



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 169**

51 Int. Cl.:  
**B01L 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06001069 .1**

96 Fecha de presentación : **19.01.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1685900**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.08.2006**

54 Título: **Uso de un dispositivo para el análisis de muestras de líquido.**

30 Prioridad: **27.01.2005 DE 10 2005 003 961**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.06.2011**

73 Titular/es:  
**BOEHRINGER INGELHEIM MICROPARTS GmbH**  
**Huert 7**  
**44227 Dortmund, DE**

72 Inventor/es: **Blankenstein, Gert;**  
**Peters, Ralf-Peter;**  
**Willms, Thomas;**  
**Marquardt, Claus y**  
**Schön, Christian**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 361 169 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**

Uso de un dispositivo para el análisis de muestras de líquido

La presente invención se refiere a un dispositivo para el análisis de muestras de líquido, como sangre, plasma sanguíneo, orina, saliva o semejantes.

5 La presente invención se ocupa de sistemas o dispositivos microfluídicos. Las realizaciones siguientes se refieren a dispositivos en los que actúan fuerzas capilares y particularmente decisivas para la función.

10 Para el análisis de una muestra de líquido, en particular para la determinación de glucosa en sangre, lípidos en sangre, encimas u otros valores, se usan, frecuentemente, así llamadas tiras reactivas que se componen de papel, películas, filtros, membranas o semejantes. Una tira reactiva de este tipo está realizada para la carga de muestras y asume también funciones de transporte. Por ejemplo, la muestra de líquido es transportada gracias a las fuerzas capilares sobre la tira reactiva en un material del tipo no tejido. En ello, la muestra de líquido puede reaccionar con reactivos introducidos previamente y, por ejemplo, producir un cambio de color al detectar un analito en la muestra de líquido. Sin embargo, las tiras reactivas de este tipo sólo permiten una detección cualitativa relativamente inexacta de un analito.

15 Alternativamente, se conocen sistemas microcapilares para el análisis de una muestra de líquido. El documento EP 1 201 304 A2 da a conocer, por ejemplo, una plataforma microestructurada para el análisis de una muestra de líquido. La plataforma presenta una zona de llenado, una zona de análisis y un sistema de canales. La muestra de líquido puede ser recogida y transportada sólo por medio de las fuerzas capilares. Para conseguir un frente de flujo a ser posible poco curvado y una velocidad de flujo uniforme, la plataforma conocida presenta estructuras retardantes a lo largo de los bordes de un canal ancho y plano, en particular en la zona de análisis. Además, en caso necesario, la muestra de líquido puede ser detenida en la plataforma conocida en un punto especificado por un intervalo especificado para, por ejemplo, permitir una reacción química o un proceso físico, como el calentamiento o enfriamiento. Sin embargo, el documento EP 1 201 304 A2 no se ocupa de un análisis, en particular de un análisis cuantitativo, a ser posible preciso, de una muestra de líquido.

20 El documento US2004/0077103 A1 describe un dispositivo y un procedimiento en el que, en primer lugar, una muestra disuelve un reactivo y, después de un tiempo prefijado, la transporta a una zona de análisis.

25 El documento WO2005/119211 A1 anterior publicado posteriormente da a conocer un dispositivo con un canal sin paredes laterales, pudiendo un sector de canal formar una zona de análisis para una muestra de líquido. La realización del canal ha sido escogida de tal modo que se produce una ventilación óptima del canal al llenar el canal con una muestra de líquido. Tampoco el documento W02005/119211 A1 se ocupa de un análisis cuantitativo de una muestra de líquido.

30 La presente invención tiene el objetivo de indicar el uso de un dispositivo para el análisis de muestras de líquido, como sangre, plasma sanguíneo, orina, saliva o semejantes que, con poco gasto, permite un análisis, preferentemente cuantitativo, en particular la determinación de glucosa en sangre, lípidos en sangre, encimas o de otros valores.

35 El objetivo arriba mencionado es conseguido mediante el uso de un dispositivo según la reivindicación 1. Los perfeccionamientos ventajosos son objeto de las reivindicaciones secundarias 2 a 4.

40 Mediante la combinación de medidas de acuerdo con la invención se posibilita un análisis ostensiblemente más preciso de una muestra de líquido, en particular una determinación cuantitativa de, como mínimo, un analito en la muestra de líquido. Gracias a la detención definida de la muestra de líquido en la zona de reacción se determina un volumen reactivo en el que el reactivo es definitivamente soluble en la zona de reacción o con el que puede reaccionar el reactivo. A continuación, el volumen de reacción con el reactivo disuelto o productos reactivos es/son trasladado(s) desde la zona de reacción a la zona de análisis, produciendo el flujo lateral y laminar, al menos en lo sustancial, y/o el frente de flujo rectilíneo, al menos en lo esencial, una dispersión menor, o sea, es posible alcanzar, al menos en lo esencial, un perfil de concentración uniforme del reactivo disuelto o de los productos reactivos en el volumen de reacción transportado a la zona de análisis. De acuerdo con ello, dentro de un tiempo definido puede producirse un análisis esencialmente más preciso, en particular la determinación de valores en el sentido mencionado.

45 Para el análisis o la determinación, por ejemplo, pueden combinarse en la zona de análisis complejos o compuestos formados por el reactivo disuelto y una analito a determinar, por medio de una sustancia química de detección y, a continuación, ser comprobadas o medidas de manera óptica, por ejemplo. Ello permite determinar, por ejemplo, la concentración del analito en la muestra de líquido.

50 Otro aspecto de la presente invención, realizable también en forma independiente, consiste en dotar la zona de reacción, la zona de análisis y/o el canal de una sección constante al menos en lo esencial y/o realizar la altura del canal menor que la anchura del canal en, como mínimo, un factor 10 y/o conformar la zona de reacción y/o la zona de análisis como máximo tan larga como ancha o más corta.

Las medidas antemencionadas son propicias para un análisis cuantitativo o análisis bioquímicos. En particular, se posibilita un análisis definido del volumen de reacción definido o bien se previene una dispersión indeseada del volumen de reacción. Otras ventajas son el corto tiempo de análisis, reacciones rápidas, trayectos de difusión cortos y/o trayectos de flujo cortos.

- 5 Otras ventajas, características, propiedades y aspectos de la presente invención resultan de las reivindicaciones y, mediante el dibujo, de la descripción siguiente de realizaciones preferentes. Muestran:
- la figura 1, según una primera forma de realización una sección longitudinal esquematizada de una parte del dispositivo de acuerdo con la invención, parcialmente llenado de muestra de líquido;
- la figura 2, una vista en planta esquematizada de un soporte del dispositivo según la figura 1, sin llenar;
- 10 la figura 3, según una segunda forma de realización, una vista en planta de un soporte de un dispositivo sin llenar que se corresponde con la figura 2;
- la figura 4, una sección transversal esquematizada a lo largo de la línea IV-IV según la figura 1 del dispositivo según la primera forma de realización;
- 15 la figura 5, según una tercera forma de realización, una sección transversal esquematizada del dispositivo que se corresponde con la figura 4 y
- la figura 6, según una cuarta forma de realización, una sección transversal esquematizada del dispositivo que se corresponde con la figura 3.
- En las figuras se utilizan las mismas referencias para piezas idénticas o similares en las que se consiguen propiedades y ventajas correspondientes o comparables, aún cuando se ha prescindido de una descripción repetida.
- 20 La figura 1 muestra en una sección esquematizada una parte de una primera forma de realización de un dispositivo 1 de acuerdo con la invención, para el análisis de una muestra de líquido 2, en particular plasma sanguíneo o semejante.
- El dispositivo 1 presenta un canal 3 que toma y transporta la muestra de líquido 2 mediante fuerzas capilares. El canal 3 está bordeado o formado por sólo dos superficies opuestas, en particular en lo esencial planas, o costados
- 25 planos 4 y 5.
- El dispositivo 1 presenta un soporte 6, preferentemente en forma de disco, y una cobertura 7 asignada, entre los que está realizado el canal 3. En la realización ilustrada está hendido solamente el soporte 6 para la formación de las microestructuras necesarias y la cobertura 7 está realizada plana, preferentemente al menos en lo esencial, sin hendiduras. Sin embargo, también puede ser a la inversa. En caso necesario, sin embargo, tanto el soporte 6 como
- 30 la cobertura 7 pueden estar hendidos y/o realizados con salientes para formar las estructuras deseadas y, dado el caso, para la retención de sustancias químicas, reactivos, dispositivos de análisis o semejantes (no mostrados). O sea, el dispositivo puede ser, en particular, un así llamado microchip (plataforma con microestructura).
- La figura 2 muestra en una vista en planta esquematizada el soporte 6 del dispositivo 1, sin cobertura 7 y sin la muestra de líquido 2. El canal 3 presenta, preferentemente, directamente uno detrás del otro una entrada, en la
- 35 realización ilustrada en particular con un conducto 8, una zona de reacción 9, una zona de análisis 10 y/o una zona colectora 11.
- En caso de necesidad, puede producirse un dosaje de la muestra de líquido 2 (no mostrado) al canal 3 o en el canal 3, en particular aguas arriba de la entrada, como se describe a modo de ejemplo en el documento EP 1 440 732 A1.
- 40 El dispositivo 1 presenta, preferentemente, sólo un único canal 3. En este caso, el canal 3 debe entenderse en el sentido de un capilar individual. Sin embargo, en caso necesario, el canal 3 puede conducir a o bifurcarse en diferentes direcciones o diferentes zonas. En realización ilustrada, la muestra de líquido 2 fluye, preferentemente y exclusivamente debido a fuerzas capilares, al canal 3 o en el canal 3 en el sentido del flujo S, tal como se indica en la figura 1. Sin embargo, la muestra de líquido 2 también puede ser trasladada por el canal 3, en forma adicional o alternativa, por ejemplo, mediante presión.
- 45 El canal 3 presenta, preferentemente, una sección transversal en lo esencial rectangular y/o plana transversal al sentido del flujo S de la muestra de líquido 2.
- La altura H del canal 3 indicada en las figuras 1 y 4, o sea, la distancia entre las superficies 4 y 5, preferentemente paralelas que bordean el canal 3, tiene un máximo de 2000  $\mu\text{m}$ , preferentemente no más de 500  $\mu\text{m}$ , en particular 50 a 200  $\mu\text{m}$ , aproximadamente. La anchura del canal 3 es, preferentemente, 100 a 5000  $\mu\text{m}$ , en particular 200 a 4000  $\mu\text{m}$ , aproximadamente. En lo esencial y en particular, la altura del canal 3 es menor, como mínimo, en el factor 10 o 100 que la anchura del canal 3. El volumen de retención del canal 3 es, preferentemente, menor que 1 ml, en particular menor que 100  $\mu\text{l}$ , especialmente preferente, de un máximo de 10  $\mu\text{l}$ .
- 50

O sea, el dispositivo 1 forma un sistema microfluídico. En particular, el dispositivo 1 sirve para el diagnóstico microfluídico con fines medicinales o no medicinales y demás análisis.

5 En la posición de uso, el canal 3 y su plano principal de extensión corren, preferentemente horizontales, al menos en lo esencial. Sin embargo, dependiendo de la aplicación o el diseño también es posible otra orientación, sobre todo por que la retención o el llenado del canal 3 con muestra de líquido 2 es determinada o causada, preferentemente al menos primariamente, por fuerzas capilares.

La zona de reacción 9 con un reactivo que puede ser disuelto por la muestra de líquido 2 y/o reaccionar con la misma y la zona de análisis 10, preferentemente adyacente directamente, está formada en el canal 3, preferentemente en sucesión sobre el mismo costado plano 4 del canal 3.

10 La zona de reacción 9 presenta un reactivo que, preferentemente, puede ser disuelto por la muestra de líquido 2 para un analito a determinar en la muestra de líquido 2. En particular, en el reactivo se trata de anticuerpos dirigidos contra el analito a medir y combinados con indicadores (colorantes, partículas de colorantes, por ejemplo, oro coloidal). El reactivo se disuelve en la zona de reacción 9 al llenarla con la muestra de líquido 2. Es así que el analito, cuando está contenido en la muestra de líquido 2, reacciona con el anticuerpo combinado con el colorante y forma, preferentemente un compuesto o un complejo.

15 Alternativamente o adicionalmente, el reactivo reacciona con el analito y forma, en particular, un producto de reacción, aún cuando, dado el caso, el reactivo no está disuelto. Consecuentemente, las explicaciones siguientes respecto del reactivo (disuelto) son válidas, correspondientemente, para el producto de reacción.

20 La zona de análisis 10 en la realización ilustrada está provista de una sustancia química de detección, preferentemente inmovilizada, que combina, en particular, compuestos o complejos del analito y reactivo o producto de reacción. A continuación, los reactivos no combinados y demás componentes fluyen con la muestra de líquido 2 a la zona colectora 11, donde son absorbidos y, consecuentemente, se evita un reflujó. Entonces, en la zona de análisis 10 puede determinarse, por ejemplo ópticamente, el reactivo combinado y, de ello, la presencia y, en particular, la concentración del analito en la muestra de líquido 2. O sea, se posibilita un análisis, en particular cuantitativo, de la muestra de líquido 2.

25 El dispositivo 1 presenta, de acuerdo con la invención, una unidad 12 para la detención temporaria de la muestra de líquido 2 en la zona de reacción 9, para la disolución y/o reacción del reactivo, y/o en la zona de análisis 10.

30 El dispositivo 12 es, preferentemente, realizado de modo que la detención temporaria puede ser establecida o cancelada mediante la misma muestra de líquido 2, como descrito, por ejemplo, en el documento EP 1 441 131 A1 o mediante un líquido de control (no mostrado) o mediante una aireación selectiva como, por ejemplo, la descrita en el documento EP 1419 818 A1. Preferentemente, el dispositivo 12 retiene la muestra de líquido 2 durante un periodo especificado, dado el caso sólo después del llenado completo de la zona de reacción 9, y/o hasta el llenado completo de la zona de reacción 9.

35 En la realización ilustrada, el dispositivo 12 presenta, en particular, un canal de control 13, que entrega la muestra de líquido 2 después o dentro de un tiempo determinado a una parada de líquido 14 situada entre la zona de reacción 9 y la zona de análisis 10, de modo que, entonces, la muestra de líquido 2 o el volumen de reacción de la muestra de líquido 2 que se encuentra en la zona de reacción 9 puede superar la parada de líquido 14 y continuar fluyendo a la zona de análisis 10.

40 En caso de necesidad, el dispositivo 1 presenta en la zona de análisis 10 otro dispositivo 12 para la detención temporaria de la muestra de líquido 2 – en particular, el volumen de reacción de la muestra de líquido 2 que contiene el reactivo disuelto o el producto de reacción y que ha fluido, previamente, de la zona de reacción 9 a la zona de análisis 10 – para permitir una determinación a ser posible precisa o cuantitativa para permitir, en particular, una reacción esencialmente completa o formar los compuestos o complejos de reactivo y analito o el producto de reacción en la sustancia química de detección en la zona de análisis 10.

45 El otro dispositivo 12 es realizado, en particular, de acuerdo con el dispositivo 12 mencionado anteriormente. Por consiguiente, se ha previsto, por otra parte, un canal de control 13 que entrega la muestra de líquido 2 después de o durante un tiempo definido a una parada de líquido 14 dispuesta entre la zona de análisis 10 y la zona colectora 11 que le sigue, de modo que, entonces, la muestra de líquido 2 o bien el volumen de reacción de muestra de líquido 2 que se encuentra en la zona de análisis 10 puede superar la parada de líquido 14 y continuar fluyendo a la zona colectora 11 y la muestra de líquido 2 que fluye a posteriori puede producir, entonces, en la zona de análisis 10 un lavado de reactivo no combinado o producto de reacción.

50 En la realización ilustrada, la parada de líquido 14 está formada, en particular, de una cavidad a modo de ranura o conducto extendido transversal al sentido de flujo S. Sin embargo, también son posibles otras soluciones constructivas. En particular, por el documento US 5 458 852 se conocen otras soluciones constructivas para la implementación de/los dispositivos(s) 16 que pueden usarse en forma alternativa o adicional.

55

- La figura 3, en una vista en planta que se corresponde con la de la figura 2, muestra el soporte 6 no llenado de un dispositivo 1 de acuerdo con una segunda forma de realización. En este caso, cada uno de los dispositivos 12 presentan, en vez de una parada de líquido 14 con forma, preferentemente, de ranura o conducto, como mínimo, una barrera 15, preferentemente en forma de puente, en particular dos o más puentes 15 dispuestos consecutivos. En caso necesario puede conseguirse de este modo una parada temporaria apropiada de la muestra de líquido 2.
- Al contrario de la primera forma de realización, el canal 3 no presenta en la segunda forma de realización una sección transversal esencialmente constante. Más bien, la sección transversal del canal 3 se encuentra reducida en el paso de la zona de reacción 9 a la zona de análisis 10 y/o en el paso de la zona de análisis 10 a la zona colectora 11. Dicha reducción de la sección transversal se consigue mediante un estrechamiento uniforme del flujo de líquido y posterior expansión del flujo de líquido. El dispositivo 12 o la barrera 15 están entonces dispuestos, preferentemente, en la zona de la sección transversal reducida.
- La reducción de la sección transversal ya produce una reducción del flujo volumétrico a través del canal 3, de modo que, dado el caso, no es necesaria una detención temporaria completa. En particular, un retardo del flujo o la reducción del flujo volumétrico causado por las barreras 15 puede, en caso necesario, ser suficiente.
- Además, el dispositivo 1 según la primera o segunda forma de realización presenta un medio 16 para evitar la salida intempestiva lateral de muestra de líquido 2 en el sentido de flujo S y/o la generación de un frente de flujo F poco curvado o rectilíneo de la muestra de líquido 2 (indicado en la figura 1) respecto de la vista en planta de la figura 2, o bien para la producción de un flujo homogéneo o laminar.
- En la realización ilustrada, el medio 15 se forma porque el canal 3 está realizado abierto, al menos del lado longitudinal. Lateral al canal 3 se conecta una hendidura 17 conformada, especialmente, en forma de ranura o conducto. De este modo se forma una parada de líquido lateral para la muestra de líquido 2 – o sea, un obstáculo al flujo no superable mediante fuerzas capilares – y la muestra de líquido 2 es conducido sin pared lateral a lo largo de los lados abiertos en el canal 3.
- La hendidura 17 se conecta, preferentemente en forma de canto vivo, al canal 3, como indicado en las figuras 1, 3 y 4. En la realización ilustrada, la hendidura 17 está formada solamente en el soporte 6, o sea, en la representación según las figuras 1, 3 y 4 se extiende, esencialmente, sólo hacia abajo respecto de una proyección lateral del canal 3. Sin embargo, la hendidura 17 puede extenderse, opcionalmente, también hacia arriba o hacia ambos lados de la proyección lateral del canal 3, o sea, particularmente hacia arriba y hacia abajo.
- La hendidura 17, particularmente rectangular en la sección transversal, produce un aumento particularmente escalonado o repentino tal de la sección transversal, que las fuerzas capilares se reducen de tal manera que la parada de líquido mencionada para la muestra de líquido 2 se forma en el paso del canal 3 hacia la hendidura 17. En particular, la altura de la hendidura 17 es, como mínimo, el doble de la altura H del canal 3.
- En la realización ilustrada, la hendidura 17 se extiende a lo largo de la cara abierta del canal 3 y, en particular, está realizada para extenderse alrededor del canal 3 abierto en todos los costados.
- Una conducción respectiva sin paredes laterales de la muestra de líquido 2 en el canal 3 también es posible mediante una hendidura lateral 17 en la tercera forma de realización del dispositivo 1 mostrada en la figura 5. En este caso, sin embargo, la muestra de líquido 2 es conducida solamente sobre un fondo o costado plano 4. O sea, la muestra de líquido 2 no está, como en la primera forma de realización, en contacto con un costado plano 5 opuesto. En su lugar, en la realización ilustrada la cobertura 7 está escotada correspondientemente o la superficie 4 dispuesta lo apropiadamente profunda en el soporte 6 como para poder mantener una distancia suficiente a la cobertura 7, posiblemente plana en ese momento. El espesor de la película de líquido formada por la muestra de líquido 2 sobre la superficie 4 depende, particularmente, del comportamiento de humectación y de la cantidad alimentada y, entonces, particularmente agregada de muestra de líquido 2. Preferentemente, para la película de líquido son válidas, entonces, las dimensiones respectivas, como las explicadas en la primera forma de realización para el canal 3.
- Para ilustrar, la figura 6 muestra en una sección esquematizada una cuarta forma de realización del dispositivo 1 de acuerdo con la invención en la que se muestra una zona lateral del canal 3 en forma ampliada para mayor claridad.
- El medio 16 para prevenir la salida intempestiva lateral de la muestra de líquido 2, también puede, en forma alternativa o adicional, para la producción de un frente de flujo F poco curvada o rectilíneo y/o para la producción de un flujo uniforme o laminar presentar una pared lateral 18 que bordea el canal 3 a lo largo o por todos los lados, formando los elementos de guía o estructuras retardantes correspondientes, en particular, salientes o elevaciones 19 o semejantes, la velocidad de flujo o velocidad de llenado a lo largo de la pared lateral 18 en el sentido de flujo S, reduciendo la velocidad de llenado, en particular de modo tal que la velocidad de llenado de la muestra de líquido 2 en el borde no supere la de la zona central del canal 3, sino que, en lo esencial, se corresponde con la misma. En forma alternativa o adicional a los elementos de guía o estructuras retardantes, la humectación de la pared lateral 18 también puede estar modificada, particularmente reducida, de modo tal que se evita la salida intempestiva no deseada de muestra de líquido 2 a lo largo de la pared lateral 18.

Complementando respecto de configuraciones posibles para evitar una salida intempestiva de muestra de líquido 2 a lo largo del lado longitudinal se hace referencia a las posibilidades descritas al respecto en el documento EP 1 201 304 A2.

5 En las realizaciones ilustradas, el canal 3 presenta, como mínimo, un elemento de guía para la influencia, en particular para la homogenización, del llenado con la muestra de líquido 2. En particular, el canal 3 presenta, preferentemente, elevaciones 19 como elementos de guía sobre el costado plano 4 o, dado el caso, ambos costados planos 4, 5, como se muestra en las figuras 1, 2 y 4 a 6. Estas están dispuestas especialmente transversales, preferentemente perpendiculares, o a lo largo del sentido de flujo S, especialmente en forma alternada y desplazada transversalmente. De este modo, es posible que la muestra de líquido 2 llene el canal 3 en serie – o sea, fila por fila – y avance de este modo mediante un frente de líquido F, esencialmente rectilíneo, en el sentido de flujo S. En caso necesario, el medio 16 comprende también los elementos de guía mencionados.

En caso de necesidad, la densidad superficial, distancia y/o el tamaño de las elevaciones 19 pueden variar, en particular en función de la distancia respectiva a la entrada, para alcanzar un desarrollo deseado de las fuerzas capilares o, dado el caso, una compensación de las resistencias al flujo.

15 Las elevaciones 19 están realizadas, preferentemente, a la manera de barras, jorobas o columnas, en particular con superficie de base redonda o poligonal. Pero, alternativamente o adicionalmente, también puede haber dispuestas hendiduras, como el conducto 8 o las barreras 15 o demás elementos de guía que se extienden transversales o longitudinales al sentido de flujo S del canal 3.

20 El conducto 8 dispuesto, preferentemente, en forma de ranura y en sección especialmente rectangular o semicircular, presenta una profundidad considerablemente menor que la parada de líquido 14 y la hendidura 17 y forma, por lo tanto, una parada de líquido sólo temporaria para la homogenización del frente de líquido F. De este modo es posible conseguir que la muestra de líquido 2 llene el conducto 8 sólo después de llenar el canal 3 sobre toda la sección transversal y, a continuación, llenar la zona de canal subsiguiente.

25 Debe enfatizarse que, mediante la combinación de la guía sin paredes laterales de la muestra de líquido 2 y los elementos de guía, se consigue un llenado altamente uniforme del canal 3, en particular mediante fuerzas capilares, con un frente de líquido F que corre, al menos en lo esencial, en línea recta o perpendicular al sentido de flujo S.

Alternativamente, el canal 3 también puede estar realizado, por zonas o en su totalidad, al menos en lo esencial, de forma lisa y/o plana, o sea, en particular, sin elementos de guía, como se indica en la figura 3.

30 La estructuración o texturización de la zona de reacción 9 y/o de la zona de análisis 10 facilita, particularmente mediante elementos de guía, como las elevaciones 19 o semejantes, la aplicación, preferentemente uniforme, de una sustancia química o semejante que, a continuación, se seca y, de este modo, por ejemplo, forma una sustancia química seca o sustancia química inmovilizada.

35 Complementariamente, debe notarse que el dispositivo 1 presenta, preferentemente, una ventilación 20 en conexión con la hendidura 17, como se indica en la figura 4. Ello permite, de manera muy sencilla, una ventilación efectiva. Ello es ventajoso para un llenado uniforme y sin burbujas del canal 3 con la muestra de líquido 2.

A continuación se explica en detalle la interacción de las medidas de acuerdo con la invención, haciendo especial referencia a la primera forma de realización y a la representación según las figuras 1 y 2.

40 Después del llenado, la muestra de líquido 2 es conducida mediante fuerzas capilares en el canal 3 a la zona de reacción 9. En este proceso, la muestra de líquido 2 en el canal 3 – al menos en la zona de reacción 9 y zona de análisis 10 – fluye lateralmente sobre el costado plano 4 y, preferentemente, al menos en lo esencial, en forma laminar o a una velocidad de flujo homogénea o con un frente de flujo F poco curvado o rectilíneo. Ello se consigue, en particular, mediante el medio 16 mencionado, especialmente en combinación con los elementos de guía dispuestos, preferentemente, al menos en la zona de reacción 9 y/o la zona de análisis 10.

45 En la zona de reacción 9, la muestra de líquido 2 es detenida, temporariamente, mediante el dispositivo 12 por un tiempo preferentemente especificado. En la zona de reacción 9, la muestra de líquido 2 puede disolver el reactivo presente, preferentemente, como sustancia química seca para la determinación de un analito en la muestra de líquido 2 o puede reaccionar con el mismo. En el reactivo se trata, por ejemplo, de un compuesto conjugado formado de un anticuerpo ligado al analito y una partícula de colorante o semejante. Entonces, el reactivo o compuesto conjugado combina con el analito.

50 Por medio de la detención temporaria de la muestra de líquido 2, la zona de reacción 9 se encuentra llena de un volumen de reacción definido de muestra de líquido 2, de modo que el reactivo, al menos en lo esencial, se disuelve sólo en dicho volumen de reacción o bien reacciona sólo con el mismo. Con ello, mediante la detención temporaria ya puede prevenirse una dispersión indeseada o bien una distribución extensiva del reactivo o un producto de reacción del reactivo en la muestra de líquido 2.

Además, el tiempo para la detención temporaria se escoge, preferentemente, de modo tal que el reactivo se disuelva en, como mínimo, un 90 %, especialmente en, como mínimo, un 95% o esencialmente más, particularmente en el volumen de reacción de la muestra de líquido 2 o reaccione con el mismo. En caso necesario, la disolución o reacción puede ser ayudada mediante calor u otras medidas, como la aplicación de una tensión o semejante.

5 El reactivo se encuentra aplicado, preferentemente, de manera uniforme o en una distribución de concentración predeterminada sobre el costado plano 4 en la zona de reacción 9. De este modo puede conseguirse – dado el caso, bajo la consideración del proceso de llenado con la muestra de líquido 2 – una a ser posible rápida y uniforme distribución del reactivo disuelto o del producto de reacción en el volumen de reacción mencionado.

10 También es ventajoso para la distribución a ser posible uniforme en el volumen de reacción, el hecho de que el reactivo esté dispuesto en el costado plano 4 del canal 3 y que, gracias a la altura H relativamente baja del canal se consiga, correspondientemente, una difusión rápida y, consecuentemente, una distribución uniforme del reactivo disuelto o del producto de reacción en el volumen de reacción.

15 Después de la disolución o reacción definida, el dispositivo 12 libera la muestra de líquido 2, de modo que la muestra de líquido 2 – en particular el volumen de reacción definido – puede continuar fluyendo de la zona de reacción 9 a la zona de análisis 10. Gracias a las medidas mencionadas y, en especial, al medio 16 puede prevenirse con ello, por otra parte, una dispersión particularmente reducida del reactivo disuelto y de las combinaciones o complejos formados del reactivo y analito a partir del volumen de reacción. En particular, se consigue de esta manera que el reactivo o el producto de reacción fluya o sea trasladado junto con el volumen de reacción a la zona de análisis 10 como mínimo en un 90 %, preferentemente en un 95 % o más.

20 Entonces, en caso de necesidad, en la zona de análisis 10 la muestra de líquido 2 o el volumen de reacción es detenido nuevamente en forma temporaria para apoyar el respectivo análisis deseado, en particular en la combinación prevista en la realización ilustrada de los complejos o las combinaciones formados por el reactivo y el analito en una sustancia química de detección inmovilizada en la zona de análisis 10 sobre, preferentemente, el costado plano 4. Sin embargo, una detención temporaria de este tipo en la zona de análisis 10 no es necesaria absolutamente, de modo que, dado el caso, puede prescindirse del dispositivo 12 asignado a la zona de análisis 10.

25 En la sustancia química de detección se trata, en particular, de una sustancia química seca inmovilizada, por ejemplo, un anticuerpo aceptor que captura y, consecuentemente, liga las combinaciones o complejos de reactivo y analito.

30 En la zona de análisis 10 o en una pluralidad de zonas de análisis 10 dispuestas una tras otra pueden realizarse, adicionalmente, otros pasos de análisis por medio de otras sustancias químicas. Por ejemplo, puede realizarse un análisis en el sentido de determinar si, después de todo, el analito está contenido en la muestra de líquido 2.

35 La zona de análisis 10 está, preferentemente, conectada en forma directa con la zona de reacción 9, de modo que, al menos en lo esencial, se previene o minimiza una dispersión indeseada del reactivo o de las combinaciones o los complejos formados por el reactivo con el analito o los demás productos de reacción a partir del volumen de reacción en otras zonas de la muestra de líquido 2. Es que, gracias a que la zona de análisis 10 está, preferentemente, conectada directamente a la zona de reacción 9 se minimiza el volumen muerto y con ello la dispersión.

40 Debido a la sección transversal plana del canal 3, la zona de reacción 9 y/o la zona de análisis 10 pueden ser realizadas relativamente cortas en el sentido de flujo S, de modo que en total se consiguen trayectos de flujo muy cortos y, consecuentemente, una dispersión reducida. En particular, la zona de reacción 9 y/o la zona de análisis 10 están realizadas de la misma longitud o más cortas que la anchura del canal 3.

En particular, la dispersión que se puede alcanzar de acuerdo con la invención en la zona de análisis 10 es tan mínima, que la concentración del reactivo o producto de reacción varía en el volumen de reacción en la zona de análisis 10 en un máximo de 10 %, preferentemente en menos del 5 %, completamente preferente en no más de 3 %.

45 La altura H relativamente baja del canal 3 y la disposición de la sustancia química de detección prevista, preferentemente, en un costado plano, en particular el costado plano 4, tiene por resultado que los complejos o compuestos de reactivo y analito u otros productos de reacción contenidos en el volumen de reacción pueden ser combinados muy rápidamente y/o con gran eficiencia por la sustancia química de detección o semejante.

50 En un paso de lavado siguiente, la muestra de líquido 2 continua fluyendo a la zona colectora 11, que puede estar equipada, dado el caso, de un material absorbente y/o elementos de guía, como las elevaciones 19 para, por así decirlo, absorber la muestra de líquido 2 y prevenir un reflujó. El volumen de la zona colectora 11 es, preferentemente, como mínimo, más grande en el factor 2 o 5 que el volumen de reacción, para conseguir en la zona de análisis 10 un lavado eficiente de reactivos no combinados, productos de reacción no combinados y/u otras partículas o sustancias eventualmente interferentes.

55 A continuación, se produce la determinación del reactivo o producto de reacción combinados en la zona de análisis 10 de modo preferentemente óptico, por ejemplo, espectroscópico. Particularmente, ello es posible por el hecho de

5 que el reactivo o producto de reacción está estructurado como compuesto conjugado de un anticuerpo y un complejo colorante, partículas colorantes o semejantes. De la cantidad o concentración de complejos o compuestos combinados se puede determinar, entonces, en particular, la concentración del analito en la muestra de líquido 2. Consecuentemente, el dispositivo 1 de acuerdo con la invención y el procedimiento descrito permiten un análisis de la muestra de líquido 2 ostensiblemente más exacto que las tiras reactivas convencionales o semejantes, en particular la determinación cuantitativa de un analito o, dado el caso, también una pluralidad de analitos en la muestra de líquido 2.



## REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un dispositivo (1) que comprende un canal (3) para la retención y transporte de una muestra de líquido (2) por medio de fuerzas capilares, que presenta un costado plano (4) sobre el que fluye la muestra de líquido (2) en forma lateral y/o laminar, una zona de reacción (9) con un reactivo soluble y/o reactivo sobre el costado plano (4), pudiendo la zona de reacción (9) llenarse completamente de una muestra de líquido (2) y puede definirse un volumen de reacción de la muestra de líquido (2), una zona de análisis (10) dispuesta aguas debajo de la zona de reacción (9) y formada por el canal (3), estando la zona de reacción (9) y/o la zona de análisis (10) realizada(s) de la misma longitud o más cortas que la anchura del canal (3), presentando la zona de reacción (9) y/o la zona de análisis (10), al menos en lo esencial, el mismo tamaño, y con un medio (16) para la generación de un frente de flujo (F) poco curvado o rectilíneo de la muestra de líquido (2), estando el medio (16) formado por el hecho de que el canal (3) está realizado abierto al menos de costado, de modo que se forma en el canal (3) una parada de líquido para la muestra de líquido (2) y la muestra de líquido (2) es conducida sin pared lateral en el canal (3), para el análisis de una muestra de líquido (2), siendo el volumen de reacción retardado o detenido temporalmente en la zona de reacción (9) y en la zona de análisis (10) para la disolución y/o reacción del reactivo mediante el dispositivo (12, 15) y más del 90 % del reactivo se disuelve en el volumen de reacción definido de la muestra de líquido (2) y/o reacciona con el mismo y, después de la detención, más del 90 % del reactivo disuelto y de un producto de reacción del reactivo fluye junto con el volumen de reacción a la zona de análisis (10).
- 20 2. Uso de un dispositivo (1) según la reivindicación 1, caracterizado porque la muestra de líquido (2) es conducida mediante elementos de guía, preferentemente elevaciones (19), sobre el costado plano (4), para conseguir, al menos en lo esencial, un frente de líquido (F) recto y/o para prevenir una salida lateral intempestiva de la muestra de líquido (2).
- 25 3. Uso de un dispositivo (1) según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el volumen de reacción es detenido temporalmente en la zona de análisis (10), en particular hasta un mínimo de 95 % de complejos o compuestos formados del reactivo y un analito o productos de reacción en la muestra de líquido (2) están combinados en la zona de análisis (10) mediante una sustancia química de detección.
- 30 4. Uso de un dispositivo (1) según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la zona de análisis (10) es lavado después de pasar el volumen de reacción con muestra de líquido (2), antes de realizar un análisis o determinación, preferentemente óptica, en particular de productos de reacción, complejos o compuestos formados por el reactivo y un analito a determinar combinados con una sustancia química de detección.

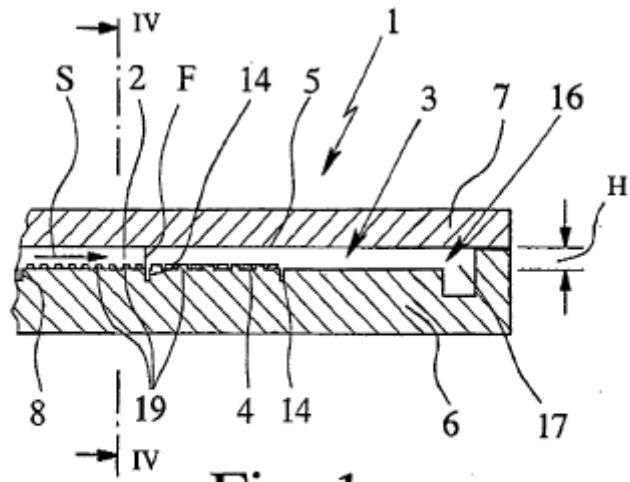


Fig. 1

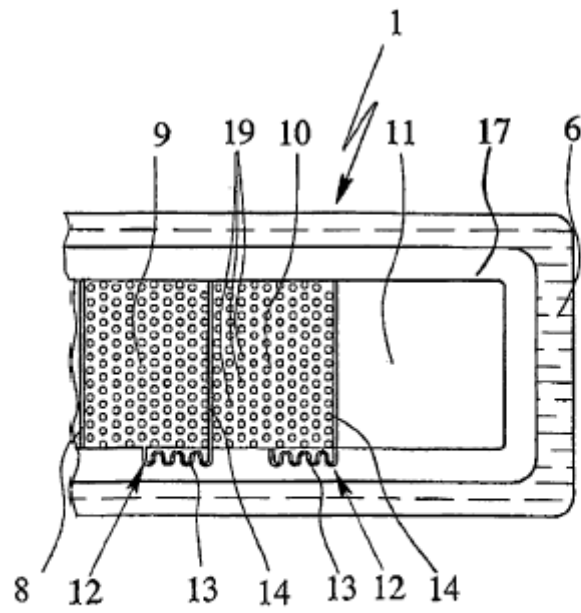


Fig. 2

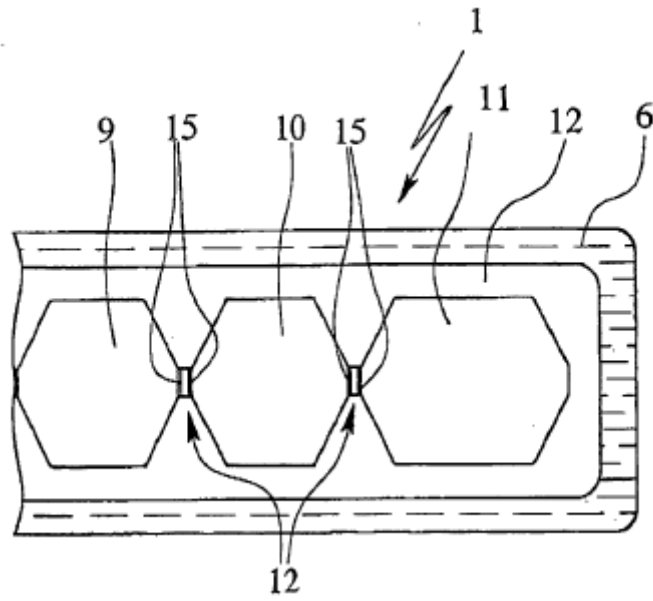


Fig. 3

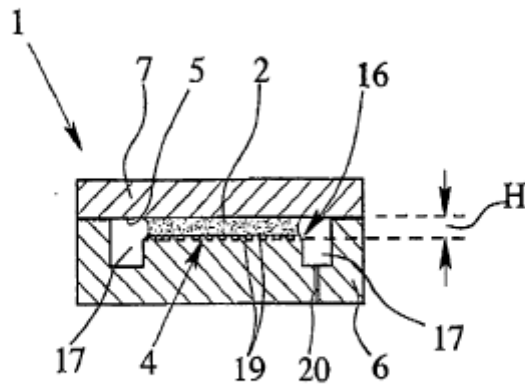


Fig. 4

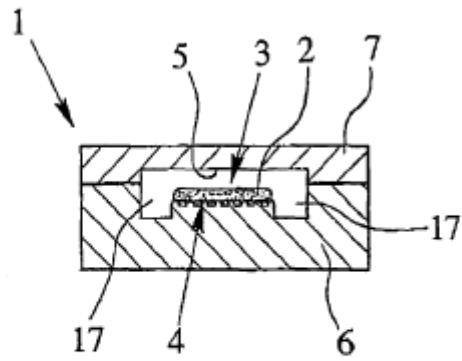


Fig. 5

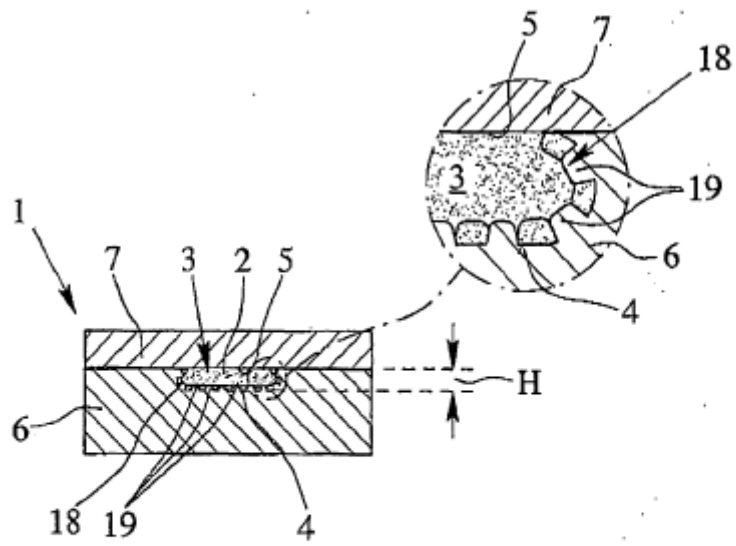


Fig. 6