

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 055**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

G01N 21/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2008 E 14186223 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2842481**

54 Título: **Implante de hidrogel para la técnica de los sensores de metabolitos en tejido corporal**

30 Prioridad:

24.05.2007 DE 102007024642

25.05.2007 US 924669 P

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

21.11.2017

73 Titular/es:

EYESENSE AG (100.0%)

Elisabethenstrasse 3

4051 Basel, CH

72 Inventor/es:

MÜLLER, ACHIM;

HERBRECHTSMEIER, PETER;

KNUTH, MONIKA y

NIKOLAUS, KATHARINA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 643 055 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

Implante de hidrogel para la técnica de los sensores de metabolitos en tejido corporal

Ámbito de la invención

5 La invención se refiere a cuerpos moldeados de hidrogel, que están estructurados de tal manera, que un analito que se debe determinar se puede difundir libremente en la fase acuosa de un retículo de hidrogel, sin embargo, los componentes de sensores químicos o bioquímicos están inmovilizados en el retículo. La forma exterior y las propiedades mecánicas del cuerpo moldeado de hidrogel están optimizadas para la implantación y el lugar de implantación. Tales cuerpos moldeados de hidrogel, por ejemplo, se pueden emplear para detectar analitos, en particular, determinados metabolitos, en un tejido corporal, en particular, un fluido corporal. En particular, se puede tratar en el caso del tejido corporal de un ojo y en el caso del fluido corporal de un fluido ocular (por ejemplo, humor acuoso, fluido lagrimal o fluido intersticial). Sin embargo, en principio, el cuerpo moldeado de hidrogel sugerido también se puede emplear para otros tipos de tejidos y/o tipos de fluidos corporales.

10 La detección del al menos un analito que se debe determinar puede extenderse desde una detección cualitativa hasta una detección cuantitativa. Tales procedimientos de detección, por ejemplo, se pueden usar para la determinación de una concentración de glucosa en el tejido corporal, por ejemplo, en el fluido ocular. De esta concentración de analito o glucosa entonces posteriormente con referencia a correlaciones conocidas, por ejemplo, se puede deducir una concentración de analitos, en particular, de la glucosa, en otros fluidos corporales, por ejemplo, en sangre. Aparte de glucosa la presente invención, de manera alternativa o adicional, se puede usar también para otros tipos de analitos.

Estado de la técnica

15 Los sistemas convencionales para la determinación de concentraciones de analitos o metabolitos, en particular, la concentración de glucosa en sangre, por norma general se basan en, que el paciente o un médico, por ejemplo, por medio de un sistema de lancetas, perforan un área de la piel y por ello generan una muestra de sangre. Posteriormente esta muestra se analiza por medio de procedimientos de medición adecuados, por ejemplo, procedimientos de medición ópticos y/o electroquímicos, en cuanto a su contenido en analitos. Aparte de una prueba en sangre, también puede tener lugar una prueba en otros fluidos corporales, como, por ejemplo, orina.

20 Para reducir las molestias de los pacientes unidas con la frecuente generación de muestras de sangre, se desarrollaron distintas tecnologías no invasivas o mínimo-invasivas para la medición de la concentración de analitos. A continuación, a este respecto se hace referencia a la determinación de la concentración de glucosa en sangre sin limitación del alcance de protección de la invención, pudiendo probar por su naturaleza también otros tipos de analitos o metabolitos.

25 Una tecnología de la determinación de concentración de glucosa en sangre se basa en la medición de glucosa en el tejido corporal y fluidos corporales, en particular, en fluidos oculares, como, por ejemplo, fluido lagrimal, humor acuoso o fluido intersticial. De esta manera, por ejemplo, en el documento WO 01/13783 está descrito un sensor ocular para glucosa, que está conformado como lente ocular. El sensor ocular comprende un receptor de glucosa, que está marcado con un primer símbolo de fluorescencia, y un competidor de glucosa, que está marcado con un segundo símbolo de fluorescencia ("donante"). Los dos símbolos de fluorescencia están seleccionados de tal manera, que, cuando el competidor está unido al receptor, la fluorescencia del segundo símbolo de fluorescencia se extingue por una transferencia de energía de fluorescencia resonante (*Quenching*). Por la vigilancia del cambio de la intensidad de fluorescencia en el caso de una longitud de onda alrededor del máximo de fluorescencia del símbolo de fluorescencia que se puede extinguir, se puede medir la parte del competidor marcado con fluorescencia, que ha sido desplazado por la glucosa. De esta manera se puede determinar la concentración de glucosa en el fluido ocular. Por otra parte, la medición se puede usar para deducir de ello la concentración de glucosa en sangre. También son concebibles otros tipos de pruebas y comunes para el experto en la materia, por ejemplo, una prueba de fluorescencia del primer símbolo de fluorescencia.

30 También el documento WO 02/087429 describe un fotómetro de fluorescencia, por el que se puede determinar la concentración de glucosa en sangre por la medición de la concentración de glucosa en un fluido ocular. El dispositivo representado es capaz de medir simultáneamente dos intensidades de fluorescencia en el caso de dos longitudes de ondas distintas.

35 Los documentos citados del estado de la técnica representan solo ejemplos de realización propios, cómo se pueden detectar analitos por sensores adecuados en un implante, por ejemplo, un implante ocular, y se pueden determinar en su concentración. Un aspecto central, sin embargo, en la mayoría de los casos representa la propia conformación del implante, en particular, del implante ocular, que tiene que ser suficiente para la analítica en numerosas exigencias y condiciones límite. Como material de matriz adecuado para tales implantes han resultado ser, en particular, hidrogeles. Los hidrogeles son polímeros que contienen agua, sin embargo, al menos en gran parte no solubles en agua, cuyas moléculas están unidas de forma química, por ejemplo, por enlaces covalentes o iónicos, o física, por ejemplo, por bucles de cadenas de polímeros, en forma de un retículo tridimensional. Los hidrogeles por norma general presentan componentes de polímeros hidrófilos, que provocan que los hidrogeles se hinchan en agua

con un considerable aumento de volumen, sin embargo, al menos manteniéndose en gran parte la consistencia material. Los hidrogeles presentan una alta biocompatibilidad y a menudo tienen propiedades mecánicas similares al tejido.

5 Los cuerpos moldeados de hidrogel con determinados aditivos, que están colocados en el retículo de hidrogel, se conocen del estado de la técnica, entendiéndose por un retículo de hidrogel un retículo que contiene agua, que está estructurado por un polímero, que o bien no es soluble en agua o se ha hecho no soluble en agua por medidas adecuadas. A tales medidas adecuadas, en particular, puede pertenecer la generación de formaciones covalentes o iónicas entre los elementos constituyentes de polímero del retículo; también se conocen medidas físicas como bucles de los elementos constituyentes de polímero.

10 A los cuerpos moldeados de hidrogel, que se describen en el estado de la técnica, por ejemplo, pertenecen implantes para el ojo, que o bien se aplican desde el exterior sobre la superficie del ojo (por ejemplo, lentillas) o se implantan en la capa o cámara del ojo (por ejemplo, lentes intraoculares). Son ejemplos para ello los cuerpos moldeados descritos de los documentos de patente expuestos a continuación. En el caso de los implantes conocidos por el documento US2005/0095174 están inmovilizadas partículas del sensor en una matriz del hidrogel,
15 presentando la partícula del sensor una matriz del sensor con un material de matriz del sensor y al menos un material del sensor. El implante oftálmico para el control de la catarata del documento de patente estadounidense US 5.127.901 se introduce entre la esclerótica (dermis) y la conjuntiva (conjuntiva y presenta para ello una forma adecuada.

20 Los implantes de los documentos de patente estadounidenses US 5.300.114 o US 5.476.511 ofrecen la posibilidad de que debajo de la conjuntiva sean eficaz sustancias médicas activas. Los copolímeros de etileno y acetato de vinilo se contemplan como polímeros especialmente adecuados para el implante, que también representa una barrea de difusión adecuada para el principio activo que se debe liberar de manera precisa, que, por ejemplo, se encuentra en una matriz interior de este polímero. También la matriz con la membrana que rodea el principio activo está estructurada de este polímero. De manera adicional estos implantes contienen un aditivo, que muestra el consumo
25 del principio activo. Además, estos implantes también pueden presentar recubrimientos o secciones en determinados lugares del cuerpo moldeado, que no justo no son permeables - tampoco temporalmente - para el principio activo, cuando se desea así en determinados lugares del ojo.

30 Los implantes de los documentos de patente estadounidenses US 6.416.777 y US 6.986.900 se introducen de tal manera en el ojo, que el principio activo médico activo está dispuesto por encima de la mácula (mancha amarilla de la retina) y el implante se encuentra por fuera de la esclerótica. Las geometrías presentan forma de F, C o L. El interior que contiene el principio activo, por ejemplo, puede tener forma de pastilla y el polímero - dependiendo del caso de aplicación - puede ser más o menos permeable para el principio activo. El polímero debe ser biocompatible y biodegradable. Los acrilatos y siliconas se exponen como preferentes. En una variante el principio activo está disuelto en un fluido, de modo que se asegura una salida precisa del implante.

35 Las exigencias puestas a tales cuerpos moldeados con un principio activo médico activo, sin embargo, no se pueden transmitir sin más al cuerpo moldeado, penetran en los analitos y deben examinarse allí. En el último caso, en el que se deben probar analitos por el cuerpo moldeado de hidrogel, a menudo incluso se deben plantear exigencias contrarias diametrales en comparación a los implantes de principio activo, ya que el o los materiales del sensor no se deben difundir en el implante o solo mínimamente, sino deben permanecer inmóviles en el implante. Por otro lado, al
40 analito que se debe probar se le debe posibilitar difundirse casi libre y rápido en el lugar de la prueba en el implante para poder detectar rápidamente la concentración de analitos. Esto presenta una condición esencial para que dado el caso se puedan tomar medidas contrarias médicas, como, por ejemplo, una correspondiente medicación de insulina.

Objeto de la invención

45 El objeto de la presente invención es por lo tanto facilitar un cuerpo moldeado de hidrogel, que haga posible la prueba de uno o varios analitos en un fluido corporal, por ejemplo, un fluido ocular, y que evite al menos en la mayor medida posible los inconvenientes de cuerpos moldeados de hidrogel conocidos. En particular, se debe facilitar un cuerpo moldeado de hidrogel, cuya forma exterior y cuya estructura posterior hagan posible que en el hidrogel aparte de un determinado analito (por ejemplo, glucosa) al menos se encuentre un componente de sensores u dado el caso
50 también al menos un componente de referencia.

Descripción de la invención

Este objeto se resuelve por la invención con las características de la reivindicación independiente. Los perfeccionamientos ventajosos de la invención están caracterizados en las reivindicaciones dependientes. El texto de todas las reivindicaciones por la presente con referencia se hace contenido de esta descripción.

55 Una idea fundamental de la presente invención consiste en llevar a cabo una inmovilización de un componente de sensores en el implante por una encapsulación de los componentes en micro o nanopartículas, que están distribuidas en la matriz del hidrogel, en particular, dispersadas. A este respecto es esencialmente preferente una distribución esencialmente homogénea.

Por lo tanto, se propone un implante para la prueba de al menos un analito en un fluido corporal, en particular, un fluido ocular, que está ajustado para implantarse en el tejido corporal de un paciente, en particular, una capa de tejido y/o una cámara de un ojo de un paciente. El término de un paciente a este respecto comprende en general seres vivos, en particular, humanos, no implicando el término obligatoriamente una enfermedad. De esta manera, por ejemplo, también se pueden llevar a cabo mediciones en humanos o animales sanos, para medir la concentración de metabolitos, para dado el caso poder reconocer a tiempo enfermedades. Sin embargo, el término implante también debe comprender el caso en el no se lleve a cabo ninguna implantación en sentido original, es decir, una introducción de un tejido en un paciente, sino que también debe comprender una aplicación simple de un tejido de este tipo, es decir, una aplicación sin la necesidad de una intervención quirúrgica, es decir, por ejemplo, una lentilla y/o un inserto, que, por ejemplo, se puede colocar bajo el párpado de un paciente.

El implante presenta una matriz de hidrogel con al menos un hidrogel, presentando el implante además en la matriz del hidrogel partículas del sensor dispersadas, presentando las partículas del sensor al menos una matriz del sensor con un material de matriz del sensor (122) y al menos un material del sensor.

Las partículas del sensor preferentemente están conformadas como micro o nanopartículas, preferentemente con un diámetro de partícula en el intervalo de pocos micrómetros (por ejemplo, <100 micrómetro, preferentemente <20 micrómetro) hasta unos 100 nanómetros.

Las micro y nanopartículas preferentemente son permeables con respecto al analito o bien debido a su estructura o debido a una envoltura semipermeable. El interior de la partícula está conformado de tal manera, que los componentes de sensores presentan una actividad óptima.

El material del sensor está conformado de tal manera, que reacciona de manera sensible al analito que se debe probar. Preferentemente esta propiedad de sensores es específica para el analito que se debe probar. A este respecto, como se conoce del estado de la técnica arriba descrito, se emplean distintos principios de prueba. Por ejemplo, el analito puede tener una reacción química con el material del sensor (por ejemplo, un enlace covalente, un enlace complejo o una unión similar), pudiéndose probar este enlace por el cambio de las propiedades de fluorescencia del analito y/o del material del sensor y/o de la unión de analito-material del sensor. También son posibles enlaces flojos, por ejemplo, enlaces físicos y/o acercamientos de material del sensor y analito, que, por ejemplo, por otro lado, se pueden probar de manera espectroscópica. En todo caso el material del sensor, sin embargo, está conformado de tal manera, que al menos se cambia una propiedad física y/o química que se puede probar del implante, cuando cambia la concentración de analito en el fluido corporal, en particular, el fluido ocular, o cuando se encuentra analito en el fluido corporal.

Un aspecto fundamental y ventaja de la invención es el hecho de que las propiedades de la matriz de hidrogel y las partículas de sensores se pueden optimizar de manera separada. De esta manera se necesitan implantes con una buena solidez mecánica, que en el caso de hidrogeles esencialmente se pueden lograr por un espesor de retículo más alto y un contenido de agua relativamente más reducido.

Cuando, sin embargo, para el material del sensor, por ejemplo, se usan biomoléculas relativamente grandes como Con A (104 kD), glucosa-oxidasa (63 kD), glucosa-hidrogenasa, hexoquinasa y proteína de unión de glucosa y galactosa (*Galactose binding protein* (GGBP)), cuya funcionalidad depende de lo anterior de la configuración nativa, así como de la movilidad de las biomoléculas, de esta manera, sin embargo, actúan contenidos de agua reducidos y retículos espesos de manera inconveniente sobre la actividad y la movilidad de las proteínas. En las micropartículas se pueden optimizar las condiciones ambientales para tales proteínas y/u otros componentes de sensores independientemente de las exigencias al implante. Además, el material del sensor también puede comprender una proteína y/o un fragmento funcional equivalente, mutantes de hexoquinasa y/o GGBP y/o derivados de ácido bórico.

De esta manera, por ejemplo, los hidrogeles también se pueden usar para las micropartículas o partículas del sensor, cuyo contenido de agua es superior al 90 %. Ya que en estos casos las proteínas se podrían difundir debido al reducido espesor de retícula o parcialmente desde las partículas, las partículas del sensor preferentemente se recubren con una capa semipermeable.

Estas pueden ser capas LBL "clásicas" ("layer-by-layer"), sin embargo, también se pueden emplear proteínas reticuladas, polisacáridos u otros polímeros, que forman una segunda capa de hidrogel más densa alrededor del interior de la partícula. El término LBL a este respecto también se refiere a la precipitación continua sucesiva de polielectrolitos cargados opuestos. Por ejemplo, en principio se puede revestir una partícula del sensor con un polielectrolito cargado negativo o positivo y posteriormente con un polielectrolito cargado opuesto de manera correspondiente. Este procedimiento se puede repetir, haya que se logra el espesor de capa deseado y permeabilidad. También existen variantes, En las que parcialmente se introducen capas de polímero no cargadas entre dos capas cargadas opuestas. Como alternativa la capa "LBL" tampoco se puede estructurar paso a paso sino en un paso, en el que en la solución de revestimiento se forman complejos de los dos polielectrolitos cargados opuestos, que en la superficie de la partícula se repelen bajo condiciones determinadas. Cuando los componentes de sensores son muy grandes o cuando la matriz del hidrogel que rodea la micropartícula es especialmente densa, entonces también se pueden emplear micropartículas sin membrana.

Las soluciones adecuadas para tales partículas del sensor especiales, en particular, en la estructura de las capas LBL, por ejemplo, se revelan en los siguientes documentos de patentes: WO 2005/089727, WO 2004/014540, WO 02/017888, WO 00/077281, WO 00/003797, EP-A 1 116 516, WO 99/047252, WO 99/047253, US 6.451.871, US 6.896.926, US 7.022.379 y US 6.926.965.

- 5 Los materiales adecuados para la partícula del sensor son, por ejemplo, alginatos reticulados iónicos y mezclas de alginatos y polisacáridos o variantes de polisacáridos como carboximetilcelulosa o sino también polímeros sintéticos o copolímeros como polihidroxietilmetacrilato (P-HEMA), poli(acrilamidas o copolímeros de ácido acrílico y/o derivados de ácido acrílico y ácido metacrílico como dimetilacrilamida, hidroxietiacrilato, ácido metacrílico. En principio, todos los polímeros son concebibles, los que son solubles en agua y están reticulados o se pueden
- 10 reticular. También es posible usar para la partícula del sensor el mismo polímero como para la matriz del hidrogel, sin embargo, debiéndose diferenciar en general los polímeros en su grado de reticulación. Un ejemplo para ello son los alcoholes polivinílicos con diferentes cantidades de grupos funcionales, que se pueden reticular.

Los hidrogeles adecuados para la partícula del sensor y/o también para la matriz de hidrogel, por ejemplo, se revelan en los documentos de patente a continuación: EP-B 0 641 806, EP-B 0 790 258, EP-B 0 807 265 y EP 0 637 490.

- 15 Aparte de las partículas del sensor con micro y nanopartículas, que contienen los materiales del sensor o componentes de sensores, el implante presenta además al menos un componente de referencia al menos en su mayor parte analito-invariable. El componente de referencia, en particular, puede presentar al menos un componente luminiscente, en particular, un componente de fluorescencia. Las propiedades de luminiscencia del componente luminiscente deberían ser al menos en gran parte analito-invariables.

- 20 El componente de referencia se introduce mediante partículas de referencia en el implante. De esta manera las partículas de referencia se colocan en la matriz de hidrogel, que contienen uno varios componentes de referencia. Además, puede estar contenido un material de matriz de referencia. Por otra parte, estas partículas de referencia pueden presentar preferentemente micro o nanopartículas, preferentemente con un diámetro de partícula en el intervalo de pocos micrómetros (por ejemplo, <100 micrómetro, preferentemente <10 micrómetro) hasta unos 100
- 25 nanómetros.

- En principio, para el material de matriz de referencia puede valer lo arriba mencionado con respecto a la matriz de hidrogel. En particular, para el material de matriz de referencia también se puede emplear uno o varios de los materiales arriba descritos. Por otro lado, también es posible el uso de una envoltura alrededor de la partícula de referencia, pudiendo hacer a su vez de nuevo referencia con respecto a los materiales y a otras propiedades a lo
- 30 mencionado arriba sobre la envoltura de la partícula del sensor. Las partículas del sensor y/o de referencia a este respecto deberían ser relativamente pequeñas con respecto al espesor de la forma de hidrogel para que sea posible una distribución homogénea en el hidrogel o material de matriz de referencia. El diámetro preferentemente no debería ser más grande que aproximadamente el 10 % del espesor del hidrogel o del cuerpo moldeado de hidrogel.

- Los componentes de referencia, por ejemplo, pueden ser o comprender colorantes de fluorescencia o derivados macromoleculares de colorantes de fluorescencia, que o bien están unidos de forma química o física en la superficie del hidrogel, de la partícula del sensor y/o de la partícula de referencia o en la matriz (material de matriz) de la partícula de referencia o del sensor.
- 35

- Preferentemente los componentes de referencia al menos son en gran parte analito-invariables, es decir, no cambian sus propiedades físicas y/o químicas que se pueden probar (por ejemplo, a su vez propiedades de fluorescencia y/o
- 40 luminiscencia) esencialmente también en presencia del analito que no se puede probar o solo de manera insignificante (por ejemplo, no más del 5 %, preferentemente menos).

- Para la conexión superficial de los colorantes pueden servir enlaces o sino también enlaces complejos fuertes como biotina-avidina. En estos casos se convierten grupos funcionales en la superficie de la partícula con grupos
- 45 funcionales en la molécula del colorante. Los escritos de síntesis correspondientes al acoplamiento, por ejemplo, de grupos-amino, grupos-tiol y grupos-carboxi son conocidos en la literatura. También pueden estar colocados los colorantes en capas LBL u otras capas, que se aplican sobre partículas inertes. En estos casos el colorante o bien se puede eliminar debido a, por ejemplo, sus propiedades de carga junto con los polielectrolitos, o el colorante está ligado de manera covalente directamente en uno de los polielectrolitos.

- Para el enlace de las partículas los componentes de referencia (a continuación, sin limitación de las posibilidades de conformación generales también llamados "colorantes" o "molécula del colorante" o "grupo de colorante"), por
- 50 ejemplo, se puede polimerizar directamente con monómeros y se pueden conformar como partícula. En este caso el retículo que se genera por la polimerización de los monómeros preferentemente es tan tupido, que la molécula del colorante ya no se puede difundir hacia fuera. Una inmovilización física de este tipo también se puede alcanzar hinchando la partícula en un disolvente adecuado y por incubación de la partícula hinchada en la solución de
- 55 colorante. A este respecto se aprovecha el hecho, de que el retículo en buenos disolventes aumenta su tamaño de poro (por ejemplo, poliestireno en tolueno) y después de introducirse difundiendo la molécula del colorante en el disolvente de aplicación (agua o solución fisiológica) se vuelve a reducir el tamaño de poro. Esto es especialmente ventajoso en el vaso de colorantes sensibles, ya que de esta manera se evitan las condiciones de la polimerización

para el colorante.

Otra variante consiste en que la propia molécula de colorante contiene un grupo funcional que se puede polimerizar y se copolimeriza junto con el monómero. Las partículas de referencia se caracterizan por que su parámetro de medición, por ejemplo, fluorescencia no cambia con la concentración del analito.

5 El implante, en particular, puede presentar un cuerpo moldeado de hidrogel. El propio cuerpo moldeado de hidrogel entonces preferentemente se produce de un prepolímero soluble en agua que se puede reticular y las partículas del sensor y de referencia. A este respecto las partículas se dispersan de manera homogénea en una solución acuosa de los prepolímeros y posteriormente la dispersión acuosa se reticula (de manera radical, por ejemplo, cicloadición fotoquímica o térmica o en 2+2).

10 El cuerpo moldeado preferentemente presenta un diámetro máximo de 10 mm y una relación de superficie a volumen de al menos 8. Este perfeccionamiento de la invención provoca, que la velocidad de respuesta del implante a cambios en la concentración de analito en el fluido ocular normalmente no supere un valor de pocos minutos, preferentemente no más de 3-4 minutos. El cuerpo moldeado no tiene que ser obligatoriamente un disco redondo. Más bien son posibles formas arbitrarias, mientras que el círculo sucesivo de la forma no sea más grande que 10 mm.

15 El borde del cuerpo moldeado esencialmente puede ser rectangular, sin embargo, pudiéndose tolerar también bajo "esencialmente" desviaciones de hasta 60°, sin embargo, preferentemente no más de 20° y especialmente no más de 5°. El grosor del cuerpo moldeado preferentemente disminuye hacia el borde. El borde tiene un ángulo preferente de 0° hasta 60°. Los bordes preferentemente pueden ser redondeados. El cuerpo moldeado puede ser plano o convexo. La convexidad preferentemente tiene un radio de curvatura de 14 mm a 8 mm. El radio de curvatura de la convexidad, en particular, no debe ser más pequeño de 8 mm.

20 En resumen, el cuerpo moldeado de hidrogel, que puede presentar el implante, en particular, puede presentar las siguientes propiedades:

- 25 - el cuerpo moldeado de hidrogel puede presentar una forma esencialmente plana, redonda, no pudiendo ser el diámetro del cuerpo moldeado de hidrogel más grande a 10 mm.
- El cuerpo moldeado de hidrogel puede presentar una relación de superficie a volumen de al menos 5, preferentemente de al menos 8.
- El cuerpo moldeado de hidrogel puede presentar esencialmente un borde rectangular.
- 30 - El cuerpo moldeado de hidrogel puede presentar una convexidad con un radio de curvatura entre 5 mm y 20 mm, especialmente preferente entre 8 mm y 14 mm.
- El cuerpo moldeado de hidrogel puede presentar un grosor de no más de 250 micrómetros.
- El cuerpo moldeado de hidrogel puede presentar en la zona del borde un grosor de no más de 250 micrómetros, preferentemente un grosor entre 15 micrómetros y 250 micrómetros.
- 35 - El cuerpo moldeado de hidrogel puede presentar un borde redondeado, en particular, un borde redondeado con un perfil de gausio.
- El cuerpo moldeado de hidrogel puede estar producido al menos procedimiento usando un procedimiento de ablación láser y/o un procedimiento litográfico y/o un procedimiento de fundición.

Ejemplos de realización

40 Otras particularidades y características de la invención resultan de la descripción a continuación de ejemplos de realización preferentes unidos con las reivindicaciones dependientes. A este respecto las respectivas características pueden estar realizadas solas o varias en combinación unas con otras. La invención no está limitada a los ejemplos de realización.

45 Los ejemplos de realización están representados de forma esquemática en las figuras. Los mismos números de referencia en las figuras individuales a este respecto se refieren a elementos correspondientes unos a otros, iguales o iguales en su función o con respecto a su función.

En detalle muestra:

- la figura 1A una matriz del hidrogel de un implante con partículas del sensor con membrana;
- la figura 1B una, matriz del hidrogel de un i con partículas del sensor sin membrana;
- la figura 2 un cuerpo moldeado de un implante en distintas vistas;
- 50 la figura 3 una representación del corte de un primer ejemplo de realización de un cuerpo moldeado de un implante en una vista lateral; y
- la figura 4 una representación del corte de un segundo ejemplo de realización de un cuerpo moldeado de un implante en una vista lateral.

55 En las figuras 1A y 1B respectivamente está representada una matriz del hidrogel 110 de un implante 112 (el implante solo está representado de forma simbólica). A continuación, se explica especialmente la aplicación de la invención en un implante ocular, sin embargo, como se ha indicado arriba, pudiendo emplear la i en principio,

también en implantes 112 para otros tipos de tejidos corporales. La m 110 del i 112 presenta respectivamente como c un hidrogel 114. El contenido de agua, el espesor de retículo y la forma de la matriz del hidrogel 110 r pueden estar optimizados para la aplicación de implantación especial.

5 En ambos casos están distribuidas partículas del sensor 116 en la matriz del hidrogel 110. Los ejemplos de realización en las figuras 1A y 1B se diferencian porque en la figura 1A las partículas del sensor 116 presentan una membrana 118, en el ejemplo de realización en la 1B en cambio no. Sin embargo, también son concebibles formas de realización, en las que tanto se encuentran partículas del sensor 116 con membrana 118 como también tales sin membrana unas junto a otras.

10 Las partículas del sensor 116 respectivamente presentan una matriz del sensor 120 con un material de matriz del sensor 122 y un material del sensor 124 alojado en el material de matriz del sensor. El material del sensor 124 es sensible para un analito 126, que en las figuras 1A y 1B se señala de manera simbólica con el número de referencia 126 y que se puede difundir por la matriz del hidrogel 110 y preferentemente también la matriz del sensor 120.

15 Además, en la m 110 en los ejemplos de realización representados están distribuidas partículas de referencia 128. Estas presentan un material de matriz de referencia 130 y un componente de referencia 132, estando unidos de manera química y/o física el componente de referencia 132 en este ejemplo de realización en la superficie y/o en el interior del material de matriz de referencia 130. Por ejemplo, se puede usar un colorante de fluorescencia polimerizado y/o un colorante de fluorescencia colocado en la superficie del material de matriz de referencia 130 y/o de la partícula de referencia 128 como componente de referencia 132.

20 En la figura 2 está representado un ejemplo de realización de un cuerpo moldeado 210 de un implante 112 en distintas vistas. La vista desde arriba muestra una vista superior, la vista media una representación del corte desde el lado sin curvatura y la vista inferior una representación del corte desde el lado con una curvatura. El diámetro D asciende preferentemente a no más de 10 mm, y el grosor d preferentemente a aproximadamente 250 micrómetros. El radio de curvatura R (representación inferior) asciende preferentemente a entre 8 mm y 14 mm.

25 Además, en la representación más baja del cuerpo moldeado 210 están representadas dos posibles moldes de borde superpuestos. Mientras que el molde de borde 212 muestra un borde esencialmente rectangular, como, por ejemplo, se puede generar por un molde de fundición, el molde de borde 214 muestra una forma acuminada. A este respecto los bordes del molde de borde 214 son preferentemente perpendiculares a un plano de disco del cuerpo moldeado 210. Un recorrido de borde 214 de este tipo, p se puede generar por un procedimiento de producción litográfico, en el que para endureces el cuerpo moldeado 210 tiene lugar una irradiación perpendicular desde arriba.

30 En las figuras 3 y 4 están representados otros ejemplos de realización de moldes de borde de un cuerpo moldeado 210. De esta manera la figura 3 muestra un molde de borde que transcurre parcialmente inclinado. A este respecto el grosor del cuerpo moldeado 210 disminuye desde el grosor inicial d hacia el borde al grosor d'. Mientras que el grosor d, por ejemplo, puede ascender a 250 micrómetros, el grosor de borde d', por ejemplo, puede ascender a 15 micrómetros hasta 250 micrómetros. Con ello, por ejemplo, se genera un ángulo de borde, que en la figura 3 está señalado con α , de 0° hasta 60°.

35 En la figura 4 por otra parte están superpuestos dos posibles recorridos de borde 410, 412 de un cuerpo moldeado 210, que se pueden emplear en otros ejemplos de realización. A este respecto con el número de referencia 410 está señalada una geometría de borde, que (por ejemplo, usando un correspondiente molde de fundición) presenta un (por ejemplo, un recorrido en forma de arco circular o elíptico) redondeado. Con el número de referencia 412 está señalada una geometría de borde, que presenta un recorrido curvado, por ejemplo, por el uso de un procedimiento de ablación láser. Este recorrido 412 curvado puede estar previsto en un lado (línea continua 412) o también en ambos lados (en la figura 4 representado discontinuo).

40 La forma del cuerpo moldeado de hidrogel 210, por ejemplo, se puede definir por un correspondiente molde de fundición. El molde de fundición preferentemente está fabricado de tal manera, que se tiene en cuenta un encogimiento o hinchado en el caso del endurecimiento de la formulación inicial para el moldeado. El molde de fundición puede estar constituido en total o parcialmente de un plástico como polipropileno (PP); polimetilmetacrilato (PMMA), policarbonato (PC), polioximetileno (POM) o poleterestercetona (PEEK) o de vidrio (translúcido-UV). En el caso de formas cerradas la geometría de borde se define por el molde de fundición cerrado. En el caso de moldes abiertos (moldes de vidrio) el borde se puede definir de manera fotolitográfica por reticulación-UV o por la tensión superficial entre solución de prepolímero y material de molde.

45 También en el caso de moldes abiertos o piezas de molde más grandes el borde se puede definir por recorte. En el caso de un recorte mecánico se genera una geometría de borde rectangular. En el caso de un recorte mediante láser usando un perfil de intensidad de fundición se puede lograr un borde "redondeado".

A continuación, se representa a modo de ejemplo la producción de un cuerpo moldeado de hidrogel.

55 **Ejemplo 1 Producción de partículas de hidrogel de alginato para los componentes de sensores:**

La sal sódica del ácido algínico se disuelve en agua desionizada a 55 °C bajo agitación. La solución de alginato se

pulveriza mediante un atomizador binario (empresa Spraying Systems Co.) en un baño ultrasónico llenado con solución de cloruro cálcico, donde se endurecen las gotas de alginato.

5 Las partículas de alginato endurecidas se filtran por un tejido de filtro de 30 μm y el filtrado se concentra por sedimentación en el embudo de separación. Posteriormente se tratan en autoclave las partículas de alginato como solución del 10 %. Dependiendo del contenido de agua deseado de la partícula de alginato, la concentración de la solución de alginato puede variar entre el 0,2 % y el 10 %. Por correspondiente elección del tipo de alginato (peso molecular, relación de ácido de guluron a ácido manuron) es posible otra precisión adicional del espesor del retículo.

Ejemplo 2 Revestimiento previo de la partícula de alginato:

10 las partículas de alginato se retiran por centrifugado y se mezclan en relación 1:1 (w/v) con hidrócloruro de polialilamina en un tampón de acetado de 10 mM, con pH 5,5 y se incuban 5 min. La mezcla se centrifuga, el sobrenadante se retira y la partícula de alginato se lava dos veces en relación 1:2 (w/v) con tampón de acetado de 10 mM, pH 5,5 respectivamente 2 min y se retira por centrifugado. Este procedimiento se repite con el sulfonato de poliestireno en tampón de acetado de 10 mM, pH 5,5 como segunda capa. El proceso se repite hasta que haya logrado la cantidad deseada de capas. La cantidad de capas, así como la concentración de polielectrolitos determina el espesor del revestimiento previo. Las concentraciones normales se encuentran entre el 0,05 % y el 1 %, números de capas normales entre 1 y 6.

Ejemplo 3 Relleno de la bola de alginato anteriormente descrita con componentes de sensores dextrano y Con A:

20 Las partículas de alginato (de manera opcional recubiertas previamente) se retiran por centrifugado, se lavan una vez con agua desionizada y se vuelven a retirar por centrifugado.

La cantidad necesaria de dextrano se pesa y se disuelve en agua.

25 A 1 g de pella de partícula de alginato se añade 1 ml de solución de dextrano, se mezcla por agitación, se homogeneiza en baño ultrasónico y se incuba durante la noche a 2-8 °C. A continuación, se retiran por centrifugado las bolas de alginato y se separa del sobrenadante. La cantidad de dextrano alojada se calcula por sustracción de las absorciones específicas del sobrenadante antes y después del tratamiento. Los tratamientos normales se encuentran entre 0,01 y 10 mg de dextrano por g de partículas de alginato.

30 El Con A se disuelve en una concentración de 5-15 mg/ml en tampón de TRIS, pH 7,4. La cantidad necesaria de Con A se añade a la pella de partículas de alginato llenado con dextrano, se mezcla por agitación, se homogeneiza en baño ultrasónico y se incuba durante la noche a 2-8 °C. A continuación, se retiran por centrifugado las bolas de alginato y se separa del sobrenadante. La cantidad de Con A alojada se calcula por sustracción de las absorciones específicas de proteína del sobrenadante antes y después del tratamiento.

Ejemplo 4 revestimiento de la partícula de alginato:

35 Las bolas de alginato (de manera opcional recubiertas previamente) se mezclan en relación 1:1 (w/v) con sulfonato de poliestireno en tampón de acetado de 10 mM, con pH 5,5 y se incuban 5 min. La mezcla se centrifuga, el sobrenadante se retira y la bola de alginato se lava dos veces en relación 1:2 (w/v) con tampón de acetado de 10 mM, pH 5,5 respectivamente 2 min y se retira por centrifugado. Este procedimiento se repite con hidrócloruro de polialilamina en tampón de acetado de 10 mM, pH 5,5 y sulfonato de poliestireno en tampón de acetado de 10 mM, pH 5,5, hasta que haya logrado la cantidad deseada de capas. La cantidad de capas, así como la concentración de polielectrolitos determina el espesor del revestimiento previo. Las concentraciones normales se encuentran entre el 0,05 % y el 1 %, números de capas normales entre 10 y 60.

Ejemplo 5 Producción de la formulación:

Un 10 % de la suspensión de partículas de referencia se homogeneiza en el baño ultrasónico.

45 Las partículas del sensor recubiertas con 990 mg se mezclan con 8,415 g de una solución del 20 al 40 % de acrilamidoacetaldéido-1,3-acetal de alcohol polivinílico por agitación. 495 μl de la suspensión de partículas de referencia del 10 % se añaden con pipeta y la mezcla se homogeneiza en el baño ultrasónico. Por ello la formulación se rueda durante aproximadamente 3 horas en un bloque de poleas.

Ejemplo 6 Producción de implantes:

50 La formulación se rellena en una jeringa y se dosifica por medio de la unidad de dosificación accionada por aire comprimido en el cuerpo de moldeado (lado BK7 femenino del vidrio, lado masculino vidrio de cuarzo). El cuerpo moldeado se cierra y se irradia con luz-UV (lámpara Hamamatsu Mercury-Xenon) durante aproximadamente 5 seg. El implante reticulado se extrae del cuerpo moldeado, se seca al aire y se empaqueta.

Ya se producen implantes con diámetro de 2 a 4 mm y un grosor de aproximadamente 140 a 250 μm y se implantan en el ojo humano. Se emplean implantes con radio de curvatura de 12 mm, 8,6 mm e implantes planos. Los bordes

se definen por punzado o arrastre de forma.

Se emplean también bordes con fases en el lado superior e inferior. El recorte mediante láser Excimer también se lleva a cabo.

Referencias

5	110	Matriz del hidrogel
	112	Implante
	114	Hidrogel
	116	Partícula del sensor
	118	Membrana
10	120	Matriz del sensor
	122	Material de matriz del sensor
	124	Material del sensor
	126	Analito
	128	Partícula de referencia
15	130	Material de matriz de referencia
	132	Componente de referencia
	210	Cuerpo moldeado
	212	Molde de borde rectangular
	214	Molde de borde
20	410	Recorrido de borde redondeado
	412	Recorrido de borde curvado

REIVINDICACIONES

1. Implante (110) para la evidencia de al menos un analito (126) en un fluido corporal, en particular, un fluido ocular, estando el implante (110) ajustado para implantarse en el tejido corporal de un paciente, en particular, una capa de tejido y/o una cámara de un ojo del paciente, presentando el implante (110) una matriz de hidrogel (110) con al menos un hidrogel (114), presentando el implante (110) además partículas de sensor (116), presentando las partículas de sensor (116) al menos una matriz de sensor (120) con un material de matriz de sensor (122) y al menos un material de sensor (124), **caracterizado porque** el implante (110) presenta además partículas de referencia (128), presentando las partículas de referencia (128) un material de matriz de referencia (130) y un componente de referencia (132) unido a ello y al menos en gran parte analito-invariable, y porque las partículas de sensor (116) y las partículas de referencia (128) están dispersadas de manera homogénea en la matriz de hidrogel (110).
2. Implante (110) según la reivindicación anterior, presentando el material de sensor (124) al menos uno de los siguientes materiales: concanavalina A; glucosaoxidasa; glucosa-hidrogenasa; hexoquinasa; proteína que fija glucosa galactosa; una proteína y/o un fragmento funcionalmente equivalente a una proteína; un mutante de hexoquinasa; un mutante de proteína que fija glucosa galactosa; un derivado de ácido bórico.
3. Implante (110) según una de las dos reivindicaciones anteriores, presentando las partículas de sensor (116) una envoltura (118) al menos parcialmente permeable para el analito (126), en particular una membrana.
4. Implante (110) según la reivindicación anterior, presentando la envoltura (118) propiedades que inhiben la difusión para el al menos un material de sensor (124), en particular es al menos en gran parte impermeable para el al menos un material de sensor (124).
5. Implante (110) según una de las dos reivindicaciones anteriores, presentando la envoltura (118) al menos uno de los siguientes materiales: una proteína reticulada; un polisacárido; un polisacárido reticulado; un polímero, en particular un hidrogel con una densidad que sobrepasa la densidad del hidrogel de la matriz de hidrogel (110); una capa *layer-by-layer*.
6. Implante (110) según una de las reivindicaciones anteriores, presentando el material de sensor (124) al menos uno de los siguientes materiales:
- una molécula y/o un grupo, que en caso de presencia de un analito (126) al menos cambia una propiedad química o física, en particular, una propiedad de luminiscencia, en particular, una propiedad de fluorescencia;
 - una molécula y/o un grupo, cambiando el analito (126) en caso de aproximación y/o reacción con la molécula y/o el grupo al menos una propiedad química o física, en particular, una propiedad de luminiscencia, en particular, una propiedad de fluorescencia;
 - una molécula y/o un grupo, formando el analito (126) con la molécula y/o el grupo un enlace químico o físico, que se puede evidenciar por el cambio de al menos una propiedad química o física, en particular, por cambio de una propiedad de luminiscencia, en particular, por cambio de una propiedad de fluorescencia.
7. Implante (110) según una de las reivindicaciones anteriores, estando el al menos un material de matriz de sensor (122) y la matriz de hidrogel (110) conformados de tal manera, que el al menos un material de sensor (124) presenta en el material de matriz de sensor (122) un coeficiente de difusión más alto que en la matriz de hidrogel (HO), en particular que en el al menos un hidrogel (114) de la matriz de hidrogel (110), presentando el material de matriz de sensor (122) preferentemente una densidad menor que la matriz de hidrogel (110), en particular que el hidrogel (114) de la matriz de hidrogel (110).
8. Implante (110) según una de las reivindicaciones anteriores, presentando el material de matriz de sensor (122) un hidrogel con un contenido de agua, que supera el contenido de agua del hidrogel (114) de la matriz de hidrogel (110), presentando el hidrogel del material de matriz de sensor (122) en particular un contenido de agua de al menos el 70 por ciento en peso, preferentemente de al menos el 85 por ciento en peso.
9. Implante (110) según una de las reivindicaciones anteriores, presentando el material de matriz de sensor (122) al menos uno de los siguientes materiales: un alginato, en particular un alginato iónicamente reticulado; un polisacárido; un derivado de polisacárido, en particular carboximetilcelulosa; un polímero o un copolímero sintéticos reticulados por enlace covalente o por enlace de puente de hidrógeno o reticulados iónicamente, en particular un alcohol polivinílico y/o polihidroxietilmetacrilato; una poli(acrilamida); un copolímero que contiene una unidad de ácido acrílico; un derivado de ácido acrílico o un derivado de ácido metacrílico, en particular dimetilacrilamida, hidroxietilacrilato o ácido metacrílico.
10. Implante (110) según una de las reivindicaciones anteriores, presentando la matriz de hidrogel (110) y el material de matriz de sensor (122) un hidrogel (114) químicamente idéntico con en cada caso diferentes grados de reticulación, presentando en particular el hidrogel (114) de la matriz de hidrogel (110) un grado de reticulación más alto que el hidrogel del material de matriz de sensor (122).

11. Implante (110) según una de las reivindicaciones anteriores, presentando el componente de referencia (132) al menos un componente luminiscente, en particular, un componente de fluorescencia, siendo las propiedades de luminiscencia del componente luminiscente al menos en gran parte analito-invariables.
- 5 12. Implante (110) según una de las reivindicaciones anteriores, estando unidos de manera química y/o física el componente de referencia (132) en la superficie y/o en el interior del material de matriz de referencia (130).
13. Implante (110) según la reivindicación anterior, comprendiendo el enlace físico y/o químico al menos uno de los siguientes enlaces: un enlace covalente, un enlace complejo, un efecto recíproco y/o un enlace iónico.
14. Implante (110) según una de las dos reivindicaciones anteriores, estando unido el componente de referencia (132) al menos parcialmente mediante polimerización al material de matriz de referencia (130).
- 10 15. Implante (110) según una de las tres reivindicaciones anteriores, estando inmovilizado el componente de referencia (132) al menos en gran parte de manera física en el material de matriz de referencia (130), en particular, mediante un hinchamiento.

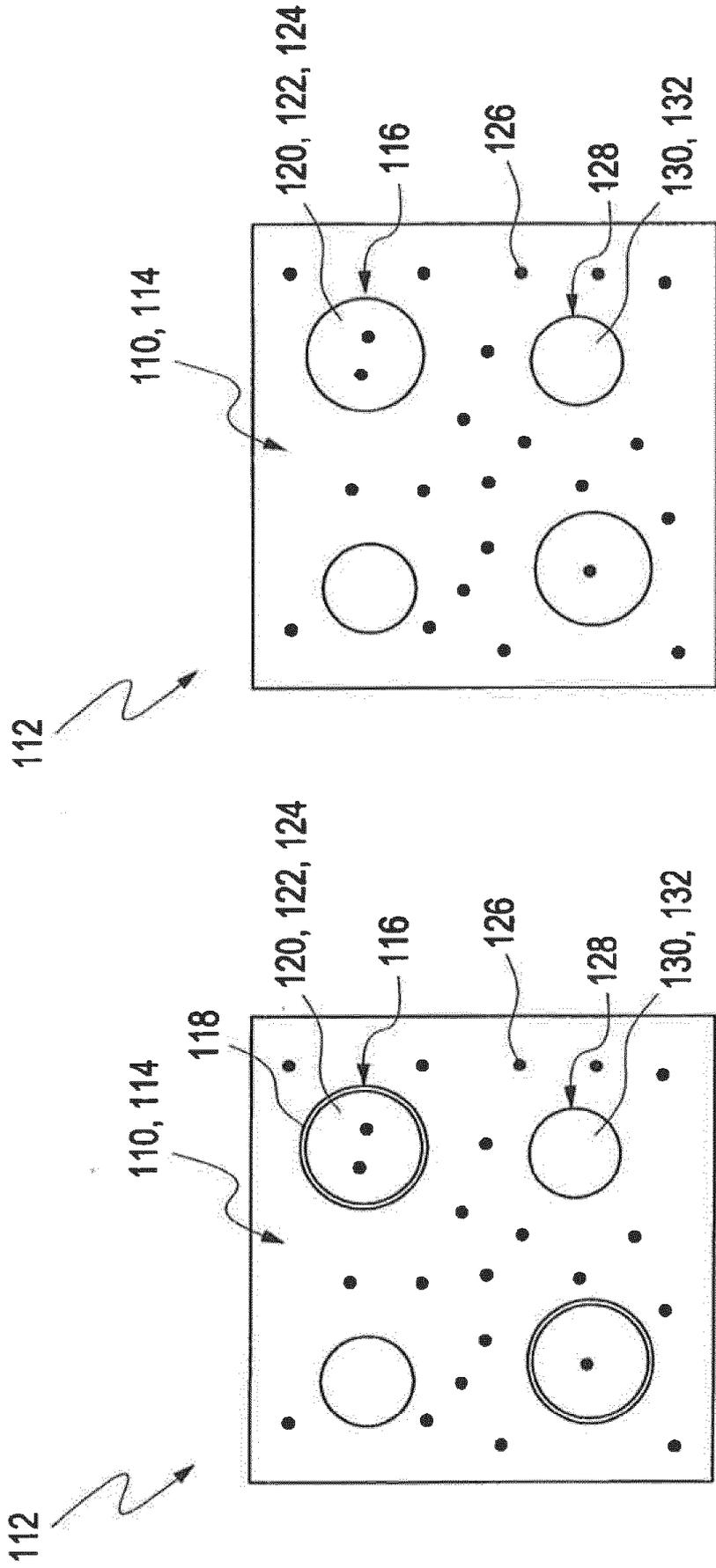


Fig. 1 B

Fig. 1 A

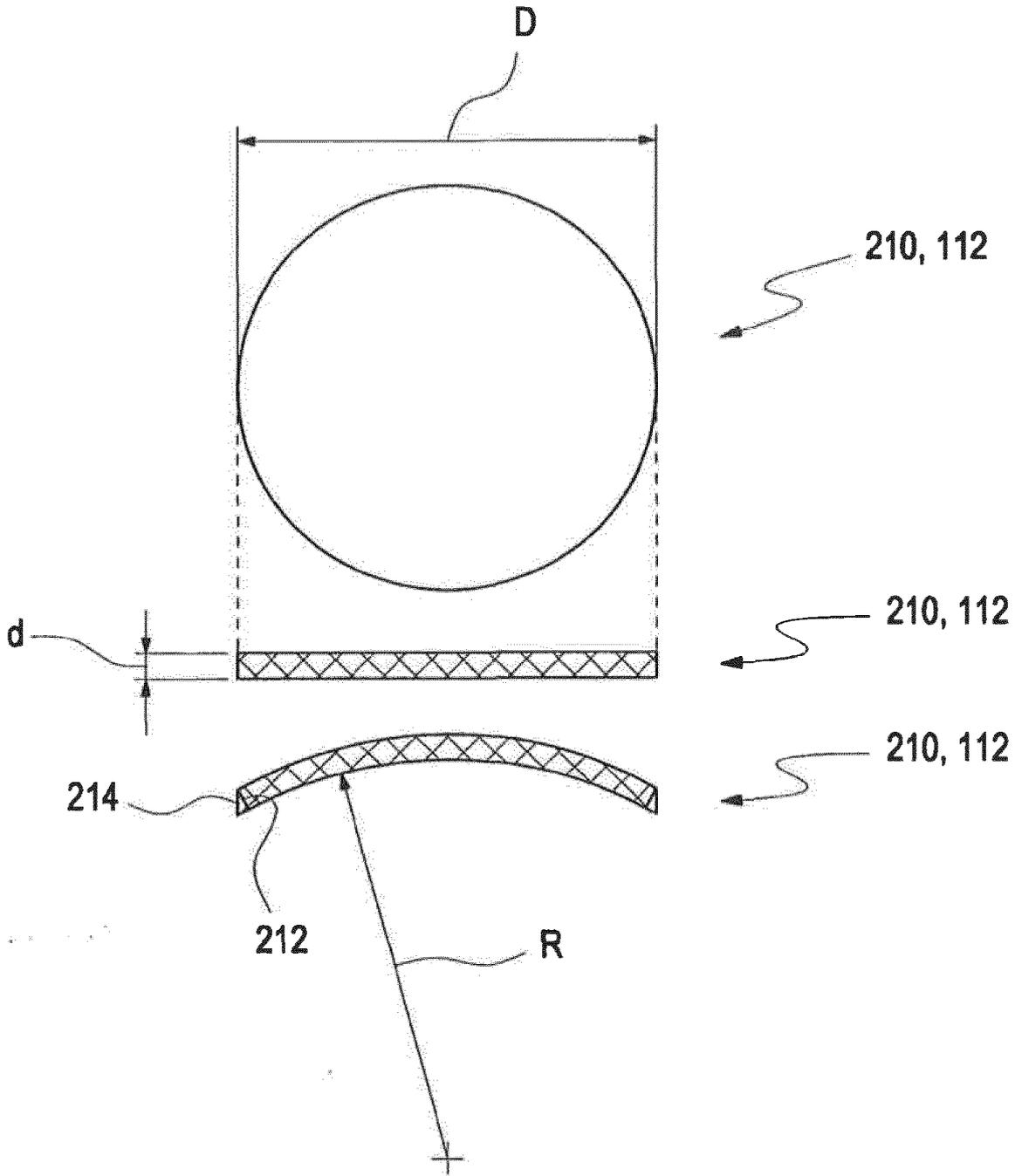


Fig. 2

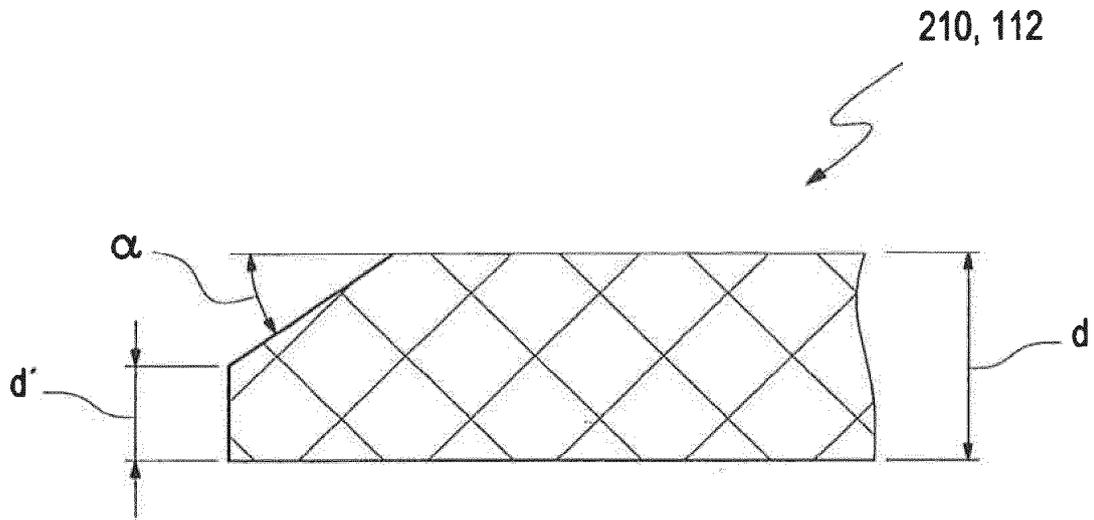


Fig. 3

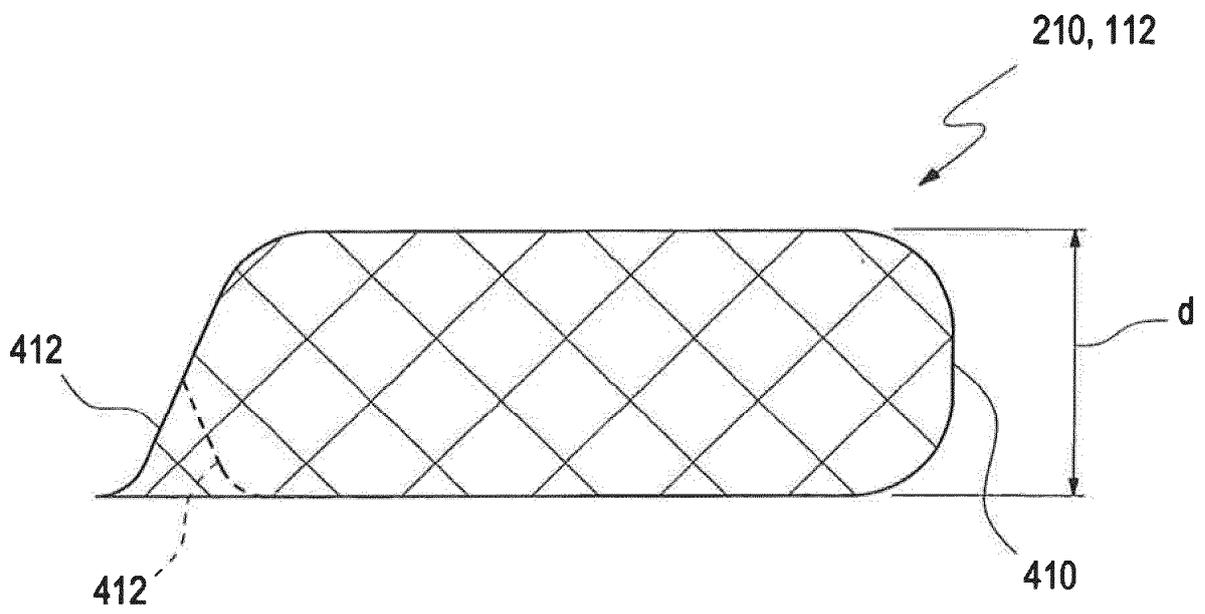


Fig. 4