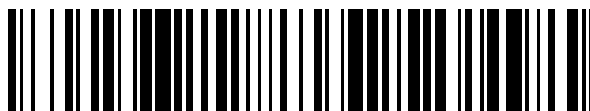


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 374**

51 Int. Cl.:

C08G 18/61 (2006.01)

C12Q 1/54 (2006.01)

C08G 77/458 (2006.01)

C08L 83/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.04.2014** **PCT/CN2014/074773**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.07.2015** **WO15100868**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2014** **E 14876096 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018** **EP 3091045**

54 Título: **Película para biosensores y método de preparación**

30 Prioridad:

02.01.2014 CN 201410002608

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.03.2019

73 Titular/es:

MEDTRUM TECHNOLOGIES INC. (100.0%)
7F Building 8 No.200 Niudun Road Zhangjiang Hi-
tech Park Pudong New Area
Shanghai 201203, CN

72 Inventor/es:

ZHU, XIAOQING

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 703 374 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

Película para biosensores y método de preparación

5 **Campo técnico**

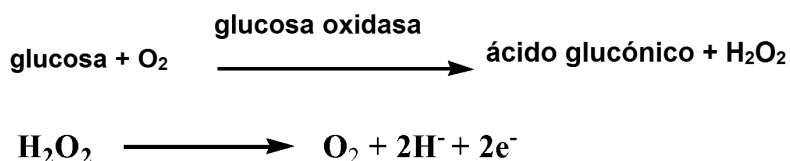
La presente divulgación se refiere en general al campo de los biosensores implantables.

10 **Antecedentes**

Los biosensores son dispositivos que pueden convertir la concentración de un solo analito químico en un sistema complejo mediante el uso de diversos materiales biológicos (por ejemplo, células, enzimas, tejidos) en señales de detección (por ejemplo, electricidad, sonido, luz, calor) que se pueden analizar y procesar. Hoy en día, se han desarrollado varios biosensores para analizar diversos analitos. Entre los diversos biosensores, los biosensores enzimáticos electroquímicos que pueden convertir la concentración de un analito en una señal eléctrica mediante el uso de enzimas ganan la mayor atracción. La forma primaria de estos biosensores enzimáticos electroquímicos es el sensor de amperometría de glucosa que es de gran importancia para los diabéticos, especialmente en el uso de la monitorización continua de la glucosa en sangre.

Hoy en día, se han realizado muchos trabajos de investigación sobre biosensores de glucosa implantables. Los biosensores de glucosa implantables se utilizan para controlar la concentración de glucosa de los diabéticos. Para controlar la concentración de glucosa, un biosensor de glucosa implantable generalmente tiene un electrodo cubierto con una enzima. La enzima utilizada puede ser la glucosa oxidasa (GOx). En el biosensor de glucosa implantable, la glucosa oxidasa reacciona con la glucosa, lo que producirá una sustancia que puede ser detectada por el electrodo.

Las principales reacciones del biosensor de glucosa implantable son las siguientes.



El factor crítico de un biosensor enzimático con estabilidad y alta sensibilidad radica en que la señal de salida del biosensor enzimático depende solo del analito a detectar, y puede que no esté influenciada por las otras sustancias y los factores de control dinámico correspondientes (por ejemplo, difusión). Las fórmulas de reacción citadas anteriormente demuestran claramente los desafíos a los que se enfrenta el biosensor de glucosa implantable. Para maximizar la corriente de salida, el oxígeno debe difundirse lo máximo posible, de modo que el volumen de oxígeno en la interfaz de reacción pueda ser adecuado. Si no hay suficiente oxígeno para la reacción de la glucosa oxidasa y la glucosa, la corriente de salida se verá afectada por la concentración de oxígeno en lugar de ser proporcional a la concentración de glucosa. Es decir, para garantizar la aplicabilidad de estos tipos de biosensores de glucosa, la glucosa debe ser un reactivo limitante. En otras palabras, la concentración de oxígeno debe ser mucho mayor que la concentración de glucosa. Significa que se requieren las medidas necesarias para aumentar la concentración de oxígeno y para reducir la concentración de glucosa. O bien, se desea un biosensor sin consumo de oxígeno.

El principal problema en el uso de biosensores de glucosa es que la proporción de la concentración de glucosa con respecto a la concentración de oxígeno en los cuerpos humanos es opuesta a la condición de concentración óptima mencionada anteriormente para un biosensor. La concentración de glucosa en los diabéticos puede variar de 2 mM a 30 mM (~36-540 mg/dl), y la concentración típica de oxígeno en los tejidos puede variar de 0,02 a 2 mM (Fischer, A. Hidde, H. von Woedtke, K. Rebrin y P. Abel, Biomed. Biochim. Acta., 1989, Vol. 48, pp. 965-971.). La relación de concentración en los diabéticos hará que el biosensor no sea sensible a cambios menores en la concentración de glucosa. El problema principal mencionado anteriormente generalmente se denomina "falta de oxígeno".

En la última década, se han intentado muchos enfoques para resolver el problema de la falta de oxígeno. El enfoque más simple y directo es utilizar una película de polímero fuera del biosensor. La película de polímero tiene buena permeabilidad al oxígeno, y puede regular la permeancia de la glucosa. La película de polímero también tiene buena estabilidad y resistencia física, cierta adherencia, buena biocompatibilidad y buena compatibilidad con la enzima usada en biosensores. Basándose en esta estrategia, se han fabricado con éxito una variedad de materiales de película polimérica homogénea o heterogénea, entre los cuales el material más destacado es el compuesto de organosilicona. El compuesto de organosilicona también es el material principal descrito en la presente divulgación.

Para poderse utilizar in vivo, estos biosensores de glucosa implantables deben ser fáciles de instalar y eliminar, pequeños en volumen, seguros, no tóxicos, precisos, estables y sensibles. Con el fin de cumplir con los requisitos de seguridad, los materiales de los biosensores de glucosa implantables deben ser no tóxicos, no solubles, no

difusibles y con buena biocompatibilidad. Para poderse utilizar in vivo durante mucho tiempo, los materiales de los biosensores de glucosa implantables también deben ser lo suficientemente estables para mantener sus formas y rendimiento después de haber sido empapados en el fluido corporal durante mucho tiempo.

5 Sumario

El organosilicio es un tipo de polímero que tiene un esqueleto que incluye átomos de silicio y átomos de oxígeno dispuestos alternativamente y varios grupos orgánicos asociados con los átomos de silicio en el esqueleto. El copolímero de organosilicio es un tipo de polímero que incluye una unidad de cadena principal que incluye átomos de silicio asociados con varios grupos. El organosilicio y el copolímero orgánico de silicio se utilizan ampliamente en el caucho, adhesivos, sellantes, recubrimientos anti-adherentes, agentes antiespumantes, etc. Los materiales orgánicos de silicio tienen una buena biocompatibilidad y un bajo riesgo de reacciones bioquímicas adversas, por lo que son muy populares en la industria médica y son ampliamente utilizados en diversos tipos de dispositivos médicos.

Sin embargo, el organosilicio es un material hidrofóbico, y limitará seriamente el paso de la glucosa y otras moléculas solubles en agua a su través. Por lo tanto, los materiales de organosilicio existentes no son convenientes y fiables en aplicaciones de biosensores.

La presente divulgación se refiere en general al campo de los biosensores implantables, a material de película para biosensores y, más en particular, a un polímero de organosilicio que puede usarse en un sistema de película de biocompatibilidad de un biosensor. El biosensor se puede utilizar para la detección de analitos en un cuerpo humano, por ejemplo, para detectar la concentración de glucosa en el fluido corporal.

La invención se refiere a un biosensor implantable que comprende las siguientes capas funcionales producidas a partir de un polímero de organosilicio: una capa anti-interferente, una capa enzimática, una capa de regulación y una capa de biocompatibilidad. Las materias primas del polímero de organosilicio comprenden: al menos un organosiloxano activo con dos o más grupos funcionales; al menos un agente de curado; al menos un copolímero hidrófilo; al menos un modificador y/o carga; en el que el agente de curado se selecciona entre un extensor de cadena con dos grados de funcionalidad o un agente de reticulación con tres o más grupos funcionales, caracterizado por: que el extensor de cadena es un extensor de cadena de silano o glutaraldehído; el agente de reticulación es un agente de reticulación de silano; el polímero de organosilicio es un polímero de red.

El material de película de polímero orgánico de silicio tiene buena permeabilidad al oxígeno, una tasa de absorción de agua ajustable, y se puede utilizar para ajustar la permeabilidad del analito (por ejemplo, glucosa) y el interferente (por ejemplo, acetaminofeno). Además, tiene cierta resistencia física y una buena biocompatibilidad, y se puede utilizar como material para películas de polímeros multifuncionales de un biosensor. El polímero de organosilicio puede incluir: (a) un organosilano activo con al menos un grupo funcional terminal tal como hidroxilo, amino, carboxilo, hidrógeno, alcoxilo, etc.; (b) un copolímero hidrófilo con al menos un grupo funcional terminal o al menos un grupo funcional colgante, que puede ser poliéter, poliéster o policarbonato terminado con hidroxilo o amino, o polímero con amino; (c) un agente de curado siloxano o no siloxano, que puede ser siloxano, diisocianato o glutaraldehído, en el que el agente de curado puede ser un extensor de cadena con dos grados de funcionalidad, o un agente de reticulación con tres o más grupos funcionales; (d) un modificador de propiedades o una carga de refuerzo, que se puede utilizar para mejorar las propiedades físicas y las propiedades de difusión de una película que se formará con el polímero de organosilicio, en el que el modificador puede incluir polidimetilsiloxano de cadena corta terminado con metilo, o algunas moléculas pequeñas tales como diol, triol y diamina, en el que la carga puede incluir nanopartículas de politetrafluoroetileno, blanco de carbono o grafeno.

En el presente documento también se describe un polímero de organosilicio usado en la invención. El polímero de organosilicio incluye: al menos un organosiloxano activo, al menos un agente de curado, al menos un copolímero hidrófilo y al menos un modificador o al menos una carga, o una combinación de los mismos, en el que el agente de curado se selecciona entre un extensor de cadena con dos grados de funcionalidad y un agente de reticulación con tres o más grupos funcionales.

En algunas realizaciones, el polímero de organosilicio incluye: 100 partes en peso del organosilano activo, de 0 a 100 partes en peso del copolímero hidrófilo, de 0 a 20 partes en peso del modificador, de 0 a 10 partes en peso del agente de carga, y agente de curado, en el que el organosilano activo incluye dos o más grupos funcionales; en el que el copolímero hidrófilo es un polímero hidrófilo con uno o más grupos funcionales; y en el que la cantidad del agente de curado se determina de la siguiente manera: si el agente de curado es un extensor de cadena, el número de moles del agente de curado es la suma del número de moles de los grupos funcionales del organosilano activo y el número de moles de los grupos funcionales del copolímero hidrófilo; si el agente de curado es un agente de reticulación, el número de moles del agente de curado es de 1,05 a 1,20 veces la suma del número de moles de los grupos funcionales del organosilano activo y el número de moles de los grupos funcionales del copolímero hidrófilo.

En algunas realizaciones, el polímero de organosilicio incluye: 100 partes en peso del organosilano activo, de 0 a 75 (o de 2 a 75) partes en peso del copolímero hidrófilo, de 0 a 10 partes en peso del modificador, de 0 a 5 partes en peso de la carga, y el agente de curado,

en el que el organosilano activo incluye dos o más grupos funcionales;

5 en el que el copolímero hidrófilo es un polímero hidrófilo con uno o más grupos funcionales; y

en el que la cantidad del agente de curado se determina de la siguiente manera: si el agente de curado es un extensor de cadena, el número de moles del agente de curado es la suma del número de moles de los grupos funcionales del organosilano activo y el número de moles de los grupos funcionales del copolímero hidrófilo, si el agente de curado es un agente de reticulación, el número de moles del agente de curado es de 1,10 a 1,15 veces la suma del número de moles de los grupos funcionales del organosilano activo y el número de moles de los grupos funcionales del copolímero hidrófilo.

El organosilano activo seleccionado en las realizaciones de la presente divulgación es diferente del organosilano inactivo convencional. El organosilano activo seleccionado en la presente divulgación tiene grupos funcionales, por ejemplo, grupos terminales funcionales, que además pueden participar en reacciones. En algunas realizaciones, el polímero de organosilicio tiene un cierto intervalo de pesos moleculares, y puede formar convenientemente una película de biocompatibilidad que tiene ventajas como resistencia mejorada, tenacidad, resistencia al desgarro, estabilidad, etc., y por lo tanto puede usarse in vivo.

En algunas realizaciones, una parte principal del organosilano activo es polidimetilsiloxano (PDMS), en el que una parte de los grupos metilo del polidimetilsiloxano (PDMS) está sustituida por grupos orgánicos monovalentes, y la tasa de sustitución es menor o igual al 30 %. Los grupos orgánicos monovalentes se seleccionan entre hidrógeno, una cadena alifática, una cadena aromática, una cadena de éter, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, los dos o más grupos funcionales del organosilano activo se seleccionan entre un grupo hidroxilo, grupo amino, grupo carboxilo, grupo hidrógeno, grupo alcóxido, grupo fenóxido, grupo vinilo, grupo acilo, grupo oxima, grupo ciano, grupo alilo, grupo epoxi, grupo isociano, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, los dos o más grupos funcionales del organosilano activo se seleccionan entre un grupo hidroxilo, un grupo amino o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el grupo hidroxilo es hidroxipropilo, el grupo amino es etilamino o aminopropilo, el grupo carboxilo es un grupo ácido butírico, y el grupo alcóxido es metóxido o etóxido.

En algunas realizaciones, el uno o más grupos funcionales del copolímero hidrófilo son grupos funcionales terminales o grupos funcionales colgantes, y el uno o más grupos funcionales del copolímero hidrófilo son grupos hidroxilo o grupos amino.

En algunas realizaciones, el copolímero hidrófilo es poliéter, poliéster, policarbonato, poliamida u otros polímeros con hidroxilo colgante o amino colgante.

En algunas realizaciones, el copolímero hidrófilo se selecciona entre uno o más de polipéptidos y proteínas que incluyen polietilenglicol terminado con amino, polipropilenglicol terminado con amino, poli (2-hidroxietil) metacrilato, polialilamina, polilisina y gelatina.

El agente de curado se selecciona entre moléculas con dos grados de funcionalidad (también denominado extensor de cadena) y tres o más grados de funcionalidad (también denominado agente de reticulación).

En algunas realizaciones, el agente de reticulación es un agente de reticulación de silano que puede participar en una reacción de condensación y, por lo tanto, pueden eliminarse moléculas pequeñas como el agua, metanol, etanol, acetona, ácido acético, etc.

En algunas realizaciones, el agente de reticulación se selecciona entre trimetoxi(metil)silano, trimetoxi(etil)silano, trietoxi(metil)silano, trietoxi(etil)silano, tetraetoxisilano, triacetato de metilsilano, aminopropil trimetoxisilano, aminopropil trietoxisilano y bis [3-(trietoxisilil) propil] carbamida.

El extensor de cadena es un extensor de cadena de silano o glutaraldehído.

En algunas realizaciones, el extensor de cadena de silano tiene vinilo terminal que puede reaccionar con PDMS terminado con hidrógeno, por ejemplo, el extensor de cadena de silano puede ser polidimetilsiloxano terminado con vinilo.

En algunas realizaciones, el diisocianato se selecciona entre moléculas pequeñas y moléculas grandes con cadena alifática, núcleo cíclico, alifático, aromático o múltiples anillos.

En algunas realizaciones, el diisocianato se selecciona entre 1,6-hexametilen diisocianato, diisocianato con una estructura de isoforona, 1,3-fenil diisocianato y otro diisocianato aromático.

En algunas realizaciones, el número de moles del agente de curado está determinado por el número de moles de grupos funcionales que pueden participar en las reacciones. Para las reacciones de extensión de la cadena, el número de moles del agente de curado es equivalente al número de moles de los grupos funcionales que participan en las reacciones. Para reacciones de entrecruzamiento, el número de moles del agente de curado es mayor que el número de moles de los grupos funcionales, el número de moles del agente de curado es de 1,05 a 1,20 veces el número de moles de los grupos funcionales. Además, el número de moles del agente de curado es de 1,10 a 1,15 veces el número de moles de los grupos funcionales.

En algunas realizaciones, el modificador y la carga se usan para regular propiedades particulares del material de organosilano.

En algunas realizaciones, el modificador se selecciona entre silano inactivo y moléculas pequeñas activas, por ejemplo, se selecciona entre PDMS de cadena corta terminada con metilo, diol alifático, triol alifático, diamina alifática, diamina aromática, o una combinación de los mismos.

Como es sabido por todos, en el campo del gel de sílice, las cargas adecuadas pueden mejorar las propiedades físicas y las propiedades de difusión de las capas de gel de sílice.

En algunas realizaciones, la carga se puede seleccionar entre, pero no limitado a, sílice de pirólisis, óxido de aluminio, negro humo, dióxido de titanio, fibra de vidrio, fibra de carbono, tierra de diatomeas, fibra sintética (por ejemplo, nailon, tereftalatos de polietileno, alcohol polivinílico, cloruro de polivinilo, acrilonitrilo), nanopartículas (por ejemplo, nanopartículas de politetrafluoroetileno, nanopartículas de dióxido de silicio, grafeno), etc. A continuación se muestra un ejemplo de grafeno. Cuando se usa el grafeno en una capa anti-interferente y una capa de regulación del analito de un biosensor de la presente divulgación, es evidente que puede mejorar las propiedades físicas de las capas correspondientes. Cuando el grafeno se usa en una capa enzimática del biosensor, puede mejorar la actividad y la afinidad de la enzima. Cuando se usa grafeno en una superficie de una capa conductora del biosensor, puede aumentar el área de la interfaz conductora efectiva y mejorar la afinidad de dos capas adyacentes.

En el presente documento también se describe un método para formar el polímero de organosilicio descrito anteriormente. El método incluye la copolimerización o el curado de reticulación del organosilano activo, en el que el organosilano activo se modifica mediante un tratamiento como la extensión de la cadena, la reticulación, etc.

De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una aplicación del polímero de organosilicio descrito anteriormente en el campo de la fabricación de biosensores.

En el presente documento también se describe una película del biosensor. La película del biosensor está formada por el polímero de organosilicio descrito anteriormente mediante el uso de recubrimiento por rotación, recubrimiento por inmersión, recubrimiento por pulverización o impresión por inyección de tinta.

Los experimentos demuestran que la película de polímero de la presente divulgación tiene buena permeabilidad al oxígeno y una tasa de absorción de agua ajustable, por lo tanto puede ajustar y limitar la difusión del analito (por ejemplo, la glucosa) y el interferente (por ejemplo, el acetaminofeno). Además, la película de polímero tiene una resistencia física adecuada y buena biocompatibilidad, y se puede utilizar como material para películas de polímeros multifuncionales de biosensores. Por ejemplo, se puede utilizar como material para una capa anti-interferente, una capa de regulación del analito y una capa de biocompatibilidad.

De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona un biosensor implantable. Según una realización, el biosensor incluye una capa conductora eléctrica que tiene tres electrodos. La capa conductora eléctrica está cubierta por las siguientes capas funcionales desde dentro hacia fuera: una capa anti-interferente, una capa enzimática, una capa de regulación del analito y una capa de biocompatibilidad. Las capas funcionales están formadas por el polímero de organosilicio.

En algunas realizaciones, las capas funcionales se forman mediante el uso de recubrimiento por rotación, recubrimiento por inmersión, recubrimiento por pulverización o impresión por inyección de tinta.

En algunas realizaciones, la capa anti-interferente está formada por el polímero de organosilicio, y el polímero de organosilicio incluye: 100 partes en peso de organosilano activo, de 0 a 15 (preferiblemente de 1 a 10, más preferiblemente de 2 a 7) partes en peso de copolímero hidrófilo, de 0 a 10 partes en peso de modificador, de 0 a 5 partes en peso de carga, y agente de curado, en el que el organosilano activo incluye dos o más grupos funcionales; en el que el copolímero hidrófilo es un polímero hidrófilo con uno o más grupos funcionales, que se pueden seleccionar entre polietilenglicol (PEG), poli (2-hidroxietil) metacrilato y polisilina; y en el que la cantidad del agente de curado se determina de la siguiente manera: si el agente de curado es un

extensor de cadena, el número de moles del agente de curado es la suma del número de moles de los grupos funcionales del organosilano activo y el número de moles de los grupos funcionales del copolímero hidrófilo, si el agente de curado es un agente de reticulación, el número de moles del agente de curado es de 1,1 a 1,15 veces la suma del número de moles de los grupos funcionales del organosilano activo y el número de moles de los grupos funcionales del copolímero hidrófilo.

En algunas realizaciones, el espesor de la capa anti-interferente oscila de 0,1 a 10 micrómetros, y preferiblemente oscila de 0,5 a 5 micrómetros.

En algunas realizaciones, la capa de regulación está formada por el polímero de organosilicio, y el polímero de organosilicio incluye: 100 partes en peso de organosilano activo, de 0 a 25 (preferiblemente de 2 a 20, más preferiblemente de 5 a 15) partes en peso de copolímero hidrófilo, de 0 a 10 partes en peso de modificador, de 0 a 5 partes en peso de carga, y agente de curado,

en el que el organosilano activo incluye uno o más grupos funcionales;

en el que el copolímero hidrófilo es un polímero hidrófilo con uno o más grupos funcionales, que se pueden seleccionar entre polietilenglicol (PEG) copolimerizado e injertado, o seleccionarse entre otras sustancias de diol tales como polipropilenglicol, poliéster, poliamida y policarbonato; y

en el que la cantidad del agente de curado se determina de la siguiente manera: si el agente de curado es un extensor de cadena, el número de moles del agente de curado es la suma del número de moles de los grupos funcionales del organosilano activo y el número de moles de los grupos funcionales del copolímero hidrófilo, si el agente de curado es un agente de reticulación, el número de moles del agente de curado es de 1,1 a 1,15 veces la suma del número de moles de los grupos funcionales del organosilano activo y el número de moles de los grupos funcionales del copolímero hidrófilo.

En algunas realizaciones, el espesor de la capa de regulación oscila de 1 a 50 micrómetros, y preferiblemente oscila de 5 a 15 micrómetros.

En algunas realizaciones, la capa de biocompatibilidad está formada por el polímero de organosilicio, y el polímero de organosilicio incluye: 100 partes en peso de organosilano activo, de 5 a 100 (preferiblemente de 10 a 80, más preferiblemente de 25 a 75) partes en peso de copolímero hidrófilo, de 0 a 10 partes en peso de modificador, de 0 a 5 partes en peso de carga, y agente de curado,

en el que el organosilano activo incluye dos o más grupos funcionales;

en el que el copolímero hidrófilo es un polímero hidrófilo con uno o más grupos funcionales, que se pueden seleccionar entre polietilenglicol (PEG) copolimerizado e injertado, o seleccionarse entre otras sustancias de diol tales como polipropilenglicol, poliéster, poliamida y policarbonato; y

en el que la cantidad del agente de curado se determina de la siguiente manera: si el agente de curado es un extensor de cadena, el número de moles del agente de curado es la suma del número de moles de los grupos funcionales del organosilano activo y el número de moles de los grupos funcionales del copolímero hidrófilo, si el agente de curado es un agente de reticulación, el número de moles del agente de curado es de 1,1 a 1,15 veces la suma del número de moles de los grupos funcionales del organosilano activo y el número de moles de los grupos funcionales del copolímero hidrófilo.

En algunas realizaciones, el espesor de la capa de biocompatibilidad oscila de 5 a 100 micrómetros, y preferiblemente oscila de 10 a 30 micrómetros.

En algunas realizaciones, los tres electrodos del biosensor son un electrodo de trabajo, un electrodo de referencia y un contraelectrodo.

En algunas realizaciones, el electrodo de referencia es un electrodo de Ag/AgCl.

En algunas realizaciones, el contraelectrodo es un electrodo de platino.

En algunas realizaciones, el electrodo de trabajo es un electrodo de platino.

El recubrimiento de la película del biosensor se implementa utilizando un dispositivo de recubrimiento rotativo comercial. La tasa de rotación oscila de 1000 a 5000 rpm, que se ajusta según la adherencia de la solución de polímero y el espesor requerido de la película. El recubrimiento de la película del biosensor también puede utilizar otros métodos comunes de formación de película en el campo, por ejemplo, recubrimiento por inmersión, recubrimiento por pulverización e impresión por inyección de tinta.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 ilustra esquemáticamente polímeros de siloxano activos que se pueden utilizar como un polímero básico en una reacción de polimerización de la presente divulgación;

La Fig. 2 ilustra esquemáticamente polímeros no siloxano activos que se pueden utilizar como un copolímero en una reacción de polimerización de la presente divulgación;

5 La Fig. 3 ilustra esquemáticamente siloxanos que se pueden utilizar como un agente de curado en una reacción de polimerización de la presente divulgación;

La Fig. 4 ilustra esquemáticamente un diisocianato y un glutaraldehído que se pueden utilizar como agente de curado en una reacción de polimerización de la presente divulgación;

10 La Fig. 5 ilustra esquemáticamente un diol, un triol y una diamina de cadena corta que se pueden utilizar como un modificador de la propiedad activa en una reacción de polimerización de la presente divulgación;

15 La Fig. 6 ilustra esquemáticamente un polidimetilsiloxano de cadena corta (PDMS) terminado con metilo que se puede utilizar como un modificador de la propiedad no activa en una reacción de polimerización de la presente divulgación;

La Fig. 7 ilustra esquemáticamente una reacción de extensión de la cadena de un PDMS activo;

20 La Fig. 8 ilustra esquemáticamente una polimerización de una Jeffamine, un diisocianato y un PDMS terminado con hidroxilo, cuyos productos incluyen una unidad de cadena de carbamato y una unidad de cadena de carbamida;

La Fig. 9 ilustra esquemáticamente una reacción de polimerización de un PDMS terminado con hidrógeno y un agente de curado de siloxano con vinilo;

25 La Fig. 10 ilustra esquemáticamente una reacción de condensación de un PDMS terminado con hidroxilo y un agente de curado de siloxano con tres grupos funcionales;

30 La Fig. 11 ilustra esquemáticamente una reacción de polimerización de una poliácridil etilamina, un glutaraldehído y un PDMS terminado con amino;

La Fig. 12 ilustra esquemáticamente una estructura esquemática de un biosensor de glucosa de acuerdo con una realización;

35 La Fig. 12a es una vista superior esquemática que ilustra la distribución de electrodos en un sustrato del sensor de biosensor de glucosa;

La Fig. 12b es una vista lateral esquemática que ilustra la distribución de los electrodos en el sustrato del sensor de biosensor de glucosa desde otra dirección;

40 La Fig. 12c es una vista en sección transversal de un electrodo de trabajo del biosensor de glucosa, que ilustra capas funcionales en el electrodo de trabajo, las capas funcionales que incluyen una capa anti-interferente, una capa enzimática, una capa de regulación y una capa de biocompatibilidad;

45 La Fig. 13 ilustra esquemáticamente una relación de una corriente de respuesta de un biosensor de glucosa y una concentración de glucosa;

La Fig. 13a ilustra esquemáticamente una relación de una concentración de glucosa y una corriente de respuesta de un biosensor de glucosa recubierto con una capa enzimática; y

50 La Fig. 13b ilustra esquemáticamente una relación de una concentración de glucosa y una corriente de respuesta de un biosensor de glucosa recubierto con una capa enzimática y una capa de regulación.

Descripción detallada

55 Con el fin de aclarar los objetos, características y ventajas de la presente divulgación, se describirán en detalle las realizaciones de la presente divulgación junto con los dibujos adjuntos. La divulgación se describirá con referencia a ciertas realizaciones. Por consiguiente, la presente divulgación no se limita a las realizaciones descritas.

60 Se entiende que todos los equipos y dispositivos de procesamiento son los equipos y dispositivos de rutina en la técnica, y los valores de presión e intervalos a que se refiere el presente documento son presiones absolutas, a menos que se indique específicamente lo contrario.

65 Además, se observa que la una o más etapas de método mencionadas en el presente documento no excluyen la presencia de etapas de método adicionales antes o después de la combinación de las etapas citadas o las etapas de método de intervención entre esas etapas identificadas expresamente, a menos que se especifique lo contrario. También se observa que la relación de conexión de uno o más equipos o dispositivos no excluye la presencia de

equipos o dispositivos adicionales antes o después de la combinación de los equipos o dispositivos mencionados, o equipos o dispositivos intermedios entre esos equipos o dispositivos expresamente identificados, a menos que se especifique lo contrario. Además, a menos que se especifique lo contrario, los números de serie de las etapas de procesamiento sirven simplemente para identificar estas etapas de procesamiento, pero no tienen la intención de

5

Organosilano activo

El polímero de organosilano activo seleccionado en las realizaciones de la presente divulgación es diferente del organosilano inactivo convencional. El polímero tiene dos o más grupos funcionales, por ejemplo, grupos terminales funcionales, que pueden participar aún más en las reacciones. En algunas realizaciones, el polímero tiene un cierto intervalo de pesos moleculares, y puede formar convenientemente una película de biocompatibilidad de reticulación que tiene ventajas como una resistencia, tenacidad, resistencia al desgarro, estabilidad mejoradas, etc., y por lo tanto puede usarse in vivo.

10

15

En algunas realizaciones, una parte principal del organosilano activo es polidimetilsiloxano (PDMS). En algunas realizaciones, una parte de los grupos metilo del polidimetilsiloxano (PDMS) está sustituida por grupos orgánicos monovalentes, por ejemplo, hidrógeno, una cadena alifática, una cadena aromática, una cadena de éter, etc.

20

En algunas realizaciones, los grupos funcionales del organosilano activo se seleccionan entre un grupo hidroxilo, grupo amino, grupo carboxilo, grupo hidrógeno, grupo alcoxilo, grupo fenoxilo, grupo vinilo, grupo acilo, grupo oxima, grupo ciano, grupo alilo, grupo epoxi y grupo isociano, o una combinación de los mismos, lo más preferiblemente, se seleccionan entre un grupo hidroxilo y un grupo amino. Específicamente, el grupo hidroxilo es hidroxipropilo, el grupo amino es etilamino o aminopropilo, el grupo carboxilo es un grupo ácido butírico y el grupo alcoxilo es metoxilo, etoxilo, etc.

25

La Fig. 1 ilustra esquemáticamente organosilanos activos de acuerdo con la presente divulgación.

Copolímero hidrófilo

En algunas realizaciones, el copolímero hidrófilo es un polímero con al menos un grupo funcional terminal o al menos un grupo funcional colgante, en el que el grupo funcional se selecciona entre un grupo hidroxilo y un grupo amino.

30

En algunas realizaciones, el grupo funcional activo del copolímero hidrófilo puede ser un grupo hidroxilo y un grupo amino.

35

Específicamente, en algunas realizaciones, el copolímero hidrófilo se selecciona entre poliéter, poliéster, policarbonato, poliamida y otros polímeros con al menos un grupo hidroxilo colgante o al menos un grupo amino colgante.

40

La Fig. 2 ilustra esquemáticamente algunas realizaciones del copolímero hidrófilo de acuerdo con la presente divulgación.

En algunas realizaciones, la cantidad de copolímero hidrófilo en la presente divulgación es de 0 a 100 partes en peso (en base a una condición en la que la cantidad de organosilano activo es de 100 partes en peso), preferiblemente, de 2 a 75 partes.

45

Agente de curado

El agente de curado se selecciona entre moléculas con dos grados de funcionalidad (también denominado extensor de cadena) y tres o más grados de funcionalidad (también denominado agente de reticulación).

50

El agente de reticulación es un agente de reticulación de silano. Un agente de reticulación de silano puede participar en una reacción de condensación y, por lo tanto, pueden eliminarse moléculas pequeñas como el agua, metanol, etanol, acetona, ácido acético, etc.

55

El extensor de cadena se selecciona entre un extensor de cadena de silano y glutaraldehído.

Específicamente, en algunas realizaciones, el extensor de cadena de silano tiene un vinilo terminal que puede reaccionar con PDMS terminado con hidrógeno.

60

Específicamente, en algunas realizaciones, el diisocianato se selecciona entre moléculas pequeñas y moléculas grandes con cadena alifática, núcleo cíclico, alifático, aromático o anillos múltiples, preferiblemente, se selecciona entre 1,6-hexametileno diisocianato, diisocianato con una estructura de isoforona, 1,3-fenil diisocianato y otro diisocianato aromático.

65

La Fig. 3 ilustra esquemáticamente algunas realizaciones del agente de curado de silano de acuerdo con la presente divulgación. La Fig. 4 ilustra esquemáticamente algunas realizaciones del agente de curado no silano de acuerdo con la presente divulgación.

- 5 En algunas realizaciones, el número de moles del agente de curado está determinado por el número de moles de grupos funcionales que pueden reaccionar en el sistema de reacción. Para las reacciones de extensión de cadena, el número de moles del agente de curado es equivalente al número de moles de los grupos funcionales que pueden reaccionar en el sistema de reacción. Para reacciones de reticulación, el número de moles del agente de curado es mayor que el número de moles de los grupos funcionales que pueden reaccionar en el sistema de reacción. En algunas realizaciones, el número de moles del agente de curado es de 1,05 a 1,20 veces el número de moles de los grupos funcionales. Además, el número de moles del agente de curado es de 1,10 a 1,15 veces el número de moles de los grupos funcionales.

Modificador y carga

- 15 En algunas realizaciones de la presente divulgación, el modificador y la carga se utilizan para regular propiedades particulares del material de organosilano.

- 20 En algunas realizaciones, el modificador se selecciona entre silano inactivo tal como PDMS de cadena corta terminado con metilo, una molécula pequeña activa tal como diol alifático, triol alifático, diamina alifática, diamina aromática, o una combinación de los mismos.

La Fig. 5 y la Fig. 6 ilustran esquemáticamente algunas realizaciones del modificador de acuerdo con la presente divulgación.

- 25 En algunas realizaciones, la cantidad del modificador en la presente divulgación es de 0 a 10 partes en peso (en base a la condición de que la cantidad del organosilano activo sea de 100 partes en peso), preferiblemente, de 1 a 7,5 partes.

- 30 Como todos saben, en el campo del gel de sílice, las cargas adecuadas pueden mejorar las propiedades físicas y las propiedades de difusión de las capas de gel de sílice. En algunas realizaciones, el carga se puede seleccionar entre, pero no limitado a, sílice de pirólisis, óxido de aluminio, negro humo, dióxido de titanio, fibra de vidrio, fibra de carbono, tierra de diatomeas, fibra sintética (por ejemplo, nailon, tereftalatos de polietileno, alcohol polivinílico, cloruro de polivinilo, acrilonitrilo), nanopartículas (por ejemplo, nanopartículas de politetrafluoroetileno, nanopartículas de dióxido de silicio, grafeno), etc. A continuación se presenta un ejemplo de grafeno. Cuando el grafeno se utiliza en una capa anti-interferente y una capa de regulación del analito de un biosensor de la presente divulgación, evidentemente puede mejorar las propiedades físicas de las capas correspondientes. Cuando el grafeno se usa en una capa enzimática del biosensor, puede mejorar la actividad y la afinidad de la enzima. Cuando se usa grafeno en una superficie de una capa conductora del biosensor, puede aumentar el área de la interfaz conductora efectiva y mejorar la afinidad de dos capas adyacentes.

- 40 En algunas realizaciones, la cantidad de carga en la presente divulgación es de 0 a 10 partes en peso (en base a una condición en la que la cantidad de organosilano activo es de 100 partes en peso), preferiblemente, de 0,5 a 5 partes.

Reacción

- 50 El polímero de organosilicio puede estar formado por al menos un organosilano activo, al menos un agente de curado, opcionalmente al menos un copolímero hidrófilo, y opcionalmente al menos un modificador y carga. Las condiciones de reacción dependen principalmente del agente de curado usado en la polimerización y se ven afectadas por los catalizadores y solventes que se pueden utilizar en la polimerización.

Reacción de extensión de la cadena y modificación funcional

- 55 Las personas familiarizadas con los materiales de organosilano tienen claro que un polímero de organosilicio simple se puede someter a la extensión de la cadena y la modificación funcional mediante una polimerización de apertura de anillo. La Fig. 7 ilustra esquemáticamente una reacción de extensión de la cadena de un organosilano activo. La polimerización utiliza un monómero de siloxano lineal y dos monómeros de siloxano en el anillo. El X terminal del monómero de siloxano lineal es un grupo activo, que puede ser un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidrógeno, un grupo alcóxido, etc. Al menos un monómero de siloxano en el anillo está sustituido con un grupo orgánico monovalente tal como un átomo de hidrógeno, una cadena alifática, una cadena aromática, una cadena de éter, etc. Preferiblemente, el grupo orgánico monovalente R' es un grupo hidrófilo. El monómero con grupo hidrófilo puede polimerizarse solo o polimerizarse con el monómero de siloxano en el anillo, y luego produce un copolímero de organosilicona irregular o un copolímero de organosilicona de bloque. Como la purificación del monómero de siloxano en el anillo con grupo hidrófilo es fácil, este método puede mejorar efectivamente el grado de polimerización del organosilano. Con el fin de aclarar la reacción de extensión de la cadena por los expertos en la

materia, se proporciona un ejemplo 1 más adelante.

Como se conoce en el campo de la fabricación de materiales de silicio orgánico, los principios básicos de las polimerizaciones de apertura del anillo son similares, y las polimerizaciones de apertura del anillo pueden producir polímeros con varios grupos funcionales terminales o grupos funcionales colgantes. Los polímeros con grupos funcionales terminales hidrófilos o grupos funcionales colgantes se pueden utilizar como un cuerpo elástico, un agente de adhesión o un sellante, y se pueden reticular más.

Copolimerización

El polímero de organosilicio puede polimerizar con otros polímeros con dos grados de funcionalidad y luego producir copolímeros lineales.

Un copolímero generalmente está formado por tres o más unidades individuales. Una unidad básica para conectar estas unidades puede ser diisocianato. La Fig. 4 ilustra esquemáticamente algunas realizaciones del diisocianato. El copolímero también incluye al menos otras dos unidades que se usan para formar el cuerpo principal del copolímero deseado. Una unidad es el organosilano que tiene buena permeabilidad al oxígeno. Sin embargo, debido a que los siloxanos comunes no tienen permeabilidad al agua, no permiten que pase la glucosa. En algunas realizaciones, el organosilano es un polidimetilsiloxano con un grupo terminal activo. La Fig. 1 ilustra esquemáticamente algunas realizaciones del polidimetilsiloxano con un grupo terminal activo. Otra unidad es un polímero hidrófilo con una cadena larga, cuya función es regular y controlar la permeabilidad al agua del copolímero deseado. La Fig. 2 ilustra esquemáticamente algunas realizaciones de polímeros hidrófilos usados en la película para el biosensor. Los polímeros hidrófilos incluyen diol, por ejemplo, polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), y el mismo tipo de diamina. Por supuesto, como saben los expertos en la materia, pueden reemplazarse por otro diol o diamina.

Cuando se forma el copolímero, a veces es necesario añadir algunos modificadores (por ejemplo, diol de cadena corta o diamina) para mejorar la resistencia física del polímero y para evitar que afecte la permeabilidad de la glucosa del polímero. En estos casos, se han utilizado los modificadores ilustrados en la Fig. 5 y la Fig. 6. La Fig. 5 y la Fig. 6 ilustran esquemáticamente algunas realizaciones del modificador de acuerdo con la presente divulgación.

La copolimerización puede ser polimerización en masa o polimerización en solución. Cuando se usa la polimerización en solución, se puede seleccionar dimetilformamida (DMF) o tetrahidrofurano (THF) como disolvente. Cuando se produce la copolimerización, el número de moles de los grupos en el diisocianato debe ser el mismo que la suma del número de moles de los grupos amino y el número de moles de los grupos hidroxilo.

Como el agua puede reaccionar con el diisocianato y luego producir algunos polímeros de cadena corta no deseados, se deben tomar las medidas necesarias para garantizar que todos los solventes, reactivos de reacción y contenedores estén lo más secos posible. El diol de cadena corta o cadena larga y la diamina de cadena larga pueden secarse por destilación azeotrópica con tolueno. Los disolventes se pueden añadir a hidruro de calcio o tamiz molecular, y luego se secan por destilación. El diisocianato y el polisiloxano se pueden utilizar directamente o almacenarse añadiendo tamiz molecular.

La Fig. 8 y la Fig. 9 ilustran esquemáticamente dos tipos de reacciones de copolimerización de acuerdo con la presente divulgación. La Fig. 8 ilustra que la polieteramina (polietilenglicol terminado con amino), el PDMS terminado con hidroxilo (HPDMS) y el diisocianato reaccionan, y luego producen productos que incluyen enlace amido y enlace urea. La copolimerización se puede llevar a cabo a 70 °C y con un catalizador apropiado, por ejemplo, con cantidades mínimas de organoestaño. Con el fin de aclarar la copolimerización a los expertos en la materia, se proporciona un ejemplo 2 más adelante. La Fig. 9 ilustra la copolimerización entre PDMS terminado con hidrógeno y polisiloxano terminado con vinilo. La copolimerización se puede llevar a cabo a 75 °C y con un catalizador apropiado, por ejemplo, un complejo de Pt. Con el fin de aclarar la copolimerización a los expertos en la materia, se proporciona un ejemplo 4 más adelante.

Curado por reticulación

El polímero de organosilicio se puede curar en un polímero de red mediante el uso de un agente de reticulación. La Fig. 10 y la Fig. 11 respectivamente ilustran esquemáticamente realizaciones de dos tipos de agentes de curado, un agente de curado de silano y un agente de curado no de silano.

La Fig. 10 ilustra la reacción de condensación entre polidimetilsiloxano (PDMS) terminado con hidroxilo y un agente de curado de polisiloxano con tres grados de funcionalidad. El proceso de curado puede llevarse a cabo a temperatura ambiente, y el uso de un catalizador apropiado, por ejemplo, titanato de tetrabutilo. El proceso de curado incluye principalmente dos etapas: en primer lugar, el agente de curado de siloxano se hidroliza y luego produce hidroxilo de silicio activo; en segundo lugar, el hidroxilo de silicio activo en el agente de curado reacciona (condensación) con el hidroxilo de silicio en la cadena base y produce un polímero con esqueletos de Si-O-Si. Como el agua es un agente evocador esencial, la hidrólisis del agente de curado de siloxano solo se produce en un ambiente húmedo, y el proceso suele ir acompañado de la eliminación de pequeñas moléculas como metanol, etanol, acetona, ácido

acético, etc. Con el fin de aclarar la copolimerización a los expertos en la materia, se proporciona un ejemplo 3 más adelante.

La Fig. 11 ilustra la reacción de condensación entre PDMS terminada con amino y polialilamina utilizando glutaraldehído como agente de curado. Como es muy probable que el amino y el aldehído reaccionen, la reacción de condensación se puede llevar a cabo entre 30 °C y 40 °C sin ningún catalizador. Con el fin de aclarar la copolimerización a los expertos en la materia, se proporciona el ejemplo 5.

Fabricación y pruebas de rendimiento de una película de polímero.

La película de polímero puede formarse por el siguiente método. El método incluye: mezclar uno o más organosilanos activos, copolímero opcionalmente hidrófilo y opcionalmente una o más cargas a una cierta temperatura; añadir uno o más agentes de curado y modificador, y opcionalmente un catalizador a la mezcla obtenida en la última etapa; diluir la mezcla obtenida en la última etapa a una concentración apropiada (por ejemplo, el contenido de sólidos puede variar del 0,5 % al 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, o incluso más alto) utilizando un disolvente apropiado (por ejemplo, tolueno, THF, diclorometano); recubrir la mezcla diluida, usando un dispositivo, por ejemplo, un dispositivo de película limpia, sobre un sustrato no cohesivo para formar una película de polímero, en el que el sustrato puede ser vidrio, un chip de silicio, un chip de polietileno o un chip de politetrafluoroetileno; calentar y curar la película de polímero; tirando de la película de polímero fuera del sustrato, cuando la película de polímero está suficientemente curada. El espesor de la película de polímero se puede medir con un dispositivo como un microcalibre, etc. También se puede utilizar otro método para formar la película de polímero. Por ejemplo, el método puede incluir fundir la mezcla diluida sobre una membrana de filtro con un espesor conocido. Suponiendo que la mezcla diluida llena completamente el hueco de la membrana del filtro, el espesor de la película de polímero es el mismo que el espesor de la membrana del filtro. También se pueden utilizar otros métodos de uso común en la técnica para formar la película de polímero, por ejemplo, extrusión de sólidos, calandrado, conformación térmica, extrusión y transferencia, moldeo por inyección, recubrimiento por centrifugación, recubrimiento por inmersión, etc.

Constante de difusión

La constante de difusión se puede medir según la primera ley de difusión de Fick en una celda de difusión estándar, mediante la siguiente fórmula:

$$J = -D \, dC/dx,$$

J es el flujo de difusión, D es la constante de difusión del analito diana y dC/dx es el gradiente de concentración del analito diana en la película difusora. El valor de D depende de la naturaleza del analito y las propiedades de los materiales de la película, y D es un parámetro central en el sistema de evaluación. El signo menos en la fórmula representa que la difusión es hacia la región de baja concentración. Si se considera la conservación de la masa, se usará la segunda ley de Fick y se puede utilizar la siguiente fórmula:

$$dc/dt = D \, d^2C/dx^2$$

Absorción de agua

La absorción de agua se puede medir por un método de pesaje. Una fórmula utilizada es la siguiente:

$$\% \text{ de recogida} = (W_w - W_d) / W_d \times 100 \%,$$

en la que W_w es un peso de la película húmeda después de la absorción de agua, W_d es un peso de la película seca antes de la absorción de agua.

Biosensor

Además, la presente divulgación proporciona un biosensor implantable que se puede utilizar para controlar un analito diana, como la glucosa. El volumen del biosensor de glucosa implantable es pequeño, por lo que se puede implantar fácilmente en el tejido subcutáneo de los mamíferos, y se puede utilizar para monitorizar el nivel de glucosa de forma continua en tiempo real.

La Fig. 12 ilustra esquemáticamente la estructura de un biosensor de glucosa de acuerdo con una realización de la presente divulgación. El biosensor incluye una capa conductora eléctrica que incluye tres electrodos que son un electrodo de trabajo, un electrodo de referencia y un contraelectrodo. El tamaño y la forma de los tres electrodos pueden ser iguales o diferentes. Los electrodos están ubicados en un sustrato aislado, y pueden disponerse en paralelo para disponer un espacio entre cada dos electrodos y evitar la conexión de los electrodos. La Fig. 12a y la Fig. 12b ilustran respectivamente la distribución de los electrodos (3) del biosensor de glucosa en un sustrato (4). El biosensor incluye tres electrodos (31, 32, 33) conectados respectivamente a tres almohadillas (1) a través de cables

(2). Específicamente, los tres electrodos son respectivamente un electrodo de referencia (31), un contraelectrodo (32) y un electrodo de trabajo (33). En algunas realizaciones, el electrodo de referencia es un electrodo de Ag/AgCl, y el contraelectrodo y el electrodo de trabajo son electrodos de platino.

Para el biosensor de glucosa, la glucolasa se ubica generalmente en la superficie del electrodo de trabajo. La enzima más utilizada es la glucosa oxidasa que puede reaccionar con la glucosa y producir un producto que puede ser detectado por el electrodo de trabajo. La glucosa oxidasa puede estar reticulada a una proteína estructural (por ejemplo, seroalbúmina humana, seroalbúmina bovino) para formar una capa enzimática, y las condiciones de reticulación son similares a las del ejemplo 5. La capa enzimática formada por el método anterior es estable, y se puede utilizar in vivo durante mucho tiempo.

Para proteger el electrodo y la capa enzimática, eliminar la señal de interferencia y mejorar la propiedad del sensor, el biosensor puede incluir además una serie de otras capas funcionales. El biosensor en algunas realizaciones generalmente incluye las siguientes capas funcionales desde el interior al exterior: una capa conductora eléctrica, una capa anti-interferente, una capa enzimática, una capa de regulación y una capa de biocompatibilidad. Estas capas también pueden ser multifuncionales.

La Fig. 12c es una vista en sección transversal de un electrodo de trabajo de un biosensor de glucosa según una realización de la presente divulgación, que ilustra varias capas funcionales que cubren la superficie del electrodo de trabajo, que incluyen una capa anti-interferente (51), una capa enzimática (52), una capa de regulación (53) y una capa de biocompatibilidad (54).

Las capas funcionales del biosensor eliminan la posible influencia del interferente en las señales de detección, regulan la capacidad de difusión de la glucosa y el oxígeno y protegen los electrodos. El biosensor proporcionado en la presente divulgación realiza la dependencia lineal entre las señales de detección y la concentración de glucosa en un amplio intervalo de detección.

Capa anti-interferente

La capa anti-interferente está ubicada entre la capa enzimática y la capa conductora eléctrica. El interferente puede ser un tipo de moléculas o materiales que pueden sufrir una reducción electroquímica u oxidación electroquímica directa o indirectamente por un reactivo de transferencia de electrones en la superficie de los electrodos, y luego producir una señal falsa que puede interferir en la detección del analito. Para la detección de glucosa, el interferente común in vivo incluye: carbamida, ácido ascórbico, acetaminofeno, etc.

En algunas realizaciones, la capa anti-interferente puede evitar que una o más clases de interferentes se difundan en el electrolito alrededor de los electrodos. Por ejemplo, la capa anti-interferente puede dejar que el analito (por ejemplo, peróxido de hidrógeno) se detecte en los electrodos, y evitar que otras sustancias (por ejemplo, el posible interferente) pasen a su través. En algunas realizaciones, la capa anti-interferente puede ser una película muy delgada para evitar que se difundan sustancias cuyo peso molecular es mayor que 34D.

En algunas realizaciones, la capa anti-interferente puede ser el polímero orgánico mencionado en la presente divulgación, que puede formarse por el organosilano activo y un copolímero hidrófilo. En algunas realizaciones, el copolímero hidrófilo se selecciona entre polietilenglicol (PEG), poli (2-hidroxietil) metacrilato y polilisina. En algunas realizaciones, la cantidad del copolímero hidrófilo es de 0 a 15 partes en peso (en base a una condición en la que la cantidad del organosilano activo es de 100 partes en peso), preferiblemente, de 1 a 10 partes, y lo más preferiblemente, de 2 a 7 partes. En algunas realizaciones, el espesor de la capa anti-interferente oscila de 0,1 a 10 micrómetros, y preferiblemente de 0,5 a 5 micrómetros.

Capa de regulación

La capa de regulación se encuentra en la capa enzimática. Como se ha descrito anteriormente, la capa de regulación se usa principalmente para regular la tasa de permeabilidad de la glucosa y el oxígeno suministrado a la capa enzimática. La concentración de glucosa (concentración molar) en sangre es mucho mayor que la concentración de oxígeno en sangre. Sin embargo, para un biosensor basado en enzimas que necesita la participación del oxígeno, se necesita un exceso de oxígeno para garantizar que el oxígeno no sea el reactivo limitante, de modo que el biosensor pueda responder linealmente a los cambios de la concentración de glucosa en lugar de verse afectado por la presión parcial de oxígeno. En otras palabras, cuando la concentración de oxígeno se convierte en el factor limitante, el intervalo de linealidad de la reacción de control de la glucosa oxidasa no puede alcanzar el intervalo de concentración deseado. Cuando no hay una membrana semipermeable en la capa enzimática para regular la difusión de oxígeno y glucosa, el límite superior de la respuesta lineal a la glucosa en el biosensor solo puede alcanzar 40 mg/dl. Sin embargo, el límite superior de la respuesta lineal a la glucosa en sangre en aplicaciones clínicas se desea que alcance los 500 mg/dl.

La capa de regulación se utiliza principalmente como membrana semipermeable para regular la tasa de permeabilidad de la glucosa y el oxígeno suministrado a la capa enzimática. Específicamente, hace que el exceso

de oxígeno sea un factor no limitante. En comparación con el biosensor sin la capa de regulación, el límite superior de respuesta lineal a la glucosa en el biosensor con la capa de regulación puede alcanzar un nivel más alto. En algunas realizaciones, la proporción de la tasa de permeabilidad al oxígeno y la tasa de permeabilidad a la glucosa de la capa de regulación puede alcanzar 200:1, de modo que hay suficiente oxígeno para reaccionar con la enzima correspondiente a varias concentraciones posibles de glucosa y glucosa en el entorno subcutáneo.

En algunas realizaciones, la capa de regulación puede ser el polímero orgánico mencionado en la presente divulgación, que puede formarse por el organosilano activo y un copolímero hidrófilo. En algunas realizaciones, el copolímero hidrófilo es polietilenglicol (PEG) copolimerizado o injertado. También son posibles otros tipos de diol, por ejemplo, pero sin limitarse a ellos, propilenglicol, éster, amida, éster carbónico y polipropilenglicol. En algunas realizaciones, la cantidad de PEG o cualquier otro tipo de copolímero hidrófilo es de 0 a 25 partes en peso (basado en una condición en la que la cantidad del organosilano activo es de 100 partes en peso), preferiblemente, de 2 a 20 partes, y lo más preferiblemente, de 5 a 15 partes. El polímero de organosilicio de acuerdo con la presente divulgación puede aumentar la permeabilidad al oxígeno y controlar efectivamente la permeabilidad de la glucosa.

En algunas realizaciones, el espesor de la capa de regulación oscila de 1 a 50 micrómetros, preferiblemente, de 5 a 15 micrómetros.

Capa de biocompatibilidad

La capa de biocompatibilidad está ubicada en la parte más externa de los electrodos para eliminar el rechazo del cuerpo a objetos extraños y para reducir la formación de capas de células protectoras alrededor de los electrodos implantados.

En algunas realizaciones, la capa de biocompatibilidad puede estar formada por el organosilano activo y un copolímero hidrófilo. En algunas realizaciones, el copolímero hidrófilo es polietilenglicol (PEG) copolimerizado o injertado. También son posibles otros tipos de diol, por ejemplo, pero sin limitarse a ellos, propilenglicol, éster, amida, éster carbónico y polipropilenglicol. En algunas realizaciones, la cantidad de PEG o cualquier otro tipo de copolímero hidrófilo es de 5 a 100 partes en peso (basado en la condición de que la cantidad de organosilano activo sea de 100 partes en peso), preferiblemente, de 10 a 80 partes, y más preferiblemente, de 25 a 75 partes.

En algunas realizaciones, el espesor de la capa de biocompatibilidad oscila de 5 a 100 micrómetros, preferiblemente de 10 a 30 micrómetros.

Recubrimiento de película

El recubrimiento de las películas del biosensor se puede implementar mediante el uso de un dispositivo comercial de recubrimiento por centrifugación con una velocidad de rotación controlada de 1000 a 5000 rpm. La velocidad de rotación se ajusta según la adherencia de la solución de polímero y el espesor requerido de la capa a formar. El recubrimiento de las películas del biosensor también puede utilizar otros métodos comunes en el campo, por ejemplo, recubrimiento por inmersión, recubrimiento por pulverización o impresión por inyección de tinta.

Ejemplo 1

Un polímero de organosilicio activo terminado con amino se forma por una reacción de extensión de la cadena de organosilano activo.

Se añaden sucesivamente octametilclotetrasiloxano (10 g), tolueno (45 ml) y PDMS terminado con amino (1,5 g, 0,7-0,9 meq/g) en un matraz de 100 ml de tres bocas equipado con un agitador mecánico, una camisa de calefacción, un termómetro, un separador de agua Dean Stark, un condensador y nitrógeno. Se burbujea nitrógeno durante una hora, y a continuación el matraz de tres bocas se calienta y se mantiene a 140 °C durante 50 minutos. Se vaporizan aproximadamente 5 ml de tolueno. Después de que la mezcla de reacción se enfría a 90 °C, se añaden 2 ml de solución de hexano que contiene base de fosfaceno P₄-t-Bu (concentración, 1 mol/l) en el sistema de reacción mediante un inyector. Se agita y se deja reacciona durante una hora, y a continuación el sistema se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava dos veces con 50 ml de metanol, y a continuación la solución resultante se elimina a presión reducida. Como tal, se forman 9,7 g del polímero de organosilicio sólido terminado con amino. El proceso de reacción se muestra en la Fig. 7.

Ejemplo 2

Se realiza una reacción de copolimerización con diisocianato que participa como agente de curado.

Se añaden sucesivamente THF seco (40 ml) y 1,6-hexametilen diisocianato deshidratado (1,34 g, 8 mmol) en un matraz de tres bocas de 100 ml equipado con un agitador mecánico, una camisa de calentamiento, un termómetro y un condensador. En condiciones de agitación, se añaden 1,20 g (2 mmol) de Jeffamine 600 deshidratada (polieteramina, polietilenglicol terminado con amino, como copolímero hidrófilo) y 7,50 g (6 mmol) de PDMS

terminado con hidroxilo (HPDMS, 90.000 cSt, como organosilano activo) a la mezcla de reacción. El matraz de tres bocas se calienta a 50 °C y a continuación se añaden 0,5 ml de THF que contiene 15 mg de bis (2-etilhexanoato) de dibutilestano a la mezcla de reacción. Después de 10 minutos, la mezcla se calienta a 70 °C y a continuación la reacción se continúa durante otras 8 horas a 70 °C. A continuación, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. La viscosidad de la mezcla de reacción aumenta gradualmente durante la reacción. La mezcla de reacción enfriada se vierte en agua desionizada (2 l) que se agita rápidamente. El precipitado se lava tres veces con agua desionizada, se seca, y después se seca adicionalmente a peso constante bajo una presión reducida a 50 °C. Como tal, se forman 8,96 g de copolímero de organosilicona. El proceso de reacción se muestra en la Figura 8.

10 Ejemplo 3

Se lleva a cabo una polimerización temperatura ambiente con siloxano como agente de curado.

Se añaden sucesivamente 0,5 g de PDMS terminado con metilo (50 cSt, como modificador), 5 g de organosilano activo PDMS terminado con hidroxilo (90-150 cSt, como organosilano activo), 1 g de trimetoxi(metil)silano (TMOMS, como agente de curado) y 0,1 g de trimetoxisilano de aminopropilo (APT MOS) en un matraz de fondo redondo de 100 ml que contiene 15 ml de THF seco y 0,02 g de grafeno (utilizado como carga). Después de mezclar, se añaden 0,1 g de titanato de tetrabutilo (usado como catalizador) y a continuación se continúa agitando durante 30 minutos. La mezcla de reacción se gira en un sustrato de tetrafluoroetileno a una velocidad de rotación de 1000 a 5000 rpm mediante el uso de un dispositivo de recubrimiento rotativo comercial. El curado se continúa durante 4 horas bajo una humedad relativa del 80 %. La película de polímero puede retirarse del sustrato y su espesor se mide con un microcalibre. El proceso de reacción se muestra en la Fig. 10.

25 Ejemplo 4

Se lleva a cabo una reacción de polimerización en la que el PDMS terminado con vinilo participa como agente de curado.

Se añaden sucesivamente 40 ml de tolueno que contiene 10 g de PDMD terminado con hidrógeno (1000 cSt, como organosilano activo), y 0,25 g de catalizador de Pt (concentración, 2 %) en un matraz de tres bocas de 100 ml equipado con un termómetro, un agitador mecánico, una camisa de calefacción, un embudo de presión constante de 20 ml y un condensador. La mezcla de reacción se calienta a 75 °C, y se dejan gotear 10 ml de tolueno que contiene 2 g de PDMS terminado con vinilo (200 cSt, como agente de curado) al matraz durante 3 horas. La reacción continúa durante otras 6 horas y a continuación se retira la camisa de calentamiento para enfriar los reactivos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción amarilla se purifica por cromatografía en columna de óxido de aluminio activo. Como tal, se forman 0,1 g de un polímero. El proceso de reacción se muestra en la Fig. 9.

Ejemplo 5

40 Se forma una película de polímero con glutaraldehído utilizado como agente de curado.

Se añaden sucesivamente 0,2 g de PDMS terminado con aminopropilo (0,7-0,9 meq/g, como organosilano activo) y 1 g de solución acuosa de polialilamina (Mw es aproximadamente 60.000, concentración del 20 %, como copolímero hidrófilo) en un matraz de fondo redondo de 50 ml que contiene 20 ml de agua desionizada. Después de mezclar, la mezcla de reacción se moldea sobre un sustrato de vidrio. La reticulación se continúa durante 4 horas en una atmósfera de glutaraldehído (como agente de curado) a 40 °C para formar una película de polímero. Después de la reticulación, se lava el sustrato con agua desionizada para eliminar el glutaraldehído depositado en la superficie. Se retira la película de polímero del sustrato y se mide el espesor de la película de polímero con un microcalibre. El proceso de reacción se muestra en la Fig. 11.

Ejemplo 6

Se forma y se prueba la película de polímero.

Los materiales utilizados en este documento incluyen algunos polímeros de organosilicio con diferentes proporciones de copolímero hidrófilo, que se forman utilizando diisocianato como agente de curado. El proceso de reacción se muestra en la Fig. 8, y el método de formación específico se ilustra en el ejemplo 2. Se forma una película de polímero utilizando un proceso de recubrimiento por centrifugación. La solución de polímero (fracción en masa, 7 %) se bobina sobre un sustrato de vidrio para formar la película de polímero. El disolvente de la solución se selecciona según la estructura química específica del polímero, generalmente, THF o DMF/CH₂Cl₂ (2/98 %, relación de volumen). La película de polímero se retira del sustrato y se sumerge en agua desionizada durante 30 minutos. El espesor de la película de polímero húmedo se mide con un microcalibre. La película de polímero también puede formarse mediante un proceso de fundición, que incluye fundir la solución de polímero en una membrana de filtro con un espesor conocido. De esa manera, se puede suponer que el espesor de la película de polímero es el mismo que el espesor de la membrana de filtro, y el polímero llena completamente los huecos de la membrana de filtro.

La constante de difusión del oxígeno se puede medir utilizando el siguiente método. Mantenga la película de polímero entre dos paredes transversales de una celda de difusión utilizando dos arandelas de goma. Dos lados de la celda de difusión se llenan con agua desionizada, mientras que un lado está saturado con nitrógeno de HPLC, y el otro lado está saturado con aire. Coloque los electrodos de oxígeno que han sido calibrados en los líquidos en los dos lados de la celda de difusión, y a continuación selle la celda de difusión. Registre, con el tiempo, el cambio de la concentración de oxígeno de los líquidos en los dos lados de la celda de difusión. Dibuje una curva que represente que la concentración de oxígeno cambia con el tiempo y calcule la constante de difusión del oxígeno. Cuando la curva se forma por ajuste, se requiere que el coeficiente de correlación (R^2) sea superior a 0,98.

El método para medir la constante de difusión de la glucosa es similar al método anterior. Los líquidos llenados en los dos lados de la celda de difusión son una solución tampón de fosfato (PBS) cuyo valor de pH es 7,4 y una solución tampón de fosfato que contiene glucosa (concentración, 6000 mg/dl), respectivamente. Mida, cada quince minutos, la concentración de glucosa de los líquidos en los dos lados de la celda de difusión con un analizador de bioquímica. Dibuje una curva que represente que la concentración de glucosa cambia con el tiempo y calcule la constante de difusión de la glucosa.

El método para medir la constante de difusión del acetaminofeno (como interferente) es similar al método anterior. Los líquidos llenados en los dos lados de la celda de difusión son una solución tampón de fosfato y una solución tampón de fosfato que contiene acetaminofeno (concentración, 30 mg/dl), respectivamente. Mida, cada quince minutos, la concentración de acetaminofeno de los líquidos en los dos lados de la celda de difusión con referencia a la absorbancia de un espectrofotómetro UV a 240 nm. De manera similar, dibuje una curva que represente que la concentración de acetaminofeno cambia con el tiempo y calcule la constante de difusión del acetaminofeno.

La absorción de agua de la película de polímero se mide utilizando el siguiente método. Secar la película de polímero a un peso constante a 50 °C al vacío. Pesar la película de polímero seco. Poner la película de polímero seco en agua desionizada durante 12 horas y a continuación retirar el agua de la superficie de la película de polímero con papel de filtro. Y pesar la película de polímero húmedo.

La Tabla 1 ilustra las propiedades de algunas películas de polímeros. En la tabla 1, el porcentaje molar (% mol.) de Jeffamine es el porcentaje molar de amino en la Jeffamine 600 a todo el amino en la Jeffamine 600 y HPDMS. En la tabla 1, los porcentajes molares de Jeffamine corresponden respectivamente a milimoles de Jeffamine 600 y HPDMS (ilustrados como A/B, A representa milimoles de Jeffamine 600 y B representa milimoles de HPDMS) como sigue: 0 %, 0/8; 2,5 %, 0,2/7,8; 5 %, 0,4/7,6; 10 %, 0,8/7,2; 25 %, 2/6; y 50 %, 4/4. Los resultados muestran que, las constantes de difusión de oxígeno, glucosa y acetaminofeno, respectivamente, tienen magnitudes de 10^{-5} cm²/s, 10^{-8} cm²/s y 10^{-8} cm²/s. La relación de los intervalos de la constante de difusión del oxígeno a la constante de difusión de la glucosa oscila de 1500 a 170, lo que significa que la película de polímero tiene buena permeabilidad al oxígeno y se puede controlar eficazmente la permeabilidad de la glucosa. La constante de difusión del acetaminofeno y la constante de difusión de la glucosa están al mismo nivel, lo que significa que la película de polímero tiene buena inmunidad a las interferencias. La absorción de agua obviamente aumenta con el aumento del contenido de Jeffamine. La constante de difusión de la glucosa y la constante de difusión del acetaminofeno también aumentan con el aumento del contenido de Jeffamine, mientras que la constante de difusión del oxígeno no cambia de forma obvia.

Está claro que la película de polímero de acuerdo con la presente divulgación tiene buena permeabilidad al oxígeno y una tasa de absorción de agua ajustable, y una capacidad para ajustar y limitar la difusión del analito (por ejemplo, glucosa) y el interferente (por ejemplo, acetaminofeno). Además, la película de polímero tiene la resistencia física necesaria y una buena biocompatibilidad, por lo que puede utilizarse como material para películas de polímeros multifuncionales de biosensores. Por ejemplo, puede usarse para formar una capa anti-interferente, una capa de regulación y una capa de biocompatibilidad.

Tabla 1 (la formación de cada muestra es la misma que en el ejemplo 2, excepto por la cantidad de Jeffamine)

N.º	Jeffamine, % mol.	% de recogida de agua	D Oxígeno * 10 ⁻⁶ cm ² /s	D Glucosa * 10 ⁻⁸ cm ² /s	D Acetaminofeno * 10 ⁻⁸ cm ² /s
1	0	0,2	14,4	0,93	1,04
2	2,5	0,5	15,6	1,27	1,18
3	5	2,7	15,2	1,52	1,43
4	10	14,8	14,2	2,72	1,65
5	25	30,1	13,8	4,28	2,54
6	50	45,2	12,4	7,21	3,41

Ejemplo 7

Uso de biosensores para detectar la glucosa

La película de polímero en el ejemplo 6 tiene una tasa de absorción de agua adecuada, una constante de difusión de la glucosa adecuada y una constante de difusión del oxígeno adecuada. Las propiedades de la película (incluido el polímero formado en el ejemplo) se evalúan adicionalmente utilizando biosensores (en referencia a la Figura 12, específicamente en referencia al contenido anterior con el título de "Biosensor") que tiene capas enzimáticas y capas de electrodo. Se utiliza un dispositivo de recubrimiento por centrifugación comercial para recubrir el polímero para formar capas de regulación de los biosensores. La velocidad de rotación se ajusta en función de los espesores requeridos del recubrimiento, normalmente dentro de un intervalo de 1000 a 50.000 rpm. Se forman tres biosensores sin capas de regulación formados por recubrimiento por rotación como grupo de referencia, mientras que se forman tres biosensores con capas de regulación (espesor, 5 micrómetros) por recubrimiento como grupo de prueba.

Todos los biosensores se equilibran en un tampón de fosfato a 37 °C y a continuación se insertan en soluciones de glucosa con diferentes concentraciones. Se aplica una tensión que oscila entre 0,5 y 0,6 V entre los electrodos de trabajo y los electrodos de referencia. Se registran las corrientes de respuesta en las soluciones de glucosa con diferentes concentraciones. Se dibujan las curvas que representan la relación de las corrientes de respuesta y las concentraciones de glucosa (con referencia a la Figura 13). Y a continuación se calcula la pendiente de la curva por ajuste lineal. La pendiente obtenida puede reflejar la sensibilidad del biosensor a la glucosa. La Fig. 13a y la Fig. 13b, respectivamente, ilustran los resultados de la prueba del grupo de referencia y el grupo de prueba. 1 mM de solución de glucosa produce una corriente de respuesta de 194,6 nA y una corriente de respuesta de 4,44 nA en diferentes grupos, y el intervalo de detección de glucosa se eleva de ~0,002-1,5 mM a ~0,1-60 mM. Los resultados muestran que la película de polímero de acuerdo con la presente divulgación tiene una constante de difusión del oxígeno apropiada y una constante de difusión de la glucosa apropiada, y es adecuada para la capa de regulación de un biosensor de glucosa.

Ejemplo 8

Se añaden sucesivamente 40 ml de THF seco y 1,05 g (6,25 mmol) de 1,6-hexametilen diisocianato deshidratado en un matraz de tres bocas de 100 ml equipado con un agitador mecánico, una camisa de calentamiento, un termómetro y un condensador. Durante la agitación, se añaden 0,15 g (0,25 mmol) de Jeffamine 600 deshidratada (polieteramina, polietilenglicol terminado con amino, como copolímero hidrófilo) y 7,50 g (aproximadamente 6 mmol) de PDMS terminado con hidroxilo (HPDMS, 90.000 cSt, como organosilano activo) a la mezcla de reacción. El matraz se calienta a 50 °C y a continuación se añaden 0,5 ml de THF que contiene 15 mg de bis (2-etilhexanoato) de dibutilestano a la mezcla de reacción. Se continúa agitando durante otros 10 minutos, y a continuación la mezcla de reacción se calienta a 70 °C. La reacción se continuó durante otras 8 horas a 70 °C, y a continuación el sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La adherencia de la solución aumenta gradualmente durante la reacción. Después de la refrigeración, la solución se vierte en 2 l de agua desionizada que se agita rápidamente. El precipitado se lava tres veces con agua desionizada, se seca y a continuación se seca hasta un peso constante a presión reducida a 50 °C. Como tal, se forman 6,74 g de copolímero de organosilicona. Se miden la constante de difusión del oxígeno, la constante de difusión de la glucosa y la constante de difusión del acetaminofeno del copolímero de organosilicona (ver ejemplo 6). Y se mide la sensibilidad a la glucosa del copolímero de organosilicona (ver ejemplo 7). Los resultados cumplen con las expectativas. La película de polímero según el ejemplo 8 tiene buena permeabilidad al oxígeno y una tasa de absorción de agua ajustable, y una capacidad para ajustar la permeabilidad de la glucosa y del interferente principal (por ejemplo, acetaminofeno). Además, tiene la resistencia física necesaria y buena biocompatibilidad, por lo tanto se puede utilizar como material de película de polímero multifuncional para biosensores, por ejemplo, que se utiliza para formar una capa anti-interferente, una capa de regulación, y una capa de biocompatibilidad.

Ejemplo 9

Se añaden sucesivamente 40 ml de THF seco y 2,57 g (15,38 mmol) de 1,6-hexametilen diisocianato deshidratado en un matraz de tres bocas de 100 ml equipado con un agitador mecánico, una camisa de calentamiento, un termómetro y un condensador. Durante la agitación, se añaden 5,63 g (9,38 mmol) de Jeffamine 600 deshidratada (polieteramina, polietilenglicol terminado con amino, como copolímero hidrófilo) y 7,50 g (aproximadamente 6 mmol) de PDMS terminado con hidroxilo (HPDMS, 90.000 cSt, como organosilano activo) a la mezcla de reacción. El matraz se calienta a 50 °C y a continuación se añaden 0,5 ml de THF que contiene 15 mg de bis (2-etilhexanoato) de dibutilestano a la mezcla de reacción. Se continúa agitando durante otros 10 minutos, y a continuación la mezcla de reacción se calienta a 70 °C. La reacción se continuó durante otras 8 horas a 70 °C, y a continuación el sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La adherencia de la solución aumenta gradualmente durante la reacción. Después de la refrigeración, la solución se vierte en 2 l de agua desionizada que se agita rápidamente. El precipitado se lava tres veces con agua desionizada, se seca y a continuación se seca hasta un peso constante bajo presión reducida a 50 °C. Como tal, se forman 17,2 g de copolímero de organosilicona. El copolímero de organosilicona se disuelve en 228,5 g de THF, y a continuación se añaden 0,75 g de PDMS terminado con metilo (50 cSt, como modificador) y 0,38 g de sílice pirógena (~200-300 nm, como carga). Después de agitar, se forma una solución de película de polímero con una concentración en masa del 7 %. Y a continuación se forma una película mediante recubrimiento por centrifugación (ver ejemplo 6). Se miden la constante de difusión del oxígeno, la constante de difusión de la glucosa y la constante de difusión del acetaminofeno del copolímero de organosilicona (ver ejemplo 6). Y se mide la sensibilidad a la glucosa del copolímero de organosilicona (ver ejemplo 7). Los

resultados cumplen con las expectativas. La película de polímero según el ejemplo 9 tiene buena permeabilidad al oxígeno y una tasa de absorción de agua ajustable, y una capacidad para ajustar la permeabilidad de la glucosa y el interferente principal (por ejemplo, acetaminofeno). Además, tiene la resistencia física necesaria y buena biocompatibilidad, por lo tanto se puede utilizar como material de película de polímero multifuncional para biosensores, por ejemplo, que se utiliza para formar una capa anti-interferente, una capa de regulación, y una capa de biocompatibilidad.

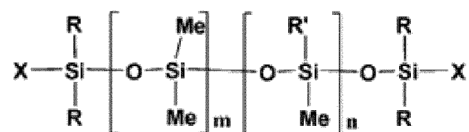
En resumen, la presente divulgación supera las diversas deficiencias de la tecnología actual y tiene un alto valor de utilización industrial.

A pesar de que la presente divulgación se ha descrito anteriormente con referencia a realizaciones preferidas de la misma, se debe entender que la divulgación se presenta solamente a modo de ejemplo, y no de limitación.

REIVINDICACIONES

1. Un biosensor implantable que comprende las siguientes capas funcionales producidas a partir de un polímero de organosilicio: una capa anti-interferente, una capa enzimática, una capa de regulación y una capa de biocompatibilidad, y materias primas del polímero de organosilicio comprenden: al menos un organosiloxano activo con dos o más grupos funcionales; al menos un agente de curado; al menos un copolímero hidrófilo; al menos un modificador y/o carga; en el que el agente de curado se selecciona entre un extensor de cadena con dos grados de funcionalidad o un agente de reticulación con tres o más grupos funcionales, **caracterizado por que**

el extensor de cadena es un extensor de cadena de silano o glutaraldehído; el agente de reticulación es un agente de reticulación de silano; el polímero de organosilicio es un polímero de red.
2. El biosensor implantable según la reivindicación 1, **caracterizado por que** una parte principal del organosiloxano activo es polidimetilsiloxano, una parte de los grupos metilo del polidimetilsiloxano está sustituida por grupos orgánicos monovalentes con una tasa de sustitución inferior o igual al 30 %, y el grupo orgánico monovalente se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cadena alifática, cadena aromática y cadena de éter.
3. El biosensor implantable según la reivindicación 2, **caracterizado por que** los dos o más grupos funcionales del organosiloxano activo se seleccionan del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, grupo amino, grupo carboxilo, grupo hidrógeno, grupo alcoxilo, grupo fenoxilo, grupo vinilo, grupo acilo, grupo oxima, grupo ciano, grupo alilo, grupo epoxi, grupo isociano, y cualquier combinación de los mismos.
4. El biosensor implantable según la reivindicación 3, **caracterizado por que** el grupo hidroxilo es hidroxipropilo, el grupo amino es etilamino o aminopropilo, el grupo carboxilo es un grupo ácido butírico y el grupo alcoxilo es metoxilo o etoxilo.
5. El biosensor implantable según la reivindicación 2, **caracterizado por que** el uno o más grupos funcionales del copolímero hidrófilo son grupos funcionales terminales o grupos funcionales colgantes, y el uno o más grupos funcionales del copolímero hidrófilo son grupos hidroxilo o grupos amino.
6. El biosensor implantable según la reivindicación 5, **caracterizado por que** el copolímero hidrófilo es poliéter, poliéster, policarbonato, poliamida con hidroxilo colgante o amino colgante, u otro polímero con hidroxilo colgante o amino colgante.
7. El biosensor implantable según la reivindicación 6, **caracterizado por que** el copolímero hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol terminado con amino, polipropilenglicol terminado con amino, poli (2-hidroxietil) metacrilato, polialilamina, polilisina, polipéptidos y proteínas, incluida la gelatina, y cualquier combinación de los mismos.
8. El biosensor implantable según la reivindicación 2, **caracterizado por que** el agente de reticulación es un agente de reticulación de silano que puede participar en una reacción de condensación, en el que la molécula pequeña eliminada en la reacción de condensación puede ser agua, metanol, etanol, acetona o ácido acético.
9. El biosensor implantable según la reivindicación 8, **caracterizado por que** el extensor de cadena de silano tiene un vinilo terminal que puede reaccionar con PDMS terminado con hidrógeno.
10. El biosensor implantable según la reivindicación 2, **caracterizado por que** el modificador es silano inactivo o una molécula pequeña activa.
11. El biosensor implantable según la reivindicación 10, **caracterizado por que** el modificador se selecciona del grupo que consiste en PDMS de cadena corta terminado con metilo, diol alifático, triol alifático, diamina alifática, diamina aromática y cualquier combinación de los mismos.
12. El biosensor implantable según la reivindicación 2, **caracterizado por que** la carga se selecciona del grupo que consiste en sílice pirógena, alúmina, negro de carbón, dióxido de titanio, fibra de vidrio, fibra de carbono, tierra de diatomeas, fibra sintética y nanopartículas.
13. El biosensor implantable según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el agente de reticulación del silano se selecciona entre trimetoxi(metil)silano, trimetoxi(etil)silano, trietoxi(metil)silano, trietoxi(etil)silano, tetraetoxisilano, triacetato de metilsilanotriilo, aminopropil trimetoxisilano, aminopropil trietoxisilano y bis [3-(trietoxisilil) propil] carbamida.



R=Me; Et; Ph;Ar.

R' es un grupo orgánico monovalente, por ejemplo, H, C_yH_{2y+1}, Ar

X=OH; CH₂CH₂OH; OCH₂CH₂OH; OMe; OEt; CH₂CH₂NH₂;

CH₂CH₂CH₂NH₂; CH₂CH₂CH₂COOH; H.

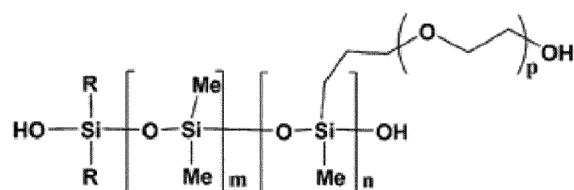


FIG. 1

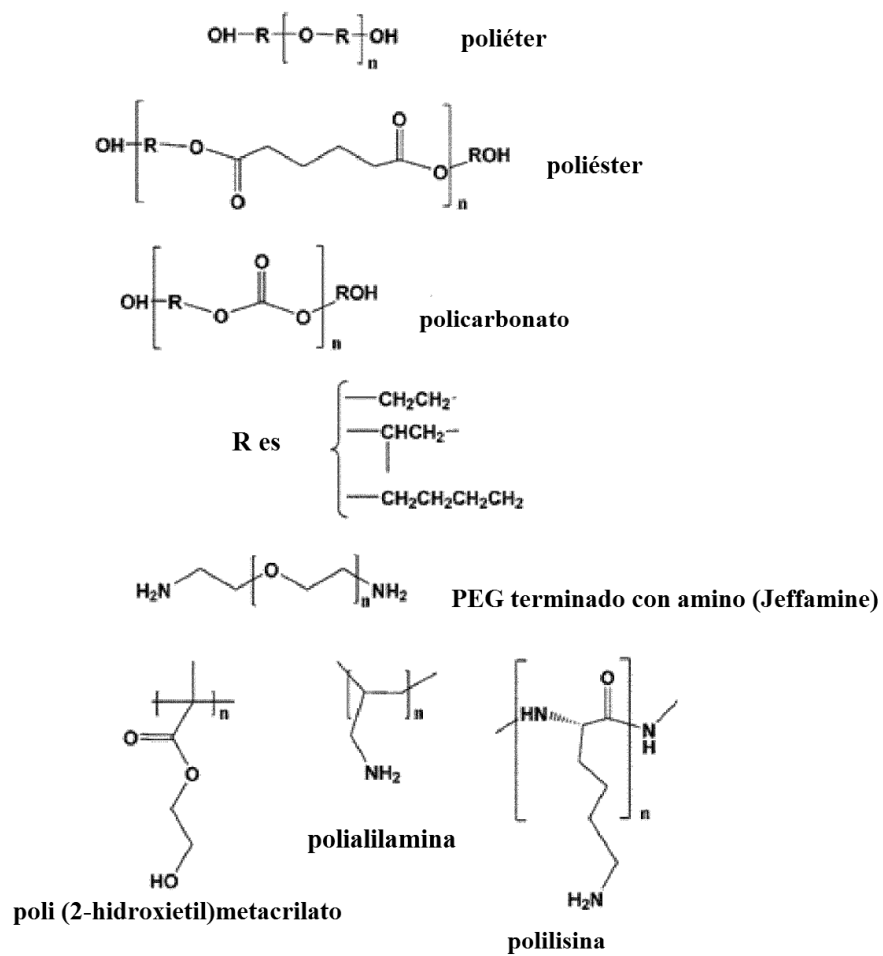


FIG. 2

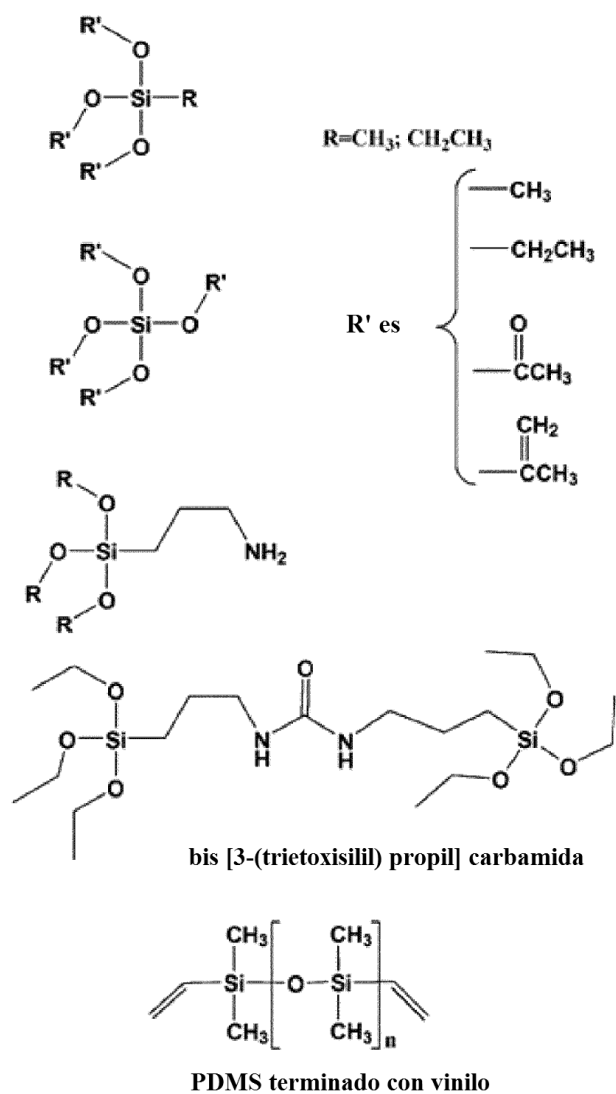
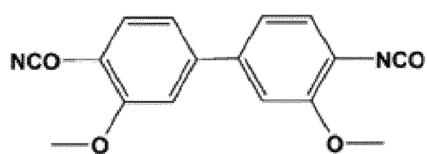
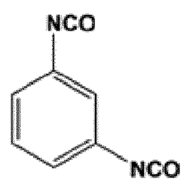
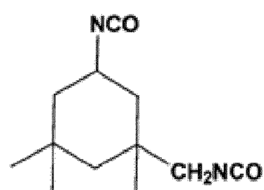
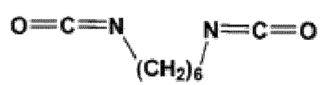


FIG. 3



diisocianato



glutaraldehído

FIG. 4

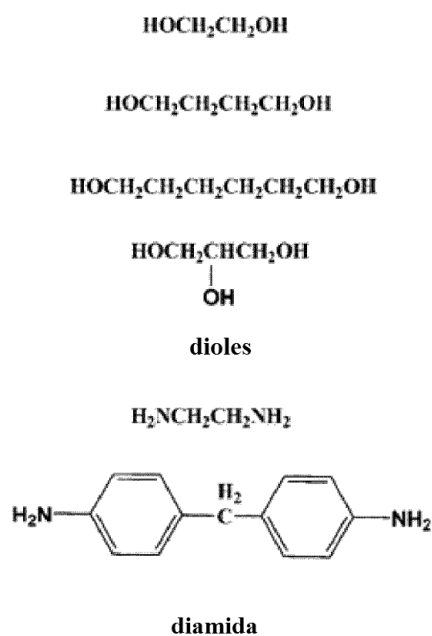


FIG. 5

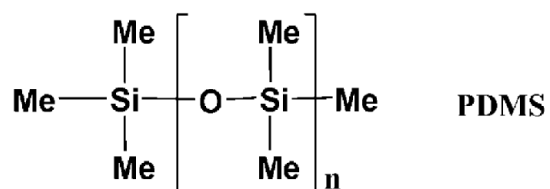
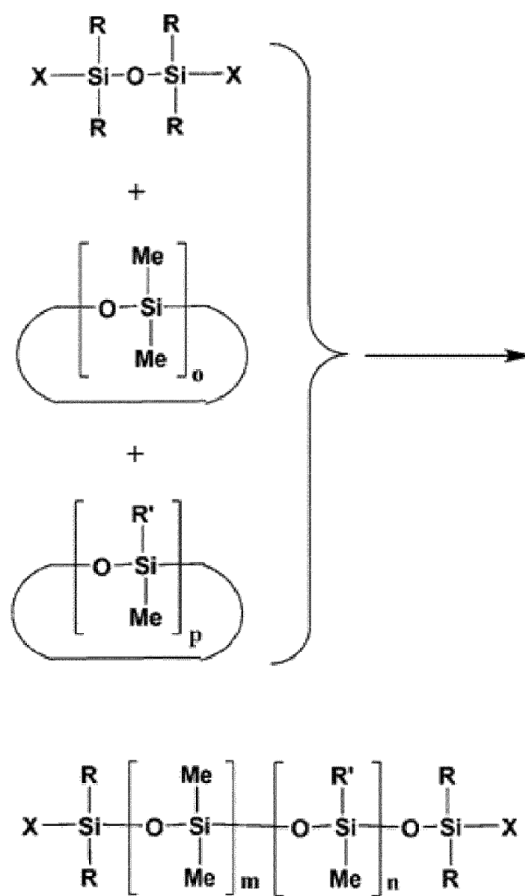


FIG. 6



$o, p \geq 3$;

$\text{R} = \text{Me}; \text{Et}; \text{Ph};$

R' es un grupo orgánico monovalente

FIG. 7

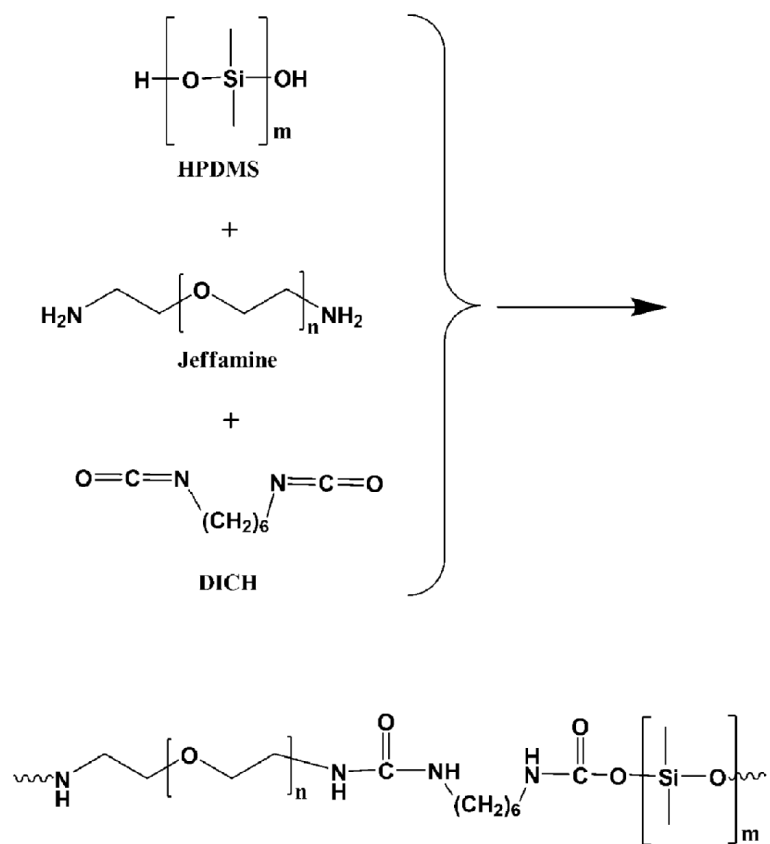


FIG. 8

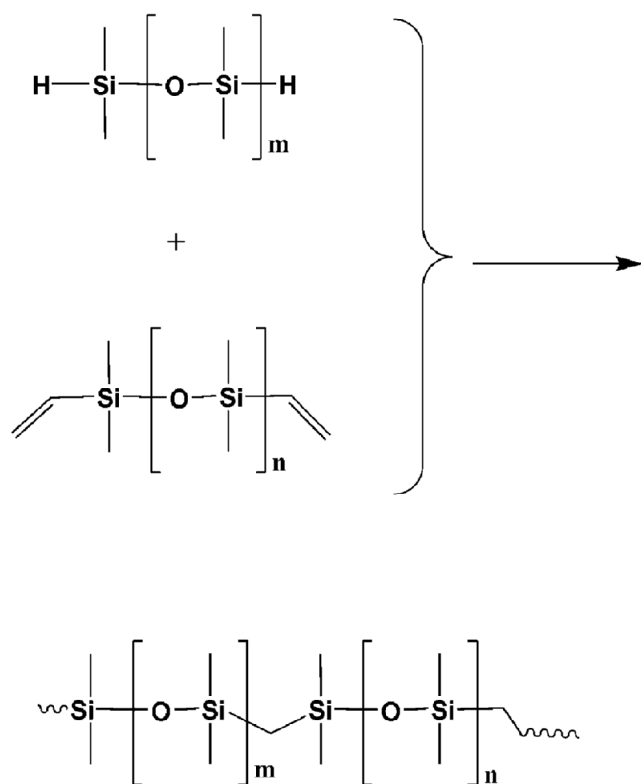
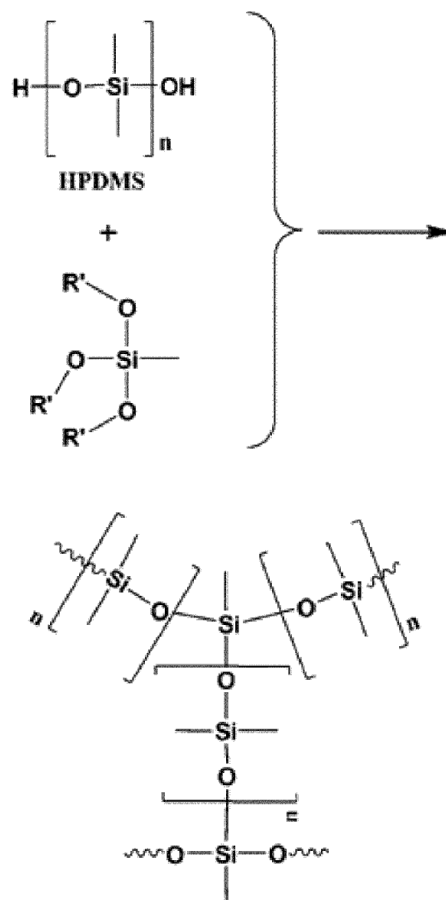


FIG. 9



R' es:

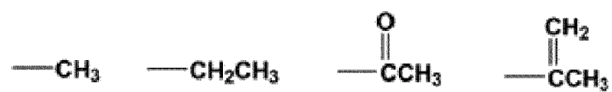


FIG. 10

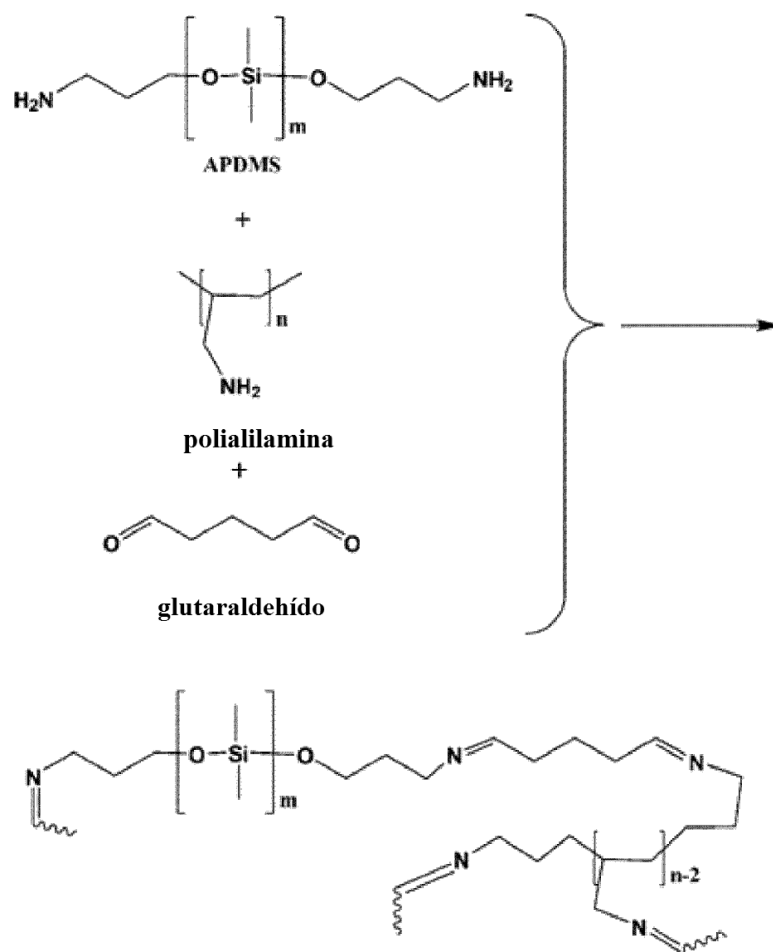


FIG. 11

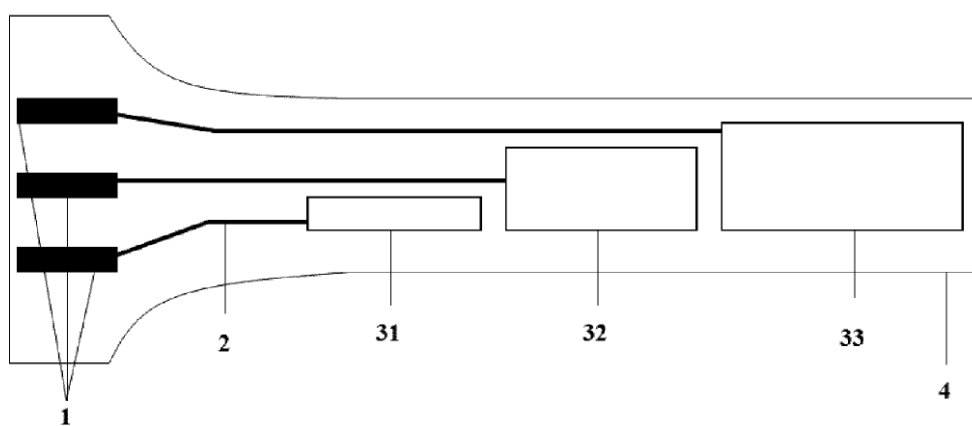


FIG. 12a

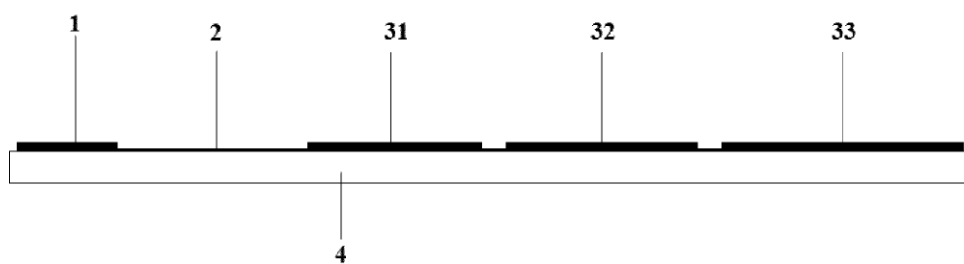


FIG. 12b

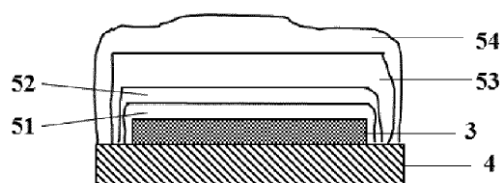


FIG. 12c

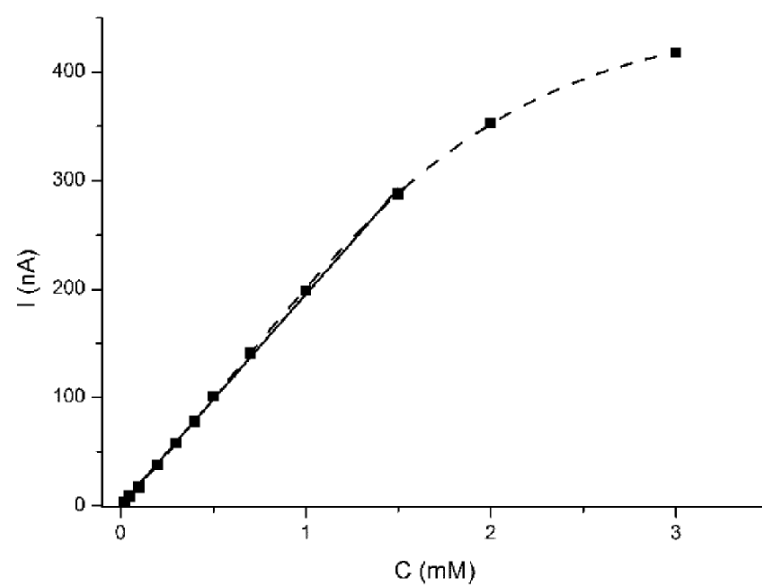


FIG. 13a

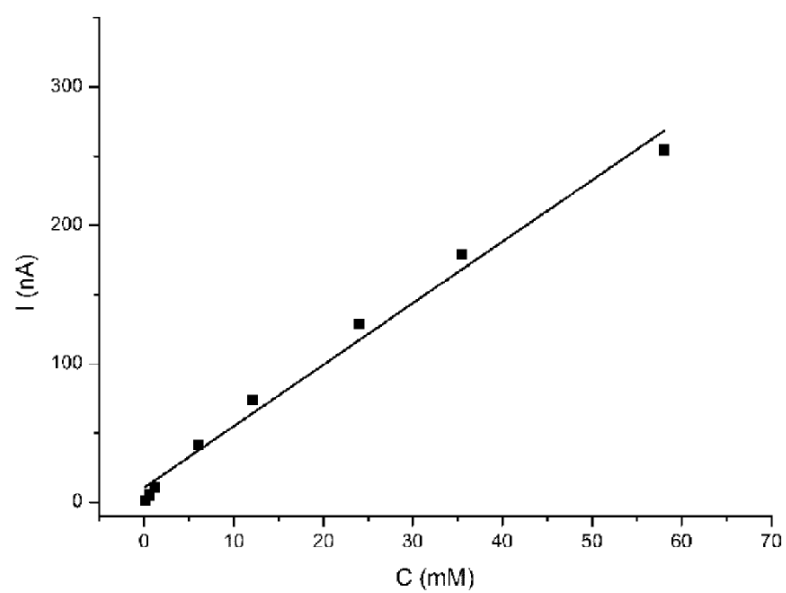


FIG. 13b