conductores diferentes formados sobre el mismo;

10 La Fig. 10B es una vista en perspectiva de un sustrato para biosensor de acuerdo con un modo de realización alternativo;

La Fig. 11 es una vista en perspectiva que muestra un rollo de material de base que tiene dos capas conductoras sobre él y una técnica de trazado por láser que se utiliza para formar patrones eléctricos;

15 La Fig. 12 es una vista en perspectiva que ilustra esquemáticamente la producción de un modo de realización de un biosensor alternativa que emplea estas enseñanzas;

La Fig. 13 es una vista en perspectiva que ilustra esquemáticamente un modo de realización alternativo para producir patrones eléctricos útiles para biosensores de acuerdo con estas enseñanzas; y

La Fig. 14 es una vista en perspectiva que ilustra esquemáticamente otro modo más de realización alternativo para producir patrones eléctricos útiles para biosensores de acuerdo con estas enseñanzas.

20 Los modos de realización de la presente invención descritos a continuación no pretenden ser exhaustivos ni limitar la invención a las formas precisas descritas en la siguiente descripción detallada. Más bien, los modos de realización se eligen y describen para que otros expertos en la técnica puedan apreciar y entender los principios y prácticas de la presente invención.

25 Volviendo ahora a las Figs. 1 y 2, se muestra un modo de realización de un biosensor útil de acuerdo con las presentes enseñanzas. El biosensor 20 incluye un sustrato de base 22, una capa espaciadora 24 y una capa de cobertura que comprende una cubierta de cuerpo 28 y una cubierta de cámara 30. La capa espaciadora 24 incluye una parte hueca 32 para proporcionar una cámara receptora de muestras 34 que se extiende entre el sustrato base 22 y la capa de cobertura. Una capa de cobertura alternativa podría comprender una cubierta superior (no mostrada) que recubra la capa espaciadora 24 e incluye un orificio de ventilación (no mostrado) en comunicación fluida con la cámara receptora de muestras 34.

30 El sustrato de base 22 lleva un patrón eléctrico 36 que incluye una pluralidad de electrodos 38 que incluyen al menos un electrodo de trabajo 39 y un contraelectrodo 37. El patrón eléctrico 36 también incluye trazas de electrodo 40 que terminan en las almohadillas de contacto 42. Los electrodos 38 están situados dentro de la cámara receptora de muestras 34. En un modo de realización, los electrodos 38 incluyen electrodos de trabajo y contraelectrodos separados 50, 51 para detectar la suficiencia de dosificación antes de que pueda iniciarse una secuencia de medición. Como se describe con más detalle a continuación, por ejemplo, con referencia a las Figs. 11 y 12, pueden formarse otras diversas configuraciones de patrones eléctricos de acuerdo con estas enseñanzas, dependiendo de las características eléctricas particulares deseadas para el biosensor. Un sistema reactivo adecuado 43 (Fig. 2) cubre al menos una parte de uno de los electrodos, particularmente el electrodo de trabajo, y se muestra en la Fig. 2

35 40 los electrodos de superposición 37, 39 y una parte de los electrodos 50 y 51 dentro de la cámara receptora de muestras.

La cubierta de cuerpo 28 y la cubierta de cámara 30 que recubren la capa espaciadora 24 tienen un hueco 44 entre ellas, que define una abertura de ventilación que comunica con la cámara receptora de muestras 34 para permitir que el aire escape de la cámara mientras un fluido de muestra entra en la cámara desde la abertura del borde o la

45 50 abertura de recepción de fluido 45 (Fig. 1). El biosensor 20 incluye un extremo dosificador 46 y un extremo de inserción del medidor 48. El extremo dosificador se puede distinguir normalmente del extremo de inserción del medidor para ayudar a los usuarios. Por ejemplo, el biosensor de la Fig. 1 tiene un extremo dosificador biselado 46 y proporciona un contraste de color entre el extremo dosificador y el resto del biosensor, por ejemplo, coloreando una parte 33 de la capa espaciadora 24 en el extremo dosificador. Uno o ambos son ejemplos suficientes de cómo distinguir el extremo dosificador del extremo de inserción del medidor. Además, se pueden utilizar gráficos de tira para mejorar aún más la intuitividad del diseño de la tira; por ejemplo, la flecha 41 indica la dirección de inserción de la tira en el medidor.

Volviendo ahora a la Fig. 2 en particular, el biosensor incluye un sustrato de base 22 que comprende un material aislante que soporta el patrón eléctrico 36 y otros componentes de un biosensor. Típicamente, plásticos tales como

polímeros vinílicos, poliimidas, poliésteres y estirenos proporcionan las propiedades estructurales y de aislamiento eléctrico que se requieren. Además, para los modos de realización de un biosensor 20 de acuerdo con las presentes enseñanzas que son producibles en masa a partir de rollos de material, como se analiza con mayor detalle a continuación, es deseable que las propiedades del material sean apropiadas para tener suficiente flexibilidad para procesar rollos, al tiempo que también den una rigidez útil al biosensor acabado. El material aislante del sustrato de base 22 se puede seleccionar como un material polimérico flexible tal como poliéster, especialmente materiales de poliéster de alta temperatura; naftalato de polietileno (PEN); y poliimida, o mezclas de dos o más de estos. Las poliimidas están disponibles comercialmente, por ejemplo con el nombre comercial Kapton®, de El duPont de Nemours and Company de Wilmington, Del. (DuPont). Un material aislante para el sustrato de base particularmente adecuado es MELINEX® 329 disponible en DuPont.

Los electrodos 38, por ejemplo, al menos los electrodos de medición que comprenden un electrodo de trabajo 39 y un contraelectrodo 37, están al menos parcialmente expuestos dentro de la cámara receptora de muestras 34. La cámara receptora de muestras está configurada de manera que el fluido de la muestra que entra en la cámara se coloca en contacto electrolítico tanto con el electrodo de trabajo 39 como con el contraelectrodo 37. Esto permite que la corriente eléctrica fluya entre los electrodos de medición 38 tras la electrooxidación o electrorreducción del analito resultante de un potencial o tensión eléctricos que se aplica o controla entre los electrodos 38.

Estas enseñanzas describen un biosensor que tiene dos o más regiones en las que el patrón eléctrico 36 está formado a partir de diferentes materiales conductores. Por ejemplo, la Fig. 2 muestra dos regiones generales 70 y 72. En un modo de realización, el patrón eléctrico 36 en la región 70, que incluye características eléctricas tales como electrodos 38 (por ejemplo, electrodos de trabajo y contraelectrodos 37, 39 y electrodos de suficiencia de dosis 50, 51) y al menos una parte de una o más de las trazas de electrodo 40, pueden estar formados de un metal noble tal como oro, plata, paladio o platino, como se indica con un ligero sombreado gris ilustrado en la Fig. 2. Para los modos de realización típicos que comprenden un biosensor de analito, puesto que la región 70 contiene el reactivo que reacciona con la muestra de fluido cuando se dosifica el biosensor y se produce la reacción electroquímica allí, esta región en ciertos modos de realización está formada con un material conductor sensible de gran calidad, tal como un metal noble.

Por otra parte, el resto del patrón eléctrico 36 que comprende la región 72 puede no requerir un conductor de gran calidad en ciertos modos de realización. De este modo, un material más robusto tal como cobre, óxido de indio-estaño, o tinta de carbono, puede formar el patrón eléctrico en la región 72 en el modo de realización ilustrado en la Fig. 2. Como resultará más evidente con referencia a la descripción del procedimiento de producción que se presenta a continuación, esta divulgación muestra una amplia variedad de opciones para formar dos o más regiones en un biosensor, presentando cada región un material conductor de electricidad distinto en el patrón eléctrico. La selección del material para cada región depende típicamente de las especificaciones y/o usos para el biosensor, y puede optimizarse según sea necesario o deseado, de acuerdo con el conocimiento y la habilidad de un experto en la técnica. La transición entre regiones ocurre típicamente en las trazas, de tal manera que cada traza tiene un segmento o sección formado a partir del material conductor de una región y un segundo segmento o sección formado a partir del material conductor de la otra región.

Volviendo ahora a la Fig. 3, se puede apreciar un procedimiento ejemplar de producción en masa de los patrones eléctricos 36 para biosensores electroquímicos. En este ejemplo de un modo de realización, se proporciona un material de base flexible y sustancialmente plano 80 en un rodillo de suministro 82. El material de base 80 en el rodillo 82 se ha pretratado como se desea para limpiar o modificar la superficie 83 y prepararla para recibir capas conductoras, como se conoce en la técnica. A medida que el material 80 se desenrolla, pasa a través de estaciones de procesamiento sucesivas 84, 86, 88 y 90 mostradas esquemáticamente en la Fig. 3. En estas estaciones de procesamiento se depositan o se aplican películas o capas finas de material conductor una al lado de la otra, pero se puede permitir que se superpongan hasta cierto punto. El grado en que las capas están desplazadas una de la otra o se superponen, si lo hacen, se pueden variar, dependiendo de la aplicación particular y/o de las especificaciones o efectos eléctricos deseados. En un modo de realización, el grado de superposición o desplazamiento se mantiene sustancialmente uniforme a lo largo de toda la longitud del material aislante 80 para, como se apreciará a partir de la siguiente descripción, formar biosensores sustancialmente idénticos con respecto a las propiedades eléctricas dentro del rollo y de un rollo a otro.

En el modo de realización ilustrado de la Fig. 3, por ejemplo, en la estación 84, se muestra una película o capa conductora delgada 92 que se deposita sobre la superficie 83. En la estación 86, una capa o película 94 de un material conductor distinto de la capa 92 se deposita adyacente a la capa 92, de manera que la capa 94 se superpone a la capa 92 como se indica por la línea discontinua 96. En las estaciones 88 y 90, las capas 98 y 100 se depositan de la misma manera que las capas 92 y 94, respectivamente. Además, en este modo de realización, las capas 92 y 94 tienen la misma anchura que las capas 98 y 100, respectivamente, cuyas ventajas se harán evidentes. En este modo de realización, la capa 98 se aplica de manera que exista una superposición mínima, si la hubiera, con la capa 94. Esto se debe a que, una vez que ha pasado las estaciones de procesamiento 84, 86, 88, 90, el material de base 80 se corta con la cuchilla 102 como se muestra para formar dos partes más pequeñas idénticas 104 y 106, cada una de las cuales comprende un material de base listo para la producción, que se enrollan sobre dos bobinas colectoras, una de las cuales se ilustra en la Fig. 3 en el número de referencia 108. No es necesario que haya conductividad eléctrica entre las capas 94 y 98, puesto que en última instancia son separadas

por corte, por lo que es innecesaria la superposición de estas capas. Las capas 92 y 100 pueden aplicarse a los bordes laterales opuestos, respectivamente, de la superficie 83 o pueden aplicarse de manera que una pequeña banda de material descubierto permanezca en los bordes como se muestra. Un recorte adicional puede ser o no ser necesario dependiendo del diseño particular del biosensor.

- 5 Debe entenderse que las «estaciones» mostradas en la Fig. 3 pueden representar cualquiera de una amplia variedad de técnicas para aplicar las capas conductoras. Ejemplos de técnicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, pulverización inónica, deposición física por vapor (PVD), deposición química por vapor asistido por plasma (PACVD), deposición química en fase de vapor (CVD), deposición física por vapor con haz de electrones (EBPVD) y/o deposición química por vapor de compuestos organometálicos (MOCVD). La deposición por vapor se lleva a cabo típicamente al vacío. Estas técnicas son bien conocidas en la técnica y pueden usarse para proporcionar selectivamente coberturas uniformemente finas de metal u otros materiales conductores sobre un sustrato como se representa en la Fig. 3. El material de base resultante se puede inspeccionar para garantizar que las coberturas o capas conductoras sean uniformes y estén libres de defectos de material.

- 10 Además, aunque las estaciones 84-90 se muestran montadas una tras otra en la Fig. 3, un experto en la técnica reconocería fácilmente muchas variaciones para formar las capas conductoras. Por ejemplo, las estaciones de deposición de material conductor se pueden situar en aproximadamente la misma posición y el rodillo 82 se posiciona de un lado a otro. Durante cada pasada se aplicaría una capa conductora diferente. Son posibles otras variaciones.

- 20 Como se ha sugerido anteriormente, se pueden usar muchos materiales conductores para las capas mostradas en la Fig. 3, dependiendo de la aplicación particular para el biosensor. Las capas conductoras pueden contener metales puros, aleaciones u otros materiales conductores tales como tintas de carbono y similares. Ejemplos de conductores adecuados incluyen: aluminio, carbono (tal como grafito), cobalto, cobre, galio, oro, indio, iridio, hierro, plomo, magnesio, mercurio (como amalgama), níquel, niobio, osmio, paladio, platino, renio, rodio, selenio, silicio (tal como silicio policristalino altamente dopado), plata, tantalio, estaño, titanio, tungsteno, uranio, vanadio, zinc, zirconio, mezclas de los mismos y aleaciones o soluciones sólidas de estos materiales. El óxido de indio-estaño (ITO) es un material conductor que puede usarse en el extremo de inserción del medidor del biosensor, como se describe con más detalle a continuación. En otros modos de realización, los materiales se pueden seleccionar para que sean esencialmente no reactivos con sistemas biológicos; tales materiales incluyen: oro, platino, paladio, iridio o aleaciones de estos metales. La capa conductora puede tener cualquier grosor deseado.

- 30 Además, un experto en la técnica reconocería que ciertas combinaciones seleccionadas de materiales conductores para regiones adyacentes pueden requerir una denominada «capa semilla» para garantizar una buena adherencia física y estabilidad estructural y química entre las dos capas en la transición entre regiones, es decir, donde las capas se apoyan o se superponen. Por ejemplo, si las dos regiones están formadas a partir de cobre y oro, respectivamente, un enfoque sería depositar primero la capa de cobre sobre el material de base, después aplicar una capa de semilla de, por ejemplo, cromo, nitrato de titanio o nitrato de aluminio sobre el cobre en el lugar donde la capa de oro se apoya o se superpone al cobre, y luego aplicar la capa de oro. El uso de capas semilla se conoce en la técnica y se describen ejemplos de las mismas en la patente de EE. EE. nº 6.822.176.

- 40 Si se emplea una disposición con superposición, se prevé que la anchura de la superposición solo sea de unos pocos milímetros, por ejemplo, de 1 a 3 mm, típicamente del orden de aproximadamente 2 mm. En modos de realización en los que se emplea una disposición con superposición, es en general deseable proporcionar una superposición suficiente para garantizar que las capas estén conectadas continuamente a lo largo de su longitud a pesar de las desviaciones en el ancho de la capa debido a limitaciones de fabricación. Por supuesto, el patrón eléctrico puede ser más grueso en la región de dicha superposición. La Fig. 3A, por ejemplo, ilustra una región de superposición o transición 97 de capas conductoras 92 y 94 en las que la disposición de capas es más gruesa en la región de superposición 97. Como se ha analizado anteriormente, las capas también pueden formarse en una relación de apoyo como se ilustra en la Fig. 3B, en la que las capas 92 y 94 se apoyan entre sí como se muestra en el número de referencia 99. Puede ser deseable en algunas circunstancias incluir una capa de costura conductora adicional 101 (mostrada en forma de trazo discontinuo en la Fig. 3B) para permitir posibles huecos entre las dos capas que surgen de limitaciones de fabricación en la formación de una junta de unión.

- 50 Un experto en la técnica reconocería otros medios para conectar eléctricamente las capas conductoras adyacentes. Por ejemplo, la técnica de deposición puede ser tal que una capa se haga más fina mientras que la otra se hace más gruesa atravesando la región de superposición, de tal manera que el grosor total sobre la transición entre las dos regiones permanezca aproximadamente igual, por ejemplo, como se muestra en el número de referencia 103 en la Fig. 3C. Dicho de otra manera, la técnica de deposición usada para formar la transición mostrada en la Fig. 3C es una en la que ambas capas son más delgadas en sus bordes. También es posible formar las capas espaciadas inicialmente y después unir las eléctricamente aplicando un tercer material conductor entre ellas, por ejemplo, como se muestra en la Fig. 3D, en el que la capa de costura conductora 105 une las capas 92 y 94. Este enfoque puede resultar especialmente útil cuando se desea conectar eléctricamente dos capas de material conductor que no son físicamente o químicamente compatibles cuando se ponen en contacto directamente entre sí, como se ha analizado anteriormente con respecto a las capas semilla. Un experto en la técnica reconocerá a partir de esta divulgación varias otras posibilidades para formar la transición entre las dos regiones conductoras, todas las cuales se

consideran dentro del espíritu y alcance de esta divulgación.

Volviendo ahora a la Fig. 4, el material de base listo para la producción 106 formado como se muestra en la Fig. 3 se desenrolla ahora en una etapa de procedimiento diferente y se hace avanzar a través de un aparato de ablación por láser 110 ilustrado esquemáticamente en la Fig. 4. Un aparato láser y un procedimiento adecuados con estas enseñanzas se describen en la patente de EE. UU. nº 7.073.246 y en la publicación de EE. UU. nº 2005/0103624. En modos de realización ejemplares, el aparato láser realiza una ablación por láser de campo amplio con una proyección suficientemente grande para ablacionar el material conductor para formar varios patrones eléctricos 112 en una sola etapa. En el ejemplo particular ilustrado en la Fig. 4, el material de base 106 está dividido de tal manera que se forman tres patrones eléctricos en una única etapa mediante la retirada de partes del material conductor del material de base excepto donde se deben definir los patrones eléctricos. Como se muestra, el material conductor se retira de manera que se forman dos regiones 70 y 72 de cada patrón eléctrico 112 que tienen material conductor eléctrico distinto. La estructura resultante es una red de sustrato de base 107 (Fig. 5) que puede procesarse adicionalmente para fines de fabricación de una pluralidad de biosensores.

En un modo de realización, la red de sustrato de base 107 se procesa adicionalmente añadiendo una capa 114 de material reactivo como se muestra en la Fig. 5. Las composiciones adecuadas para la capa de reactivo 114 y el procedimiento de aplicación de la misma se divulgan en la publicación de EE. UU. nº 2005/0016844 y no necesitan repetirse en detalle en el presente documento. Brevemente, la capa de reactivo puede aplicarse mediante cualquier número de técnicas de dispensación adecuadas tales como técnicas de recubrimiento por cortina, recubrimiento por fusión en caliente, recubrimiento por pantalla rotativa, recubrimiento por cuchilla rascadora o cuchilla de aire, recubrimiento por barra Meyer y recubrimiento con rodillos a contragiro. La capa de reactivo 114 se deposita típicamente sobre la red de sustrato de base 107 como una composición húmeda con un grosor de entre aproximadamente 50 µm y aproximadamente 100 µm. En el modo de realización mostrado en la Fig. 5, para garantizar que la capa de reactivo 114 solo esté en contacto con el material conductor en la región 70 (que puede ser un metal noble) y para permitir tolerancias de fabricación en la aplicación de la capa 114, una parte 120 de la región 70 puede extenderse más allá o sobresalir desde debajo de la capa de reactivo 114 como se muestra. Después de aplicar la capa de reactivo, se ensamblan las diversas otras capas, tales como la capa espaciadora 24 y la capa de cobertura, típicamente con técnicas de procesamiento en rollo como se describe en la publicación de EE. UU. nº 2005/0016844 para formar biosensores completos tales como se ilustran en las Figs. 1 y 2.

Debería reconocerse fácilmente que son posibles muchas variaciones para formar y cortar el material de base en los materiales de base más pequeños, listos para la producción, si se desea, así como el número, ubicación y composición de material de las diferentes regiones de patrones eléctricos en los propios biosensores.

Por ejemplo, la Fig. 6 ilustra un modo de realización en la que el material de base 600 puede formarse con solo dos capas conductoras de electricidad 602 y 604 situadas sustancialmente una al lado de la otra y en comunicación eléctrica entre sí. El material de base 600 puede formarse como se ha descrito anteriormente con referencia a la Fig. 3 con solo dos estaciones de procesamiento o pasadas, y luego se puede proporcionar directamente a un procedimiento de producción muy similar al analizado anteriormente con respecto a la Fig. 4 para formar la red de sustrato de base 107 sin cortar de antemano. Es decir, el material de base 600 se proporciona inicialmente como un material de base listo para la producción, en contraste con el material de base 80 de la Fig. 3 que se corta en lotes listos para la producción de material de base 104, 106.

De forma alternativa, la Fig. 7 muestra un material de base 700 que tiene 3 capas conductoras 702, 704 y 706 formadas sobre el mismo mediante, por ejemplo, un procedimiento similar al mostrado y descrito con referencia a la descripción de la Fig. 3. Las capas 702 y 706 están compuestas del mismo material conductor de electricidad y la capa 704 está formada de un material conductor de electricidad diferente que puede cortarse a lo largo de la línea de discontinua 708 para formar dos lotes idénticos listos para la producción de material de base. Una disposición de este tipo permite esencialmente que se formen dos capas en una sola etapa (es decir, la capa 704 se divide por la mitad y finalmente se convierte en dos capas en diferentes líneas de producción) y proporciona, por lo tanto, ciertas eficiencias.

La Fig. 8 ilustra un material de base multicapa 800 que tiene capas repetitivas o «tiras». Las capas 802, 806 y 810 están formadas del mismo material conductor y tienen sustancialmente la misma anchura. Las capas 804, 808 y 812 también están formadas todas del mismo material conductor (diferente de las capas 802, 806 y 810) y tienen sustancialmente la misma anchura. De este modo, pueden formarse tres lotes de material de base listo para la producción haciendo dos cortes a lo largo de las líneas 814 y 816, respectivamente.

La Fig. 9 muestra un material de base 900 que tiene cinco capas conductoras 902, 904, 906, 910 y 912 formadas sobre el mismo mediante, por ejemplo, un procedimiento similar al mostrado con referencia a la descripción de la Fig. 3. Las capas 902 y 912 están compuestas del mismo material conductor de electricidad y las capas 904 y 910 están compuestas del mismo material conductor de electricidad, diferente de las capas 902 y 912. La capa 906 está formada por un tercer material conductor de electricidad distinto. El material de base 900 puede cortarse a lo largo de la línea discontinua 914 para formar dos lotes idénticos de material de base listo para la producción, teniendo cada uno tres capas o tiras que se extienden sustancialmente una al lado de la otra.

Se debería reconocer fácilmente a partir de estas enseñanzas que el número de capas repetitivas o tiras y su configuración sobre el material de base (antes de cortarse en lotes listos para la producción, si es necesario) se puede variar como se desee en función de la eficiencia de fabricación y el número deseado y el tipo de regiones en el patrón eléctrico de los biosensores que van a formarse. Por ejemplo, se prevé que los materiales de base útiles en la producción a gran escala usando estas enseñanzas podrían llegar a tener una anchura de 1,5 m o más e incluir 100 o más capas o tiras una al lado de otra. Obviamente se harían muchos cortes a este material de base en tiras para reducirlo a múltiples lotes de material de base listo para la producción que se procesarían adicionalmente.

Con referencia a la Fig. 10A, se muestra un sustrato de base de un biosensor 1000 formado a partir de una red de sustrato de base formada a partir de una de las partes de material de base formada como se describe con referencia a la Fig. 9. El sustrato de base 1000 tiene tres regiones 1002, 1004 y 1006 en las que el patrón eléctrico comprende un material conductor diferente. Sin embargo, debe reconocerse que en los modos de realización en los que se proporcionan tres o más regiones de patrón eléctrico, puede ser deseable tener algunas regiones con el mismo material conductor. Por ejemplo, en un biosensor que comprende un sustrato de base configurado como un sustrato de base 1000, puede ser deseable tener las regiones 1002, 1006 en los dos extremos formadas del mismo material y la región media 1004 formada de un material diferente. Aunque se podría emplear una variedad prácticamente infinita de composiciones de material para un sustrato de base 1000 que tiene un patrón eléctrico que comprende tres regiones, un modo de realización ejemplar incluiría la región 1002 formada de un metal noble tal como oro o platino, la región 1004 formada de un buen conductor tal como cobre, y la región 1006 formada de un material robusto que sea resistente a arañazos (por ejemplo, cuando el biosensor completado se inserta en un medidor) tal como ITO.

También debería entenderse que, aunque los patrones eléctricos y su formación descritos anteriormente han sido bastante sofisticados, estas enseñanzas pueden emplearse de forma ventajosa para una amplia variedad de patrones eléctricos que se emplean en biosensores. Por ejemplo, la Fig. 10B ilustra un sustrato de base de un biosensor 1020 que tiene dos regiones 1022 y 1024 en las que las pistas conductoras 1026 y 1028 del patrón eléctrico comprenden materiales conductores diferentes. Este modo de realización ilustra que los patrones eléctricos para los cuales pueden utilizarse estas enseñanzas pueden ser bastante sencillos, comprendiendo en este caso solamente dos pistas conductoras. El sustrato de base 1020 forma parte de un biosensor de «llenado lateral» que tiene una cámara capilar en el área mostrada por la línea discontinua 1030. Se proporciona un orificio de ventilación 1032 para la cámara capilar y una ranura 1034 para ayudar a llenar la cámara con fluido de muestra. Aparte de las regiones del patrón eléctrico formado a partir de diferentes materiales conductores, dicho biosensor se conoce en la técnica y un ejemplo del mismo se puede encontrar en la patente de EE. UU. nº 6.270.637.

La Fig. 11 ilustra otro más de los diseños más sencillos en los que pueden emplearse estas enseñanzas. En este modo de realización, el material de base 1106 sobre el rollo 1108 se muestra cuando se está desenrollando para formar una red de sustrato de base que comprende una pluralidad de patrones eléctricos rudimentarios formados por trazado por láser. En este modo de realización, un aparato láser 1110 proyecta un haz 1112 cuando el aparato 1110 se mueve a lo largo de la trayectoria indicada por las líneas discontinuas 1114. De este modo, se forman múltiples patrones eléctricos que comprenden, por ejemplo, el contraelectrodo 1116, el electrodo de trabajo 1118 y las trazas 1120, 1122, comprendiendo las trazas contactos eléctricos en los extremos opuestos a los electrodos. Los sustratos de base separados que deben montarse en biosensores individuales, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente, pueden formarse cortando a lo largo de las líneas discontinuas 1124. En lugar del aparato láser 1110, el experto en la técnica reconocería fácilmente otros medios adecuados para retirar el material conductor para formar los patrones eléctricos, tales como el ataque químico, la retirada mecánica del material conductor y muchos otros.

Un experto en la técnica también podría emplear fácilmente estas enseñanzas para formar patrones eléctricos en capas múltiples de un biosensor tal como se encuentran en biosensores que tienen los denominados «electrodos enfrentados». Por ejemplo, la Fig. 12 muestra un primer rollo 1201 de la red de sustrato de base 1202 que tiene una serie de electrodos de trabajo 1204 de un material conductor de electricidad y trazas 1206 de un material conductor de electricidad diferente formado en intervalos espaciados sobre el mismo, que puede formarse mediante los procedimientos descritos en el presente documento. Los extremos de las trazas comprenden contactos eléctricos para la inserción del medidor, como se describe en otra parte en el presente documento. De forma similar, se proporciona una segunda red de sustrato de base 1208 en el rollo 1209 e incluye una serie de contraelectrodos 1210 hechos de un material conductor de electricidad y trazas 1212 de un material conductor de la electricidad diferente formado a intervalos espaciados sobre el mismo. Los electrodos 1204 y 1210 pueden estar formados por materiales iguales o diferentes, al igual que las trazas 1206 y 1212.

En el modo de realización ilustrado en la Fig. 12, se proporcionan dos capas intermedias 1218 y 1219 de un material aislante de la electricidad en los rodillos 1220 y 1221, respectivamente. Los rodillos 1220 y 1221 se disponen durante el procesamiento (desenrollado) de tal manera que se mantiene un espacio 1226 que está definido entre los bordes 1234 y 1236. Estas capas intermedias forman capas de espaciamiento en los biosensores producidos y también definen la cámara receptora de muestras capilarmente para los biosensores. La capa intermedia 1218 incluye una pluralidad de ranuras rectangulares 1228 formadas en ella que definen en última instancia las aberturas 1230 en los biosensores producidos para permitir el acceso por la electrónica de un medidor a las trazas eléctricas 1206 y 1212.

Durante la producción, las redes superior e inferior 1208 y 1202, respectivamente, están laminadas juntas y con las capas intermedias intercaladas 1218 y 1219 entre ellas para formar el precursor o estructura laminada 1222. El precursor 1222 incluye una capa superior formada de material 1208 que tiene los contraelectrodos 1210 formados en su lado inferior, dos capas aislantes intermedias espaciadas entre sí, formadas de material 1218 y 1219 y una capa inferior formada de material 1202 que tiene los electrodos de trabajo 1204 formados sobre su parte superior. Ejemplos de técnicas de procesamiento en rollo que se usan para formar dicha estructura laminada se pueden encontrar en la publicación de EE. UU. nº 2005/0016844.

El precursor 1222 incluye una serie de aberturas 1230 que están definidas por ranuras 1228 de la capa 1218. Los extremos o parte de contacto de las trazas 1206 pueden verse en las aberturas 1230 de la estructura laminada 1222. Los bordes 1234 y 1236 se muestran en forma de trazo discontinuo en el precursor 1222 y el hueco 1226 forma un conducto rectangular 1232 con una serie de electrodos de trabajo 1204 y contraelectrodos 1210 espaciados a lo largo de su longitud y dispuestos uno frente a otro. Los biosensores completos con «electrodos enfrentados» se forman cortando a lo largo de las líneas discontinuas 1224. Cada biosensor así formado tendrá aberturas receptoras de muestras formadas en ambos lados del mismo y una abertura de acceso 1230, como se conoce en la técnica.

Por supuesto, en algunas circunstancias puede ser deseable formar solamente uno de los electrodos enfrentados (u otra característica eléctrica) a partir de más de un material conductor de electricidad. Por ejemplo, en el modo de realización de la Fig. 12, puede ser deseable formar contraelectrodos 1210 y trazas 1212 del mismo material. En general, cuando estas enseñanzas se emplean en disposiciones de electrodos enfrentados, al menos una de las redes de sustrato de base tendrá un patrón eléctrico con al menos dos regiones de material conductor de electricidad diferente y las dos redes se combinan en un laminado tal como laminado 1222 con patrones eléctricos y/o características eléctricas dispuestos unos frente a otros.

A partir de las enseñanzas anteriores, un experto en la técnica apreciará que los patrones eléctricos y la formación de los mismos descritos anteriormente se pueden emplear en una amplia variedad de diseños de biosensores, que van desde biosensores que tienen los patrones eléctricos más rudimentarios hasta los que tienen patrones altamente sofisticados que proporcionan múltiples funcionalidades eléctricas, pasando por los que tienen patrones eléctricos o características eléctricas sobre múltiples sustratos, entre otros. Además, estas enseñanzas no se limitan a depositar capas conductoras sobre un material de base y, a continuación, retirar partes de las capas conductoras para formar los patrones eléctricos.

En su lugar, los patrones eléctricos que tienen múltiples regiones podrían depositarse directamente sobre un material de base para formar una red de sustrato de base sin requerir una retirada adicional del material conductor desde el material de base para completar los patrones eléctricos. Por ejemplo, en una técnica tal como «transferencia directa inducida por láser» ("LIFT"), un haz de láser pulsado se dirige a través de un sustrato diana transparente al láser para golpear una película de material recubierto en el lado opuesto del sustrato diana. El láser evapora la película y, debido a la transferencia del impulso, el material se retira del sustrato diana y se deposita sobre un sustrato receptor que se coloca en estrecha proximidad al sustrato diana. Este procedimiento LIFT obviamente transpira muy rápidamente, pero se puede apreciar que la formación del material conductor en la forma de los patrones eléctricos o partes de los mismos se inicia al menos antes de que se complete la transferencia del material conductor al sustrato. Se describen varios procedimientos para llevar a cabo LIFT y técnicas similares en las patentes de EE. UU. nº 6.177.151; 4.752.455; 5.725.706; 5.292.559; 5.492.861; 5.725.914; 5.736.464; 4.970.196 y 5.173.441.

Volviendo a la Fig. 13, se proporcionan dos rodillos 1302 y 1304 de diferentes materiales conductores de electricidad 1306 y 1308, respectivamente. Cada rodillo tiene una capa flexible superior 1310 y 1312, respectivamente, de material láser transparente al cual los materiales conductores 1306 y 1308 se adhieren o de otro modo se aplican a modo de recubrimiento o depositan, como se describe en las referencias incorporadas anteriormente. Las capas flexibles 1310 y 1312 transparentes al láser adecuadas para el procesamiento en rollo pueden estar hechas, por ejemplo, de polietileno, polipropileno, acetato de polivinilo, poliestireno, tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno y politetrafluoroetileno, entre otros.

Como se ilustra en la Fig. 3, la región 1328 del patrón eléctrico que incluye los electrodos de trabajo 1320 y los contraelectrodos 1322 se forma proyectando un haz de láser de campo amplio 1324 desde el aparato láser 1325 a través de la máscara 1326, lo que da lugar a que la primera región 1328 del patrón eléctrico se deposite sobre el material de base 1330 como se muestra. Mientras tanto, se utiliza la misma técnica para formar la segunda región 1332 del patrón eléctrico corriente abajo a lo largo del material de base 1330. Es decir, se proyecta un haz de láser de campo amplio 1338 desde el aparato láser 1340 a través de la máscara 1341, lo que da lugar a que la segunda región 1332 del patrón eléctrico tenga trazas 1350 y que las almohadillas de contacto 1352 se depositen sobre el material de base 1330 como se muestra. Se forman múltiples patrones eléctricos de esta manera coordinando el desenrollado y la división de los rodillos 1302, 1304 y 1342, que tienen bobinas colectoras 1344, 1346 y 1348, respectivamente. La bobina colectora 1348 del material de base 1330 que tiene patrones eléctricos en él comprende la red de sustrato de base que puede procesarse adicionalmente para fabricar biosensores a través de técnicas de laminado y procesamiento en rodillo adicionales como se ha descrito anteriormente.

Como se ha indicado anteriormente, dependiendo de los materiales conductores particulares elegidos para las regiones 1328 y 1332, puede ser necesario depositar una capa semilla sobre la región 1328 antes de depositar la región 1332 del patrón eléctrico. Dicha capa semilla en forma de un patrón eléctrico parcial puede depositarse mediante la misma técnica LIFT usada para depositar las regiones 1328 y 1332. Similar al enfoque de capa descrito con referencia a las Figs. 3 a 9, las regiones 1328 y 1332 pueden estar separadas entre sí, y una capa de conexión en forma de patrón parcial puede depositarse entre ellas. Puede ser, por ejemplo, deseable formar la transición entre las regiones del patrón eléctrico en un lugar donde el patrón sea menos complicado, lo que puede permitir mayores tolerancias en la división y flexibilidad en la ubicación exacta en la que los patrones parciales deben depositarse para alinearse suficientemente.

Aunque algunas técnicas de transferencia de escritura directa por láser transfieren un material de un sustrato transparente al láser, esto no es necesario. Por ejemplo, la patente de EE. UU. nº 4.895.735 de Cook («la patente '735») divulga una técnica en la que el material conductor se mantiene por encima del sustrato y se usa un láser para depositar el material conductor en un patrón. A diferencia de la técnica analizada anteriormente, el material conductor se deposita directamente sin utilizar un sustrato transparente al láser al que se adhiere la capa conductora. Estas enseñanzas se pueden usar para incorporar tal procedimiento, como se ilustra con respecto a la Fig. 14.

Como se muestra en la Fig. 14, dos capas o películas de diferente material conductor de electricidad 1406 y 1408 se colocan directamente encima de un material de base 1430 que se proporciona en rollo 1442. Para minimizar el desplazamiento de las capas 1406 y 1408, pueden fijarse en su lugar o colocarse encima del material de base 1430, como se describe en la patente '735. Como se ilustra, la región 1428 del patrón eléctrico que incluye los electrodos de trabajo 1420 y los contraelectrodos 1422 se forma proyectando un haz de láser de campo amplio 1424 desde el aparato láser 1425 a través de la máscara 1426, lo que da lugar a que la primera región 1428 del patrón eléctrico se deposite sobre el material de base 1430 como se muestra.

Entre tanto, se usa la misma técnica de depositar directamente una parte del patrón eléctrico en el material de base para formar la segunda región 1432 de los patrones eléctricos corriente abajo a lo largo del material 1430. Es decir, se proyecta un haz de láser de campo amplio 1438 desde el aparato láser 1440 a través de la máscara 1441, lo que da lugar a que la segunda región 1432 del patrón eléctrico tenga trazas 1450 y que las almohadillas de contacto 1452 se depositen sobre el material de base 1430 como se muestra. Se forman múltiples patrones eléctricos de esta manera coordinando el desenrollado y el movimiento del material de base, las películas y/o el aparato láser, según se desee. La bobina colectora 1448 del material de base 1430 que tiene patrones eléctricos en él comprende la red de sustrato de base que puede procesarse adicionalmente para fabricar biosensores a través de técnicas de laminado y procesamiento en rodillo adicionales como se ha descrito anteriormente.

Además de depositar el patrón eléctrico directamente en el material de base como se acaba de describir con referencia a las Figs. 13 y 14, podría usarse un pulso de láser amplio para depositar una sección o capa de material entera, produciéndose de este modo un material de base que tenga capas como las representadas en, por ejemplo, las Figs. 3 y 6. A continuación, se puede usar la ablación con láser u otras técnicas descritas anteriormente para retirar una parte de los materiales conductores para formar la red de sustrato de base que tiene una pluralidad de patrones eléctricos que tienen cada uno múltiples regiones. Un experto en la técnica reconocería fácilmente otras variantes para emplear estas enseñanzas.

Independientemente de la manera en que cada capa de material conductor se deposite finalmente sobre el material de base, por ejemplo, como una capa conductora ancha o como una característica eléctrica completamente definida, se apreciará a partir de esta divulgación que, en un modo de realización ejemplar de la presente invención, la primera región típicamente comprende una región de electrodos que tiene uno o más electrodos aislados eléctricamente y la segunda región típicamente comprende una región de contacto que comprende una o más áreas de contacto aisladas eléctricamente, tales como almohadillas de contacto, en la que la región de electrodo y la región de contacto están conectadas eléctricamente y están respectivamente compuestas del primer y segundo materiales conductores de electricidad diferentes. Como se ha descrito anteriormente, la región de electrodo se puede formar directamente por una técnica LIFT o depositando el primer material conductor de electricidad sobre el material de base y retirando al menos una parte para definir las características eléctricas deseadas para la región del electrodo. De forma similar, la región de contacto se puede formar directamente por una técnica LIFT o depositando el segundo material conductor de electricidad sobre el material de base y retirando al menos una parte para definir las características eléctricas deseadas para la región de contacto. Como también se ha analizado anteriormente, la transición entre las regiones de electrodo y de contacto está típicamente localizada en las trazas que conectan estas regiones. En este caso, cada traza tiene una sección formada por el primer material conductor de electricidad conectado a la región de electrodo y una segunda sección formada por el segundo material conductor de electricidad conectado a la región de contacto.

Aunque se han divulgado anteriormente en el presente documento modos de realización ejemplares que incorporan los principios de la presente invención, la presente invención no se limita a los modos de realización divulgados. En cambio, esta solicitud está destinada a cubrir cualquier variación, uso o adaptación de la invención usando sus principios generales. Además, esta solicitud está destinada a cubrir las desventajas de la presente divulgación que entren dentro de la práctica conocida o usual en la técnica a la que pertenece esta invención y que estén dentro de

los límites de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de fabricación de un biosensor electroquímico (20), comprendiendo el procedimiento:
 - 5 proporcionar un material de base (80, 104, 106, 1106) que tenga una primera capa (92, 98) de un primer material conductor de electricidad colocada sustancialmente al lado de y en contacto eléctrico con una segunda capa (94, 100) de un segundo material conductor de electricidad;
 - 10 retirar al menos una parte de la primera capa y la segunda capa para formar un patrón eléctrico sobre el material de base, incluyendo el patrón eléctrico una primera región (70, 1022, 1328, 1428) formada del primer material conductor de electricidad conectado eléctricamente a una segunda región (72, 1024, 1332, 1432) formada del segundo material conductor de electricidad, comprendiendo la primera región del patrón eléctrico al menos un electrodo (37, 38, 39),
 - repetir la etapa de retirada una pluralidad de veces en intervalos espaciados a lo largo del material de base para formar una red de sustrato base que tenga una pluralidad de patrones eléctricos sobre ella,
 - 15 depositar una capa de reactivo (114) sobre la red de sustrato base sobre al menos una parte del al menos un electrodo de cada patrón eléctrico de la pluralidad de patrones eléctricos;
 - laminar al menos una capa de cobertura (28, 30) o una capa espaciadora (24) sobre la red de sustrato de base, formando así cubiertas y cámaras receptoras de muestras para los biosensores individuales que se vayan a formar; y
 - 20 cortar a través de al menos una capa de cobertura o capa espaciadora y la red de sustrato base para formar una pluralidad de biosensores.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa de retirada comprende ablacionar la parte de la primera capa y la segunda capa proyectando una imagen del patrón eléctrico sobre el material de base con un aparato láser para formar el patrón eléctrico tanto de la primera como de la segunda capas.
3. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que la etapa de retirada comprende formar electrodos de trabajo y contraelectrodos a partir del primer material conductor de electricidad y formar almohadillas de contacto a partir del segundo material conductor de electricidad.
4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la etapa de suministro comprende proporcionar el material de base con la primera capa formada a partir de un metal noble y la segunda capa formada a partir de un material conductor de electricidad sustancialmente más robusto que un metal noble.
5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la etapa de suministro comprende proporcionar el material de base con la primera y segunda capas en una disposición parcialmente superpuesta.
6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además, antes de la etapa de suministro, depositar la primera y segunda capas de material conductor de electricidad sustancialmente una al lado de la otra a lo largo de una parte del material de base.
7. El procedimiento de la reivindicación 5, que comprende además:
 - antes de la etapa de suministro, depositar la tercera y cuarta capas de material conductor de electricidad sustancialmente una al lado de la otra a lo largo de una segunda parte del material de base, estando la tercera capa adyacente a la segunda capa conductora de la electricidad; y
 - cortar el material de base entre la segunda y tercera capas.
8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende además proporcionar un segundo material de base que tenga un segundo patrón eléctrico formado sobre el mismo y combinar el primer material de base y el segundo material de base en un laminado en el que el primer patrón eléctrico esté dispuesto frente al segundo patrón eléctrico.
9. El procedimiento de la reivindicación 7, que comprende además:
 - 45 formar una pluralidad de segundos patrones eléctricos en la segunda parte del material de base;
 - incorporar la parte de material de base que tenga el primer y segundo materiales conductores de electricidad en un primer conjunto de biosensores; e
 - incorporar la segunda parte del material de base que tenga el tercer y el cuarto materiales conductores de electricidad en un segundo conjunto de biosensores.

10. Un biosensor (20) para determinar la presencia o concentración de un analito en una muestra de fluido y fabricado de acuerdo con el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, comprendiendo el biosensor:

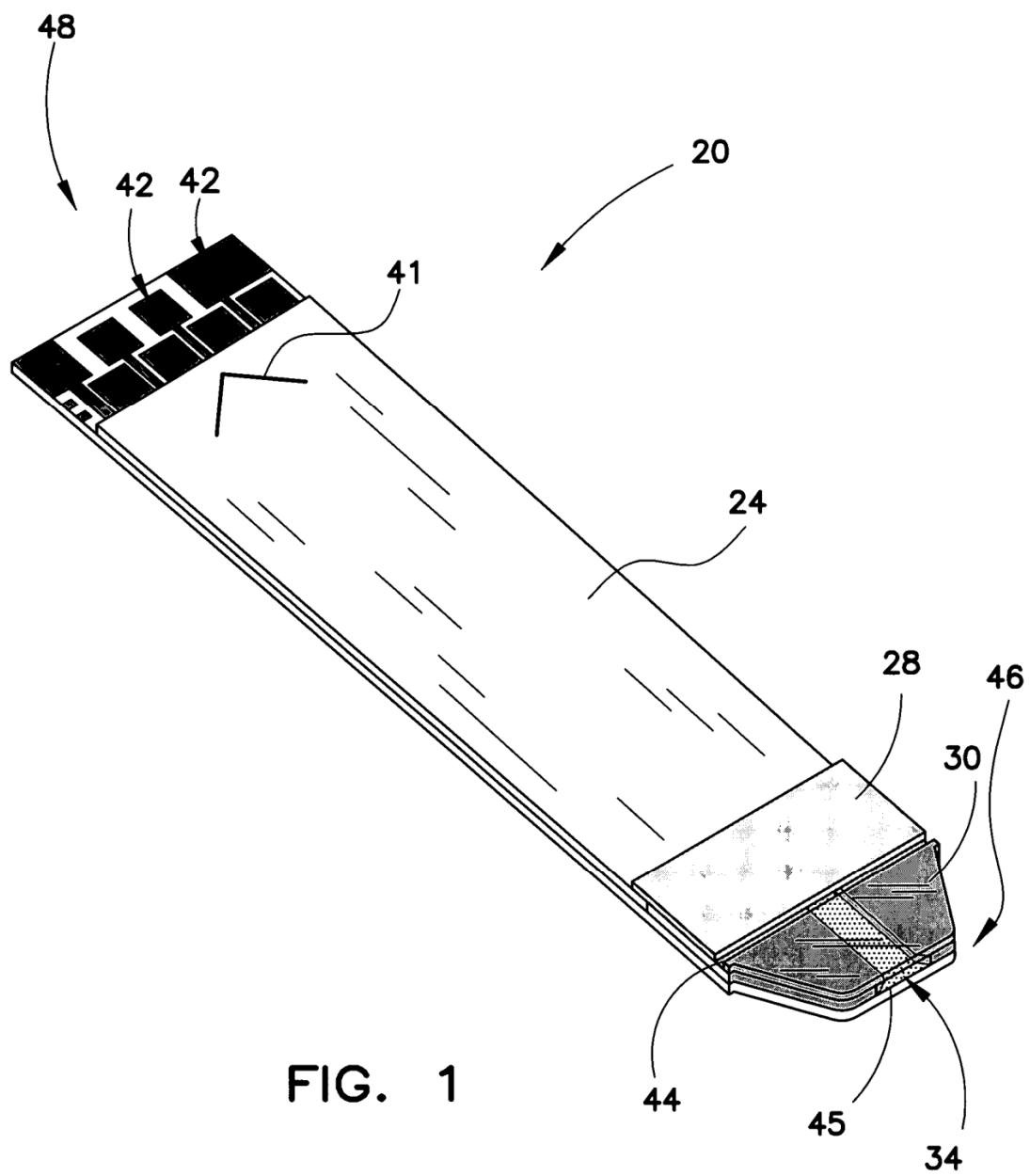
5 un sustrato (22, 1020, 1330, 1430) que tenga un patrón eléctrico (36, 112) formado sobre el mismo, comprendiendo el patrón eléctrico un electrodo de trabajo (39, 1118, 1320, 1420), un contraelectrodo (37, 1116, 1322, 1422), almohadillas de contacto (42, 1352, 1452) y trazas (40, 1120, 1122, 1350, 1450) que conectan eléctricamente el electrodo de trabajo y contraelectrodos a sus respectivas almohadillas de contacto;

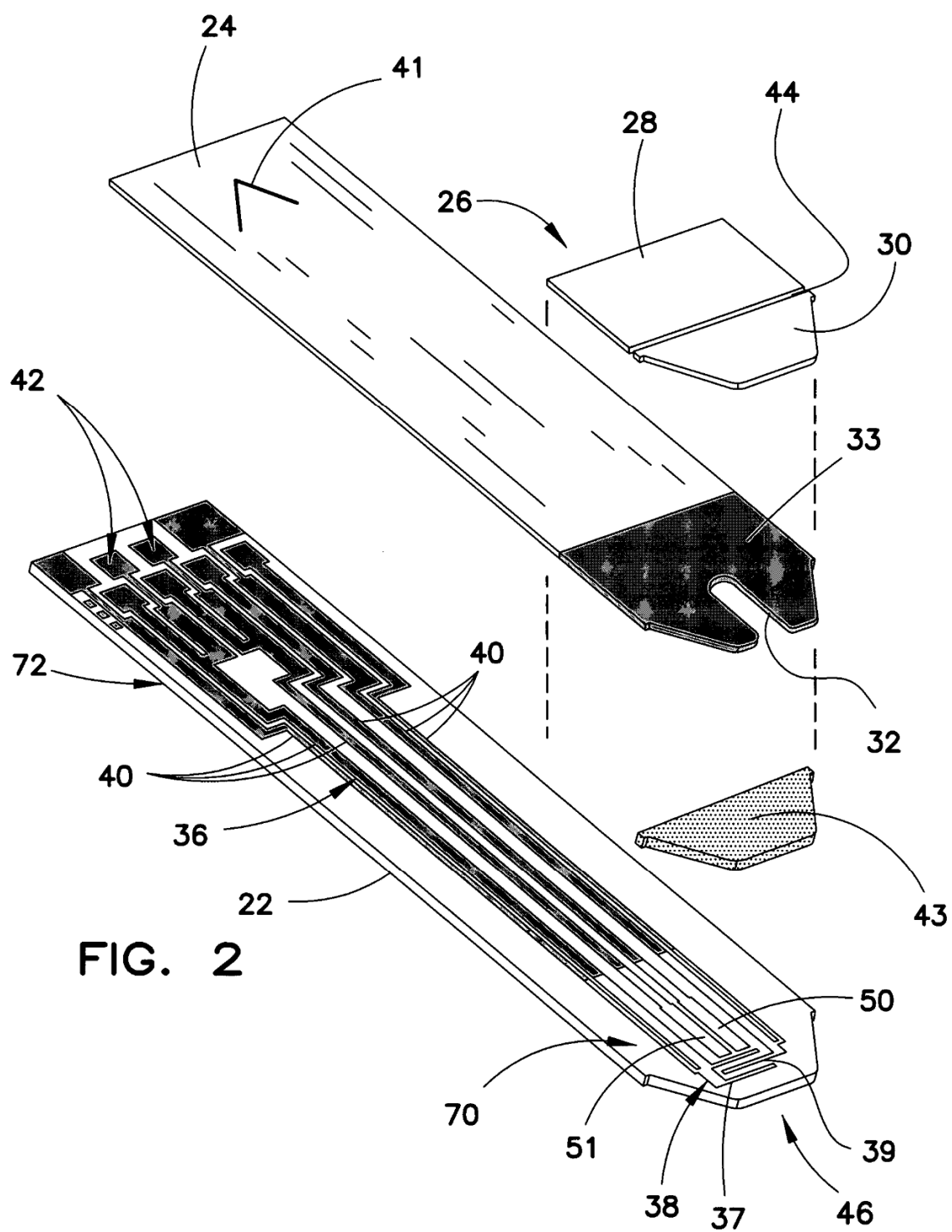
una o más de una capa espaciadora (24) y una capa de cobertura (28, 30) que cubra el sustrato y que coopere con el sustrato para definir una cámara receptora de muestras;

10 una capa de reactivo (114) sobre la red de sustrato base sobre al menos una parte de al menos un electrodo;

presentando el biosensor una primera región (70, 1022, 1328, 1428) en la que el patrón eléctrico esté formado de un primer material conductor de electricidad y una segunda región (72, 1024, 1332, 1432) en la que el patrón eléctrico esté formado de un segundo material conductor de electricidad, en el que al menos una de las trazas incluya una primera sección situada en la primera región conectada eléctricamente a una segunda sección situada en la segunda región, comprendiendo las secciones primera y segunda el primer y segundo materiales conductores de electricidad, respectivamente.

15





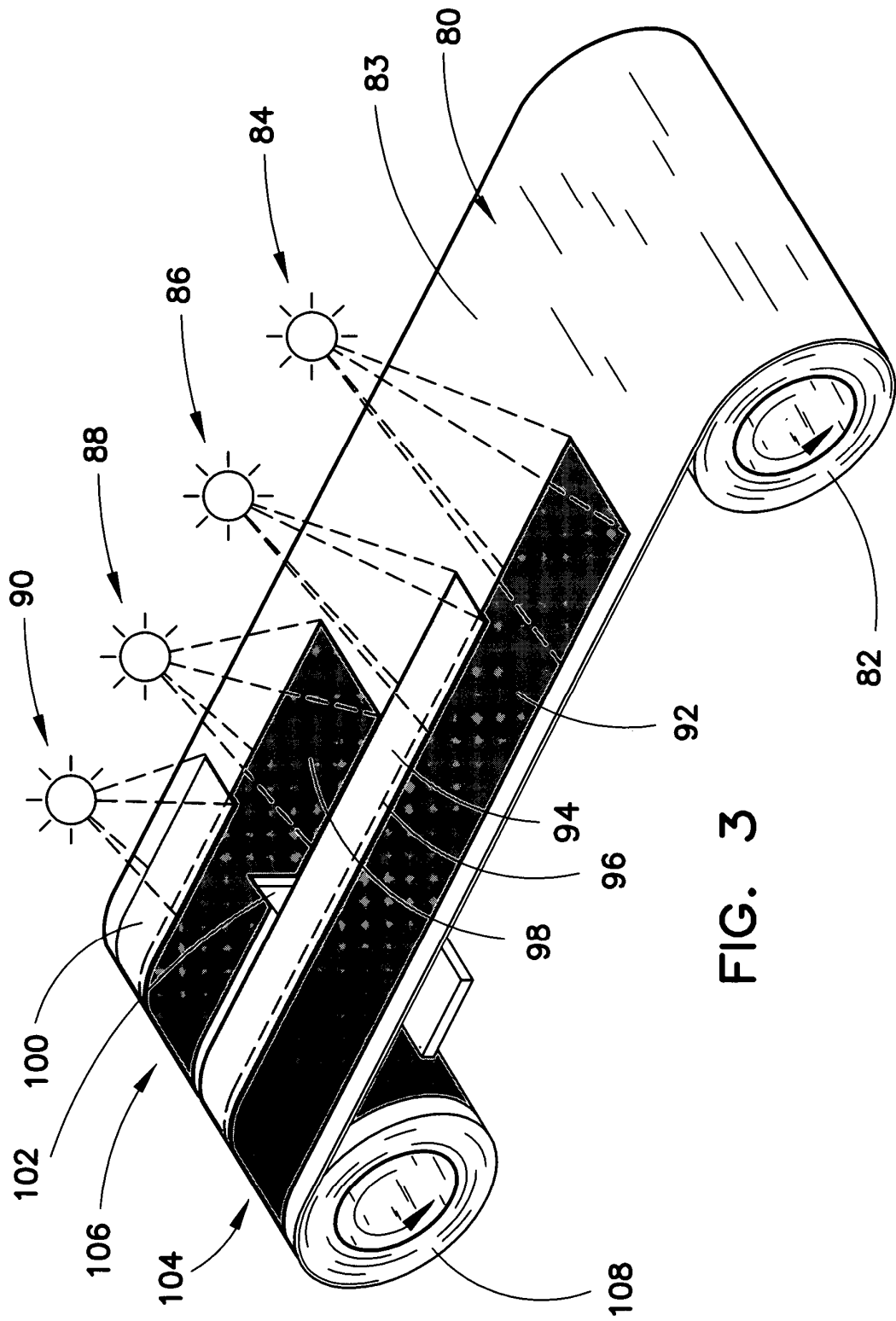
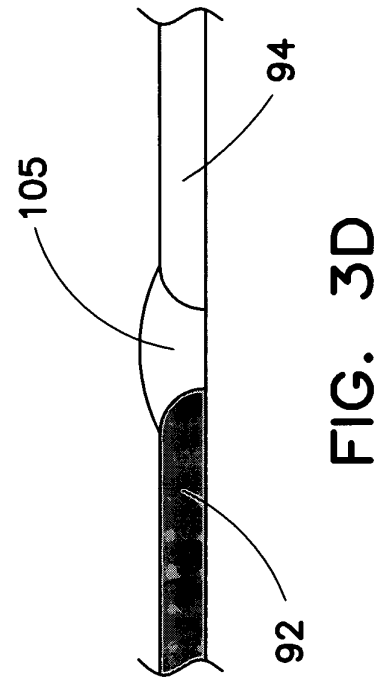
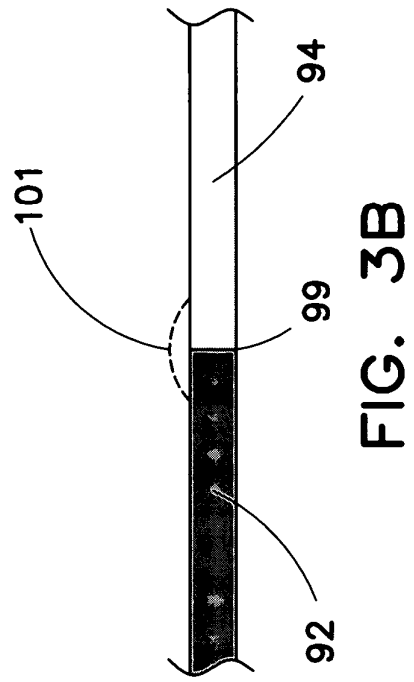
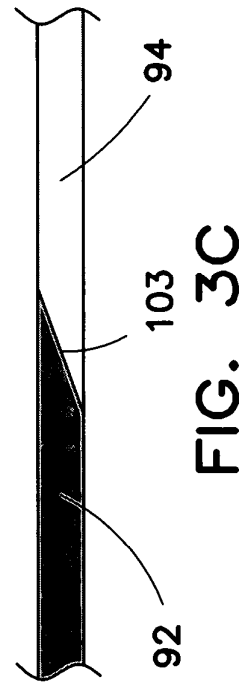
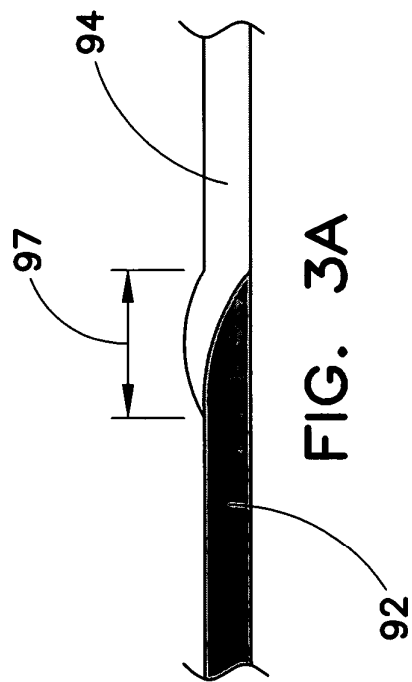
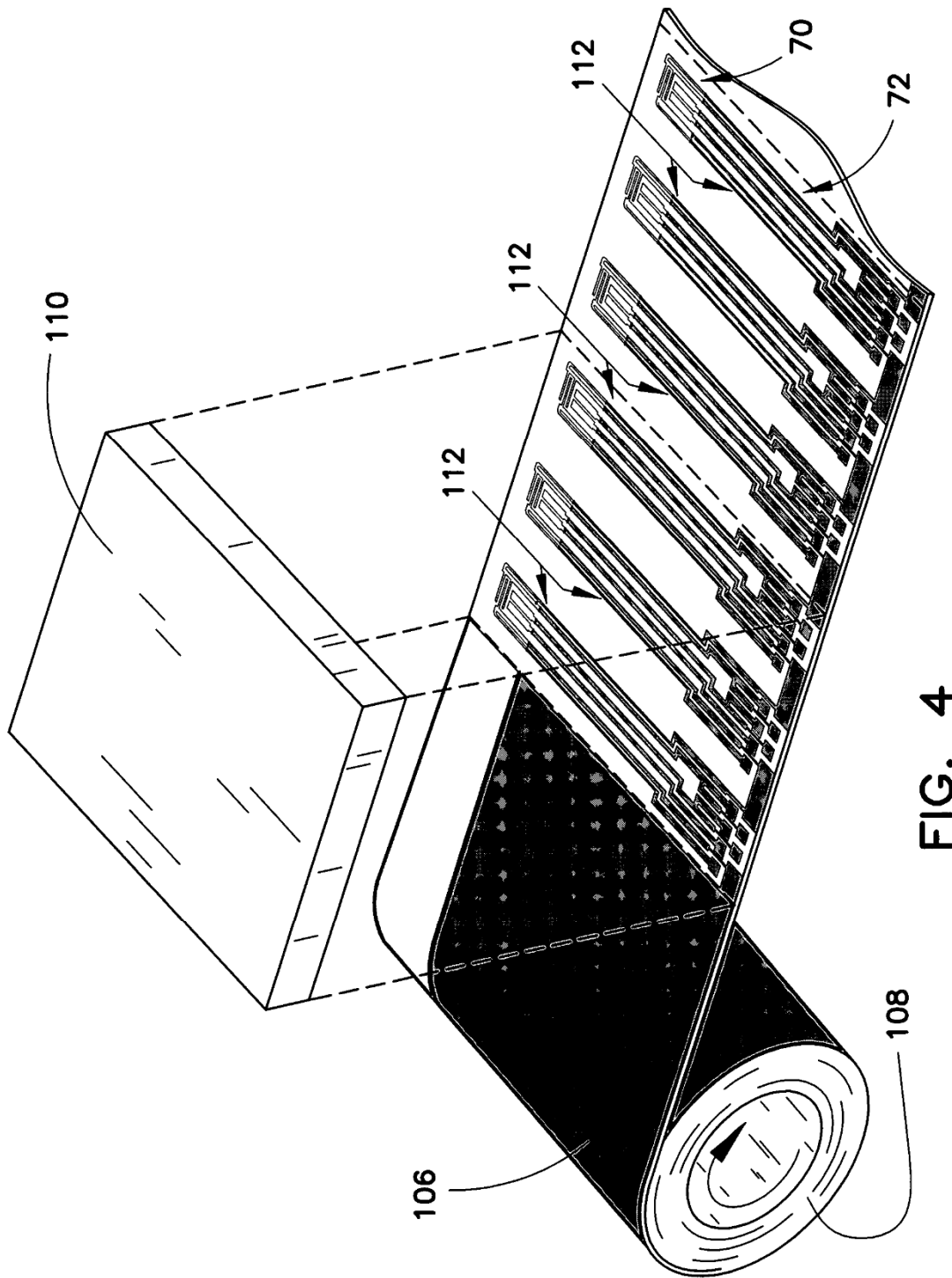
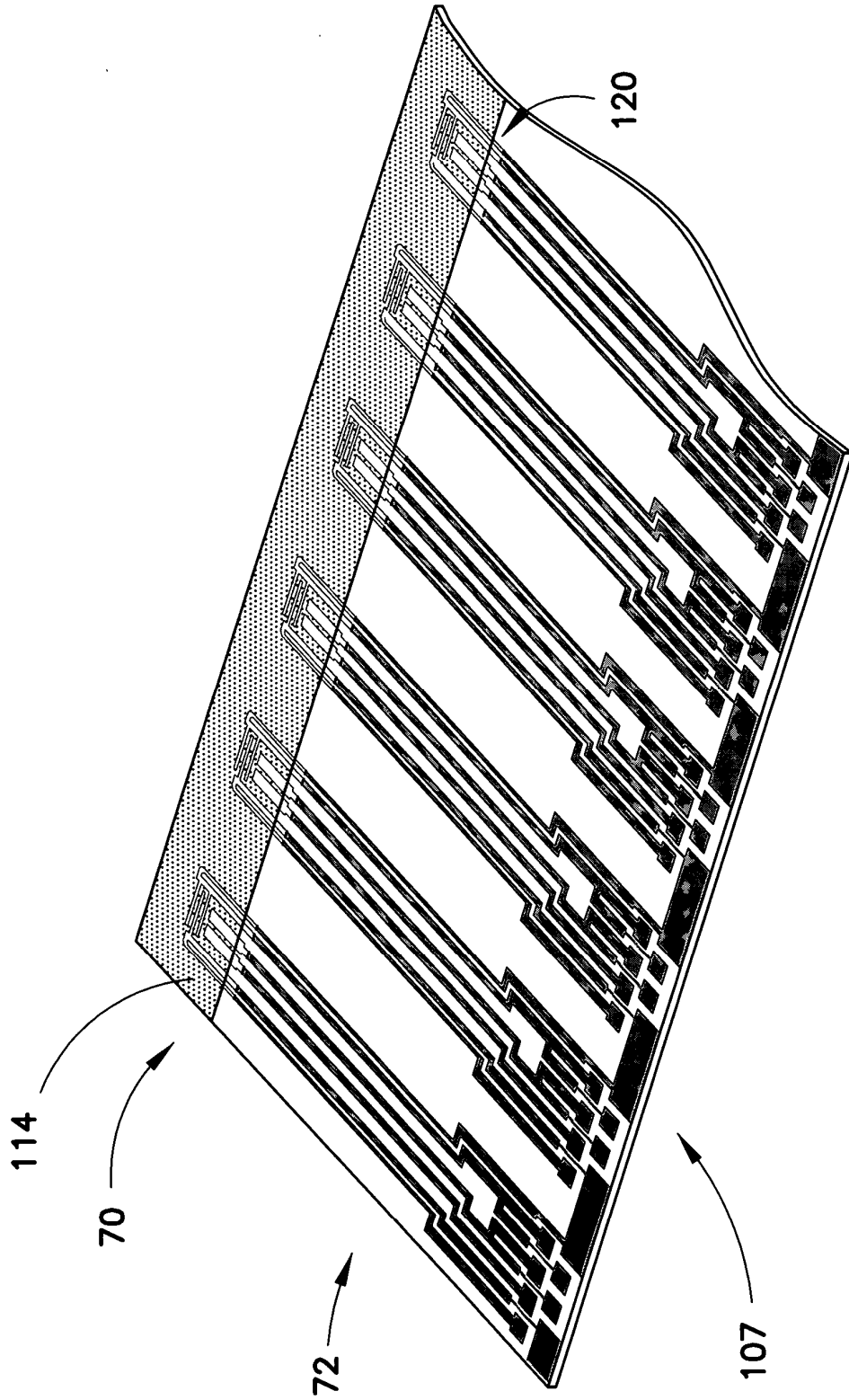


FIG. 3







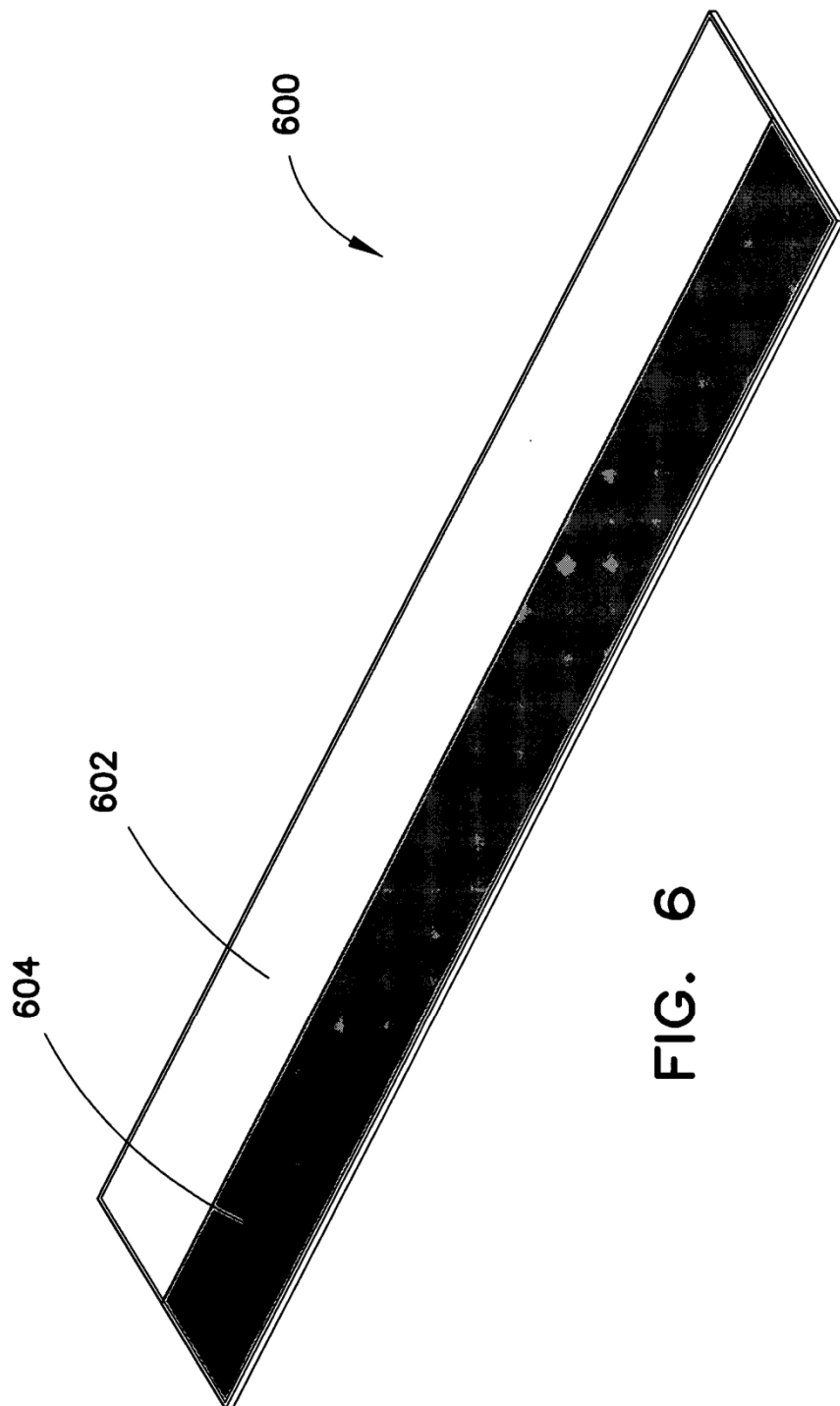
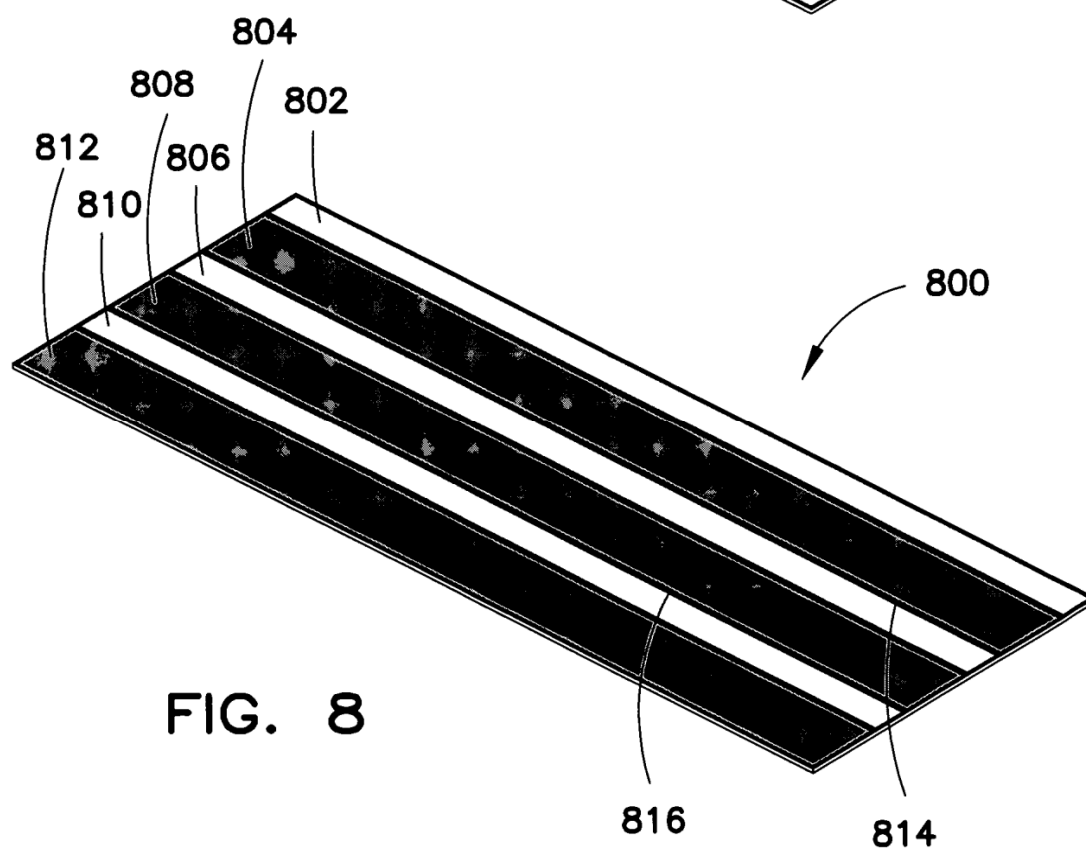
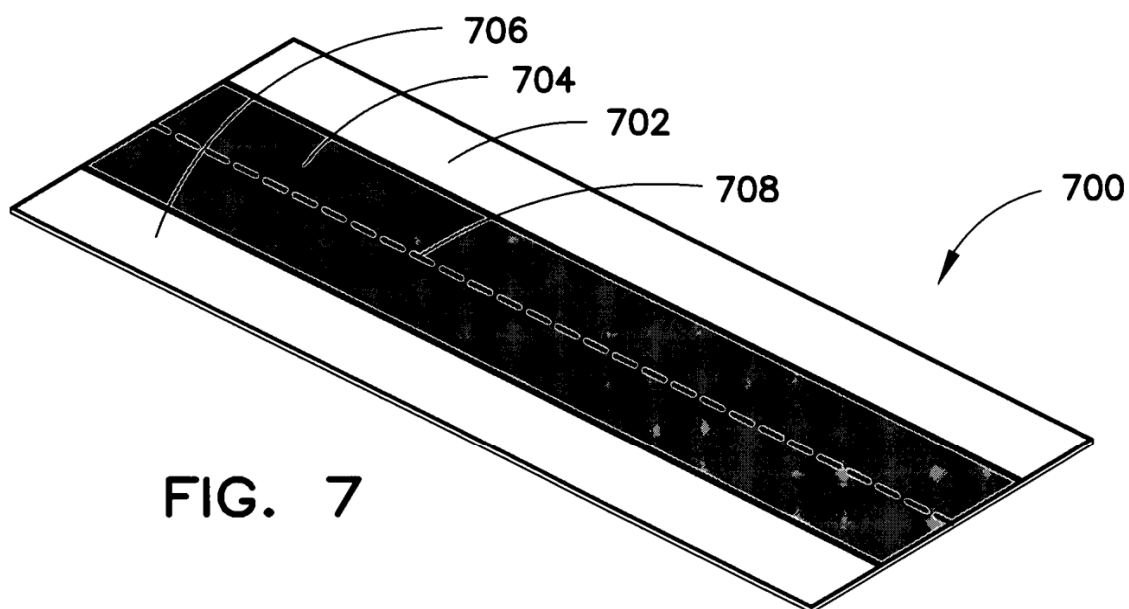


FIG. 6



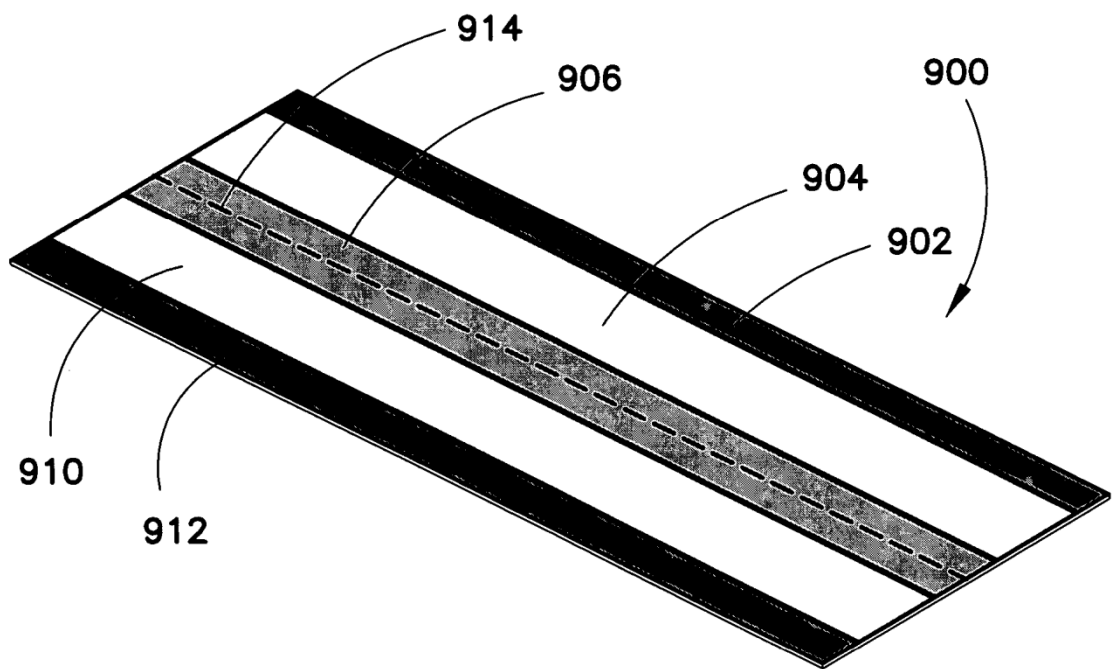


FIG. 9

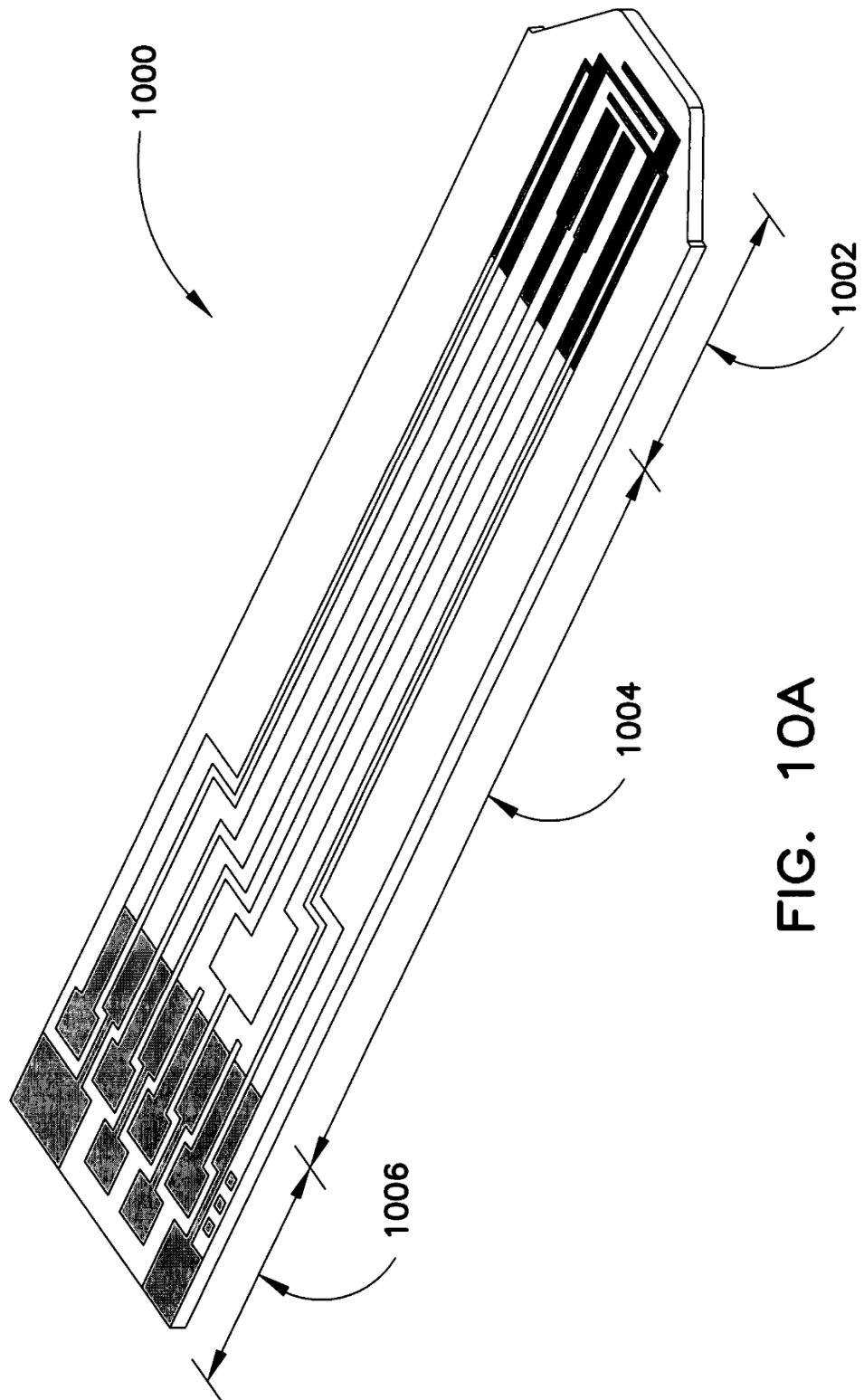


FIG. 10A

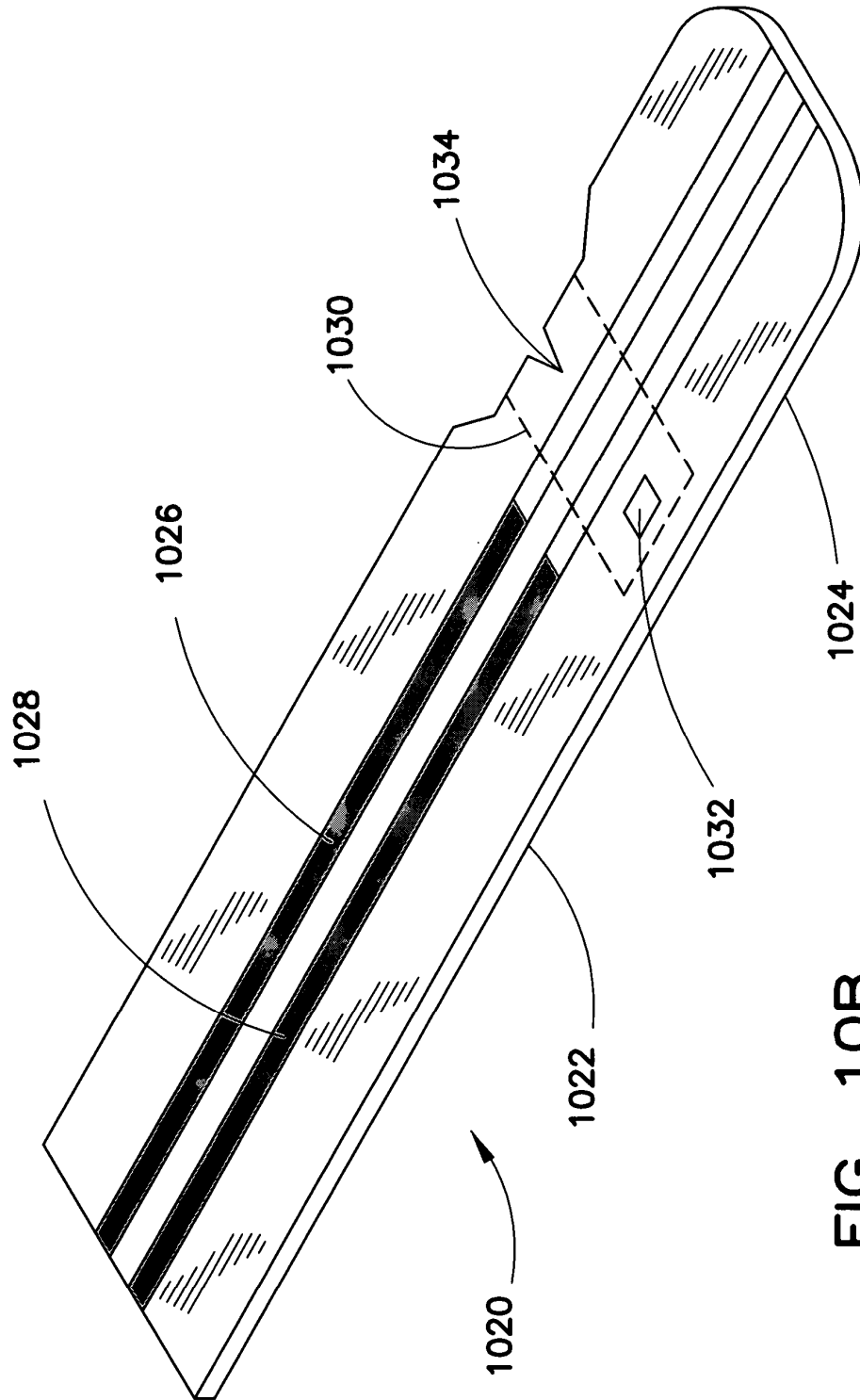
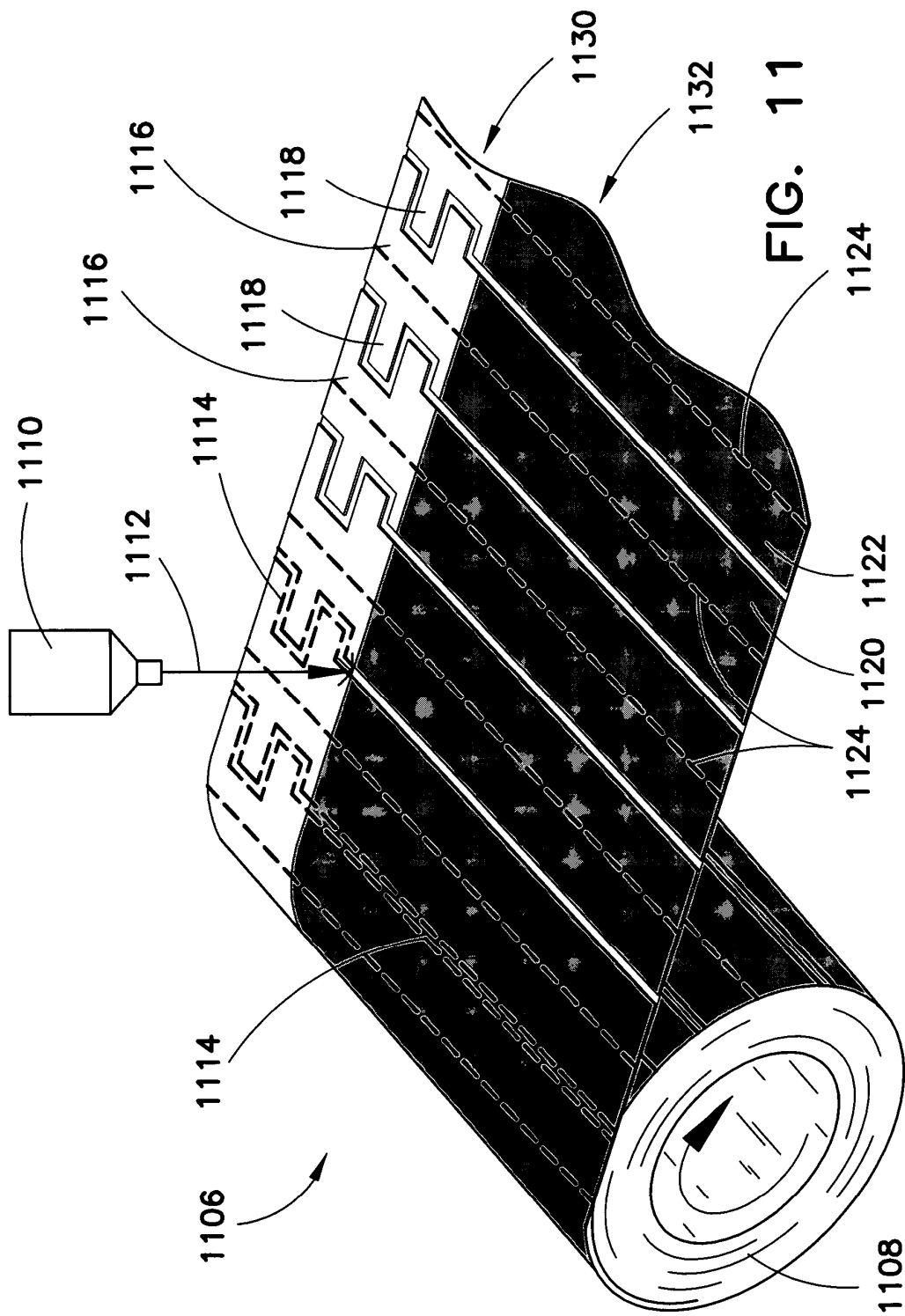


FIG. 10B



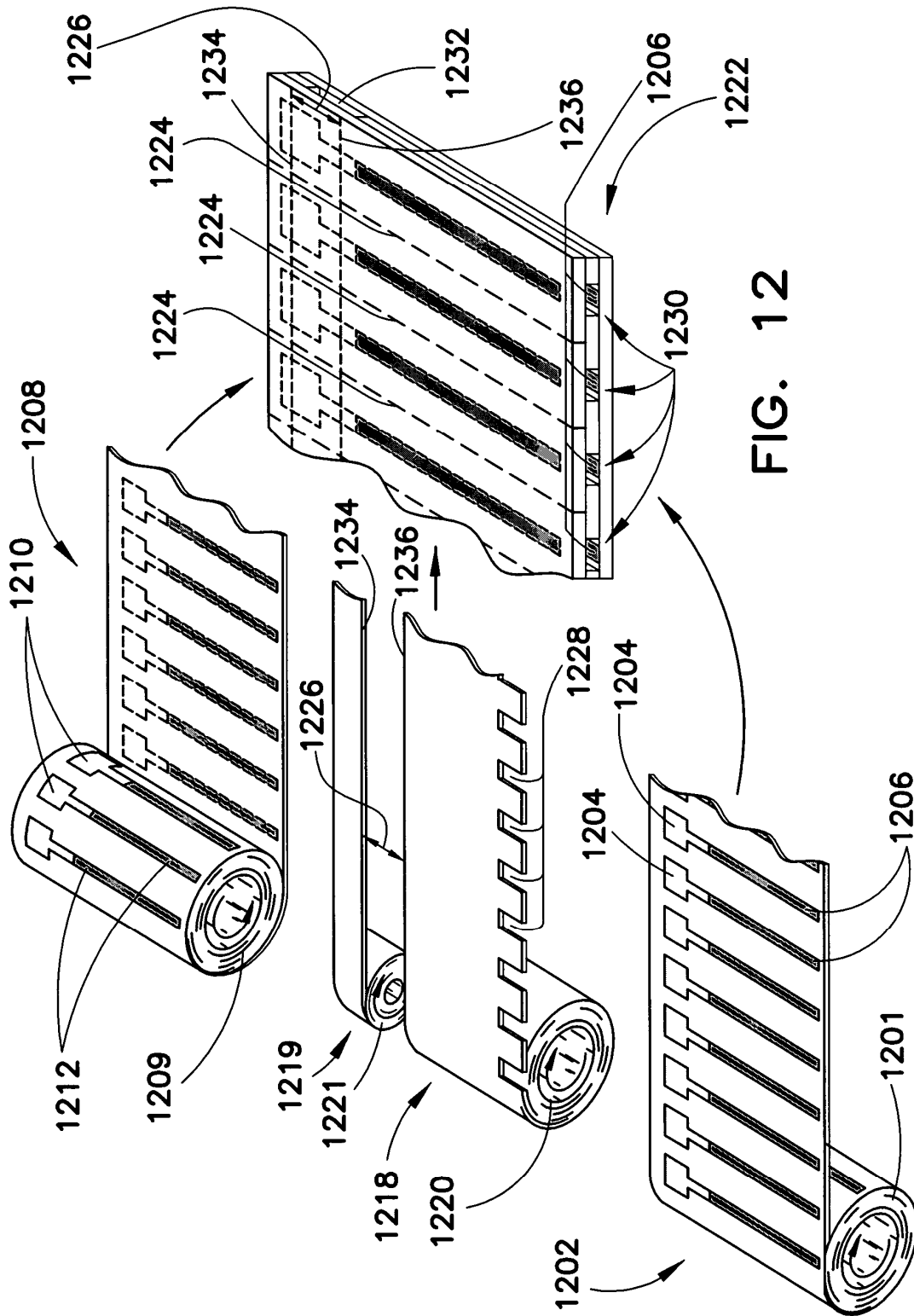


FIG. 12

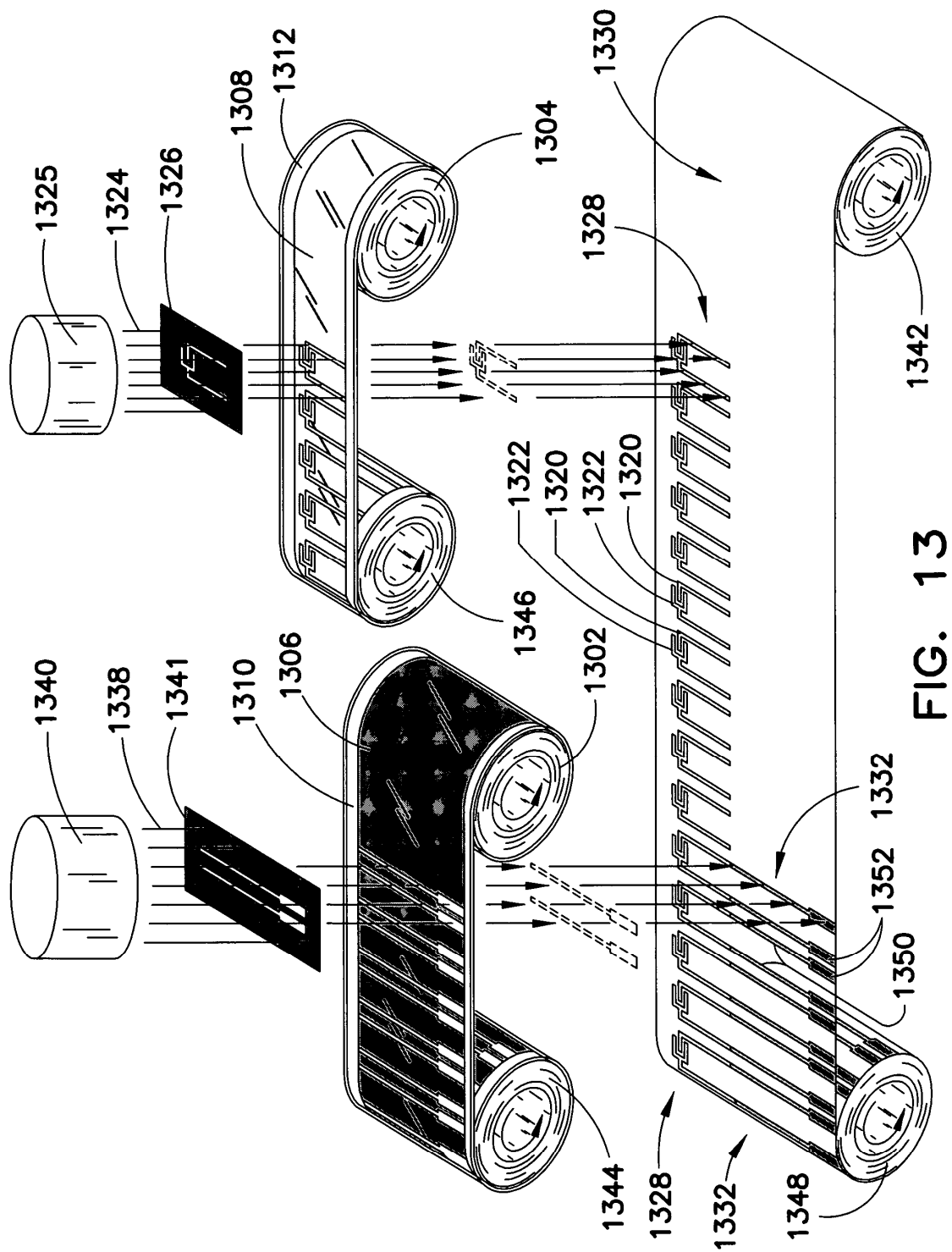


FIG. 13

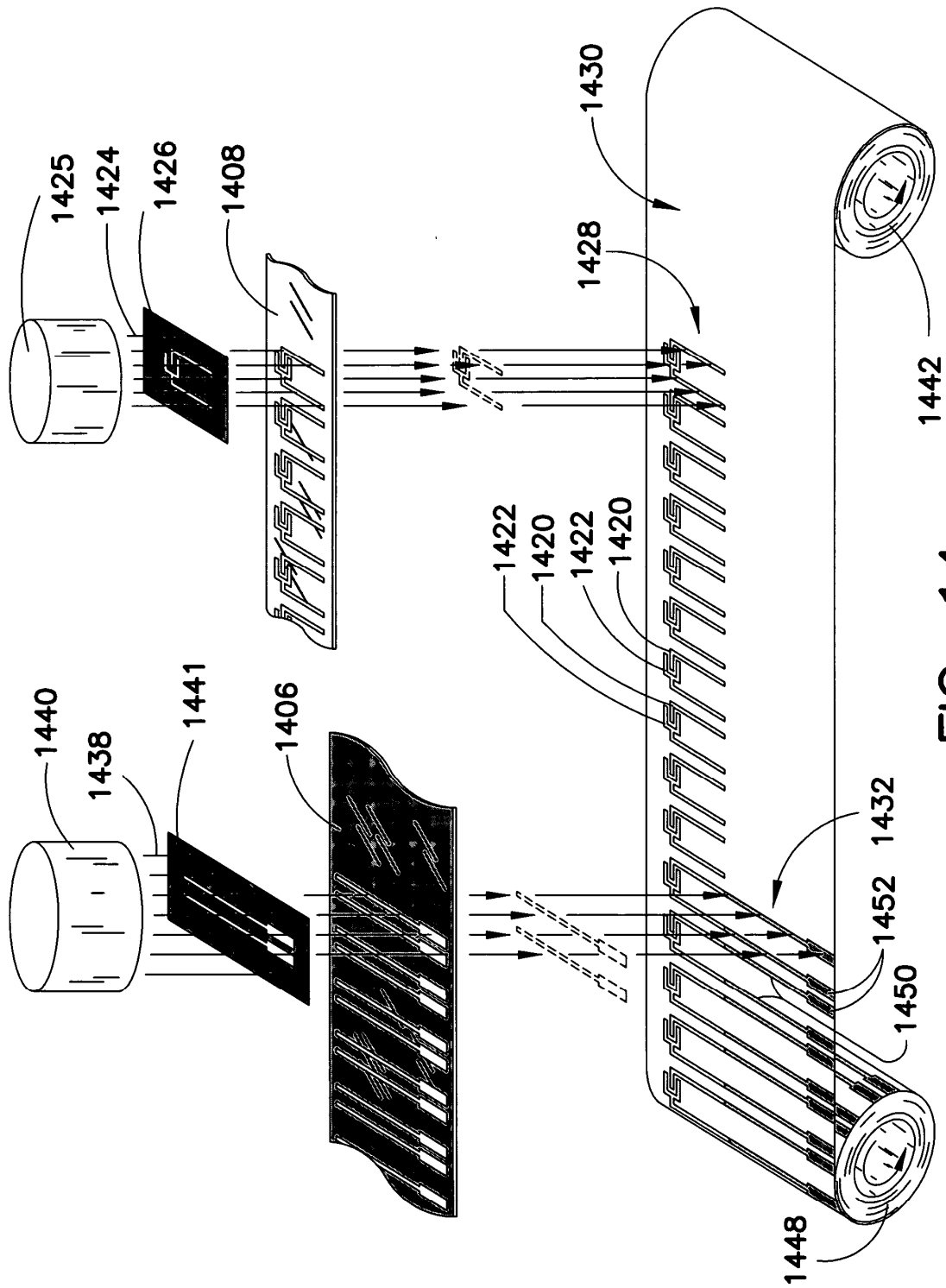


FIG. 14