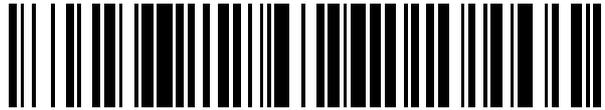


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 449**

51 Int. Cl.:

**C08K 3/08** (2006.01)

**C08K 3/04** (2006.01)

**C09D 11/00** (2014.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2002 PCT/US2002/40762**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2003 WO03054070**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2002 E 02792476 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 1458798**

54 Título: **Tinta de impresión de pantalla altamente catalítica**

30 Prioridad:

**20.12.2001 US 342277 P**  
**06.09.2002 US 409234 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.11.2020**

73 Titular/es:

**ANIMAS TECHNOLOGIES LLC (100.0%)**  
**200 LAWRENCE DRIVE**  
**WEST CHESTER, PA 19380, US**

72 Inventor/es:

**TIERNEY, MICHAEL, J.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**Observaciones:**

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

**ES 2 792 449 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**

Tinta de impresión de pantalla altamente catalítica

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere en general a composiciones de película de polímero conductor usadas, por ejemplo, en la fabricación de electrodos médicos.

**10 Antecedentes de la invención**

Se conocen numerosos sistemas para controlar la cantidad o concentración de glucosa en un sujeto en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a los siguientes: patentes de EE.UU. N<sup>os</sup> 5,362,307, 5,279,543, 5,695,623; 5,713,353; 5,730,714; 5,791,344; 5,840,020; 5,995,860; 6,026,314; 6,044,285; 6,113,537; 6,188,648, 6,326,160, 6,309,351, 6,299,578, 6,298,254, 6,284,126, 6,272,364, 6,233,471, 6,201,979, 6,180,416, 6,144,869, 6,141,573, 6,139,718, 6,023,629, 5,989,409, 5,954,685, 5,827,183, 5,771,890 y 5,735,273.

El autocontrol de la glucosa en sangre (BG) es una parte crítica del control de la diabetes. Sin embargo, la mayoría de los procedimientos para obtener dicha información son invasivos, dolorosos y solo proporcionan mediciones periódicas. Resultados del Diabetes Control and Complication Trial Research Group, (Diabetes Control and Complication Trial Research Group. N Engl J Med. 1993; 329: 997-1036), Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS). Lancet. 1998; 352: 837-853), y los ensayos de Kumamoto (Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Diabetes Res Gin Pract. 1995; 28: 103-117) mostraron que un régimen estricto de control de glucosa, que utiliza mediciones frecuentes de glucosa para guiar la administración de insulina o agentes hipoglucemiantes orales, conduce a una disminución sustancial de las complicaciones a largo plazo de la diabetes; sin embargo, hubo un aumento de 3 veces en los eventos de hipoglucemia (The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. N Engl J Med. 1993; 329: 997-1036). Además, hasta 7 mediciones de glucemia por día no fueron suficientes para detectar una serie de eventos hipoglucémicos e hipoglucémicos graves (Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Diabetes Res Clin Pract. 1995; 28: 103-117.).

Los biógrafos GlucoWatch® (Cygnus Inc., Redwood City, CA) disponibles comercialmente (Tamada, et al., JAMA 282: 1839-1844, 1999) proporcionan un medio para obtener mediciones de glucosa indoloras, automáticas, frecuentes y no invasivas (ver, para por ejemplo, las patentes de EE.UU. números 6,326,160, 6,309,351, 6,299,578, 6,298,254, 6,284,126, 6,272,364, 6,233,471, 6,201,979, 6,180,416, 6,144,869, 6,141,573, 6,139,718, 6,023,629, 5,989,409, 5,954,685, 5,827,183, 5,771,890 y 5,735,273). El dispositivo de primera generación proporciona hasta 3 lecturas por hora durante hasta 12 horas después de una sola medición de GS para calibración (Tamada, et al., JAMA 282: 1839-1844, 1999). El dispositivo de segunda generación, el biógrafo Gluco Watch® G2™ (Cygnus Inc., Redwood City, CA), proporciona hasta seis lecturas por hora durante hasta 13 horas después de una sola medición de glucosa en sangre para la calibración. Los dispositivos proporcionan información detallada sobre patrones y tendencias de glucosa. Los dispositivos usan un electrodo producido por deposición de película gruesa de un material de tinta.

El material de tinta generalmente consiste en negro de platino y/o platino sobre carbono como catalizador, grafito como material conductor, material de unión de polímero y un disolvente orgánico. La Patente de EE.UU. número 6,042,751 de Chan y Kutty se refiere a una composición conductora de hasta un 5% de polvos de platino y/o platino depositados sobre grafito, grafito modificado y un polímero termoplástico como los copolímeros acrílicos que contienen estireno poli(estireno-acrilonitrilo). La Patente de EE.UU. N<sup>o</sup> 6,309,535 de Williams et al. pertenece a un electrodo que consiste en partículas de grafito recubiertas con un catalizador de metal de transición, partículas de carbono y un aglutinante que es un copolímero de cloruro de vinilo/acetato de vinilo.

La patente de EE.UU. N<sup>o</sup> 5,928,571 de Chan describe una composición conductora para electrodos iontoforéticos que contienen partículas de plata, partículas de cloruro de plata, carbono y grafito como material conductor, y un copolímero de monómeros hidrófilos e hidrófobos. Los monómeros hidrófobos pueden ser estireno, y los monómeros hidrófilos pueden ser acrilatos.

Las composiciones descritas anteriormente tienen varias desventajas, por ejemplo, tienen un alto costo de fabricación y/o son difíciles de fabricar.

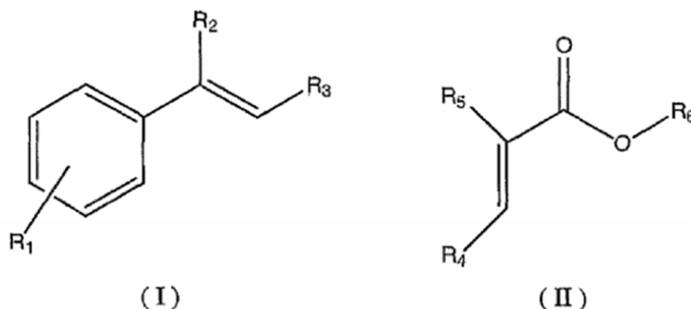
La presente invención proporciona métodos y composiciones para mejorar el rendimiento de los sistemas de monitorización de analitos que emplean electrodos de detección, por ejemplo, el biógrafo Gluco Watch.

**60 Sumario de la invención**

La presente invención se define por las reivindicaciones y se refiere a la composición de polímero conductor (p. ej., una tinta de serigrafía catalítica, una formulación de tinta de electrodo) y método de producir dicha composición, en donde la composición de polímero conductor comprende 0,01% a 5% por peso, en base al peso total de la composición seca, de un catalizador de metal de transición seleccionado del grupo que consiste de platino, paladio y rodio; un

grafito eléctricamente conductor seleccionado del grupo que consiste de un grafito sintético, grafito pirolítico y grafito natural; y un copolímero de estireno no sustituido y metacrilato de metilo.

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición que comprende entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 5% (del peso total de la composición seca, es decir, sin disolvente) más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 2% (del peso total de la composición seca, es decir, sin disolvente) de un catalizador de metal de transición; un material eléctricamente conductor; y un polímero obtenido polimerizando un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (II)



en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 8 átomos de carbono. Además, R<sub>1</sub> puede ser un grupo hidroxilo.

La composición puede comprender además un disolvente orgánico (por ejemplo, un diacetato de glicol, tal como diacetato de etilenglicol). En realizaciones preferidas, el catalizador de metal de transición se selecciona del grupo que consiste en platino, paladio y rodio. En una realización, el catalizador de metal de transición es platino. En una realización preferida, el catalizador es platino sobre carbono.

En una realización, en la fórmula (I) y la fórmula (II), R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno. En esta realización, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo. En un aspecto adicional de esta realización, R<sub>3</sub> es H, R<sub>5</sub> es metilo, y R<sub>6</sub> es metilo o etilo.

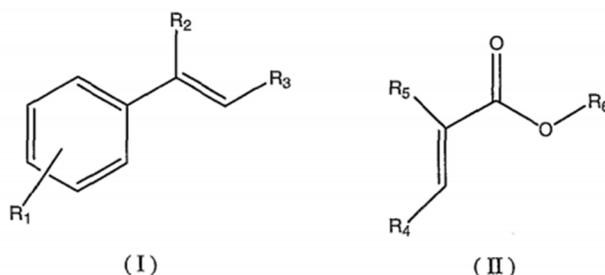
En otra realización de la presente invención, en la fórmula (I) y la fórmula (II) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> son hidrógeno, y R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son metilo.

En otra realización más, R<sub>1</sub> es un grupo hidroxilo.

En otra realización adicional, el polímero se obtiene polimerizando la fórmula de monómero (I), la fórmula de monómero (II) y uno o más monómeros adicionales.

El material conductor puede ser, por ejemplo, grafito sintético, grafito pirolítico o grafito natural.

En otro aspecto, la presente invención incluye una composición de tinta, que comprende aproximadamente 0,003% a aproximadamente 1,6% en peso de un catalizador de metal de transición, un material eléctricamente conductor, un polímero obtenido mediante la polimerización de un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (II)



en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 8 átomos de carbono, y un solvente orgánico. Además, R<sub>1</sub> puede ser un grupo hidroxilo. El disolvente orgánico puede ser, por ejemplo, un diacetato de glicol (por ejemplo, diacetato de etilenglicol). El catalizador de metal de transición puede, por ejemplo, comprender un metal del grupo del platino (que incluye, por ejemplo, platino, paladio, rodio, rutenio, osmio, iridio y combinaciones y mezclas de los mismos). El catalizador puede ser, por ejemplo, platino sobre carbono.

En otro aspecto, la presente invención incluye una composición de tinta, que comprende, entre aproximadamente el 0,003% y aproximadamente el 1,6% (del peso total de la composición, que incluye disolvente, material eléctricamente conductor, catalizador de metal de transición y polímero), catalizador de metal de transición, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 1% (del peso total de la composición, que incluye disolvente, material eléctricamente conductor, catalizador de metal de transición y polímero) de un catalizador de metal de transición; un polímero obtenido polimerizando estireno sustituido o no sustituido y  $R_7C(CH_2)C(O)OR_8$ , en donde  $R_7$  y  $R_8$  se seleccionan independientemente para ser hidrógeno o alquilo inferior; grafito; y diacetato de glicol. Tal composición de tinta puede usarse, por ejemplo, en un método de producción de un electrodo. Un método para producir un electrodo puede comprender depositar la composición de tinta mediante serigrafía u otros métodos de impresión.

En este aspecto de la presente invención, el catalizador de metal de transición puede, por ejemplo, seleccionarse del grupo que consiste en platino, paladio y rodio. En una realización, el catalizador es platino. En una realización adicional, el catalizador es platino sobre carbono.

En una realización de este aspecto de la presente invención,  $R_7$  y  $R_8$  son metilo.

El grafito puede ser, por ejemplo, grafito sintético o grafito pirolítico. El diacetato de glicol puede ser, por ejemplo, diacetato de etilenglicol.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a una composición compuesta de polímero conductor que comprende entre aproximadamente el 0,003% y aproximadamente el 1,6% (del peso total de la composición, que incluye disolvente, material eléctricamente conductor, catalizador de metal de transición y polímero) de platino, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 1% (del peso total de la composición, incluyendo disolvente, material eléctricamente conductor, catalizador de metal de transición y polímero) de platino, un aglutinante de poli(estireno metilo metacrilato), grafito y un disolvente. En una realización de este aspecto de la presente invención, el grafito es grafito sintético o grafito pirolítico. El disolvente puede ser, por ejemplo, un diacetato de glicol, por ejemplo, diacetato de etilenglicol.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a electrodos producidos usando las composiciones de la invención. Dichos electrodos pueden formar parte, por ejemplo, de un elemento sensor, un conjunto de electrodos o un conjunto de AutoSensor. Los electrodos de la presente invención comprenden típicamente una composición de polímero conductor, como se describe en el presente documento, depositada sobre un sustrato no conductor. Los conjuntos de electrodos de la presente invención pueden comprender componentes de electrodos además de un electrodo sensor que comprende las composiciones de polímeros conductores de la presente invención, por ejemplo, dichos conjuntos pueden comprender uno o más electrodos sensores, uno o más contraelectrodos, uno o más electrodos de referencia, y/o uno o más electrodos iontoforéticos. En una realización, un electrodo bimodal comprende un electrodo sensor que comprende una composición de polímero conductor de la presente invención y un electrodo Ag/AgCl que actúa, por ejemplo, como un electrodo iontoforético/contraelectrodo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para producir las composiciones poliméricas conductoras descritas aquí. El método típicamente comprende la mezcla de un catalizador de metal de transición, material eléctricamente conductor, polímero y un solvente adecuado para obtener una mezcla, por ejemplo, una mezcla homogénea. Luego se elimina el solvente. La eliminación del disolvente da como resultado una composición de polímero conductor.

En otro aspecto más, la presente invención incluye un método para fabricar electrodos. El método típicamente comprende mezclar un catalizador de metal de transición, material conductor de electricidad, polímero y un solvente adecuado para obtener una mezcla (por ejemplo, una mezcla homogénea). La mezcla se deposita luego sobre un sustrato no conductor. La eliminación del disolvente típicamente da como resultado la fabricación de un electrodo que tiene una superficie reactiva que comprende una composición de polímero conductor de la presente invención.

### Breve descripción de las figuras

La Figura 1A presenta un gráfico de las mediciones de corriente de fondo de nanoamperios obtenidas a 24°C en relación con el porcentaje de platino en la composición de tinta. La Figura 1B presenta el porcentaje de recuperación después de 2,5 minutos para composiciones que tienen entre 0-5% de Pt y aglutinante de poli(estireno-co-metilo metacrilato).

La Figura 2 presenta un esquema de una vista despiezada de componentes ejemplares que comprenden una realización de un AutoSensor para usar en un sistema de monitoreo.

La Figura 3 presenta un esquema del perfil de corriente iontoforética de los ciclos de extracción y detección en ambos sensores (A y B) del biógrafo GlucoWatch.

La Figura 4 presenta ejemplos de señales de corriente del sensor sin procesar A para los ciclos anódicos (diamantes, curva del lado izquierdo) y catódicos (círculos, curva del lado derecho). La línea en el ciclo catódico representa el fondo de la línea de base basado en un promedio de las últimas dos lecturas del ciclo anódico.

5 La Figura 5 presenta una comparación ejemplar de las mediciones del biógrafo GlucoWatch y las mediciones de BG convencionales obtenidas por el método de punción digital.

La Figura 6 presenta un gráfico de las lecturas del biógrafo GlucoWatch y las mediciones de glucosa en sangre en las que el sensor del biógrafo GlucoWatch comprende la tinta de la presente invención. El sujeto que fue monitoreado fue un sujeto con diabetes.

La Figura 7 es una representación de una realización de un diseño de conjunto de electrodo. La figura presenta una vista aérea y esquemática del conjunto de electrodo **43**. En la figura, se muestra un electrodo bimodal en **40** y puede ser, por ejemplo, un electrodo iontoforético/contraelectrodo Ag/AgCl. El electrodo sensor o de trabajo (hecho, por ejemplo, de una composición de polímero conductor de la presente invención) se muestra en **41**. El electrodo de referencia se muestra en **42** y puede ser, por ejemplo, un electrodo Ag/AgCl. Los componentes están montados sobre un sustrato no conductor adecuado **44**, por ejemplo, plástico o cerámica. Los cables conductores **47** que conducen a la almohadilla de conexión **45** están cubiertos por una segunda pieza no conductora **46** de material similar o diferente. En este ejemplo de un electrodo de este tipo, el área de trabajo del electrodo es de aproximadamente 1,35 cm<sup>2</sup>. La línea discontinua en la Figura 7 representa el plano de la vista esquemática en sección transversal presentada en la Figura 8.

La Figura 8 es una representación de una vista esquemática en sección transversal de los electrodos bimodales, ya que pueden usarse junto con un electrodo de referencia y un hidrogel, por ejemplo, que comprende oxidasa de glucosa. En la figura, los componentes son los siguientes: electrodos bimodales **50** y **51**; electrodos sensores **52** y **53**; electrodos de referencia **54** y **55**; un sustrato **56**; y almohadillas de hidrogel **57** y **58**.

## Descripción detallada de la invención

### 30 1.0 Definiciones

Como se usa en esta especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "ella" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un depósito" incluye una combinación de dos o más de tales depósitos, la referencia a "un analito" incluye mezclas de analitos y similares.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la materia a la que pertenece la invención. Aunque en la práctica de la presente invención se pueden usar otros métodos y materiales similares, o equivalentes, a los descritos aquí, los materiales y métodos preferidos se describen aquí.

Al describir y reivindicar la presente invención, se utilizará la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones que se exponen a continuación.

45 El término "microprocesador" se refiere a un procesador de computadora contenido en un chip de circuito integrado, dicho procesador también puede incluir memoria y circuitos asociados. Un microprocesador puede comprender además instrucciones programadas para ejecutar o controlar funciones seleccionadas, métodos computacionales, conmutación, etc. Los microprocesadores y dispositivos asociados están disponibles comercialmente de varias fuentes, que incluyen, entre otras, Cypress Semiconductor Corporation, San José, CA; LBM Corporation, White Plains, Nueva York; Applied Microsystems Corporation, Redmond, WA; Intel Corporation, Chandler, Arizona; y, National Semiconductor, Santa Clara, CA.

Los términos "analito" y "analito diana" se usan para denotar cualquier analito fisiológico de interés que sea una sustancia o componente específico que se esté detectando y/o midiendo en un análisis químico, físico, enzimático u óptico. Se puede obtener una señal detectable (por ejemplo, una señal química o señal electroquímica), directa o indirectamente, de dicho analito o derivados del mismo. Además, los términos "analito" y "sustancia" se usan indistintamente en el presente documento y pretenden tener el mismo significado y, por lo tanto, abarcan cualquier sustancia de interés. En realizaciones preferidas, el analito es un analito fisiológico de interés, por ejemplo, glucosa, o un químico que tiene una acción fisiológica, por ejemplo, un fármaco o agente farmacológico.

60 Un "dispositivo de muestreo", "mecanismo de muestreo" o "sistema de muestreo" se refiere a cualquier dispositivo y/o método asociado para obtener una muestra de un sistema biológico con el fin de determinar la concentración de un analito de interés. Dichos "sistemas biológicos" incluyen cualquier sistema biológico del que se pueda extraer el analito de interés, que incluye, pero no se limita a, sangre, fluido intersticial, transpiración y lágrimas. Además, un "sistema biológico" incluye tanto sistemas vivos como mantenidos artificialmente. El término mecanismo de "muestreo" se refiere a la extracción de una sustancia del sistema biológico, generalmente a través de una membrana como el estrato

córneo o las membranas mucosas, en donde dicho muestreo es invasivo, mínimamente invasivo, semi-invasivo o no invasivo. La membrana puede ser natural o artificial, y puede ser de naturaleza animal o vegetal, tal como piel natural o artificial, tejido de vasos sanguíneos y tejido intestinal. Típicamente, el mecanismo de muestreo está en contacto operativo con un "depósito" o "depósito de recolección", en donde el mecanismo de muestreo se usa para extraer el analito del sistema biológico en el depósito para obtener el analito en el depósito. Ejemplos no limitativos de técnicas de muestreo incluyen iontoforesis, sonoforesis (véase, por ejemplo, Publicación Internacional N° WO 91/12772, publicada el 5 de septiembre de 1991; Patente de EE.UU. N° 5,636,632), succión, electroporación, poración térmica, difusión pasiva (véase, por ejemplo, Publicaciones Internacionales N°s: WO 97/38126 (publicadas el 16 de octubre de 1997); WO 97/42888, WO 97/42886, WO 97/42885 y WO 97/42882 (todas publicadas el 20 de noviembre de 1997); y WO 97/43962 (publicadas el 27 de noviembre de 1997)), lanzas o cánulas microfinas (en miniatura), biolísticas (por ejemplo, usando partículas aceleradas a altas velocidades), implantes o inserciones subcutáneas y dispositivos láser (ver, por ejemplo, Jacques et al. (1978) J. Invest. Dermatology 88: 88-93; Publicación Internacional WO 99/44507, publicada el 10 de septiembre de 1999; Publicación Internacional WO 99/44638, publicada el 10 de septiembre de 1999; y Publicación Internacional WO 99/40848, publicada el 19 de agosto de 1999). Los dispositivos de muestreo iontoforético se describen, por ejemplo, en la Publicación Internacional n° WO 97/24059, publicada el 10 de julio de 1997; Solicitud de Patente Europea EP 0942 278, publicada el 15 de septiembre de 1999; Publicación Internacional N° WO 96/00110, publicada el 4 de enero de 1996; Publicación Internacional N° WO 97/10499, publicada el 2 de marzo de 1997; Números de Patentes de EE.UU. 5,279,543; 5,362,307; 5,730,714; 5,771,890; 5,989,409; 5,735,273; 5,827,183; 5,954,685 y 6,023,629. Además, se puede usar una membrana polimérica, por ejemplo, en la superficie del electrodo para bloquear o inhibir el acceso de especies interferentes a la superficie reactiva del electrodo.

El término "fluido fisiológico" se refiere a cualquier fluido deseado a muestrear, e incluye, pero no se limita a, sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido intersticial, semen, sudor, saliva y orina.

El término "membrana artificial" o "superficie artificial" se refiere, por ejemplo, a una membrana polimérica, o una agregación de células de monocapa de espesor o mayor que se cultivan o cultivan in vivo o in vitro, en donde dicha membrana o superficie funciona como un tejido de un organismo pero que en realidad no se deriva, o se extirpa, de una fuente o huésped preexistente.

Un "sistema de monitorización" o "dispositivo de monitorización de analitos" se refiere a un sistema útil para obtener mediciones frecuentes de un analito fisiológico presente en un sistema biológico. Tal sistema puede comprender, pero no se limita a, un mecanismo de muestreo, un mecanismo de detección y un mecanismo de microprocesador en comunicación operativa con el mecanismo de muestreo y el mecanismo de detección. Los biógrafos GlucoWatch son ejemplos de sistemas de monitoreo

Un "ciclo de medición" típicamente comprende la extracción de un analito de un sujeto, usando, por ejemplo, un dispositivo de muestreo, y la detección del analito extraído, por ejemplo, usando un dispositivo de detección, para proporcionar una señal medida, por ejemplo, una curva de respuesta de señal. Un ciclo de medición completo puede comprender uno o más conjuntos de extracción y detección.

El término "medición frecuente" se refiere a una serie de dos o más mediciones obtenidas de un sistema biológico particular, cuyas mediciones se obtienen utilizando un único dispositivo mantenido en contacto operativo con el sistema biológico durante un período de tiempo en donde una serie de mediciones (p. ej., se obtienen segundos, minutos u horas). El término, por lo tanto, incluye mediciones continuas y duraderas.

El término "sujeto" abarca a cualquier animal de sangre caliente, en particular a un miembro de la clase Mammalia, como, sin limitación, los humanos y los primates no humanos, como los chimpancés y otros simios y especies de monos; animales de granja como vacas, ovejas, cerdos, cabras y caballos; mamíferos domésticos como perros y gatos; animales de laboratorio, incluidos roedores como ratones, ratas y cobayas, y similares. El término no denota una edad o sexo en particular y, por lo tanto, incluye sujetos adultos y recién nacidos, ya sean hombres o mujeres.

El término "transdérmico" incluye técnicas tanto transdérmicas como transmucosas, es decir, extracción de un analito a través de la piel, por ejemplo, estrato córneo o tejido mucoso. Los aspectos de la invención, que se describen en el presente documento en el contexto de "transdérmico", a menos que se especifique lo contrario, están destinados a aplicarse tanto a las técnicas transdérmicas como a las transmucosas.

El término "extracción transdérmica" o "extraído transdérmicamente" se refiere a cualquier método de muestreo, que implica extraer y/o transportar un analito desde debajo de una superficie de tejido a través de la piel o el tejido mucoso. El término, por lo tanto, incluye la extracción de un analito usando, por ejemplo, iontoforesis (iontoforesis inversa), electroosmosis, sonoforesis, microdiálisis, succión y difusión pasiva. Por supuesto, estos métodos pueden combinarse con la aplicación de potenciadores de la penetración de la piel o la técnica de mejora de la permeabilidad de la piel, como diversas sustancias o métodos físicos, como la extracción de cinta o el pinchado con microagujas. El término "extraído transdérmicamente" también abarca técnicas de extracción que emplean poración térmica, microporación láser, electroporación, lanzas microfinas, cánulas microfinas, implantes o inserciones subcutáneas, combinaciones de las mismas y similares.

El término "iontoforesis" se refiere a un método para transportar sustancias a través del tejido mediante una aplicación de energía eléctrica al tejido. En la iontoforesis convencional, se proporciona un depósito en la superficie del tejido para servir como contenedor (o para contener) el material a transportar. La iontoforesis se puede llevar a cabo utilizando métodos estándar conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, estableciendo un potencial eléctrico utilizando una corriente continua (CC) entre los "electrodos iontoforéticos" del ánodo y cátodo, alternando una corriente directa entre los electrodos iontoforético del ánodo y cátodo, o usando una forma de onda más compleja, como la aplicación de una corriente con polaridad alterna (PA) entre electrodos iontoforéticos (de modo que cada electrodo sea alternativamente un ánodo o un cátodo). Por ejemplo, véanse las patentes de Estados Unidos N° 5,771,890, 6,023,629, 6,298,254 y la publicación PCT N° WO 96/00109, publicada el 4 de enero de 1996.

El término "iontoforesis inversa" se refiere al movimiento de una sustancia desde un fluido biológico a través de una membrana a través de un potencial eléctrico o corriente aplicada. En la iontoforesis inversa, se proporciona un depósito en la superficie del tejido para recibir el material extraído, como se usa en los monitores de glucosa de biógrafos GlucoWatch.

La "electroosmosis" se refiere al movimiento de una sustancia a través de una membrana a través de un flujo convectivo inducido por un campo eléctrico. Los términos iontoforesis, iontoforesis inversa y electroosmosis se usarán indistintamente en el presente documento para referirse al movimiento de cualquier sustancia cargada o descargada iónicamente a través de una membrana (por ejemplo, una membrana epitelial) tras la aplicación de un potencial eléctrico a la membrana a través de un medio iónicamente conductor.

El término "dispositivo sensor" o "mecanismo sensor" abarca cualquier dispositivo que pueda usarse para medir la concentración o cantidad de un analito, o derivado del mismo, de interés. Los dispositivos de detección preferidos para detectar analitos de sangre generalmente incluyen dispositivos electroquímicos, dispositivos ópticos y químicos y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de dispositivos electroquímicos incluyen el sistema de electrodos Clark (véase, por ejemplo, Updike, et al., (1967) Nature 214: 986-988), y otros dispositivos electroquímicos amperométricos, coulométricos o potenciométricos, así como métodos ópticos, por ejemplo detección UV o detección infrarroja (p. ej., Patente de EE.UU. N° 5,747,806). Por ejemplo, la Patente de EE.UU. N° 5,267,152 de Yang et al. describe una técnica no invasiva para medir la concentración de glucosa en sangre usando espectroscopía láser de reflexión difusa con radiación de infrarrojo cercano. Los dispositivos espectrométricos de IR cercano también se describen en la Patente de EE.UU. N°s 5,086,229 de Rosenthal, et al., 5,747,806, de Khalil, et al., y 4,975,581, de Robinson, et al.

Un "biosensor" o "dispositivo biosensor" incluye, pero no está limitado a, un "elemento sensor" que incluye, pero no está limitado a, un "electrodo biosensor" o "electrodo sensor" o "electrodo de trabajo" que se refiere al electrodo que se controla para determinar la cantidad de señal eléctrica en un punto en el tiempo o durante un período de tiempo determinado, señal que luego se correlaciona con la concentración de un compuesto químico. El electrodo sensor comprende una superficie reactiva que convierte el analito, o un derivado del mismo, en señal eléctrica. La superficie reactiva puede estar compuesta de cualquier material conductor de la electricidad como, entre otros, metales del grupo del platino (incluidos platino, paladio, rodio, rutenio, osmio e iridio), níquel, cobre y plata, así como, óxidos y dióxidos de los mismos, y combinaciones o aleaciones de los anteriores, que pueden incluir también carbono. Newman, JD y otros (1995) Analytical Chemistry 67: 4594-4599 describen algunos materiales catalíticos, membranas y tecnologías de fabricación adecuadas para la construcción de biosensores amperométricos.

El "elemento sensor" puede incluir componentes además del electrodo sensor, por ejemplo, puede incluir un "electrodo de referencia" y un "contraelectrodo". El término "electrodo de referencia" se usa para referirse a un electrodo que proporciona un potencial de referencia, por ejemplo, se puede establecer un potencial entre un electrodo de referencia y un electrodo de trabajo. El término "contraelectrodo" se usa para referirse a un electrodo en un circuito electroquímico que actúa como fuente de corriente o sumidero para completar el circuito electroquímico. Aunque no es esencial que se emplee un contraelectrodo cuando se incluye un electrodo de referencia en el circuito y el electrodo es capaz de realizar la función de un contraelectrodo, se prefiere tener electrodos de referencia y de contador separados debido al potencial de referencia proporcionado por el electrodo de referencia es más estable cuando está en equilibrio. Si se requiere que el electrodo de referencia actúe más como un contraelectrodo, la corriente que fluye a través del electrodo de referencia puede alterar este equilibrio. En consecuencia, se prefieren electrodos separados que funcionan como electrodos de contador y de referencia.

En una realización, el "contraelectrodo" del "elemento sensor" comprende un "electrodo bimodal". El término "electrodo bimodal" se refiere típicamente a un electrodo que es capaz de funcionar de manera no simultánea como, por ejemplo, tanto el contraelectrodo (del "elemento sensor") como el electrodo iontoforético (del "mecanismo de muestreo") como se describe, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. N° 5,954,685.

Los términos "superficie reactiva" y "cara reactiva" se usan indistintamente en el presente documento para significar la superficie del electrodo sensor que: (1) está en contacto con la superficie de un material iónicamente conductor que contiene un analito o a través del cual un analito, o un derivado del mismo, fluye desde una fuente del mismo; (2) está compuesto por un material catalítico (por ejemplo, un grupo de platino, metal, platino, paladio, rodio, rutenio o níquel y/u óxidos, dióxidos y combinaciones o aleaciones de los mismos) o un material que proporciona sitios para la reacción electroquímica; (3) convierte una señal química (por ejemplo, peróxido de hidrógeno) en una señal eléctrica (por

ejemplo, una corriente eléctrica); y (4) define el área de superficie del electrodo que, cuando está compuesta de un material reactivo, es suficiente para conducir la reacción electroquímica a una velocidad suficiente para generar una señal eléctrica detectable, reproducible y medible cuando se suministra un sesgo eléctrico apropiado, que es correlacionable con la cantidad de analito presente en el electrolito.

5 Un "material iónicamente conductor" se refiere a cualquier material que proporciona conductividad iónica, y a través del cual pueden difundirse las especies electroquímicamente activas. El material iónicamente conductor puede ser, por ejemplo, un material sólido, líquido o semisólido (por ejemplo, en forma de gel) que contiene un electrolito, que puede estar compuesto principalmente de agua e iones (por ejemplo, cloruro de sodio), y generalmente comprende 10 50% o más de agua en peso. El material puede estar en forma de hidrogel, una esponja o almohadilla (por ejemplo, empapada con una solución electrolítica), o cualquier otro material que pueda contener un electrolito y permitir el paso de especies electroquímicamente activas, especialmente el analito de interés. Algunas formulaciones ejemplares de hidrogel se describen en las solicitudes de patente internacional PCT publicadas números WO 97/02811 y WO 00/64533. El material iónicamente conductor puede comprender un biocida. Por ejemplo, durante la fabricación de un conjunto de AutoSensor, se pueden incorporar uno o más biocidas en el material iónicamente conductor. Los biocidas de interés incluyen, entre otros, compuestos tales como hidrocarburos clorados; organometálicos; compuestos liberadores de hidrógeno; sales metálicas; compuestos orgánicos de azufre; compuestos fenólicos (incluidos, entre otros, una variedad de conservantes líquidos Nipa Hardwicke Inc. registrados con los nombres comerciales Nipastat®, Nipaguard®, Phenosept®, Phenonip®, Phenoxetol® y Nipacide®); compuestos de amonio cuaternario; tensioactivos y otros agentes que alteran la membrana (incluidos, entre otros, ácido undecilénico y sus sales), combinaciones de los mismos y similares.

"Compuesto hidrofílico" se refiere a un monómero que atrae, disuelve o absorbe agua. Los compuestos hidrófilos para su uso según la invención son uno o más de los siguientes: monómero de carboxivinilo, un monómero de éster de vinilo, un éster de un monómero de carboxivinilo, un monómero de vinilamida, un monómero de hidroxivinilo, un monómero de vinilo catiónico que contiene un amina o un grupo de amonio cuaternario. Los monómeros se pueden usar para fabricar los polímeros o copolímeros que incluyen, entre otros, óxido de polietileno (PEO), alcohol polivinílico, ácido poliacrílico y polivinilpirrolidona (PVP).

30 El término "tampón" se refiere a uno o más componentes que se añaden a una composición para ajustar o mantener el pH de la composición.

El término "electrolito" se refiere a un componente del medio iónicamente conductor que permite que fluya una corriente iónica dentro del medio. Este componente del medio iónicamente conductor puede ser una o más sales o 35 componentes tampón, pero no está limitado a estos materiales.

El término "depósito de recolección" se usa para describir cualquier método o dispositivo de contención adecuado para contener una muestra extraída de un sistema biológico. Por ejemplo, el depósito de recolección puede ser un receptáculo que contiene un material que es iónicamente conductor (p. ej., agua con iones en el mismo), o 40 alternativamente puede ser un material, como un material similar a una esponja o un polímero hidrofílico, utilizado para mantener el agua en su lugar. Dichos depósitos de recolección pueden estar en forma de esponja, material poroso o hidrogel (por ejemplo, en forma de disco o almohadilla). Los hidrogeles generalmente se denominan "insertos de colección". Otros depósitos de recolección adecuados incluyen, pero no se limitan a, tubos, viales, tiras, dispositivos de recolección capilar, cánulas y caminos de flujo miniaturizados grabados, ablados o moldeados.

45 Una "capa de inserción de recolección" es una capa de un conjunto o laminado que comprende uno o más depósitos de recolección (o inserción de recolección) ubicados, por ejemplo, entre una capa de máscara y una capa de retención.

Un "laminado" se refiere a estructuras compuestas de, al menos, dos capas unidas. Las capas pueden unirse mediante soldadura o mediante el uso de adhesivos. Los ejemplos de soldadura incluyen, entre otros, los siguientes: soldadura 50 ultrasónica, unión por calor y calentamiento localizado inductivo acoplado seguido de flujo localizado. Los ejemplos de adhesivos comunes incluyen, pero no se limitan a, compuestos químicos tales como adhesivos de cianoacrilato y epóxicos, así como adhesivos que tienen atributos físicos tales como, entre otros, los siguientes: adhesivos sensibles a la presión, adhesivos termoestables, adhesivos de contacto y adhesivos sensibles al calor.

Un "ensamblaje de recolección" se refiere a estructuras compuestas de varias capas, donde el ensamblaje incluye al menos una capa de inserción de recolección, por ejemplo un hidrogel. Un ejemplo de un conjunto de colección como se menciona en la presente invención es una capa de máscara, una capa de inserción de colección y una capa de retención donde las capas se mantienen en una relación funcional apropiada entre sí pero no son necesariamente un laminado (es decir, las capas pueden no se unen entre sí. Las capas pueden, por ejemplo, mantenerse unidas 60 mediante geometría o fricción entrelazadas).

El término "capa de máscara" se refiere a un componente de un conjunto de recolección que es sustancialmente plano y típicamente contacta tanto al sistema biológico como a la capa de inserción de recolección. Véanse, por ejemplo, 65 las patentes de EE.UU. N<sup>os</sup> 5,827,183, 5,735,273, 6,141,573, 6,201,979 y 6,370,410.

El término "capa de retención de gel" o "retenedor de gel" se refiere a un componente de un conjunto de recolección que es sustancialmente plano y típicamente hace contacto tanto con la capa de inserción de recolección como con el conjunto de electrodo. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos números 6,393,318, 6,341,232 y 6,438,414.

5 El término "bandeja de soporte" se refiere típicamente a una plataforma rígida, sustancialmente plana y se usa para soportar y/o alinear el conjunto de electrodo y el conjunto de recogida. La bandeja de soporte proporciona una forma de colocar el conjunto de electrodo y el conjunto de recolección en el sistema de muestreo.

10 Un "conjunto de AutoSensor" se refiere a una estructura que generalmente comprende una capa de máscara, una capa de inserción de recolección, una capa de retención de gel, un conjunto de electrodo y una bandeja de soporte. El ensamblaje del AutoSensor también puede incluir revestimientos donde las capas se mantienen en una relación funcional aproximada entre sí. Se describen conjuntos de colección ejemplares y estructuras de AutoSensor, por ejemplo, las Patentes EE.UU. N<sup>os</sup> 5,827,183, 5,735,273, 6,141,573, 6,201,979, 6,370,410, 6,393,318, 6,341,232 y 15 6,438,414. Estos conjuntos de colecciones ejemplares y autosensores pueden modificarse mediante el uso de los materiales iónicamente conductores (por ejemplo, hidrogeles) de la presente invención. La máscara y las capas de retención están compuestas preferiblemente de materiales que son sustancialmente impermeables al analito (señal química) a detectar; sin embargo, el material puede ser permeable a otras sustancias. Por "sustancialmente impermeable" se entiende que el material reduce o elimina el transporte de señal química (por ejemplo, por difusión). 20 El material puede permitir un bajo nivel de transporte de señal química, con la condición de que la señal química que pasa a través del material no cause efectos de borde significativos en el electrodo sensor.

Los términos "aproximadamente" o "alrededor de" cuando se asocian con un valor numérico se refieren a ese valor numérico más o menos el 10% de la unidad de medida (por ejemplo, porcentaje, gramos, grados o voltios).

25 Por el término "impreso" se entiende una deposición sustancialmente uniforme de una película compuesta de polímero conductor (por ejemplo, una formulación de tinta de electrodo) sobre una superficie de un sustrato (es decir, el soporte de base). Los expertos en la materia apreciarán que se pueden usar una variedad de técnicas para efectuar una deposición sustancialmente uniforme de un material sobre un sustrato, por ejemplo, impresión tipo huecograbado, 30 revestimiento por extrusión, revestimiento por pantalla, pulverización, pintura, galvanoplastia, laminado, o similar. Véase, por ejemplo, "Polymer Thick Film", de Ken Gilleo, Nueva York: Van Nostrand Reinhold, 1996, páginas 171-185.

35 El término "efecto fisiológico" abarca los efectos producidos en el sujeto que logran el propósito pretendido de una terapia. En realizaciones preferidas, un efecto fisiológico significa que los síntomas del sujeto a tratar se evitan o alivian. Por ejemplo, un efecto fisiológico sería uno que resulte en la prolongación de la supervivencia en un paciente.

"Parámetro" se refiere a una constante o variable arbitraria que aparece en una expresión matemática que al cambiarla da varios casos del fenómeno representado (McGraw-Hill Dictionary of Scientific and Technical Terms, SP Parker, ed., 40 Quinta Edición, McGraw-Hill Inc., 1994). En el contexto del biógrafo GlucoWatch, un parámetro es una variable que influye en el valor del nivel de glucosa en sangre calculado por un algoritmo.

45 "Decaimiento" se refiere a una reducción gradual en la magnitud de una cantidad, por ejemplo, una corriente detectada usando un electrodo sensor donde la corriente se correlaciona con la concentración de un analito particular y donde la corriente detectada se reduce gradualmente pero la concentración del analito no.

50 "Omitir" o señales "omitidas" se refieren a datos que no se ajustan a criterios predeterminados (por ejemplo, criterios asociados a errores como se describe en la Patente de EE.UU. N<sup>o</sup> 6,233,471). Una lectura omitida, una señal o un valor de medición generalmente se ha rechazado (es decir, se ha generado un "error de omisión") por no ser confiable o válido porque no cumple con las verificaciones de integridad de datos, por ejemplo, cuando una señal está sujeta a una pantalla de datos que invalida las señales incorrectas basadas en un parámetro detectado indicativo de una señal pobre o incorrecta.

55 Como se usa en el presente documento, el término "estireno" pretende incluir estireno y los estirenos sustituidos, por ejemplo, alfa-metilestireno, vinilo tolueno, cloroestireno, hidroxiestireno y t-butilestireno. Como se usa en esta invención, el estireno está presente en una cantidad entre aproximadamente 10% y aproximadamente 90% en peso en la mezcla de reacción, más preferiblemente, aproximadamente 40% y aproximadamente 80% en peso.

60 El término "alquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un fragmento de cadena de hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico que contiene entre aproximadamente uno y aproximadamente veinte átomos de carbono, más preferiblemente entre aproximadamente uno y aproximadamente ocho átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, ciclobutilo y ciclooctilo. Las cadenas de hidrocarburos rectos, ramificados o cíclicos que tienen ocho o menos átomos de carbono también se denominarán en este documento "alquilo inferior". Las cadenas de hidrocarburos pueden incluir además uno o más grados de insaturación, 65 es decir, uno o más enlaces dobles o triples, como en, por ejemplo, vinilo, propargilo, alilo, 2-buten-1-ilo, 2-ciclopenten-1-ilo y cicloocteno.

Los términos "biógrafo GlucoWatch" y "biógrafo GlucoWatch G2" se refieren a dos dispositivos ejemplares en una línea de dispositivos de monitoreo del biógrafo GlucoWatch desarrollados y fabricados por Cygnus, Inc., Redwood City, CA.

5

#### Los biógrafos GlucoWatch®

Los biógrafos GlucoWatch son dispositivos de monitoreo de analitos que proporcionan mediciones de glucosa automáticas, frecuentes y no invasivas. El dispositivo de primera generación, el biógrafo GlucoWatch® (Cygnus, Inc., Redwood City, CA), proporciona hasta 3 lecturas por hora durante hasta 12 horas después de un período de calentamiento de 3 horas y una sola medición de glucosa en sangre (BG) para la calibración. El dispositivo de segunda generación, el biógrafo GlucoWatch® G2™ (Cygnus Inc., Redwood City, CA), proporciona hasta seis lecturas por hora durante hasta 13 horas después de una sola medición de glucosa en sangre para la calibración. Estos dispositivos utilizan una iontoforesis inversa para extraer glucosa a través de la piel. La glucosa es detectada por un biosensor amperométrico. Los biógrafos GlucoWatch son un pequeño dispositivo similar a un reloj de pulsera que contiene circuitos de muestreo y detección, y una pantalla digital. Los ensayos clínicos en sujetos con diabetes tipo 1 y tipo 2 han demostrado una excelente correlación entre las lecturas del biógrafo GlucoWatch y las mediciones de BG en serie con el dedo (ver, por ejemplo, Garg, SK, et al., *Diabetes Care* **22**, 1708 (1999); Tamada, JA, et al., *JAMA* **282**, 1839 (1999)). Sin embargo, el período de medición del biógrafo GlucoWatch de primera generación está limitado a 12 horas, debido a la descomposición de la señal del biosensor durante el uso. El dispositivo de segunda generación extiende el período de medición hasta 13 horas. También se ha observado una disminución similar de la señal para los monitores de glucosa implantables (Gross, TM, et al., *Diabetes Technology and Therapeutics* **2**, 49 (2000); Meyerhoff, C, et al., *Diabetologia*, **35**, 1087 (1992); Bolinder, J., et al., *Diabetes Care* **20**, 64 (1997)), para el cual se recomiendan hasta cuatro calibraciones por 24 horas de monitoreo para mantener la precisión del dispositivo (página web Medtronic-MiniMed: Continuous Glucose Monitoring System, Frequently Asked Questions, [www.minimed.com](http://www.minimed.com)).

Los biógrafos GlucoWatch tienen varias ventajas. Claramente, su naturaleza no invasiva y no intrusiva fomenta más pruebas de glucosa entre las personas con diabetes. De mayor relevancia clínica es la naturaleza frecuente de la información proporcionada. Los biógrafos GlucoWatch proporcionan el monitoreo más frecuente deseado por los médicos de manera automática, no invasiva y fácil de usar. La naturaleza automática de los sistemas también permite que el monitoreo continúe incluso mientras el paciente está durmiendo o no puede realizar la prueba. Los biógrafos GlucoWatch son los únicos dispositivos no invasivos, frecuentes y automáticos de monitoreo de glucosa aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos y que están disponibles comercialmente.

#### Descripción del dispositivo de los biógrafos GlucoWatch

Los biógrafos GlucoWatch contienen los componentes electrónicos que suministran corriente iontoforética y controlan la salida de corriente y el tiempo de funcionamiento. También controlan la electrónica del biosensor, así como también reciben, procesan, muestran y almacenan datos. Los datos también se pueden cargar desde los biógrafos GlucoWatch a una PC. Tienen bandas de reloj para ayudar a asegurarlos en sitios en el antebrazo.

El AutoSensor (ver, por ejemplo, la Figura 2) es una parte consumible de los dispositivos que proporciona hasta 13 horas de medición continua de glucosa (en el dispositivo de segunda generación). El AutoSensor se descarta después de cada período de desgaste. Encaja en la parte posterior de los biógrafos GlucoWatch y contiene electrodos para la administración de corriente iontoforética, electrodos sensores para detectar la señal de glucosa y almohadillas de hidrogel que contienen glucosa-oxidasa para la recolección de glucosa y la conversión a peróxido de hidrógeno. Hay dos conjuntos de electrodos de gel en cada AutoSensor, denotados como A y B.

La iontoforesis utiliza el paso de una corriente eléctrica constante de bajo nivel entre dos electrodos aplicados sobre la superficie de la piel. Esta técnica se ha utilizado, por ejemplo, para administrar fármacos transdérmicamente iónicos (cargados) (Sinh J., et al., *Electrical properties of skin*, en "Electronically controlled drug delivery", Berner B, y Dinh SM, eds., Boca Raton, Florida: CRC Press (1998), pp. 47-62.). Por otro lado, los iones de electrolitos en el cuerpo también pueden actuar como portadores de carga y pueden conducir a la extracción de sustancias del cuerpo hacia afuera a través de la piel. Este proceso se conoce como "iontoforesis inversa" (Rao, G., et al., *Pharm. Res.* **10**, 1751 (2000)). Debido a que la piel tiene una carga negativa neta a pH fisiológico, los iones de sodio cargados positivamente son los principales portadores actuales en la piel. La migración de iones de sodio hacia el cátodo iontoforético crea un flujo electroosmótico, que transporta moléculas neutras por convección. Sin embargo, solo los compuestos con un peso molecular pequeño pasan a través de la piel, por lo que, por ejemplo, no se extraen proteínas. Además, las principales especies interferentes (p. ej., ascorbato y urato) se recogen en el ánodo. Como resultado de estas propiedades únicas de carga y exclusión de tamaño de la iontoforesis inversa, la glucosa se extrae preferentemente en el cátodo, y la muestra obtenida está muy "limpia". Esto está en contraste con los dispositivos implantables de monitoreo de glucosa (Gross, TM, *Diabetes Technology and Therapeutics* **2**, 49 (2000); Meyerhoff, C, et al., *Diabetologia*, **35**, 1087 (1992); Bolinder, J., et al., *Diabetes Care* **20**, 64 (1997)) para los cuales se sabe que el ascorbato y el urato (así como algunas proteínas) producen una señal interferente.

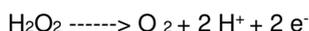
65

La viabilidad de la extracción de glucosa iontoforética se demostró tanto en piel de cadáver (Glikfeld, P., et al., Pharm. Res. **6**, 988 (1989)) como en sujetos humanos (Tamada, JA, et al., Nat. Med. **1**, 1198 (1995)). En estudios de viabilidad con sujetos humanos, el transporte de glucosa se correlacionó bien con BG en forma lineal. Sin embargo, la sensibilidad (es decir, la cantidad de glucosa extraída) varió entre los individuos y los sitios de la piel (Tamada, JA, et al., Nat. Med. **1**, 1198 (1995)). Se encontró una calibración de un solo punto para compensar esta variabilidad. La iontoforesis inversa produce concentraciones micromolares de glucosa en la solución receptora, que es aproximadamente tres órdenes de magnitud menor que la encontrada en la sangre.

Para medir con precisión esta pequeña cantidad de glucosa, los biógrafos GlucoWatch utilizan un biosensor amperométrico (Tierney, MJ, et al., Clin. Chem. **45**, 1681 (1999)). La enzima de oxidasa de glucosa (GOx) en los discos de hidrogel (donde la glucosa se recoge mediante iontoforesis inversa) cataliza la reacción de la glucosa con oxígeno para producir ácido glucónico y peróxido de hidrógeno.



La glucosa existe en dos formas:  $\alpha$  y  $\beta$ -glucosa, que difieren solo en la posición de un grupo hidroxilo. En el equilibrio (también en sangre y en líquido intersticial), las dos formas tienen una proporción de aproximadamente 37% de  $\alpha$  y aproximadamente 63% de  $\beta$ . A medida que la glucosa ingresa al hidrogel, se difunde por todas partes, y solo la forma  $\beta$  de glucosa reacciona con la enzima GOx. A medida que se agota la forma  $\beta$ , la forma  $\alpha$  se convierte (mutarota) a la forma  $\beta$ . Los productos de la reacción GOx (peróxido de hidrógeno y ácido glucónico) también se difunden por todo el gel. Finalmente, el peróxido se detecta en un electrodo de trabajo que contiene platino en el sensor a través de la reacción de oxidación electrocatalítica,



produciendo corriente eléctrica medible y regenerando  $\text{O}_2$ . Por lo tanto, idealmente, por cada molécula de glucosa extraída, se transfieren dos electrones al circuito de medición. Integración en el tiempo de la corriente eléctrica resultante conduce a la carga total liberada en el electrodo, y este último se correlaciona con la cantidad de glucosa recogida a través de la piel.

Con los dispositivos de biógrafos GlucoWatch (no hay diferencias en los AutoSensores para los dispositivos de primera y segunda generación), la extracción y la detección se logran utilizando dos almohadillas de hidrogel colocadas contra la piel. El lado de cada almohadilla alejado de la piel está en contacto con un conjunto de electrodos que contiene dos conjuntos de elementos iontoforéticos y sensores. Los dos conjuntos de electrodos completan el circuito iontoforético. Durante el funcionamiento, un electrodo iontoforético es catódico y el otro anódico, lo que permite el paso de corriente a través de la piel. Como consecuencia, la glucosa y otras sustancias se recogen en las almohadillas de hidrogel durante el período de extracción iontoforética. El intervalo de tiempo iontoforético se ajusta para minimizar la irritación de la piel y los requisitos de energía, pero extraer suficiente glucosa para la detección posterior. Se ha encontrado que un tiempo útil para la extracción de glucosa es de aproximadamente tres minutos.

En el lado de cada almohadilla de hidrogel, lejos de la piel y adyacente al electrodo iontoforético anular, se encuentran los electrodos sensores (por ejemplo, electrodos impresos que comprenden las composiciones de la presente invención). Hay dos electrodos de detección. Estos electrodos sensores circulares están compuestos de un compuesto de platino y se activan aplicando un potencial de 0,25-0,8 V (en relación con un electrodo de referencia Ag/AgCl). En estos potenciales aplicados, se genera entonces una corriente de la reacción de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (generada a partir de glucosa extraída) que ha difundido al electrodo sensor de platino.

#### Operación del dispositivo de los biógrafos GlucoWatch

Cada ciclo de medición de glucosa de 20 minutos consta de tres minutos de extracción y siete minutos de activación del biosensor, seguido de tres minutos de extracción con la polaridad de corriente de iontoforesis opuesta y siete minutos adicionales de activación del biosensor. Esto se ilustra esquemáticamente en la Figura 3 para el biógrafo GlucoWatch de primera generación.

En el primer medio ciclo, la glucosa se recoge en el hidrogel en el cátodo iontoforético (Sensor B). Como se recoge la glucosa, que reacciona con la GOx en el hidrogel a los productos  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Al final del período de recogida de tres minutos, la corriente iontoforética se detiene, y los biosensores activados durante siete minutos para medir el  $\text{H}_2\text{O}_2$  acumulado. Este período se elige de modo que la gran mayoría de la glucosa extraída se convierte en  $\text{H}_2\text{O}_2$ , y que la gran mayoría de esta difunde peróxido al electrodo de platino, y posteriormente se oxida para generar una corriente. Debido a que los procesos físicos y químicos subyacentes (difusión, mutarrotación de glucosa, y la reacción de oxidación electrocatalítica a los electrodos de detección) son más bien lentos, no toda la glucosa extraída y  $\text{H}_2\text{O}$  se consume durante el ciclo de medición de siete minutos. Sin embargo, la señal de corriente (o carga) integrada durante este intervalo de siete minutos es suficientemente grande y sigue siendo proporcional a la cantidad total de glucosa que ingresó a la almohadilla de hidrogel durante el intervalo de iontoforesis. En el proceso de detección, la mayoría de  $\text{H}_2\text{O}_2$  está agotada. Esto "limpia" el hidrogel para estar listo para el próximo período de recolección. Además, antes de que el

sensor B recolecte y mida glucosa nuevamente, primero debe actuar como un ánodo iontoforético. Los ciclos de detección de extracción se han diseñado para que no quede peróxido en el hidrogel después de este período. Durante el período inicial de tres minutos, también hay extracción en el ánodo (sensor A), principalmente de especies aniónicas como el urato y el ascorbato. Estas especies electroquímicamente activas también se purgan del reservorio anódico durante el período de biosensores de siete minutos.

En el segundo medio ciclo del ciclo de medición, la polaridad iontoforética se invierte, de modo que la recolección de glucosa en el cátodo se produce en el segundo depósito (sensor A), y las especies aniónicas se recogen en el primer depósito (sensor B). El biosensor se activa nuevamente para medir la glucosa en el cátodo (ahora sensor A) y para purgar especies electroquímicamente activas para el ánodo (sensor B). El proceso combinado de veinte minutos se repite para obtener cada lectura de glucosa posterior.

Los datos sin procesar para cada medio ciclo se recopilan para los sensores A y B como 13 valores de corriente discretos medidos como funciones de tiempo durante los siete minutos (proporcionando una curva de respuesta de señal medida, ver, por ejemplo, la Figura 4). Las señales de corriente típicas para uno de los sensores obtenidos en un ciclo anódico (curva "diamante") y catódico posterior (curva "circular") se muestran en la Figura 4. Cuando los circuitos del sensor se activan en el ciclo catódico,  $H_2O_2$  (convertido de glucosa) reacciona con el electrodo de platino para producir una corriente, que disminuye monótonicamente con el tiempo durante el ciclo de detección de siete minutos. También se genera una señal actual de forma similar en el ciclo anódico (curva "diamante"). Esta señal se debe, en gran parte, a los ácidos ascórbico y úrico. En ambos casos, los transitorios actuales se reducen a un fondo de aproximadamente 180 nA en lugar de cero. La corriente de fondo, denominada "fondo de referencia", no varía mucho con el tiempo, lo que indica que es probable que sea el resultado de la suma de varias especies de baja concentración. Para extraer únicamente la señal relacionada con la glucosa, el fondo se resta de la señal de corriente total. Aunque el fondo, una vez restado, no introduce un sesgo significativo en la medición de glucosa, sí disminuye significativamente la relación señal/ruido de la medición en la región hipoglucémica. Este aumento de ruido aumenta el error potencial en la medición de glucosa en el rango de hipoglucemia. Por lo tanto, es importante determinar la corriente de fondo con la mayor precisión posible. Debido a que no hay suficiente tiempo en el ciclo catódico de siete minutos para consumir  $H_2O_2$  completamente, la corriente al final de este ciclo se sigue disminuyendo, y por lo tanto no se puede utilizar como una buena estimación de la de fondo. Por otro lado, se descubrió que la corriente se estabiliza antes en los ciclos anódicos. Por lo tanto, el fondo de referencia generalmente se determina como el promedio de las dos últimas lecturas actuales del ciclo anódico precedente. Este enfoque (denominado enfoque de "antecedentes previos") se ilustra en la Figura 4.

Después de la sustracción de fondo, la señal de corriente catódica se integra para calcular la carga eléctrica (en el orden de  $\mu C$ ) liberada en el cátodo, que es proporcional a la cantidad total de glucosa extraída a través de la piel. En términos gráficos, esto corresponde al cálculo del área entre la curva y la línea en el lado derecho de la Figura 4. La integración tiene el valor agregado de que compensa las variaciones en el grosor y la temperatura del gel, ya que estas variables solo afectan la velocidad, no el alcance de la reacción. La señal integrada en el sensor catódico para cada medio ciclo se promedia como  $(C_A + C_B)/2$ , un procedimiento que mejora la relación señal/ruido del sistema.

Finalmente, la señal de carga promedio se convierte en una medición de glucosa basada en el valor de calibración del dedo del paciente (ingresado al comienzo del período de monitoreo). A partir de la calibración, se determina una relación entre la señal de carga detectada por el sensor y la glucosa en sangre. Esta relación se utiliza para determinar los valores de glucosa en función de las mediciones de la señal del biosensor. Esto se logra mediante el uso de un algoritmo de procesamiento de señal llamado "Mezcla de expertos" (MOE) (Kurnik, RT, Sensors and Actuators B **60**, 1 (1999); patentes de EE.UU. Núms. 6,180,416 y 6,326,160). El algoritmo MOE incorpora: señal de carga integrada, valor de glucosa de calibración, señal de carga en la calibración y tiempo desde la calibración (es decir, tiempo transcurrido). Calcula cada lectura de glucosa como un promedio ponderado de predicciones obtenidas de tres modelos lineales independientes ("Expertos"), que dependen de las cuatro entradas y un conjunto de 30 parámetros optimizados. Las ecuaciones para realizar esta conversión de datos se han desarrollado, optimizado y validado en un gran conjunto de datos compuesto por biógrafo GlucoWatch y lecturas de referencia de BG de ensayos clínicos en sujetos diabéticos. Este algoritmo de conversión de datos está programado en un microprocesador dedicado en el biógrafo GlucoWatch.

Las lecturas de glucosa proporcionadas por los biógrafos de GlucoWatch retrasan la glucosa en sangre real en aproximadamente 15-20 minutos. Este retraso se deriva no solo del retraso de la medición inherente resultante del promedio de tiempo de las señales de glucosa realizadas por los biógrafos GlucoWatch, sino también de las diferencias fisiológicas entre la concentración de glucosa en el líquido intersticial (que es medido por los biógrafos GlucoWatch) y la concentración instantánea de glucosa en sangre (como se mide típicamente mediante un pinchazo en el dedo). El retraso de la medición es de 13,5 minutos. La lectura de glucosa de los biógrafos GlucoWatch corresponde a la concentración promedio de glucosa en el líquido intersticial durante los dos períodos de extracción anteriores de 3 minutos (separados por el primer período de detección de 7 minutos) y se proporciona al usuario después del segundo período de detección de 7 minutos, lo que resulta en el intervalo de medición de 13,5 minutos,  $(3+7+3)/2+7=13,5$ , Figura 3). El retraso fisiológico adicional se estima en aproximadamente 5 minutos.

Los biógrafos GlucoWatch realizan una serie de verificaciones de integridad de datos antes de calcular cada valor de glucosa. Las comprobaciones, llamadas "pantallas", evitan selectivamente que ciertos valores de glucosa se informen al usuario en función de ciertas condiciones ambientales, fisiológicas o técnicas. Las pantallas se basan en cuatro mediciones tomadas durante el transcurso del desgaste: corriente (señal electroquímica), voltaje iontoforético, temperatura y conductancia de la superficie de la piel. Los puntos eliminados se denominan "saltos". Por ejemplo, si el sudor se detecta por un aumento de la conductancia de la superficie de la piel, la lectura de glucosa se omite porque el sudor podría contener glucosa, lo que podría interferir con la glucosa extraída de la piel durante el período iontoforético. Otros saltos se basan en el ruido detectado en la señal.

En la Figura 5 se muestra un perfil ejemplar de glucosa en sangre, medido por el biógrafo GlucoWatch, y comparado con las mediciones de la punción del dedo para un sujeto. Estos resultados muestran que después de una calibración a las tres horas del tiempo transcurrido, el biógrafo GlucoWatch produjo valores de hasta tres veces por hora. Tenga en cuenta que ocasionalmente el biógrafo GlucoWatch "omitio" una medición. Este es el resultado de una serie de comprobaciones de integridad de datos descritas anteriormente que aseguran que solo se muestren datos de calidad predeterminada.

## 2.0 Descripción general de las invenciones

Antes de describir la presente invención en detalle, debe entenderse que esta invención no se limita a tipos particulares de composiciones de tinta, composiciones de polímero conductor, composiciones de película de polímero conductor, tintas de serigrafía, electrodos, sensores de electrodos, laminados, Autosensores, o métodos de fabricación o uso de los mismos, ya que el uso de tales detalles puede seleccionarse en vista de las enseñanzas de la presente especificación. También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares de la invención solamente, y no pretende ser limitante.

En un aspecto, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 5% (del peso total de la composición seca, es decir, sin disolvente), más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2% (del peso total de la composición seca, es decir, sin disolvente) de uno o más catalizadores de metales de transición, uno o más materiales conductores de electricidad y uno o más aglutinantes de polímeros. Los intervalos ejemplares para componentes que comprenden las composiciones secas de la presente invención son los siguientes: 0,01% a aproximadamente 5% (del peso total de la composición seca, es decir, sin disolvente) de un catalizador de metal de transición, grafito aproximadamente 50% a aproximadamente 75% (del peso total de la composición seca, es decir, sin disolvente) y polímero de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 25% (del peso total de la composición seca, es decir, sin disolvente), en donde para cualquier combinación el peso seco total es igual al 100%.

En otro aspecto, las composiciones de la presente invención pueden comprender adicionalmente un disolvente orgánico. En una realización, la presente invención se refiere a composiciones de tinta que comprenden entre aproximadamente el 0,003% y aproximadamente el 1,6% (del peso total de la composición, que incluye disolvente, material eléctricamente conductor, catalizador de metal de transición y polímero), más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 1% (del peso total de la composición, incluyendo solvente, material eléctricamente conductor, catalizador de metal de transición y polímero) de uno o más catalizadores de metal de transición, uno o más materiales eléctricamente conductores, uno o más aglutinantes de polímeros, y uno o más solventes. Los intervalos ejemplares para componentes que comprenden las composiciones de tinta de la presente invención son los siguientes: 0,003% a aproximadamente 1,6% (del peso total de la composición, que incluye disolvente, material eléctricamente conductor, catalizador de metal de transición y polímero) de un catalizador de metal de transición, grafito de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 25% (del peso total de la composición, incluido el disolvente, material conductor de la electricidad, catalizador de metal de transición y polímero), y el polímero de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 8% (del peso total de la composición, incluido el disolvente, material eléctricamente conductor, catalizador de metal de transición, polímero) y un solvente orgánico de aproximadamente 50% a aproximadamente 80% (del peso total de la composición, incluyendo solvente, material eléctricamente conductor, catalizador de metal de transición y polímero), en donde para cualquier combinación de composición de tinta el peso total es igual al 100%.

Como es adecuado, los catalizadores empleados en el método sujeto típicamente implican el uso de metales que pueden catalizar la oxidación del peróxido de hidrógeno. En general, se puede usar cualquier metal de transición como catalizador, tal como, por ejemplo, un metal seleccionado de uno de los Grupos 3-12 de la tabla periódica o de la serie de lantánidos. Sin embargo, en realizaciones preferidas, el metal se seleccionará del grupo de metales de transición tardíos, preferiblemente de los Grupos 5-12, más preferiblemente de los Grupos 8-10, incluso más preferiblemente de catalizadores de metales de transición. Por ejemplo, los catalizadores adecuados incluyen platino, paladio, rutenio, iridio, osmio y rodio, así como sus mezclas. En una realización preferida, el catalizador de metal de transición es platino.

El catalizador de metal de transición está presente preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,003% a aproximadamente 1,6% (del peso total de la composición, incluyendo disolvente, material eléctricamente conductor, catalizador de metal de transición y polímero; antes de usar la composición para crear un electrodo, por ejemplo,

imprimiendo). Más preferiblemente, el catalizador está presente en el intervalo de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 1% (del peso total de la composición, que incluye disolvente, material conductor de la electricidad, catalizador de metal de transición y polímero).

5 En general, los catalizadores de metales de transición para usar en la invención se obtienen de fuentes comerciales y se usan sin procesamiento adicional. Los catalizadores de metales de transición para usar en la presente composición pueden estar, por ejemplo, en forma de un polvo finamente dividido o pueden depositarse sobre un soporte sólido, tal como grafito o carbono. El polvo de metal de transición posee preferiblemente un área superficial alta y un tamaño de partícula pequeño. Un ejemplo de catalizador de polvo de metal que es útil en la presente invención es el negro de platino que típicamente tiene un área superficial de más de 5 m<sup>2</sup>/g. En un aspecto, los catalizadores de polvo metálico tienen un área superficial que es de aproximadamente 5-60 m<sup>2</sup>/g, o más preferiblemente de aproximadamente 5-30 m<sup>2</sup>/g. Típicamente, el tamaño de partícula del polvo de metal de transición es típicamente inferior a aproximadamente 50 micrómetros, preferiblemente inferior a aproximadamente 20 micrómetros, más preferiblemente inferior a aproximadamente 10 micrómetros y lo más preferiblemente inferior a 1 micrómetro.

15 En otra realización, el catalizador de metal de transición se deposita sobre un soporte sólido antes de su uso en la composición de la invención. El soporte sólido es preferiblemente un buen conductor eléctrico pero inerte a la reacción electroquímica. Los soportes sólidos para usar en la invención incluyen, pero no se limitan a, grafito y carbono. Los catalizadores metálicos soportados sobre sólidos, como el platino sobre grafito, pueden obtenerse de fuentes comerciales o prepararse mediante métodos conocidos en la técnica. La relación de soporte metal/sólido está típicamente en el intervalo de aproximadamente 10/90 a aproximadamente 0,5/99,5.

20 Para la preparación de las composiciones de la presente invención, entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 5% (del peso total de la composición seca, es decir, sin disolvente) más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 2% (del peso total del catalizador de metal de transición de la composición seca, es decir, sin disolvente), tal como metal sobre grafito (por ejemplo, platino sobre grafito), se usa para dar un contenido total de catalizador de, por ejemplo, aproximadamente 1% (p. ej., 1 parte de catalizador metálico por 99 partes de grafito). Posteriormente, se puede agregar catalizador metálico, por ejemplo negro de platino, para aumentar el contenido de catalizador hasta la concentración final de 5% (por ejemplo, 5 partes de catalizador metálico por 95 partes de grafito). Para composiciones de menos de aproximadamente 1% de catalizador metálico (por ejemplo, 1 parte de catalizador metálico por 99 partes de grafito), solo el metal sobre grafito se usa típicamente como fuente del catalizador.

35 Las composiciones de la invención comprenden adicionalmente un material eléctricamente conductor. Se puede usar cualquier material conductor de electricidad, y el material también puede ser conductor de calor. El material eléctricamente conductor es preferiblemente un buen conductor eléctrico pero inerte a la reacción electroquímica, por ejemplo, se pueden usar grafito y partículas de carbono conductoras. Los materiales de grafito adecuados para las composiciones de la invención incluyen, entre otros, grafito sintético, pirolítico o natural, y normalmente se obtienen de fuentes comerciales o se preparan usando métodos conocidos. Por ejemplo, el grafito sintético puede estar hecho de coque de petróleo, el grafito pirolítico puede estar hecho de gas natural u obtenido de una fuente comercial, como el grafito Timrex SFG-15 de Timcal Ltd. en Bodio, Suiza. Opcionalmente, el material de grafito puede purificarse, tal como mediante un proceso de electrocristalización a alta temperatura, antes de su uso. Típicamente, el material eléctricamente conductor tiene partículas con diámetros de aproximadamente 1-30 micras con un diámetro de partícula promedio en el rango de aproximadamente 6-12 micras.

45 Las composiciones de la invención comprenden adicionalmente un aglutinante orgánico. El aglutinante orgánico es preferiblemente un aglutinante polimérico, más preferiblemente un aglutinante termoplástico. El aglutinante orgánico, preferiblemente un polímero, se selecciona de modo que proporcione, por ejemplo, una matriz para mantener juntos el catalizador y el material eléctricamente conductor, forma un revestimiento que es resistente a los arañazos, tiene buenas propiedades de adhesión, es electroquímicamente inerte y es soluble en un solvente orgánico. Sin limitarse a una teoría particular, generalmente se cree que un aglutinante polimérico hidrófilo deshumecece las partículas de grafito en mayor medida durante el secado, aumentando así la superficie de grafito que está expuesta en la superficie del electrodo que, en consecuencia, expone el catalizador, como el platino, depositado sobre el grafito. El proceso de deshumectación reduce los defectos de impresión y aumenta la sensibilidad del electrodo. Por lo tanto, el polímero para usar en los métodos y composiciones de la invención se selecciona de manera que tenga un alto grado de hidrofilia, en un grado suficiente para proporcionar una alta sensibilidad cuando se formula en una tinta, pero retiene suficiente hidrofobicidad para proporcionar resistencia cohesiva a la tinta impresa seca.

50 Los aglutinantes orgánicos de la invención pueden ser polímeros. Los polímeros para usar en la invención pueden prepararse a partir de un monómero único, o prepararse a partir de dos o más monómeros como copolímeros de bloque o mediante copolimerización aleatoria. Preferiblemente, el polímero comprende un copolímero preparado polimerizando un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (II):

65



glicol y acetatos de glicol o mezclas de los mismos. Un disolvente de diacetato de glicol preferido para usar en la invención es el diacetato de etilenglicol.

5 Una composición típica de la invención puede prepararse mediante métodos conocidos en la técnica siguiendo la guía de la presente especificación (por ejemplo, Ejemplo 1). Típicamente, se prepara una solución aglutinante disolviendo un polímero termoplástico en un disolvente adecuado.

10 Un disolvente adecuado para usar en la composición de la presente invención típicamente tiene bajos niveles de impurezas electroquímicamente activas (es decir, tiene baja actividad electroquímica) para mantener una corriente de fondo baja, es capaz de disolver el aglutinante polimérico y tiene una velocidad de evaporación adecuada para la impresión y producción de electrodos. Típicamente, el disolvente es inerte para las reacciones químicas catalizadas por metales de transición. Los disolventes ejemplares incluyen, pero sin limitación, cetonas de alquilo y arilo, hidrocarburos aromáticos, acetatos de glicol, diacetatos de glicol y mezclas de los mismos. El uso de diacetato de etilenglicol, en la formulación de una tinta catalizadora de la presente invención, se describe en el Ejemplo 1.

15 Una composición típica de metal grafito de transición de la presente invención se puede preparar como sigue. Primero, se prepara una solución de polímero disolviendo un polímero, como se describe aquí, en un disolvente adecuado. La dispersión del polvo de grafito y el metal de transición - polvo de grafito en la solución de polímero puede prepararse mediante diversas técnicas de mezcla, por ejemplo, mediante molienda en rollo, dispersión a alta velocidad o mezcla planetaria. Se puede agregar solvente adicional. La composición resultante es adecuada para la deposición, por ejemplo, por serigrafía.

20 La concentración de la solución de polímero dependerá de la solubilidad del polímero en el disolvente. Cuando el polímero es poli(estireno-co-metilo metacrilato) y el disolvente es diacetato de etilenglicol, aproximadamente una parte del polímero se disuelve en aproximadamente tres partes del disolvente. A la solución de polímero así preparada se agrega el material eléctricamente conductor, el catalizador de metal de transición y, si es necesario, más disolvente. El catalizador normalmente está presente en una concentración en el intervalo de aproximadamente 0,003% a aproximadamente 1,6% (del peso total de la composición, que incluye disolvente, material eléctricamente conductor, catalizador de metal de transición y polímero) catalizador de metal de transición, más preferiblemente en el rango de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 1% (del peso total de la composición, que incluye disolvente, material eléctricamente conductor, catalizador de metal de transición y polímero) de un catalizador de metal de transición.

25 La cantidad de material eléctricamente conductor dependerá del tipo de material elegido, y puede expresarse como una relación del polímero al material eléctricamente conductor. Cuando el material es grafito, la proporción de polímero:grafito es preferiblemente de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:5, más preferiblemente de aproximadamente 1:3,5. La mezcla resultante se mezcla a mano hasta obtener una mezcla homogénea. El proceso de mezcla se completa posteriormente haciendo pasar la mezcla homogénea a través de un molino triple, por ejemplo, hasta 5 veces. La composición ahora es adecuada para serigrafía, aunque se puede agregar solvente adicional para ajustar la viscosidad de la solución.

35 La composición de polímero conductor puede depositarse, por ejemplo, en un sustrato no conductor mediante un proceso de impresión convencional. Los procesos de impresión ejemplares incluyen, entre otros, los siguientes: impresión de película gruesa (p. ej., serigrafía), litografía, impresión de letras, deposición de vapor, revestimiento por pulverización, impresión por chorro de tinta, impresión por chorro láser, revestimiento por rodillo, deposición al vacío, y combinaciones de los mismos. El sustrato no conductor está típicamente estabilizado térmicamente, antes de la deposición de las capas conductoras, para conferir estabilidad dimensional. Los sustratos no conductores ejemplares incluyen, pero no se limitan a, un material de lámina de poliéster, policarbonato, cloruro de polivinilo, polipropileno de alta densidad, polipropileno de baja densidad. En una realización preferida, el sustrato no conductor es una lámina de poliéster.

40 Después de la deposición de la composición polimérica conductora, el aglutinante polimérico puede estabilizarse o curarse mediante una serie de procesos convencionales, que incluyen, pero no se limitan a, secado forzado al aire (por ejemplo, a temperaturas elevadas), irradiación infrarroja, irradiación ultravioleta, ionización irradiación con haz, irradiación gamma y combinaciones de las mismas. Estos procesos típicamente dan como resultado, en diversos grados, la reticulación de moléculas individuales del aglutinante polimérico. Cuando se usa radiación ultravioleta, puede ser deseable incluir en la composición polimérica conductora la inclusión de un reactivo fotosensibilizante para iniciar la reacción de reticulación del polímero.

45 El ejemplo 2 describe comparaciones de varias composiciones de tinta. En el ejemplo 2, las composiciones sin catalizador sirvieron como controles. La tinta libre de platino tenía un fondo más bajo y ninguna sensibilidad al peróxido, como se esperaba. Las composiciones de tinta con 5% a 1% de Pt (estos porcentajes son porcentajes de Pt/grafito y se representan como porcentaje en peso de Pt del grafito total, es decir, sin disolvente ni aglutinante) tenían un fondo más alto que el control y las composiciones de tinta que tenían menos del 1% de Pt (este porcentaje es Pt/porcentaje de grafito y se representa como porcentaje en peso de Pt del grafito total, es decir, sin solvente ni aglutinante) tenía fondos intermedios. Sin embargo, el rendimiento de las composiciones que contenían 5%-0,3% de Pt (estos porcentajes son porcentajes de Pt/grafito y se representan como porcentaje en peso de Pt del grafito total, es decir,

sin disolvente ni aglutinante) fue comparable. Estos datos demuestran que al usar poli(estireno-co-metilo metacrilato) como aglutinante polimérico, la concentración de catalizador se puede reducir a 1% o menos (estos porcentajes son porcentajes de Pt/grafito y se representan como porcentaje en peso de Pt del grafito total, es decir, sin disolvente ni aglutinante) y conservan una sensibilidad aceptable.

5 El ejemplo 3 describe el rendimiento de una formulación de tinta de la presente invención para una composición de tinta usada previamente. Los datos demostraron que la formulación de tinta de la presente invención proporciona un rendimiento comparable, si no superior, en relación con la composición de tinta usada previamente.

10 El ejemplo 4 describe el uso de la formulación de tinta de la presente invención en un sensor utilizado para rastrear la glucosa en sangre a lo largo del tiempo en una persona con diabetes. Los resultados (Figura 6) muestran que la formulación de tinta de la presente invención proporciona un buen seguimiento de la glucosa en sangre a lo largo del estudio en una persona con diabetes.

15 En un aspecto, las composiciones de polímero conductor de la presente invención se usan en métodos de fabricación de electrodos. La presente invención también incluye electrodos hechos usando las composiciones descritas aquí. Por ejemplo, las composiciones poliméricas conductoras pueden depositarse como un único electrodo, un microelectrodo o como un conjunto de microelectrodos. El electrodo puede usarse junto con un contraelectrodo y un electrodo de referencia depositado sobre el mismo sustrato. Por ejemplo, se puede producir un conjunto de electrodo depositando una composición de polímero conductor en un sustrato no conductor y depositando una segunda capa conductora que comprende plata/cloruro de plata, para que funcione como electrodos de referencia y contraelectrodos, adyacentes a la primera capa. Un ejemplo de tal conjunto de electrodo es el electrodo bimodal descrito en este documento y mostrado en la Figura 7. En la configuración del electrodo bimodal, el contraelectrodo (del "elemento sensor") y el electrodo iontoforético (del "mecanismo de muestreo") funcionan sin simultáneamente (por ejemplo, como en la patente de EE.UU. Núm. 5,954,685).

Los electrodos de la presente invención tienen varias características que hacen que su uso sea deseable para medir bajas concentraciones de analitos (p. ej., glucosa) que incluyen, entre otros, electroquímica de bajo ruido de fondo (que es particularmente importante cuando se miden bajos niveles de corriente eléctrica).

30 Los electrodos de la presente invención pueden usarse para el análisis de analitos (o especies químicas) que pueden oxidarse o reducirse directamente mediante la eliminación o adición de electrones en el electrodo. Los electrodos también pueden usarse para detectar analitos (o especies químicas) que una enzima puede convertir para formar un producto que puede oxidarse o reducirse directamente mediante la eliminación o adición de electrones en el electrodo. En una realización de la presente invención, el electrodo se derivatiza o se mantiene en asociación con una o más enzimas, por ejemplo, oxidasa de glucosa. En una realización, se mantiene una enzima en el electrodo en una capa que está separada pero en contacto íntimo con la superficie reactiva del electrodo (por ejemplo, como en un AutoSensor descrito aquí). La enzima también se puede inmovilizar en la superficie del electrodo siguiendo la guía de la presente especificación y empleando métodos de inmovilización conocidos en la técnica.

### 40 3. Sistemas ejemplares de monitoreo

Se pueden usar numerosos sistemas de monitoreo de analitos con elementos sensores hechos usando las composiciones de la presente invención. Típicamente, el sistema de monitoreo utilizado para monitorear el nivel de un analito seleccionado en un sistema diana comprende un dispositivo de muestreo, que proporciona una muestra que comprende el analito, y un dispositivo sensor, que detecta la cantidad o concentración del analito o una señal asociada con la cantidad o concentración de analito en la muestra.

50 Aquí se describe un sistema de monitoreo ejemplar (los biógrafos GlucoWatch) para monitorear los niveles de glucosa en un sistema biológico mediante extracción iontoforética y transdérmica de glucosa del sistema biológico, particularmente un sujeto animal, y luego detección de la señal correspondiente a la cantidad o concentración de la glucosa extraída. Los sistemas de monitoreo de analitos (incluido el biógrafo GlucoWatch) y sus componentes, se han descrito previamente (ver, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N<sup>os</sup> 6,398,562, 6,393,318, 6,370,410, 6,341,232, 6,391,643, 6,309,351, 6,299,578, 6,298,254, 6,272,364, 6,233,471, 6,180,416, 6,144,869, 6,023,629, 5,989,409, 5,771,890, 6,356,776, 6,326,160, 6,284,126, 6,139,718, 5,954,685, 6,201,979, 6,141,573, 5,827,183 y 5,735,273; y Publicaciones Internacionales PCT WO0218936a2, 03/07/2002; WO0217210a2, 02/28/2002; WO0215778a1, 02/28/2002; WO0215777a1, 28/02/2002; WO0188534a3, 11/22/2001; WO0188534a2, 11/22/2001; WO0064533a1, 11/02/2000; WO0047109a1, 08/17/2000; WO0024455a1, 05/04/2000; WO0018289a1, 04/06/2000; WO0015108a1, 03/23/2000; WO9958973a1, 11/18/1999; WO9958190a1, 11/18/1999; WO9958051a1, 11/18/1999; WO9958050a1, 11/18/1999; WO9842252a1, 10/01/1998; WO9724059a1, 07/10/1997; WO9710499a1, 03/20/1997; WO9710356a1, 03/20/1997; WO9702811a1, 01/30/1997; WO9600110a1, 01/04/1996; y WO9600109a1, 01/04/1996). La línea de productos del biógrafo GlucoWatch incluye, entre otros, el biógrafo GlucoWatch® (Cygnus Inc., Redwood City, CA) de primera generación y el biógrafo GlucoWatch® G2™ (Cygnus Inc., Redwood City, CA) de segunda generación. El biógrafo GlucoWatch G2 reduce el tiempo de calentamiento (de tres a dos horas), aumenta el número de lecturas por hora (hasta seis frente a hasta tres), extiende la duración del AutoSensor (de 12 a 13 horas) y proporciona alarmas de

baja alerta predictiva. El biógrafo GlucoWatch G2 utiliza el mismo AutoSensor que el biógrafo GlucoWatch de primera generación.

5 Usando el biógrafo GlucoWatch, la extracción transdérmica se lleva a cabo aplicando una corriente eléctrica a la superficie del tejido en un sitio de recolección. La corriente eléctrica se usa para extraer pequeñas cantidades de glucosa del sujeto en un depósito de recolección. El depósito de recolección está en contacto con un elemento sensor (p. ej., un biosensor) que permite medir la concentración de glucosa en el sujeto. A medida que la glucosa se extrae transdérmicamente en el depósito de recolección, el analito reacciona con la oxidasa de glucosa dentro del depósito para producir peróxido de hidrógeno. La presencia de peróxido de hidrógeno genera una corriente en el electrodo biosensor que es directamente proporcional a la cantidad de peróxido de hidrógeno en el depósito. Esta corriente proporciona una señal que puede ser detectada e interpretada (por ejemplo, empleando un algoritmo seleccionado) por un controlador del sistema asociado para proporcionar un valor o cantidad de concentración de glucosa para mostrar.

15 En el uso del sistema de muestreo, un depósito de recolección se pone en contacto con una superficie de tejido, por ejemplo, en el estrato córneo de la piel de un sujeto. Luego se aplica una corriente eléctrica a la superficie del tejido para extraer glucosa del tejido al depósito de recolección. La extracción se lleva a cabo, por ejemplo, con frecuencia durante un período de tiempo seleccionado. El depósito de recolección se analiza, al menos periódicamente y con frecuencia, para medir la concentración de glucosa en el mismo. El valor medido se correlaciona con el nivel de glucosa en sangre del sujeto.

25 Para muestrear el analito, uno o más depósitos de recolección se ponen en contacto con una superficie de tejido en un sujeto. El material iónicamente conductor dentro del depósito de recogida también está en contacto con un electrodo (para extracción iontoforética inversa) que genera una corriente suficiente para extraer glucosa del tejido al depósito de recogida. Con referencia a la figura 2, se presenta una vista despiezada de componentes ejemplares que comprenden una realización de un AutoSensor para uso en un sistema de muestreo iontoforético. Los componentes del AutoSensor incluyen dos conjuntos de electrodo biosensor/iontoforético, **104** y **106**, cada uno de los cuales tiene un electrodo iontoforético anular, respectivamente indicado en **108** y **110**, que rodea un electrodo biosensor **112** y **114** (tales electrodos biosensor pueden comprender las composiciones de la presente invención). Los conjuntos de electrodo **104** y **106** se imprimen sobre un sustrato polimérico **116** que se mantiene dentro de una bandeja de sensor **118**. Un conjunto de depósito de recogida **120** está dispuesto sobre los conjuntos de electrodo, en donde el conjunto de depósito de recogida comprende dos insertos de hidrogel **122** y **124** retenidos por una capa de retención de gel **126** y capa de máscara **128**. Se pueden incluir revestimientos de liberación adicionales en el conjunto, por ejemplo, un revestimiento de paciente **130** y un revestimiento de pliegue arado **132**. En una realización alternativa, los conjuntos de electrodos pueden incluir electrodos bimodales (por ejemplo, como se ha mostrado en la Figura 7). Puede estar presente una capa de máscara **128** (por ejemplo, como se describe en la Publicación PCT N° WO 97/10356, publicada el 20 de marzo de 1997, y las Patentes de Estados Unidos N° 5,735,273, 5,827,183, 6,141,573 y 6,201,979). Otras realizaciones de AutoSensor se describen en el documento WO 99/58190, publicado el 18 de noviembre de 1999.

40 La máscara y las capas de retención están compuestas preferiblemente de materiales que son sustancialmente impermeables al analito (p. ej., glucosa) a detectar (ver, por ejemplo, las patentes de EE.UU. 5,735,273 y 6,393,318). Por "sustancialmente impermeable" se entiende que el material reduce o elimina el transporte de analito (por ejemplo, por difusión). El material puede permitir un bajo nivel de transporte de analito, con la condición de que el analito que pasa a través del material no cause efectos de borde significativos en el electrodo sensor utilizado junto con la máscara y las capas de retención. Los ejemplos de materiales que se pueden usar para formar las capas incluyen, pero no se limitan a, poliéster, derivados de poliéster, otros materiales similares a poliéster, poliuretano, derivados de poliuretano y otros materiales similares a poliuretano.

50 Los componentes que se muestran en la vista en despiece de la Figura 2 están destinados para su uso en un sistema de muestreo automático que está configurado para usarse como un reloj de pulsera ordinario, como se describe, por ejemplo, en la Publicación PCT N° WO 96/00110, publicada el 4 de enero de 1996. La carcasa del reloj de pulsera puede incluir además componentes electrónicos adecuados (p. ej., uno o más microprocesadores, memoria, pantalla y otros componentes del circuito) y fuentes de alimentación para operar el sistema de muestreo automático. El uno o más microprocesadores pueden controlar una variedad de funciones, que incluyen, entre otras, el control de un dispositivo de muestreo, un dispositivo de detección, aspectos del ciclo de medición (por ejemplo, tiempo de muestreo y detección, y polaridad alterna entre electrodos), conectividad, métodos computacionales, diferentes aspectos de la manipulación de datos (por ejemplo, adquisición, grabación, recuperación, comparación e informes).

60 El electrodo sensor puede ser, por ejemplo, un electrodo que comprende Pt como se describe en la presente memoria configurado para proporcionar un área de superficie geométrica de aproximadamente 0,1 a 3 cm<sup>2</sup>, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 2 cm<sup>2</sup>, y más preferiblemente de aproximadamente 1-1,5 cm<sup>2</sup>. Esta configuración particular se escala en proporción al área de recolección del depósito de recolección usado en el sistema de muestreo de la presente invención, a lo largo del cual el analito extraído y/o sus productos de reacción estarán presentes. La composición del electrodo se formula usando reactivos y solventes de grado analítico o electrónico que aseguran que se eviten contaminantes electroquímicos y/u otros contaminantes residuales en la composición final, reduciendo significativamente el ruido de fondo inherente al electrodo resultante. En particular, los reactivos y disolventes

utilizados en la formulación del electrodo se seleccionan para que estén sustancialmente libres de contaminantes electroquímicamente activos (p. ej., antioxidantes), y los disolventes en particular se seleccionan típicamente por su alta volatilidad para reducir tiempos de lavado y curado.

5 La superficie reactiva del electrodo sensor puede estar compuesta de cualquier material conductor de la electricidad, como por ejemplo, metales del grupo del platino (incluidos platino, paladio, rodio, rutenio, osmio e iridio), níquel, cobre y carbono, así como óxidos, dióxidos, combinaciones o aleaciones de los mismos (como se describe en el presente documento).

10 Se puede emplear cualquier sistema de electrodos iontoforéticos adecuado, un sistema ejemplar utiliza un sistema de electrodos de plata/cloruro de plata (Ag/AgCl). Los electrodos iontoforéticos se formulan típicamente utilizando dos criterios de rendimiento: (1) los electrodos pueden funcionar durante períodos prolongados, preferiblemente períodos de hasta 24 horas o más; y (2) los electrodos están formulados para tener una alta pureza electroquímica con el fin de  
 15 también deben ser capaces de pasar una gran cantidad de carga durante la vida útil de los electrodos. Con respecto a la operación por períodos prolongados de tiempo, los electrodos Ag/AgCl son capaces de formar repetidamente una pareja reversible que funciona sin reacciones secundarias electroquímicas no deseadas (lo que podría provocar cambios en el pH y la liberación de hidrógeno y oxígeno debido a la hidrólisis del agua). El electrodo Ag/AgCl está así formulado para soportar ciclos repetidos de paso de corriente en el rango de aproximadamente 0,01 a 1,0 mA por cm<sup>2</sup>  
 20 del área del electrodo. Con respecto a la alta pureza electroquímica, los componentes de Ag/AgCl se dispersan dentro de un aglutinante polimérico adecuado para proporcionar una composición de electrodo que no es susceptible de ataque (por ejemplo, plastificación) por componentes en el depósito de recogida, por ejemplo, la composición de hidrogel. Las composiciones de electrodos también se formulan típicamente utilizando reactivos y solventes de grado analítico o electrónico, y la composición de aglutinante polimérico se selecciona para que esté libre de contaminantes  
 25 electroquímicamente activos que podrían difundirse al biosensor para producir una corriente de fondo.

El sistema de muestreo automático puede extraer transdérmicamente la muestra en el transcurso de un período de tiempo seleccionado mediante iontoforesis inversa. El depósito de recogida comprende un medio iónicamente conductor, preferiblemente el medio de hidrogel descrito anteriormente. Se pone en contacto un primer electrodo de  
 30 iontoforesis con el depósito de recogida (que normalmente está en contacto con una diana, superficie del tejido sujeto), y un segundo electrodo de iontoforesis se pone en contacto con un segundo depósito de recogida en contacto con la superficie del tejido, o algún otro conductor iónico medio en contacto con el tejido. Una fuente de energía proporciona un potencial eléctrico entre los dos electrodos para realizar iontoforesis inversa de una manera conocida en la técnica. Como se discutió anteriormente, el biosensor seleccionado para detectar la presencia, y posiblemente el nivel, del  
 35 analito diana (por ejemplo, glucosa) dentro de un depósito también está en contacto con el depósito. Típicamente, hay dos depósitos de recolección, cada uno de los cuales comprende oxidasa de glucosa, y cada uno en contacto operativo con el electrodo iontoforético y un electrodo sensor. El electrodo iontoforético puede ser un electrodo bimodal que también sirve, de manera no concurrente, como un contraelectrodo para el electrodo sensor (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. N° 5,954,685).

40 En la práctica, se aplica un potencial eléctrico (ya sea corriente continua o una forma de onda más compleja) entre los dos electrodos de iontoforesis, de modo que la corriente fluya desde el primer electrodo a través del primer medio conductor hacia la piel y salga de la piel a través del segundo medio conductor al segundo electrodo. Este flujo de corriente extrae sustancias a través de la piel hacia uno o más depósitos de recolección mediante el proceso de  
 45 iontoforesis inversa o electroosmosis. El potencial eléctrico se puede aplicar como se describe en la Publicación PCT N° WO 96/00110, publicada el 4 de enero de 1996. Típicamente, el potencial eléctrico se alterna entre dos depósitos para proporcionar la extracción de analito en cada depósito de forma alterna (ver, por ejemplo, patentes de EE.UU. N°s 5,771,890, 5,954,685). El analito también se detecta típicamente en cada depósito.

50 Como un ejemplo, para extraer la glucosa, la densidad de corriente eléctrica aplicada en la piel o tejido puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 mA/cm<sup>2</sup>. Para facilitar la extracción de glucosa, se puede aplicar energía eléctrica a los electrodos, y la polaridad de los electrodos se puede alternar, por ejemplo, de modo que cada electrodo sea alternativamente un cátodo o un ánodo. El cambio de polaridad puede ser manual o automático.

55 Cuando se usa un electrodo bimodal (por ejemplo, la patente de EE.UU. N° 5,954,685), durante la fase iontoforética inversa, una fuente de energía proporciona un flujo de corriente al primer electrodo bimodal para facilitar la extracción de la señal química en el depósito. Durante la fase de detección, se usa una fuente de energía separada para proporcionar voltaje al primer electrodo sensor para impulsar la conversión de la señal química retenida en el depósito  
 60 a señal eléctrica en la cara catalítica del electrodo sensor. La fuente de energía separada también mantiene un potencial fijo en el electrodo donde, por ejemplo, el peróxido de hidrógeno se convierte en oxígeno molecular, iones de hidrógeno y electrones, que se compara con el potencial del electrodo de referencia durante la fase de detección. Mientras un electrodo sensor está funcionando en el modo sensor, está conectado eléctricamente al electrodo bimodal adyacente que actúa como un contraelectrodo en donde se consumen los electrones generados en el electrodo  
 65 sensor.

A continuación se muestra un ejemplo de cómo se puede operar un dispositivo de muestreo en un modo de polaridad alterna utilizando electrodos bimodales primero y segundo (Figura 8, 50 y 51) y dos depósitos de recolección (Figura 8, 57 y 58). Cada electrodo bimodal (Figura 7, 40; Figura 8, 50 y 51) cumple dos funciones dependiendo de la fase de la operación: (1) un electrodo electro-osmótico (o electrodo iontoforético) utilizado para extraer el analito eléctricamente de una fuente dentro de un depósito colector que comprende agua y un electrolito, y al área del subconjunto de electrodos; y (2) como un contraelectrodo al primer electrodo sensor en donde el compuesto químico se convierte catalíticamente en la cara del electrodo sensor para producir una señal eléctrica.

La referencia (Figura 8, 54 y 55; Figura 7, 42) y los electrodos de detección (Figura 8, 52 y 53; Figura 7, 41), así como el electrodo bimodal (Figura 8, 50 y 51; Figura 7, 40) están conectados a circuitos de potencióstato estándar durante la detección. En general, las limitaciones prácticas del sistema requieren que el electrodo bimodal no actúe simultáneamente como un electrodo contador y iontoforético.

El funcionamiento general de un sistema de muestreo iontoforético en esta realización es la repetición cíclica de dos fases: (1) una fase iontoforética inversa, seguida de una (2) fase de detección. Durante la fase iontoforética inversa, el primer electrodo bimodal (Figura 8, 50) actúa como un cátodo iontoforético y el segundo electrodo bimodal (Figura 8, 51) actúa como un ánodo iontoforético para completar el circuito. A medida que pasa la corriente iontoforética, el analito se recoge en los depósitos, por ejemplo, un hidrogel (Figura 8, 57 y 58). Al final de la fase iontoforética inversa, la corriente iontoforética se apaga. Durante la fase de detección, en el caso de la glucosa, se aplica un potencial entre el electrodo de referencia (Figura 8, 54) y el electrodo de detección (Figura 8, 52). El electrodo sensor puede comprender una composición de polímero conductor de la presente invención. La señal química reacciona electrocatalíticamente en la cara catalítica del primer electrodo sensor (Figura 8, 52) produciendo una corriente eléctrica, mientras que el primer electrodo bimodal (Figura 8, 50) actúa como un contraelectrodo para completar el circuito eléctrico.

El electrodo sensor (por ejemplo, impreso usando una composición de polímero conductor de la presente invención) puede adaptarse, por ejemplo, para usarse junto con un sistema de depósito de recolección de hidrogel para monitorear los niveles de glucosa en un sujeto a través de la reacción de glucosa recolectada con la enzima oxidasa de glucosa presente en la matriz de hidrogel. Otras aplicaciones se discuten aquí.

El electrodo bimodal está compuesto preferiblemente por Ag/AgCl. La reacción electroquímica que ocurre en la superficie de este electrodo sirve como fuente o sumidero fácil para la corriente eléctrica. Esta propiedad es especialmente importante para la función de iontoforesis del electrodo. Al carecer de esta reacción, la corriente de iontoforesis podría provocar que se produzca la hidrólisis del agua en los electrodos de iontoforesis, causando cambios en el pH y la posible formación de burbujas de gas. Los cambios de pH a pH ácido o básico pueden causar irritación o quemaduras en la piel. La capacidad de un electrodo Ag/AgCl para actuar fácilmente como fuente de corriente de sumidero también es una ventaja para su función de contraelectrodo. Para que una célula electroquímica de tres electrodos funcione correctamente, la capacidad de generación de corriente del contraelectrodo generalmente no debe limitar la velocidad de la reacción en el electrodo sensor. En el caso de un electrodo sensor grande, el contraelectrodo debería ser capaz de generar corrientes proporcionalmente más grandes.

El subconjunto de electrodos se puede operar conectando eléctricamente los electrodos bimodales de modo que cada electrodo sea capaz de funcionar como un electrodo iontoforético y un contraelectrodo junto con los electrodos sensores y electrodos de referencia apropiados.

Un potencióstato es un circuito eléctrico utilizado en mediciones electroquímicas en células electroquímicas de tres electrodos. Se aplica un potencial entre el electrodo de referencia y el electrodo sensor. La corriente generada en el electrodo sensor fluye a través de los circuitos al contraelectrodo (es decir, no fluye corriente a través del electrodo de referencia para alterar su potencial de equilibrio). Se pueden usar dos circuitos de potencióstato independientes para operar los dos biosensores. Para el propósito de la presente invención, la corriente eléctrica medida en el subconjunto de electrodos sensores es la corriente que está correlacionada con una cantidad de señal química correspondiente al analito.

La corriente detectada puede correlacionarse con la concentración de glucosa en sangre del sujeto (por ejemplo, utilizando una técnica estadística o algoritmo o combinación de técnicas) para que el controlador del sistema pueda mostrar la concentración de glucosa en sangre real del sujeto medida por el sistema de muestreo. Dichas técnicas estadísticas pueden formularse como algoritmo(s) e incorporarse en uno o más microprocesadores asociados con el sistema de muestreo. Las aplicaciones ejemplares de procesamiento de señales incluyen, pero no se limitan a, las que se enseñan en las siguientes patentes de EE.UU. N<sup>os</sup> 6,144,869, 6,233,471, 6,180,416.

En un aspecto adicional de la presente invención, el mecanismo de muestreo/detección y la interfaz de usuario se pueden encontrar en componentes separados. Por lo tanto, el sistema de monitoreo puede comprender al menos dos componentes, en los cuales un primer componente comprende un mecanismo de muestreo y un mecanismo de detección que se utilizan para extraer y detectar un analito, por ejemplo, glucosa, y un segundo componente que recibe los datos del analito del primer componente, realiza el procesamiento de datos en los datos del analito para determinar una concentración de analito y luego muestra los datos de concentración de analito. Típicamente, las funciones de

microprocesador (por ejemplo, control de un dispositivo de muestreo, un dispositivo sensor, aspectos del ciclo de medición, métodos computacionales, diferentes aspectos de la manipulación o grabación de datos, etc.) se encuentran en ambos componentes. Alternativamente, los componentes de microprocesamiento pueden estar ubicados en uno u otro de los al menos dos componentes. El segundo componente del sistema de monitoreo puede asumir muchas formas, que incluyen, entre otras, las siguientes: un reloj, un dispositivo con forma de tarjeta de crédito (por ejemplo, una "tarjeta inteligente" o "tarjeta universal" que tiene un microprocesador incorporado como se describe, por ejemplo, en la patentes de EE.UU. Núm. 5,892,661), un dispositivo similar a un buscaperonas, un dispositivo similar a un teléfono celular u otro dispositivo similar que comunica información al usuario de forma visual, audible o cinestésica.

Además, se pueden agregar componentes adicionales al sistema, por ejemplo, se puede emplear un tercer componente que comprende una visualización de valores de analito o una alarma relacionada con la concentración de analito.

En ciertas realizaciones, se incluye una unidad de administración en el sistema. Una unidad de suministro ejemplar es una unidad de suministro de insulina. Las unidades de administración de insulina, tanto implantables como externas, son conocidas en la técnica y se describen, por ejemplo, en los números de patentes de EE.UU. 5,995,860; 5,112,614 y 5,062,841. Preferiblemente, cuando se incluye como un componente de la presente invención, la unidad de administración está en comunicación (p. ej., comunicación similar a un cable o inalámbrica) con el mecanismo de extracción y/o detección de modo que el mecanismo de detección pueda controlar la bomba de insulina y regular la administración de una cantidad adecuada de insulina para el sujeto.

Las ventajas de separar el primer componente (p. ej., incluidas las funciones de biosensor e iontoforesis) del segundo componente (p. ej., incluidas algunas funciones de microprocesador y pantalla) incluyen una mayor flexibilidad, discreción, privacidad y conveniencia para el usuario. Tener una unidad de medición pequeña y liviana permite colocar los dos componentes del sistema en un intervalo más amplio de sitios del cuerpo, por ejemplo, el primer componente puede colocarse en el abdomen o la parte superior del brazo. Esta gama más amplia de opciones de colocación puede mejorar la precisión a través de la selección óptima del sitio de extracción (por ejemplo, el torso en lugar de las extremidades) y una mayor estabilidad de la temperatura (por ejemplo, a través de los efectos aislantes de la ropa). Por lo tanto, el conjunto de recolección y detección podrá colocarse en una mayor variedad de sitios del cuerpo. Del mismo modo, un microprocesador y una unidad de visualización más pequeños y menos molestos (el segundo componente) proporcionan un sistema conveniente y discreto para monitorear los analitos. Las lecturas del biosensor y las señales de control se transmitirán a través de tecnología inalámbrica o de cable entre el conjunto de recolección y detección y la unidad de visualización que podría tomar la forma de un pequeño reloj, un buscaperonas o un dispositivo del tamaño de una tarjeta de crédito. Este sistema también proporciona la capacidad de transmitir un mensaje o señal de alerta durante el uso nocturno, por ejemplo, a un sitio alejado del sujeto que se está monitoreando.

En una realización, los dos componentes del dispositivo pueden estar en comunicación operativa a través de un cable o una conexión similar a un cable. Las comunicaciones operativas entre los componentes pueden ser un enlace inalámbrico, es decir, proporcionado por un "cable virtual", por ejemplo, un enlace de telemetría. Este enlace inalámbrico puede ser unidireccional o bidireccional entre los dos componentes. En el caso de más de dos componentes, los enlaces pueden ser una combinación de cable e inalámbrica.

#### 4. Analitos ejemplares

El analito puede ser una o más sustancias específicas, componentes o combinaciones de los mismos que uno desee detectar y/o medir en un análisis químico, físico, enzimático, óptico o combinaciones de los mismos.

Los analitos que se pueden medir usando los métodos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos, sustratos enzimáticos o productos que indican un estado o condición de enfermedad, otros marcadores de estados o condiciones de enfermedad, drogas de abuso (por ejemplo, etanol, cocaína), agentes terapéuticos y/o farmacológicos (por ejemplo, teofilina, medicamentos contra el VIH, litio, medicamentos antiepilépticos, ciclosporina, quimioterapia), electrolitos, analitos fisiológicos de interés (por ejemplo, urato/ácido úrico, carbonato, calcio, potasio, sodio, cloruro, bicarbonato (CO<sub>2</sub>), glucosa, urea (nitrógeno ureico en sangre), lactato y/o ácido láctico, hidroxibutirato, colesterol, triglicéridos, creatina, creatinina, insulina, hematocrito y hemoglobina), gases en sangre (carbono dióxido, oxígeno, pH), lípidos, metales pesados (p. ej., plomo, cobre) y similares. Los analitos en sistemas no biológicos también pueden evaluarse usando los métodos de la presente invención.

En realizaciones preferidas, el analito es un analito fisiológico de interés, por ejemplo glucosa, o un químico que tiene una acción fisiológica, por ejemplo un fármaco o agente farmacológico.

Para facilitar la detección del analito, se puede disponer una enzima (o enzimas) dentro de uno o más depósitos de recolección. La enzima seleccionada es capaz de catalizar una reacción con el analito extraído en la medida en que se puede detectar un producto de esta reacción, por ejemplo, se puede detectar electroquímicamente a partir de la generación de una corriente cuya corriente es detectable y proporcional a la cantidad de analito que reacciona. En una realización de la presente invención, una enzima adecuada es oxidasa de glucosa, que oxida la glucosa a ácido glucónico y peróxido de hidrógeno. La detección posterior de peróxido de hidrógeno en un electrodo biosensor

apropiado genera dos electrones por molécula de peróxido de hidrógeno creando una corriente que puede ser detectada y relacionada con la cantidad de glucosa que ingresa al dispositivo. La oxidasa de glucosa (GOx) está fácilmente disponible comercialmente y tiene características catalíticas bien conocidas. Sin embargo, otras enzimas también se pueden usar individualmente (para la detección de analitos individuales) o juntas (para la detección de múltiples analitos), siempre que catalicen específicamente una reacción con un analito o sustancia de interés para generar un producto detectable en proporción a la cantidad de analito reaccionado de esta manera.

De manera similar, se pueden usar otros sistemas enzimáticos específicos de analito en la invención, sistemas enzimáticos que operan con las mismas técnicas generales. Por ejemplo, un electrodo biosensor que detecta el peróxido de hidrógeno se puede usar para detectar etanol usando un sistema de enzimas de alcohol oxidasa, o de manera similar ácido úrico con sistema de oxidasa de urato, colesterol con un sistema de oxidasa de colesterol y teofilina con un sistema de oxidasa de xantina.

Además, la enzima oxidasa (utilizada para la detección basada en la peroxidasa de hidrógeno) puede reemplazarse o complementarse con otro sistema redox, por ejemplo, la enzima deshidrogenasa NAD-NADH, que ofrece una ruta separada para detectar analitos adicionales. Los sensores basados en deshidrogenasa pueden usar electrodos de trabajo hechos de oro o carbono (a través de la química mediada). Los ejemplos de analitos adecuados para este tipo de monitorización incluyen, pero no se limitan a, colesterol, etanol, hidroxibutirato, fenilalanina, triglicéridos y urea.

Además, la enzima puede eliminarse y la detección puede depender de la detección electroquímica o potenciométrica directa de un analito. Dichos analitos incluyen, sin limitación, metales pesados (por ejemplo, cobalto, hierro, plomo, níquel, zinc), oxígeno, carbonato/dióxido de carbono, cloruro, fluoruro, litio, pH, potasio, sodio y urea. Además, el sistema de muestreo descrito en el presente documento puede usarse para la monitorización terapéutica de fármacos, por ejemplo, monitorizar fármacos antiepilépticos (p. ej., fenitoína), quimioterapia (p. ej., adriamicina), hiperactividad (p. ej., ritalina) y antirrechazo de órganos (por ejemplo, ciclosporina).

Preferiblemente, un electrodo sensor puede detectar el analito que se ha extraído en uno o más depósitos de recolección cuando está presente a niveles de concentración nominal. Se pueden preparar electrodos biosensores ejemplares adecuados usando las composiciones de polímero conductor de la presente invención.

Un solo sensor puede detectar múltiples analitos y/o productos de reacción de analitos. Por ejemplo, un sensor de platino podría usarse para detectar tirosina y glucosa en una sola muestra. La tirosina se detecta, por ejemplo, por oxidación electroquímica directa a un potencial de electrodo adecuado (por ejemplo, aproximadamente 0,6 V frente a Ag/AgCl). La glucosa se detecta, por ejemplo, usando oxidasa de glucosa y detectando el producto de reacción de peróxido de hidrógeno.

También se pueden emplear diferentes dispositivos de detección y/o sistemas de detección para distinguir entre señales. Por ejemplo, un primer gel que contiene oxidasa de glucosa asociado con un primer sensor de platino puede usarse para la detección de glucosa, mientras que un segundo gel que contiene uricasa asociado con un segundo sensor de platino puede usarse para la detección de urea.

## EXPERIMENTAL

Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se debe tener en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio en peso, la temperatura está en grados centígrados y la presión es igual o cercana a la atmosférica.

### Ejemplo 1

#### Formulación de una tinta catalizadora al 1%

Se preparó una solución de polímero mezclando una parte de poli(estireno-co-metilo metacrilato) (Aldrich, catálogo nº 46.289-6) y tres partes de diacetato de etilenglicol (EGDA). Se mezclaron aproximadamente 22,42 g de la solución de polímero de poliestireno-co-metilo-metacrilato con aproximadamente 46,19 g de EGDA. A la solución de polímero se le añadieron 20,63 g de grafito (Timrex SFG-15, Timcal) y 5,5 g de platino sobre grafito al 5% (Tipo 98199, Johnson-Matthey). La solución se mezcló a mano hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. La tinta se sometió a una mezcla de alto cizallamiento con un molino de triple rodillo. Normalmente se utilizaron tres pases a través del molino. El frasco de tinta se mantuvo rodando sobre un rodillo de frasco para mantener la dispersión de los ingredientes y evitar la sedimentación. Antes de imprimir, se puede agregar EGDA adicional para ajustar la viscosidad para una impresión óptima. La serigrafía de tinta se realizó utilizando una malla de acero inoxidable de malla 180 y una escobilla de goma de 90 durómetros. La formulación de tinta catalizadora al 1% es de 1 parte de Pt a 99 partes de grafito. Con solvente, el porcentaje en peso de Pt en la formulación de tinta catalizadora es de aproximadamente 0,2705%. Después de imprimir y secar, el porcentaje en peso de Pt en el electrodo impreso es aproximadamente 0,85%.

### Ejemplo 2

Comparación de diferentes composiciones

Se comparó el rendimiento de las composiciones que contienen poli(estireno-co-metilo metacrilato) que contienen diferentes cantidades de un catalizador. Las composiciones que tienen 0,6%, 0,3% y 0% del catalizador se prepararon mediante el método del Ejemplo 1 añadiendo una cantidad apropiada de platino sobre grafito. Las composiciones que tienen más del 1% de catalizador (por ejemplo, 1 parte de platino por 99 partes de grafito) se prepararon mediante un método modificado del Ejemplo 1. La concentración total de catalizador se obtuvo agregando Pt/C a un contenido de platino de 1% y luego cantidades variables de negro de platino se agregaron para aumentar la concentración de platino al nivel deseado. Los datos comparativos para formulaciones que tienen concentraciones de Pt totales de 5% a 0% se muestran en la Tabla 1. Los datos para el fondo frente al porcentaje total de platino se representan en la Figura 1A. Los datos para el porcentaje de recuperación representados frente al porcentaje total de platino se muestran en la Figura 1B.

Tabla 1

Total % Pt	24 °C			32 °C		
	BG (nA)	2,5 min recuperación	10 min recuperación	BG (nA)	2,5 min recuperación	7 min recuperación
5	107	42	89	137	75	95
4	117	38	88	141	70	96
3	106	41	87	129	75	97
3	116	39	90	113	66	96
2	125	44	92	130	71	101
1	126	40	91	101	70	101
1	126	45	92	113	86	116
0,6	105	41	92	66	82	114
0,3	69	31	83	61	67	105
0	53	1	5	36	3	5

La Tabla 1 presenta datos relacionados con el rendimiento de formulaciones de tinta hechas con contenido de Pt variable. Los datos en la Tabla 1 se obtuvieron colocando el sensor impreso en contacto con un electrolito de hidrogel y pipeteando una cantidad conocida de una solución de glucosa a la superficie del hidrogel. El hidrogel tenía aproximadamente 7 mil (175 micrones) de espesor y contenía enzima oxidasa de glucosa para oxidar la glucosa, produciendo peróxido de hidrógeno como producto. Se colocó un material absorbente sobre la superficie del hidrogel para facilitar la difusión de la solución de glucosa sobre la superficie del hidrogel. Esta técnica se realizó a dos temperaturas diferentes, 24°C y 32°C.

En este procedimiento, el biosensor fue sesgado, y el fondo se dejó equilibrar durante una hora. Se pipetearon diez microlitros de glucosa 0,2 mM sobre la mecha en la superficie del gel. La corriente del biosensor se midió durante 50 minutos. La corriente se integró en el tiempo. Se calculó el porcentaje de la carga teórica total recuperada en 2,5 minutos y 10 minutos (para la prueba de 24°C) o 2,5 minutos y 7 minutos (para la prueba de 32°C), y se informó como una medida de la sensibilidad del electrodo. Un electrodo de alta sensibilidad exhibirá recuperaciones de alto porcentaje en el punto de tiempo de 2,5 minutos, acercándose al 100% de recuperación en la marca de 7 minutos (para la prueba de 32°C).

En la Tabla 1, la primera columna muestra el porcentaje en peso de platino (en relación con el peso del grafito, por ejemplo, 1% de platino es 1 parte de platino por 99 partes de grafito), la segunda columna muestra la corriente de fondo (BG) medida en nanoamperios realizada a 24°C, la tercera columna muestra la recuperación a los 2,5 minutos realizada a 24°C, la cuarta columna muestra la recuperación a los 10 minutos realizada a 24°C, la quinta columna muestra la corriente de fondo (BG) medida en nanoamperios realizados a 32°C, la sexta columna muestra la recuperación a los 2,5 minutos realizada a 32°C, la séptima columna muestra la recuperación a los 7 minutos realizada a 32°C.

La composición sin catalizador sirvió como control. La tinta libre de platino tiene un fondo más bajo y no tiene sensibilidad al peróxido, como se esperaba. Las composiciones con 5% a 1% de Pt (Pt por ciento en peso del grafito total) tienen un fondo más alto que el control, mientras que las composiciones que tienen menos del 1% de Pt (Pt por ciento en peso del grafito total) tienen fondos intermedios. Sin embargo, la sensibilidad de las composiciones que contienen 5%-0,6% de Pt (porcentaje en peso de Pt del grafito total) es comparable. Estos datos demuestran que al usar poli(estireno-co-metilo metacrilato) como aglutinante polimérico, la concentración de catalizador puede reducirse a 1% o menos y retener una sensibilidad aceptable.

Ejemplo 3

Comparación de dos formulaciones de tinta

5 Se usaron ocho sujetos humanos. Cada sujeto llevaba seis biógrafos GlucoWatch G2 (tres por condición). Se probaron dos condiciones:

- Condición 1: Control (tinta del sensor estándar, hidrogel estándar).
- Condición 2: Tinta del sensor de la presente invención, hidrogel estándar.

10 La formulación de la tinta del sensor de la presente invención se describió anteriormente (por ejemplo, el Ejemplo 1). El sensor de tinta estándar se ha descrito previamente (ver, por ejemplo, EP 0942 278 B 1 o GB 2 335 278 A).

15 La duración del estudio fue de 14 horas, 58 minutos. Se tomaron mediciones de glucosa en sangre de referencia al menos dos veces por hora. Las mediciones de sangre de referencia se tomaron veinte minutos antes de las mediciones correspondientes del biógrafo GlucoWatch para tener en cuenta el tiempo de retraso de veinte minutos entre la medición de glucosa en sangre de referencia (es decir, mediante punción digital) y la obtención de la medición de glucosa correspondiente utilizando el biógrafo GlucoWatch.

20 Los valores promedio de la línea de base se corrigieron con la temperatura con respecto al tiempo de calibración deseado y se calcularon usando cálculos previos determinados por la línea de base. Se hicieron gráficos de las señales integradas de biógrafo GlucoWatch (en unidades de nC) para los sensores A y B en el primer eje y la glucosa en sangre de referencia (en unidades de mg/dl) en el eje x. Los datos se procesaron utilizando mínimos cuadrados ordinarios de regresión lineal para obtener R<sup>2</sup>, pendiente y la intersección.

25 Los resultados de este experimento compararon el rendimiento de los sistemas de monitoreo de analitos que emplean sensores estándar y sensores impresos con una formulación de tinta de la presente invención. La siguiente Tabla 2 resume los resultados.

Tabla 2

Condición	R <sup>2</sup>	Menor pendiente de cuadrados (nC/(mg/dL))	Menor pendiente de interceptación (nC)
	Sensor A+B	Sensor A+B	Sensor A+B
Control (Sensor estándar, hidrogel estándar)	0,62	201	-4.176
Tinta de sensor de la presente invención, hidrogel estándar.	0,55	224	-2.939

40 La sensibilidad fue mayor para el sensor usando una formulación de tinta de la presente invención; la tinta del sensor de la presente invención/condición de hidrogel estándar mostró mayor sensibilidad que el control. La mayor sensibilidad de la formulación de tinta de la presente invención sugiere que la formulación de tinta de sensor de la presente invención influye positivamente en el rendimiento.

45 Además, el número de saltos (véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. Nº 6,233,471) durante la monitorización se evaluó para las dos condiciones descritas anteriormente.

Tabla 3

Condición	Lecturas totales que fueron saltadas
Control (Sensor estándar, hidrogel estándar)	30%
Tinta de sensor de la presente invención, hidrogel estándar.	22%

55 Estos resultados demuestran una sensibilidad mejorada de un dispositivo de monitoreo de analito cuando el dispositivo emplea sensores creados usando la formulación de tinta de la presente invención.

Ejemplo 4

60 Uso de los sensores de la presente invención para rastrear glucosa en un sujeto con diabetes

65 En un estudio separado, en condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 3, se utilizaron sensores que incorporan una formulación de tinta de la presente invención (descrita en el Ejemplo 1) en el biógrafo GlucoWatch para controlar los niveles de glucosa en un sujeto con diabetes. Las gráficas de las lecturas del biógrafo GlucoWatch (diamantes) y las mediciones de glucosa en sangre tomadas por un método estándar de punción digital ("x") representadas en relación con el tiempo transcurrido se presentan en la Figura 6. Los resultados presentados en la Figura 6 ilustran que

los sensores que incorporan una formulación de tinta de la presente invención proporcionan un buen seguimiento de la glucosa en sangre en un sujeto con diabetes en el transcurso del estudio.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición de polímero conductor que comprende:
- 5            0,01% a 5% en peso, basado en el peso total de la composición seca, de un catalizador de metal de transición seleccionado del grupo que consiste en platino, paladio y rodio; un grafito conductor de electricidad seleccionado del grupo que consiste en grafito sintético, grafito pirolítico y grafito natural; y un copolímero de estireno no sustituido y metacrilato de metilo.
- 10           2. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición comprende 0,1% a 2% en peso del catalizador de metal de transición, 50% a 75% del grafito eléctricamente conductor y 15% a 25% del copolímero, basado en el peso total de la composición seca.
- 15           3. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el catalizador es platino.
4. La composición de la reivindicación 3, en la que el platino está en carbono.
5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el copolímero se obtiene copolimerizando una mezcla de estireno no sustituido y metacrilato de metilo, y el estireno no sustituido está presente en una cantidad entre 10% y 90% en peso de la mezcla de reacción de estireno no sustituido y metacrilato de metilo.
- 20           6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el copolímero se obtiene copolimerizando una mezcla de estireno no sustituido y metacrilato de metilo, y el estireno no sustituido está presente en una cantidad entre 40% y 80% en peso de la mezcla de reacción de estireno no sustituido y metacrilato de metilo.
- 25           7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende adicionalmente un disolvente orgánico.
8. La composición de la reivindicación 7, en la que el disolvente orgánico es diacetato de etilenglicol.
- 30           9. La composición de la reivindicación 7 u 8, en la que la composición comprende del 0,003% al 1,6% del catalizador de metal de transición, del 15% al 25% del grafito conductor de electricidad, del 4% al 8% de polímero y del 50% a 80% del disolvente, basado en el peso total de la composición, incluido el disolvente.
- 35           10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en la que el metal de transición es platino.
11. La composición de la reivindicación 10, en la que la composición comprende 0,03% a 1% de platino, en base al peso total del disolvente, el grafito eléctricamente conductor, el catalizador de metal de transición y el polímero.
- 40           12. Un método para producir la composición de polímero conductor de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, comprendiendo el método:
- mezclar el catalizador de metal de transición, el grafito conductor de electricidad, el copolímero y un disolvente para obtener una mezcla homogénea, y
- 45            eliminar el solvente.
13. Un electrodo, comprendiendo el electrodo la composición de polímero conductor de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 sobre un sustrato no conductor.
- 50           14. Un electrodo bimodal que comprende el electrodo de la reivindicación 13 y un electrodo Ag/AgCl.
15. Un método para fabricar el electrodo de la reivindicación 14, comprendiendo el método:
- mezclar el catalizador de metal de transición, el grafito conductor de electricidad, el copolímero y un disolvente para obtener una mezcla homogénea, depositando la mezcla homogénea en un sustrato no conductor y retirando el solvente.
- 55           16. Un método de hacer un electrodo, comprendiendo el método:
- depositar la composición de la reivindicación 7 o reivindicación 8 en un sustrato no conductor y retirar el solvente.
- 60
- 65

Figura 1A

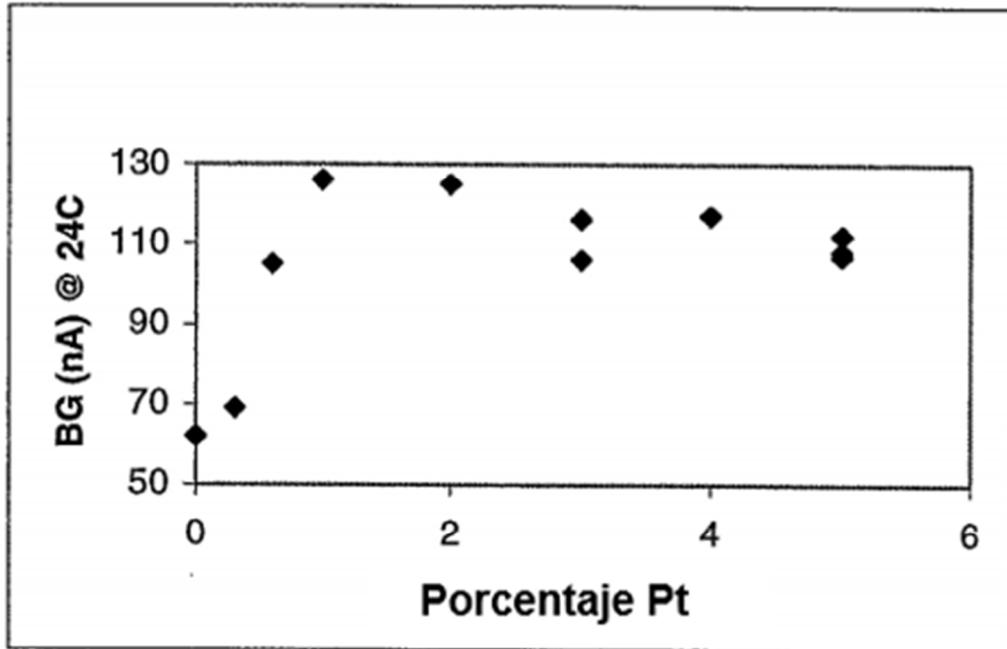
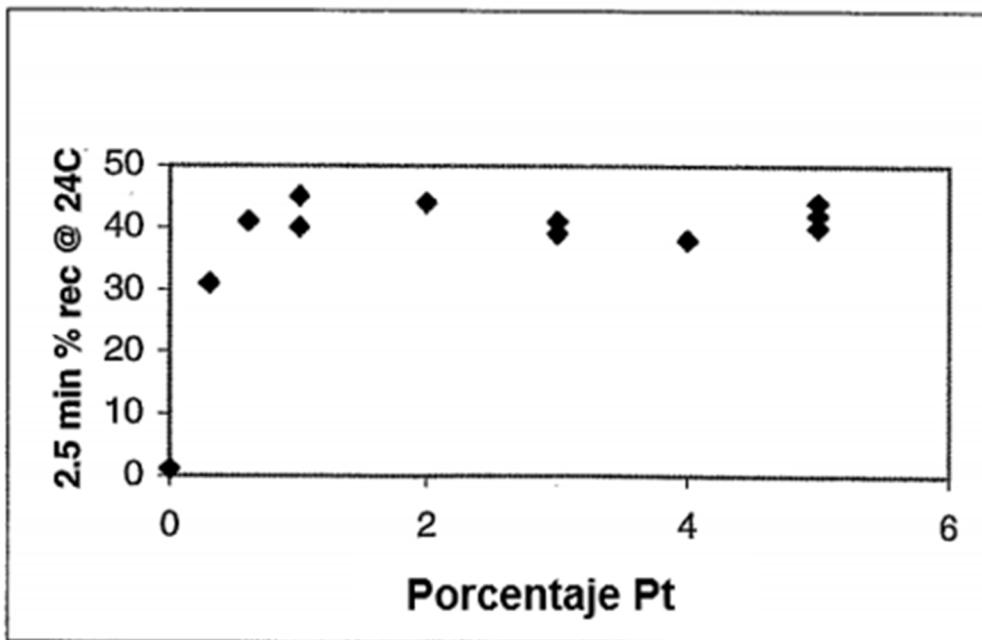


Figura 1B



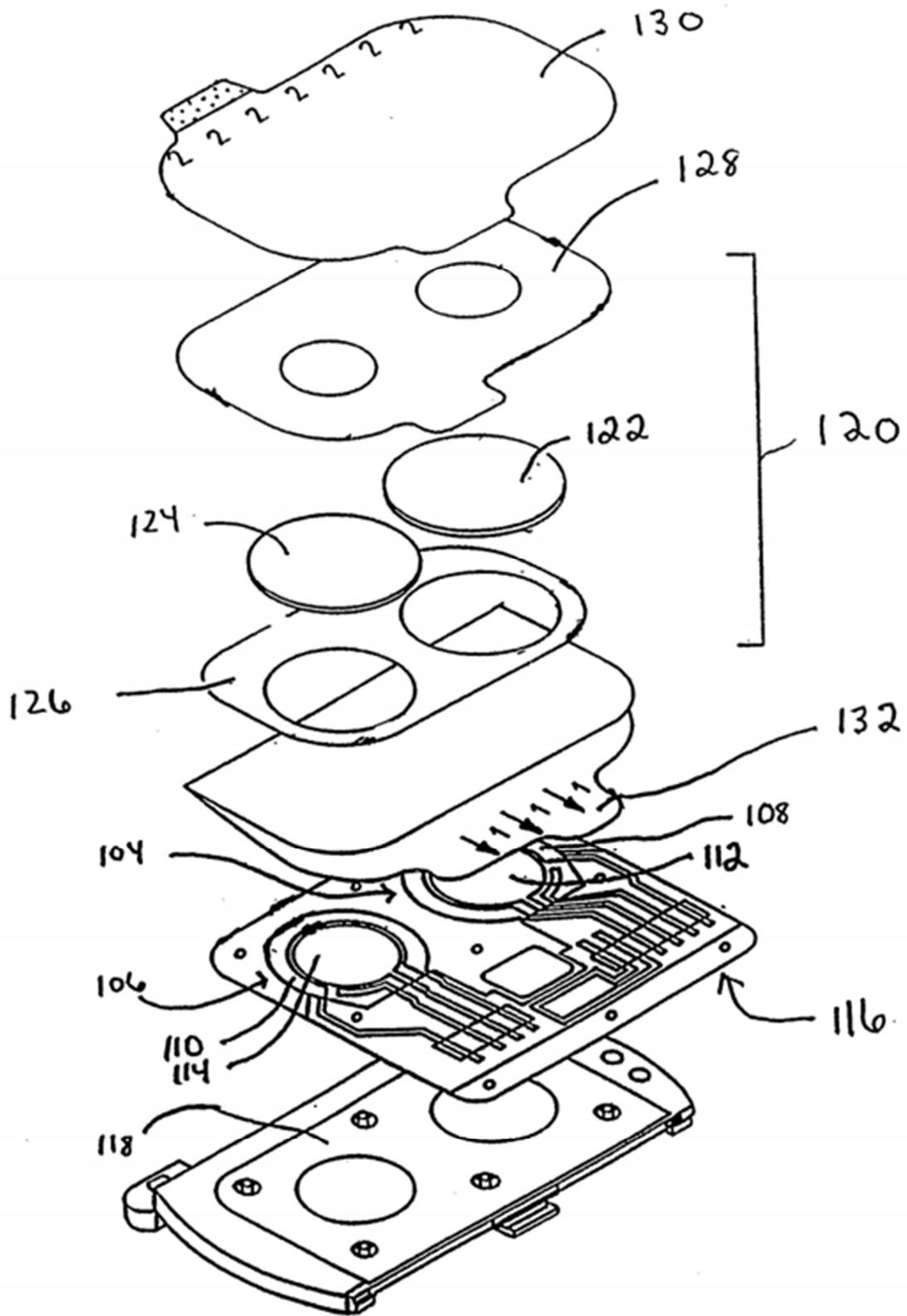


Figura 2

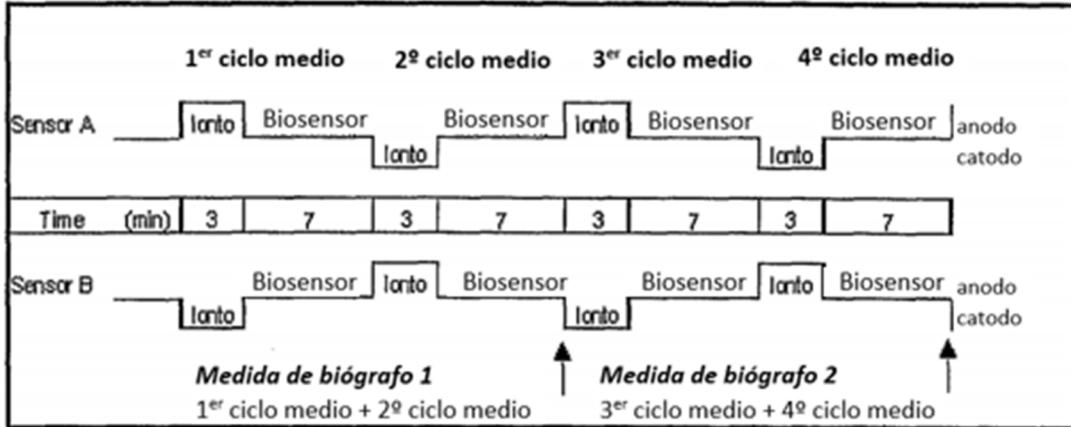


Figura 3

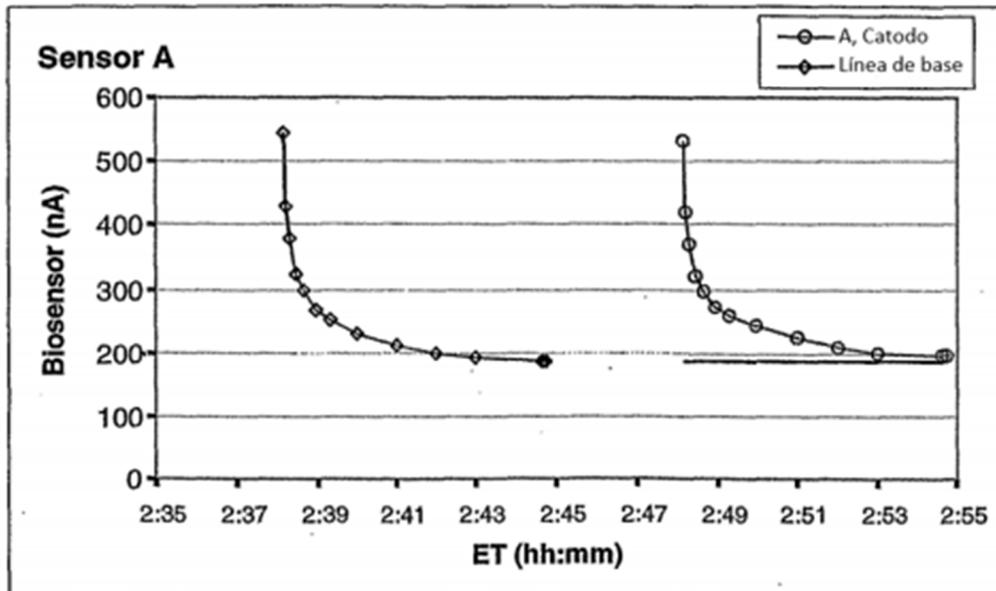


Figura 4

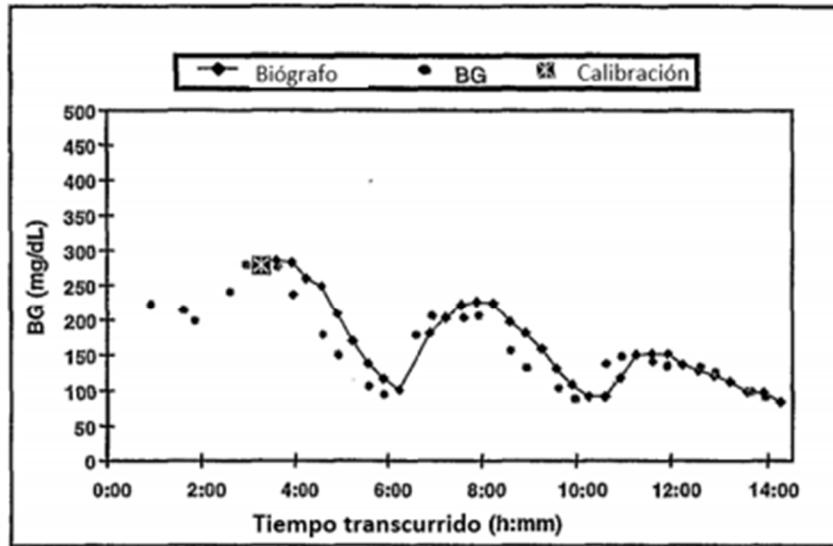


Figura 5

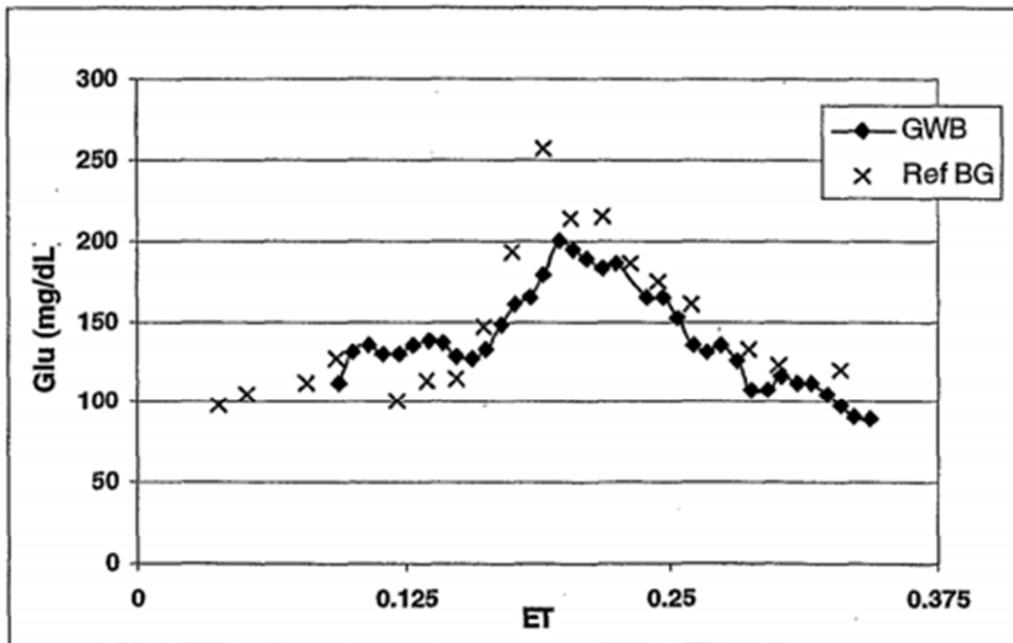


Figura 6

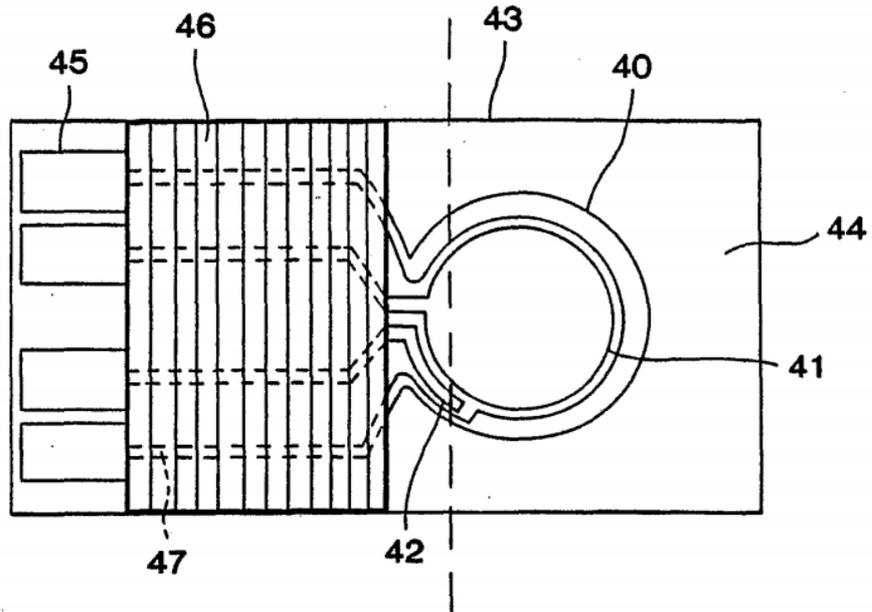


FIG. 7

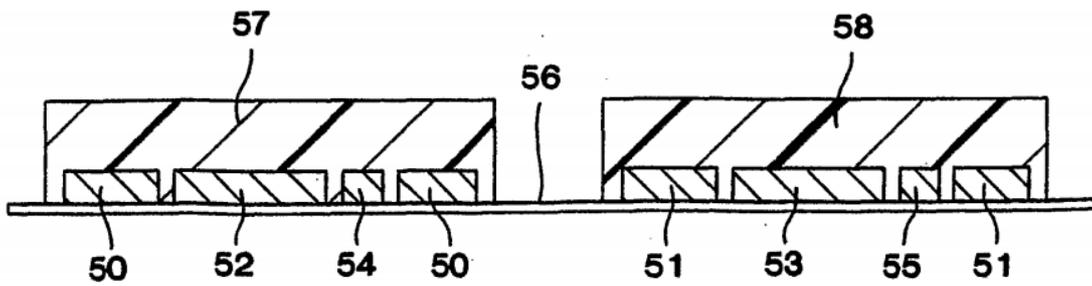


FIG. 8