

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 541**

51 Int. Cl.:

A61B 5/145 (2006.01)
A61B 5/1473 (2006.01)
A61B 5/1459 (2006.01)
A61B 5/1486 (2006.01)
C12Q 1/54 (2006.01)
G01N 21/64 (2006.01)
G01N 27/30 (2006.01)
G01N 27/327 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2015 E 15152270 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2898827**

54 Título: **Estructuras sensoras electroquímicas y luminiscentes integradas en sustrato común**

30 Prioridad:

23.01.2014 GB 201401107

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

16.11.2017

73 Titular/es:

**JOANNEUM RESEARCH
FORSCHUNGSGESELLSCHAFT MBH (100.0%)
Leonhardstrasse 59
8010 Graz, AT**

72 Inventor/es:

HAJNSEK, MARTIN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 642 541 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

Estructuras sensoras electroquímicas y luminiscentes integradas en sustrato común

5 La invención se refiere a un mecanismo sensor para detectar una sustancia fisiológica en un material corporal.

Además, la invención se refiere a un sistema de supervisión para supervisar una sustancia fisiológica en un sujeto fisiológico.

10 Además de esto, la invención se refiere a un método para detectar de una sustancia fisiológica en un material corporal.

Además, la invención se refiere a un método para fabricar un mecanismo sensor para detectar una sustancia fisiológica en un material corporal.

15 Para pacientes que tienen que supervisar permanentemente la concentración de un analito específico en el cuerpo y proporcionar al cuerpo medicamentos para adaptar esta concentración de analito a valores fisiológicos, se presenta un esfuerzo considerable. Por lo tanto, por ejemplo, los pacientes con diabetes tienen que medir varias veces al día los valores de glucosa en sangre que se usan como la base de una decisión terapéutica. Al hacerlo, perforan la piel por ejemplo con una lanceta y la sangre que se extrae de este modo se aplica a una tira de medición como parte de un sistema de medición. Después de la disponibilidad del valor de medición se calcula la dosis de insulina a la que se inyecta la insulina en el tejido subcutáneo por medio de una aguja. Este ciclo de medición/inyección se asocia con dos penetraciones cutáneas que provocan dolor. Además, la insulina se administra en una dosificación "no fisiológica". Para optimizar la dosificación uniforme, se han desarrollado bombas de insulina que suministran continuamente la insulina a través de un catéter implantable. Además de la ventaja del suministro continuo de la insulina, el catéter de bomba puede residir en el tejido durante más tiempo, por lo que se omiten las perforaciones múltiples y pueden evitarse las inconveniencias asociadas con las mismas.

20 El documento WO 2010/142590 desvela un dispositivo para la medición transcutánea, *in vivo*, de la concentración de al menos un analito en un organismo vivo, que comprende un vehículo que puede introducirse en el organismo, y un indicador de luminiscencia, que se inmoviliza en el vehículo y que reacciona a un cambio en la concentración del analito para medir con un cambio en al menos una propiedad óptica, en el que el indicador de luminiscencia se conecta de forma transcutánea con una fuente para proporcionar la radiación de excitación y un detector para detectar la radiación de medición. El indicador de luminiscencia se inmoviliza en la circunferencia externa de un catéter, que se usa para distribuir un medio de fluido, por ejemplo una medicación, en el organismo o para drenar un fluido corporal.

30 Por lo tanto, el sistema de acuerdo con el documento WO 2010/142590 proporciona un dispositivo compacto para medir el nivel de glucosa. Sin embargo, en el caso poco probable de un fallo del indicador de luminiscencia, ya no es posible de forma fiable una medición del nivel de glucosa.

35 El documento US 2013/0060105 desvela un sistema de monitorización de glucosa continuo que puede incluir monitor portátil, un transmisor, una bomba de insulina y un sensor de glucosa redundante ortogonalmente, que puede comprender un sensor de glucosa óptico y un sensor de glucosa no óptico. El primero puede ser un sensor de fibra óptica, que incluye un ensayo de afinidad de unión a glucosa competitivo con un análogo de glucosa y un receptor de glucosa marcado con luminóforo, que se explora por un sistema de exploración óptica, por ejemplo un sistema óptico integrado plano apilado. El sensor no óptico puede ser un sensor electroquímico que tiene una pluralidad de electrodos distribuidos a lo largo de su longitud. Pueden alojarse partes próximas de los sensores óptico y electroquímico dentro del transmisor y acoplarse operativamente con instrumentación para, por ejemplo, recibir señales de los sensores, convertir a valores de glucosa respectivos y comunicar los valores de glucosa. Las partes próximas de los sensores pueden insertarse en el cuerpo de un usuario mediante una aguja de un único suministro y pueden colocalizarse dentro del cuerpo del usuario.

45 El sistema de acuerdo con el documento US 2013/0060105 tiene la ventaja de que la medición del nivel de glucosa aún es posible cuando uno de los dos sensores de glucosa redundantes ortogonales falla. Es sin embargo un defecto de dicho sistema que los dispositivos resultantes requieren mucho espacio.

50 Es un objeto de la invención proporcionar un mecanismo sensor a prueba de fallos y preciso para detectar una sustancia fisiológica en un material corporal que puede fabricarse de una forma compacta.

55 Para conseguir el objeto definido anteriormente, se proporcionan un mecanismo sensor para detectar una sustancia fisiológica en un material corporal, un sistema de monitorización para monitorizar una sustancia fisiológica en un sujeto fisiológico, un método para detectar una sustancia fisiológica en un material corporal y un método para fabricar un mecanismo sensor para detectar una sustancia fisiológica en un material corporal de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

60

65

De acuerdo con una realización ejemplar de la invención, se proporciona un mecanismo sensor para detectar información indicativa de una sustancia fisiológica (por ejemplo para detectar una concentración de la sustancia fisiológica) en un material corporal (tal como el subcutáneo tejido, líquido intersticial y/o sangre) de un sujeto fisiológico, en el que el mecanismo sensor comprende un sustrato, una primera estructura sensora conectada con
5 (por ejemplo formada integralmente con o formada sobre y/o en y/o encima de) el sustrato y que se configura para detectar (cualitativa o cuantitativamente) la sustancia fisiológica de forma electroquímica (en la que la electroquímica puede indicar cualquier interacción o interconversión de fenómenos eléctricos y químicos) y una segunda estructura sensora conectada al sustrato (por ejemplo formada de forma integral con o formada sobre y/o o en y/o por encima del sustrato y/o la primera estructura sensora) y que se configura para detectar la sustancia fisiológica (cualitativa o
10 cuantitativamente) por una detección de luminiscencia (en la que la luminiscencia abarca particularmente fluorescencia y fosforescencia; la luminiscencia puede indicarse como la emisión de radiación electromagnética por una sustancia resultante de radiación de cuerpo frío, en lugar de por calor, y puede provocarse por reacciones químicas).

De acuerdo con otra realización ejemplar de la invención, se proporciona un sistema de monitorización para monitorizar una sustancia fisiológica en un material corporal de un sujeto fisiológico, en el que el sistema de monitorización comprende un catéter (que puede comprender el sustrato anteriormente mencionado como parte integral del catéter, o como alternativa el sustrato puede proporcionarse como un miembro separado unido al catéter) que es implantable (parcial o completamente) en el sujeto fisiológico, un mecanismo sensor que tiene los
20 elementos anteriormente mencionados y que se integra con el catéter de modo que la primera estructura sensora y la segunda estructura sensora se ponen en interacción con el material corporal que comprende la sustancia fisiológica en el sujeto fisiológico cuando el catéter se implanta en el sujeto fisiológico, una unidad de evaluación configurada para evaluar una primera señal sensora y una segunda señal sensora del mecanismo sensor en común (es decir usando tanto la primera señal sensora como la segunda señal sensora para derivar la información indicativa de la sustancia fisiológica y que se produce como resultado general de la medición), en el que la primera
25 señal sensora se detecta como una respuesta electroquímica de la primera estructura sensora tras interacción de la sustancia fisiológica con la primera estructura sensora, y la segunda señal sensora se detecta como una respuesta (tal como un cambio) de propiedades de luminiscencia de la segunda estructura sensora tras interacción con la sustancia fisiológica.

De acuerdo con otra realización ejemplar más de la invención, se proporciona un método para detectar una sustancia fisiológica en un material corporal de un sujeto fisiológico, en el que el método comprende poner un mecanismo sensor en interacción con el material corporal que comprende la sustancia fisiológica, en el que el mecanismo sensor tiene un sustrato conectado con una primera estructura sensora configurada para detectar la
35 sustancia fisiológica electroquímicamente y conectada con una segunda estructura sensora configurada para detectar la sustancia fisiológica por una detección de luminiscencia, detectar una primera señal sensora indicativa de la sustancia fisiológica basándose en una respuesta electroquímica de la primera estructura sensora tras interacción con la sustancia fisiológica, detectar una segunda señal sensora indicativa de la sustancia fisiológica basándose en propiedades de luminiscencia de la segunda estructura sensora tras interacción con la sustancia fisiológica y evaluar la primera señal sensora y la segunda señal sensora en común.

De acuerdo con otra realización ejemplar más de la invención, se proporciona un método para fabricar un mecanismo sensor para detectar información indicativa de una sustancia fisiológica en un material corporal, en el que el método comprende conectar una primera estructura sensora con (particularmente directamente sobre) un
45 sustrato y configurar la primera estructura sensora para detectar la sustancia fisiológica electroquímicamente y conectar una segunda estructura sensora con el sustrato (particularmente conectar la segunda estructura sensora directamente sobre la primera estructura sensora que puede, a su vez, conectarse directamente con el sustrato) y configurar la segunda estructura sensora para detectar la sustancia fisiológica por una detección basada en luminiscencia.

El término "catéter" puede indicar particularmente un tubo (o cualquier estructura geométrica de forma diferente) que puede insertarse en un cuerpo fisiológico, en el que tras insertar el catéter en el cuerpo fisiológico, el catéter puede generar en sí mismo una cavidad en la que se acopla el catéter. El catéter puede ser un tubo flexible. En otras realizaciones, un catéter puede ser un tubo rígido. Su diámetro puede variar particularmente entre 0,2 mm y 10 mm.

La expresión "sujeto fisiológico" u objeto biológico puede indicar particularmente cualquier ser humano, cualquier animal y cualquier planta (cualquier organismo).

La expresión "sustancia fisiológica" puede indicar particularmente cualquier sustancia que aparezca de forma natural dentro de un sujeto fisiológico y está relacionada por lo tanto con la fisiología de un organismo vivo, por ejemplo el metabolismo, etc. Dicha sustancia fisiológica puede incluir una molécula bioquímicamente activa (tal como glucosa), una hormona, una proteína, etc.

La expresión "sustancia fisiológicamente activa" puede indicar particularmente cualquier sustancia que pueda tener un efecto sobre la fisiología del organismo vivo, por ejemplo una medicación, un fármaco, etc.

Una clave de una realización ejemplar es que se proporciona un sistema de detección ortogonalmente redundante para detectar una sustancia fisiológica en un material corporal en el que un sensor basado en electroquímica y un sensor basado en luminiscencia se integran juntos dentro de un único sustrato común (por ejemplo una pila de capas integral en la que se incluye tanto una estructura sensora electroquímica como una estructura sensora luminiscente) para obtener una alta compacidad así como una alta fiabilidad de la medición al mismo tiempo. Las capas de dicha pila de capas pueden tener un grosor en una dimensión que es significativamente menor, particularmente al menos cinco veces menor, que extensiones de la capa en otras dimensiones. Cuando un sensor falla en un caso excepcional, el otro aún es capaz de proporcionar la información deseada. Cuando ambos sensores actúan, la redundancia ortogonal proporciona una alta precisión mejorada del resultado de medición. La formación integral de ambas estructuras sensoras sobre y/o en y/o por encima del mismo sustrato da como resultado un mecanismo sensor de pequeñas dimensiones y en el caso de los acontecimientos sensores relacionados tanto con la medición basada en electroquímica como con la medición basada en luminiscencia básicamente en la misma localización y por lo tanto basados en la misma muestra fisiológica de sustancia fisiológica. En otras palabras, la primera estructura sensora y la segunda estructura sensora pueden disponerse en una relación espacial cercana tal que los mismos eductos y/o productos de la misma reacción bioquímica tienen simultáneamente una influencia tanto en la medición basada en luminiscencia como en la medición electroquímica. Por lo tanto, las realizaciones ejemplares permiten suprimir eficazmente artefactos que resultan convencionalmente del uso de diferentes volúmenes de material de muestras para diferentes mediciones de la sustancia fisiológica en diferentes localizaciones. Por lo tanto, la comparabilidad de las mediciones así como el resultado de la evaluación común pueden mejorarse significativamente.

Más específicamente una realización ejemplar de la invención permite la fabricación de un mecanismo sensor que proporciona redundancia ortogonal por la combinación de dos tecnologías sensoras en el mismo mecanismo sensor: un sensor electroquímico para detectar una sustancia fisiológica tal como glucosa, aprovechando dicho sensor electroquímico una capa de cobertura que puede formarse como una barrera de difusión para la sustancia fisiológica y detecta eléctricamente el nivel de glucosa por un electrodo introducido entre la capa de cobertura; y un sensor basado en luminiscencia, tal como un sensor de glucosa basado en fluorescencia, que puede realizarse implementando una sustancia de luminiscencia, tal como un colorante fluorescente, en la capa de cobertura. En consecuencia, la conversión de la misma sustancia fisiológica (tal como glucosa) puede leerse electroquímicamente en el electrodo así como ópticamente por inspección de la sustancia de luminiscencia de la capa de cobertura. Por dichas realizaciones, es posible leer el mismo sensor ópticamente así como electroquímicamente. El consumo de área de dicho mecanismo sensor es muy pequeño (por ejemplo puede reducirse en comparación con dos sensores separados en un factor de dos), aprovechando al mismo tiempo las ventajas de una medición redundante ortogonalmente.

A continuación, se explicarán realizaciones ejemplares adicionales del mecanismo sensor, el sistema de monitorización, el método para detectar una sustancia fisiológica en un material corporal y el método para fabricar un mecanismo sensor.

En una realización, tanto la primera estructura sensora como la segunda estructura sensora se configuran para detectar glucosa como la sustancia fisiológica. Dicha monitorización de glucosa puede realizarse en un fluido corporal (tal como sangre o líquido intersticial), en material corporal sólido (tal como tejido adiposo subcutáneo), etc., como el material corporal. Por ejemplo, una reacción química usada como base para la detección basada en electroquímica y luminiscencia es:



La enzima glucosa oxidasa (GOx) es por lo tanto una oxidorreductasa que cataliza la oxidación de glucosa a peróxido de hidrógeno y D-glucono- δ -lactona.

La detección electroquímica de glucosa como sustancia fisiológica puede realizarse midiendo un cambio de las propiedades eléctricas (tal como un cambio en la intensidad de corriente o una tensión) de un electrodo de la primera estructura sensora como resultado de la oxidación del peróxido de hidrógeno generado por la reacción anterior. Por ejemplo, la intensidad de corriente en los electrodos se considera dependiente de la concentración de peróxido de hidrógeno producida por la reacción anterior.

La detección basada en luminiscencia de glucosa como sustancia fisiológica puede realizarse por medición del cambio de la presión de oxígeno parcial en la segunda estructura sensora, ya que la presión de oxígeno en la segunda estructura sensora influye en las propiedades de luminiscencia de una sustancia luminiscente en la segunda estructura sensora. Por ejemplo, un colorante fluorescente como sustancia luminiscente puede tener propiedades ópticas (con respecto a absorción de radiación electromagnética y reemisión de otra radiación electromagnética después de la absorción) que dependen de la concentración de oxígeno circundante. El oxígeno, a su vez, es consumido por la reacción química anterior en una cantidad que corresponde a la concentración de glucosa. Por lo tanto, un cambio de las propiedades ópticas en la segunda estructura sensora es una identificación del nivel de glucosa presente en el material corporal.

Con respecto a la monitorización de glucosa, la biocompatibilidad del mecanismo sensor en la ruta de mediciones ópticas puede aumentarse adicionalmente, ya que el sensor electroquímico promueve provechosamente una descomposición del peróxido de hidrógeno generado tras una reacción de oxidación de la glucosa.

5 Aunque la monitorización de glucosa es una aplicación importante de un mecanismo sensor de acuerdo con una realización ejemplar, debería mencionarse que la detección de otras sustancias biológicas también es posible de acuerdo con otras realizaciones. Por ejemplo, el nivel de lactato en un material corporal puede medirse, en el que puede usarse una enzima adecuada para catalizar una reacción correspondiente, como conocen los expertos en la materia.

10 En una realización, el sustrato comprende un papel metálico (tal como una lámina) y/o un tubo (tal como una estructura cilíndrica hueca). Ya que la primera estructura sensora y la segunda estructura sensora pueden formarse aplicando (por ejemplo depositando) capas de material apropiado sobre el sustrato, básicamente puede usarse cualquier sustrato como soporte para dichas estructuras sensoras basadas en capas. Cuando se aplican dichas
15 capas de estructuras sensoras directamente en un tubo, el tubo en sí mismo puede a su vez configurarse como un catéter para inserción en el objeto fisiológico. Cuando se forma la estructura sensora en una lámina, esta lámina puede a su vez unirse a un soporte (tal como un tubo) para realizar la medición doble en el soporte. Por ejemplo, dicho soporte puede ser de nuevo un catéter.

20 En una realización, al menos una de la primera estructura sensora y la segunda estructura sensora se configura como al menos una capa formada en y/o sobre y/o por encima del sustrato. Configurando el mecanismo sensor como una capa o una secuencia de capas sobre el sustrato de soporte, se obtiene una estructura altamente compacta que es adecuada para implantación en el sujeto fisiológico. Seleccionando el orden de la aplicación de las capas, es posible adaptar el mecanismo sensor para que sea particularmente sensible en combinación con
25 componentes externos adicionales opcionalmente usados, tales como un emisor óptico y un detector óptico y/o un emisor eléctrico y un detector eléctrico.

En una realización, la primera estructura sensora comprende un electrodo (por ejemplo hecho de uno o más metales tales como oro o platino, u óxidos metálicos tales como óxidos de hierro, óxidos de rutenio y óxidos de manganeso)
30 y una enzima (que puede catalizar una reacción química que implica detectar la sustancia fisiológica, por ejemplo glucosa oxidasa cuando se detecta glucosa como sustancia fisiológica) incluida en una estructura que comprende enzima (que puede, a su vez, comprender una matriz en la que se incluye la enzima). En una realización, el electrodo puede configurarse para detectar un producto (tal como peróxido de hidrógeno en caso de monitorización de glucosa) de una reacción química catalizada por enzima entre la sustancia fisiológica y una sustancia de educto
35 adicional (que también puede indicarse como un reactivo o una sustancia de partida, tal como oxígeno en el caso de monitorización de glucosa). Mediante dicho electrodo, una señal eléctrica tal como una corriente eléctrica puede medirse cuando el producto de reacción se oxida en el electrodo.

En una realización, la segunda estructura sensora comprende una sustancia luminiscente (por ejemplo una
40 sustancia fluorescente tal como una porfirina) que tiene propiedades luminiscentes que cambian tras el cambio de una cantidad de un educto (tal como oxígeno en el caso de monitorización de glucosa) de una reacción química entre la sustancia fisiológica (tal como glucosa) y el educto. Por ejemplo, cuando una reacción de glucosa-oxígeno consume oxígeno, la reducción de la presión parcial de oxígeno puede detectarse, ya que esta también cambiará las propiedades fluorescentes de un agente fluorescente que interaccione con el oxígeno. La reducción de la presión de
45 oxígeno debida al consumo por una reacción de glucosa-oxígeno permite obtener información con respecto a la concentración de glucosa. Por lo tanto la segunda estructura sensora puede configurarse para detectar la sustancia fisiológica por una detección fluorescente como la detección de luminiscencia. De acuerdo con la invención, el electrodo se dispone directamente sobre el sustrato, la sustancia luminiscente se dispone en una parte superficial del mecanismo sensor en contacto directo con el material corporal y la enzima se dispone en una sección enzimática
50 (tal como una capa enzimática) entre el electrodo y la sustancia luminiscente. En dicha realización, la sustancia fisiológica puede ser capaz de pasar la capa que aloja la sustancia luminiscente en la que también está presente un educto adicional (tal como oxígeno en el caso de monitorización de glucosa) para una reacción de sustancia fisiológica-educto. En la capa superficial, se produce interacción entre la sustancia luminiscente y un educto. Esta puede detectarse ópticamente dirigiendo la radiación electromagnética a la capa superficial y detectando la
55 respuesta luminiscente. La disposición de la sustancia luminiscente en la capa superficial del mecanismo sensor es por lo tanto ventajosa para realizar la medición óptica con alta precisión. La sustancia fisiológica que ha pasado por la capa superficial entra en interacción con la capa enzimática por debajo donde se produce la reacción de educto-sustancia fisiológica catalizada real. El producto de esta reacción ya está por tanto en una relación espacial estrecha con el electrodo por debajo de la capa enzimática de modo que se permite una detección electroquímica altamente
60 sensible del producto realizando una medición eléctrica. La reacción en la capa enzimática consume un educto (oxígeno en el caso de monitorización de glucosa). El cambio en la concentración de educto conduce a un cambio en las propiedades ópticas de la sustancia luminiscente en la capa superficial que puede detectarse ópticamente dirigiendo la radiación electromagnética a la capa superficial y detectando la respuesta luminiscente. Por lo tanto, el mecanismo descrito de los componentes individuales de las estructuras sensoras posibilita una medición
65 ortogonalmente redundante extremadamente compacta y precisa del nivel de la sustancia fisiológica, o de otras propiedades de la misma.

En una realización, la parte superficial es permeable (totalmente o en un grado limitado) a la sustancia fisiológica.

Por ejemplo, la parte superficial puede formarse como una membrana permeable en la que se incluye la sustancia luminiscente (tal como partículas luminiscentes).

5 En una realización, la estructura que comprende enzimas (tal como una capa enzimática por debajo de la capa con la sustancia luminiscente) es permeable para el producto. Cuando la sección enzimática es permeable para el producto, el producto puede difundirse hacia el electrodo, por ejemplo directamente debajo de la estructura que comprende enzimas, para realizar la detección electroquímica.

10 En una realización, la parte superficial es impermeable para la enzima. Tomando esta medida, se evita que la enzima se difunda fuera de la capa enzimática al material corporal. Al mismo tiempo, la parte superficial puede ser permeable para la sustancia fisiológica para poner esta última en interacción con la enzima.

15 En una realización al menos una parte de la primera estructura sensora y al menos una parte de la segunda estructura sensora se integran en un cuerpo físico común (tal como una capa o secuencia de capas común) de modo que se produzcan tanto un acontecimiento sensor detectable por la primera estructura sensora como un acontecimiento sensor detectable por la segunda estructura sensora dentro del cuerpo físico común. Por un lado, se obtiene la ventaja de que el volumen requerido para o el consumo de espacio del mecanismo sensor es extremadamente pequeño, de modo que puede implantarse convenientemente en un sujeto fisiológico tal como un paciente humano. Por otro lado, sin embargo esto tiene la ventaja adicional de que el volumen espacial en el que tiene lugar la detección electroquímica y el volumen espacial en el que tiene lugar la detección óptica, solapan en gran medida o pueden incluso ser idénticos, de modo que los resultados de sensor de ambas mediciones complementarias son directamente comparables y por lo tanto proporcionan resultados significativos. Por lo tanto, pueden suprimirse eficazmente artefactos resultantes del hecho de que se realizan mediciones en diferentes partes del material corporal.

25 En una realización, la primera estructura sensora, la segunda estructura sensora y el sustrato se forman como una estructura inseparable integral. Por lo tanto, es fácil para un usuario operar el mecanismo sensor, ya que solamente debe manipularse una única pieza, tal como un catéter con el mecanismo sensor en la misma.

30 En una realización, la segunda estructura sensora se forma en la primera estructura sensora de modo que esta última separa el sustrato con respecto a la segunda estructura sensora. En otras palabras, la primera estructura sensora (tal como una o más primeras capas sensoras) puede intercalarse entre el sustrato y la segunda estructura sensora (tal como una o más segundas capas sensoras). Por esta configuración espacial, la medición óptica puede realizarse en una parte superficial del mecanismo sensor que simplifica la excitación óptica y hace la detección óptica más precisa. Por otro lado, la detección electroquímica puede realizarse por debajo de la superficie del mecanismo sensor de modo que no se vea influida negativamente por una interacción directa entre el material corporal y un electrodo de detección.

40 En una realización, el catéter puede estar hecho de un material plástico que puede ser permeable o impermeable.

45 En una realización, el catéter es un tubo de catéter, en el que el mecanismo sensor se dispone circunferencialmente en una posición próxima (es decir en o cerca de un extremo del tubo del catéter enfrente de o dirigido hacia el sujeto fisiológico) del tubo de catéter. Particularmente, el mecanismo sensor puede proporcionarse como una estructura anular que se extiende alrededor de un perímetro en o cerca de un extremo próximo del tubo de catéter. Como alternativa es posible también que el mecanismo sensor se proporcione como una lámina (tal como una tira) adherida a o depositada en el catéter. Localizando el mecanismo sensor en una posición próxima del tubo de catéter, este está en una posición en la que la interacción con el material corporal no se ve influida negativamente por efectos que pueden producirse cerca de una superficie del sujeto fisiológico.

50 En una realización, el sistema de monitorización comprende una unidad de alimentación configurada para suministrar una sustancia fisiológicamente activa (por ejemplo en forma de un fluido), particularmente una medicación tal como insulina, al sujeto fisiológico (tal como un ser humano o un animal) en una cantidad que depende de un resultado de la unidad de evaluación. A la vista de la alta precisión de la medición doble redundante del nivel de la sustancia fisiológica por el mecanismo sensor de acuerdo con una realización ejemplar, el resultado de la medición es suficientemente preciso para basar un aporte cuantitativo de una sustancia fisiológicamente activa (para influir en un estado fisiológico del sujeto fisiológico) al sujeto fisiológico (particularmente al material corporal) de acuerdo con los resultados de medición. Por ejemplo, cuando el nivel de glucosa se ha determinado electroquímicamente y ópticamente, puede calcularse una cantidad de insulina para proporcionar al sujeto fisiológico para compensar un cambio no deseado del nivel de glucosa o desviación del nivel de glucosa de un valor diana basándose en los resultados de medición y puede suministrarse al sujeto fisiológico por la unidad de alimentación.

60 La unidad de alimentación puede comprender una bomba que está controlada por la unidad de evaluación. La bomba puede administrar, bajo el control de la unidad de evaluación, una cantidad de sustancia fisiológicamente activa que puede ajustarse ajustando el rendimiento de la bomba.

En una realización, la unidad de alimentación se configura para proporcionar la sustancia fisiológicamente activa al sujeto fisiológico mediante una sección permeable del catéter. En una realización, se forma un agujero pasante en el catéter, por ejemplo en un extremo próximo de un catéter tubular (por ejemplo en una cara de brida del mismo). En otra realización, el material de la pared del catéter puede configurarse, parcialmente o completamente, como una membrana permeable o como una malla de filamentos a través de los que puede difundirse o empujarse la sustancia fisiológicamente activa. También es posible que la pared del catéter esté al menos parcialmente ranurada de modo que la sustancia fisiológicamente activa puede aplicarse a la materia corporal a través de una o más ranuras. Por lo tanto, puede proporcionarse un sistema compacto de monitorización del nivel de la sustancia fisiológica y de suministro de una sustancia fisiológicamente activa en una cantidad correspondiente al resultado de la monitorización.

En una realización, el sistema de monitorización comprende una estructura de alimentación de señal eléctricamente conductora (tal como un primer cable) configurada para transmitir una señal de estímulo eléctrico a la primera estructura sensora, y una estructura de detección eléctricamente conductora (tal como un segundo cable) configurada para transmitir una señal de detección eléctrica a la unidad de evaluación. La señal de detección eléctrica puede generarse o modificarse en la primera estructura sensora en respuesta a la señal de estímulo eléctrico tras la interacción del mecanismo sensor con la sustancia fisiológica. Por ejemplo, puede aplicarse una tensión eléctrica a la estructura de alimentación de señal eléctricamente conductora y posteriormente a un electrodo de medición de la primera estructura sensora (particularmente puede aplicarse entre la estructura de alimentación de señal eléctricamente conductora y la estructura de detección eléctricamente conductora), y puede detectarse una intensidad de corriente resultante mediante la estructura de detección eléctricamente conductora. Dicha corriente está influida característicamente por el nivel presente de la sustancia fisiológicamente activa cuando un producto de una reacción química que consume la sustancia fisiológica se oxida en el electrodo que induce una corriente eléctrica al electrodo.

En una realización, al menos una de la estructura de alimentación de señal eléctricamente conductora y la estructura de detección eléctricamente conductora se acopla al menos parcialmente en y/o se integra dentro de una pared del catéter. Por ejemplo, puede guiarse una estructura de cable correspondiente a lo largo de una superficie interna y/o a lo largo de una superficie externa del tubo de catéter (por ejemplo a lo largo de una dirección axial del mismo) y/o puede integrarse dentro de la pared de dicho tubo de catéter. Dicha estructura de cable puede adherirse a la pared del catéter o puede metalizarse por bombardeo en una superficie del tubo de catéter (por ejemplo con un grosor de 10 nm a 100 nm). Opcionalmente, la estructura de cable puede estar eléctricamente aislada.

En una realización, el sistema de monitorización comprende una fuente de radiación electromagnética (tal como una fuente de luz) configurada para transmitir radiación electromagnética primaria a la segunda estructura sensora, y un detector de radiación electromagnética (tal como un detector de luz) configurado para detectar radiación electromagnética secundaria generada en la segunda estructura sensora (por ejemplo por fluorescencia) en respuesta a la radiación electromagnética primaria tras interacción con la sustancia fisiológica y configurado para transmitir una señal de detección correspondiente a la unidad de evaluación (que también puede estar configurada como una unidad de control para controlar la operación del sistema de monitorización completo). Dicha fuente de radiación electromagnética puede ser una radiación electromagnética irradiante de fotodiodos/diodo emisor de luz (LED) en un intervalo de longitud de onda apropiado para excitar material fluorescente del agente luminiscente en la segunda estructura sensora. Por ejemplo, dicho LED puede emitir radiación electromagnética en un intervalo entre 600 nm y 800 nm. En respuesta a la absorción de esta radiación electromagnética, el agente luminiscente emitirá una radiación electromagnética secundaria que tiene una longitud de onda más larga, por ejemplo en un intervalo entre más de 600 nm y 900 nm. El detector de radiación electromagnética puede configurarse para detectar radiación electromagnética en este intervalo de longitud de onda y puede por ejemplo configurarse como un fotodetector/fotodiodo.

En una realización, el sistema de monitorización comprende un cuerpo de soporte (tal como una placa de plástico) para localizar fuera del sujeto fisiológico y acoplar la fuente de radiación electromagnética y el detector de radiación electromagnética. Dicho cuerpo de soporte puede unirse a una superficie tal como la piel del material corporal/sujeto fisiológico, es decir, en relación espacial estrecha con el catéter insertado en el sujeto fisiológico. Por lo tanto, se permite una interacción entre la óptica dentro del cuerpo de soporte por un lado y la segunda estructura sensora implantada en el sujeto fisiológico. Por ejemplo, el cuerpo de soporte puede ser una estructura de plástico ligera. En el cuerpo de soporte, también pueden estar integrados componentes adicionales tales como la unidad de evaluación.

En una realización, el catéter (que puede implantarse al menos parcialmente en el objeto fisiológico) con el mecanismo sensor por un lado y el cuerpo de soporte (que puede unirse con una superficie externa del objeto fisiológico) con la fuente de radiación electromagnética y el detector de radiación electromagnética por otro lado pueden alinearse entre sí de tal manera que la radiación electromagnética primaria se propague desde el cuerpo de soporte a través del material corporal hacia la segunda estructura sensora para generar la radiación electromagnética secundaria que, a su vez, se propaga de vuelta a la segunda estructura sensora a través del material corporal hacia el cuerpo de soporte.

- 5 En una realización, el sistema de monitorización comprende una aguja de inserción configurada para ser insertable selectivamente en el catéter para insertar, a su vez, el catéter en el sujeto fisiológico, o ser retraíble fuera del catéter y fuera del sujeto fisiológico después de la inserción del catéter en el sujeto fisiológico. Para implementar el catéter en el sujeto fisiológico, la aguja dentro del lumen del catéter y el catéter en sí mismo pueden ambos insertarse en el sujeto fisiológico, en el que una punta afilada o lanceta de la aguja puede simplificar la inserción. Después de la inserción, la aguja puede retraerse del catéter de modo que el catéter solo puede permanecer dentro del sujeto fisiológico de modo que el lumen puede usarse después para otros fines, por ejemplo para conducir una sustancia fisiológicamente activa al material corporal.
- 10 En una realización alternativa, el sistema de monitorización comprende una aguja de inserción hueca configurada de modo que el catéter se pueda insertar selectivamente en la aguja de inserción para insertar el catéter en el sujeto fisiológico y que la aguja de inserción sea retraíble en relación con el catéter después de la inserción de catéter en el sujeto fisiológico. De acuerdo con esta realización, el catéter se recibe en un lumen interior de la aguja (que puede por lo tanto moldearse como un cuerpo hueco, por ejemplo tubular) para implantar en el cuerpo fisiológico. Después de la implantación, la aguja puede después retirarse retrayéndola en relación con el catéter, de modo que solo el catéter permanezca en el cuerpo fisiológico. Esto tiene la ventaja de que la aguja actúa como una protección circunferencial del catéter durante la implantación.
- 15 De acuerdo con una realización ejemplar en la invención, se usa un mecanismo sensor, un catéter o un sistema de monitorización que tiene los elementos anteriormente mencionados para medir al menos un parámetro fisiológico (tal como una concentración) de la sustancia fisiológica en el sujeto fisiológico (o como alternativa puede usarse para aplicaciones *in vitro*). La expresión "parámetro fisiológico" puede indicar particularmente cualquier parámetro que esté relacionado con la fisiología de un organismo vivo, por ejemplo el metabolismo, etc. Dicho parámetro fisiológico puede ser el valor de la concentración de la sustancia fisiológica.
- 20 Los aspectos definidos anteriormente y aspectos adicionales de la invención resultan evidentes a partir de los ejemplos de la realización para describir en lo sucesivo en el presente documento y se explican en referencia a estos ejemplos de realización.
- 25 La invención se describirá en más detalle en lo sucesivo en el presente documento en referencia a ejemplos de realización pero a los que no se limita la invención.
- 30 La Figura 1 muestra un sistema de monitorización para monitorizar una sustancia fisiológica en un sujeto fisiológico de acuerdo con una realización ejemplar de la invención.
- 35 De la Figura 2 a la Figura 7 se muestran vistas en sección transversal de mecanismos sensores para detectar una sustancia fisiológica en un material corporal.
- La Figura 8 muestra un sistema de monitorización para monitorizar una sustancia fisiológica en un sujeto fisiológico de acuerdo con otra realización ejemplar de la invención.
- 40 La ilustración en el dibujo es esquemática. En diferentes dibujos, se proporcionan elementos similares o idénticos con las mismas señales de referencia.
- 45 La Figura 1 muestra un sistema de monitorización 150 para monitorizar la glucosa como una sustancia fisiológica en un ser humano como un sujeto fisiológico 106 de acuerdo con una realización ejemplar de la invención.
- 50 El sistema de monitorización 150 comprende un catéter de plástico tubular 108 con una pared lateral impermeable que encierra un lumen 114 para proporcionar un fluido (véase flechas 172) bombeado a través del lumen 114 al material corporal 102 mediante una apertura del catéter 108 en una cara de brida próxima. Un extremo próximo del catéter 108 tiene una cara de brida abierta por la cual puede transferirse un fluido guiado a través del lumen 114 del catéter 108 al tejido adiposo subcutáneo como el material corporal 102. Por lo tanto, el catéter 108 se implanta por la presente en el material corporal 102. El material corporal 102 también comprende una cierta concentración de glucosa como sustancia fisiológica. A través del extremo abierto del catéter 108, puede suministrarse una medicación tal como insulina, como el fluido mencionado anteriormente, al material corporal 102 en una cantidad definida.
- 55 Se forma un mecanismo sensor 100 de acuerdo con una realización ejemplar, que se explicará posteriormente en más detalle, como una parte integral del catéter 108 y se moldea como un anillo que rodea una circunferencia externa que rodea al catéter 108 cerca del extremo próximo del mismo. Una superficie externa del mecanismo sensor 100 está por lo tanto en contacto directo y en intercambio fluido con el material corporal 102. Mediante el mecanismo sensor 100, el presente nivel de glucosa en el material corporal 102 puede detectarse con precisión mediante una medición doble ortogonalmente redundante. En la presente realización, la pared del catéter 108 actúa como un sustrato 104 del mecanismo sensor 100, de modo que una primera estructura sensora (compárese el número de referencia 202 en la Figura 2) y una segunda estructura sensora (compárese el número de referencia 204 en la Figura 2) puede formarse o aplicarse en el sustrato 104.
- 60
- 65

Una unidad de evaluación 110, que también puede indicarse como una unidad de control y que puede realizarse como un microprocesador o una unidad de control central, CPU, se configura para evaluar en sensor común señales de una medición electroquímica y de una medición de fluorescencia realizada por el mecanismo sensor 100. Por lo tanto, se considera que las diferentes mediciones individuales de una arquitectura de medición doble ortogonalmente redundante (por ejemplo se promedian, se comparan, etc.) aumentan la precisión de un resultado sensor general del sistema de monitorización 150. La unidad de evaluación 110 usa el resultado de la determinación del nivel de glucosa en el material corporal 102 para determinar qué cantidad de insulina debería administrarse al material corporal 102 para ajustar el nivel de glucosa para asumir un valor diana. La unidad de evaluación 110 envía después una señal de control a una bomba de fluido 112 para suministrar una cantidad predefinida de insulina de un depósito de insulina 160 al lumen 114 del catéter 108 y de ahí al material corporal 102. En vista de la alta precisión de la medición redundante complementaria del nivel de glucosa por el mecanismo sensor 100, el resultado de la determinación del nivel de glucosa puede tomarse como la base del cálculo de un nivel de aporte de insulina apropiado.

La Figura 2 muestra una vista en sección transversal ampliada del mecanismo sensor 100 del sistema de monitorización 150 de acuerdo con la Figura 1. El mecanismo sensor 100 para detectar el nivel de glucosa en el material corporal 102 comprende, como sustrato 104 para las estructuras sensoras descritas posteriormente, una sección anular del catéter 108. Como alternativa, es posible proporcionar un sustrato 104 de tipo lámina o tubular separado para conectar con el catéter 108 deslizando, adhiriendo, etc., como base para la deposición o formación de las estructuras sensoras, como se describe posteriormente.

Como puede tomarse a partir de la Figura 2, se forma una primera estructura sensora 202 que se configura para detectar la sustancia fisiológica electroquímicamente y se localiza directamente sobre el sustrato 104. Sobre la primera estructura sensora 202, conectada por lo tanto indirectamente pero también formada integralmente con el sustrato 104, se proporciona una segunda estructura sensora 204 que se configura para detectar la sustancia fisiológica por una detección basada en fluorescencia. En la realización mostrada, tanto la primera estructura sensora 202 como la segunda estructura sensora 204 se proporcionan como capa o capas o secuencia de capas en el sustrato (104), formando de este modo una pila de capas integral. En consecuencia, el mecanismo sensor 100 puede formarse de una manera compacta.

La primera estructura sensora 202 comprende un electrodo 206 que puede estar hecho de oro y que se deposita directamente en el sustrato 104. El electrodo 206 puede formarse sobre el sustrato plástico 104 por metalizado por bombardeo. Puede tener un grosor de, por ejemplo, 50 nm. Se deposita una capa enzimática 216 que comprende una enzima 208, que en la presente realización comprende o consiste en glucosa oxidasa, en el electrodo 206. El electrodo 206 en combinación con la capa enzimática 216 forma la primera estructura sensora 202.

Un colorante fluorescente 212, por ejemplo benzoporfirina, se incluye en una membrana permeable 222 para formar de este modo la segunda estructura sensora 204. La membrana permeable 222 tiene la función de proteger las partículas enzimáticas 208 en la capa enzimática 216 y limitar o controlar el acceso de glucosa al mecanismo sensor 100. Una superficie superior de la segunda estructura sensora 204 forma una superficie externa 210 del mecanismo sensor 100, es decir que se expone al material corporal 102. En una realización, el colorante fluorescente 212 puede disolverse en material (tal como un precursor) que forma posteriormente la membrana permeable 222 curando o endureciendo. Como alternativa, es posible dispersar partículas del colorante fluorescente 212 en un precursor de la membrana permeable 222. Esta mezcla puede después aplicarse a la primera estructura sensora 202 por recubrimiento por pulverización, recubrimiento por inmersión, dosificación, etc. El material de la membrana permeable 222 puede ser un hidrogel y/o un polímero, ambos disueltos en un disolvente apropiado. El disolvente puede después evaporarse de modo que la membrana permeable 222 con el colorante fluorescente incluido 212 permanezca sobre la primera estructura sensora 202 para constituir de este modo la segunda estructura sensora 204.

Por medio de la configuración descrita del mecanismo sensor 100 es posible realizar dos mediciones del nivel de glucosa dentro del material corporal 102, basándose dichas mediciones en diferentes principios de detección y que proporcionan por lo tanto información independiente pero se realizan no obstante en la misma muestra fluida, es decir una parte del material corporal 102 que se difunde a y a través de la membrana permeable 222, para interactuar de este modo con la primera estructura sensora 202 y la segunda estructura sensora 204.

Como se indica visualmente en la Figura 2, la primera estructura sensora electroquímica 202 se constituye por el electrodo 206 y la estructura que comprende enzimas 216. Como se indica visualmente en la Figura 2 también, la segunda estructura sensora optoquímica 204 está constituida por la estructura que comprende el agente luminiscente 212 y la estructura que comprende enzimas 216.

La reacción enzimática usada como base de la detección electroquímica y para la detección basada en fluorescencia es:



Como se indica esquemáticamente en la Figura 2, la glucosa ("G") como la sustancia fisiológica para detectar se difunde desde el material corporal 102 a través de la membrana permeable 222 del mecanismo sensor 100 a la capa superior de la primera estructura sensora 202, es decir, la capa enzimática 216. En la capa enzimática 216, la reacción química mencionada tiene lugar en una cantidad considerable gracias al efecto catalizador de la glucosa oxidasa como enzima 208 que está presente en la capa enzimática 216. Como resultado o producto de esta reacción química, se genera peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que tiene el efecto de desencadenar una oxidación pronunciada de una parte superficial del electrodo 206. Por lo tanto, el valor de la resistencia óhmica/impedancia del electrodo 206 se modifica característicamente de acuerdo con el nivel de glucosa en el material corporal 102, ya que el nivel de glucosa tiene una fuerte influencia en la cantidad de peróxido de hidrógeno producida. El cambio correspondiente en las propiedades eléctricas del electrodo 206 puede detectarse basándose en la detección electroquímica anteriormente mencionada.

Como puede observarse a partir de la ecuación anterior, la reacción química mencionada también consume oxígeno (" O_2 ") y produce glucosa oxidada ("GO"). La reducción del nivel de oxígeno en la capa enzimática 206 y en su entorno, por lo tanto también en la capa que forma la segunda estructura sensora 204, tiene una influencia en todos los procesos dependientes de la presión de oxígeno parcial local. En consecuencia, también las propiedades fluorescentes del colorante fluorescente 212 en la segunda estructura sensora 204 están influidas por este consumo de oxígeno relacionado con el nivel de glucosa. Esto puede detectarse ópticamente, como se describe posteriormente.

Ya que la primera estructura sensora 202 y la segunda estructura sensora 204 están integradas en el mismo cuerpo físico, es decir, un anillo que rodea al catéter 108, un acontecimiento sensor detectado por la primera estructura sensora 202 y un acontecimiento sensor detectado en la segunda estructura sensora 204 aparecen ambos dentro de un cuerpo físico e inseparable, común, y en el contexto de la misma reacción química. Por lo tanto, los resultados de medición de la primera estructura sensora 202 y de la segunda estructura sensora 204 son directamente comparables, pero se basan no obstante en diferentes principios y efectos físicos, proporcionando de este modo información complementaria u ortogonal.

De vuelta a la Figura 1, el sistema de monitorización 150 comprende además una estructura de alimentación de señal eléctricamente conductora 120 en forma de un cable eléctricamente conductor que está conectado entre el electrodo 206 y la unidad de evaluación 110 para transmitir una señal eléctrica primaria como un estímulo al electrodo 206 de la primera estructura sensora 202. Una estructura de detección eléctricamente conductora 122, realizada en el presente documento también como un cable eléctricamente conductor, se conecta para conducir corriente desde el electrodo 206 a la unidad de evaluación 110. Por lo tanto, puede aportarse a la unidad de evaluación 110 una señal eléctrica secundaria que se genera en el electrodo 206 en respuesta a la aplicación de la señal eléctrica primaria después de la interacción entre la sustancia fisiológica y el mecanismo sensor 100. Por lo tanto, el cambio de la resistencia óhmica/impedancia del electrodo 206 que se oxida por el producto de reacción peróxido de hidrógeno puede detectarse midiendo una intensidad de corriente a través del electrodo 206 en respuesta a la aplicación de un estímulo eléctrico. La estructura de aporte de señal eléctricamente conductora 120 y la estructura de detección eléctricamente conductora 122 se realizan en la Figura 1 como estructuras de cables alineadas en paralelo entre sí y con respecto a un eje longitudinal del catéter 108.

En lo que respecta a la medición óptica, se proporciona una fuente de radiación electromagnética 124 realizada como un fotodiodo o diodo emisor de luz (LED) para transmitir radiación electromagnética primaria 126 a la segunda estructura sensora 204. Cuando la radiación electromagnética está en el intervalo de longitud de onda entre 600 nm y 800 nm, excita el colorante fluorescente 212 de la segunda estructura sensora 204. En respuesta a esta excitación, el colorante fluorescente 212 vuelve a admitir radiación electromagnética secundaria que tiene una longitud de onda mayor en comparación con la radiación electromagnética primaria, por ejemplo en un intervalo entre más de 600 nm y 900 nm. Un detector de radiación electromagnética 128, que puede realizarse como un fotodiodo, se dispone para medir la radiación electromagnética secundaria. Ya que el educto de la reducción química anteriormente mencionada, es decir oxígeno, se consume en una cantidad que depende del nivel de glucosa en el material corporal 102, y ya que la presencia de oxígeno tiene una influencia en las características del colorante fluorescente 212, el cambio en la radiación electromagnética secundaria detectada por el detector electromagnético 128 es una identificación del nivel de glucosa. La señal se suministra a la unidad de evaluación 110 que puede producir en consecuencia un resultado de la medición óptica/de luminiscencia.

Tanto la fuente de radiación electromagnética 124 como el detector de radiación electromagnética 128 se localizan dentro de un cuerpo de soporte 132 de plástico que se localiza fuera del cuerpo fisiológico 106, particularmente en una piel del material corporal 102. El cuerpo de soporte 132 también puede comprender elementos de agarre 152 para simplificar la manipulación del cuerpo de soporte 132 por un usuario.

La unidad de evaluación 110 puede después determinar un valor real del nivel de glucosa en el material corporal 102 combinando los resultados de medición de la detección electroquímica así como de la detección óptica. Por ejemplo, puede calcularse un promedio aritmético. Si la desviación del promedio aritmético de los resultados de medición individuales se hace mayor que un valor umbral predefinido, la unidad de evaluación 110 puede determinar que el

resultado de medición es dudoso. Si uno de los dos valores de medición es excesivamente pequeño o grande, la unidad de evaluación 110 puede usar solamente el otro valor razonable y puede indicar este a un usuario.

Un acontecimiento desencadenado por la unidad de evaluación 110 después de haber realizado la medición puede ser presentar el resultado en una unidad de visualización (no mostrada) del sistema de monitorización 150. Otro resultado puede ser la producción de una señal de advertencia (por ejemplo una señal de advertencia óptica y/o una acústica) que indica que el resultado de la medición no es fiable. Además, la cantidad de insulina para administrar al material corporal 102 puede calcularse dependiendo del nivel de glucosa determinado, y la unidad de alimentación 112 puede controlarse en consecuencia.

Puede enviarse una señal de control correspondiente desde la unidad de evaluación 110 a la bomba 112. La bomba 112 puede conectarse de forma fluida con el catéter 108 mediante un tubo o una manguera 174 (que puede tener por ejemplo una longitud de entre 60 cm y 120 cm). La bomba 112 puede portarse en un bolsillo de los pantalones que viste el usuario. Como alternativa, la bomba 112 puede también integrarse en el cuerpo de soporte 102 (no mostrado). Es posible que la bomba 112 sea una bomba de parche para adherir a la piel 158 del sujeto fisiológico 106.

La Figura 1 muestra además una aguja de inserción 132, hecha de un material metálico y que tiene una punta afilada 156. La aguja de inserción 132 puede insertarse en el lumen 114 del catéter tubular 108 cuando este último debe implantarse o insertarse en el objeto fisiológico 106. Después de la inserción, la aguja de inserción 132 ya no es necesaria y puede retraerse del catéter 108. De acuerdo con la Figura 1, un diámetro externo d de la aguja 132 es ligeramente más pequeño que un diámetro externo D del catéter 100.

Debería mencionarse que la orientación inclinada del catéter 108 con respecto a una superficie o piel 158 del sujeto fisiológico 102 es solamente ejemplar, y que también son posibles otras orientaciones.

La Figura 3 muestra un mecanismo sensor 100 para detectar glucosa como una sustancia fisiológica en tejido adiposo subcutáneo como un material corporal que no forma parte de la invención. La realización de la Figura 3 difiere de la realización de la Figura 2 en que la capa enzimática 216 y la capa de membrana permeable/colorante fluorescente 212 se combinan en una única capa común 300.

La Figura 4 muestra un mecanismo sensor 100 para detectar glucosa como una sustancia fisiológica en tejido adiposo subcutáneo como material corporal que no forma parte de la invención. La realización de la Figura 4 difiere de la realización de la Figura 3 porque la capa de membrana 222 se proporciona por separado de y por encima de la segunda estructura sensora 204 que tiene tanto las partículas de enzima 208 como el colorante fluorescente 212.

La Figura 5 muestra un mecanismo sensor 100 para detectar glucosa como una sustancia fisiológica en tejido adiposo subcutáneo como un material corporal de acuerdo con una realización ejemplar de la invención. La realización de la Figura 5 difiere de la realización de la Figura 4 en que las partículas de colorante fluorescente 212 se proporcionan en una capa superficial separada 500 por encima de la capa de membrana 222 que, a su vez, se localiza por encima de la capa enzimática 216.

La Figura 6 muestra un mecanismo sensor 100 para detectar glucosa como una sustancia fisiológica en tejido adiposo subcutáneo como un material corporal que no forma parte de la invención. La realización de la Figura 6 difiere de la realización de la Figura 5 en que las dos capas superiores se intercambian.

La Figura 7 muestra un mecanismo sensor 100 para detectar glucosa como una sustancia fisiológica en tejido adiposo subcutáneo como un material corporal que no forma parte de la invención. La realización de la Figura 7 difiere de la realización de la Figura 6 en que las dos capas entre el electrodo 206 y la capa de membrana 222 se intercambian.

La Figura 8 muestra un sistema de monitorización 150 para monitorizar glucosa como una sustancia fisiológica en un ser humano como sujeto fisiológico 106 de acuerdo con otra realización ejemplar de la invención.

La realización de la Figura 8 difiere de la realización en la Figura 1 sustancialmente en que el sistema de monitorización 150 comprende una aguja de inserción hueca 132 configurada de modo que el catéter 100 se pueda insertar selectivamente en la aguja de inserción 132 para insertar el catéter 100 en el sujeto fisiológico 106 y que la aguja de inserción 132 es retraíble en relación con el catéter 100 después de la inserción del catéter 100 en el sujeto fisiológico 106. De acuerdo con la Figura 8, el catéter 100 se recibe en un lumen interno 800 de la aguja 132 durante el procedimiento de implantación. Después de la implantación, la aguja 132 puede después retirarse retrayéndola en relación con el catéter 100 que permanece en el cuerpo fisiológico 102. En otras palabras, un diámetro externo L de la aguja 132 es aquí ligeramente mayor que un diámetro externo D del catéter 100.

Debería observarse que la expresión "que comprende" no excluye otros elementos o etapas y que "un" o "una" no excluye una pluralidad. Además los elementos descritos en asociación con diferentes realizaciones pueden combinarse.

Debería observarse también que las señales de referencia en las reivindicaciones no deberían interpretarse como limitantes del alcance de las reivindicaciones.

- 5 La implementación de la invención no se limita a las realizaciones preferidas mostradas en las figuras y descritas anteriormente. En su lugar, son posibles múltiples variantes que usan las soluciones mostradas y el principio de acuerdo con la invención incluso en el caso de realizaciones fundamentalmente diferentes.

REIVINDICACIONES

1. Un mecanismo sensor (100) para detectar información indicativa de una sustancia fisiológica en un material corporal (102) de un sujeto fisiológico (106), comprendiendo el mecanismo sensor (100):

5 un sustrato (104);

una primera estructura sensora (202) conectada con el sustrato (104) y que se configura para detectar la sustancia fisiológica electroquímicamente;

10 una segunda estructura sensora (204) conectada con el sustrato (104) y que se configura para detectar la sustancia fisiológica por una detección de luminiscencia,

en el que la primera estructura sensora (202) comprende un electrodo (206) y una estructura (216) que comprende una enzima (208), estando el electrodo (206) configurado para detectar eléctricamente un producto de una reacción química catalizada por enzima entre la sustancia fisiológica y una sustancia educto,

15 en el que la segunda estructura sensora (204) comprende una sustancia luminiscente (212) que tiene propiedades luminiscentes que cambian tras el cambio de una cantidad de un educto de una reacción química entre la sustancia fisiológica y el educto,

caracterizado por que

20 el electrodo (206) se dispone directamente sobre el sustrato (104), la sustancia luminiscente (212) se dispone en una parte superficial (210) del mecanismo sensor (100) en contacto directo con el material corporal (102) y la estructura (216) que comprende enzima (208) se dispone entre el electrodo (206) y la sustancia luminiscente (212).

2. El mecanismo sensor (100) de la reivindicación 1,

en el que el sustrato (104) comprende al menos uno de un papel metálico y un tubo; y/o

25 en el que al menos una de la primera estructura sensora (202) y la segunda estructura sensora (204) se configura como al menos una capa formada en y/o sobre y/o por encima del sustrato (104), en el que particularmente la primera estructura sensora (202) y la segunda estructura sensora (204) juntas constituyen una secuencia de capas en el sustrato (104).

3. El mecanismo sensor (100) de la reivindicación 1 o 2,

en el que la parte superficial (210) es permeable para la sustancia fisiológica; y/o

en el que la estructura (216) que comprende enzima (208) es permeable para el producto; y/o

en el que la parte superficial (210) es impermeable para la enzima (208).

35 4. El mecanismo sensor (100) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la segunda estructura sensora (204) comprende una membrana permeable en la que se incluye la sustancia luminiscente (212).

5. El mecanismo sensor (100) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

40 en el que la segunda estructura sensora (204) se configura para detectar la sustancia fisiológica por una detección de fosforescencia y/o por una detección fluorescente, como la detección de luminiscencia; y/o

en el que al menos una parte de la primera estructura sensora (202) y al menos una parte de la segunda estructura sensora (204) están integradas en un cuerpo físico común de modo que un acontecimiento sensor detectable por la primera estructura sensora (202) y un segundo acontecimiento detectable por la segunda estructura sensora (204) suceden ambos dentro del cuerpo físico común; y/o

45 en el que la primera estructura sensora (202), la segunda estructura sensora (204) y el sustrato (102) se forman como una estructura inseparable integral, particularmente como una pila de capas; y/o

en el que la segunda estructura sensora (204) se forma directamente sobre la primera estructura sensora (202) y la primera estructura sensora (202) se forma directamente sobre el sustrato (104) para separar de este modo el sustrato (104) con respecto a la segunda estructura sensora (204); y/o

50 en el que tanto la primera estructura sensora (202) como la segunda estructura sensora (204) se configuran para detectar glucosa como la sustancia fisiológica.

6. Un sistema de monitorización (150) para monitorizar una sustancia fisiológica en un material corporal (102) de un sujeto fisiológico (106), comprendiendo el sistema de monitorización (150):

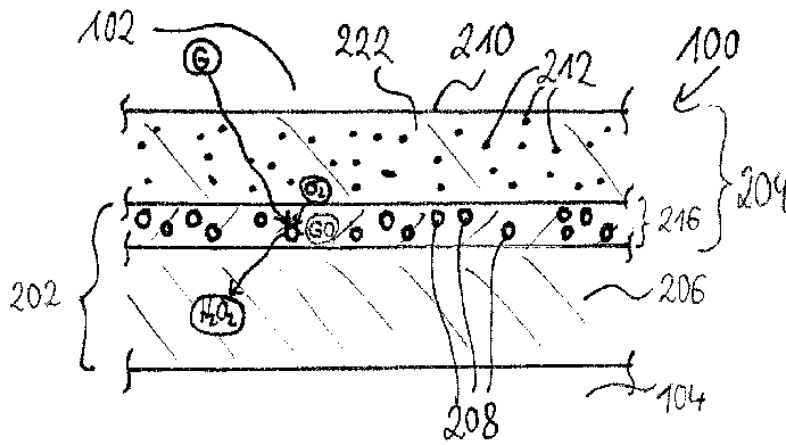
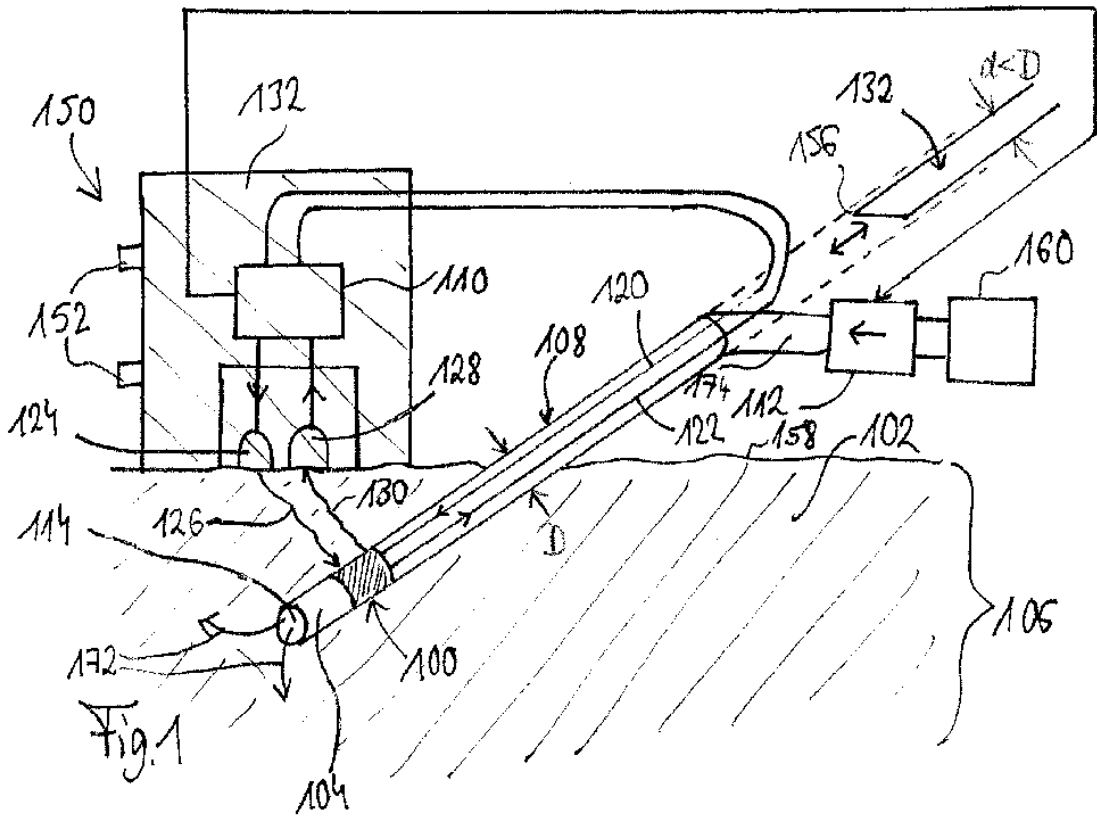
55 un catéter (108) que es implantable en el sujeto fisiológico (106);

un mecanismo sensor (100) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 integrado con el catéter (108) de modo que la primera estructura sensora (202) y la segunda estructura sensora (204) se ponen en interacción con el material corporal (102) que comprende la sustancia fisiológica en el sujeto fisiológico (106) cuando el catéter (108) se implanta en el sujeto fisiológico (106);

60 una unidad de evaluación (110) configurada para evaluar una primera señal sensora y una segunda señal sensora del mecanismo sensor (100) en común, en la que la primera señal sensora se detecta como una respuesta electroquímica de la primera estructura sensora (202) tras interacción de la sustancia fisiológica con la primera estructura sensora (202) y la segunda señal sensora se detecta como una respuesta de propiedades de luminiscencia de la segunda estructura sensora (204) tras interacción con la sustancia fisiológica.

65

7. El sistema de monitorización (150) de la reivindicación 6, en el que el catéter (108) es un tubo de catéter, en el que el mecanismo sensor (100) se dispone circunferencialmente en el tubo de catéter, particularmente en una posición próxima del tubo de catéter; y/o en el que el sistema de monitorización (150) comprende una unidad de alimentación (112) configurada para suministrar una sustancia fisiológicamente activa, particularmente una medicación tal como insulina, al sujeto fisiológico (106) en una cantidad que depende de un resultado de la evaluación de la unidad de evaluación (110), en particular en el que la unidad de alimentación (112) se configura para suministrar la sustancia fisiológicamente activa al sujeto fisiológico (106) mediante una sección permeable (114) del catéter (108).
8. El sistema de monitorización (150) de la reivindicación 6 o 7, que comprende:
- una estructura de alimentación (120) de señal eléctricamente conductora configurada para transmitir una señal de estímulo eléctrico a la primera estructura sensora (202); y
 - una estructura de detección (122) eléctricamente conductora configurada para transmitir una señal de detección eléctrica a la unidad de evaluación (110), generándose la señal de detección eléctrica en la primera estructura sensora (202) en respuesta a la señal de estímulo eléctrico tras interacción del mecanismo sensor (100) con la sustancia fisiológica, en particular en el que al menos una de la estructura de alimentación (120) de señal eléctricamente conductora y la estructura de detección (122) eléctricamente conductora se acopla al menos parcialmente en una pared del catéter (108) y/o se integra dentro de una pared del catéter (108).
9. El sistema de monitorización (150) de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, que comprende:
- una fuente de radiación electromagnética (124) configurada para transmitir radiación electromagnética primaria (126) a la segunda estructura sensora (204); y
 - un detector de radiación electromagnética (128) configurado para detectar radiación electromagnética secundaria (113) generada en la segunda estructura sensora (204) en respuesta a la radiación electromagnética primaria (126) tras interacción del mecanismo sensor (100) con la sustancia fisiológica, y configurado para transmitir una señal de detección correspondiente a la unidad de evaluación (110); y
 - opcionalmente un cuerpo de soporte (132) para localizar fuera del sujeto fisiológico (106) y acomodar la fuente de radiación electromagnética (124) y el detector de radiación electromagnética (128).
10. El sistema de monitorización (150) de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que el sistema de monitorización (150) comprende una aguja de inserción (132) configurada para poder insertarse selectivamente en el catéter (108) para insertar el catéter (108) en el sujeto fisiológico (106) o que puede retraerse fuera del catéter (108) después de la inserción del catéter (108) en el sujeto fisiológico (106) o en el que el sistema de monitorización (150) comprende una aguja de inserción hueca (132) configurada de modo que el catéter (108) se puede insertar de forma selectiva en la aguja de inserción (132) para insertar el catéter (108) en el sujeto fisiológico (106) y que la aguja de inserción (132) pueda retraerse en relación con el catéter (108) después de la inserción del catéter (108) en el sujeto fisiológico (106).
11. El sistema de monitorización (150) de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en el que el sustrato (104) del mecanismo sensor (100) se forma como parte del catéter (108).
12. Un método para detectar una sustancia fisiológica en un material corporal (102) de un sujeto fisiológico (106), comprendiendo el método:
- desencadenar una interacción entre un mecanismo sensor (100) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y el material corporal (102) que comprende la sustancia fisiológica;
 - detectar una primera señal sensora indicativa de la sustancia fisiológica basándose en una respuesta electroquímica de la primera estructura sensora (202) tras interacción con la sustancia fisiológica;
 - detectar una segunda señal sensora indicativa de la sustancia fisiológica basándose en propiedades de luminiscencia de la segunda estructura sensora (204) tras interacción con la sustancia fisiológica;
 - evaluar la primera señal sensora y la segunda señal sensora en común.
13. Un método para fabricar un mecanismo sensor (100) para detectar información indicativa de una sustancia fisiológica en un material corporal (102) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo el método:
- conectar, particularmente conectar de forma integral, una primera estructura sensora (202) con un sustrato (104) y configurar la primera estructura sensora (202) para detectar la sustancia fisiológica electroquímicamente;
 - conectar, particularmente conectar de forma integral, una segunda estructura sensora (204) con el sustrato (104) y configurar la segunda estructura sensora (204) para detectar la sustancia fisiológica por una detección de luminiscencia.



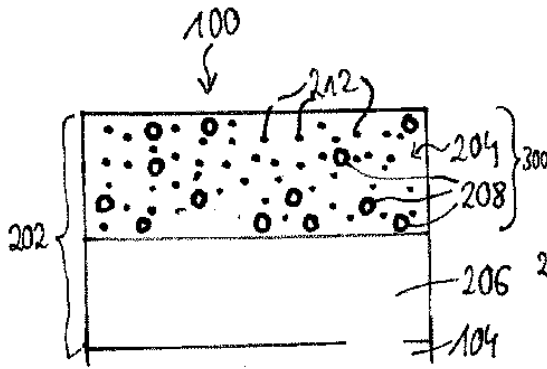


Fig. 3

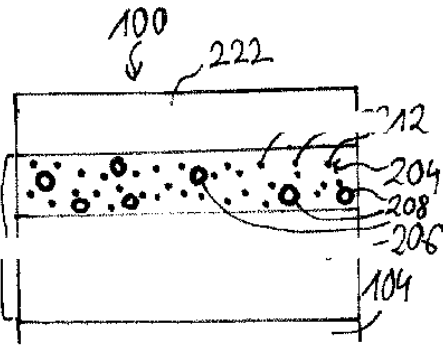


Fig. 4

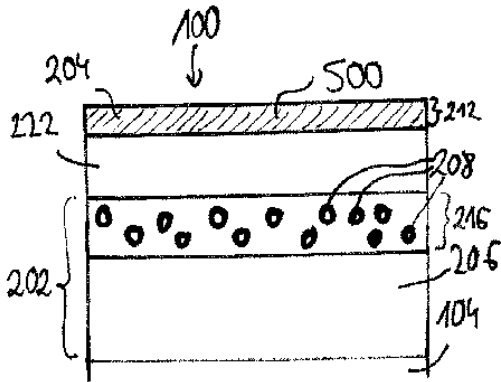


Fig. 5

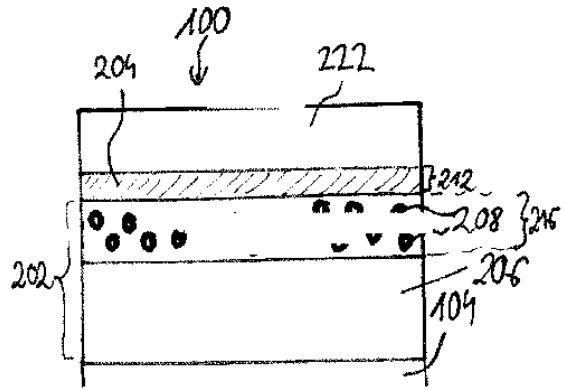


Fig. 6

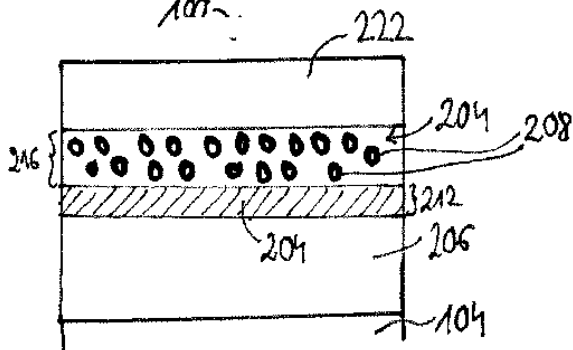


Fig. 7

