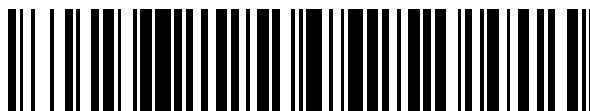


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 758 834**

51) Int. Cl.:

G01N 33/487 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2007 E 10197027 (5)**

97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 2302376**

54) Título: **Sensor electroquímico para determinar la concentración de un analito**

30) Prioridad:

08.08.2006 DE 102006037328
31.10.2006 EP 06123227

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

06.05.2020

73) Titular/es:

HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacher Strasse 124
4070 Basel, CH

72) Inventor/es:

MARQUANT, MICHAEL y
BAINCZYK, GREGOR

74) Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 758 834 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 electroquímico para determinar la concentración de un analito

5 Área técnica

10 La invención se refiere a un sensor electroquímico para determinar una concentración de al menos un analito en un medio, en particular un tejido corporal y/o un líquido corporal, además de un aparato en el que se usa el sensor electroquímico, un uso del sensor electroquímico y del aparato y un procedimiento para producir el sensor electroquímico. Dichos sensores o aparatos se usan en particular en el campo de la tecnología médica, por ejemplo para determinar electroquímicamente una concentración de glucosa (en particular glucemia o glucosa en un líquido tisular), lactato u otros analitos, en particular metabolitos.

15 Técnica anterior

20 La determinación de la glucemia y una medicación adecuada forman parte esencial de la rutina diaria para las personas con diabetes. La glucemia se determina rápida y fácilmente varias veces al día, típicamente de 2 a 7 veces, para poder tomar las medidas médicas adecuadas si es necesario. En muchos casos, esto implica una modificación por medio de sistemas automáticos, en particular con bombas de insulina.

25 Para evitar restringir la rutina diaria de la persona con diabetes más de lo absolutamente necesario, a menudo se usan dispositivos móviles adecuados, que deberían ser fáciles de transportar y manejar, de modo que se pueda hacer fácilmente una medición de la glucemia, en el trabajo o en el tiempo de ocio, por ejemplo.

30 En la actualidad, hay diversos dispositivos móviles disponibles, que funcionan en cierta medida con diferentes procedimientos de medición y usando diferentes procedimientos de diagnóstico. Un primer procedimiento de medición se basa, por ejemplo, en un procedimiento de medición electroquímica, en el que una muestra de sangre, que se extrae del tejido corporal del paciente perforando una capa de piel por medio de un bisturí, se aplica a un electrodo recubierto con enzimas y mediadores. En el documento US 5.286.362, por ejemplo, se describen tiras reactivas adecuadas para dichos procedimientos de medición electroquímica. Otros procedimientos de medición conocidos usan procedimientos de medición óptica, que se basan, por ejemplo, en el hecho de que la sustancia que se va a detectar (analito) puede reaccionar con determinados reactivos de detección, en los que se produce un cambio de color de la mezcla de reacción. Los sistemas para detectar dichas reacciones de color y por tanto detectar los analitos correspondientes se conocen por el documento CA 2.050.677.

35 Los procedimientos de detección descritos se basan predominantemente en que el paciente extraiga primero una muestra adecuada del líquido corporal que se va a analizar, que puede ser tanto una muestra de sangre como una muestra de orina y se puede analizar a continuación en consecuencia por medio del aparato de prueba. Sin embargo, este procedimiento tiene varias desventajas. Por ejemplo, este procedimiento es extremadamente laborioso y requiere varias etapas de manejo. Por tanto, por ejemplo, se debe proporcionar y tensar un bisturí, a continuación se debe perforar una capa de piel por medio de este bisturí, a continuación se debe aplicar una gota de sangre producida de esta manera a una tira reactiva y a continuación se debe evaluar esta tira reactiva por medio de un dispositivo adecuado. Para muchos pacientes, especialmente los ancianos y los niños, estas etapas a menudo son difíciles de lograr porque los pacientes tienen limitaciones en sus habilidades motoras y agudeza visual, por ejemplo. Además, solo es posible en algunos casos que estas etapas del procedimiento se realicen de forma discreta, por lo que, por ejemplo, la protección de la privacidad del paciente en el caso de la medición en el lugar de trabajo no está suficientemente asegurada. Además, un funcionamiento incorrecto del procedimiento de medición puede dar lugar fácilmente a lecturas falsas, con consecuencias a veces mortales de medicación incorrecta basada en resultados falsos de la medición.

50 Por lo tanto, a partir de la técnica anterior se conocen sistemas que generan continuamente datos de medición y que se pueden usar como una alternativa o además de los sistemas o procedimientos descritos anteriormente, por ejemplo, para reducir el número de operaciones individuales de medición. Por ejemplo, hay sistemas disponibles comercialmente que incluyen un tubo de membrana en el tejido subcutáneo a través del cual se bombea un líquido de transporte. La glucosa se difunde en el líquido de transporte por medio de la membrana, y a su vez se transporta a una celda de medición electroquímica. La concentración de glucosa se mide a continuación en la celda de medición electroquímica. Sin embargo, una desventaja de dicha disposición para la generación continua de valores medidos es que, en este caso, el paciente debe llevar consigo constantemente un suministro de líquido de transporte, así como un recipiente de residuos adecuado para recibir líquido de transporte contaminado.

60 Otros tipos de sensores conocidos de la técnica anterior para la generación de medición continua están diseñados para implantarse en un tejido corporal. Por ejemplo, en el documento US 6.892.085 B2 se divulga un sistema sensor de glucosa encapsulado que comprende un sensor de glucosa y una cápsula protectora. En este caso, se proporcionan tres electrodos, un electrodo de trabajo, un contraelectrodo y un electrodo de referencia, que se aplican a un lado de un sustrato. Para una mejor implantabilidad, esta disposición de electrodos se incorpora en una aguja hueca, que se inserta en el tejido corporal. Después de la inserción, las agujas huecas, que simplemente sirven como ayudas de

importación, se extraen del tejido nuevamente, y solo los sensores permanecen en el tejido corporal. En el documento US 5.591.139 también se divulga un sistema de microagujas implantables, por medio del cual se pueden eliminar sustancias del tejido vivo para propósitos de diagnóstico. En este caso, se usa un sustrato tridimensional decapado.

5 Una de las principales ventajas de los sistemas de medición continua es que incluso se pueden detectar fluctuaciones periódicas muy breves de la concentración de glucosa (ciclos de tiempo) en relación con la ingestión de alimentos y la actividad física. Esto es muy importante para el "establecimiento" del control de la diabetes en una persona con diabetes.

10 Sin embargo, los sensores implantables conocidos de la técnica anterior son extremadamente costosos en cuanto al diseño y fabricación de los mismos. Suponiendo que estos sensores son desechables y se pueden usar solo durante un tiempo corto (típicamente aproximadamente una semana), queda claro que los procedimientos usados en los sensores de la técnica anterior no cumplen dichos requisitos para los artículos desechables. Por tanto, por ejemplo, se requiere un procedimiento de microestructuración elaborado para la producción del sensor conocido por el documento US 5.591.139, en particular un procedimiento litográfico. Sin embargo, dichos procedimientos son incompatibles con la producción de productos desechables de bajo coste. Para la producción del sensor conocido por el documento US 6.892.085 B2, también se requieren procedimientos de estructuración complejos, ya que las almohadillas de los electrodos se deben construir cuidadosamente. Dado el pequeño tamaño de estos electrodos, también se requieren procedimientos litográficos, lo que a su vez aumenta el coste de fabricación de dichos sensores.

20 Además, los procedimientos litográficos, en particular el decapado de capas metálicas asociado con estos procedimientos, no siempre son tan fiables como se requieren para la fabricación de dispositivos médicos. En particular, puede haber casos aislados de que los electrodos individuales todavía están conectados entre sí por "puentes" o barras, de modo que la funcionalidad de los sensores se puede ver ligeramente afectada o incluso completamente impedida debido a problemas de fabricación. Otra desventaja de los sensores conocidos de la técnica anterior, como surgen, por ejemplo, de los documentos US 6.892.085 B2 y US 5.591.139, consiste en el uso de una aguja hueca o en el uso de un tubo capilar.

30 En lugar de los sensores implantables descritos anteriormente, en los que se usan procedimientos de microestructuración, tales como, por ejemplo, un procedimiento litográfico, para construir las almohadillas de los electrodos, los sensores implantables se pueden diseñar en forma de cable, como se conoce, por ejemplo, del documento WO 90/10861. En el documento WO 90/10861 A1 se divulga un sistema sensor cuyos cables individuales están incluidos en una masa aislante. Las superficies activas de medición son las caras finales respectivas de los cables dentro de un plano descubierto por un procedimiento de separación o similar. El sistema sensor de acuerdo con el documento WO 90/10861 A1 es reutilizable y se usa en un dispositivo de medición adecuado. La muestra se aplica a los extremos previamente descubiertos de los cables dentro del dispositivo de medición (medición *in vitro*).

40 En el documento US 4.805.624 se divulga un electrodo de trabajo alargado en forma de cable de un sensor electroquímico, que está alojado en una varilla de vidrio. Además del electrodo de trabajo, el sensor electroquímico conocido por el documento US 4.805.624 comprende un electrodo de referencia y un contraelectrodo, que, sin embargo, están enrollados en espiral alrededor del electrodo de trabajo encerrado en la varilla de vidrio. Este sensor electroquímico comprende un electrólito especial que no está representado por el líquido corporal. La glucosa que se va a detectar se difunde a través de una membrana, que cierra un cilindro hueco en el que se incorpora el electrólito, hacia el interior de una celda de medición.

45 Las soluciones de la técnica anterior analizadas anteriormente están en contacto con un tejido corporal solo dentro de un intervalo muy limitado. La disposición de electrodos, que normalmente comprende un electrodo de trabajo, un contraelectrodo y un electrodo de referencia, es muy limitada en cuanto al sitio, es decir, solo puede registrar resultados significativos en un área muy pequeña del tejido corporal. La función de los sensores conocidos de la técnica anterior, incluyendo los sensores implantables, se puede ver alterada por la falta de homogeneidad de los tejidos locales, tal como los efectos de las heridas o los depósitos de grasa. Además, las propiedades de la membrana del sensor, en particular de acuerdo con el documento US 4.805.624, tienen un efecto negativo sobre los valores medidos. Las almohadillas de electrodo conocidas de los documentos US 6.892.085 B2 y US 5.591.139 tienen electrodos adyacentes entre sí en un plano, en los que la posibilidad de miniaturización requerida está considerablemente limitada, dependiendo del procedimiento de microestructuración seleccionado. La desventaja de los sensores conocidos de la técnica anterior, incluyendo los sensores implantables, se puede ver en el hecho de que los procedimientos de fabricación de bajo coste requeridos para una producción a gran escala que se podrían usar en el contexto de una producción en serie no se pueden usar.

60 En el documento US 2005/0143635 se describe un sensor implantable con electrodos enrollados de forma helicoidal alrededor de una varilla.

Objetivo de la invención

65 El objetivo de la invención es proporcionar un sensor que se pueda producir de manera sencilla y económica por medio de un procedimiento de producción fiable y que evite las desventajas de los sensores y procedimientos conocidos de

la técnica anterior.

Presentación de la invención

- 5 El objetivo se logra mediante la invención con las características de las reivindicaciones independientes. Pueden hallarse otros modos de realización ventajosos de la invención en las reivindicaciones dependientes.

10 Por lo tanto, la solución propuesta de acuerdo con la invención propone un sensor electroquímico para determinar una concentración de al menos un analito en un medio, en particular en un tejido corporal y/o en un líquido corporal. El sensor electroquímico está diseñado preferentemente de tal manera que se pueda implantar en un tejido corporal y/o introducir por vía subcutánea. Por lo tanto, para este propósito, al menos la superficie descubierta del sensor está diseñada preferentemente para ser biocompatible, de modo que, en particular, ninguna toxina celular se pueda difundir hacia el tejido corporal o entrar en contacto con el tejido corporal.

- 15 El analito puede ser, por ejemplo, glucosa, lactato, hormonas u otros analitos que desempeñan un papel en la medicina, en particular. Sin embargo, de forma alternativa o adicional, el sensor electroquímico también se puede usar para medir otros tipos de analitos.

20 Una idea básica de la invención es diseñar el sensor electroquímico de tal manera que una disposición de al menos dos cables delgados forme una celda de medición electroquímica. La disposición de cables delgados establece al mismo tiempo la conexión eléctrica a un conjunto adecuado de electrónica de medición. La concentración de analito se mide a continuación mediante procedimientos de medición electroquímica (por ejemplo, amperométricos) entre los al menos dos electrodos, un electrodo de trabajo y un contraelectrodo, en particular por medio de una tensión de CC. Se puede usar adicionalmente un electrodo de referencia para la medición sin corriente del potencial del electrodo de trabajo.

25 Para lograr la construcción más compacta posible del sensor electroquímico, los electrodos individuales de la disposición de electrodos son sustancialmente paralelos al menos en una sección, preferentemente exactamente paralelos (es decir, una desviación angular del paralelo de preferentemente no más de 5°, de forma particularmente preferente no más de 1°), alineados entre sí y aislados entre sí mediante un perfil de aislamiento. De esta manera se pueden lograr propiedades más favorables del sensor electroquímico, ya que el sensor tiene buena homogeneidad a lo largo de la extensión longitudinal del mismo. En particular, la anchura de celda del sensor (es decir, el grosor de las capas, separación entre electrodos, etc.) tiene una alta uniformidad y bajas tolerancias.

30 La disposición de electrodos comprende al menos dos electrodos, que son al menos un electrodo de trabajo y al menos otro electrodo, en el que al menos otro electrodo debe comprender en particular al menos un contraelectrodo y/o al menos un electrodo de referencia. En el sensor electroquímico propuesto de acuerdo con la invención, el electrodo de trabajo y el al menos otro electrodo están separados entre sí por el perfil de aislamiento. Además, puede haber una inclusión parcial directa de los electrodos en un material aislante. En el sensor electroquímico propuesto de acuerdo con la invención, el perfil de aislamiento del sensor electroquímico está representado por un material eléctricamente no conductor, tal como un material plástico.

35 Para la definición de los términos "perfil de aislamiento" y "aislante", se puede hacer referencia a los modos de realización a continuación. En consecuencia, se debe evitar el contacto directo de los electrodos entre sí. Naturalmente, cualquier aislamiento es solo condicionalmente perfecto, es decir, provisto de una resistencia infinita. Las corrientes que no fluyen a través de un punto de unión entre los electrodos y los electrólitos se denominan normalmente corrientes de fuga y falsifican la medición electroquímica real. Las corrientes de fuga se forman por la electrónica conectada, la conexión del enchufe y en el cuerpo del sensor por sí mismo. Las corrientes de fuga deben ser preferentemente menores en un factor de 1000 que la corriente real del sensor.

40 El sensor electroquímico propuesto de acuerdo con la invención se puede desarrollar de forma ventajosa de acuerdo con la invención en una amplia variedad de formas. Los otros modos de realización ventajosos descritos se pueden usar individualmente o en combinación entre sí.

45 El sensor electroquímico propuesto de acuerdo con la invención tiene al menos un recubrimiento que se pone en contacto eléctricamente con al menos un electrodo de trabajo. Si bien el al menos un electrodo de trabajo está hecho preferentemente de un material adecuado para propósitos electroquímicos, tales como oro, plata, paladio, platino o carbono, el cable que representa el contraelectrodo puede permanecer sin recubrimiento y también puede estar hecho de cualquiera de los materiales mencionados anteriormente adecuados para propósitos electroquímicos. Si se utiliza un electrodo de referencia en la disposición de electrodos del sensor electroquímico propuesto de acuerdo con la invención, este es preferentemente un electrodo iónico del 2.º tipo, que preferentemente está hecho de un cable de plata recubierto en la superficie con cloruro de plata.

50 Un electrodo se define como una interfaz entre un conductor de 1.º orden (transporte de carga por los electrones del metal) y un conductor de 2.º orden (transporte de carga por iones en un electrólito). Para los electrodos (conductores de 1.º orden en contacto con conductores de 2.º orden), preferentemente no se deben usar materiales que se pasiven

(formen capas aislantes de óxido) en la superficie, tales como el aluminio, por ejemplo. El electrodo de trabajo y los contraelectrodos son electrodos redox, por lo que para estos electrodos no se usan preferentemente materiales (conductores de 1.^{er} orden) que se corroan (es decir, se disuelvan) a una polarización dada.

5 Debido a la configuración del al menos un electrodo de trabajo usado y el al menos un contraelectrodo usado dentro del alcance de la disposición de electrodos propuesta para un sensor electroquímico de acuerdo con la invención, se hace posible un diseño delgado del sensor electroquímico. Esta conformación geométrica concreta permite la colocación paralela del al menos un electrodo de trabajo paralelo al al menos un contraelectrodo, con lo que el efecto de la falta de homogeneidad de los tejidos descrita sobre el resultado de la medición generado por el sensor electroquímico se reduce considerablemente. A través del diseño de la disposición de electrodos propuesta de acuerdo con la invención como una geometría tridimensional, el diámetro del sensor compacto se puede mantener muy pequeño. Debido a la superficie lateral de la disposición de electrodos con al menos un electrodo de trabajo y al menos un contraelectrodo, se puede proporcionar el área de electrodos necesaria para la altura de la señal.

15 En un modo de realización preferente, el sensor electroquímico propuesto de acuerdo con la invención comprende tres electrodos en forma de cable, que están aislados entre sí por un perfil de aislamiento con geometría de Y. El perfil de aislamiento con geometría de Y tiene preferentemente la forma de un perfil de plástico extrudido y, como se describirá con más detalle a continuación, se puede usar con especial ventaja en la producción a gran escala para la fabricación del sensor electroquímico propuesto de acuerdo con la invención. Un perfil de aislamiento con geometría en Y ofrece la posibilidad ventajosa de proporcionar tres compartimentos receptores para recibir el al menos un electrodo de trabajo, el al menos un contraelectrodo y el electrodo de referencia usado opcionalmente para medir el potencial del electrodo de trabajo. El perfil de plástico extrudido, preferentemente con geometría en Y, que forma el perfil de aislamiento, le confiere al sensor electroquímico suficiente estabilidad mecánica y resistencia a la tracción. Esto facilita el manejo del sensor electroquímico en una medida no despreciable, incluso para usuarios sin experiencia. El sensor se puede usar, por ejemplo, junto con un auxiliar de inserción (por ejemplo, con una aguja insertada debajo de la piel, retirándose la aguja de nuevo). Por lo tanto, el sensor debe tener una determinada resistencia a la tracción para este propósito. Al mismo tiempo, sin embargo, debe ser flexible, de modo que si el tejido circundante se deforma (al mover o presionar la piel), el sensor en el tejido no causará una herida (lo que podría hacer que el sensor dé lecturas incorrectas, por ejemplo). Estas propiedades están aseguradas por la geometría en Y preferente.

20 La disposición de electrodos del sensor electroquímico propuesto de acuerdo con la invención puede estar provista de un recubrimiento para la inmovilización de componentes reactivos. Este recubrimiento para la inmovilización de componentes reactivos se puede aplicar a los electrodos individuales, es decir, al menos un electrodo de trabajo, el al menos un contraelectrodo y opcionalmente el al menos un electrodo de referencia, o al paquete de electrodos terminado que incluye el perfil de aislamiento. La disposición de electrodos del sensor electroquímico propuesto de acuerdo con la invención puede comprender, además de los electrodos y el perfil de aislamiento, capas de barrera adicionales, que pueden ser, por ejemplo, capas de un polímero, en particular de un polímero aislante. Ejemplos de polímeros adecuados son poliéster, polietileno, polipropileno o poliuretano. También se pueden usar otros polímeros aislantes, en los que se puede hacer referencia nuevamente a la descripción anterior con respecto al término "aislante".

40 El recubrimiento del medio de inmovilización del paquete de electrodos o de los electrodos individuales del al menos un electrodo de trabajo, el al menos un contraelectrodo o el al menos un electrodo de referencia para la inmovilización de componentes reactivos es de forma ventajosa una capa de membrana que tiene una permeabilidad parcial a al menos un analito. La capa de membrana puede tener permeabilidad a la glucosa, lactato y/u otros analitos que se van a detectar. La capa de membrana con la que se puede recubrir el paquete de electrodos o los electrodos individuales mencionados debe ser de forma ventajosa impermeable a los productos químicos auxiliares usados en el procedimiento de medición electroquímica, por ejemplo a las enzimas usadas que se aplican a uno o más de los electrodos mencionados y en algunos casos tienen toxicidad y no debe penetrar en el tejido corporal ni contaminarlo.

50 La capa de membrana que se va a aplicar para la inmovilización de componentes reactivos que, por ejemplo, rodea la disposición del electrodo en forma de camisa o rodea los electrodos individuales de la disposición del electrodo, el al menos un electrodo de trabajo, el al menos un contraelectrodo y el al menos un electrodo de referencia en forma de camisa. El recubrimiento de medio de inmovilización aplicado puede comprender, por ejemplo, un poliuretano. También es posible una construcción de capa de membrana multicapa. Aquí se puede usar la aplicación de, por ejemplo, un recubrimiento de medio de inmovilización que contiene poliuretano con un procedimiento de recubrimiento tal como el procedimiento de inmersión, un procedimiento de pulverización o un recubrimiento con boquilla anular.

60 La disposición de electrodos para el sensor electroquímico se puede realizar de varias maneras. Como se describe anteriormente, los al menos dos electrodos comprenden al menos un electrodo de trabajo y al menos otro electrodo, que tiene al menos un contraelectrodo y al menos un electrodo de referencia.

65 En particular, el al menos un contraelectrodo debe estar diseñado de tal manera que el contraelectrodo permita una reacción electroquímica redox que permita un flujo de corriente a través de toda la celda de medición. Si, por ejemplo, una reacción del electrodo suministra electrones, la reacción redox en el otro electrodo debe descargar el número equivalente de electrones. Las reacciones redox reales pueden ser completamente independientes entre sí. Esta reacción redox preferentemente no debería limitar la corriente de modo que la reacción de detección en el electrodo

de trabajo ya no se gradúe en todo el intervalo de concentración (en el caso de solo dos electrodos y un procedimiento de medición amperométrico). En una disposición de tres electrodos con una sección de medición del electrodo de referencia realimentada, la tensión total de la celda necesaria para mantener la reacción redox del contraelectrodo no debe exceder el intervalo de control dinámico de la electrónica de control.

5 Un contraelectrodo y un electrodo de referencia también se pueden diseñar como un electrodo común. Los electrodos individuales de la disposición de electrodos se pueden recubrir con enzimas u otros adyuvantes químicos, cada uno de los cuales se selecciona específicamente dependiendo del analito que se va a detectar. Por ejemplo, para la detección de glucosa se puede usar glucosa oxidasa (GO), que convierte la glucosa en gluconolactona. Los portadores de carga liberados se detectan en este procedimiento. Para permitir esta detección, se usan materiales reductores de la sobretensión y mediadores de la carga, que actúan como una especie de "mediador de carga" entre el medio y los electrodos. Los materiales reductores de sobretensión y mediadores de carga (como el dióxido de manganeso) también se denominan catalizadores electroquímicos redox.

15 Sin embargo, dado que los componentes de la cadena de reacción de detección del sensor pueden ser perjudiciales para la salud, en muchos casos es necesaria la inmovilización de estos componentes para su uso en un sensor electroquímico. Para la inmovilización puede haber, por ejemplo, un enlace covalente al electrodo y/o una capa del electrodo, por ejemplo, una capa metálica. Esta técnica se puede usar en particular para la inmovilización de mediadores. Otra posibilidad es incorporar los componentes total o parcialmente en una capa insoluble que sea insoluble en el líquido que rodea el sensor electroquímico en el estado implantado, en particular el líquido corporal. También es posible usar otros tipos de mediadores redox, conjuntamente con cualquier enzima que sea adecuada para la detección específica de los analitos en cuestión.

25 Además del modo de realización descrito del al menos un electrodo de trabajo, el al menos un electrodo de referencia y/o el al menos un contraelectrodo también se pueden realizar de varias maneras. Por tanto, el al menos un electrodo de referencia debe tener un sistema de electrodos con un potencial electroquímico que no cambie o cambie solo de manera insignificante dentro de un intervalo de trabajo del sensor electroquímico. Por ejemplo, a una carga de tensión típica, es decir, una tensión entre el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia de típicamente no más de 400 mV, el potencial electroquímico del al menos un electrodo de referencia no debería cambiar preferentemente en más de ± 5 mV. De esta manera se asegura que el electrodo de referencia actúe como una referencia real con cuyo potencial se puede comparar el potencial electroquímico del al menos un electrodo de trabajo. En general se pueden usar materiales y/o combinaciones de materiales adecuados para el electrodo de referencia. Un sistema de electrodos de plata/cloruro de plata (Ag/AgCl) ha demostrado ser en particular ventajoso. También se pueden usar en principio otros sistemas de electrodos.

35 El al menos un contraelectrodo de la disposición de electrodos propuesta para el sensor electroquímico propuesto de acuerdo con la invención se puede diseñar en una variedad de maneras diferentes. El al menos un contraelectrodo está diseñado para tener forma de cable para obtener una disposición de electrodos de diseño delgado. Sin embargo, se debe asegurar que el al menos un contraelectrodo esté diseñado de tal manera que el al menos un contraelectrodo permita una reacción electroquímica redox que permita un flujo de corriente a través de toda la celda de medición. Si tiene lugar oxidación en el al menos un electrodo de trabajo, debe tener lugar una reducción en el al menos un contraelectrodo de la disposición de electrodos y viceversa. En principio se pueden usar como contraelectrodos metales puros, tales como el platino. Sin embargo, esto tiene la desventaja de que típicamente se produce formación de gas en dichos electrodos metálicos, por ejemplo, formación de hidrógeno u oxígeno. La formación de gas en medios acuosos sobre metales preciosos tales como el platino se produce, por ejemplo, cuando las reacciones redox requeridas para el transporte de corriente necesario solo pueden ser una electrólisis del agua, es decir, no están presentes en el electrolito concentraciones suficientes de otras especies activas redox que se pueden producir dentro de los potenciales de la electrólisis del agua. Sin embargo, dicha formación de gas está asociada a veces con dificultades de diseño, es decir, el diseño del sensor se debe adaptar a esta formación de gas o se debe evitar dicha formación de gas. A este respecto, una vez más es ventajoso usar un sistema de electrodos, en particular un sistema de electrodos redox, en el que se evita la formación de gas. En particular, el sistema de electrodos Ag/AgCl se puede usar de forma ventajosa en este contexto. En este sistema, por ejemplo, el AgCl se reduce. De esto se puede ver que el al menos un contraelectrodo se consume en el funcionamiento del sensor electroquímico. Si se consume el al menos un contraelectrodo, con frecuencia tiene lugar a su vez una formación de gas, de modo que el sensor electroquímico tiene en general una vida útil limitada de funcionamiento. En consecuencia, también es ventajoso si el al menos un contraelectrodo de la disposición de electrodos propuesta está diseñado para ser muy sustancialmente mayor con respecto a la superficie real del electrodo de la misma que el al menos un electrodo de trabajo de la disposición de electrodos.

60 El sensor electroquímico propuesto de acuerdo con la invención o un aparato que comprende el sensor electroquímico propuesto de acuerdo con la invención se usa para determinar continuamente una concentración de al menos un analito en el tejido corporal y/o en un líquido corporal. Se puede entender que "continuo" significa, por ejemplo, que durante un determinado período de medición, tal como una semana, se determinan las concentraciones de analito a intervalos regulares (por ejemplo, cada 5 minutos o cada hora) o de forma continua, es decir, con una resolución temporal que está limitada solo por la resolución temporal de un dispositivo de medición. Sin embargo, existe un problema en el caso de la medición continua en una posible deriva del aparato que comprende el sensor electroquímico

propuesto de acuerdo con la invención durante el período de medición. En general se produce una deriva cuando la constante de velocidad de una de las etapas determinantes de la velocidad en toda la cadena de reacción cambia a través del uso. Esto puede ser, por ejemplo, una actividad enzimática decreciente, que, sin embargo, normalmente solo es el caso si esto determina la velocidad de reacción. Si es posible, la enzima se debe dosificar de modo que esté presente un amortiguador durante el tiempo de almacenamiento y la duración del uso. Un cambio de las propiedades de difusión de una membrana durante el período de uso a menudo tiene el mayor efecto. Otro problema es el de la dependencia no lineal de la corriente de medición sobre la concentración de glucosa, cambiando la curva de función durante los tiempos de almacenamiento y la duración del uso. Aquí, a continuación, una de las etapas limitantes de la velocidad es limitante desde un determinado recambio requerido comenzando a partir de una concentración de glucosa determinante. Una medición continua se lleva a cabo normalmente realizando primero una medición de referencia por medio de un procedimiento de medición "convencional", por ejemplo, la extracción de una gota de sangre y la medición de la glucemia, que a continuación se compara con el valor medido suministrado por el sensor implantado. Posteriormente, tiene lugar una medición durante el período de medición sobre la base de la medición de referencia inicial.

La invención propone además un aparato para determinar una concentración de al menos un analito en un medio, en particular un tejido corporal y/o un líquido corporal. El aparato propuesto de acuerdo con la invención comprende al menos un sensor electroquímico de acuerdo con la descripción anterior y posibles modos de realización del mismo. Además, el al menos un aparato comprende al menos un aparato de medición de tensión para medir una tensión del al menos un electrodo de trabajo y del al menos un electrodo de referencia. De forma alternativa o adicional se puede proporcionar al menos un aparato de medición de corriente para medir una corriente entre el al menos un contraelectrodo y el al menos un electrodo de trabajo. Además, el aparato puede comprender un aparato de control que está diseñado de tal manera que la corriente entre el al menos un contraelectrodo y el al menos un electrodo de trabajo esté regulado, de modo que la tensión medida entre al menos un electrodo de trabajo y el al menos un electrodo de referencia sea justamente igual a una tensión nominal predeterminada.

El sensor electroquímico descrito propuesto de acuerdo con la invención se puede usar, por ejemplo, para la determinación continua de una concentración de al menos un analito en el tejido corporal y/o en un líquido corporal. Para este propósito, el sensor electroquímico propuesto de acuerdo con la invención se puede, por ejemplo, implantar, por ejemplo como parte del aparato de acuerdo con la invención en uno de los modos de realización descritos, perforando el tejido corporal. Posteriormente se puede poner a disposición del sensor una determinada cantidad de tiempo, dentro del cual se establece un equilibrio al menos aproximado en la región del sensor y en el tejido corporal circundante. Posteriormente, el usuario puede realizar una medición de calibración, en la cual, como se describe anteriormente, por medio de un procedimiento convencional, se determina una concentración de analito en el líquido corporal, por ejemplo, una concentración de glucosa en una gota de sangre. Los datos así obtenidos se transmiten al aparato de acuerdo con la invención, por ejemplo, por introducción manual o por transmisión electrónica de datos, por ejemplo, por medio de un cable o por medio de una conexión inalámbrica. Como resultado, se pone a disposición del aparato un punto de calibración y el aparato de acuerdo con la invención puede comparar los valores medidos introducidos con los valores medidos que facilita el sensor implantado. Posteriormente, el sensor implantado y el aparato de acuerdo con la invención se pueden usar, por ejemplo, durante un período de una semana, en el que, por ejemplo, se realiza una medición cada 5 minutos o incluso de forma ininterrumpida. Los valores medidos determinados por el aparato de acuerdo con la invención se pueden facilitar al paciente, por ejemplo, o también se pueden poner a disposición de otros sistemas, por ejemplo, sistemas de medicación. Por tanto, el aparato propuesto de acuerdo con la invención se puede conectar directamente a una bomba de insulina, que ajusta una dosificación de insulina a la glucemia medida. Una vez transcurrido el tiempo de medición, se puede reemplazar todo el aparato, o se puede cambiar solo el sensor electroquímico propuesto de acuerdo con la invención por un sensor nuevo sin usar.

También se pueden transmitir datos en la dirección opuesta a la descrita anteriormente. Por ejemplo, el aparato de acuerdo con la invención con sensor electroquímico implantado se puede llevar total o parcialmente sobre el cuerpo. Por separado de este aparato o como parte del mismo (el aparato de acuerdo con la invención se puede construir en varias partes), se puede proporcionar un aparato de calibración (por ejemplo, como un dispositivo portátil separado) para llevar a cabo la medición de calibración convencional descrita (también conocida como "control puntual"). Este aparato de calibración puede, por ejemplo, funcionar como un dispositivo "maestro", al que se transmiten los datos determinados con el sensor implantado. Por ejemplo, se pueden proporcionar a continuación en el aparato de calibración una memoria de datos, elementos de visualización y elementos de funcionamiento, y se pueden llevar a cabo otras evaluaciones de los datos medidos.

Además se describe un procedimiento para producir un sensor electroquímico de acuerdo con la descripción anterior, que es adecuado para determinar una concentración de analito en un medio, en particular en tejido corporal y/o líquido corporal. El procedimiento comprende las siguientes etapas, en las que las etapas no se tienen que realizar necesariamente en el orden que se reproduce a continuación. Varias etapas del procedimiento también se pueden repetir y realizar en paralelo, y se pueden realizar etapas de procedimiento adicionales no enumeradas.

La fabricación de la disposición de electrodos para el sensor electroquímico propuesto de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo usando procedimientos de producción eficaces y económicos. En una primera etapa de fabricación, el al menos un electrodo de trabajo de la disposición de electrodos propuesta de acuerdo con la invención,

que está hecho preferentemente de un material adecuado para propósitos electroquímicos, tal como oro, paladio, platino y/o carbono, está recubierto con un reactivo adecuado para detectar el analito. Esto se puede hacer dentro de un recubrimiento con boquilla anular, en el que la boquilla anular usada en el recubrimiento con boquilla anular encierra al menos un electrodo de trabajo con una sección transversal circular en conformación anular y puede recubrir toda la superficie del al menos un electrodo de trabajo en una operación. Dentro de esta etapa de fabricación, el al menos un electrodo de trabajo forma un cable largo e interminable, que se puede recubrir de forma ventajosa por todos lados y con un grosor uniforme de una película o recubrimiento en el contexto del recubrimiento con boquilla anular. Después de que se haya completado el recubrimiento con boquilla anular del al menos un electrodo de trabajo, el al menos un electrodo de trabajo recubierto pasa a través de una estación de secado, que está preferentemente diseñada como un cilindro hueco, de modo que el al menos un electrodo de trabajo recubierto que pasa por la estación de secado se seque de manera uniforme.

En una etapa posterior del procedimiento se reúnen el al menos un electrodo de trabajo ahora recubierto, opcionalmente el al menos un electrodo de referencia y también el al menos un contraelectrodo, que puede permanecer sin recubrir y estar hecho de un material adecuado para propósitos electroquímicos, tal como oro, plata, paladio, platino o carbono. Además de los tres electrodos mencionados anteriormente de la disposición de electrodos, el perfil de aislamiento también se prepara como parte de la unión de los tres electrodos mencionados. El perfil de aislamiento, que puede tener, por ejemplo, una geometría en Y o en estrella, es preferentemente un perfil de extrusión de filamentos hecho de plástico, que se produce, por ejemplo, por microextrusión. Si, por ejemplo, se usa un perfil de extrusión de filamentos con geometría en Y, se forman de forma ventajosa tres bolsas de recepción, que pueden recibir el al menos un electrodo de trabajo, el al menos un contraelectrodo y el al menos un electrodo de referencia.

Después de reunir el perfil de extrusión de filamentos, es decir, el perfil de aislamiento y el al menos un electrodo de trabajo, el al menos un contraelectrodo y el al menos un electrodo de referencia, se obtiene una disposición de electrodos en forma de paquete. Esta disposición de electrodos en forma de paquete se puede entregar en una etapa de producción posterior mediante un recubrimiento de medio de inmovilización para la inmovilización de los componentes reactivos en el contexto de otra operación de procesamiento, preferentemente diseñada como un procedimiento de recubrimiento con boquilla anular. La aplicación del recubrimiento de medio de inmovilización para la inmovilización de componentes reactivos, que se puede llevar a cabo preferentemente con un procedimiento de recubrimiento con boquilla anular para aplicar el recubrimiento de medio de inmovilización en una operación sobre toda la circunferencia de acuerdo con el paquete de electrodos obtenido en la etapa anterior, alternativamente, también se puede llevar a cabo de forma alternativa en los electrodos individuales, es decir, el al menos un electrodo de trabajo, el al menos un contraelectrodo y el al menos un electrodo de referencia.

Después del procedimiento de recubrimiento de membrana para aplicar una membrana para inmovilizar los componentes reactivos, la disposición de electrodos resultante en forma de paquete se traslada a una etapa de acabado. El acabado se entiende a continuación como la separación del paquete de electrodos presente en forma interminable provisto de un recubrimiento de medio de inmovilización, teniendo el paquete de electrodos el perfil de aislamiento que aísla el al menos un electrodo de trabajo, el al menos un contraelectrodo y el al menos un electrodo de referencia unos de otros. El acabado de esta disposición de electrodos presente en forma interminable se logra cortando secciones individuales de la disposición de electrodos en forma de paquete. De acuerdo con el acabado, se pueden separar longitudes variables, en las que un extremo de la disposición de electrodos obtenida, es decir, una sección, por ejemplo, se puede montar en una conexión de desplazamiento del aislamiento adecuada. El otro extremo de la sección cortada se puede moldear en una pieza ajustada a la forma, que también asume otras funciones necesarias de un sensor electroquímico, por ejemplo, para su inserción en el tejido corporal.

Dibujo

Con referencia al dibujo, la invención se describirá con más detalle a continuación.

En las figuras se muestra lo siguiente:

En la figura 1 se muestra una sección transversal a través de una conexión de desplazamiento del aislamiento para poner en contacto eléctricamente la disposición de electrodos del sensor electroquímico de acuerdo con la invención.

En la figura 2 se muestra una vista lateral esquemática del aparato propuesto de acuerdo con la invención para determinar una concentración de analito en un medio con un cabezal de inserción y la conexión de desplazamiento del aislamiento.

En la figura 3 se muestra una disposición para recubrir un único electrodo de la disposición de electrodos con un medio reactivo adecuado para detectar un analito, con una estación de secado posterior.

En la figura 4 se muestra la unión del al menos un electrodo de trabajo, el al menos un contraelectrodo, un perfil de aislamiento y un electrodo de referencia para formar una disposición de electrodos.

En la figura 4.1 se muestra una sección a través del perfil de aislamiento,

En la figura 5 se muestra una estación de recubrimiento con boquilla anular para aplicar una membrana que permite una inmovilización de componentes reactivos a la disposición del electrodo.

5 En la figura 6 se muestra el acabado de la disposición de electrodos provista de un recubrimiento de medio de inmovilización.

En la figura 7 se muestra una vista superior en perspectiva de la disposición de electrodos propuesta de acuerdo con la invención.

10 La figura 8 es un diagrama esquemático del procedimiento, y

En la figura 9 se muestra una sección de una representación en sección transversal de la superficie de un electrodo de trabajo.

15 Variantes de modos de realización

En la ilustración de acuerdo con la figura 1 se muestra una sección a través de un enchufe (diseñado como una conexión de desplazamiento del aislamiento en este ejemplo), que comprende una disposición de electrodos para un sensor electroquímico.

20 La sección transversal a través de un sensor electroquímico 10 que se muestra en la figura 1 muestra una disposición de electrodos 16, 18, 20. La disposición de electrodos 16, 18, 20 está rodeada de una camisa 12, que puede rodear un material de inclusión 14. La disposición de electrodos comprende al menos un electrodo de trabajo 16, al menos un contraelectrodo 18 y al menos un electrodo de referencia 20. La disposición de electrodos 16, 18, 20 se extiende en la representación de la figura 1 perpendicular al plano del dibujo, en el que el al menos un electrodo de trabajo 16, el al menos un contraelectrodo 18 y el al menos un electrodo de referencia 20 corren paralelos entre sí.

25 El al menos un electrodo de trabajo 16, el al menos un contraelectrodo 18 y el al menos un electrodo de referencia 20 forman una celda de medición electroquímica y al mismo tiempo el cuerpo del sensor electroquímico 10. El al menos un electrodo de trabajo 16 está hecho de un material adecuado para propósitos electroquímicos, tal como oro, plata, paladio, platino o carbono. Es posible el uso de otros metales preciosos u otros metales o aleaciones metálicas, incluyendo en una disposición de múltiples capas. El al menos un electrodo de trabajo 16 está recubierto con un reactivo adecuado para detectar el analito, como se describe con más detalle a continuación.

30 El al menos un contraelectrodo 18 también está hecho de un material adecuado para propósitos electroquímicos, tal como oro, plata, paladio, platino o carbono, y puede permanecer sin recubrir o incluso puede estar recubierto con una o más capas. Nuevamente, como alternativa o además, como con los demás electrodos, también es posible usar otros metales (preferentemente metales preciosos) o aleaciones de metales o metales de múltiples capas. El al menos un electrodo de referencia 20 está hecho preferentemente de un cable de plata, que está cubierto de cloruro de plata en la superficie lateral del mismo. El al menos un electrodo de referencia 20 se usa para la medición sin corriente del potencial del al menos un electrodo de trabajo.

35 A partir de la ilustración de acuerdo con la figura 1, también es evidente que un conector 22 para producir el contacto eléctrico del al menos un electrodo de trabajo 16, un conector 24 para poner en contacto eléctricamente el al menos un contraelectrodo 18 y un conector eléctrico 26 para el poner en contacto eléctrico el al menos un electrodo de referencia 20 están contruidos en la circunferencia de la camisa 12 del sensor electroquímico 10. En la ilustración de acuerdo con la figura 1, el número de conectores 22, 24, 26 correspondiente al número de electrodos 16, 18, 20 está dispuesto en una rotación en la circunferencia 42, que es de 120° en el modo de realización ejemplar reproducido esquemáticamente. Dependiendo del número de electrodos individuales usados en la disposición de electrodos 16, 18, 20, se proporciona un número correspondiente de conectores 22, 24, 26 en la camisa 12 del sensor electroquímico 10. En el modo de realización ejemplar ilustrado en la figura 1, el al menos un electrodo de trabajo 16, el al menos un contraelectrodo 18 y el al menos un electrodo de referencia 20 se ponen en contacto eléctricamente por medio de elementos de contacto 28. Los elementos de contacto 28 se pueden construir como contactos de desplazamiento del aislamiento que incluyen un borde cortante 30. Un extremo puntiagudo del borde cortante en forma de cuña 30 construido sobre los elementos de contacto 28 entra en contacto, respectivamente, con las circunferencias del al menos un electrodo de trabajo 16, el al menos un contraelectrodo 18 y el al menos un electrodo de referencia 20. Como alternativa a una conexión de desplazamiento del aislamiento, los extremos de los cables también se pueden descubrir y soldar, unir o adherir por separado en una placa adaptadora. Esta disposición se puede moldear, por ejemplo, en una carcasa de conectores, por ejemplo.

45 También se desprende de la vista en sección de la figura 1 que el al menos un electrodo de trabajo 16, el al menos un contraelectrodo 18 y el al menos un electrodo de referencia 20 están aislados entre sí mediante un perfil de aislamiento 32. En la ilustración de acuerdo con la figura 1, el perfil de aislamiento 32 se forma con geometría en Y, lo que da como resultado compartimentos receptores para dar cabida a cada uno del al menos un electrodo de trabajo 16, el al menos un contraelectrodo 18 y el al menos un electrodo de referencia 20. El perfil de aislamiento 32 se fabrica

preferentemente como un perfil de extrusión de filamentos. En lugar de la geometría en Y 34 que se muestra en la figura 1, el perfil de aislamiento 32 también puede tener una configuración diferente, por ejemplo en forma de X o en forma de T. También es posible un diseño de la geometría del perfil de aislamiento 32 en forma de cruz. Se debe asegurar que la geometría 34 del perfil de aislamiento garantice que el al menos un electrodo de trabajo 16, el al menos un contraelectrodo 18 y el al menos un electrodo de referencia 20, que corren paralelos entre sí, estén separados entre sí a través del perfil de aislamiento, por ejemplo a través del perfil de aislamiento 32, mediante barras.

El perfil de aislamiento 32 con geometría en Y 34 que se muestra en sección en la figura 1 comprende una primera barra 36, que separa el al menos un contraelectrodo 18 del al menos un electrodo de trabajo 16. Una segunda barra 38 del perfil de aislamiento 32 se usa para separar el al menos un electrodo de trabajo 16 del al menos un electrodo de referencia 20, que a su vez está separado del al menos un contraelectrodo 18 de la disposición de electrodos 16, 18, 20 por una tercera barra 40 del perfil de aislamiento 32.

En la ilustración de acuerdo con la figura 2 se muestra un aparato que incluye el sensor electroquímico de acuerdo con la figura 1.

En la ilustración esquemática de acuerdo con la figura 2 se muestra que el sensor electroquímico 10 forma parte de un aparato que tiene un cabezal de inserción 60. El cabezal de inserción 60 está redondeado en el extremo del mismo y tiene un diámetro de preferentemente <1 mm, en particular <500 micrómetros y en particular preferentemente <50 micrómetros. El cabezal de inserción 60 se usa para la inserción subcutánea del sensor electroquímico en un tejido corporal. El cabezal de inserción 60 está separado herméticamente de la disposición de electrodos 16, 18, 20 por medio de un primer cierre 32, en el que en la representación de acuerdo con la figura 2 solo se muestran el al menos un electrodo de trabajo 16 y el al menos un electrodo de referencia 20. La flecha doble indicada por el símbolo de referencia 70 indica la dirección del movimiento en el aparato para determinar una concentración de analito en un tejido corporal o en un líquido corporal.

Sin embargo, como alternativa al procedimiento de introducción por medio del cabezal de inserción 60 mostrado en la figura 2, se pueden concebir otros aparatos o procedimientos para introducir el sensor electroquímico 10, en los que no se requiere cabezal de inserción 60. Así, por ejemplo, el sensor electroquímico 10 se puede introducir en el tejido por medio de una aguja hueca ranurada, en la que en lugar de un cabezal de inserción 60, se puede usar solo el aislamiento de la cara extrema del sensor 10. De forma alternativa o adicional, el sensor electroquímico 10 también se puede arrastrar bajo la piel por medio de un auxiliar de inserción, por ejemplo, una aguja o una cuchilla. En este caso, por ejemplo, se puede usar una pieza ajustada a la forma, que sirve como un impulsor y, al extraer el auxiliar de inserción, no extrae consigo el sensor electroquímico 10. Sin embargo, el sensor electroquímico 10 por sí mismo debe estar diseñado de tal manera que, después del final del uso del mismo, también se pueda retirar con relativa facilidad del tejido.

El aparato que se muestra en la figura 2 comprende, además del cabezal de inserción 60 y la disposición de electrodos 16, 18, 20, un portador de conexión 64 que se muestra en sección transversal en la figura 1 que, como se describe anteriormente en relación con la figura 1, está preferentemente diseñado como una conexión de desplazamiento del aislamiento. El portador de conexión 64 asegura el contacto eléctrico del al menos un electrodo de trabajo 16, el al menos un contraelectrodo 18 y el al menos un electrodo de referencia 20. El portador de conexión 64 tiene una circunferencia 66, a la que están contactados eléctricamente los conectores 22, 24, 26 mostrados en la figura 1 para poner en contacto eléctricamente el al menos un electrodo de trabajo 16, el al menos un contraelectrodo 18 y el al menos un electrodo de referencia 20. Como ya se mencionó en relación con la figura 1, los elementos de contacto eléctrico 28 están conformados preferentemente como elementos en forma de cuña que comprenden bordes cortantes 30 que se ponen en contacto cada uno con la superficie periférica del al menos un electrodo de trabajo 16, el al menos un contraelectrodo 18 y el al menos un electrodo de referencia 20. El aparato de acuerdo con la representación de la figura 2 comprende además una unidad de evaluación que evalúa las señales que se transmiten por medio del al menos un electrodo de trabajo 16 y el al menos un contraelectrodo 18 y lleva a cabo una determinación de la concentración de analito en el tejido corporal o en un líquido corporal y muestra esto directamente al usuario.

En aras de la exhaustividad, se debe mencionar que la línea de corte I-I corresponde a la sección a través del sensor electroquímico 10 que se muestra en la figura 1. Entre el portador de conexión 64, que se puede realizar preferentemente como una pieza ajustada a la forma, y la disposición de electrodos 16, 18, 20, hay un segundo cierre 68. Dependiendo del acabado de la disposición de electrodos 16, 18, 20, que comprende al menos un electrodo de trabajo 16, al menos un contraelectrodo 18 y al menos un electrodo de referencia 20, puede haber diferentes longitudes de la disposición de electrodos 16, 18, 20 entre el primer cierre 62 del cabezal de inserción 60 y el segundo cierre 68 del portador de conexión 64. De acuerdo con el acabado de la longitud de la disposición de electrodos 16, 18, 20, se puede llevar a cabo una inserción subcutánea más o menos profunda del sensor electroquímico en un tejido corporal para determinar una concentración de analito. Después de la solución de acuerdo con la invención, el al menos un electrodo de trabajo 16, el al menos un electrodo de trabajo 18 y el al menos un electrodo de referencia 20 forman la celda de medición electroquímica, que está rodeada por el tejido corporal después de la inserción del cabezal de inserción 60 y permite la detección de un analito en un tejido corporal o líquido corporal. Debido al diseño del al menos un electrodo de trabajo 16, el al menos un contraelectrodo 18 y el al menos un electrodo de referencia 20 como componentes en forma de cable, la disposición de electrodos 16, 18, 20 tiene una superficie muy alargada. Por tanto,

debido a la alta superficie alargada del electrodo, la detección electroquímica se produce en una gran superficie de tejido. Como resultado, las faltas de homogeneidad locales (por ejemplo, células adiposas aislantes) tienen menos impacto en la corriente total, ya que se incorpora en una superficie más grande. El alto recambio de energía también está asociado típicamente con un alto consumo de glucosa. Esto puede dar lugar a una disminución en el tejido y, por tanto, a falsos mínimos en las mediciones determinadas. Por lo tanto, el objetivo no es elegir la superficie del electrodo, sino al mismo tiempo capturar mucho espacio en el tejido. Este objetivo se logra en particular mediante cables largos y delgados. De forma alternativa o adicional, el consumo de glucosa también puede frenarse debido a una capa de inmovilización más gruesa. Cuanto más delgado sea el diseño del paquete de electrodos, menores son, normalmente, las interacciones disruptivas con el tejido corporal (por ejemplo, crecimiento celular o cicatrización).

En la ilustración de acuerdo con la figura 3 se muestra un primer etapa de fabricación de la configuración de electrodos, como se muestra en las figuras 1 y 2 sobre la base de un sensor electroquímico.

El sensor electroquímico 10 propuesto de acuerdo con la invención se caracteriza por un procedimiento de fabricación que permite el uso de etapas de producción individuales ventajosas para la producción a gran escala. Los componentes del sensor electroquímico 10 son esencialmente el al menos un electrodo de trabajo 16, el al menos un contraelectrodo 18 y el al menos un electrodo de referencia 20, así como el perfil de aislamiento 32. El recubrimiento de una o varias capas para producir al menos un electrodo de trabajo 16, el al menos un contraelectrodo 18 y el al menos un electrodo de referencia 20 se describen con más detalle a continuación.

El al menos un electrodo de trabajo 16 de la disposición de electrodos 16, 18, 20 está recubierto con un reactivo adecuado para detectar el analito que se va a determinar en un tejido corporal. Este etapa de recubrimiento se lleva a cabo como se muestra en la figura 3 en el contexto del recubrimiento con boquilla anular 82. Para este propósito, el al menos un electrodo de trabajo 16 se mueve en la dirección de traslado 80 a través de una boquilla anular 84. La boquilla anular 84 comprende una cavidad 92 que está llena de un medio reactivo 86. Una bomba de suministro 90 traslada el medio reactivo 86 a la cavidad 92 de la boquilla anular 84. Debido a que el medio reactivo 86 actúa sobre la cavidad 92 de la boquilla anular 84, el al menos un electrodo de trabajo 16 en forma de cable se recubre en la superficie 94 del mismo con el medio reactivo 86 en una operación mientras pasa a través de la cavidad 92 de la boquilla anular 84 en la dirección de traslado 80. El medio reactivo 86 puede ser, por ejemplo, una mezcla de dióxido de manganeso (jabón de vidriero), grafito y GO (glucosa oxidasa), que convierte catalíticamente la glucosa en gluconolactona. El al menos un electrodo de trabajo 16 que sale de la boquilla anular 84 en la dirección de traslado 80, después de pasar a través de una abertura de salida 88 de la boquilla anular 84, tiene una superficie recubierta 94 que está formada por el medio reactivo 86. En una estación de secado 100 posterior a la boquilla anular 84 en la dirección de traslado 80 del al menos un electrodo de trabajo 16, la película del medio reactivo 86 se seca sobre la superficie 94 del al menos un electrodo de trabajo 16, antes de seguir la etapas de fabricación descritas a continuación.

En la figura 4 se muestra la unión del al menos un electrodo de trabajo recubierto con el al menos un contraelectrodo, el al menos un electrodo de referencia y el perfil de aislamiento presente en forma de filamento.

El al menos un electrodo de trabajo 16 recubierto con un medio reactivo 86 como parte de la etapa de recubrimiento 82 como se muestra en la figura 3 se traslada a una estación de fusión 130 como al menos un electrodo de trabajo recubierto 110. El al menos un contraelectrodo 18, preferentemente no recubierto, y el al menos un electrodo de referencia 20 también se trasladan a la estación de fusión 130. Además, el perfil de aislamiento 32, que se produce preferentemente como un perfil de extrusión de filamentos y que tiene la geometría en Y 34 mostrada en la figura 4.1, también se traslada a la estación de fusión 130. En la estación de fusión 130, el al menos un electrodo de trabajo 16, ahora recubierto, el al menos un contraelectrodo 18, por ejemplo, no recubierto o recubierto, y el al menos un electrodo de referencia 20 se agrupan alrededor del perfil de aislamiento 32 de tal de manera que el al menos un electrodo de trabajo 16, el al menos un contraelectrodo 18 y el al menos un electrodo de referencia 20 estén aislados entre sí. La estación de fusión 130 deja una disposición de electrodos que comprende al menos un electrodo de trabajo recubierto 16, al menos un contraelectrodo 18, preferentemente no recubierto, al menos un electrodo de referencia 20 y el perfil de aislamiento 32. La disposición de electrodos 16, 18, 20 que sale de la estación de fusión 130 constituye un paquete de electrodos 132.

La ilustración de acuerdo con la figura 5 muestra otra etapa de fabricación a la que se traslada el paquete de electrodos de acuerdo con la figura 4 después de la fusión. En la figura 5 se muestra que el paquete de electrodos 132, que comprende el al menos un electrodo de trabajo recubierto 110, el al menos un contraelectrodo 18 preferentemente no recubierto y el al menos un electrodo de referencia 20, se traslada a un recubrimiento de medio de inmovilización 140. En el contexto del recubrimiento de medio de inmovilización 140 mostrado en la figura 5, para inmovilizar componentes reactivos se aplica un medio de inmovilización 142, por ejemplo, al paquete de electrodos 132 que penetra en una boquilla anular 146 como se muestra en la figura 5. Como resultado, el paquete de electrodos se aísla adicionalmente y/o los componentes tóxicos (por ejemplo, el GO que actúa como una citotoxina) no se pueden difundir al tejido corporal. El exterior del sensor electroquímico 10, que entra en contacto con el tejido corporal, debería ser biocompatible (es decir, el cuerpo no lo debe rechazar). Esta es otra propiedad preferente en particular del medio de inmovilización 142. De forma alternativa o adicional se puede aplicar una capa adicional, lo que asegura esta propiedad adicional de biocompatibilidad. Los demás materiales usados, que entran en contacto con el tejido corporal, tal como los materiales para aislamiento en el área del conector y en el extremo de inserción, deben tener propiedades

biocompatibles adecuadas o estar recubiertos de manera adecuada.

La boquilla anular 146 usada en el contexto del recubrimiento de medio de inmovilización 140 comprende una cavidad 150, que tiene una abertura de salida 148 y se llena de un medio de inmovilización 142. La cavidad 150 de la boquilla anular 146 se llena continuamente con el medio de inmovilización 142, de modo que toda la superficie del paquete de electrodos 132 que penetra en la cavidad en la dirección de traslado 80 se humedece con el medio de inmovilización 142. En la abertura de salida 148 de la boquilla anular 146, la superficie lateral del paquete de electrodos 132, que penetra en la boquilla anular 146 en la dirección de traslado 80, está provista de un recubrimiento de medio de inmovilización 142. La dirección de traslado del paquete de electrodos 132 se designa mediante el símbolo de referencia 144 en la ilustración de acuerdo con la figura 5. El símbolo de referencia 152 denota el paquete de electrodos 132 recubierto con el medio de inmovilización 142.

En lugar de que el paquete de electrodos 132 penetre en la boquilla anular 146 en la dirección de traslado 144 en la figura 5, que comprende al menos un electrodo de trabajo 16, el al menos un contraelectrodo 18 y el al menos un electrodo de referencia 20, que están aislados entre sí por el perfil de aislamiento 32, el al menos un electrodo de trabajo 16, el al menos un contraelectrodo 18 y el al menos un electrodo de referencia 20 se pueden trasladar individualmente al recubrimiento de medio de inmovilización 140. Por medio del recubrimiento de medio de inmovilización 140, que se puede aplicar de acuerdo con la figura 5, el contacto tiene lugar entre el al menos un electrodo de trabajo recubierto 110 y el al menos un contraelectrodo 18, preferentemente no recubierto, y el tejido corporal o el líquido corporal, con lo que se va a determinar la presencia de un analito particular. En la ilustración de acuerdo con la figura 6 se muestra una etapa de acabado.

De acuerdo con el acabado 160 mostrado esquemáticamente en la figura 6, el paquete de electrodos recubierto 152 provisto de acuerdo con las etapas de fabricación anteriores, que está recubierto en la circunferencia con el medio de inmovilización 142, por ejemplo, está acabado en secciones individuales 164. El acabado 160 se lleva a cabo preferentemente mediante un corte transversal del paquete de electrodos recubierto 152. Se pueden ajustar diferentes longitudes 162 de las secciones acabadas 164, dependiendo del uso previsto.

El cabezal de inserción 60 que se muestra en la figura 2, conjuntamente con el primer cierre 62, está fijado a las secciones 164 producidas de acuerdo con el acabado 160 en un extremo, y el portador de conexión 64 que se muestra en la figura 2, al cual están conectadas las conexiones 22, 24, 26, está fijado al mismo en el otro extremo de acuerdo con el número de electrodos del paquete de electrodos 132. Por tanto se obtiene el aparato no mostrado en toda su longitud en la figura 2, que incluye un sensor electroquímico 10. La celda de medición electroquímica del sensor electroquímico 10 está formada por la superficie lateral de la capa del medio de inmovilización 142 aplicada en el contexto del recubrimiento de medio de inmovilización 140. Esta capa de medio de inmovilización 142 representa el delimitador de la celda de medición electroquímica y la superficie de contacto con la que el sensor electroquímico 10 está en contacto con el tejido corporal o el líquido corporal.

En la ilustración de acuerdo con la figura 7 se muestra una vista en perspectiva de la disposición de electrodos del sensor electroquímico 10.

A partir de la ilustración de acuerdo con la figura 7, se puede ver que el al menos un electrodo de trabajo 16, el al menos un contraelectrodo 18 y el al menos un electrodo de referencia 20 están separados entre sí por medio del perfil de aislamiento 32. El perfil de aislamiento 32 que tiene una geometría en Y 34 en la representación de acuerdo con la figura 7 comprende la primera barra 36, la segunda barra 38 y la tercera barra 40. La primera barra 36 y la segunda barra 38 delimitan un primer compartimento receptor 174, en el que se recibe al menos un electrodo de trabajo 16. El al menos un electrodo de trabajo 16 tiene un recubrimiento con un medio reactivo 86 de un reactivo para detectar el analito en el tejido corporal o en el líquido corporal. En la ilustración de acuerdo con la figura 7 se muestra que el medio de inmovilización 142 se puede aplicar a este medio reactivo 86. En la variante de la disposición de electrodos 16, 18, 20 del paquete de electrodos 132 mostrado en la figura 7, el medio de inmovilización 142 se aplica a la superficie lateral del al menos un electrodo de trabajo 16, el al menos un contraelectrodo 18 y el al menos un electrodo de referencia 20. Como se describe anteriormente en relación con la figura 5, todo el paquete de electrodos 132 que emerge de la estación de fusión 130 de acuerdo con la figura 4 también se puede recubrir en conjunto con el medio de inmovilización 142, que a continuación constituye el material de inclusión 14 mostrado en la figura 1.

La ilustración en perspectiva de acuerdo con la figura 7 también muestra que la segunda barra 38, con la tercera barra 40 del perfil de aislamiento 42, delimita un tercer compartimento receptor 178 en el que el al menos un electrodo de referencia 20 está alojado en el modo de realización ejemplar de acuerdo con la figura 7. Finalmente, como se muestra en la figura 7, la tercera barra 40 y la primera barra 36 del perfil de aislamiento 32 definen un segundo compartimento receptor 176, en el que está localizado al menos un contraelectrodo 18 de la disposición de electrodos 16, 18, 20. En la ilustración de acuerdo con la figura 7 se muestra que un diámetro 170 del electrodo de referencia es del orden de magnitud de aproximadamente 100 μm , mientras que con el símbolo de referencia 172 se designa la suma de los diámetros del al menos un electrodo de referencia 20, el al menos un contraelectrodo 18 y el grosor material de la tercera barra 40 del perfil de aislamiento 32. La distancia 172 como se muestra en la figura 7 tiene una longitud del orden de aproximadamente 250 μm .

A partir de las dimensiones indicadas de la disposición de electrodos 16, 18, 20 de acuerdo con la vista en perspectiva de la figura 7, es evidente que la disposición de electrodos propuesta 16, 18, 20 del sensor electroquímico 10 propuesto de acuerdo con la invención tiene dimensiones muy compactas, que están basadas en la disposición paralela del al menos un electrodo de trabajo 16, el al menos un contraelectrodo 18 y el al menos un electrodo de referencia 20 en los compartimentos receptores 174, 176 y 178 del perfil de aislamiento 32.

En la ilustración de acuerdo con la figura 8 se muestra una representación esquemática del procedimiento de fabricación para producir el sensor electroquímico, en particular la disposición de electrodos.

Se puede ver en el diagrama de flujo de acuerdo con la figura 8 que, en el contexto del recubrimiento con boquilla anular 82, el al menos un electrodo de trabajo 16 está recubierto con el medio reactivo 86, que representa un reactivo adecuado para detectar el analito. El medio reactivo 86 se seca en la etapa de secado posterior dentro de la estación de secado 100, cuyo medio reactivo está localizado en la superficie 94 del al menos un electrodo de trabajo 16 después del recubrimiento con boquilla anular 82, el al menos un electrodo de trabajo 16, que ahora está recubierto con el medio reactivo 86 en la superficie 94, se une a continuación con el al menos un contraelectrodo 18, preferentemente no recubierto, el al menos un electrodo de referencia 20 y el perfil de aislamiento 32 preferentemente producido por el procedimiento de extrusión de filamentos. La unión tiene lugar en una estación de fusión 130. El paquete de electrodos 132 obtenido de la estación de fusión 130 se somete posteriormente a un recubrimiento de medio de inmovilización 140. Dentro del alcance del recubrimiento de medio de inmovilización 140, es posible aplicar el medio de inmovilización 142 al paquete de electrodos 132 obtenido en la estación de fusión 130 como un todo y, en consecuencia, incluir el paquete de electrodos 132 en el medio de inmovilización. Además, también es posible recubrir el al menos un electrodo de trabajo 16, el al menos un contraelectrodo 18 y el al menos un electrodo de referencia 20 por separado y combinar estos electrodos recubiertos individuales en la estación de fusión 130.

Como parte del acabado 160 que sigue al recubrimiento de medio de inmovilización 140, hay una separación del paquete de electrodos recubierto 152 o de los electrodos individuales combinados recubiertos individualmente 16, 18 y 20. Como parte del acabado 160 se producen secciones 164, que se pueden conformar en diferentes longitudes 162, dependiendo la longitud 162 de la aplicación de la disposición de electrodos para su uso en un sensor electroquímico 10.

En la figura 9 se muestra esquemáticamente una sección de una superficie de electrodo de un electrodo de trabajo 16 en una vista en sección. El electrodo de trabajo tiene un cable de oro 180 en este ejemplo. El cable de oro 180 está recubierto con un medio reactivo 86 de acuerdo con el procedimiento que se muestra en la figura 8. El medio reactivo en este ejemplo consiste en tres componentes diferentes: partículas conductoras de carbono 182, partículas de dióxido de manganeso 184, partículas de GO o conglomerados de GO 186 y un polímero aglutinante 188. El polímero aglutinante 188 asegura las propiedades de procesamiento del medio reactivo en el estado sin secar. La viscosidad y/o la tensión superficial del medio reactivo 86 se ajusta mediante la selección del polímero aglutinante 188 de modo que se pueda procesar bien en el estado "húmedo" (es decir, sin secar) mediante el recubrimiento con boquilla anular 82 y forme una capa homogénea y uniforme que se adhiera bien al cable de oro 180. Al mismo tiempo, el polímero aglutinante se selecciona de modo que se pueda secar a temperaturas moderadas sin que, por ejemplo, el GO 186 se destruya por el calor en esta etapa de secado. Los ejemplos de un polímero aglutinante adecuado 188 también incluyen mezclas, por ejemplo, mezclas de polímeros con diversos disolventes.

Además, en la figura 9 también se muestra la capa del medio de inmovilización 142. Esta rodea el medio reactivo 86 y evita que el líquido corporal (indicado aquí simbólicamente por 190) entre en contacto directo con las partículas de dióxido de manganeso 184 y con las partículas de GO 186 y evita que la GO se difunda en el líquido corporal 190. Al mismo tiempo, el oxígeno y la glucosa como los analitos que se van a detectar se pueden difundir fuera del líquido corporal 190 a través de la capa del medio de inmovilización 142 y alcanzar por tanto el medio reactivo 86.

Finalmente, en la figura 9, la reacción usada para detectar glucosa 194 en el líquido corporal 190 está representada simbólicamente por una "flecha de reacción" 192. La glucosa 194 se oxida a gluconolactona por medio de la enzima GO 186 y a continuación la enzima GO 186 reduce el oxígeno a H_2O_2 . Posteriormente, el dióxido de manganeso 184 oxida catalíticamente el H_2O_2 y los electrones se transfieren al cable de oro eferente 180 por medio de las partículas de carbono 182 que están en contacto con el dióxido de manganeso 184. El potencial del cable de oro 180 (o todo el electrodo de trabajo 16) influenciado de esta manera se puede detectar de la manera descrita anteriormente, por ejemplo, mediante una medición amperométrica, y la concentración de glucosa en el líquido corporal 190 se puede deducir de ahí.

REIVINDICACIONES

1. Sensor electroquímico (10) para determinar una concentración de al menos un analito en un medio, más en particular un tejido corporal y/o un líquido corporal, en el que el sensor electroquímico (10) comprende un elemento aislante (32) y al menos dos electrodos (16, 18, 20), en el que los al menos dos electrodos (16, 18, 20) comprenden al menos un electrodo de trabajo (16) y al menos otro electrodo (18, 20), en particular al menos un contraelectrodo (18) y/o al menos un electrodo de referencia (20), en el que los al menos dos electrodos (16, 18, 20) están realizados al menos en parte como electrodos en forma de cable, que se extienden sustancialmente paralelos entre sí, con caras de electrodo en circunferencia, en el que los al menos dos electrodos (16, 18, 20) se extienden a lo largo de un elemento de aislamiento (32) con un modo de realización perfilado, **caracterizado por que** el elemento de aislamiento (32) con un modo de realización perfilado comprende al menos dos compartimentos de receptáculo (174, 176, 178) para los al menos dos electrodos (16, 18, 20) y por que el al menos un electrodo de trabajo (16) está envuelto al menos parcialmente, preferentemente envuelto completamente, por un medio reactivo (86) para determinar la concentración de al menos un analito en un medio, más en particular un tejido corporal y/o un líquido corporal.
2. Sensor electroquímico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que los al menos dos electrodos (16, 18, 20) están completamente envueltos o parcialmente envueltos por al menos una capa de un medio de inmovilización (142), individualmente o en forma de un paquete de electrodos (132).
3. Sensor electroquímico de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por que el medio de inmovilización (142) tiene una permeabilidad al menos parcial para el al menos un analito.
4. Sensor electroquímico de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, caracterizado por que el medio de inmovilización (142) comprende un poliuretano y/u otro material polimérico.
5. Sensor electroquímico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el perfil de aislamiento (32) está fabricado a partir de un polímero, en particular un polímero eléctricamente aislante.
6. Sensor electroquímico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado
- por que el al menos un electrodo de trabajo (16) comprende al menos un material del electrodo adecuado para una reacción de transmisión de electrones y para el transporte de corriente, siendo dicho material del electrodo preferentemente partículas de grafito sobre oro que comprenden al menos un material del grupo que incluye oro, plata, paladio, platino y carbono, y
 - por que el material del electrodo está envuelto por al menos un medio reactivo (86), que comprende al menos un material del grupo que incluye: un catalizador electro-redox para reducir la sobretensión, en particular MnO₂ (óxido de manganeso), un mediador, una enzima como catalizador específico para un analito que se va a detectar, en particular glucosa oxidasa (GO), carbono, un material aglutinante polimérico,
 - en el que el al menos un medio reactivo (86) está rodeado preferentemente al menos en parte, más en particular completamente, por un medio de inmovilización (142).
7. Sensor electroquímico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que se proporciona al menos un contraelectrodo (18), en el que el al menos un contraelectrodo (18) está fabricado preferentemente de un material, adecuado para mediciones electroquímicas, del grupo que incluye oro, plata, paladio, platino y carbono.
8. Sensor electroquímico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que se proporciona al menos un electrodo de referencia, en el que el al menos un electrodo de referencia (20) comprende preferentemente Ag y está recubierto en la superficie con AgCl, y envuelto al menos en parte, preferentemente completamente, por un medio de inmovilización (142).
9. Aparato (10, 60, 64) para determinar la concentración de al menos un analito en un medio, más en particular un tejido corporal y/o un líquido corporal, que comprende al menos un sensor electroquímico (10) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos un aparato de medición de tensión y/o al menos un aparato de medición de corriente para medir una tensión y/o una corriente entre el al menos un electrodo de trabajo (16) y el al menos un contraelectrodo (18) y/o el al menos un electrodo de referencia, y preferentemente que comprende adicionalmente un cabezal de inserción (60) y/o un auxiliar de inserción.
10. Aparato de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por que el sensor electroquímico (10) está conectado a un conector eléctrico (64), preferentemente un conector eléctrico (64) realizado como una pieza de bloqueo positivo.
11. Aparato de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado por que el conector eléctrico (64) comprende al menos dos conectores eléctricos (22, 24, 26) para los al menos dos electrodos (16, 18, 20) para ponerse en contacto

eléctrico con sus superficies.

12. Aparato de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado por que el conector eléctrico tiene una conexión de desplazamiento del aislamiento y/o un auxiliar de inserción y/o una aguja hueca.

5

13. Uso de un aparato (10, 60, 64) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes relacionadas con un aparato (10, 60, 64) para una detección continua de la concentración de al menos un analito en un medio, más en particular un tejido corporal y/o un líquido corporal.

10

Fig. 1

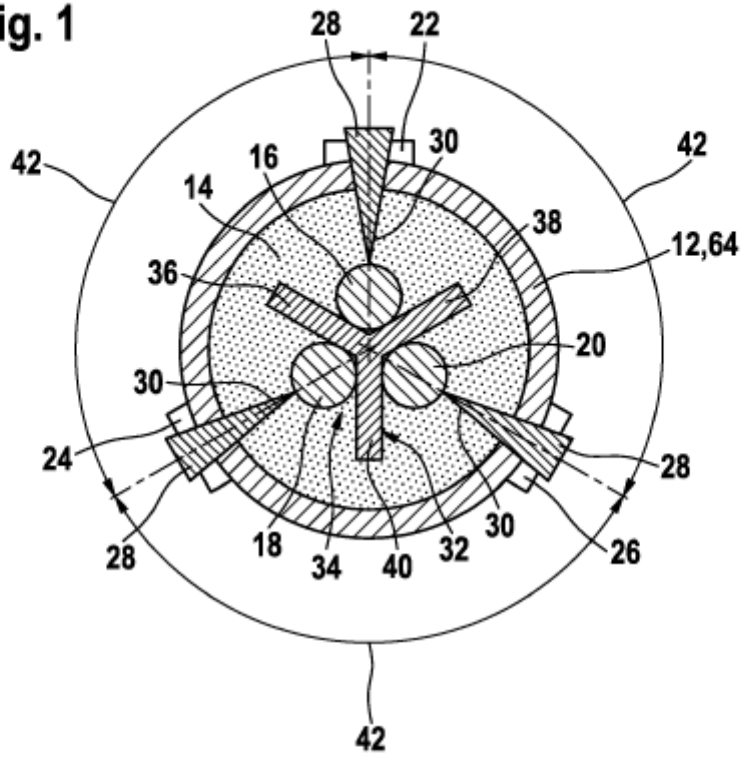
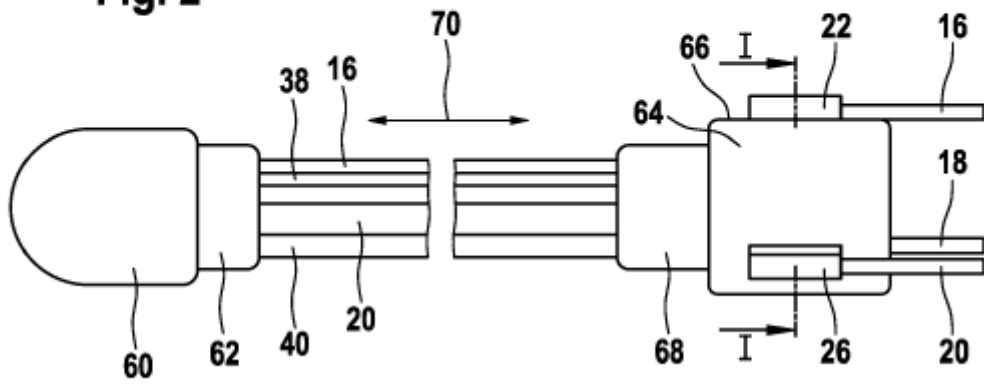


Fig. 2



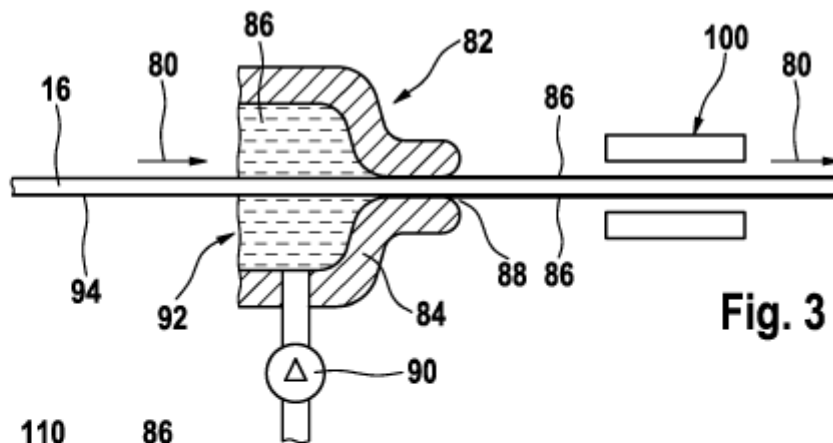


Fig. 3

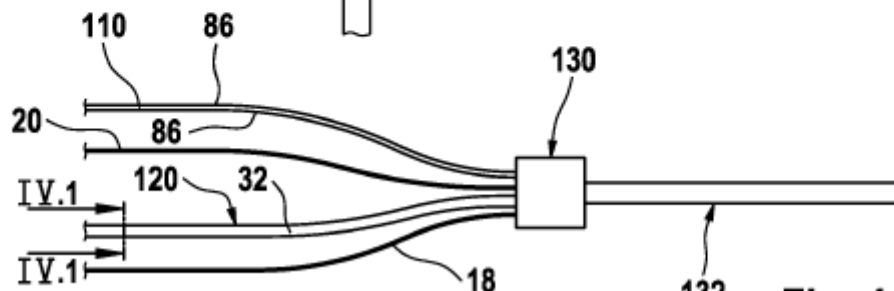


Fig. 4

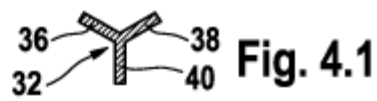


Fig. 4.1

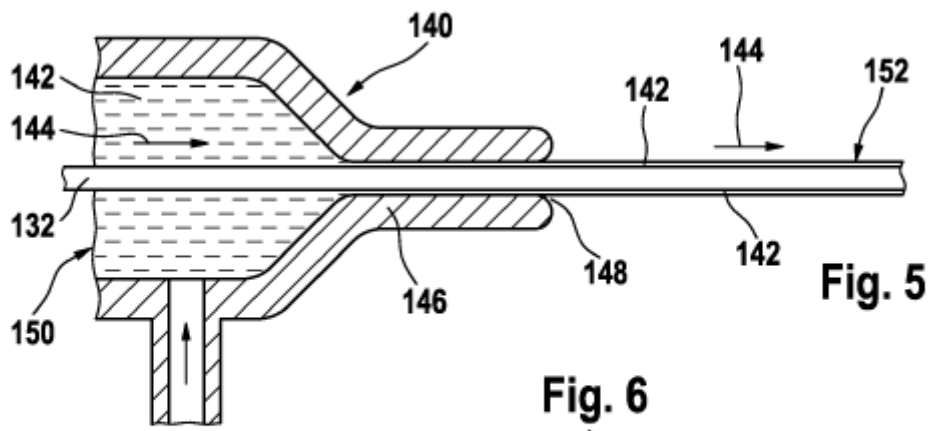


Fig. 5

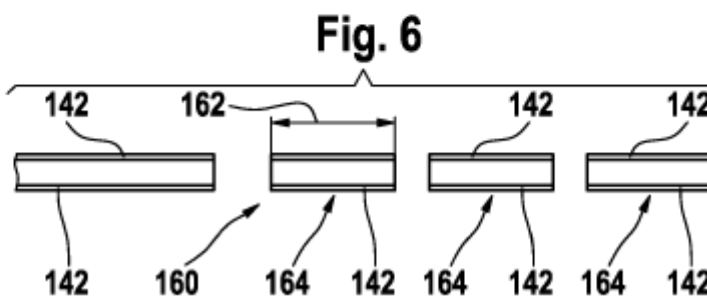


Fig. 6

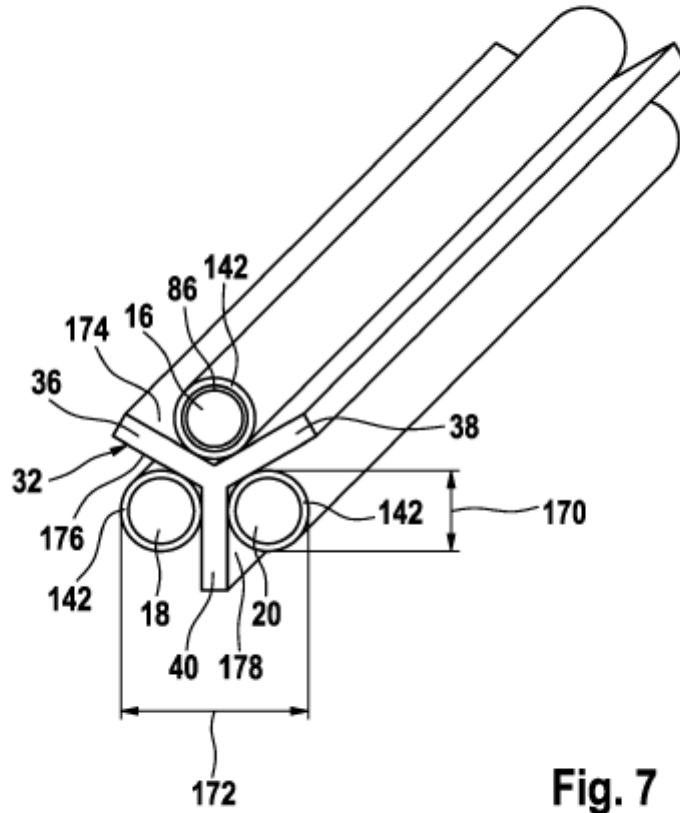


Fig. 7

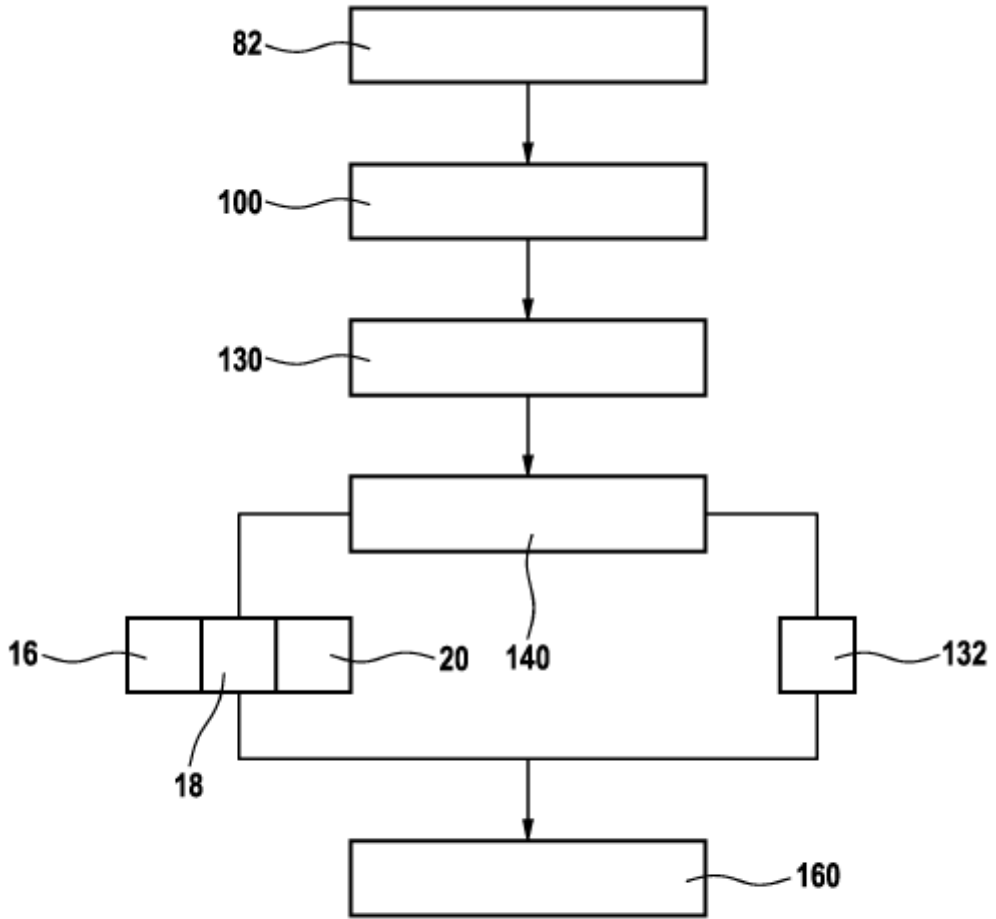


Fig. 8

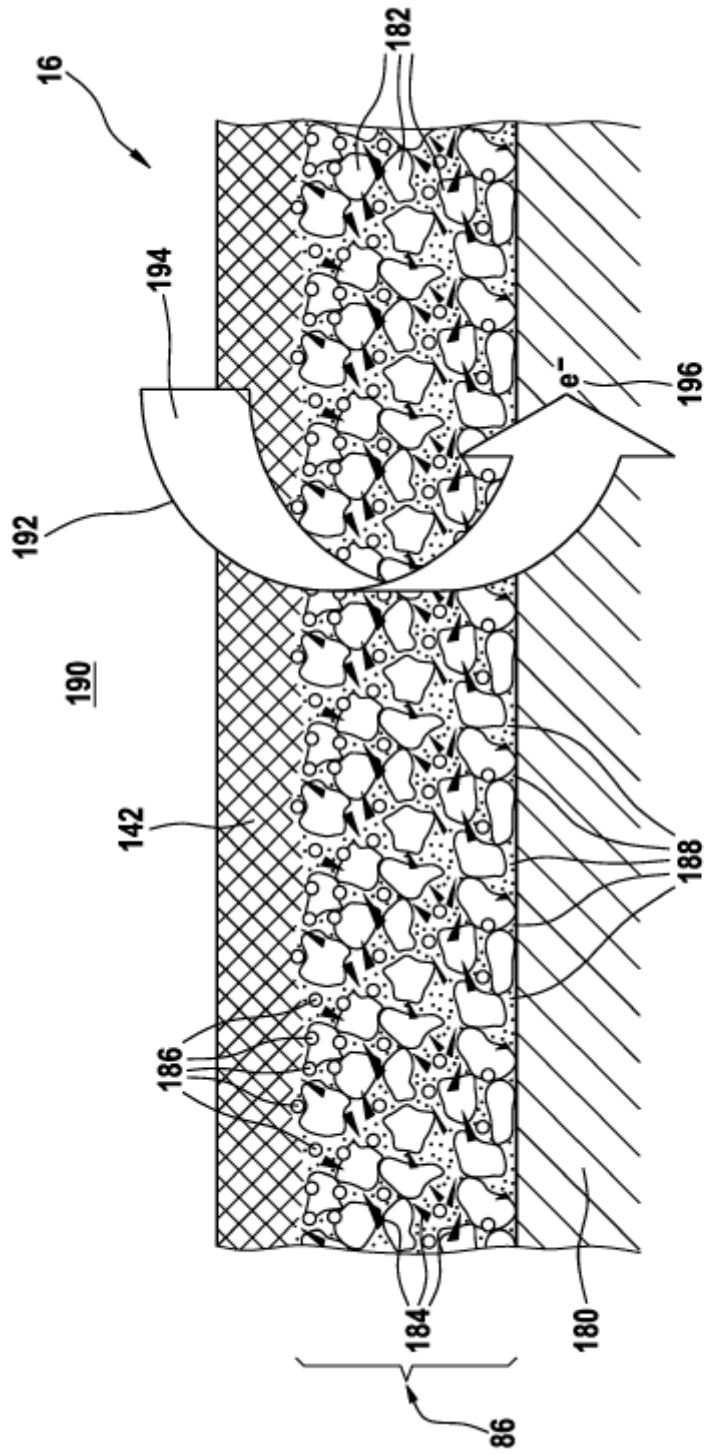


Fig. 9