

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 019**

51 Int. Cl.:

A61B 5/145 (2006.01)

A61B 5/1455 (2006.01)

A61B 5/1459 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2008 PCT/EP2008/050347**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2008 WO08087118**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2008 E 08701462 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 2109393**

54 Título: **Sensor ocular para la detección de un analito en un líquido ocular**

30 Prioridad:
17.01.2007 DE 102007003341

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.12.2018

73 Titular/es:
**EYESENSE AG (100.0%)
Elisabethenstrasse 3
4051 Basel, CH**

72 Inventor/es:
MUELLER, ACHIM

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 694 019 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

Sensor ocular para la detección de un analito en un líquido ocular

Campo de la invención

5 La invención se refiere a un sensor ocular para la detección de al menos un analito en un líquido ocular, tal como por ejemplo en líquido lagrimal, líquido ocular intersticial o humor acuoso. Además, la invención se refiere a un sistema de medición para la detección de un analito en el líquido ocular. Tales sensores oculares y sistemas de medición se emplean en particular en el diagnóstico médico, por ejemplo para la detección y/o para la medición cuantitativa de una concentración de glucosa. Sin embargo, son concebibles también otras aplicaciones o analitos.

Estado de la técnica

10 La determinación de la concentración de glucosa en sangre así como una medicación correspondiente es una parte esencial del transcurso del día para un diabético. A este respecto se tiene que determinar la concentración de glucosa en sangre de forma rápida y sencilla varias veces al día, típicamente de 2 a 7 veces, para poder adoptar dado el caso las correspondientes medidas médicas, tales como por ejemplo la inyección de una dosis adaptada de insulina. Además de una inyección manual, en muchos casos la medicación se realiza también mediante sistemas
15 automáticos, en particular con bombas de insulina.

Los sistemas convencionales para la determinación de la concentración de glucosa en sangre se basan, por norma general, en que el paciente o un médico, por ejemplo, mediante un sistema de lanceta adecuado, perfora un área de la piel y genera por ello una muestra de sangre. A continuación se analiza esta muestra mediante procedimientos adecuados de medición, por ejemplo, procedimientos de medición ópticos y/o electroquímicos, con respecto a su
20 contenido de glucosa en sangre. Además de una detección en sangre se puede realizar también una detección en otros líquidos corporales, tal como por ejemplo en orina.

Para reducir las incomodidades para los pacientes asociadas a la frecuente generación de muestras de sangre se han desarrollado distintas tecnologías no invasivas o mínimamente invasivas para la medición de concentraciones de glucosa en sangre. Una tecnología se basa en la medición de glucosa en líquidos oculares, tales como por
25 ejemplo líquido lagrimal, humor acuoso o líquido intersticial. Así se ha descrito por ejemplo en el documento WO 01/13783 un sensor ocular para glucosa, que está configurado como lente ocular. El sensor ocular comprende un receptor de glucosa, que está marcado con un primer marcador fluorescente, y una molécula de competencia de glucosa, que está marcada con un segundo marcador fluorescente ("donador"). Los dos marcadores fluorescentes están seleccionados de tal modo que cuando la molécula de competencia está unida al receptor, se inactiva
30 (quenching) la fluorescencia del segundo marcador fluorescente a causa de una transferencia de energía de fluorescencia resonante. Mediante la supervisión del cambio de la intensidad de la fluorescencia con una longitud de onda alrededor del máximo de fluorescencia del marcador fluorescente inactivable se puede medir la proporción de la molécula de competencia marcada fluorescentemente ha sido desplazada por la glucosa. De este modo se puede determinar la concentración de glucosa en el líquido ocular. A su vez, esta medición se puede aprovechar para deducir a partir de esto la concentración de glucosa en sangre. También son concebibles otros tipos de detecciones
35 y son conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, una detección de fluorescencia del primer marcador fluorescente.

También el documento WO 02/087429 describe un fotómetro de fluorescencia mediante el cual se pueden determinar concentraciones de glucosa en sangre mediante la medición de la concentración de glucosa en un
40 líquido ocular. El dispositivo presentado está en disposición de medir al mismo tiempo dos intensidades de fluorescencia con dos longitudes de onda distintas.

La medición de glucosa u otros analitos en líquidos oculares está limitada habitualmente por distintos factores. Por ejemplo, un factor consiste en que los líquidos oculares están disponibles habitualmente solo en cantidades reducidas (tales como por ejemplo líquidos lagrimales o intersticiales) o solo se puede acceder a los mismos con
45 dificultad (líquido de cuerpo vítreo o humor acuoso). Por tanto, por norma general, la posibilidad de recoger estos líquidos oculares como una muestra representa una forma de proceder muy difícil. Para evitar o para reducir esta limitación o dificultad se han desarrollado distintas posibilidades de la medición *in vivo*. El documento WO 01/13783 ya mencionado muestra un sistema de medición *in vivo* de este tipo.

En el diagnóstico *in vivo*, la señal de medición con frecuencia no solo depende de la concentración de analito, sino también de la posición relativa del aparato de medición con respecto al lugar de medición. Por otro lado, una fijación mecánicamente firme del aparato de medición en el paciente no es posible y en muchos casos tampoco se desea. Se tendrían que ajustar separadores mecánicos sencillos a los requisitos individuales para obtener una elevada exactitud de posición y, por tanto, no son adecuados para la producción a gran escala.

Otro problema de muchos sistemas de medición *in vivo* espectroscópicos es el contraste espectroscópico comparativamente reducido entre la señal de medición y el fondo. Esto requiere en muchos casos una calibración compleja, que con frecuencia depende de la posición exacta, ya que el fondo espectral depende de la posición exacta (por ejemplo, a causa del diferente comportamiento de dispersión de distintos tipos de tejido y tipos de vasos
55

sanguíneos, del espesor de tejido y densidad de tejido variables, etc.). Por lo tanto, en el caso de tales sistemas de medición se requiere una colocación exacta reproducible del sistema de medición.

5 El documento WO 2004/071287 muestra un fotómetro de fluorescencia que trabaja mediante dos haces distintos y posibilita una colocación correcta del aparato de medición delante del ojo. Mediante un haz piloto se estimula una primera fluorescencia de la pupila, a partir de la cual se establece una separación entre el fotómetro de fluorescencia y el ojo. Con el ajuste de una separación correcta se inicia automáticamente un haz de medición, que estimula en el ojo una segunda fluorescencia del sensor de analito, a partir de la cual se puede determinar a su vez la concentración de analito. A pesar de la considerable complejidad de la medición con la que está asociado el sistema
10 mostrado en el documento WO 2004/071287, se ha comprobado que los resultados de la medición de la concentración de analito pueden seguir estando sometidos, al igual que antes, a variaciones. Además, en muchos casos se requieren procedimientos de colocación llevados a cabo por el propio paciente, que solo se pueden llevar a cabo con dificultad precisamente por pacientes de edad avanzada o niños y que, por tanto, de forma ideal se deberían evitar.

El documento US2002099359 describe un sensor ocular que contiene una multitud de depósitos y sensores.

15 **Objetivo de la invención**

Por tanto, el objetivo de la invención es facilitar un sensor ocular y un sistema de medición que eviten las desventajas y las dificultades del estado de la técnica que se han descrito anteriormente y que faciliten una posibilidad sencilla y segura para la determinación de la concentración de analito en un líquido ocular y/o en otro líquido corporal, en particular en sangre.

20 **Descripción**

Este objetivo se resuelve mediante un sensor ocular de acuerdo con la reivindicación 1 y un sistema de medición de acuerdo con la reivindicación 13. Están representados perfeccionamientos ventajosos de la invención en las reivindicaciones dependientes, que se pueden realizar tanto en solitario como en combinación entre sí.

25 Se propone un sensor ocular para la detección de al menos un analito en un líquido ocular. A este respecto, este sensor ocular está configurado de tal modo que el mismo se puede poner en contacto con el líquido ocular, para cuyo fin este sensor ocular está configurado geoméricamente de forma correspondiente y está fabricado con materiales adecuados. Se prefiere en particular que el sensor ocular comprenda una lente ocular (en particular una lente de contacto neutra o correctora). Como alternativa o adicionalmente, el sensor ocular puede comprender también un implante ocular y/o un implante intracorneal (*inlay*) (por ejemplo, para el alojamiento en el saco conjuntival inferior). En los dos casos preferentes se emplean preferentemente materiales que son biocompatibles, es decir, que no son tóxicos y que, en caso del empleo en el ojo o en caso del implante en el ojo, no se disuelven, no se dañan o no liberan sustancias tóxicas. Con respecto al diseño de una lente ocular se puede hacer referencia por ejemplo al documento WO 01/13783. También con respecto a los analitos que se tienen que detectar se puede hacer referencia por ejemplo a la divulgación de este documento.

35 El sensor ocular de acuerdo con la invención presenta al menos un material de sensor que está configurado para cambiar, en caso de presencia del al menos un analito que se va a detectar, al menos una propiedad óptica. En el caso de esta al menos una propiedad óptica se puede tratar por ejemplo de un color, que cambia correspondientemente en caso de presencia del analito. Sin embargo, se prefiere en particular que en el caso de la al menos una propiedad óptica se trate de una luminiscencia que se puede excitar por una luz de excitación, en particular una fluorescencia y/o una fosforescencia.
40

Por ejemplo, el material de sensor puede contener un material que puede unirse al analito que se va a detectar y que cambia sus propiedades de fluorescencia (por ejemplo, capacidad de estimulación, propiedades espectrales o similares) al unirse al analito. Como alternativa o adicionalmente se podría detectar también una propiedad espectral del propio analito, que cambia con la unión a la unidad de receptor, por ejemplo como consecuencia de una inactivación. A su vez como alternativa o adicionalmente se podría detectar también una propiedad espectral de otra molécula, por ejemplo, de una molécula de competencia que está unida a la unidad de receptor del material de sensor, que en presencia del analito que se va a detectar es desplazada de la misma y cambia a su vez a este respecto sus propiedades ópticas. En este sentido, la expresión de la propiedad óptica se puede referir al propio material de sensor (por ejemplo un receptor y/o una molécula de competencia) y/o al propio analito, o incluso una combinación de estas sustancias. Están descritos distintos materiales de sensor y principios de detección de este tipo por ejemplo en el documento WO 01/13783 A1, en el documento WO 02/087429 A1 o en el documento WO 2004/071287 A1. También se puede hacer referencia a modo de ejemplo a los ejemplos de material indicados en esos documentos para el material de sensor. Este principio de medición se puede emplear tanto para la detección cualitativa como para el análisis cuantitativo.
45

55 En este sentido, el sensor ocular propuesto se puede corresponder en esencia a los sensores oculares conocidos por el estado de la técnica. Sin embargo, a diferencia del estado de la técnica, de acuerdo con la invención el sensor ocular está provisto de más de al menos un chip de sensor. En particular, en el caso de este chip de sensor se puede tratar de un circuito de integrado de aplicación específica (*application specific integrated circuit*, ASIC) o el

- chip de sensor puede comprender un ASIC de este tipo. Son concebibles también otros tipos de chips de sensor, por ejemplo IC convencionales, y/o el empleo combinado de varios chips de sensor. Es concebible también el empleo de tecnologías de chip alternativas, por ejemplo el empleo de electrónica orgánica, tal como por ejemplo el empleo de transistores orgánicos (por ejemplo transistores de polímero) y/o tecnologías híbridas de materiales orgánicos e inorgánicos. Sin embargo, los ASIC pueden estar fabricados preferentemente a base de chips de silicio u otros materiales semiconductores. Los procedimientos modernos de fabricación posibilitan la producción de chips de sensor delgados, por ejemplo chips de sensor con un espesor de 200 a 400 μm , por ejemplo 250 μm , así como con dimensiones laterales en el intervalo de pocos mm. Por tanto, tales chips se pueden implantar sin problemas en un ojo humano, por ejemplo en un tejido conjuntival, y/o se pueden alojar en una lente ocular.
- De acuerdo con la invención, el chip de sensor presenta al menos un detector óptico integrado para la detección de la propiedad óptica del material de sensor. Por ejemplo, el detector óptico puede comprender uno o varios fotodiodos, que pueden registrar una luz de luminiscencia del al menos un material de sensor y/o del al menos un analito que se va a detectar. Sin embargo, se pueden emplear también otros tipos de detectores, por ejemplo, otros tipos de detectores fotosensibles sin característica de diodo.
- A este respecto se prefiere en particular que el sensor ocular presente un material de soporte en el que esté incluido el chip de sensor. El material de soporte puede garantizar, por ejemplo mediante una geometría y/o selección de material correspondiente, una biocompatibilidad del sensor ocular, es decir, por ejemplo, una capacidad de implantación y/o un uso en una o como lente ocular. Al mismo tiempo, el material de soporte puede presentar las propiedades mecánicas requeridas, por ejemplo una capacidad de deformación y/o flexibilidad, una geometría requerida para una lente ocular o un implante o similares.
- En este caso, el material de sensor se puede aplicar sobre el chip de sensor. Sin embargo se prefiere en particular que el material de sensor esté contenido por completo o en parte en el material de soporte. Por ejemplo, el material de sensor puede estar introducido mediante mezcla en el material de soporte, estar disuelto en el mismo o ser por completo o en parte constituyente de este material de soporte (por ejemplo, en forma de grupos funcionales que están unidos a un material de matriz del material de soporte). También es concebible una implementación en microcápsulas, que entonces a su vez pueden estar dispersadas por ejemplo en el material de soporte. Son concebibles también combinaciones de las técnicas mencionadas.
- A este respecto, el material de soporte debería comprender un material al menos en parte permeable para el analito, por ejemplo un material poroso, o un material que presente un elevado coeficiente de difusión para el analito que se va a detectar. En particular debería quedar garantizado que el analito se pueda poner en una cantidad suficiente en contacto con el material de sensor. Se prefiere en particular el uso de hidrogeles. A este respecto se prefiere, en particular para el empleo en una lente ocular y/o en un implante, que el material de soporte presente propiedades deformables, en particular flexibles. También es deseable una transparencia óptica al menos parcial, en particular cuando se emplea luz de excitación externa, tal como por ejemplo luz diurna, para la detección del analito (véase más adelante).
- Mediante la integración del detector óptico para la detección de la al menos una propiedad óptica o cambio de propiedad como consecuencia de la presencia del analito que se va a detectar se pueden realizar las ventajas que se han descrito anteriormente. En otras configuraciones ventajosas de la invención se recurre en particular a materiales de sensor que, tal como se ha descrito anteriormente, cambian una propiedad de luminiscencia dependiendo de la presencia del al menos un analito.
- Esta luminiscencia puede ser (aparte de o como alternativa a propiedades tales como, por ejemplo, color, índice de refracción, etc.) en particular una luminiscencia que se puede excitar por luz de excitación, por ejemplo una fluorescencia o fosforescencia. Entonces, el cambio de la propiedad óptica en función de la presencia del analito puede radicar por ejemplo en un aumento de la fluorescencia con una concentración creciente de analito. Este sería el caso por ejemplo cuando se detectase una fluorescencia de una unión analito-receptor y/o una fluorescencia de una molécula de competencia liberada, desplazada por el analito. Como alternativa o adicionalmente, el cambio puede radicar también en una reducción de la fluorescencia con una concentración creciente de analito. Esto último se daría por ejemplo en el caso de que se presentase una inactivación de fluorescencia de un receptor en presencia del analito y/o en el caso de una detección de la fluorescencia de una unión receptor-molécula de competencia, pudiendo desplazarse la molécula de competencia por el analito. Son concebibles distintas combinaciones y alternativas diferentes de la medición de propiedades ópticas sensibles a analito.
- En el caso de la detección de fluorescencia y/o fosforescencia pueden estar integradas también una o varias fuentes de luz de excitación para la generación de la luz de excitación sobre el chip de sensor, por ejemplo en forma de uno o varios diodos luminosos y/o láser. Esta fuente de luz de excitación puede estar producida, tal como también el al menos un detector óptico, por ejemplo mediante técnicas conocidas y puede estar integrada preferentemente en un ASIC. Aparte del uso de técnicas de semiconductores inorgánicos convencionales se pueden emplear sin embargo también otras técnicas, por ejemplo técnicas que recurren a la técnica de semiconductores orgánicos y que comprenden, por ejemplo, circuitos integrados orgánicos y/o diodos luminosos orgánicos y/o fotodetectores orgánicos.

El sensor ocular en este caso está configurado de tal modo que posibilita una excitación del material de sensor por la fuente de luz de excitación. Aparte de la posibilidad que se ha mencionado anteriormente de la integración de la fuente de luz de excitación, sin embargo existe también la posibilidad de usar fuentes de luz externas como luz de excitación. A causa de la disponibilidad se puede usar en particular luz diurna como luz de excitación. Esta posibilidad se puede realizar de forma particularmente sencilla, ya que la luz diurna presenta un amplio espectro y ya que, por tanto, no se requiere ninguna alimentación de energía interna para una fuente de luz de excitación. No obstante, en este caso, la expresión de la luz diurna se ha de entender en un sentido amplio, de tal modo que aparte de la luz diurna natural debe quedar comprendida en esta expresión la luz ambiental de cualquier tipo, tal como por ejemplo también luz de una o varias fuentes de luz artificial. Por ello se puede posibilitar la aplicación en distintos momentos del día y en condiciones ambientales cambiantes.

En ambos casos, es decir, con la generación integrada de la luz de excitación al igual que en el caso del uso de una fuente de luz de excitación externa, por ejemplo luz diurna, preferentemente se evita que la luz de excitación llegue al detector óptico para la detección de la al menos una propiedad óptica. Con este fin, el sensor ocular puede presentar en particular un filtro de fondo óptico, en particular un filtro de paso de banda óptico o filtro de cantos, que está configurado y dispuesto para suprimir completa o parcialmente una intensidad de la luz de excitación. Con ello se puede reducir mucho la señal de fondo que proporciona el detector óptico y que se debe a la luz de excitación y no al cambio de la propiedad óptica del material del sensor. Además, el filtro de fondo puede seleccionar (transmitir) de la luz de excitación disponible un intervalo espectral definido, que después sirve como luz de excitación en sí para excitar el material de sensor y/o un material de referencia.

El experto en la materia conoce distintas técnicas de filtrado. Por ejemplo, se pueden emplear técnicas de filtrado de absorción, por ejemplo filtros de color sencillos. Sin embargo, como alternativa o adicionalmente se pueden emplear también técnicas más complejas de filtrado, por ejemplo el uso de filtros de interferencia.

A este respecto, el filtro de fondo puede estar configurado como filtro de fondo independiente, por ejemplo, en forma de un elemento de filtro dispuesto sobre el chip de sensor o en forma de un elemento de filtro incluido asimismo en el material de soporte. Sin embargo, como alternativa o adicionalmente, el filtro de fondo puede estar configurado también por completo o en parte como constituyente del material de soporte, por ejemplo al introducirse mediante mezcla un colorante que actúa como filtro de absorción en el material de soporte o disolviéndose en el mismo. A su vez es posible sin embargo también una implementación química directa en el material de soporte, por ejemplo en forma de los correspondientes grupos funcionales en el material de soporte.

Como otra medida (alternativa o adicional) para la mejora de la calidad de señal del sensor ocular puede estar previsto un filtro de sensor, que está configurado para favorecer de forma dirigida la medición de la propiedad óptica, sin embargo, para suprimir otras partes que contribuyen a la señal. En el caso del uso de un material de sensor luminiscente, por ejemplo el filtro de sensor puede comprender un filtro de paso de banda y/o un filtro de cantos que está configurado y dispuesto para transmitir luz de luminiscencia del material de sensor (es decir, al menos dejar pasar parte, preferentemente con una transmisión superior al 50 %), mientras que la luz con una longitud de onda fuera del intervalo de longitud de onda de la luminiscencia (es decir, fuera de un intervalo predefinido de longitud de onda alrededor del máximo de la luminiscencia) se suprime al menos en parte (es decir, por ejemplo se transmite con una transmisión de menos del 50 %). A este respecto se pueden emplear fundamentalmente las mismas técnicas de filtrado que en el caso del filtro de fondo que ya se ha descrito anteriormente. Este perfeccionamiento de la invención tiene la ventaja de que se mejora adicionalmente la calidad de la señal (por ejemplo, la relación de señal a ruido), ya que se mide únicamente la proporción de luz que presenta un contenido de información con respecto al analito.

Otras configuraciones ventajosas se refieren al uso de detectores de referencia y/o de detectores de fondo. Así, por ejemplo, puede ser estar previsto un equipo de referencia, comprendiendo el sensor ocular además un material de referencia. Por ejemplo, este material de referencia puede estar introducido a su vez como capa independiente en el sensor ocular, por ejemplo, en forma de una capa aplicada sobre el chip de sensor, o el material de referencia puede estar implementado en un material de soporte. Con respecto a las posibilidades de la implementación en el material de soporte se aplica de forma análoga lo que se ha dicho anteriormente con respecto al material de sensor.

El material de referencia, a este respecto, debería estar configurado de tal modo que el mismo cambie al menos una propiedad óptica, en particular a su vez una luminiscencia (por ejemplo una fluorescencia o fosforescencia), dependiendo de la intensidad de la luz de excitación. A diferencia del material de sensor, sin embargo, este material de referencia está configurado de tal modo que este cambio de la al menos una propiedad óptica, por ejemplo, a su vez del comportamiento de fluorescencia, es al menos en esencia independiente de la presencia y/o ausencia del al menos un analito que se va a detectar. Por ejemplo, el material de referencia puede estar configurado de tal modo que su cambio relativo de fluorescencia en presencia del analito en comparación con el cambio relativo de fluorescencia del material del sensor es despreciablemente pequeño, por ejemplo, de alrededor de $<1/10$, $<1/100$ o incluso aún menor para una relación de los cambios relativos de fluorescencia. Por ejemplo, en el caso de este material de referencia se puede tratar a su vez de un material que se puede excitar fluorescentemente, cuya fluorescencia, sin embargo, en esencia no se ve influida por el analito.

En este caso, el sensor ocular puede comprender además al menos un detector de referencia óptico, por ejemplo a

su vez un fotodiodo. A su vez, este detector de referencia óptico se puede integrar preferentemente en el chip de sensor, aplicándose de forma análoga lo que se ha dicho anteriormente con respecto al detector óptico. Este detector de referencia óptico debe estar configurado para medir la propiedad óptica del material de referencia, por ejemplo, la fluorescencia independiente de analito del material de referencia.

- 5 Para mejorar la señal de referencia generada por este detector de referencia óptico y liberar la misma al menos en esencia de partes de interferencia puede estar previsto además al menos un filtro de referencia. A su vez, a este respecto se puede tratar por ejemplo de un filtro de paso de banda y/o de un filtro de cantos. Este filtro debe estar configurado de tal modo que se transmita la luminiscencia del material de referencia al menos sustancialmente (es decir, preferentemente con una transmisión mayor del 50 %) y por tanto pueda llegar hasta el detector de referencia.
- 10 A este respecto se debe suprimir la luz con una longitud de onda fuera del intervalo de longitud de onda de la luminiscencia de referencia (es decir, fuera de un intervalo predefinido alrededor del máximo de la luminiscencia de referencia). De este modo se asegura que el detector de referencia genere al menos en esencia una señal de referencia dependiente únicamente de la intensidad de excitación de la luz de excitación. Esta señal de referencia se puede aprovechar para la evaluación de la señal del detector óptico, por ejemplo al relacionarse ambas señales
- 15 entre sí para poder calcular de este modo, por ejemplo, una concentración de analito en el líquido ocular. Sin embargo, como alternativa son posibles también algoritmos más complejos de evaluación.

Como alternativa o adicionalmente al uso de un detector de referencia puede estar previsto además un detector de fondo óptico. Por ejemplo, a este respecto se puede tratar a su vez de un fotodiodo integrado en el chip, aplicándose de forma análoga lo que se ha dicho anteriormente. Este detector de fondo debe configurarse para medir una

20 intensidad de la luz de excitación. Preferentemente, en el caso de esta luz de excitación se puede tratar de la luz de excitación en sí con la que se excita el material de sensor y/o el material de referencia, es decir, por ejemplo, una luz ambiental (por ejemplo, luz diurna) ya filtrada a través del filtro de fondo. También esta señal de fondo se puede aprovechar a su vez para determinar una concentración del analito, por ejemplo, a su vez al formarse una relación de la señal del detector óptico y la señal de fondo. Sin embargo, a su vez son concebibles también algoritmos de

25 evaluación más complejos, por ejemplo, el empleo de la luz de excitación para eliminar una señal de fondo.

Aparte de las configuraciones que se han descrito anteriormente son concebibles otros perfeccionamientos ventajosos del sensor ocular. Así puede estar prevista por ejemplo una construcción geométrica, que presenta una trampa de luz. Esta trampa de luz puede estar configurada por ejemplo para suprimir una transmisión directa de luz de excitación, en particular de luz ambiental no filtrada, al detector óptico, por el contrario para posibilitar una

30 difusión de material de sensor, por ejemplo, moléculas de sensor excitadas, y/o una difusión del analito hacia el detector óptico. De este modo se puede mejorar adicionalmente la calidad de la señal.

Otras configuraciones ventajosas de la invención se refieren al tipo y a la forma de la lectura de la información que se puede generar mediante el sensor ocular. Así, el sensor ocular comprende ventajosamente además al menos una interfaz para el intercambio de informaciones con una unidad de evaluación.

- 35 Este interfaz puede estar diseñada de la forma más diversa. Por ejemplo, el chip de sensor puede comprender una memoria de datos en la que están almacenadas informaciones generadas por el sensor ocular y que se pueden consultar. Así, por ejemplo, el sensor ocular puede estar configurado como lente ocular que se introduce, después de la extracción del ojo (se puede tratar por ejemplo de una lente desechable), en un aparato de lectura correspondiente, en el que (por ejemplo a través de contactos eléctricos correspondientes) se contactan por ejemplo
- 40 determinadas almohadillas de contacto sobre el chip de sensor para consultar informaciones almacenadas.

Como alternativa o adicionalmente, la al menos una interfaz puede comprender sin embargo también una interfaz para la transmisión inalámbrica de datos. En este caso se pueden emplear en particular técnicas de infrarrojos y/o de alta frecuencia, que se conocen por ejemplo por la técnica de los transpondedores. Este perfeccionamiento tiene la ventaja de que se pueden consultar "en línea" durante una medición o justo después de esta medición

45 informaciones que después se pueden transmitir, por ejemplo, al paciente, a un médico o a otro aparato, por ejemplo, un ordenador o un aparato de medicación. Tales interfaces inalámbricas se pueden realizar con las tecnologías ASIC disponibles.

Ha resultado particularmente ventajoso un sistema en el que el sensor ocular presenta un elemento capacitivo. A este elemento capacitivo, que puede comprender por ejemplo una única placa de un condensador, se puede acoplar

50 mediante la unidad de evaluación, pudiendo intercambiarse informaciones sin tener que establecer un contacto físico entre la unidad de evaluación y el sensor ocular. De este modo se puede posibilitar de forma cómoda y segura un intercambio de datos también en caso de lentes de contacto y/o implantes que se encuentran en el ojo.

A este respecto, por ejemplo, la interfaz puede estar configurada de tal modo que el elemento capacitivo, junto con un elemento de resistencia óhmica y/o un elemento inductivo, forma un circuito oscilante, que se puede excitar por la

55 unidad de evaluación. En este caso, el detector óptico se puede conectar preferentemente en paralelo con respecto al elemento de resistencia óhmica y/o al detector óptico. Como alternativa o adicionalmente se pueden conectar también detectores de referencia y/o detectores de fondo dado el caso presentes de forma correspondiente. Si responde uno de estos detectores, con ello cambian las propiedades del circuito oscilante, en particular por ejemplo una frecuencia del circuito oscilante. Este cambio de frecuencia, que depende por tanto de la señal generada (señal

de detector, señal de referencia, señal de fondo), se puede registrar por la unidad de evaluación.

A este respecto son concebibles distintas configuraciones. Por ejemplo, para cada uno de los detectores puede estar previsto un circuito oscilante correspondiente, presentando cada uno de estos circuitos oscilantes preferentemente una frecuencia de resonancia diferente. De este modo, la unidad de evaluación puede consultar, por ejemplo al mismo tiempo o también con desfase de tiempo, todos los detectores. Como alternativa se puede realizar sin embargo también ya en el chip de sensor un procesamiento previo, por ejemplo mediante una formación correspondiente de cociente o similares, de tal manera que mediante la unidad de evaluación se lee ya una señal total limpia y/o una señal procesada previamente.

Por consiguiente, aparte del sensor ocular en una de las configuraciones que se han descrito anteriormente se propone un sistema de medición para la detección del al menos un analito en el líquido ocular, que comprende un sensor ocular de acuerdo con una de las configuraciones que se han descrito anteriormente, así como además al menos una unidad de evaluación que está preparada para intercambiar informaciones con el chip de sensor.

Esta unidad de evaluación puede estar configurada preferentemente como unidad de evaluación separada en el espacio del sensor ocular y está configurada preferentemente como aparato portátil. Por ejemplo, a este respecto se puede tratar de un aparato de mano con una longitud de cantos de preferentemente no más de 15 cm, preferentemente menos de 10 cm, que un paciente puede llevar de forma cómoda en un bolso o en el cinturón.

Por ejemplo, en la configuración descrita de la interfaz del sensor ocular con un elemento capacitivo, la unidad de evaluación puede estar equipada con una unidad de excitación que forma con la interfaz del chip de sensor un circuito oscilante excitado. Este principio tiene la ventaja de que el chip de sensor fundamentalmente no tiene que comprender una fuente de energía interna (lo que, sin embargo, evidentemente puede ser asimismo el caso), por lo que se puede aumentar mucho en particular el tiempo de uso de los sensores oculares implantados. Así, la unidad de excitación puede comprender un generador de oscilación, cuya energía se transmite de forma inductiva al elemento capacitivo de la interfaz del sensor ocular. Tales sistemas han resultado ser excelentemente adecuados en la práctica para alcances de transmisión de hasta aproximadamente 1 m, de tal manera que la unidad de evaluación para una lectura del chip de sensor incluso se puede llevar en un bolso y no se tiene que sujetar delante del ojo. De este modo se pueden llevar a cabo por ejemplo mediciones automatizadas sin que se requiera ningún tipo de manejo de usuario por parte del paciente. Por tanto, tales sistemas de medición son particularmente cómodos para el usuario, en particular para pacientes de edad avanzada, niños, así como pacientes discapacitados, pudiendo minimizarse mucho el riesgo de manejos erróneos mediante desarrollos de programas automatizados. También es concebible una interacción de tales sistemas de medición con sistemas de medicación automáticos, tales como por ejemplo bombas de insulina.

La unidad de evaluación puede incluir adicionalmente por ejemplo interfaces para una interacción con un usuario, por ejemplo un teclado, interfaces para un ordenador, una pantalla o similares. Además, la propia unidad de evaluación puede comprender un ordenador, por ejemplo un microordenador, que puede estar preparado en cuanto a la técnica de programas correspondientemente. También pueden estar previstas memorias de datos correspondientes de tipo volátil y/o no volátil.

Así, la unidad de evaluación puede estar preparada por ejemplo en cuanto a la técnica de programa de tal modo que efectúa una concentración del al menos un analito en el líquido ocular mediante el uso de las señales o los resultados de medición proporcionados por el sensor ocular. Este resultado se puede emitir por ejemplo a una memoria de datos o al paciente y/o a través de una interfaz a un médico o a un banco de datos.

Sin embargo, en muchos casos la concentración del al menos un analito en el líquido ocular no es de tanto interés. Se indican más bien con frecuencia concentraciones en otros líquidos corporales, por ejemplo, concentraciones en sangre y/u orina. La glucosa por ejemplo se indica habitualmente como glucosa en sangre. Así, por consiguiente, la unidad de evaluación además puede estar preparada para calcular, por ejemplo a través de un ordenador correspondiente con software correspondiente, una concentración del al menos un analito en otro líquido corporal, por ejemplo en sangre, y emitir y/o almacenar correspondientemente (véase anteriormente). Con este fin, la unidad de evaluación puede comprender por ejemplo tablas de referencia que transforman una concentración del analito en el líquido ocular en concentraciones en otros líquidos. Como alternativa o adicionalmente se puede recurrir también a algoritmos de cálculo o curvas de cálculo.

Además se ha mostrado que se puede aumentar mucho la precisión de los resultados cuando el sistema de medición comprende adicionalmente un sistema de calibración. Este sistema de calibración se puede emplear para mejorar por ejemplo la evaluación de las señales del chip de sensor, es decir, para hacer que el cálculo de la concentración del analito en el líquido ocular y/o en el otro líquido corporal sea más independiente de dispersiones naturales, tales como por ejemplo, divergencias de paciente a paciente con respecto a las condiciones límite fisiológicas, divergencias con respecto a la colocación del sensor ocular en el ojo, tolerancias de fabricación del sensor ocular o similares.

Este sistema de calibración puede estar configurado por consiguiente para recibir y/o procesar al menos una información de calibración acerca de una concentración del analito en el líquido ocular y/u otro líquido corporal y

llevar a cabo por consiguiente una calibración de la determinación de la concentración de analito. Por ejemplo, el sistema de calibración con este fin puede recibir a través de una interfaz datos externos con respecto a una concentración de analito en el líquido ocular y/o el otro líquido corporal, que se han obtenido mediante un sistema de medición independiente. Como alternativa o adicionalmente, el propio sistema de calibración puede comprender también al menos un aparato de medición para la determinación de la concentración del analito. En este caso se prefieren en particular aparatos de medición convencionales, por ejemplo, aparatos de medición que determinan la concentración de analito mediante un elemento de prueba. En este caso se pueden emplear por ejemplo tiras de prueba electroquímicas y/o sistemas ópticos de tiras de prueba, tal como conoce el experto en la materia, por ejemplo, por el campo de la determinación de glucosa en sangre.

A este respecto, el sistema de medición puede estar configurado por ejemplo de tal manera que antes de la puesta en marcha del sistema de medición se lleve a cabo una medición de calibración de este tipo para cotejar los datos suministrados por el sensor ocular con los datos del aparato de medición "convencional". Además, como alternativa o adicionalmente, también se puede llevar a cabo una medición de calibración a intervalos regulares, pudiendo estar configurado por ejemplo el sistema de medición de tal modo que indique a un usuario a intervalos de tiempo determinados la necesidad de una medición de calibración de este tipo (por ejemplo, una vez al día en comparación con las mediciones "convencionales" que se requieren normalmente hasta siete veces al día). También son posibles mediciones de calibración automáticas, por ejemplo mediciones de calibración mediante otro sensor implantado.

Globalmente, esta configuración del sistema de medición mediante el uso de un sistema de calibración causa una mejora adicional de la precisión de medición y, por tanto, una mejora de la fiabilidad de las informaciones fisiológicas obtenidas acerca del paciente.

Ejemplos de realización

Se desprenden otras particularidades y características de la invención a partir de la siguiente descripción de ejemplos de realización preferentes junto con las reivindicaciones dependientes. En este caso, las respectivas características pueden estar implementadas en solitario o varias en combinación entre sí. La invención no está limitada a los ejemplos de realización. Los ejemplos de realización están representados esquemáticamente en las figuras. Las mismas cifras de referencia en las figuras individuales indican a este respecto elementos iguales o con la misma función o correspondientes entre sí con respecto a sus funciones.

En particular muestra:

- la Figura 1 una representación esquemática de un sensor ocular;
- la Figura 2 una representación de las características de filtrado del filtro usado en el sensor ocular de acuerdo con la Figura 1;
- la Figura 3 una representación espectral de las condiciones de luminosidad en el sensor ocular de acuerdo con la Figura 1;
- la Figura 4 una representación esquemática de una interacción de una unidad de excitación de una unidad de evaluación con una interfaz del sensor ocular; y
- la Figura 5 un ejemplo de realización de un sistema de medición con un sensor ocular, una unidad de evaluación y un sistema de calibración.

En la Figura 1 está representado muy esquematizado un ejemplo de realización de un sensor ocular 110 de acuerdo con la invención. El sensor ocular está configurado en este caso por ejemplo como implante y se puede implantar por ejemplo en o debajo de una conjuntiva de un paciente. El sensor ocular 110 presenta un lado de ojo 112 y un lado exterior 114. Por consiguiente puede incidir luz diurna 116 desde el lado exterior 114 sobre el sensor ocular 110.

El sensor ocular 110 presenta un chip de sensor 118 que, tal como se ha descrito anteriormente, está configurado preferentemente como ASIC. Este chip de sensor 118 está incluido en un hidrogel biocompatible como material de soporte 120. Este material de soporte otorga al sensor ocular 110 por lo tanto la estabilidad mecánica requerida, pero sin embargo al mismo tiempo se puede deformar o es flexible para adaptarse al ojo y posibilita una difusión del analito.

En el material de soporte 120 está introducido mediante mezcla en este ejemplo de realización un material de sensor. Por ejemplo, en el caso de este material de sensor se puede tratar de materiales de sensor para la detección de glucosa en un líquido ocular, por ejemplo, en líquido lagrimal, humor acuoso o líquido ocular intersticial. Están descritos ejemplos de tales materiales de sensor en los documentos WO 01/13783 A1, WO 02/087429 A1 y WO 2004/071287 A1. En el presente ejemplo de realización se emplean de forma particularmente preferente los siguientes materiales de sensor: concaavalina A / dextrano, proteína de unión a glucosa-galactosa (GGBP), éster de ácido bórico de glucosa hexocinasa (tal como se describe por ejemplo en el documento PCT/EP2004/008825). Sin embargo, se pueden emplear también otros materiales de sensor así como mezclas o combinaciones de varios

materiales de sensor. Este material de sensor puede estar distribuido de manera homogénea directamente en el hidrogel, sin embargo también puede estar incluido en microcápsulas, que a su vez están distribuidas preferentemente en el hidrogel.

5 Normalmente, un sensor ocular 110 implantado de este tipo, tal como se describe por ejemplo en el documento WO 01/13783 A1, se excita desde el exterior, es decir desde el lado exterior 114, con una fuente de luz adecuada (por ejemplo un diodo luminoso con un filtro de paso de banda y/o un diodo láser) hasta la fluorescencia y se mide fluorescencia a una o varias longitudes de onda con un fotómetro adecuado. A este respecto, naturalmente, la intensidad de la señal de fluorescencia sin embargo no solo depende de la concentración de analito, sino también de la separación y el ángulo entre el implante y el fotómetro y/o la fuente de luz de excitación.

10 El presente sensor ocular 110 resuelve esta problemática, tal como se ha descrito anteriormente, por el hecho de que el mismo incluye el chip de sensor 118 como constituyente integral. Este chip de sensor 118, que está configurado preferentemente como ASIC, puede estar fabricado por ejemplo de forma específica para el cliente y se puede basar por ejemplo en un material semiconductor orgánico o inorgánico, por ejemplo silicio. A este respecto, al menos una parte de una electrónica de evaluación y control puede estar integrada en el chip de sensor 118.

15 En este ejemplo de realización, el chip de sensor 118 comprende tres fotodiodos: aparte del diodo de medición 122 en sí como detector óptico están integrados un diodo de referencia 124 y un diodo de fondo 126 en el chip de sensor 118. Los circuitos requeridos de control o de evaluación están integrados asimismo en el chip de sensor 118, sin embargo, no están representados en la Figura 1.

20 Aparte del material de sensor, en el material de soporte 120 está introducido mediante mezcla además un material de referencia, por ejemplo un fluoróforo de referencia, cuya luminiscencia se puede excitar asimismo por la luz diurna 116, siendo sin embargo esta fluorescencia de referencia independiente de la presencia del analito que se va a detectar.

25 Para poder recoger las distintas partes de la luz por separado mediante los tres diodos 122, 124, 126 están previstos además distintos filtros. Así, el chip de sensor 118 está cubierto en primer lugar con un filtro de fondo 128. Este filtro de fondo 128 está configurado en este ejemplo de realización como filtro de interferencia. Además, el diodo de medición 122 está cubierto con un filtro de sensor 130 y el diodo de referencia 124, con un filtro de referencia 132. También el filtro de sensor 130 y el filtro de referencia 132 están configurados preferentemente como filtro de interferencia. El diodo de fondo 126 no está equipado (a excepción del filtro de fondo 128) adicionalmente con un filtro. Para las características de transmisión de estos filtros 128, 130 y 132 se hace referencia a la Figura 2. En la
30 Figura 2 están registrados los espectros de transmisión (está representada en cada caso una transmisión T normalizada con respecto a la longitud de onda λ) de estos filtros 128, 130, 132. A este respecto, la curva 134 muestra la transmisión del filtro de fondo 128, la curva 136, la transmisión del filtro de sensor 130 y la curva 138, la transmisión del filtro de referencia 132. A este respecto se puede reconocer que los filtros 128 y 130 están configurados como filtros de paso de banda, con una transmisión de aproximadamente 560 a 600 nm o
35 aproximadamente 620 a 670 nm. Por el contrario, el filtro de referencia 132 está configurado en esencia como filtro de cantos y se "abre" a partir de una longitud de onda de aproximadamente 740 nm.

40 Los tres filtros 128, 130 y 132 están diseñados a este respecto en sus propiedades espectrales de tal modo que el filtro 128 presenta una transmisión en el intervalo de la longitud de onda de excitación del material del sensor. Los filtros 130 y 132 presentan por el contrario una transmisión en el intervalo de la longitud de onda de luminiscencia del material de sensor (filtro de sensor 130) o en el intervalo de la fluorescencia del material de referencia (filtro de referencia 132).

45 El sensor ocular 110 configurado como implante está implantado de acuerdo con la invención debajo de la conjuntiva del ojo, donde está expuesto a la luz diurna 116 normal. Ya que la conjuntiva es altamente transparente, a diferencia de la piel con pigmentación normal, penetra una proporción de luz comparativamente elevada en el sensor ocular 110 configurado como implante.

En la Figura 3 están registradas las condiciones de luz espectrales (está registrada la intensidad I con respecto a la longitud de onda λ) en el sensor ocular 110. A este respecto, la curva 140 muestra la distribución de la intensidad de la luz diurna 116.

50 Ya que el chip de sensor 118 está rodeado por completo por el filtro de fondo 128 (compárese con la característica de transmisión 134 en la Figura 2), de la luz diurna 116 atraviesa solo la parte que se requiere para la excitación del material del sensor. La distribución de intensidad espectral de esta luz de excitación en sí está indicada en la Figura 3 con la curva 142 y resulta a partir de una multiplicación de la curva 134 en la Figura 2 con la distribución de la intensidad de la luz diurna 140 en la Figura 3. Esta intensidad 142 de la luz de excitación se mide con el diodo de fondo 126 (véase la Figura 1) en el chip de sensor 118.

55 Con esta luz de excitación 142 se excitan tanto la fluorescencia del material de sensor (fluorescencia dependiente de analito) como la fluorescencia del material de referencia (fluorescencia independiente de analito). Por tanto, como consecuencia de esta excitación se obtiene una fluorescencia total 144, que se compone de estas dos partes de fluorescencia.

Para la separación de estas partes de fluorescencia se emplean el diodo de medición 122 con el filtro de sensor 130 y el diodo de referencia 124 con el filtro de referencia 132 (compárese con la Figura 1). Por consiguiente, la fluorescencia total 144 en la Figura 3 se debe multiplicar a su vez por las curvas de transmisión 136 o 138 de acuerdo con la Figura 2. Esta filtración conduce por tanto a una fluorescencia de sensor 146, que es detectada por el diodo de medición 122, así como a una fluorescencia de referencia 148, que es detectada por el diodo de referencia 124. De este modo, el diodo de fondo 146 proporciona una información acerca de la intensidad con la que se excitan el material de sensor y el material de referencia, el diodo de medición 122, una información acerca de la fluorescencia de sensor dependiente de analito del material de sensor y el diodo de referencia 124, una información independiente de analito acerca de la fluorescencia de referencia del material de referencia. A partir de estas tres partes de señal se puede deducir con una elevada precisión una concentración del analito en el líquido ocular.

Ya que entre los tres fotodiodos 122, 124 y 126 y el material de sensor o el material de referencia existe una unión firme, la señal de medición o las señales de medición ya no dependen de la posición. Por tanto, en el caso ideal, la señal de medición depende únicamente de la energía de excitación (esta información se proporciona por el diodo de fondo 126) y la concentración de analito. La puesta a disposición simultánea de informaciones del diodo de fondo 126 y del diodo de referencia 124 en cierto aspecto es redundante, las informaciones adicionales aumentan sin embargo la robustez y la precisión de medición del sistema. Así, por ejemplo, en particular cuando el material de referencia y el material de sensor presentan propiedades de excitación espectrales similares, se pueden compensar cambios en la característica espectral de esta luz de excitación, tal como por ejemplo el cambio de luz diurna a luz ambiental artificial. De este modo se aumenta considerablemente la flexibilidad de la aplicación, de tal manera que se pueden efectuar mediciones de la concentración de analito en distintos momentos del día y/o con cambios de las condiciones de luz (luz diurna, luz artificial).

La disposición del sensor ocular 110 de acuerdo con la Figura 1 presenta otra particularidad en forma de una trampa de luz 150. Esa trampa de luz 150 tiene en cuenta el concepto de que, por un lado, los tres fotodiodos 122, 124 y 126 en el chip de sensor 118 deberían estar rodeados por completo por el filtro de fondo 128, ya que de lo contrario la luz diurna 116 incidente conduciría a un desplazamiento (*offset*), que por norma general sería considerablemente mayor que la propia señal de medición. Por otro lado, dentro del sensor ocular 110 debería estar recogido el material de sensor y debería ser posible una difusión libre del analito. Esta problemática se resuelve en el ejemplo de realización representado por la trampa de luz 150, que posibilita una difusión del analito en el material de soporte 120, sin embargo reprime una penetración de luz diurna 116 no filtrada. Las trampas de luz 150 mecánicas se realizan típicamente, tal como se muestra en la Figura 1, por varios travesaños 152 que se cruzan por atrás. Se pueden emplear también otros tipos de trampas de luz 150, tales como por ejemplo "laberintos" ópticos, tal como se conocen por ejemplo por la técnica de los detectores de humo.

Otra posibilidad que se puede emplear como alternativa o adicionalmente consiste en marcar el hidrogel del propio material de soporte 120 con correspondientes moléculas de colorante, de tal modo que el filtro de fondo 128 no está configurado en forma de un filtro de interferencia, sino en forma de un filtro macizo. De este modo se puede realizar también de forma aproximada la transmisión 134. No obstante, típicamente las características de filtro de tales moléculas de colorante son más anchas que la característica de filtro de la curva 134 de acuerdo con la Figura 2. Además, la ventaja de un filtro de interferencia radica en que se puede influir de forma comparativamente sencilla en la característica espectral. Por ejemplo, los filtros de interferencia se podrían producir mediante deposición de una secuencia de capas de metal y/o compuestos de metal delgada sobre un soporte transparente, tal como por ejemplo un vidrio delgado y/o un material de plástico, que a continuación de acuerdo con la Figura 1 se implementa en el sensor ocular 110 o se aplica sobre el chip de sensor 118. También es posible sin embargo una aplicación directa de los filtros sobre el chip de sensor 118, por ejemplo como secuencia de una o varias capas de vaporización, así como una implementación de trampas de luz 150 mecánicas en forma de MEMS (sistemas microelectromecánicos, *micro electro-mechanical systems*) sobre el chip de sensor 118.

En la Figura 4 está representada de forma muy esquematizada una posibilidad para leer el chip de sensor 118. El chip de sensor 118, que en este caso está reproducido solo de forma incompleta en la Figura 4, interacciona a este respecto con una unidad de excitación 154, que está implementada en una unidad de evaluación (compárese con la Figura 5). Como interfaz entre el chip de sensor 118 y la unidad de excitación 154 sirven a este respecto elementos capacitivos 156 o 158 que están representados en la Figura 4 esquemáticamente como placas de condensador individuales. A este respecto, el elemento capacitivo 156 del chip de sensor 118 está unido a través de un resistor óhmico 160 a tierra (por ejemplo una superficie de metal de mayor tamaño sobre el chip de sensor 118). En paralelo al resistor 160 está o están conectados los diodos 122, 124 y 126. Como se ha expuesto anteriormente, la conexión se puede realizar de tal modo que se conectan estos diodos en solitario o todos en la forma representada en la Figura 4.

En la unidad de excitación 154, el elemento capacitivo 158 está unido a través de un resistor 162 con un generador 164 que, a su vez, está unido a su otra conexión a tierra. La unidad de excitación 154 y el chip de sensor 118 forman en esta conexión un circuito oscilante eléctrico excitado. El generador 164 genera un campo eléctrico cambiante en los elementos capacitivos 156, 158. La frecuencia propia del circuito oscilante se determina por los condensadores (determinado por la interacción de los elementos capacitivos 156, 158) y los resistores 160, 162 en el circuito oscilante. Mediante irradiación de luz sobre los diodos 122, 124, 126 cambia la resistencia total de la conexión en paralelo de resistor 160 y diodos 122, 124 y 126 y, por tanto, la frecuencia propia del circuito oscilante. Este cambio

se puede medir y evaluar por ejemplo como cambio de intensidad de campo. Por consiguiente, la unidad de excitación 154 puede comprender una aguja de campo y un dispositivo de medición de intensidad de campo para medir estos cambios de la intensidad de campo. Como alternativa o adicionalmente se pueden emplear sin embargo también otras técnicas de medición, tales como por ejemplo una medición de la emisión de potencia del generador 164.

En la Figura 5 está representado muy esquematizado un sistema de medición 166 para la detección del al menos un analito en un líquido ocular. El sistema de medición 166 comprende un sensor ocular 110, por ejemplo, un sensor ocular de acuerdo con la configuración descrita en la Figura 1, que puede estar configurado por ejemplo como implante y/o como lente ocular. Además, el sistema de medición 166 comprende una unidad de evaluación 168 con una unidad de excitación 154 (por ejemplo de acuerdo con el ejemplo de realización en la Figura 4) y un microordenador 170. La unidad de evaluación 168 puede intercambiar por ejemplo a través del procedimiento que se ha descrito mediante la Figura 4 informaciones con el sensor ocular 110 o el chip de sensor 118 y, por tanto, puede consultar "in situ" (es decir, sin tener que retirar el sensor ocular 110 del líquido ocular) datos de medición. A este respecto, la unidad de evaluación 168 se puede llevar en un lugar discrecional del cuerpo del paciente. Entonces, el cuerpo puede servir como parte de la interfaz, adicionalmente a los elementos capacitivos 156, 158 de acuerdo con la Figura 4, y contribuye a la transmisión de datos.

El microordenador 170 de la unidad de evaluación 168 está configurado preferentemente de acuerdo con la anterior descripción y sirve para el control de la medición así como para la evaluación de los resultados de la medición. El microordenador 170 se puede operar por elementos de mando 172 por un usuario y se pueden emitir a través de una pantalla 174 informaciones a un usuario. Sin embargo, se pueden implementar también otras interfaces de usuario.

Además, el sistema de medición 166 comprende de acuerdo con el ejemplo de realización en la Figura 5 un sistema de calibración 176. Este sistema de calibración 176 está implementado preferentemente en la unidad de evaluación 168. En el caso del ejemplo de realización esquematizado representado en la Figura 5, la unidad de calibración 176 está configurada sin embargo como unidad independiente, que se comunica a través de una interfaz 178 con la unidad de evaluación 168. A este respecto se puede tratar de una interfaz inalámbrica y/o incluso una unida por cable o también pueden estar previstos dispositivos de intercambio de datos a través de soportes de datos intercambiados manualmente por el paciente entre el sistema de calibración 176 y la unidad de evaluación 168 (por ejemplo chips de memoria) como "interfaces" para la conexión de estos elementos.

El sistema de calibración 176 comprende a su vez elementos de mando 180, una pantalla 182 así como (no representado en la Figura 5) una electrónica correspondiente, por ejemplo a su vez un microordenador y/u otros componentes electrónicos. A este respecto, el sistema de calibración 176 está configurado para detectar mediante una tira de prueba 184 una concentración del analito en un líquido corporal, que está representado en el presente documento simbólicamente como gota de sangre 186. Por tanto, se pueden emplear como sistema de calibración 176 aparatos de medición convencionales disponibles en el mercado, tales por ejemplo glucosímetros. Tales sistemas disponen habitualmente también de interfaces correspondientes, tales como por ejemplo interfaces de infrarrojos. Las informaciones obtenidas mediante el sistema de calibración 176 acerca de la concentración de analito en el líquido corporal, por ejemplo la concentración de glucosa en sangre, se pueden comunicar a través de la interfaz 178 a la unidad de evaluación 168 para emplearse allí para el cotejo con las informaciones del chip de sensor 118 del sensor ocular 110. Por tanto, el resultado de medición de la medición de glucosa en sangre se puede incorporar directamente en el algoritmo de la determinación indirecta de glucosa en sangre con el sensor ocular 110.

Lista de referencias

110	sensor ocular	182	pantalla
112	lado de ojo	184	tira de prueba
114	lado exterior	186	gota de sangre
116	luz diurna		
118	chip de sensor		
120	material de soporte		
122	diodo de medición		
124	diodo de referencia		
126	diodo de fondo		
128	filtro de fondo		
130	filtro de sensor		
132	filtro de referencia		
134	transmisión de filtro de fondo		
136	transmisión de filtro de sensor		
138	transmisión de filtro de referencia		
140	intensidad de luz diurna		
142	intensidad de luz de excitación		
144	fluorescencia total		
146	fluorescencia de sensor		

148	fluorescencia de referencia
150	trampa de luz
152	travesaños
154	unidad de excitación
156	elemento capacitivo
158	elemento capacitivo
160	resistor
162	resistor
164	generador
166	sistema de medición
168	unidad de evaluación
170	microordenador
172	elementos de mando
174	pantalla
176	sistema de calibración
178	interfaz
180	elementos de mando

REIVINDICACIONES

1. Sensor ocular (110) para la detección de al menos un analito en un líquido ocular, presentando el sensor ocular (110) al menos un material de sensor, estando configurado el material de sensor para cambiar, en caso de presencia del al menos un analito, al menos una propiedad óptica, presentando el sensor ocular (110) además al menos un chip de sensor (118), presentando el chip de sensor (118) al menos un detector óptico integrado (122) para la detección de la propiedad óptica, presentando el sensor ocular (110) un material de soporte (120), estando incluido el chip de sensor (118) en el material de soporte (120) y estando contenido el material de sensor por completo o en parte en el material de soporte (120), comprendiendo el material de soporte (120) un material al menos en parte permeable para el analito, en particular un hidrogel, **caracterizado porque** el material de sensor está contenido de al menos una de las siguientes formas en el material de soporte (120): el material de sensor está introducido mediante mezcla en el material de soporte (120); el material de sensor está disuelto en el material de soporte (120); el material de sensor es por completo o en parte constituyente del material de soporte (120), en particular en forma de grupos funcionales que están unidos a un material de matriz del material de soporte (120); el material de sensor está implementado en microcápsulas, en particular en microcápsulas que están dispersadas en el material de soporte (120).
2. Sensor ocular (110) de acuerdo con la reivindicación anterior, comprendiendo el material de soporte (120) un material deformable, en particular flexible.
3. Sensor ocular (110) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo la al menos una propiedad óptica una luminiscencia que se puede excitar por luz de excitación, en particular una fluorescencia o una fosforescencia, estando configurado el sensor ocular (110) para posibilitar una excitación del material de sensor por una fuente de luz de excitación.
4. Sensor ocular (110) de acuerdo con la reivindicación anterior, presentando el sensor ocular (110) al menos una de las siguientes configuraciones:
 - el sensor ocular (110) está configurado para posibilitar a la luz de excitación externa (142), en particular luz diurna (116), el acceso al material de sensor;
 - el chip de sensor (118) presenta una fuente de luz de excitación integrada, en particular un diodo luminoso integrado y/o un diodo láser.
5. Sensor ocular (110) de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 a 4, presentando el sensor ocular (110) además un filtro de fondo óptico (128), en particular un filtro de paso de banda óptico o un filtro de cantos, que están configurados y dispuestos para filtrar por completo o en parte la luz de la fuente de luz de excitación.
6. Sensor ocular (110) de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 a 5, presentando el sensor ocular (110) además un filtro de sensor (130), en particular un filtro de paso de banda o un filtro de cantos, que están configurados y dispuestos para transmitir luz de luminiscencia del material de sensor y para suprimir al menos en parte, preferentemente por completo, luz fuera del intervalo de longitud de onda de la luz de luminiscencia.
7. Sensor ocular (110) de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 o 6, presentando el sensor ocular (110) además un material de referencia, estando configurado el material de referencia para cambiar al menos una propiedad óptica, en particular una luminiscencia, preferentemente una fluorescencia o una fosforescencia, dependiendo de la intensidad de la luz de excitación e independientemente de la presencia del analito.
8. Sensor ocular (110) de acuerdo con la reivindicación anterior, presentando el chip de sensor (118) además un detector de referencia óptico (124) que está configurado para medir la propiedad óptica del material de referencia.
9. Sensor ocular (110) de acuerdo con la reivindicación anterior, presentando el sensor ocular (110) además un filtro de referencia (132), en particular un filtro de paso de banda o un filtro de cantos, siendo la propiedad óptica del material de referencia una luminiscencia de referencia y estando configurado y preparado el filtro de referencia (132) para posibilitar una transmisión de la luminiscencia de referencia al detector de referencia (124) y suprimir una transmisión de luz con una longitud de onda fuera del intervalo de longitud de onda de la luminiscencia de referencia.
10. Sensor ocular (110) de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 a 9, presentando el sensor ocular (110) además un detector de fondo óptico (126) que está configurado para medir una intensidad de la luz de excitación (142).
11. Sensor ocular (110) de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 a 10, presentando el sensor ocular (110) además una trampa de luz (150), estando configurada la trampa de luz (150) para suprimir una transmisión de luz de la fuente de luz de excitación al detector óptico (122) y estando configurada la trampa de luz (150) para posibilitar una difusión del material de sensor y/o del analito al detector óptico (122).
12. Sensor ocular (110) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, presentando el sensor ocular (110) además una interfaz para el intercambio de informaciones con una unidad de evaluación (168), presentando la

interfaz al menos una interfaz para la transmisión inalámbrica de datos.

13. Sistema de medición (166) para la detección de al menos un analito en un líquido ocular, que comprende un sensor ocular (110) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, y que comprende además una unidad de evaluación (168) que está preparada para el intercambio de informaciones con el chip de sensor (118).

5 14. Sistema de medición (166) de acuerdo con la reivindicación anterior, comprendiendo la unidad de evaluación (168) una unidad de excitación (154) que está configurada para formar con una interfaz del chip de sensor (118) un circuito oscilante.

10 15. Sistema de medición (166) de acuerdo con una de las reivindicaciones 13 o 14, que comprende además un sistema de calibración (176), que está configurado para procesar al menos una información de calibración acerca de una concentración del analito en el líquido ocular y/u otro líquido corporal y para llevar a cabo una calibración de la determinación de la concentración de analito en el líquido ocular y/o en el otro líquido corporal.

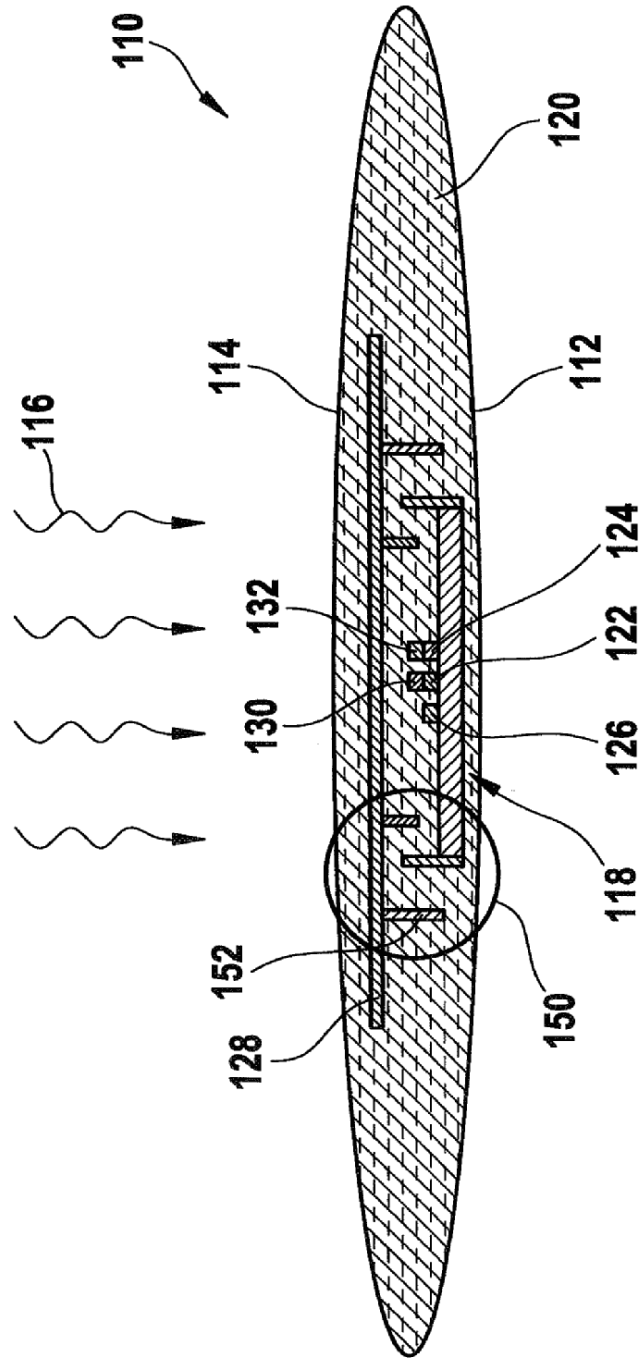


Fig. 1

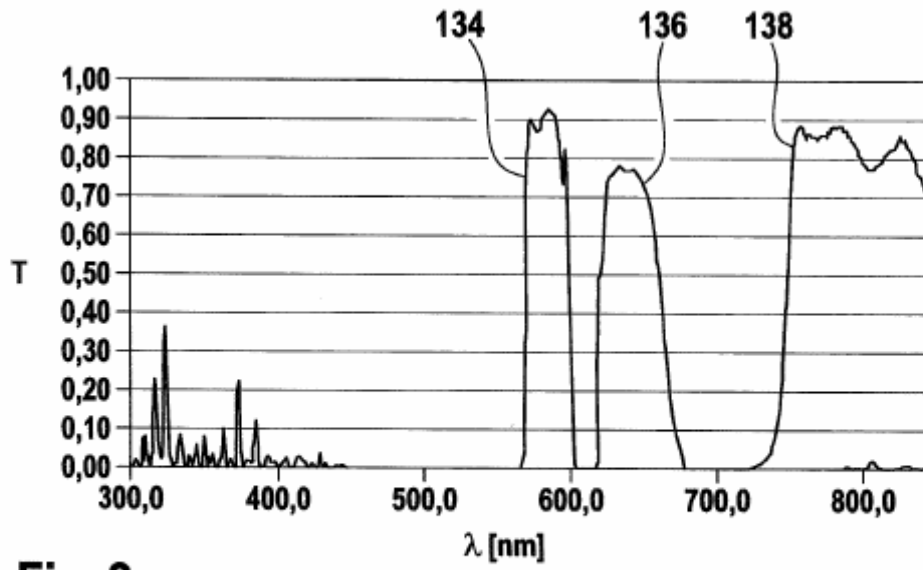


Fig. 2

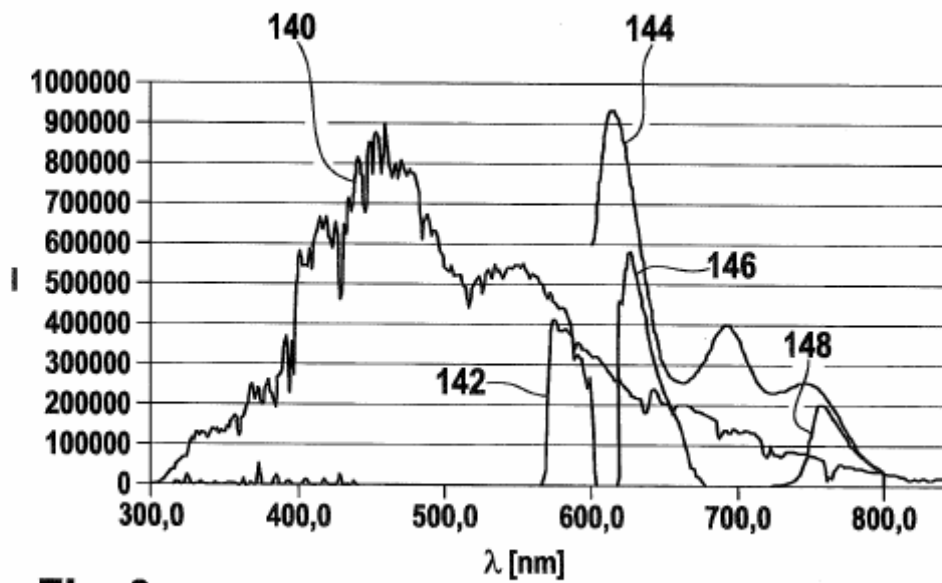


Fig. 3

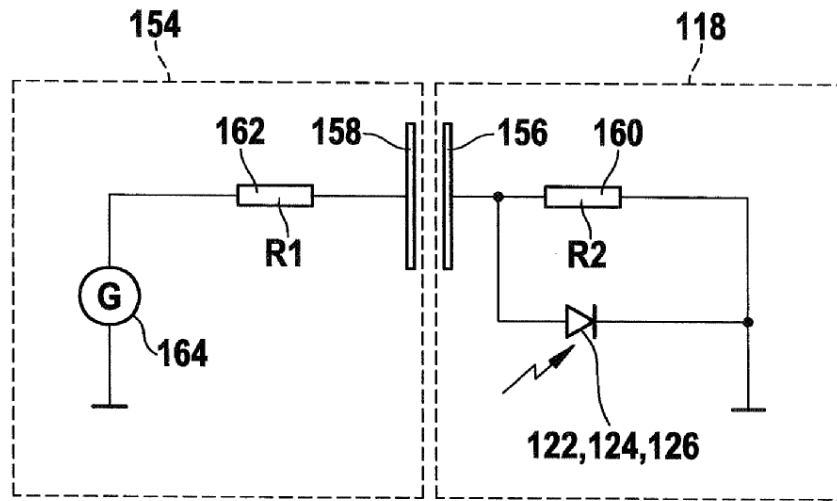


Fig. 4

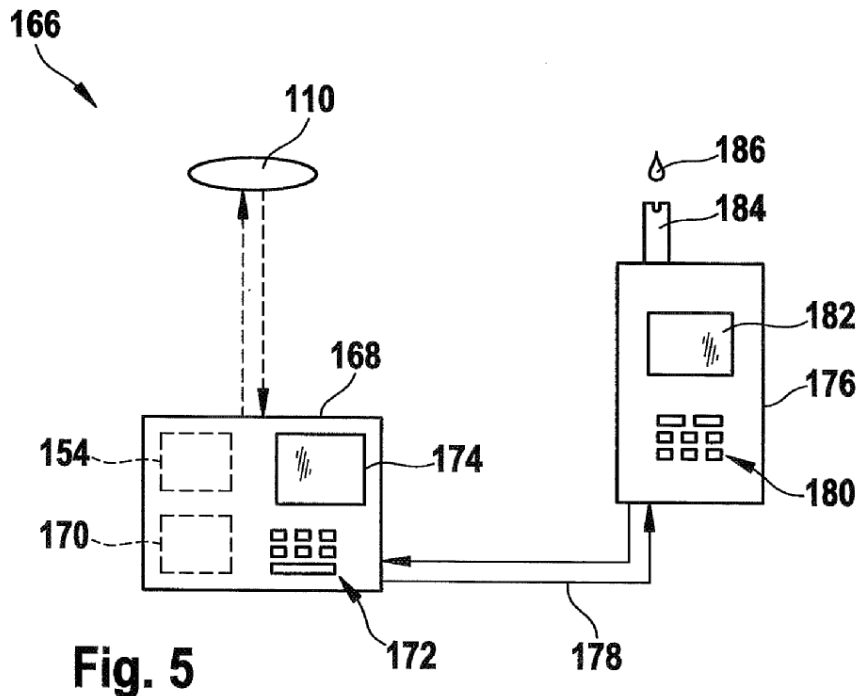


Fig. 5