



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 637**

51 Int. Cl.:  
**G01N 33/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06849895 .5**

96 Fecha de presentación : **16.11.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1960771**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2008**

54 Título: **Sensores.**

30 Prioridad: **17.11.2005 US 282001**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.04.2011**

73 Titular/es: **ABBOTT DIABETES CARE Inc.**  
**1360 Souyh Loop Road**  
**Alameda, California 94502, US**

72 Inventor/es: **Wang, Yi y**  
**Scott, Steve**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 357 637 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

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se utilizan comúnmente sensores analíticos, por ejemplo, tiras reactivas, para determinar la presencia y concentración de un analito en un fluido biológico. Tales sensores se pueden utilizar, por ejemplo, para supervisar los niveles de glucosa en sangre de los diabéticos.

Cuando se utilizan sensores de analitos, se crea una abertura en la piel (por ejemplo, cortando la piel) para producir un flujo de fluido biológico desde la zona. Al menos una parte de dicho fluido biológico se pone en contacto con un sensor en el que se determina a continuación la concentración de analito en el fluido. Específicamente, se produce una abertura en la piel y un orificio (es decir, una abertura de la muestra) del sensor se pone en contacto con el fluido biológico, extraído mediante presión, para que el fluido entre en contacto con la cámara de muestras del sensor en el que se produce el ensayo. La cámara de muestras está en comunicación de fluido con la abertura de la muestra.

Situar la abertura de la muestra y hacerla contactar con fluido biológico no carece de dificultad y llega a ser un problema incluso mayor cuando se disminuye el tamaño de las cámaras de muestras para disminuir, por ejemplo, los volúmenes de las muestras, disminuir el tiempo de ensayo, etc. Las aberturas de las muestras de los sensores usuales están situadas en la parte superior ("llenado superior"), en el extremo delantero centrado ("llenado delantero") o en un lado ("llenado lateral") de los sensores, lo que hace difícil que un usuario sitúe y entre en contacto con el fluido biológico. Los usuarios de tales dispositivos pueden tener problemas visuales y/o de destreza, por ejemplo, resultantes de un estado de enfermedad subyacente, tal como diabetes, agravando además la dificultad para situar la abertura de la muestra y situarse cerca de un lugar de fluido biológico.

La incapacidad para situar fácilmente la abertura de la muestra y hacer contactar apropiadamente la muestra a ensayar con dicha abertura puede que sencillamente no sea una pequeña molestia, sino que puede tener serias consecuencias. Por ejemplo, en algunos intentos de situar la abertura de la muestra, la muestra puede estar extendida sobre las superficies del sensor, resultando difícil manipular el sensor.

La extensión de la muestra y otros factores asociados con la incapacidad para situar fácilmente la abertura de la muestra pueden tener asimismo otras consecuencias serias. Por ejemplo, lo anterior puede reducir el volumen de muestra disponible para el ensayo, de manera que puede que no haya una cantidad suficiente de muestra. Un ensayo puede que no empiece y/o se pueden presentar resultados de ensayo erróneos si está presente un volumen de muestra insuficiente en la cámara de muestras. Los volúmenes insuficientes de muestras en la cámara de muestras pueden requerir que el usuario "exprima" el lugar originalmente cortado en un intento de obtener más muestra o cortar un lugar adicional. El usuario puede asociar ambas opciones con un dolor significativo y, por lo tanto, puede elegir en cambio renunciar al ensayo. La renuncia al ensayo puede tener serias implicaciones para la salud debido a que, por ejemplo, es deseable que un diabético se haga ensayos de los niveles de glucosa muchas veces al día para controlar suficientemente la diabetes.

Se han hecho intentos para tratar las circunstancias anteriormente descritas. Por ejemplo, se ha desarrollado una tira reactiva que tiene una entrada de canal cónica en el centro del extremo delantero de dicha tira, pero no se han tratado adecuadamente los problemas y se añade complejidad al proceso de fabricación. Lamos et al. (US 2002/053523 A1) describen un sensor de pequeño volumen para determinar la concentración de un analito en un fluido biológico y unos métodos para fabricar el mismo. El sensor incluye asimismo una cámara de muestras para mantener la muestra en contacto electrolítico con el electrodo de trabajo. El electrodo de trabajo está dirigido hacia un contraelectrodo, formando una zona de medición dentro de la cámara de muestras, entre los dos electrodos, que está dimensionada para contener un pequeño volumen de muestra. El sensor descrito en Lamos et al. está configurado para un llenado lateral o un llenado por una punta. Huang et al. (US 2002/100685 A1) describen un biosensor que tiene múltiples lugares de muestreo y en el que la muestra se puede introducir en el biosensor en más de una dirección, y las demandas de muestra pueden ser tan bajas como 5 µl. El sensor descrito en Huang et al. está configurado para un llenado lateral o un llenado por una punta. Cai et al. (US 2003/196894 A1) describen un sensor desechable para recibir una muestra fluida de menos de 1 µl. El sensor descrito por Cai et al. está configurado para un llenado por una punta.

En consecuencia, ya que los sensores de analitos continúan siendo importantes en la atención sanitaria, sigue existiendo un interés en los dispositivos y métodos que realizan el ensayo más fácil, incluyendo los dispositivos y métodos de ensayo que permiten que un usuario haga contactar fácilmente una muestra que contiene analitos con la cámara de muestras del sensor. Son de interés particular los sensores de analitos y los métodos de ensayo de analitos que son fáciles y eficaces económicamente de fabricar y son sencillos de utilizar, particularmente para usuarios con impedimentos visuales y/o de destreza.

**SUMARIO DE LA INVENCION**

La presente invención proporciona dispositivos y métodos para ensayar analitos, tal como la determinación de la concentración de analitos en una muestra de fluido biológico. Las realizaciones de la presente invención incluyen sensores de analitos de llenado por las esquinas, por ejemplo, sensores de glucosa de llenado por las esquinas. Se proporcionan  
5  
asimismo sensores adaptados para minimizar la distancia entre una cámara de muestras del sensor y un borde periférico del mismo, un borde de admisión de muestras del sensor.

Las realizaciones de los presentes dispositivos incluyen sensores de analitos que tienen dos o más bordes que se cruzan y una entrada de la cámara de muestras situada alrededor de una intersección de los bordes. En ciertas realizaciones, un sensor puede incluir primer y segundo bordes laterales enfrentados y tercer y cuarto bordes laterales enfrentados (por  
10  
ejemplo, en forma de un rectángulo), y una abertura de admisión de muestras situada alrededor de una intersección de dos bordes cualesquiera del sensor. Las realizaciones del presente dispositivo incluyen un sensor de analitos para determinar la concentración de un analito en una muestra de fluido biológico, comprendiendo el sensor un electrodo de trabajo y un contraelectrodo; una primera esquina en la intersección de un primer borde lateral y un borde distal y una segunda esquina en la intersección de un segundo borde lateral y el borde distal; y al menos una cámara de muestras para recibir fluido  
15  
biológico, en el que la cámara de muestras incluye al menos una parte de los electrodos de trabajo y los contraelectrodos y la cámara de muestras comprende dos entradas; una primera entrada situada en la primera esquina y una segunda entrada situada en la segunda esquina, en el que la cámara de muestras está adaptada para recibir el fluido biológico al hacer contactar la primera esquina o la segunda esquina del sensor con el fluido biológico.

Los aspectos de los sensores de la presente invención incluyen sensores ópticos y electroquímicos. En muchas realizaciones, los sensores son sensores de pequeño volumen. Los sensores de pequeño volumen incluyen sensores adaptados para determinar la concentración de analitos en una muestra que tiene un volumen de aproximadamente 1 microlitro o menos.  
20

Se proporcionan asimismo métodos para determinar la concentración de analitos en una muestra de fluido biológico, en la que las realizaciones de los presentes métodos incluyen aplicar una muestra que contiene analitos a un sensor de analitos de llenado por las esquinas haciendo contactar una abertura de admisión de muestras situada alrededor de una esquina del sensor con la muestra, y determinar la concentración de un analito en la muestra.  
25

Las realizaciones de los presentes métodos incluyen asimismo hacer contactar con la muestra una intersección de los bordes de un sensor de analitos, y determinar la concentración de un analito en la muestra. Una realización del presente método incluye conectar de manera operativa el sensor de analitos con un medidor; aplicar, después de conectar el sensor al medidor, una muestra que contiene analitos al sensor haciendo contactar la primera o la segunda esquina del sensor con la muestra; y determinar la concentración de un analito en la muestra.  
30

Se proporcionan asimismo sistemas y kits.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La figura 1A muestra una realización esquemática, a título de ejemplo, de un sensor de analitos según la presente invención; la figura 1B muestra una vista, a escala ampliada, de una parte del sensor de la figura 1A.  
35

Las figuras 2A, 2B y 2C muestran realizaciones esquemáticas, a título de ejemplo, de sensores de analitos según la presente invención, en las que la figura 2A muestra un sensor que tiene una cámara de muestras sustancialmente paralela al borde delantero del sensor, la figura 2B muestra un sensor que tiene una cámara de muestras sustancialmente perpendicular al borde delantero del sensor y la figura 2C muestra otro sensor que tiene una cámara de muestras sustancialmente paralela al borde delantero del sensor.  
40

La figura 3 muestra una vista desde arriba de una realización esquemática, a título de ejemplo, de un sensor de analitos según la presente invención, que tiene una anchura sustancialmente constante.

La figura 4 muestra una vista desde arriba de una realización esquemática, a título de ejemplo, de un sensor de analitos según la presente invención, que tiene una anchura variable.

La figura 5 muestra una vista desde arriba de otra realización esquemática, a título de ejemplo, de un sensor de analitos según la presente invención, que tiene una anchura variable y que tiene entrantes.  
45

La figura 6 muestra una vista desde arriba de otra realización esquemática, a título de ejemplo, de un sensor de analitos según la presente invención, que tiene una anchura variable.

La figura 7 muestra una vista en perspectiva del sensor de analitos de la figura 3.

La figura 8 muestra una realización esquemática, a título de ejemplo, de un sensor de analitos según la presente invención, en la que los sustratos y la capa separadora son todos de longitudes diferentes.

La figura 9 muestra una vista en despiece ordenado de una realización esquemática, a título de ejemplo, de un sensor de analitos según la presente invención, que tiene electrodos separados, orientados en oposición.

- 5 La figura 10 muestra una vista en despiece ordenado de una realización esquemática, a título de ejemplo, de un sensor de analitos según la presente invención, que tiene electrodos coplanarios.

Para facilitar la comprensión, se han utilizado idénticos números de referencia, cuando haya sido factible, para designar los mismos elementos que son comunes a las diferentes figuras. Las figuras mostradas en esta memoria no están necesariamente dibujados a escala, habiéndose exagerado por claridad algunos componentes y características.

## 10 DEFINICIONES

En toda la presente solicitud, a menos que se insinúe lo contrario, los siguientes términos hacen referencia a las características indicadas.

Cuando dos elementos están “asociados” entre sí, están dispuestos de tal modo que es evidente que uno está relacionado con el otro, tal como en el caso en el que uno hace referencia al otro.

- 15 Un “fluido biológico”, un “fluido fisiológico” o un “fluido corporal”, o variaciones de los mismos, es cualquier fluido corporal en el que se puede medir un analito, por ejemplo, sangre, fluido intersticial, fluido dérmico, sudor, lágrimas y orina. “Sangre” incluye la sangre completa y sus componentes libres de células, tales como plasma y suero.

- 20 “Comunicación”, “transmisión” y similar, de información hace referencia al transporte de datos que representan información como señales eléctricas u ópticas por un canal de comunicación adecuado (por ejemplo, una red privada o pública, alámbrica, fibra óptica, radio inalámbrica o satélite, o de otro modo). Cualquier comunicación o transmisión puede ser entre dispositivos que son locales o están alejados entre sí.

- 25 Un “ordenador”, un “procesador” o una “unidad de procesamiento” se utiliza de modo intercambiable y cada uno hace referencia a cualquier combinación de hardware o de hardware/software que puede controlar componentes, según se requiera, para ejecutar las etapas enumeradas. Por ejemplo, un ordenador, un procesador o una unidad procesadora incluye un microprocesador digital de uso general programado de manera adecuada para realizar todas las etapas requeridas del mismo, o cualquier combinación de hardware o de hardware/software que realizará dichas etapas o etapas equivalentes. La programación se puede conseguir, por ejemplo, desde un soporte legible por ordenador que lleva el código necesario de programa (tal como un soporte portátil de almacenamiento) o por comunicación desde una posición alejada (tal como a través de un canal de comunicación).

- 30 Un “contraelectrodo” hace referencia a un electrodo, utilizado junto con un electrodo de trabajo, a través del que pasa una corriente electroquímica igual en magnitud y opuesta en signo a la corriente que ha pasado a través del electrodo de trabajo. El término “contraelectrodo” se supone que incluye contraelectrodos que funcionan asimismo como electrodos de referencia (es decir, un contraelectrodo/electrodo de referencia) a menos que la descripción disponga que un “contraelectrodo” excluye una referencia o un contraelectrodo/electrodo de referencia.

- 35 Un “sensor electroquímico” o una “tira detectora electroquímica”, y variaciones de los mismos, es un dispositivo configurado para detectar la presencia de un analito y/o medir su concentración a través de reacciones electroquímicas de oxidación y reducción. Dichas reacciones se traducen en una señal eléctrica que puede estar correlacionada con una cantidad o concentración de analito.

- 40 “Electrolisis” es el proceso de electrooxidación o electrorreducción de un compuesto directamente en un electrodo o a través de uno o más agentes de transferencia de electrones (por ejemplo, mediadores redox (reducción-oxidación) y/o enzimas).

Un “agente de transferencia de electrones” es una molécula que transporta electrones entre un mediador redox y el analito o entre el electrodo de trabajo y el analito. Un agente de transferencia de electrones se puede utilizar en combinación con un mediador redox.

- 45 La expresión “electrodos enfrentados” o “electrodos opuestos” hace referencia a una configuración de los electrodos de trabajo y los contraelectrodos en la que la superficie de trabajo del electrodo de trabajo está dispuesta en oposición aproximada a una superficie del contraelectrodo.

“Enviar” un elemento hace referencia a cualquier medio para llevar dicho elemento desde una posición hasta la siguiente, bien transportando físicamente dicho elemento o utilizando otros métodos conocidos (cuando sea posible), e incluye, al

menos en el caso de datos, transportar físicamente un medio que porta los datos o comunicar los datos por un canal de comunicación (incluyendo uno eléctrico, óptico o inalámbrico).

Un “electrodo indicador” incluye uno o más electrodos que detectan el llenado parcial o completo de una cámara de muestras y/o una zona de medición.

5 Una “capa” incluye una o más capas.

Los elementos de datos están “unidos” entre sí en una memoria cuando una misma entrada de datos (por ejemplo, un nombre de fichero o nombre de directorio o término de búsqueda) recupera dichos elementos (en un mismo fichero o no) o una entrada de uno o más de los elementos unidos recupera uno o más de los otros.

“Puede” hace referencia a opcionalmente.

10 La “zona de medición” se define en esta memoria como una zona de la cámara de muestras dimensionada para contener solamente la parte de la muestra que se ha de interrogar durante un ensayo de analitos.

15 Una “memoria” o una “unidad de memoria” hace referencia a cualquier dispositivo que pueda almacenar información para su recuperación como señales mediante un procesador, y puede incluir dispositivos magnéticos u ópticos (tales como un disco duro, un disco flexible, un CD o un DVD), o dispositivos de memoria de estado sólido (tales como una RAM volátil o no volátil). Una memoria o una unidad de memoria puede tener más de un dispositivo de memoria física del mismo tipo o de tipos diferentes (por ejemplo, una memoria puede tener múltiples dispositivos de memoria tales como múltiples discos duros o múltiples dispositivos de memoria de estado sólido o alguna combinación de discos duros y dispositivos de memoria de estado sólido).

20 Un compuesto “no difusible”, “no lixiviable” o “no liberable” es un compuesto que no se difunde sustancialmente desde la superficie de trabajo del electrodo de trabajo durante la duración del ensayo de analitos.

Un compuesto “difusible”, “lixiviable” o “liberable” es un compuesto que se difunde sustancialmente desde la superficie de trabajo del electrodo de trabajo durante la duración del ensayo de analitos.

25 La expresión “electrodos planos” o “electrodos coplanarios” hace referencia a una configuración de los electrodos de trabajo y los contraelectrodos en la que la superficie de trabajo del electrodo de trabajo está dispuesta al menos aproximadamente plana con una superficie del contraelectrodo. Los “electrodos planos” o los “electrodos coplanarios” están situados típicamente sobre el mismo sustrato.

“Leer” señales de datos procedentes de un sensor hace referencia a la detección de la señal de datos (tales como mediante un detector o medidor) procedente del sensor. Estos datos se pueden guardar en una memoria (bien para plazos relativamente cortos o más largos).

30 “Recibir” algo significa que se obtiene por cualquier medio posible, tal como la entrega de un elemento físico. Cuando se recibe información, se puede obtener como datos que resultan de una transmisión (tales como mediante señales eléctricas u ópticas por cualquier canal de comunicación de un tipo mencionado en esta memoria descriptiva), o se puede obtener como señales eléctricas u ópticas procedentes de la lectura de algún otro medio (tal como un dispositivo de almacenamiento magnético, óptico o de estado sólido) que porta la información. No obstante, cuando se recibe información procedente de una comunicación, se recibe como resultado de una transmisión de dicha información desde cualquier lugar (local o alejado).

Un “mediador redox” es un agente para transportar electrones entre el analito y el electrodo de trabajo, directamente o a través de un agente de transferencia de electrones.

40 Un “electrodo de referencia” incluye un electrodo de referencia que funciona asimismo como un contraelectrodo (es decir, un contraelectrodo/electrodo de referencia) a menos que la descripción disponga que un “electrodo de referencia” excluye un contraelectrodo/electrodo de referencia.

45 Cuando se indica que un elemento está “alejado” de otro, se hace referencia a ello como que los dos elementos están al menos en edificios diferentes, y pueden estar separados al menos una milla, diez millas, o al menos cien millas. Cuando se indica que elementos diferentes son “locales” entre sí, los mismos no están alejados entre sí (por ejemplo, pueden estar en el mismo edificio o la misma habitación de un edificio).

Un “electrodo de trabajo” es un electrodo en el que el analito es electrooxidado o electrorreducido con o sin la ayuda de un mediador redox.

Una "superficie de trabajo" es la parte de un electrodo de trabajo que está cubierta con un mediador redox no lixiviable y expuesta a la muestra o, si el mediador redox es difusible, una "superficie de trabajo" es la parte del electrodo de trabajo que está expuesta a la muestra.

5 Se apreciará asimismo que en toda la presente solicitud, palabras tales como "cubierta", "base", "delantero", "posterior", "arriba", "superior" e "inferior" se utilizan solamente en un sentido relativo.

Cuando se hace referencia a dos o más elementos (por ejemplo, elementos o procedimientos) mediante un "o" alternativo, esto indica que podrían estar presentes separadamente o que podría estar presente cualquier combinación de los mismos, juntos, excepto cuando la presencia de uno excluye necesariamente al otro o a los otros.

10 Cualquier método enumerado se puede llevar a cabo en el orden de sucesos enumerados o en cualquier otro orden que sea lógicamente posible. La referencia a un elemento singular incluye la posibilidad de que estén presentes una pluralidad de un mismo artículo.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES DE LA INVENCION

15 Antes de describir la presente invención, se debe comprender que la misma no está limitada a las realizaciones particulares descritas, que como tales pueden, por supuesto, variar. Asimismo, se debe comprender que la terminología utilizada en esta memoria es con el fin de describir solamente realizaciones particulares, y no está destinada a ser limitativa, ya que el alcance de la presente invención sólo estará limitado por las reivindicaciones adjuntas.

20 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se comprende que cada valor intermedio, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior a menos que el contexto imponga claramente otra cosa, entre el límite superior e inferior de dicho intervalo y cualquier otro valor indicado o intermedio en dicho intervalo indicado, está comprendido dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden estar incluidos independientemente en los intervalos más pequeños comprendidos asimismo dentro de la invención, sometidos a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo indicado. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen cualquiera o ambos de dichos límites incluidos están incluidos asimismo en la invención.

25 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en esta memoria tienen el mismo significado que el comprendido comúnmente por el experto medio en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque cualquier método y material similares o equivalentes a los descritos en esta memoria se pueden utilizar asimismo en la puesta en práctica o el ensayo de la presente invención, se describen a continuación los métodos y materiales preferentes.

Se debe señalar que, como se usa en esta memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "uno" y "el" incluyen los referentes en plural, a menos que el contexto imponga claramente otra cosa.

30 Las publicaciones citadas en esta memoria se proporcionan exclusivamente por su descripción antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en esta memoria se ha de interpretar como un reconocimiento de que la presente invención no puede preceder a dicha publicación en virtud de una invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales que es posible que tengan que ser confirmadas de modo independiente.

35 Como será evidente para los expertos en la técnica tras la lectura de esta descripción, cada una de las realizaciones individuales descritas e ilustradas en esta memoria tiene componentes y características discretos que se pueden separar de las características de cualquiera de las diversas realizaciones distintas o combinar fácilmente con las mismas sin salirse del alcance de la presente invención.

### DISPOSITIVOS

40 Como se ha resumido anteriormente, las realizaciones de la presente invención incluyen sensores de analitos de llenado por las esquinas. Mediante ello, se da a entender sensores que están adaptados para permitir que un usuario llene la cámara de muestras (área de ensayo) del sensor con la muestra al hacer contactar una esquina del sensor con un volumen de muestra. Como se ha mencionado anteriormente, el llenado de muestra de un sensor en una esquina del mismo no es posible con sensores usuales que están configurados para un llenado por un extremo, un llenado superior o un llenado lateral.

45 Los sensores de la presente invención pueden estar adaptados para determinar una amplia gama de analitos, en los que la glucosa se utiliza principalmente en esta memoria solamente para objetivos a título de ejemplo, y no está destinada, de modo alguno, a limitar el alcance de la invención. Los analitos adicionales incluyen, por ejemplo, acetilcolina, amilasa, bilirrubina, colesterol, coriogonadotropina, creatina-cinasa (por ejemplo, CK-MB), creatina, DNA, fructosamina, glucosa, glutamina, hormonas del crecimiento, hormonas, acetonas, lactato, peróxido, antígeno prostático específico, protrombina,

RNA, hormona estimulante del tiroides y troponina. Se puede determinar asimismo la concentración de medicamentos, tales como, por ejemplo, antibióticos (tales como, gentamicina, vancomicina, y similar), digitoxina, digoxina, drogas, teofilina y warfarina.

5 Los sensores se describen principalmente como sensores electroquímicos solamente para objetivos a título de ejemplo, en los que tal descripción no está destinada, de modo alguno, a limitar el alcance de la invención. Se debe comprender que los sensores pueden ser distintos de los sensores eléctricos, por ejemplo, sensores ópticos.

10 Como se muestra en las figuras 1A y 1B, en las que la figura 1B es una vista, a escala ampliada, de una parte de la figura 1A, una esquina de un sensor 10 se pone en contacto con una muestra fluida F presente sobre una superficie S, tal como la superficie de la piel (véanse asimismo, por ejemplo, las figuras 2A, 2B y 2C). Una entrada 32 a la cámara de muestras 30 está situada en una esquina del sensor o sustancialmente cerca de la misma, de manera que tocando la esquina para la muestra fluida se introduce muestra en la cámara de muestras 30 a través de una entrada 32. Como se describe con mayor detalle a continuación, al menos una parte de uno o más electrodos de determinación de analitos están presentes en la cámara de muestras. En esta realización, el ángulo  $\alpha$  formado por el sensor 10 y la superficie S varía desde aproximadamente  $0^\circ$  hasta aproximadamente  $90^\circ$ , por ejemplo, desde aproximadamente  $30^\circ$  hasta aproximadamente  $60^\circ$ .

15 Según realizaciones de la presente invención, una entrada, es decir, una abertura a la cámara de muestras está situada alrededor de una esquina del sensor. Este posicionamiento hace más fácil que un usuario, que puede tener uno o más impedimentos físicos, sitúe la entrada a la cámara de muestras localizando simplemente una esquina del sensor. En consecuencia, la cámara de muestras puede ser llenada fácilmente con la cantidad apropiada de muestra tocando simplemente una esquina del sensor para la muestra. La muestra se introduce así en la cámara de muestras, por ejemplo, mediante fuerzas capilares. Las esquinas de un sensor pueden estar redondeadas o ser cuadradas (por ejemplo, formando sustancialmente ángulos rectos o cualquier otro ángulo) y pueden incluir entrantes.

25 En ciertas realizaciones, la entrada de la cámara de muestras puede estar en una esquina del sensor y, en otras realizaciones, puede estar sustancialmente cerca, por ejemplo, ligeramente desplazada respecto a una esquina del sensor o adyacente a la misma, por ejemplo, un borde delantero de la tira (denominado asimismo borde de aplicación a la muestra). La distancia desde el borde delantero del sensor está minimizada en los presentes sensores, permitiendo por ello el llenado de muestras a través de una o más esquinas en el borde delantero del sensor. Minimizando la distancia entre la cámara de muestras y el borde distal, no solamente se proporciona un modo fácil para que un usuario sitúe la entrada de la cámara de muestras, sino también se acorta el tiempo de llenado de muestras y, así, el tiempo total del ensayo. Por ejemplo, para realizar un ensayo preciso utilizando el sensor, es necesaria una gota mínima de muestra (es decir, una cantidad mínima de muestra). En consecuencia, en realizaciones en las que una entrada de la cámara de muestras es adyacente a una esquina, es decir, una distancia de llenado por las esquinas desde el borde delantero del sensor, la distancia entre el borde delantero del sensor y una entrada de la cámara de muestras es extremadamente pequeña, por ejemplo, menor que el radio de una gota de muestra a contactar con el sensor. En ciertas realizaciones, la distancia (véase por ejemplo la distancia D de las figuras 2, 7 y 8) puede variar desde aproximadamente 0 mm hasta aproximadamente 2,0 mm, por ejemplo, 0,01 mm hasta aproximadamente 1,0 mm, en la que en ciertas realizaciones la distancia puede ser aproximadamente 0,3 mm. La distancia desde el extremo de conexión al medidor del sensor (el borde opuesto al borde delantero) a la cámara de muestras puede variar desde aproximadamente 10 mm hasta aproximadamente 50 mm, por ejemplo, desde aproximadamente 30 mm hasta aproximadamente 40 mm.

40 En ciertas realizaciones, más de una esquina de un sensor incluyen una entrada de la cámara de muestras, por ejemplo, dos o más esquinas. Un sensor puede tener la forma de una tira denominada comúnmente una tira reactiva o una tira detectora, por ejemplo, análoga a las tiras FREESTYLE de la firma Abbott Diabetes Care Inc., que tiene una forma cuadrilátera de cuatro lados (por ejemplo, cuadrada o rectangular). Una tira reactiva de la presente invención se puede describir como que tiene una forma rectangular con una primera parte o un primer extremo para un llenado de muestras y una segunda parte, por ejemplo, opuesta, o un segundo extremo para un acoplamiento eléctrico a un medidor a utilizar con la tira. El extremo de llenado de muestras de un sensor conformado rectangularmente, o similar, incluye dos esquinas en el borde delantero o de aplicación a la muestra (es decir, un borde que es sustancialmente transversal al eje longitudinal). Una entrada a la cámara de muestras puede estar situada alrededor de una de las esquinas del borde delantero o puede estar situada alrededor de ambas esquinas. Por ejemplo, una o ambas esquinas pueden incluir una entrada de la cámara de muestras, o una entrada de la cámara de muestras puede estar ligeramente desplazada respecto a una o ambas esquinas (ligeramente apartadas del borde delantero del sensor). En muchas realizaciones, un sensor, por ejemplo, una tira reactiva, incluye dos entradas a la cámara de muestras; una primera entrada está situada alrededor de una primera esquina y una segunda entrada está situada alrededor de una segunda esquina, estando la segunda esquina en el lado sustancialmente opuesto del sensor respecto a la primera esquina. Una cámara de muestras puede atravesar toda la anchura de un sensor desde un primer lado hasta un segundo lado opuesto, por ejemplo, puede ser sustancialmente transversal al eje longitudinal del sensor y transversal a toda la anchura del sensor, como se muestra, por ejemplo, en las figuras 1A, 1B y 2A, 2C. La cámara de muestras puede terminar en una abertura en cada lado, o únicamente en uno, del sensor.

- En ciertas realizaciones, una cámara de muestras puede ser sustancialmente paralela al eje longitudinal del sensor. Las figuras 2A, 2B y 2C muestran tres realizaciones, a título de ejemplo, de sensores de analitos según la presente invención. Las figuras 2A y 2C muestran un sensor que tiene una cámara de muestras 30 sustancialmente transversal al eje longitudinal del sensor. En las realizaciones de las figuras 2A y 2C, la cámara de muestras 30 se extiende hasta ambos bordes laterales para su descarga. La figura 2B muestra un sensor que tiene una cámara de muestras 30 sustancialmente paralela al eje longitudinal del sensor y, en esta realización, que incluye una abertura de descarga 34. Como se ilustra, una muestra F se puede admitir en la cámara de muestras de cada sensor al hacer contactar la esquina del sensor con la muestra. Como se ha señalado anteriormente, la distancia D de cada sensor puede ser menor que el radio de la gota F de la muestra fluida.
- La entrada de la cámara de muestras puede estar situada alrededor de cualquiera de dos o más intersecciones o uniones de los bordes de un sensor. Específicamente, un sensor puede estar caracterizado por sus bordes o sus lados. Los bordes pueden ser lineales o no lineales, y se pueden cruzar algunos de los mismos. Una entrada de la cámara de muestras puede estar situada alrededor de una intersección de los bordes, de manera que al hacer contactar dicha intersección con un volumen de muestra se introduce muestra en la cámara de muestras para su ensayo.
- Los sensores de analitos de la presente invención pueden estar adaptados para medir la concentración de un analito en cualquier volumen de muestra, pero son particularmente útiles en la determinación de la concentración de analitos en un pequeño volumen de muestra, por ejemplo, en una muestra que tenga un volumen de no más de aproximadamente 1  $\mu\text{l}$ , por ejemplo de no más de aproximadamente 0,5  $\mu\text{l}$ , por ejemplo de no más de aproximadamente 0,25  $\mu\text{l}$ , por ejemplo de no más de aproximadamente 0,1  $\mu\text{l}$ . En algunas realizaciones, el volumen de muestra puede ser tan pequeño como 0,05  $\mu\text{l}$  o tan pequeño como 0,03  $\mu\text{l}$ . Los sensores de la presente invención pueden estar configurados como los descritos en la publicación estadounidense de solicitud de patente US 2007/0056858 A1, en la que se puede obtener una medición de analitos precisa utilizando un volumen de muestra que llena completa o parcialmente la cámara de muestras.
- Haciendo referencia a continuación a los dibujos, las figuras 3, 4, 5 y 6 muestran esquemáticamente vistas en planta de realizaciones, a título de ejemplo, de un sensor 10 de la invención y la figura 7 muestra una vista en perspectiva del sensor 10 de la figura 3. Los sensores de las figuras 3, 4, 5 y 6 son sustancialmente similares excepto en que el sensor de la figura 4 incluye un resalte 4, el sensor de la figura 5 incluye un resalte 4 en forma de dos entrantes 36 para encaje de los dedos y el sensor de la figura 6 incluye resaltes inclinados 4 gradualmente reducidos. Las cámaras de muestras 30 de los sensores de las figuras 3 y 4 y 6 terminan sustancialmente próximas a las esquinas C1 y C2 y al borde delantero 17 del sensor y la cámara de muestras 30 del sensor 10 de la figura 5 termina en las esquinas C1 y C2 (véase asimismo el sensor de la figura 2C, que tiene una cámara de muestras que termina en las esquinas C1 y C2).
- Como se muestra mejor en la figura 7, el sensor 10 incluye un primer sustrato 12, un segundo sustrato 14, una capa separadora 15 situada entre los mismos y una cámara de muestras 30 que tiene una entrada 32. Como se describirá a continuación, el sensor 10 incluye al menos un electrodo de trabajo y al menos un contraelectrodo. El sensor 10 es una construcción en capas, teniendo en esta realización particular una forma generalmente rectangular, es decir, su longitud es mayor que su anchura, aunque son posibles asimismo otras formas, por ejemplo, cuadrada, triangular, formas irregulares, formas complejas, etc.
- El sensor 10 puede estar caracterizado por sus bordes o lados, 17, 18, 19 y 20 (para un sensor de cuatro lados). Un primer borde 19 y un segundo borde 20 opuesto son sustancialmente paralelos a un eje del sensor. Un tercer borde 17, denominado en esta memoria borde distal, borde delantero o borde o extremo de aplicación o de llenado de la muestra, y un cuarto borde 18 opuesto, denominado en esta memoria el borde proximal o el borde o extremo de conexión al medidor, son sustancialmente transversales a un eje del sensor. Como se muestra, las intersecciones de los bordes 19 y 20 y el borde distal proporcionan dos esquinas distales y la intersección de los bordes 19 y 20 y el borde proximal proporcionan dos esquinas proximales. Específicamente, el borde 20 y el borde 17 se cruzan para proporcionar una primera esquina C1, el borde 19 y el borde 17 se cruzan para proporcionar una segunda esquina C2, el borde 20 y el borde 18 se cruzan para proporcionar una tercera esquina C3, y el borde 19 y el borde 18 se cruzan para proporcionar una cuarta esquina C4.
- En ciertas realizaciones tales como la mostrada en la figura 7, la cámara de muestras 30 y, por lo tanto, la entrada 32 está situada muy próxima al borde distal del sensor y alrededor de las esquinas C1 y/o C2 y, más específicamente, situada suficientemente próxima al borde distal del sensor, de manera que una esquina del sensor puede ser puesta en contacto con una gota líquida de muestra y la muestra se puede introducir en la cámara de muestras. Como se ilustra, la cámara de muestras 30 de la figura 7 está ligeramente apartada del borde 17 de aplicación a la muestra del sensor. Como se ha descrito anteriormente, la distancia D de las presentes tiras reactivas está minimizada.
- Las dimensiones de un sensor pueden variar. En ciertas realizaciones, la longitud total de un sensor de la invención puede ser no menor que aproximadamente 10 mm y no mayor que aproximadamente 50 mm. Por ejemplo, la longitud puede estar comprendida entre aproximadamente 30 y 45 mm; por ejemplo, aproximadamente de 30 a 40 mm. Las longitudes de los sustratos son las que hacen que un sensor sea el mismo o diferente. En ciertas realizaciones, la anchura de la tira detectora



10 puede ser no menor que aproximadamente 1 mm y no mayor que aproximadamente 15 mm. Por ejemplo, la anchura puede estar comprendida entre aproximadamente 3 y 10 mm. En ciertas realizaciones, un sensor puede tener una anchura variable (véanse, por ejemplo, los sensores de las figuras 4, 5 y 6). En un ejemplo particular, el sensor 10 tiene una longitud de aproximadamente 30 mm y una anchura de aproximadamente 6 mm. En una realización de anchura variable, un sensor puede tener una longitud de aproximadamente 30 mm y una anchura que varía desde aproximadamente 2,5 mm hasta aproximadamente 6 mm, por ejemplo, una anchura de aproximadamente 6 mm en el extremo proximal y una anchura de aproximadamente 2,5 mm en el extremo distal. El grosor de los sustratos 12, 14 puede ser el mismo o diferente y puede variar, dado que en ciertas realizaciones, el grosor de cada sustrato puede ser al menos de aproximadamente 0,05 mm y generalmente no mayor que aproximadamente 3 mm, por ejemplo, entre aproximadamente 0,20 mm y aproximadamente 1 mm. En ciertas realizaciones, el grosor es aproximadamente 0,25 mm. Se debe comprender que se pueden utilizar longitudes más cortas y más largas para cualquier sustrato 12 y cualquier sustrato 14, o ambos, así como pueden ser sustratos 12, 14 más anchos y/o más gruesos. Como se muestra en la figura 8, los sustratos y/o la capa separadora pueden tener todos longitudes diferentes (y/o anchuras).

La utilización de una tira de llenado por las esquinas es particularmente ventajosa para ensayo en lugares alternativos (ensayo en un lugar del cuerpo distinto de la yema del dedo, tal como, un antebrazo, una pierna, el abdomen, etc.). Por ejemplo, el sensor de llenado por las esquinas se puede hacer descansar cerca del lugar alternativo de ensayo (por ejemplo un antebrazo) al hacer contactar un usuario una esquina del sensor con su propia piel. Como se ha señalado anteriormente, el sensor utiliza ventajosamente sólo una cantidad relativamente pequeña de muestra fluida corporal para realizar ensayos fiables, tal como menor que aproximadamente 1 microlitro, utilizando una técnica culombimétrica, amperimétrica, potenciométrica, reflectométrica o de otro tipo conocido por los expertos en la técnica. Esto es significativo para ensayo de lugares alternativos en el que, típicamente, se ha puesto a disposición un volumen más pequeño de muestra mediante una misma operación de corte en un lugar alternativo a cuando el ensayo se realiza en un dedo.

Los sensores 10 están configurados generalmente para su utilización con un medidor eléctrico, que se puede conectar a un PC o a otro dispositivo electrónico. La conexión puede ser alámbrica o inalámbrica.

Los sensores de la presente invención son particularmente adecuados para su inclusión en un 'dispositivo integrado', es decir, un dispositivo que tiene el sensor y al menos un segundo elemento, tal como un medidor y/o un elemento de perforación de la piel, tal como un bisturí o similar, en el dispositivo. En algunas realizaciones, un sensor puede estar integrado tanto con un medidor como con un bisturí. Teniendo múltiples elementos juntos en un dispositivo se reduce el número de dispositivos necesarios para obtener un nivel de analitos y se facilita el procedimiento de muestreo. Por ejemplo, las realizaciones pueden incluir una carcasa que tiene uno o más de los presentes sensores, un elemento de perforación de la piel y un procesador para determinar la concentración de un analito en una muestra aplicada a la tira. Una pluralidad de sensores puede estar retenida en un armazón en la carcasa interior y, tras el accionamiento por un usuario, se puede distribuir un único sensor desde el armazón, de manera que al menos una parte se extiende para su utilización hacia fuera de la carcasa.

Los diversos componentes de los presentes sensores se describen a continuación con mayor detalle.

#### Sustratos

El sensor 10 tiene un primer y segundo sustratos 12, 14, que son, cada uno, sustratos inertes no conductores y que constituyen la forma y el tamaño globales del sensor. Los sustratos 12, 14 pueden ser sustancialmente rígidos o sustancialmente flexibles. En ciertas realizaciones, los sustratos 12, 14 son flexibles o deformables. Los ejemplos de materiales adecuados para los sustratos 12, 14 incluyen, pero no están limitados a poliéster, polietileno, policarbonato, polipropileno, nailon y otros "plásticos" o polímeros. En ciertas realizaciones, el material del sustrato es poliéster "Melinex". Se pueden utilizar asimismo otros materiales no conductores tales como papel, etc.

#### Capa separadora

Como se ha indicado anteriormente, una capa separadora 15 está situada entre el sustrato 12 y el sustrato 14. La capa separadora 15 separa el primer sustrato 12 del segundo sustrato 14. La capa separadora 15 es una capa inerte no conductora, típicamente, al menos tan flexible y deformable (o tan rígida) como los sustratos 12, 14. En ciertas realizaciones, la capa separadora 15 es una capa adhesiva o una cinta o película adhesiva de doble cara. Cualquier adhesivo escogido para la capa separadora 15 se debería seleccionar para impedir o minimizar la difusión o la liberación de material que pudiera interferir con una medición de analitos precisa.

El grosor de la capa separadora 15 define la profundidad de la cámara de muestras y puede estar dimensionado para proporcionar una cámara de muestras que tenga un volumen capilar. En ciertas realizaciones, el grosor de la capa separadora 15 puede ser al menos de aproximadamente 0,01 mm (10 µm) y no mayor que aproximadamente 1 mm o aproximadamente 0,5 mm. Por ejemplo, el grosor puede estar entre aproximadamente 0,02 mm (20 µm) y aproximadamente

0,2 mm (200  $\mu\text{m}$ ). En ciertas realizaciones, el grosor es aproximadamente 0,05 mm (50  $\mu\text{m}$ ), y aproximadamente 0,1 mm (100  $\mu\text{m}$ ) en otra realización.

5 La longitud de la capa separadora 15 puede ser menor o mayor que la longitud del sustrato 12 y/o el sustrato 14 (véase, por ejemplo, la figura 8 en la que al menos la longitud de la capa separadora 15 es menor que al menos uno de los sustratos), y/o la capa separadora y uno o ambos sustratos pueden estar desplazados a lo largo de sus ejes longitudinales. La anchura de la capa separadora 15 puede ser la misma o diferente a las anchuras de los sustratos, en los que, en muchas realizaciones, la anchura es generalmente la misma que la anchura del sustrato 12 y del sustrato 14.

#### Cámara de muestras

10 Como se ha descrito anteriormente, los sensores según la presente invención incluyen una cámara de muestras 30 para recibir un volumen de muestra a analizar, cuya cámara incluye una o más entradas a la cámara de muestras situadas alrededor de uno o más bordes que se cruzan del sensor. La cámara de muestras 30 está configurada de manera que cuando una muestra está dispuesta en dicha cámara 30, dicha muestra está en contacto electrolítico con el electrodo de trabajo y el contraelectrodo, lo que permite que la corriente eléctrica circule entre los electrodos para efectuar la electrolisis (electrooxidación o electrorreducción) del analito. Como se ha señalado anteriormente y como se muestra, por ejemplo, en la figura 7, la cámara de muestras 30 está definida, en parte, por el sustrato 12, el sustrato 14 y por la capa separadora 15.

15 La cámara de muestras 30 tiene un volumen suficiente para recibir en su interior una muestra de fluido biológico. En algunas realizaciones, tal como cuando el sensor 10 es un sensor de pequeño volumen, la cámara de muestras 30 tiene un volumen que no es más de aproximadamente 1  $\mu\text{l}$ , por ejemplo no más de aproximadamente 0,5  $\mu\text{l}$  y asimismo, por ejemplo no más de aproximadamente 0,25  $\mu\text{l}$ . Un volumen de no más de aproximadamente 0,1  $\mu\text{l}$  es adecuado asimismo para la cámara de muestras 30, como lo son los volúmenes de no más de aproximadamente 0,05  $\mu\text{l}$  y de no más de aproximadamente 0,03  $\mu\text{l}$ . La cámara de muestras 30 tiene dimensiones que facilitan la introducción de muestra a analizar en dicha cámara 30 por fuerzas capilares u otras fuerzas de tensión superficial. En realizaciones que incluyen la capa separadora 15 entre los sustratos 12, 14, el grosor de la cámara de muestras 30 es generalmente el grosor de la capa separadora 15.

20 Una zona de medición (no mostrada) está contenida en de la cámara de muestras 30 y es la zona de la misma que contiene solamente la parte de la muestra que se interroga durante el ensayo de analitos. En algunas realizaciones, la zona de medición tiene un volumen que es aproximadamente igual al volumen de la cámara de muestras 30. En algunas realizaciones, la zona de medición incluye el 100% de la cámara de muestras o menos, por ejemplo, aproximadamente el 90% o menos, por ejemplo, aproximadamente el 80% o menos, por ejemplo, aproximadamente el 75% o menos. En ciertas realizaciones, se puede obtener una medición precisa de la muestra con sólo un llenado parcial de la cámara de muestras, pero con el llenado completo de la zona de medición, como se describe en la publicación de solicitud de patente US 2007/0056858 A1 antes mencionada.

#### Electrodos

35 El sensor incluye un electrodo de trabajo y al menos un contraelectrodo. El contraelectrodo puede ser un contraelectrodo/electrodo de referencia. Si están presentes múltiples contraelectrodos, uno de los mismos será un contraelectrodo y uno o más pueden ser electrodos de referencia. Las figuras 9 y 10 muestran dos configuraciones de electrodos, a título de ejemplo.

#### Electrodo de trabajo

40 Al menos un electrodo de trabajo está situado sobre uno del primer sustrato 12 y el segundo sustrato 14 del sensor 10. En estas realizaciones particulares, el electrodo de trabajo 22 está ilustrado sobre el sustrato 12 solamente para objetivos a título de ejemplo. El electrodo de trabajo 22 tiene una parte presente en el área de la cámara de muestras 30, y en algunas realizaciones, incluye una pista conductora que se extiende desde la cámara de muestras hasta un extremo 18 del sensor, tal como para conectarse a un medidor.

45 El electrodo de trabajo 22 puede ser una capa de material conductor, tal como cualquier material conductor adecuado, por ejemplo, oro, carbono, platino, dióxido de rutenio, paladio, u otro material conductor no corrosivo. El electrodo de trabajo 22 puede ser una combinación de dos o más materiales conductores. Un ejemplo de un epoxi conductor adecuado es el ECCOCOAT CT5079-3 Carbon-Filled Conductive Epoxy Coating (disponible de la firma W.R. Grace Company, Woburn, MA). El material del electrodo de trabajo 22 tiene, típicamente, una resistencia eléctrica relativamente baja y es, típicamente, inerte desde el punto de vista electroquímico en el intervalo de potenciales del sensor durante su funcionamiento.

50 El electrodo de trabajo 22 se puede aplicar sobre el sustrato 12 por cualquiera de diversos métodos. El electrodo 22 se puede depositar, tal como mediante deposición en fase de vapor o deposición al vacío o pulverizado catódicamente de otro modo, impreso sobre una superficie plana o en una superficie embutida o rebajada de otro modo, transferido desde un

soporte o separador independiente, grabado o moldeado. Los métodos adecuados de impresión incluyen, pero no están limitados a serigrafía, impresión piezoeléctrica, impresión por chorros de tinta, impresión láser, fotolitografía y pintado.

Como se ha descrito anteriormente, al menos una parte del electrodo de trabajo 22 está dispuesta en la cámara de muestras 30 para el análisis de analito, junto con el contraelectrodo 24.

#### 5 Contraelectrodo

El sensor incluye al menos un contraelectrodo situado dentro de la cámara de muestras. En la figura 8, el contraelectrodo 24 está ilustrado sobre el sustrato 14 para proporcionar un sensor que tiene electrodos separados, orientados en oposición, y en la figura 9, un contraelectrodo 24 está presente sobre el sustrato 12 para proporcionar un sensor que tiene electrodos coplanarios. El contraelectrodo 24 tiene una parte presente en el área de la cámara de muestras 30, y en algunas realizaciones, incluye una pista conductora que se extiende desde la parte de la cámara de muestras hasta un extremo 18 del sensor, tal como para conectarse a un medidor.

El contraelectrodo 24 puede estar construido de manera similar al electrodo de trabajo 22. Los mismos materiales y métodos se pueden utilizar para realizar el contraelectrodo 24 que los que están disponibles para construir el electrodo de trabajo 22, aunque se pueden utilizar asimismo materiales y métodos diferentes. El contraelectrodo 24 puede incluir una mezcla de múltiples materiales conductores, tales como Ag/AgCl y carbono.

#### 15 Configuraciones de los electrodos

El electrodo de trabajo 22 y el contraelectrodo 24 pueden estar dispuestos opuestos y enfrentados entre sí para formar electrodos enfrentados. Véase, por ejemplo, la figura 9, que tiene el electrodo de trabajo 22 sobre el sustrato 12 y el contraelectrodo 24 sobre el sustrato 14, formando electrodos enfrentados. El electrodo de trabajo 22 y el contraelectrodo 24 pueden estar dispuestos de modo alternativo generalmente planos entre sí, tal como sobre el mismo sustrato, para formar electrodos coplanarios o planos. Haciendo referencia a la figura 10, tanto el electrodo de trabajo 22 como el contraelectrodo 24 ocupan una parte de la superficie del sustrato 12, formando así electrodos coplanarios.

#### 20 Electrodo indicador

Un sensor puede incluir al menos un electrodo indicador (no mostrado) situado sobre el primer sustrato 12 y/o el segundo sustrato 14. Un electrodo indicador se utiliza para detectar el momento en el que la cámara de muestras 30 se ha llenado suficientemente de muestra, e impedir el llenado parcial de la zona de medición 30.

Un electrodo indicador puede estar construido de manera similar al electrodo de trabajo 22 y/o al contraelectrodo 24. Los materiales y métodos adecuados para un electrodo indicador incluyen los mismos materiales y métodos que los utilizados para el electrodo de trabajo 22 y/o el contraelectrodo 24, aunque se pueden utilizar asimismo materiales y métodos diferentes. Por ejemplo, el carbono es un material que se puede utilizar para un electrodo indicador.

En ciertas realizaciones, un electrodo indicador puede estar situado en la cámara de muestras 30, estando al menos el electrodo de trabajo 22 entre dicho electrodo indicador y una entrada a la cámara de muestras. En la mayoría de las realizaciones, el contraelectrodo 24 estará situado asimismo entre el electrodo indicador y la entrada a la cámara. Por lo tanto, un electrodo indicador está situado de manera que dicha muestra de fluido biológico, tras entrar en la cámara de muestras 30 a través de su entrada 32, circula hasta más allá del electrodo de trabajo 22 antes de entrar en contacto con el electrodo indicador.

Una vez que la muestra entra en contacto con el electrodo indicador, dicho electrodo es la fuente de una señal para un medidor adjunto. Las señales adecuadas incluyen, por ejemplo, voltaje, corriente, resistencia, impedancia o capacitancia. La señal indica al medidor, y/o al usuario, que existe suficiente cantidad de muestra en la zona de medición para empezar el ensayo. Esta indicación puede ser un signo visual y/o una señal auditiva y/o una señal vibratoria, o el medidor puede estar configurado para iniciar automáticamente el ensayo.

#### Química

#### Mediador redox

Se proporciona la química (denominada asimismo química de detección; química o reactivo sensible a los analitos) para el análisis del analito. Dicha química de detección puede incluir un mediador redox y un segundo mediador de transferencia de electrones, aunque en algunos casos se puede utilizar únicamente uno o el otro. El mediador redox y el segundo agente de transferencia de electrones pueden ser independientemente difusibles o lixiviables, o no difusibles o no lixiviables, de manera que cualquiera de ellos, o ambos, pueden ser difusibles o lixiviables, o no. Con fines descriptivos en esta memoria, el término "difusible" se utilizará para representar "difusible o lixiviable" y la expresión "no difusible" se utilizará para representar "no difusible o no lixiviable" y variaciones de los mismos. El mediador redox se puede oxidar en el aire.

La colocación de los componentes químicos puede depender de una gama de factores, tales como, si los mismos son difusibles o no. Por ejemplo, el o los componentes no difusibles y/o difusibles pueden formar una capa de detección sobre el electrodo de trabajo 22. Alternativamente, uno o más componentes difusibles pueden estar presentes sobre cualquier superficie en la cámara de muestras 30 antes de la introducción de la muestra a analizar. Como otro ejemplo, uno o más componentes difusibles pueden estar colocados en la muestra antes de su introducción en la cámara de muestras 30.

Si el mediador redox es no difusible, entonces, dicho mediador puede estar dispuesto sobre el electrodo de trabajo 22, por ejemplo, como una capa. En una realización que tiene un mediador redox y un segundo agente de transferencia de electrones, si el mediador redox y el segundo agente de transferencia de electrones son ambos no lixiviables, entonces, ambos componentes pueden estar dispuestos sobre el electrodo de trabajo 22 como capas individuales, o combinados y aplicados como una capa única.

El mediador redox, sea difusible o no, participa en una corriente entre el electrodo de trabajo 22 y el analito, y permite el análisis electroquímico de moléculas que puede que no sea adecuado para reacción electroquímica directa sobre un electrodo. El mediador funciona como un agente de transferencia de electrones entre el electrodo y el analito.

Se puede utilizar cualquier química adecuada en los sensores de la presente invención. Por ejemplo, un mediador redox que se puede utilizar es un compuesto o complejo de metales de transición. Los ejemplos de compuestos o complejos adecuados de metales de transición incluyen, pero no están limitados a compuestos o complejos de osmio, rutenio, hierro y cobalto. En estos complejos, el metal de transición está unido de modo coordinativo a uno o más ligandos, que son típicamente mono-, di-, tri- o tetradentados. El mediador redox puede ser un mediador redox polímero o un polímero redox (es decir, un polímero que tiene una o más especies redox). Los ejemplos de mediadores redox y polímeros redox adecuados se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. números 6.338.790, 6.605.200 y 6.605.201.

#### Segundo agente de transferencia de electrones

Como se ha señalado anteriormente, un sensor de la presente invención puede incluir un mediador redox y un segundo agente de transferencia de electrones que es capaz de transferir electrones hasta o desde el mediador redox y el analito. El segundo agente de transferencia de electrones puede ser difusible o no difusible. Un ejemplo de un segundo agente adecuado de transferencia de electrones es una enzima que cataliza una reacción del analito. Por ejemplo, una glucosa oxidasa o una glucosa deshidrogenasa, tal como una glucosa deshidrogenasa pirrolquinolina quinona (PQQ), se utiliza cuando el analito es glucosa. Otras enzimas se pueden utilizar para otros analitos. Dichas enzimas catalizan la electrolisis de un analito transfiriendo electrones entre el analito y el electrodo a través del mediador redox.

#### Fabricación de los sensores

Las realizaciones de los sensores descritas anteriormente son construcciones intercaladas o en capas que tienen sustratos 12, 14 separados, tal como mediante una capa separadora 15. Tal construcción se puede realizar laminando las diversas capas entre sí de cualquier manera adecuada, o se pueden realizar utilizando cualquier método adecuado. Los sensores de la presente invención pueden estar moldeados.

El moldeo puede incluir situar al menos dos electrodos separados eléctricamente conductores (por ejemplo, hilos) en un molde, y moldear un cuerpo de material aislante alrededor de los electrodos, de manera que al menos una abertura de la cámara de muestras esté dispuesta alrededor de una esquina del sensor. Más específicamente, el moldeo puede incluir situar al menos dos electrodos separados eléctricamente conductores (por ejemplo, hilos) en un molde, antes o después del moldeo, tratar al menos uno de los electrodos con uno o más productos químicos para variar las propiedades eléctricas del electrodo tratado tras el contacto con una muestra fluida, y moldear un cuerpo de material aislante alrededor de los electrodos, estando dispuesto un extremo que tiene al menos una abertura de la cámara de muestras alrededor de una esquina del sensor. El cuerpo puede estar moldeado en múltiples piezas, por ejemplo, dos piezas, con un cuerpo y una tapa extrema para su fijación mutua después de que se complete el moldeo, o en una única pieza.

#### MÉTODOS

Se proporcionan asimismo métodos de determinación de analitos. En general, haciendo contactar una esquina del sensor con una muestra de fluido biológico, se admite la muestra hacia dentro de la cámara de muestras del sensor, en la que se determina el nivel de analito. Los analitos incluyen, pero no están limitados a los descritos en esta memoria. En ciertas realizaciones, lo que se determina es el nivel de glucosa en sangre o de fluido intersticial. En muchas realizaciones, la fuente del fluido biológico es una gota de sangre extraída de un paciente, por ejemplo, después de perforar la piel del mismo con un dispositivo de corte o similar, que puede estar presente en un dispositivo integrado en ciertas realizaciones, junto con un sensor de la presente invención.

En consecuencia, las realizaciones incluyen perforar un área de piel para hacer que la sangre circule desde el lugar perforado y hacer contactar la sangre en dicho lugar con una esquina de un sensor, permitiendo por ello que la sangre entre

en la cámara de muestras para su análisis. En ciertas realizaciones, fuerzas capilares pueden arrastrar la muestra hacia dentro de la cámara.

5 Típicamente, el sensor, antes o después del contacto con la muestra, está conectado a un medidor, por ejemplo, un medidor como el que se describe en las patentes de EE.UU. números 6.924.518 y 6.893.545. En ciertas realizaciones, el sensor de llenado por las esquinas se conecta de manera operativa a un medidor antes de hacer contactar una esquina del sensor con una muestra a ensayar, haciendo por ello que el sensor y el medidor sean más fáciles y más convenientes de utilizar. Asimismo, por facilidad de uso y conveniencia, en muchas realizaciones, se puede crear una abertura en la piel en el lugar de ensayo (por ejemplo, un dedo o lugar alternativo de ensayo (por ejemplo, un antebrazo, el abdomen, o similar)) para obtener un fluido corporal que contiene analitos a ensayar, después de que el sensor se conecte al medidor.

10 El medidor al que se puede fijar el sensor puede estar programado para supervisar el momento en el que se recibe una señal procedente de un electrodo indicador (si estuviera presente), indicando de esta manera si la muestra ha entrado en contacto con el electrodo indicador y el momento en el que lo ha hecho. Cuando se recibe la señal, una cantidad suficiente de muestra ha entrado en la cámara de muestras para asegurar que la zona de medición está adecuadamente llena, por ejemplo, en realizaciones en las que un electrodo indicador está aguas abajo (más próximo al extremo del medidor del sensor que al extremo de llenado de muestras del sensor) del electrodo de trabajo y de la zona de medición. La señal puede ser una señal de encendido/apagado, o puede ser un cambio (un aumento o una disminución) en una señal existente.

15 Tras la terminación del contacto de la esquina del sensor con la fuente de la muestra, por ejemplo, una gota de sangre, la muestra dentro de la cámara de muestras puede dejar de circular y se puede mantener estacionaria. Las dimensiones de la cámara de muestras pueden impedir que la muestra se mueva sin la fuente y la muestra puede mantenerse de esta manera en la cámara en un estado generalmente no circulante. Durante el análisis, que puede llevar tan poco como aproximadamente 5 segundos o menos, por ejemplo, 3 segundos o menos, o tanto como aproximadamente 30 segundos o más, puede ser deseable, dependiendo de la configuración del sensor, que la muestra pueda ser no circulante en la cámara de muestras.

20 Unas realizaciones de los presentes métodos incluyen determinar la concentración de un analito en cualquier volumen de muestra, y determinar la concentración de analitos en un pequeño volumen de muestra, por ejemplo, una muestra que tiene un volumen de no más de aproximadamente 1  $\mu\text{l}$ , por ejemplo de no más de aproximadamente 0,5  $\mu\text{l}$ , por ejemplo de no más de aproximadamente 0,25  $\mu\text{l}$ , por ejemplo de no más de aproximadamente 0,1  $\mu\text{l}$ . En algunas realizaciones, los métodos incluyen determinar la concentración de un analito en un volumen de muestra tan bajo como aproximadamente 0,05  $\mu\text{l}$  o tan bajo como aproximadamente 0,03  $\mu\text{l}$ . Los sensores de la presente invención pueden estar configurados como los descritos en la publicación estadounidense de solicitud de patente US 2007/0056858 A1, en la que se puede obtener una medición de analitos precisa utilizando un volumen de muestra que llena completa o parcialmente la cámara de muestras.

25 Unas realizaciones de los presentes métodos incluyen admitir un volumen de fluido biológico a una cámara de muestras que tiene una capacidad volumétrica particular suficiente para recibir en su interior una muestra de fluido biológico. En algunas realizaciones, los métodos incluyen admitir un volumen de muestra a la cámara de muestras que tiene un volumen que no es más de aproximadamente 1  $\mu\text{l}$ , por ejemplo no más de aproximadamente 0,5  $\mu\text{l}$ , por ejemplo no más de aproximadamente 0,25  $\mu\text{l}$ , por ejemplo no más de aproximadamente 0,1  $\mu\text{l}$ , por ejemplo no más de aproximadamente 0,05  $\mu\text{l}$ , por ejemplo no más de aproximadamente 0,03  $\mu\text{l}$ . La cámara de muestras puede tener dimensiones que facilitan la introducción de muestra a analizar en la cámara de muestras por fuerzas capilares u otras fuerzas de tensión superficial.

30 La determinación de analitos se puede llevar a cabo utilizando cualquier técnica adecuada. Por ejemplo, el ensayo de analitos se puede llevar a cabo utilizando coulombimetría, amperimetría y/o potenciometría o reflectometría. En ciertas realizaciones, la técnica de medición incluye la medición de la impedancia. Ciertas realizaciones pueden incluir utilizar técnicas fotométricas. El método de cálculo será una función del medidor y de otros dispositivos electrónicos configurados para su utilización con el sensor. Los detalles que se refieren a medidores, dispositivos electrónicos y métodos de cálculo se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. número 6.338.790, y en otros sitios.

35 Se puede activar un sensor con o sin la aplicación de un potencial a los electrodos 22, 24. En una realización, en la que el sensor es un sensor electroquímico (la presente invención incluye asimismo sensores ópticos), la reacción electroquímica puede ocurrir espontáneamente y no se tiene que aplicar un potencial entre el electrodo de trabajo y el contraelectrodo del sensor. En otra realización, se puede aplicar un potencial entre el electrodo de trabajo y el contraelectrodo del sensor. El potencial puede ser constante o no, y la magnitud del potencial es dependiente, al menos en parte, del mediador redox. Como anteriormente, los detalles que se refieren al potencial en relación con la química de detección y los electrodos se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. número 6.338.790, y en otros sitios.

40 En ciertas realizaciones, los resultados de una lectura de analitos (procesada o no) se puede enviar (tal como por comunicación) a una posición alejada, si se desea, y se puede recibir allí para su utilización adicional (tal como

procesamiento adicional). Por "posición alejada" se entiende una posición distinta de la posición en la que está presente el dispositivo de evaluación de muestras y en la que ocurre la evaluación de muestras. Por ejemplo, una posición alejada podría ser otra posición (por ejemplo, la oficina, el laboratorio, etc.) en la misma ciudad, otra posición en una ciudad diferente, otra posición en un estado diferente, otra posición en un país diferente, etc. Como tal, cuando se indica que un elemento está "alejado" de otro, lo que se entiende es que los dos elementos están al menos en edificios diferentes, y pueden estar separados al menos una milla, diez millas, o al menos cien millas. "Comunicar" información significa transmitir los datos que representan esa información como señales eléctricas por un canal de comunicación adecuado (por ejemplo, una red privada o pública). "Enviar" un elemento hace referencia a cualquier medio para llevar dicho elemento de una posición a la siguiente, bien transportando físicamente dicho elemento o de otro modo (cuando sea posible) e incluye, al menos en el caso de datos, transportar físicamente un medio que porta los datos o comunicar los datos. Los datos se pueden transmitir a la posición alejada para su evaluación y/o utilización adicionales. Se puede usar cualquier medio de telecomunicaciones conveniente para transmitir los datos, por ejemplo, facsímil, módem, Internet, etc.

#### KITS

Finalmente, se proporcionan asimismo kits para utilizar al poner en práctica la presente invención. Los presentes kits pueden incluir uno o más sensores de llenado por las esquinas, como se ha descrito en esta memoria. Las realizaciones pueden incluir asimismo un elemento de perforación de la piel, por ejemplo, un dispositivo de corte o similar.

Los kits pueden incluir además uno o más componentes adicionales necesarios para llevar a cabo un ensayo de determinación de analitos, tales como reactivos de control, y similares. Como tal, los kits pueden incluir uno o más recipientes tales como viales o botellas, conteniendo cada recipiente un componente independiente para el ensayo.

Además de uno o más sensores de llenado por las esquinas, los presentes kits pueden incluir asimismo instrucciones escritas para utilizar un sensor de llenado por las esquinas para hacer que el fluido contacte con una esquina del sensor para su utilización en un ensayo de determinación de analitos, tal como un ensayo de glucosa. Las instrucciones pueden estar impresas sobre un sustrato, tal como papel o plástico, etc. Como tal, las instrucciones pueden estar presentes en los kits como un elemento insertado en el envase, en el etiquetado del recipiente del kit o en sus componentes (es decir, asociado con el envasado o subenvasado), etc. En otras realizaciones, las instrucciones están presentes como un fichero de datos de almacenamiento electrónico presente en un soporte de almacenamiento adecuado legible por ordenador, por ejemplo, CDROM, disquete, etc. Aún en otras realizaciones, las instrucciones reales no están presentes en el kit, pero se prevén medios para conseguir las instrucciones desde una fuente a distancia, por ejemplo, a través de Internet. Un ejemplo de esta realización es un kit que incluye una dirección de red en la que se pueden ver y/o desde la que se pueden descargar las instrucciones. Como en el caso de las propias instrucciones, estos medios para conseguir las instrucciones se registran en un sustrato adecuado.

En muchas realizaciones de los presentes kits, los componentes del kit están envasados en un elemento que contiene kits, para realizar una única unidad de fácil manipulación, en la que el elemento que contiene kits, por ejemplo, una caja o una estructura análoga, puede ser o no un recipiente hermético, por ejemplo, para proteger además uno o más sensores y reactivos adicionales (por ejemplo, disoluciones de control), si estuvieran presentes, hasta que se utilicen.

Es evidente por los resultados y la descripción anteriores que la invención ya descrita proporciona dispositivos y métodos para admitir muestra en una cámara de muestras de un sensor al hacer contactar la muestra con una esquina del sensor. La invención anteriormente descrita proporciona varias ventajas, algunas de las cuales ya se han descrito y que incluyen, pero no están limitadas a la facilidad de uso y la facilidad de fabricación. Como tal, la presente invención representa una contribución significativa a la técnica.

La cita de cualquier publicación es por su descripción antes de la fecha de presentación y no se debe interpretar como un reconocimiento de que la presente invención no puede preceder a dicha publicación en virtud de una invención anterior.

Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a sus realizaciones específicas, los expertos en la técnica deberían comprender que se pueden hacer diversos cambios y se pueden reemplazar por equivalentes sin salirse del alcance de la invención. Además, se pueden realizar muchas modificaciones para adaptar una situación, un material, una composición de materias, un procedimiento, una etapa o unas etapas de procedimiento, todos ellos particulares, al objetivo y alcance de la presente invención. La totalidad de tales modificaciones están destinadas a encontrarse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Un sensor de analitos para determinar la concentración de un analito en una muestra de fluido biológico, comprendiendo el sensor:
- un electrodo de trabajo y un contraelectrodo;
- 5 una primera esquina en la intersección de un primer borde lateral y un borde distal y una segunda esquina en la intersección de un segundo borde lateral y el borde distal; y
- al menos una cámara de muestras para recibir fluido biológico, en el que la cámara de muestras incluye al menos una parte de los electrodos de trabajo y los contraelectrodos y la cámara de muestras comprende dos entradas; una primera entrada situada en la primera esquina y una segunda entrada situada en la segunda esquina,
- 10 en el que la cámara de muestras está adaptada para recibir el fluido biológico al hacer contactar la primera esquina o la segunda esquina del sensor con el fluido biológico.
2. El sensor según la reivindicación 1, en el que el sensor está adaptado para determinar la concentración de un analito utilizando aproximadamente 1  $\mu$ l o menos de muestra en la cámara de muestras.
3. El sensor según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que las esquinas están sustancialmente redondeadas.
- 15 4. El sensor según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que las esquinas son sustancialmente cuadradas.
5. El sensor según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el sensor tiene una forma sustancialmente rectangular.
6. El sensor según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el sensor es un sensor de glucosa.
7. El sensor según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el sensor está adaptado para determinar la concentración de un analito utilizando desde aproximadamente 0,1  $\mu$ l hasta aproximadamente 1  $\mu$ l de muestra en la cámara de muestras.
- 20 8. El sensor según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el sensor es un sensor electroquímico.
9. El sensor según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el sensor es un sensor óptico.
10. Un método para determinar la concentración de analitos en una muestra de fluido biológico, comprendiendo el método:
- conectar de manera operativa el sensor de analitos, según la reivindicación 1, con un medidor;
- 25 aplicar, después de conectar el sensor al medidor, una muestra que contiene analitos al sensor haciendo contactar la primera o la segunda esquina del sensor con la muestra; y
- determinar la concentración de un analito en la muestra.
11. El método según la reivindicación 10, en el que la concentración de analitos se determina utilizando desde aproximadamente 0,1  $\mu$ l hasta aproximadamente 1  $\mu$ l de muestra en la cámara de muestras.
- 30 12. El método según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, en el que la concentración de analitos se determina utilizando fotometría.
13. El método según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que la determinación comprende una técnica de medición que implica una medición electroquímica en el sensor.
14. El método según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que el analito es glucosa.

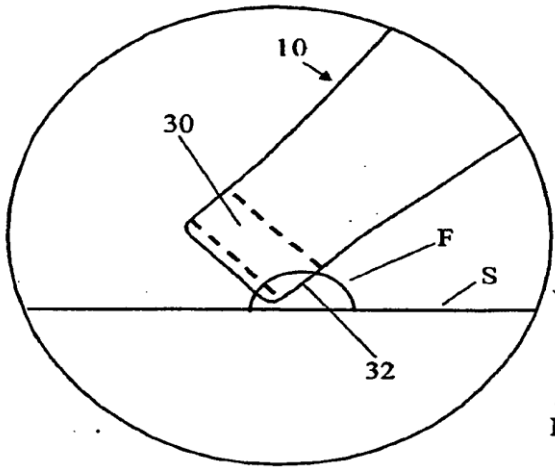


FIG. 1B

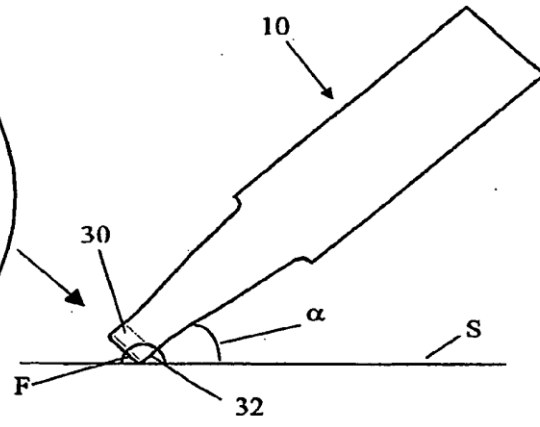


FIG. 1A



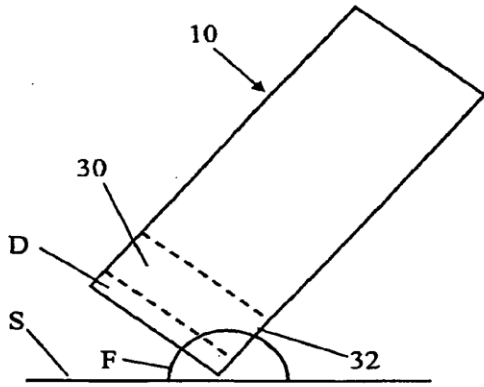


FIG. 2A

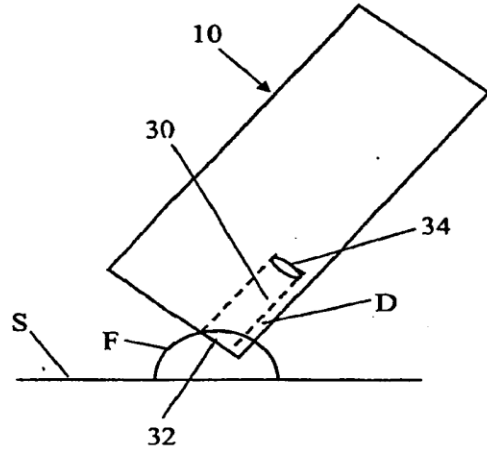


FIG. 2B

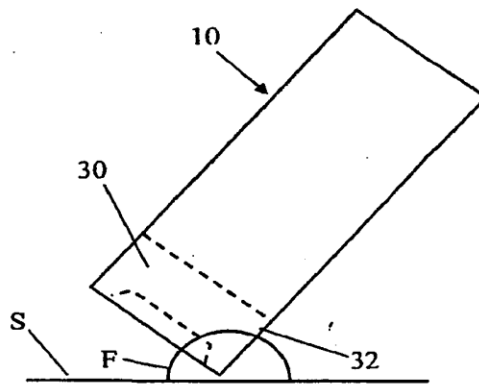


FIG. 2C

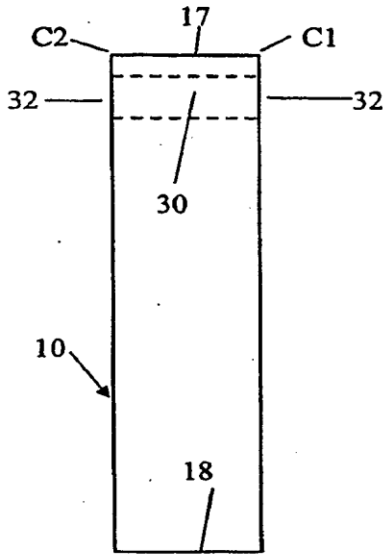


FIG. 3

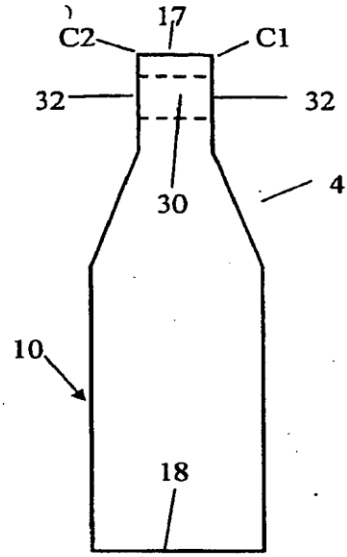


FIG. 4

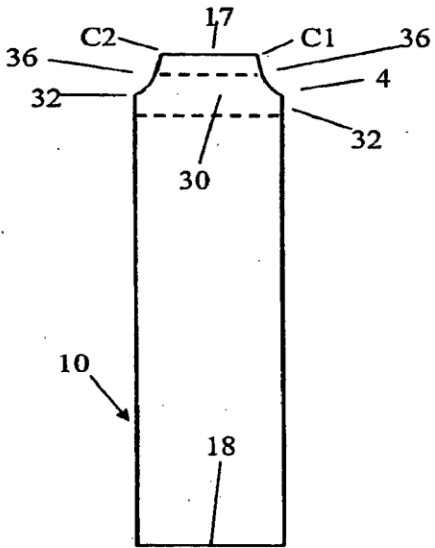


FIG. 5

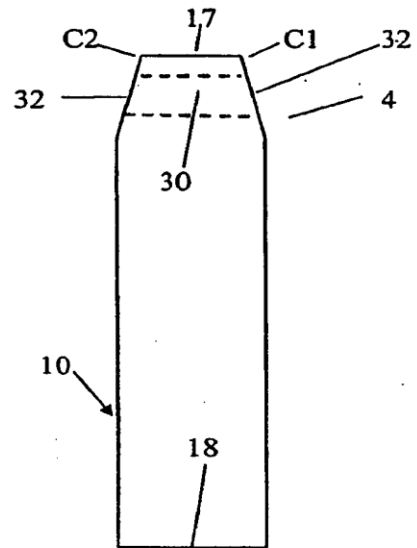


FIG. 6

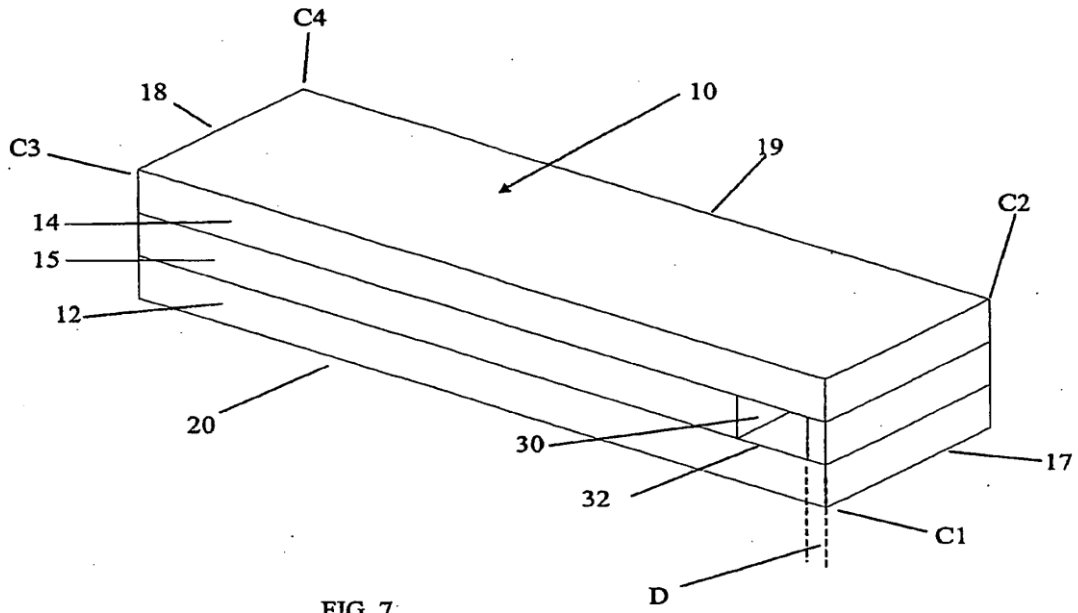


FIG. 7

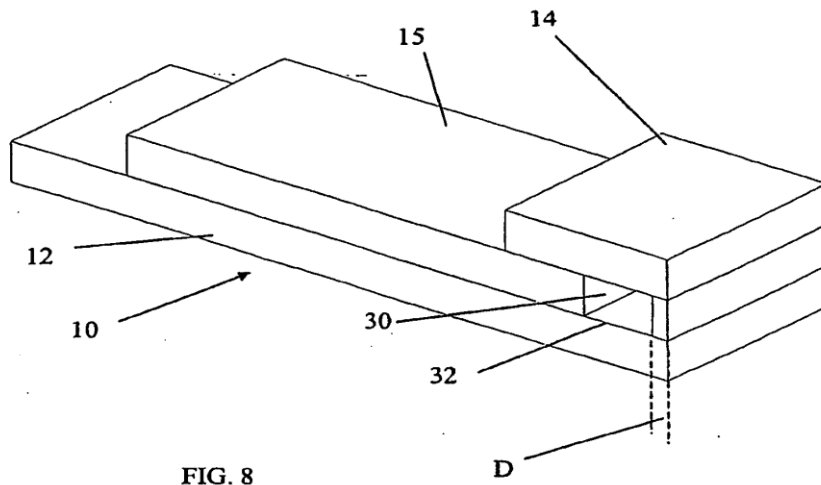


FIG. 8

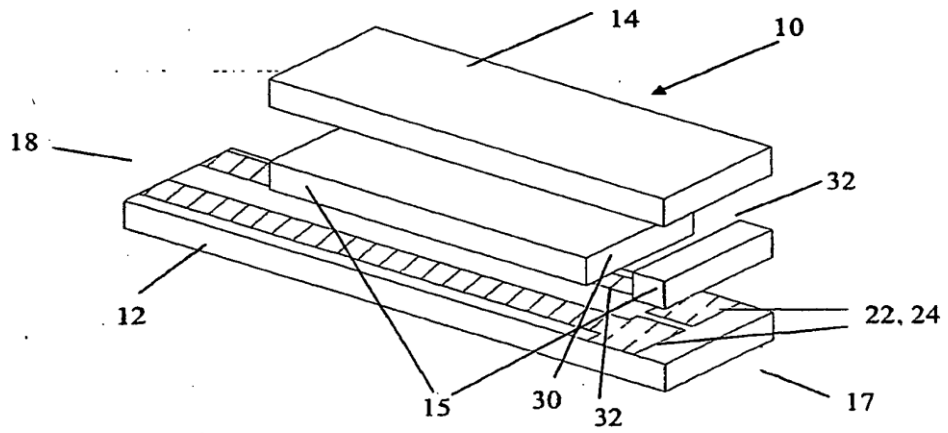
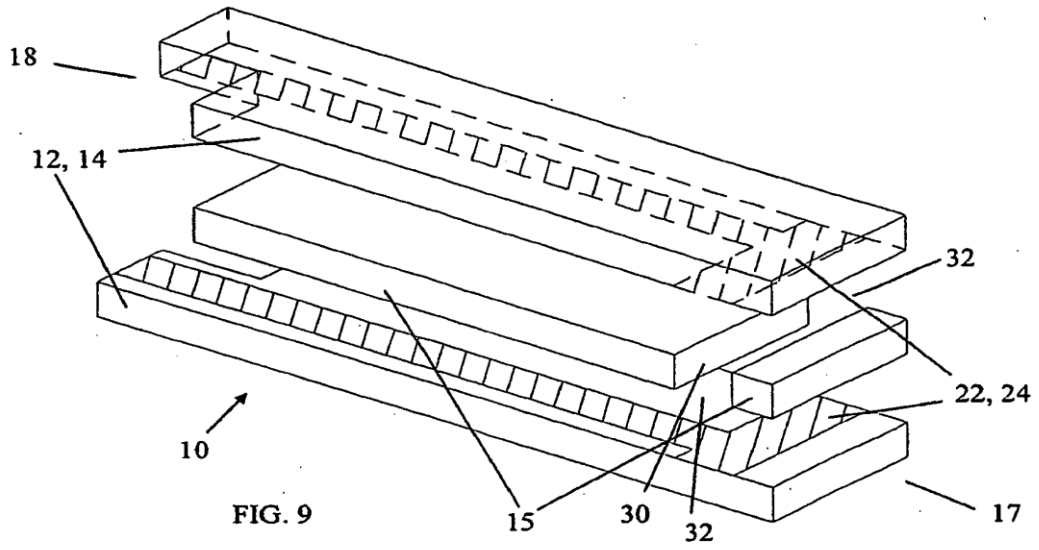


FIG. 10