

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 559**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02805953 .3**

96 Fecha de presentación: **17.12.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1460932**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2004**

54 Título: **UN SISTEMA Y MÉTODO MÍNIMAMENTE INVASIVOS PARA MONITORIZAR NIVELES DE ANALITO.**

30 Prioridad:
21.12.2001 US 24506

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.11.2011

73 Titular/es:
Becton, Dickinson and Company
1 Becton Drive
Franklin Lakes, New Jersey 07417-1880, US

72 Inventor/es:
DENUZZIO, John, D. y
STROHBEN, William, E., Jr.

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 368 559 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).

DESCRIPCION

Un sistema y método mínimamente invasivos para monitorizar niveles de analito.

5 Campo de la invención:

La presente invención se refiere a un sistema y método mínimamente invasivos para monitorizar o controlar los niveles de analito en un paciente. Más en particular, la presente invención se refiere a un sistema y método que utilizan un dispositivo que incluye una microsonda que funciona como un electrodo activo y un electrodo auxiliar que rodea al menos una porción del electrodo activo, dispuesto para ser aplicado contra la piel de un paciente con el fin de detectar niveles de analito en el paciente con mínimos dolor y lesión para la piel del paciente.

10 Descripción de la técnica relacionada:

Las personas que padecen diabetes deben monitorizar o controlar de manera regular su nivel sanguíneo de glucosa con el fin de asegurar que su nivel sanguíneo de glucosa permanezca dentro de los límites normales necesarios para mantener una condición de vida saludable. Niveles bajos de glucosa, lo que se conoce como hipoglucemia, pueden producir confusión mental y, en casos más extremos, coma y por último la muerte. Por el contrario, altos niveles sanguíneos de glucosa, lo que se conoce como hiperglucemia, pueden producir síntomas crónicos tales como micción frecuente y sed, y si se mantienen durante períodos largos de tiempo, pueden producir daños en los vasos sanguíneos, los ojos, los riñones y otros órganos del cuerpo.

Algunas personas que padecen diabetes leve pueden regular sus niveles sanguíneos de glucosa mediante la dieta. Sin embargo, las personas que padecen formas moderadas o graves de diabetes deben tomar insulina para mantener niveles sanguíneos de glucosa aceptables.

Los métodos convencionales de monitorización o control de los niveles sanguíneos de glucosa determinan directamente la concentración de glucosa en una pequeña muestra de sangre tomada del sujeto. En consecuencia, si una persona desea medir su nivel sanguíneo de glucosa, dicha persona puede utilizar una pequeña aguja o lanceta para pinchar la punta de su dedo, por ejemplo, y extraer una gotita de sangre hacia el dispositivo de muestreo. Sin embargo, este método invasivo resulta doloroso para el sujeto. Además, se deben tomar precauciones para esterilizar la zona en la cual se realiza la punción y también el instrumento punzante, para no introducir patógenos en la corriente sanguínea del paciente. Estos métodos pueden ser algo complicados y antihigiénicos, y requieren en cierto modo un tiempo excesivo.

Como alternativa a las técnicas invasivas convencionales, se han desarrollado a lo largo de los últimos años agujas sensoras de glucosa miniaturizadas. Estos tipos de dispositivo incluyen típicamente como electrodo activo un sustrato metálico que tiene una enzima, y un sustrato metálico adyacente que sirve como electrodo de retorno y electrodo de referencia. La enzima, típicamente glucosa-oxidasa, cataliza la oxidación de la glucosa, y los subproductos de la reacción son medidos electroquímicamente en el electrodo activo. La medición electroquímica se lleva a cabo aplicando un potencial eléctrico entre el electrodo activo y el contraelectrodo o electrodo de referencia (electrodo auxiliar). A un determinado potencial, comienza a fluir corriente eléctrica como consecuencia de la reacción química en los electrodos. La intensidad de corriente depende de la concentración de las especies electro-activas, que a su vez está gobernada por la cantidad de glucosa en el medio de ensayo. En el caso de las tiras para glucosa convencionales, el medio de ensayo es sangre capilar; en el caso de electrodos implantables, el medio es tejido.

Estos dispositivos son típicamente macroscópicos o, dicho de otra manera, tienen más de 200 micrómetros de diámetro y a menudo un centímetro o más de longitud. En consecuencia, estos dispositivos son invasivos, ya que pueden penetrar en la piel hasta la profundidad de un centímetro. Además, estos dispositivos utilizan típicamente agujas convencionales, cables y sustratos plásticos de varias capas que requieren complicados procedimientos de fabricación en varios pasos, que consumen mucho tiempo y a la vez son caros. Se describen ejemplos de dispositivos sensores de glucosa conocidos en las patentes de EE.UU. números 4,953,552, 5,680,858 y 5,820,570, y en la publicación PCT WO 98/46124.

La maximización del área del electrodo activo incrementa la respuesta de corriente del sistema. Especialmente en el caso del sistema implantable, el área del electrodo activo es pequeña - a menudo diez veces más pequeña que la de los electrodos basados en tiras. Además, el electrodo activo y los electrodos de retorno/referencia comparten a menudo el mismo sustrato - lo que limita aún más la superficie activa disponible. Una ventaja de la invención que se describe en la presente memoria consiste en que el electrodo de retorno está separado del sustrato del electrodo activo y puede ser colocado sobre la superficie cutánea, rodeando al menos parcialmente el electrodo de trabajo mínimamente invasivo. Esta configuración permite un aprovechamiento máximo del electrodo activo, y permite el empleo de un electrodo de retorno externo de gran tamaño. Ambos aspectos mejoran la señal y las prestaciones del sistema, al tiempo que conservan el pequeño formato mínimamente invasivo e indoloro del diseño.

En consecuencia, existe la necesidad de un sistema mínimamente invasivo, mejorado, para monitorizar o controlar niveles de analito en pacientes.

El documento WO 96/14026, al cual hacen referencia los preámbulos de cada una de las reivindicaciones independientes 1 y 19, describe un dispositivo de suministro de líquido que comprende una carcasa que tiene una superficie inferior para aplicar a la piel de un sujeto y que tiene un depósito y una cámara de generación de gas en la misma separadas por una membrana desplazable. El gas generado por una celda electrolítica bajo el control de un microprocesador hace que la cámara de generación de gas se expanda y el depósito se contraiga, descargando de este modo un fármaco líquido, tal como insulina, desde el depósito a través de una aguja de suministro hueca que se extiende desde la superficie inferior. La aguja de suministro y una aguja sensora se extienden ambas desde la superficie inferior una distancia suficiente para penetrar a través de la epidermis y en la dermis cuando se oprime la carcasa contra la piel. La aguja sensora tiene un revestimiento enzimático para detectar un analito, tal como glucosa en el plasma del sujeto. La aguja de suministro está fabricada de platino-iridio, y circula una corriente entre las agujas y un circuito potencióstático en función de la cantidad de glucosa detectada. Un electrodo de referencia que se apoya sobre la superficie de la piel del sujeto aumenta la precisión de la medida de la glucosa. La corriente que atraviesa el circuito potencióstático se mide por medio de un voltámetro, y la señal del voltámetro es amplificada y comunicada al microprocesador que determina el ritmo correcto de suministro del fármaco en función del nivel de analito detectado en el plasma del sujeto.

El documento EP 0 964 060 A2 describe un dispositivo de medida que facilita la cuantificación precisa de un sustrato a partir de una cantidad traza de muestra. El método utiliza un elemento de análisis que comprende un par de electrodos para cuantificar electroquímicamente la reacción entre un sustrato de la muestra y una oxidorreductasa. Uno de los electrodos del elemento de análisis es una membrana formada sobre una pared interna de un espacio hueco cilíndrico que tiene una abertura, y el otro es una aguja. El electrodo de aguja es proyectado temporalmente al exterior del espacio hueco con el fin de pinchar al sujeto, y se toma del sujeto la muestra resultante.

SUMARIO DE LA INVENCION

El dispositivo de la invención está definido por las características de la reivindicación independiente 1 y el método de la invención está definido por las características de la reivindicación independiente 19.

La presente invención se refiere a un sistema y método para detectar un componente analito, tal como glucosa, en un paciente. El sistema y método emplean un dispositivo que comprende un electrodo activo opcionalmente revestido con una sustancia, tal como glucosa-oxidasa, y un contra-electrodo que está configurado para rodear al menos una porción del electrodo activo. La configuración del contra-electrodo y del electrodo activo mejora el flujo de corriente a través del dispositivo y aumenta la sensibilidad del dispositivo. Cuando el dispositivo y el método se emplean para detectar el analito de un paciente, el electrodo activo puede tener una porción del mismo adyacente a una sustancia, por ejemplo glucosa-oxidasa, y una longitud tal que, cuando se aplica el dispositivo contra la piel de un paciente, el electrodo activo está adaptado para atravesar el estrato córneo del paciente, preferiblemente hasta una profundidad a la cual residen escasas terminaciones nerviosas, a fin de permitir que el analito del paciente sea detectado electroquímicamente, bien sea directamente o bien, por ejemplo, por reacción con una sustancia presente en la porción del electrodo activo a fin de producir una especie detectable electroquímicamente. Tal como se ha indicado más arriba, el electrodo auxiliar está configurado para rodear al menos una porción del electrodo activo, y está adaptado para entrar en contacto con la piel de un paciente cuando se aplica el dispositivo contra la piel del paciente. El electrodo activo se extiende más allá de una porción de base del dispositivo en una longitud adecuada para acceder al analito, y el electrodo auxiliar está conectado a una superficie de la porción de base próxima a aquella desde la cual se extiende el electrodo activo. El electrodo activo está adaptado además para tener aplicado a sí mismo potencial eléctrico, con el fin de medir la reacción entre el analito del paciente y la sustancia adyacente al electrodo activo. El dispositivo puede comprender además un electrodo de referencia, dispuesto a una distancia del electrodo activo inferior o igual a la distancia entre el electrodo activo y cualquier porción del electrodo activo, o bien adyacente al electrodo activo, o bien integrado con el electrodo auxiliar, de manera tal que el electrodo de referencia actúe como un potencial de referencia para el potencial eléctrico aplicado al electrodo activo. Así, el electrodo de referencia se puede emplear para compensar cambios en la resistividad de la piel que puedan afectar a la precisión del dispositivo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Estas y otras características y ventajas de la presente invención serán más fácilmente apreciadas a partir de la siguiente descripción detallada si se lee junto con los dibujos adjuntos, en los cuales:

la Figura 1 ilustra un ejemplo de un dispositivo detector de analito de acuerdo con una realización de la presente invención;
 la Figura 2 es una vista detallada del extremo distal del dispositivo detector de analito mostrado en la Figura 1;
 la Figura 3 es una vista en corte transversal del dispositivo detector de analito mostrado en la Figura 1;
 la Figura 4 es un esquema eléctrico ilustrativo de los componentes empleados en, o utilizados junto con, el dispositivo detector de analito mostrado en la Figura 1;
 la Figura 5 es una vista detallada de un ejemplo de un electrodo activo empleado en el dispositivo detector de analito mostrado en la Figura 1;
 la Figura 6 es una vista en corte transversal detallada de una porción del electrodo activo mostrado en la Figura 1;

la Figura 7 ilustra un ejemplo de la manera en la cual se utiliza en un paciente el dispositivo detector de analito mostrado en la Figura 1;

la Figura 8 es una gráfica que muestra un ejemplo de la relación entre la corriente que atraviesa el dispositivo mostrado en la Figura 1 y la concentración de glucosa en el medio en el cual se inserta el electrodo activo;

la Figura 9 ilustra un ejemplo de un dispositivo detector de analito, tal como se muestra en la Figura 1, que tiene un electrodo de referencia;

la Figura 10 es un ejemplo de un dispositivo detector de analito de acuerdo con otra realización de la presente invención;

la Figura 11 es un ejemplo de una tira de electrodos activos para el dispositivo detector de analito de acuerdo con una realización adicional de la presente invención; y

la Figura 12 ilustra una vista en corte transversal de otro ejemplo de un dispositivo detector de analito tal como se muestra en la Figura 1, modificado para incluir un dispensador de electrodos activos de acuerdo con otra realización de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Las Figuras 1-6 ilustran un dispositivo 100 detector de analito de acuerdo con una realización de la presente invención. Tal como se muestra en la Figura 1, el dispositivo 100 incluye una porción de base 102 que emplea un electrodo activo 104 y un electrodo auxiliar y o en combinación con ello, un electrodo de referencia 106 que son descritos con mayor detalle más adelante. Tal como en la presente memoria, las expresiones "contraelectrodo" o "electrodo de referencia" incluyen combinaciones de los mismos tal como es conocido en la técnica. La porción de base 102 está conectada a una carcasa 108 que se extiende a lo largo de la dirección longitudinal del dispositivo 100. Por tanto, la porción de base 102 y la carcasa 108 pueden actuar como la base del dispositivo 100 que se puede sujetar durante la operación tal como se describirá con mayor detalle más adelante. La porción de base 102 puede ser fija o bien puede girar en cualquier ángulo con respecto al eje del electrodo activo 104 por diversos medios, por ejemplo construyendo la porción de base 102 de un material elástico o bien proporcionando una articulación de forma que se pueda insertar el electrodo activo con un ángulo menor que o aproximadamente 90 grados cuando el electrodo auxiliar 106 está colocado de manera sustancialmente paralela y adyacente a la piel de un paciente.

Tal como se muestra en las Figuras ilustrativas 1-3, el electrodo activo 104 puede estar situado a lo largo del centro axial o sustancialmente a lo largo del centro axial del dispositivo 100. Además, un electrodo auxiliar 106, que puede ser circular o sustancialmente circular, se extiende por completo en torno al electrodo activo 104. El electrodo activo puede ser extendible automáticamente o manualmente, de manera alternativa, desde la porción de base 102, bien sea de forma manual o bien por medios mecánicos, con el fin de insertar al menos una porción del electrodo activo 104 a través del estrato córneo con un ángulo cualquiera superior a cero y hasta 90 grados con respecto a la superficie de la piel a la cual se aplica. El electrodo auxiliar 106 puede estar fabricado enteramente de, o puede consistir en sus combinaciones, cualquier material de base apropiado, sea conductor o no conductor, tal como una silicio, plástico o un metal, u opcionalmente un material no conductor revestido con un material conductor, tal como oro, platino, grafito, paladio o similar, con inclusión de láminas delgadas o películas de metal o bien láminas o películas de metal soportadas sobre plástico, papel, u otro material flexible. El electrodo auxiliar 106 se puede extender por toda la circunferencia de la porción de base 102 del dispositivo tal como se muestra en las Figuras 1 y 2, o bien se puede extender a lo largo de cualquier porción adecuada de la circunferencia de la porción de base 102 de manera que rodee el electrodo activo 104 bien sea por completo o parcialmente. El electrodo auxiliar 106 también puede estar dividido en varias formas semicirculares o de arco. De manera alternativa, el electrodo auxiliar 106 no necesita ser circular, sino que puede tener una forma adecuada cualquiera, por ejemplo cuadrada, rectangular, oval, o bien puede estar constituido por un patrón cualquiera de electrodos. Además, el electrodo auxiliar 106 puede estar configurado de manera que contenga, adyacente a al menos una porción de la superficie, un material en gel conductor o cualquier otro material conductor o dispositivo adecuados. El electrodo auxiliar 106 puede tener una construcción adecuada que permita el ajuste estrecho y o seguro a la piel, con inclusión del uso de medios adhesivos conocidos generalmente en la técnica. El electrodo auxiliar 106 incluye también una superficie abrasiva que puede erosionar ligeramente la superficie de la piel del paciente, así como el estrato córneo, para de este modo establecer un mejor contacto eléctrico con el paciente. Además, se puede configurar el electrodo auxiliar 106 de manera que sea mínimamente invasivo para la piel del paciente, como lo es el electrodo activo 104.

En la Figura 3 se muestra un dispositivo ilustrativo, en el cual el electrodo activo 104 puede estar conectado a un conductor 110 que se extiende a lo largo de los interiores huecos de la porción de base 102 y de la carcasa 108 del dispositivo 100, mientras que el electrodo auxiliar 106 está conectado a un conductor 112 que también se extiende a lo largo de los interiores huecos de la porción de base 102 y la carcasa 108 del dispositivo 100. De manera alternativa, la porción de base 102 y la carcasa 108 del dispositivo 100 pueden ser planas o bien tener una estructura abierta, para descansar de manera sustancialmente plana. Los conductores 110 o 112 están eléctricamente aislados entre sí. Un dispositivo ilustrativo, tal como se ilustra esquemáticamente en la Figura 4, tiene el electrodo activo 104 y el contraelectrodo 106 conectados a un dispositivo generador de voltaje, tal como un potenciómetro 114, y a un detector de corriente 116, cuyas finalidades se describirán con mayor detalle más adelante.

Tal como se muestra en la Figura 5, el electrodo activo 104 puede tener una porción de lengüeta 118 y una porción

de sonda 120. En este ejemplo, la porción de lengüeta 118 puede tener forma cuadrada o forma sustancialmente cuadrada, con una anchura de 1 mm o aproximadamente 1 mm y una longitud de 1 mm o aproximadamente 1 mm. La porción de sonda 120 puede tener una longitud en el intervalo desde exacta o aproximadamente 20 µm hasta exacta o aproximadamente 5000 µm. Sin embargo, la longitud de la porción de sonda 120 es preferiblemente pequeña, por ejemplo exacta o aproximadamente 100-2000 µm, de manera que sea mínimamente invasiva cuando sea insertada en la piel del paciente tal como se describirá con mayor detalle más adelante. Además, el diámetro de la punta de la sonda 120 es sustancialmente pequeño, por ejemplo 100-250 µm o inferior. Por otra parte, el electrodo activo 104 no necesita tener la configuración mostrada en la Figura 5, sino que más bien puede tener la forma de una aguja, microlanza, microaguja, o bien puede tener cualquier otra forma adecuada para proporcionar acceso a través del estrato córneo.

Además, el electrodo activo 104 puede ser desechable, es decir, usado una vez y reemplazado por otro electrodo activo 104 nuevo. Dicho de otra manera, el electrodo activo 104 puede estar conectado al conductor de manera amovible a través de, por ejemplo, un sistema de enchufe (no mostrado) de modo tal que, después del uso, se puede quitar del dispositivo 100 el electrodo activo 104, a mano o mediante el empleo de un instrumento, y desecharlo. De manera alternativa, el dispositivo 100 puede estar configurado con una herramienta de expulsión (no mostrada) que expulse el electrodo activo 104. Una vez que se ha quitado o expulsado el electrodo activo 104, se puede insertar otro electrodo activo 104 en el dispositivo 100.

Por otra parte, y como se discutirá con mayor detalle en relación con las Figuras 11 y 12, el dispositivo 100 puede estar configurado con una provisión de electrodos activos 104, que pueden ser alimentados selectivamente a un lugar activo como el mostrado en la Figura 1, y después desechados tras el uso. De manera similar, el electrodo auxiliar 106 puede ser reutilizable o desechable. Además, el dispositivo 100 puede estar configurado con un mecanismo retraíble (no mostrado) que puede ser controlado para extender el electrodo activo 104 desde el extremo distal del dispositivo 100, de manera tal que el electrodo activo 104 pueda penetrar en el estrato córneo del paciente cuando se aplica el extremo distal del dispositivo contra la piel del paciente, como reconocerá un especialista en la técnica. El mecanismo retraíble puede ser controlado adicionalmente con el fin de, tras el uso, retraer el electrodo activo 104 de vuelta a una abertura presente en el extremo distal del dispositivo 100. De manera alternativa, el mecanismo retraíble puede estar configurado como un mecanismo de eyección con la finalidad de expulsar el electrodo activo 104 tras el uso, de manera que pueda ser instalado un electrodo activo 104 nuevo.

La Figura 6 es una vista en sección transversal de una parte de una porción de sonda 120 ilustrativa del electrodo activo 104 tal como se muestra en la Figura 5. Tal como se ilustra, la porción de sonda 120 está fabricada de un material de base 122, tal como un sustrato de silicio, acero inoxidable, plástico, o cualquier otro material adecuado. El material de base 122 está revestido con un conductor, tal como platino, oro, grafito, paladio, o cualquier otro material 124 adecuado. Por ejemplo, para formar la capa conductora 124 se puede revestir por pulverización catódica con platino el material de base 122. Una sustancia 126 adyacente a al menos una porción de 124, por ejemplo una capa 126 que contiene glucosa-oxidasa, se aplica a la capa conductora en una matriz de inmovilización, tal como se ilustra. Por ejemplo, se puede disolver la glucosa-oxidasa en medios acuosos y aplicarla sobre la capa conductora 124, exponerla seguidamente a solución de glutaraldehído, y dejarla secar. Al secar, la enzima glucosa-oxidasa queda reticulada sobre la superficie del material de base 122. También se puede inmovilizar la enzima mediante revestimiento centrífugo de una disolución acuosa de enzima y un polímero modificado de poli(alcohol vinílico) reticulable por UV. Después se pueda aplicar sobre la capa de glucosa-oxidasa 126 una película de interferencia 128, tal como se muestra. Los métodos de inmovilización de la enzima glucosa-oxidasa y las películas de interferencia destinadas a reducir señales ajenas procedentes de especies electro-activas que se encuentran en fluidos biológicos son bien conocidos en la técnica. Además, tal como es conocido en la técnica, se pueden incluir mediadores en la capa 126.

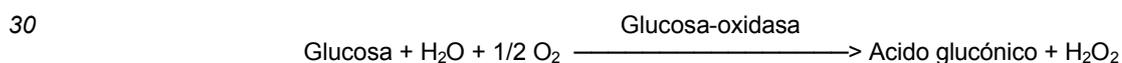
Se señalará también que el electrodo activo 104 puede ser revestido con diferentes tipos o combinaciones de enzimas, tales como glucosa-oxidasa, deshidrogenasa, lactato-deshidrogenasa, etc., y que puede utilizar sustancias químicas de reconocimiento molecular no enzimático, aptas para la química redox, que se denominan también receptores de respuesta electroquímica, para detectar diferentes tipos de componentes en el paciente, todos los cuales son conocidos en la técnica. También se señalará que el electrodo activo 104 puede estar sustancialmente exento de cualquier sustancia o enzima tal como enseñan Jung., S. K. y otros, *Analytical Chemistry*, 71: 3642-3649 (1999); Gorski et al., *J. Electroanalytical Chem.* 425 (1-2): 191-199 (1997); y Zen et al., *Analyst*, 125 (12): 2169-2172 (2000).

Por ejemplo, el dispositivo 100 puede ser empleado para medir componentes electroquímicamente activos tales como electrólitos, oxígeno, óxido nítrico, lactato, insulina, neurotransmisores, fármacos y otros analitos en el cuerpo de un paciente, así como otras características tales como el nivel de pH de la sangre del paciente, la temperatura del paciente, la resistencia de la piel del paciente, etc. Así, la reacción que se produce en el electrodo activo 104 puede ser una medida directa de especies electro-activas tales como oxígeno, óxido nítrico, etc., o bien la reacción puede estar basada en enzimas que permiten la detección electroquímica tales como glucosa-oxidasa, glucosa-deshidrogenasa, lactato-deshidrogenasa, tal como se ha discutido antes. Se entiende que el término "analito" incluye especies electroquímicamente activas presentes en el paciente, así como productos o subproductos de reacción electroquímicamente activos de especies presentes en el paciente con sustancias de la capa 126. El

dispositivo 100 puede estar configurado también con muchos tipos de materiales, tales como metales, cerámicas, o plásticos, y los componentes electrónicos mostrados en la Figura 4 pueden estar integrados en el dispositivo 100, si se desea. Además, el dispositivo 100 puede estar integrado con cualquier dispositivo de suministro de fármaco. Los dispositivos de suministro de fármaco incluyen dispositivos para infusión, de bomba, transdérmicos, de jeringa, inyectores de partículas asistidos por gas, para electroporación, para inyección intra- e interdérmica, destinados a introducir líquido, partículas, suspensiones, emulsiones, nanopartículas, micelas, liposomas y similares. Además, el dispositivo 100 puede estar integrado con cualquier dispositivo de suministro de fármaco con el fin de proporcionar un control "en bucle cerrado" de la monitorización o control y suministro de fármacos, ácidos nucleicos o proteínas.

A continuación se describirá el funcionamiento del dispositivo 100. Tal como se muestra en la Figura 7, cuando se utiliza el dispositivo 100 para detectar el analito de interés en el paciente, se pueden poner en contacto el electrodo activo 104 y el electrodo auxiliar 106 con la superficie de la piel 130 de un paciente, por ejemplo la superficie del brazo del paciente. Al extender el electrodo activo 104 desde la porción de base 102, sea con una suave presión o sea por medios mecánicos, el electrodo activo 104 atravesará el estrato córneo de la piel 130 del paciente, mientras que el electrodo auxiliar 106 descansará sobre la superficie de la piel 130 del paciente. Hay que señalar que el electrodo activo 104 penetrará sólo mínimamente en la piel 130 del paciente, y reducirá o eliminará sustancialmente la tendencia del paciente a sangrar, y tampoco entrará en contacto con las terminaciones nerviosas de la piel 130 del paciente, lo que originaría una molestia para el paciente. En una realización alternativa, se proporcionan una pluralidad de electrodos activos 104 adecuados para ser ordenados secuencialmente dentro de la porción de base 102 y el electrodo auxiliar 106 para su uso, seguido del almacenamiento de los electrodos activos usados, con el fin de desecharlos de manera fácil y segura. El ordenamiento de la pluralidad de electrodos se consigue mediante medios mecánicos adecuados para tal manipulación, según es conocido en la técnica.

Una vez que ha atravesado el estrato córneo, el electrodo activo 104 o la sustancia activa adyacente al mismo interaccionan electroquímicamente con el analito presente en el tejido, sangre o fluido intersticial, proporcionando así una señal detectable. Por ejemplo, si la sustancia es glucosa-oxidasa y el analito es glucosa, cuando se aplica el dispositivo 100 contra la piel y se hace que un electrodo activo 104 atraviese el estrato córneo hasta una profundidad suficiente para llegar al analito, se produce la siguiente reacción electroquímica:



Tal como puede ser entendido por un especialista en la técnica, según la anterior reacción el oxígeno se convierte en peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en ausencia de mediadores. Entonces se puede controlar el potencióstato 114 (véase la Figura 4) para aplicar un potencial al electrodo activo 104 que sitúe al electrodo activo 104 con un potencial eléctrico eficaz con respecto al potencial eléctrico de la piel del paciente y preferiblemente con respecto al potencial eléctrico del electrodo auxiliar 106. Se entenderá que "potencial eléctrico eficaz" significa un potencial adecuado para oxidar cualquiera de los analitos o especies electroquímicamente activos, o todos ellos, por ejemplo peróxido de hidrógeno generado por la reacción de la glucosa con la glucosa-oxidasa expuesta más arriba, e inducir el flujo de una corriente eléctrica medible a través del dispositivo 100 y, en particular, a través de la piel 130 del paciente entre el electrodo activo 104 y el electrodo auxiliar 106. Como es conocido en la técnica, el potencial eléctrico eficaz depende del sustrato metálico 124 elegido. El potencial eléctrico eficaz puede ser aplicado de diversas maneras según sea requerido por la aplicación específica, entre ellas, pero sin quedar limitadas a éstas, en rampa, en escalones, en pulsos, en pulso programado, y sus combinaciones.

La magnitud de esta corriente está relacionada con la concentración de glucosa en el paciente. Tal como se muestra, por ejemplo, en el gráfico de la Figura 2, la magnitud de la corriente aumenta a medida que aumenta el nivel de glucosa. El detector de corriente 116 puede monitorizar o controlar la corriente que está fluyendo a través del dispositivo 100. El detector de corriente puede estar conectado a un controlador (no representado) tal como un microprocesador, que interprete la corriente de acuerdo con el gráfico mostrado en la Figura 8, con el fin de determinar el nivel de glucosa en la sangre del paciente. El detector puede estar configurado, de manera conocida en la técnica, para medir corriente o carga directamente, o bien sus derivadas.

Se señalará además que variaciones en el estado de la piel 130 del paciente pueden afectar posiblemente a la precisión de las lecturas, ya que tales variaciones pueden alterar el nivel de flujo de corriente. Tal como se ha discutido en el ejemplo precedente, el electrodo activo 104 debe ser mantenido a un potencial eléctrico específico con respecto al medio circundante, por ejemplo la piel del paciente. Este potencial se sitúa típicamente dentro del intervalo desde exacta o aproximadamente $-0,6 \text{ V}$ hasta exacta o aproximadamente $+0,6 \text{ V}$, dependiendo de la electroquímica del analito en electrodo activo 104 y de la naturaleza del sustrato metálico 124. Puesto que el electrodo auxiliar 106 está separado del electrodo activo 104 por una cierta distancia (por ejemplo hasta aproximadamente 1 cm), se produce una caída de voltaje (denominada "caída IR") entre el electrodo activo 104 y el electrodo auxiliar 106 debido a la resistencia de la piel del paciente entre estos electrodos cuando se aplica el dispositivo 100 a la piel del paciente. Además, puesto que esta caída IR varía a causa de un gran número de estados de la piel y características de los electrodos 104 y 106, el electrodo auxiliar 106 puede no ser adecuado como potencial de referencia para el potencial eléctrico aplicado al electrodo activo 104.

De acuerdo con esto, y tal como se muestra a modo de ejemplo en la Figura 9, el dispositivo 100 puede incluir un electrodo de referencia 132 situado cerca de o adyacente al electrodo activo 104, de manera tal que el electrodo de referencia 132 se encuentre en el campo eléctrico que se genera entre el electrodo activo 104 y el electrodo auxiliar 106. Este electrodo de referencia 132 está conectado eléctricamente a la fuente de alimentación. No obstante, el electrodo de referencia puede estar integrado, y eléctricamente aislado de cada uno, tanto con el electrodo activo como con el electrodo auxiliar. Por ejemplo, la porción de la punta de la sonda 120 del electrodo activo 104 (véanse las Figuras 5 y 6) puede tener el electrodo de referencia adyacente al electrodo activo sólo en un lado o bien a ambos lados por la misma cara, siempre que estén aislados eléctricamente (del electrodo activo). Dado que el electrodo de referencia 132 está situado próximo al electrodo activo 104 y por tanto sólo está presente una pequeña porción de piel del paciente entre estos electrodos cuando se coloca el dispositivo 100 sobre la piel del paciente 130, únicamente se produce una caída IR insignificante debida a la piel 130 del paciente entre el electrodo activo 104 y el electrodo de referencia 132. Además, puesto que la caída IR es insignificante, las variaciones en el estado de la piel tienen un escaso efecto global sobre la magnitud de esta caída IR, con lo que se asegura que durante la medida se esté aplicando al electrodo activo 104 el potencial eléctrico correcto. Por ejemplo, la porción de sonda 120 del electrodo activo 104 (véanse las Figuras 5 y 6) puede tener el revestimiento de glucosa-oxidasa sólo por un lado, y en el otro lado un revestimiento conductor eléctricamente aislado a fin de permitir que este lado del electrodo activo 104 actúe como el electrodo de referencia.

Se señalará además que se pueden realizar variaciones adicionales al dispositivo 100. Por ejemplo, el dispositivo 100 puede tener cualquier forma adecuada. Tal como se muestra en la Figura 10, el dispositivo puede tener una forma cilíndrica como tiene el dispositivo 100-1, y puede incluir múltiples electrodos activos 104-1, así como uno o más electrodos de referencia 132-1, rodeados por un electrodo auxiliar 106-1. Al emplear múltiples electrodos activos 104-1 se pueden realizar una pluralidad de mediciones paralelas, incrementando de este modo la intensidad de señal global de las medidas sin aumentar el dolor del paciente. De manera alternativa, los múltiples electrodos activos 104-1 pueden estar revestidos con diferentes tipos o concentraciones de enzimas tal como se ha discutido más arriba (o con ninguna en absoluto) con el fin de detectar simultáneamente diferentes tipos de componentes o parámetros, tal como se ha discutido más arriba. En esta disposición, cada uno de los diferentes electrodos activos 104-1 está conectado, por ejemplo, a una entrada respectiva de un procesador (no mostrado), o bien es discernible de otro modo por el procesador, de manera tal que el procesador puede interpretar las diferentes medidas.

Además, el dispositivo 100 y sus variaciones discutidas en lo que antecede pueden ser combinadas con un dispositivo de suministro de fármaco o medicamento o medicación, tal como un dispositivo de suministro de insulina (no mostrado), que administraría automáticamente al paciente la cantidad adecuada de insulina a fin de corregir el nivel sanguíneo de glucosa del paciente. Dicho de otra manera, el dispositivo 100 y sus variaciones pueden comunicarse con otro instrumento para recomendar una acción por parte del instrumento o para ajustar la acción de un instrumento. El dispositivo 100 y sus variaciones pueden incluir una memoria para almacenar información, tal como lecturas obtenidas por el dispositivo 100, o bien información proporcionada por otros instrumentos. Además, el dispositivo 100 y sus variaciones pueden ser aptos para llevarlos puestos como un reloj de pulsera o un brazalete, de forma que puedan funcionar como un sistema de monitorización o control continuo o sustancialmente continuo.

La porción de sonda 120 del electrodo activo 104 puede estar revestida también con un revestimiento absorbente de manera tal que cuando el electrodo activo 104 entra en contacto con el fluido de la piel 130 del paciente, capture inmediatamente el fluido y por tanto no tenga que permanecer sobre la piel del paciente durante un largo período de tiempo para realizar una lectura. El electrodo activo 104 puede estar configurado además como una cavidad (lumen) hueca, y la sustancia adyacente al electrodo activo, por ejemplo glucosa-oxidasa, puede estar dispuesta dentro de la cavidad. En esta configuración, se pueden disponer múltiples aberturas en la cavidad con el fin de permitir una penetración libre y rápida del componente de interés (por ejemplo glucosa) presente en la piel 130 del paciente hacia el interior de la cavidad. En esta configuración de cavidad, se pueden colocar capas selectivas sobre las aberturas o en forma de un revestimiento sobre el dispositivo 100 con el fin de evitar que especies interfirientes tales como ascorbato, urato y paracetamol lleguen al electrodo activo 104.

Tal como se muestra en la Figura 11, se pueden configurar múltiples electrodos activos 104-2 a lo largo de una tira 105-2 que puede emplearse en una configuración alternativa del dispositivo 100-2 tal como se muestra en la Figura 12. Es decir, el dispositivo 100-3 puede estar configurado como un dispensador para dispensar una pluralidad de electrodos activos 104-2. Tal como se indica, se puede cargar en el dispositivo 100-2 la tira 105-2 de electrodos activos 104-2 de manera tal que el dispositivo 100-2 contenga así una pluralidad de electrodos activos 104-2 que pueden ser alimentados secuencialmente, según se necesiten, a fin de proporcionar un componente estéril desechable capaz de almacenar las microsondas después del uso, para minimizar lesiones accidentales. El dispositivo 100-2 incluye además un electrodo auxiliar 106-2 que puede ser similar a los electrodos auxiliares discutidos más arriba. El dispositivo 100-2 puede incluir además una fuente de alimentación 107-2 con el fin de proporcionar un potencial eléctrico a través de los electrodos activos 104-2 y el electrodo auxiliar 106-2.

Es decir, tal como se indica, los electrodos activos 104-2 pueden estar conectados a la tira 105-2 que es capaz de conducir corriente desde el ánodo de la fuente de alimentación 107-2 a los electrodos activos 104-2. Se puede presionar un botón de cambio de cartucho (no mostrado) para rotar la tira 105-2 en torno a poleas 109-2 a fin de

colocar otro electrodo activo 104-2 en el lugar activo 111-2 para tomar una lectura. El dispositivo 100-2 incluye además una memoria 113-2 para almacenar lecturas que se han tomado de la manera antes descrita para el dispositivo 100, una pantalla de visualización 115-2 para presentar las lecturas, y un controlador 117-2 para controlar el funcionamiento de la fuente de alimentación 107-2, la memoria 113-2, la pantalla de visualización 115-2 y cualquiera de los demás componentes discutidos más arriba. El dispositivo 100-2 incluye también un prolongador de electrodo activo mostrado esquemáticamente como el elemento 119-2 en la Figura 12, que puede ser controlado para extender y retraer el electrodo activo 104-2, respectivamente al exterior y al interior del dispositivo 100-2, para su uso. El prolongador 119-2 puede estar configurado adicionalmente para expulsar el electrodo activo 104-2 después del uso, como podrá apreciar cualquier especialista en la técnica. El electrodo auxiliar 106-2 puede ser extensible y retraíble de manera similar.

Se señalará también que cada uno de los electrodos activos 104-2 puede estar configurado para tener una porción que actúe como el electrodo activo, y otra porción, aislada eléctricamente de la porción de electrodo activo, que actúe como el electrodo de referencia de manera similar al electrodo de referencia 132 discutido más arriba. En esta disposición, la tira 105-2 puede estar dividida en dos secciones eléctricamente aisladas, una de las cuales está en contacto con la porción activa de los electrodos activos 104-2 y la otra está en contacto con la porción de electrodo de referencia de los electrodos activos 104-2. De manera similar, las poleas 109-2 pueden estar divididas de manera que conduzcan caminos de corriente separados a las porciones separadas de la tira 105-2 y, de esta manera, a las porciones activas y de control de los electrodos activos 104-2. De este modo el controlador 115-2 puede distinguir entre las corrientes que fluyen a través de las porciones activas y las porciones de control del electrodo activo 104-2.

Además, el dispositivo 100-2 puede estar configurado para llevar a cabo todas las funciones discutidas en lo que antecede en relación con el dispositivo 100 discutido más arriba, con el fin de detectar todos los componentes que se han discutido en lo que antecede. Por otra parte, el dispositivo 100-2 puede estar configurado para comunicarse con otro instrumento a fin de recomendar una acción por parte del instrumento o para ajustar la acción de un instrumento. Además, el dispositivo 100-2 se puede llevar puesto como un reloj de pulsera o un brazalete, de forma que pueda funcionar como un sistema de monitorización o control continuo o sustancialmente continuo.

Aunque en lo que antecede sólo se han descrito con detalle algunas realizaciones ilustrativas de esta invención, los especialistas en la técnica apreciarán fácilmente que son posibles muchas modificaciones en las realizaciones ilustrativas sin alejarse materialmente de las nuevas enseñanzas y mejoras de esta invención. En consecuencia, se pretende que todas esas modificaciones estén incluidas dentro del alcance de esta invención tal como se define en las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (100) para detectar al menos un analito en un paciente, que comprende:
 - 5 al menos un electrodo activo (104), teniendo dicho electrodo activo una longitud en el intervalo de 100 - 2000 µm para atravesar el estrato córneo con el fin de acceder a dicho analito para permitir la detección electroquímica de dicho analito;
 - un electrodo auxiliar (106) configurado para rodear al menos parcialmente dicho electrodo activo, y adaptado para entrar en contacto con la piel de un paciente cuando se aplica el dispositivo contra dicho paciente, en donde dicho dispositivo incluye además una porción de base (102) integrada con dicho electrodo auxiliar;
 - 10 **caracterizado porque** dicho electrodo activo se puede retraer al interior de dicha porción de base y se puede extender más allá de dicha porción de base para acceder a dicho analito, y dicho electrodo auxiliar (106) tiene una superficie abrasiva que está adaptada para entrar en contacto y erosionar la piel del paciente.
2. Un dispositivo (100) según la reivindicación 1, en donde:
 - 20 dicho electrodo auxiliar (106) está adaptado para introducirse en el estrato córneo cuando entra en contacto con dicha piel del paciente.
3. Un dispositivo (100) según la reivindicación 1 ó 2, que comprende además:
 - 25 un almacenamiento de datos, adaptado para almacenar información concerniente a dicho al menos un analito o a dicho paciente.
4. Un dispositivo (100) según una de las reivindicaciones 1-3, que comprende además:
 - 30 un dispositivo de comunicación, adaptado para comunicar información entre dicho dispositivo y un dispositivo externo.
5. Un dispositivo (100) según una de las reivindicaciones 1-4, en donde:
 - 35 dicho dispositivo está adaptado para ser llevado por dicho paciente durante un período de tiempo.
6. Un dispositivo (100) según una de las reivindicaciones 1-5, en donde:
 - 40 dicho dispositivo está adaptado adicionalmente para detectar al menos un parámetro de dicho paciente, de manera tal que dicha longitud de dicho electrodo activo (104) permite a dicho electrodo activo atravesar el estrato córneo hasta dicha profundidad suficiente para acceder a un componente con el fin de permitir la detección electroquímica de dicho parámetro; y dicho al menos un analito y dicho al menos un parámetro incluyen al menos uno de los siguientes: electrólitos, oxígeno, óxido nítrico, lactato, insulina, neurotransmisores, al menos un fármaco, el nivel de pH de la sangre del paciente, la temperatura del paciente, la resistencia de la piel del paciente, glucosa-oxidasa, glucosa--deshidrogenasa y lactato-deshidrogenasa.
 - 45
7. Un dispositivo (100) según una de las reivindicaciones 1-6, que comprende además una pluralidad de dichos electrodos activos.
- 50 8. Un dispositivo (100) según una de las reivindicaciones 1-7, en donde:
 - dicho electrodo auxiliar (106) está configurado para rodear por completo dicho electrodo activo (104).
- 55 9. Un dispositivo (100) según una de las reivindicaciones 1-8, en donde:
 - dicho electrodo auxiliar (106) está conectado a al menos una porción de la superficie de dicha porción de base (102) próxima a aquella desde la cual se extiende dicho electrodo activo (104).
- 60 10. Un dispositivo (100) según una de las reivindicaciones 1-9, en donde:
 - dicho analito es electroquímicamente activo.
- 65 11. Un dispositivo (100) según una de las reivindicaciones 1-10, en donde:
 - dicho analito está seleccionado de óxido nítrico, neurotransmisores, insulina y oxígeno.

12. Un dispositivo (100) según una de las reivindicaciones 1-11, en donde:

dicho electrodo activo (104) está seleccionado de antimonio, rutenio, rodio, platino, paladio, grafito, oro, y sus óxidos.

13. Un dispositivo (100) según una de las reivindicaciones 1-12, que comprende además:

al menos un electrodo de referencia (132), dispuesto a una distancia de dicho electrodo activo (104) igual o menor que la distancia entre dicho electrodo activo y cualquier porción de dicho electrodo auxiliar (106), estando adaptado dicho electrodo de referencia para proporcionar un potencial de referencia para dicho potencial eléctrico aplicado a dicho electrodo activo.

14. Un dispositivo (100) según una de las reivindicaciones 1-13, que comprende además:

una pluralidad de electrodos activos adaptados para ser situados para el uso de una manera secuencial.

15. Un dispositivo (100) según una de las reivindicaciones 1-14, que comprende además:

un dispositivo de suministro de sustancia integrado con el mismo.

16. Un dispositivo (100) según la reivindicación 15, en donde:

dicho dispositivo y dicho dispositivo de suministro están adaptados para comunicarse entre sí a fin de controlar la administración de la sustancia que dicho dispositivo de suministro suministra a dicho paciente.

17. Un dispositivo (100) según la reivindicación 15, en donde:

dicho electrodo activo (104) está adaptado adicionalmente para tener un potencial eléctrico aplicado al mismo con el fin de permitir la reacción entre dicho analito de dicho paciente y dicha sustancia (126) para producir al menos un producto electroquímicamente activo.

18. Un dispositivo (100) según la reivindicación 15, en donde:

dicha sustancia (126) está seleccionada de glucosa-oxidasas, glucosa-deshidrogenasas y receptores electroquímicamente respondedores.

19. Un método para detectar al menos un analito en un paciente, que comprende:

aplicar un dispositivo (100) contra la piel de dicho paciente, teniendo dicho dispositivo al menos un electrodo activo (104), teniendo dicho electrodo activo una longitud en el intervalo de 100-2000 μm para atravesar el estrato córneo de dicho paciente con el fin de acceder a dicho analito, teniendo dicho dispositivo un electrodo auxiliar (106) configurado para rodear al menos parcialmente dicho electrodo activo, estando dicho electrodo auxiliar adaptado para entrar en contacto con dicha piel del paciente cuando se aplica dicho dispositivo contra dicho paciente;

aplicando un potencial a dicho electrodo activo; y
midiendo corriente o carga de la reacción electroquímica de dicho analito y dicho electrodo activo, o bien midiendo corriente basada en dicha reacción de dicho analito de dicho paciente y dicha sustancia, en donde dicho dispositivo (100) incluye además una porción de base (102) integrada con dicho electrodo auxiliar (106);

caracterizado porque

dicho método incluye adicionalmente retraer dicho electrodo activo al interior de dicha porción de base y extender dicho electrodo activo (104) más allá de dicha porción de base para acceder a dicho componente, y dicho electrodo auxiliar tiene una superficie abrasiva que está adaptada para contactar y erosionar la piel del paciente.

20. Un método según la reivindicación 19, en donde:

dicha medición está seleccionada de corriente integrada, derivada de corriente y derivada de carga.

21. Un método según la reivindicación 19 ó 20, en donde:

dicha aplicación de un potencial eléctrico a dicho electrodo activo (104) está seleccionada de en rampa, en escalones, en pulsos, en pulso programado, y sus combinaciones.

22. Un método según una de las reivindicaciones 19-21, en donde dicho paso de aplicación comprende:

ajustar la cantidad de dicho potencial eléctrico aplicado a dicho electrodo activo (104) con referencia a un electrodo de referencia (132) de dicho dispositivo en donde dicho electrodo de referencia (132) está dispuesto a una distancia igual o inferior a la que existe entre dicho electrodo activo y cualquier porción de dicho electrodo auxiliar (106).

- 5
23. Un método según una de las reivindicaciones 19-22, en donde:
- dicho electrodo auxiliar está adaptado para introducirse en el estrato córneo cuando entra en contacto con dicha piel del paciente.
- 10
24. Un método según una de las reivindicaciones 19-23, que comprende además:
- almacenar información concerniente a dicho componente.
- 15
25. Un método según una de las reivindicaciones 19-24, que comprende además:
- comunicar información entre dicho dispositivo y un dispositivo externo.
- 20
26. Un método según una de las reivindicaciones 19-25, que comprende además:
- llevar puesto dicho dispositivo sobre dicho paciente durante un período de tiempo.
- 25
27. Un método según una de las reivindicaciones 19-26, en donde:
- dicho dispositivo incluye una pluralidad de dichos electrodos activos; y
dicho método incluye realizar dichos pasos de colocación, aplicación y medida utilizando dicha pluralidad de electrodos activos.
- 30
28. Un método según una de las reivindicaciones 19-27, que comprende además:
- permitir que dicho dispositivo y un dispositivo de suministro se comuniquen entre sí a fin de controlar la administración de una sustancia que dicho dispositivo de suministro suministra a dicho paciente.
- 35
29. Un método según una de las reivindicaciones 19-28, en donde dicho analito incluye uno de los siguientes:
- un electrólito, oxígeno, óxido nítrico, lactato, insulina, neurotransmisores, un fármaco, el nivel de pH de la sangre del paciente, un componente indicador de la temperatura del paciente, un componente indicador de la resistencia de la piel del paciente, glucosa-oxidasa, glucosa-deshidrogenasa y lactato-deshidrogenasa.

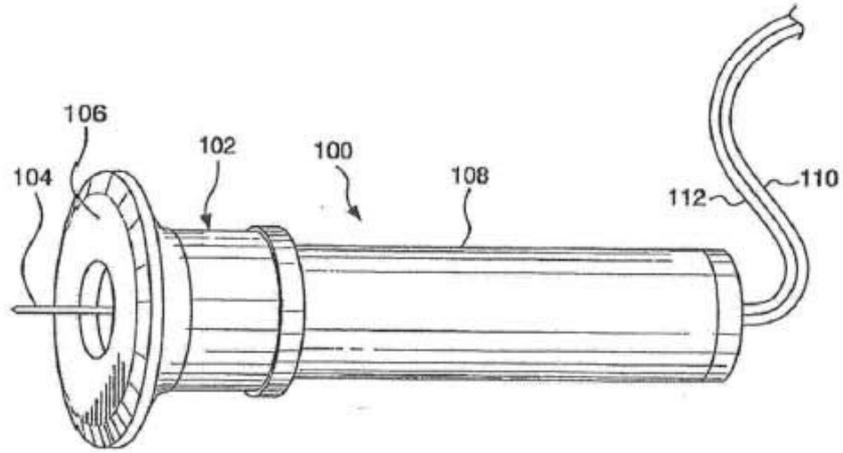


FIG. 1

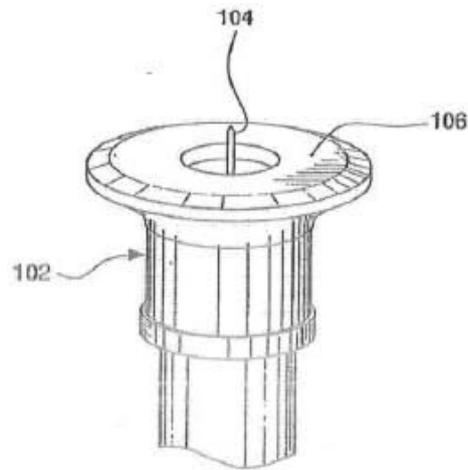


FIG. 2

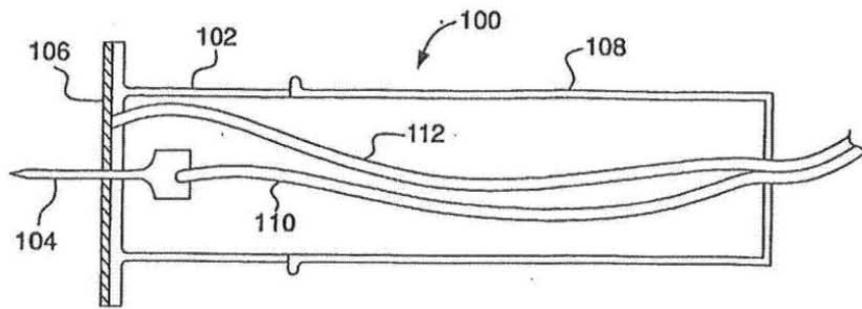


FIG. 3

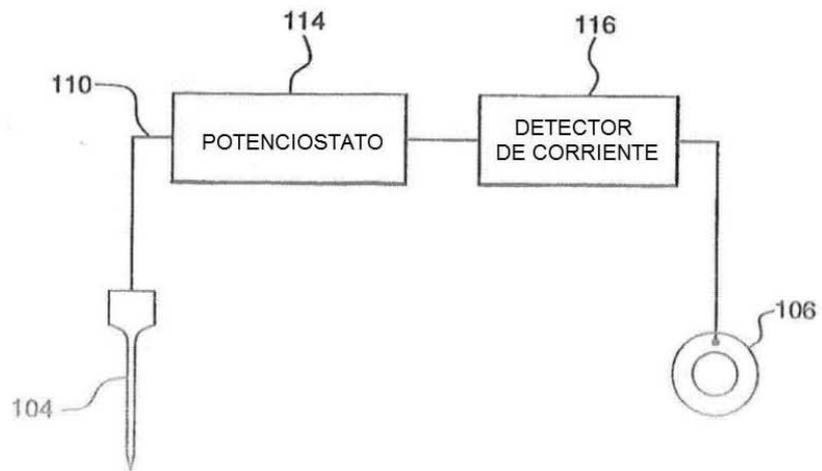


FIG. 4

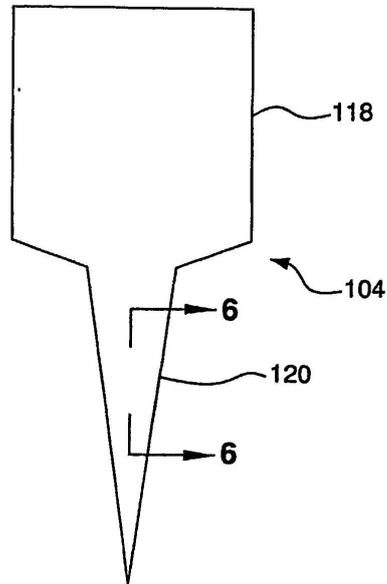


FIG. 5

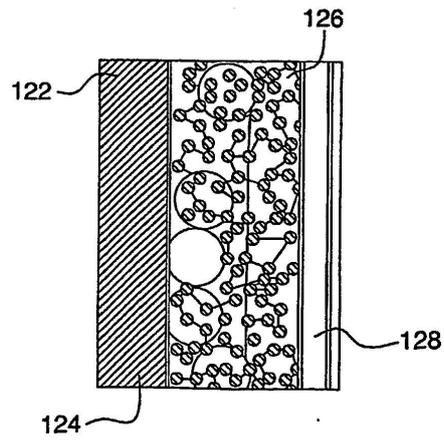


FIG. 6

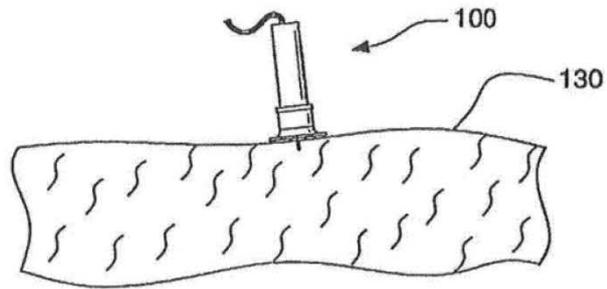


FIG. 7

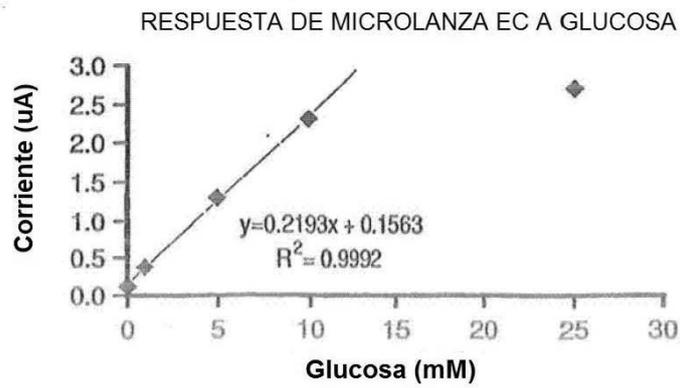


FIG. 8

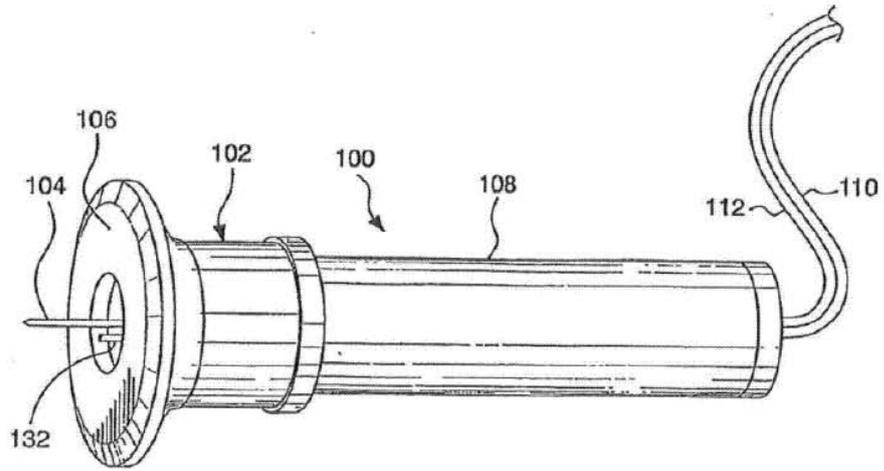


FIG. 9

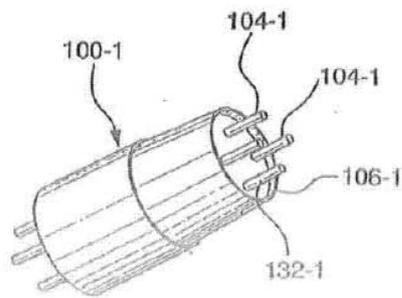


FIG. 10

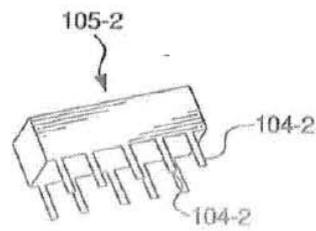


FIG. 11

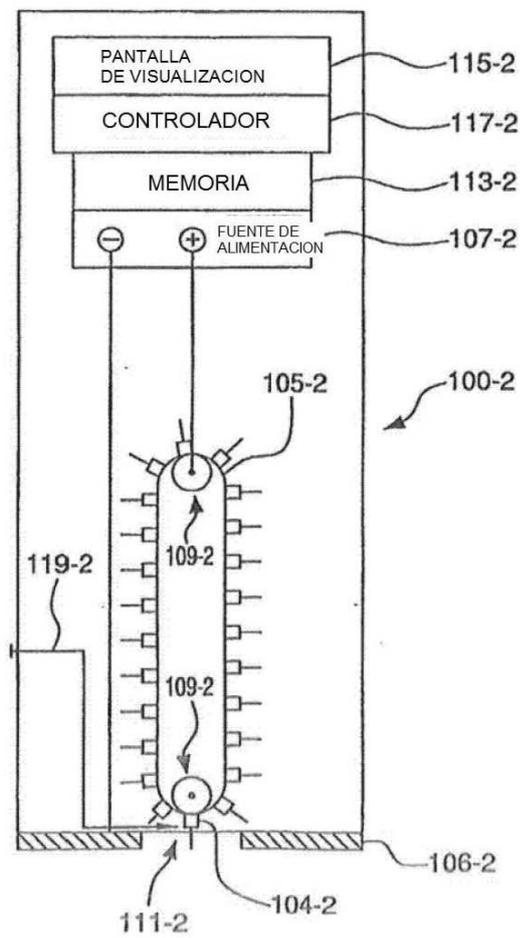


FIG. 12