

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 195**

51 Int. Cl.:

A61B 1/00 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 5/15 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01950550 .2**

96 Fecha de presentación: **27.06.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1296587**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2003**

54 Título: **Monitor de analitos**

30 Prioridad:
27.06.2000 US 214334 P
20.12.2000 US 741755

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.03.2012

73 Titular/es:
Intuity Medical, Inc.
350 Potrero Avenue
Sunnyvale, CA 94085 , US

72 Inventor/es:
ACETI, John, Gregory;
LOEWY, Zvi, Gerald;
MORONEY, Richard, Morgan, III;
GREGORY, Christopher, Carter y
ZANZUCCHI, Peter, John

74 Agente/Representante:
Ponti Sales, Adelaida

ES 2 377 195 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

Monitor de analitos

5 Aunque se han realizado esfuerzos para aumentar la facilidad con la que los analitos de los fluidos corporales, tales como la glucosa, pueden someterse a controles periódicos, ninguna solución propuesta ha sido totalmente satisfactoria. La presente invención proporciona un dispositivo de monitorización nuevo que permite la monitorización conveniente con una reducción del dolor.

10 La diabetes mellitus, una enfermedad en la que el páncreas no produce insulina o las células no responden a la insulina para el metabolismo celular de la glucosa, es un problema mundial de salud pública en términos de pérdida de la calidad de vida y el costo correspondiente de la atención.

15 La Organización Mundial de la Salud estima, como en 1994, que hay 110 millones de diabéticos en todo el mundo con 14-16 millones de dólares en los EE.UU. Este número está aumentando y se espera que se duplique para el año 2030. Aproximadamente 12-14 millones de diabéticos se clasifican como no insulino dependiente o tipo II, diabéticos que pueden controlar sus niveles de glucosa por los cambios en el estilo de vida, mediante el uso de la medicación o por el uso poco frecuente de la insulina. Para aproximadamente 1-2 millones de diabéticos, clasificados como diabéticos tipo I, las inyecciones de insulina son necesarias para mantener los niveles de glucosa. Datos de la Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), publicados en 1993, muestran que la calidad de vida se puede mejorar de manera significativa para las personas con diabetes, si se mantiene un buen control de azúcar en la sangre (glucosa). Por lo tanto, hay una necesidad de frecuentes y precisos autocontroles de la glucosa.

25 Para satisfacer esta necesidad, el procedimiento más utilizado, confiable y preciso es un análisis directo de la glucosa en una pequeña cantidad de, por lo general, la sangre venosa. Instrumentos manuales que miden la cantidad de glucosa basados en la interacción de la glucosa con los reactivos predepositados en tiras de prueba, son ahora ampliamente disponibles. Normalmente, estos instrumentos de detección de la cantidad de glucosa en la sangre de más o menos 4%, basados en reacciones enzimáticas específicas utilizando muestras de microlitros de sangre.

30 Mientras que la química de estas pruebas son fiables, y los fabricantes de las tiras reactivas han demostrado un buen control de calidad, la actual auto-prueba sigue siendo un proceso consciente en el que el diabético debe optar por tomar una muestra de sangre y realizar el protocolo de ensayo para el instrumento manual de su elección. El fallo primario para los diabéticos que hacen frecuentes autocontroles de los niveles de glucosa en la sangre, como se recomienda en las conclusiones del DCCT, es el dolor asociado con la obtención de muestras de sangre en un horario frecuente, así como la inconveniencia de esto, sobre todo en lugares públicos.

40 Para reducir el dolor y las molestias, los ensayos de glucosa en sangre basados en el líquido intersticial, en el transporte a través de la piel (iontoforesis) y por sensores de glucosa implantados son las tecnologías actualmente propuestas, en desarrollo o aprobadas por la FDA. Cygnus, Inc. (Redwood, CA) ha recibido la aprobación de la FDA para el "GlucoWatch" un dispositivo de prueba de la glucosa no invasivo que se basa en iontoforesis impulsada por electrodo. MiniMed Inc. (Sylmar, CA) ha desarrollado y ha recibido la aprobación de la FDA para un sensor de glucosa invasiva que puede ser usado para monitorear la glucosa de forma continua durante un máximo de tres días.

45 El documento US-A-5 971 941 describe un aparato de toma de muestras de sangre que incluye un cartucho y una carcasa con un conductor. Una lanceta se encuentra en el cartucho y se impulsa por el conductor en el cartucho para extenderse fuera del cartucho.

50 Se proporciona aquí es un enfoque fiable y que reduce dolor o esencialmente sin dolor de control de la glucosa con frecuencia, o para el seguimiento de cualquier metabolito de la sangre. El uso de muestras muy pequeñas, microlitro o menos, combinado con una prueba química sensible y fiable para el metabolito en un dispositivo automático permite el control de metabolitos con comodidad, confort y una reducción del dolor. La automatización de las pruebas de glucosa ofrece una ventaja psicológica inherente en que la realización de las pruebas es prácticamente desconocida para el usuario. La automatización ofrece la ventaja adicional de que puede ser un programa específico que se aplica para las pruebas de frecuencia basado en el estilo de vida del usuario. Con la presente invención, un gran número, por ejemplo 120, de análisis de sangre puede ser proporcionado por unidad, permitiendo así que las pruebas frecuentes hasta por un período de un mes. Además, la miniaturización permite el diseño de un pequeño dispositivo que puede ser en forma de, por ejemplo, un "reloj", lo que permite portabilidad y comodidad inusuales.

60 **DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

La invención proporciona un dispositivo de monitorización del analito como se establece en la reivindicación 1.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra un dispositivo de monitorización del analito de la invención.

5 Las figuras 2A-2C muestran de forma esquemática el funcionamiento de un dispositivo de monitorización de analitos de la invención.

Las figuras 3A-3C muestran el funcionamiento de otro dispositivo de monitorización del analito de la invención,

10 Las figuras 4A-4B muestran el funcionamiento de un dispositivo de monitorización del analito de la invención.

La figura 5 muestra un dispositivo de monitorización del analito adicional de la invención.

15 La figura 6 muestra un dispositivo óptico de análisis que puede ser utilizado en la invención.

Las Figuras 7A-7F muestra de forma esquemática el funcionamiento de un dispositivo de monitorización del analito de la invención.

20 La figura 8A-8D muestra el funcionamiento de otro dispositivo de monitorización del analito de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 La figura 1 muestra una vista del interior de un dispositivo de monitorización del analito relativamente pequeño que se puede llevar atado o pegado a un tejido apropiado desde el que se puede extraer un fluido biológico a través de agujas relativamente cortas, de diámetro pequeño para su análisis. El dispositivo puede ser, por ejemplo, de poco más de 60 mm (dos pulgadas) de diámetro.

30 El dispositivo de control 60 contiene una pluralidad de agujas 53, en este caso suficiente para llevar a cabo una serie de análisis (por ejemplo, de tres a veinticuatro) en cada uno de un número de días (por ejemplo, veinte o cuarenta, o más). Las agujas están asociadas con cámaras 50 en las que, en esta realización, los análisis se llevan a cabo. Dichas cámaras opcionalmente tienen ventanas. Un eje 63 gira la plataforma 62 y el brazo 61 para alinear el brazo con una aguja 53 y el detector 64 en la plataforma con una cámara asociada 50. El detector puede contener, por ejemplo, una fuente de luz y un detector de luz. La luz detectada puede ser utilizada para el cálculo de la absorbancia de la muestra en la cámara 50 (donde la trayectoria de la luz es reflejada de vuelta al detector), o una fluorescencia de la muestra. Un motor paso a paso enrolla un muelle sobre las correspondientes ruedas de fricción, mecanismo de Ginebra (que produce el movimiento rotatorio intermitente) con un motor DC, o como se puede utilizar para mover la plataforma y el brazo con respecto a la cámara y la aguja respectivas. Un procesador 65 acepta datos del detector. En algunas realizaciones, el procesador procesa los datos para obtener los valores normalizados, o monitoriza y controla el posicionamiento de las piezas móviles del dispositivo de monitorización. Donde se encuentra el anillo ilustrado de cámaras, por ejemplo, 25 mm (una pulgada) del centro de rotación del brazo, se ubicarán en una circunferencia de algo menos de 160 mm.

45 El formato circular que se ilustra en la figura 1 presenta un formato conveniente, pero otros formatos pueden ser utilizados. Por ejemplo, los detectores pueden estar provistos de LEDs de estado sólido y dispositivos de carga acoplada (CCDs), de tal manera que una o más fuentes de luz, y uno o más píxeles de un CCD pueden estar permanentemente alineados con cada cámara operativa, por lo que el control del detector las operaciones es electrónico. En otras palabras, las fuentes de luz pueden ser operadas en serie cuando sea necesario, y el drenaje en serie de la carga recogida en el CCD apropiado puede ser usado para aislar las cargas recogidas en píxeles actualmente en operación. Un experto también observará cuenta que todas (o un subconjunto significativo) de las fuentes de luz se puede controlar, con la particularidad del sitio del detector derivada del análisis de los detectores apropiados. Sin embargo, incluso cuando se utilizan las longitudes de onda diferenciales de excitación/emisión utilizadas en la detección de fluorescencia, que es preferible limitar las posibles fuentes de conversación cruzada o el ruido electrónico. El movimiento de la aguja de puede ser realizado por un dispositivo robótico móvil de un lugar a otro en cables orientados x-y, o por los dispositivos permanentemente asignados, tales como solenoides electromagnéticamente operados.

50 Las figuras 2A-C ilustran el funcionamiento de una realización del dispositivo de monitorización. La cámara 10 se separa de la aguja 12 mediante el tabique 11. Después de que la aguja perfora la piel 5 (figura 2B), el otro extremo de la aguja perfora el tabique. La cámara 10 se puede envasar al vacío, de tal manera que el vacío proporciona una fuerza de extracción para llenar rápidamente de la cámara con el fluido 13 procedente del sujeto. El aumento de la velocidad de llenado proporcionado por el vacío ayuda a asegurar aún más que ningún reactivo para el análisis en la cámara migrará al paciente. El fluido suele ser sangre o fluido intersticial (ISF). Como se ilustra, tanto la aguja como la cámara se mueven respecto a la piel en esta realización.

65 Las figuras 3A-C ilustran el funcionamiento de otra realización del dispositivo de monitorización. La cámara 20 está

aislada de la atmósfera por un primer tabique 21 y el segundo tabique (grosso) 24. La aguja 22 tiene un puerto lateral 23. Tal como se ilustra, la inserción de la aguja en la piel 5 pone el puerto lateral 23 en comunicación con un vacío en la cámara 20, dicho vacío sirve para extraer líquido 25 en la cámara. La aguja tiene el tamaño y el puerto lateral colocado de manera que el puerto lateral no se abre a la cámara hasta que la aguja se inserta en el sujeto. El vacío utilizado en estas realizaciones es particularmente útil cuando se busca extraer la sangre, ya que la aceleración en el tiempo de extracción proporcionada por el vacío evita la interferencia de la coagulación de la sangre. Sin embargo, el vacío no es necesario para el funcionamiento de la invención. Se debe tener en cuenta que el dispositivo de la figura 3 se puede utilizar con un segundo tabique, o un primer tabique más grueso 21 para aislar a la aguja antes de su uso. Después del uso, la aguja se retrae a su posición original. En esta realización ilustrativa, sólo la aguja se mueve en relación a la piel.

Las figuras 4A-B ilustran el funcionamiento de otra realización del dispositivo de monitorización. La aguja 72 se acciona a través de un orificio en la plataforma 70, en dicha plataforma se encuentra un soporte 74 (que puede ser una membrana). Cuando la aguja se acciona, se perfora la membrana protectora/tabique 75 y luego a la piel 5 del sujeto. Cuando se acciona a fondo, un puerto 73 de la aguja permite el contacto de flujo capilar desde el sujeto al soporte 74. En una realización, el soporte es una membrana en la que han sido depositados los reactivos necesarios para conducir la reacción de análisis. Dado que el volumen de la reacción suele ser pequeño, como por ejemplo 300 nL o menos, la reacción puede ocurrir principalmente dentro de los poros de la membrana. Tal como se describió en la patente US 6.118.126, y en el documento WO 99/23492, las membranas adecuadas pueden ser fabricadas para proporcionar cantidades suficientes de fluoróforos en los poros con la proximidad adecuada a la superficie, lo que claramente mejora la fluorescencia detectada en los fluoróforos. La mejora de la fluorescencia se aplica cuando el detector está alineado con la retrodispersión de la fuente de luz de excitación.

La figura 5 muestra una realización adicional del dispositivo de monitorización. La aguja 82 se apoya en el soporte 86, que la guía hacia la membrana protectora/tabique 85 y luego a la piel 5 del sujeto. La aguja se acciona mediante el acoplamiento de una barra de accionamiento 87, que se ilustra al asentarse en depósito 81. El depósito sirve en este caso como un medio de atraer un mayor volumen de fluido a través de los puertos 83. Se debe tener en cuenta que las agujas preferidas son de diámetro estrecho interior y exterior, lo que significa que el volumen extraído por las agujas por la acción capilar será típicamente pequeño, de tal manera que el depósito que se muestra puede servir para aumentar ese volumen. En esta realización, cuando la aguja se acciona, el líquido se extrae por la acción capilar. Al retirar la fuerza de accionamiento, la aguja se retrae (ver más adelante) y su apertura superior contacta el soporte poroso 84, que es soportado por la plataforma 80.

Las cámaras en las que se producen las reacciones de análisis, o plataformas en las que reside el soporte analítico de la reacción puede ser traslúcido para las longitudes de onda de luz que se utilizan en el análisis. Por ejemplo, la plataforma 80 que se ilustra en la figura 5 puede ser translúcida. Por lo tanto, como se ilustra en la figura 6, una fuente de luz 90 con un filtro 91 puede dirigir la luz al soporte 84 a través de plataforma 80, y la luz reflejada o emitida se puede recoger a lo largo de una vía a través de la plataforma que lleva al filtro 93 y el detector 92. Se debe tener en cuenta que incluso en esta realización, se pueden aprovechar de los efectos de superficie que mejoran la fluorescencia. La profundidad del soporte poroso 84, o la porosidad distal desde la interfaz de soporte de plataforma, se pueden ajustar de tal manera que la mayor parte de los fluoróforos se generará dentro de los poros lo suficientemente adyacentes a la interfaz para proporcionar una mejora útil en la fluorescencia medida. Por ejemplo, la profundidad a la que por ejemplo, $\geq 90\%$ de los fluoróforos se encontrará en la etapa de detección puede ser no mayor de aproximadamente 80 micras, o no más de aproximadamente 40, 20 o 10 micras.

Se debe tener en cuenta que en la realización de la figura 5, utilizada como se ilustra en la Figura 6, la superficie inferior de apoyo 84 se puede utilizar para aislar las células tales como los glóbulos rojos fuera de la parte del soporte en el que se llevarán a cabo la química analítica y detección. Por ejemplo, si el soporte 84 es una membrana, el tamaño de los poros se puede seleccionar para excluir las células. Incluso con los poros relativamente abiertos en un soporte poroso, se prevé que las células no migran a través del soporte a la interfaz soporte-plataforma que, en algunas formas de realización es más importante para la determinación analítica.

En otra realización que se ilustra en las figuras 7A-F, el dispositivo de control tiene una bandeja 40 de la cámara 30, tales como las cámaras específicamente identificadas 30A, 30B, etc., separadas por espaciadores, soportes 34. Las cámaras tienen agujas asociadas 32, que se indican en la figura 7 en líneas discontinuas, ya que inicialmente se alinean delante o detrás de la bandeja 40. Las cámaras se incluyen a continuación con una capa de tabique 31. La capa de tabique puede ser gruesa para asegurar que no haya pérdida de vacío en las cámaras durante el pinchazo de la aguja, como en este caso se ilustra por una segunda capa de tabique 33A. La figura 7B muestra una vista de extremo de un corte de la cámara 30A, junto con la aguja asociada 32A. Un accionador de aguja 36, que pueden ser específicos para la aguja 32A, o que puede ser alineada de forma robótica o giratoria con la aguja apropiada según sea necesario. La aguja es empujada por el accionador 36 hasta que encaja en su lugar, por ejemplo en abrazaderas de alineación flotante 39. La aguja 32A puede estar provista de un bisel 35. El accionador de bandeja 37 puede moverse en la dirección indicada por la flecha para realizar los extremos de la aguja 32A en el segundo tabique 33A y el tercer tabique 33B. El accionador de bandeja también sirve como un accionador de aguja vertical. El movimiento adicional del accionador de bandeja hace que la aguja perfora la piel 5 y la cámara 30A, mientras que los soportes flotantes 39 comprimen para permitir el movimiento. En algunas realizaciones, un vacío inicial en la

cámara 30A ayuda a llenar la cámara con fluido biológico 38. El bisel 35 puede actuar para ayudar a sacar la aguja del sujeto cuando la fuerza de accionamiento se retira.

Como se observa, un gran número de cámaras se pueden formar en una sola pieza de material. La parte de las cámaras que se ilustra en la figura 7A, que forman la pared superior de las cámaras, por ejemplo, se puede formar de la misma pieza única que, en esta realización, forman las cavidades. También se pueden formar por separado y sellarse en los soportes 34. Por supuesto, el tabique 31 y el segundo tabique 33A se forman por separado. Sin embargo, como se ilustra, los tabiques que operan un número de cámaras se forman preferentemente de una sola pieza de material.

En otra realización que se ilustra en la figura 8A, la bandeja 110 tiene cámaras 101, tales como cámaras específicas 101A, 101B, etc., cerradas arriba y abajo por el primer tabique 104 y el segundo tabique 105A, respectivamente. Las agujas 102 tienen puertos laterales 103. En la figura 8B, la aguja 102F es parcialmente accionada de manera que el primer tabique 104 se rompe, pero el segundo tabique 105A no. En esta etapa, un vacío en la carcasa en el cual las agujas se almacenan se equilibra con el interior de la cámara 101F. Una bomba puede ser accionada cuando sea necesario para crear, mantener o completar el vacío en la carcasa. Hay que tener cuidado para preservar el vacío mientras la aguja es accionada adicionalmente por el uso de un segundo tabique grueso 105A o el uso de un tercer tabique 105B complementado con un espacio vacío entre el segundo y tercer tabique. Unos espaciadores 107 soportan el tercer tabique. El vacío no es sustancialmente comprometido, mientras que la punta de la aguja se desplaza de forma relativamente rápida para perforar la piel 5, llevando los fluidos biológicos 108 para rellenar la cámara 101F. En una realización, el fluido 108 se puede transferir al soporte 111 por acción capilar, tal como se ilustra en la figura 8D. Como anteriormente, las mediciones ópticas se pueden hacer a partir de cada cara del soporte, con la medición en la cara inversa que permite al soporte actuar como un filtro que elimina las células de la zona de la generación de los datos espectroscópicos.

Cámaras

Las cámaras pueden ser hechas de una serie de materiales que han demostrado ser estables, por ejemplo, el análisis de muestras de sangre y reactivos, y que, preferentemente, son compatibles con uno o más procesos de esterilización. Dichos materiales incluyen un plástico, vidrio, silicio, cuarzo, adecuados, etc. Plásticos adecuados incluyen, por ejemplo, policarbonato, polisulfona, acrílico (metacrilato de metilo, por ejemplo), poliestireno, copolímeros de estireno como copolímero NAS de poliestireno y acrílico, copolímeros de estireno acrilonitrilo (por ejemplo, SAN), poliuretano, polietileno, tereftalato de polietileno y plásticos 4-metil-1-penteno (por ejemplo, TPX). Ver "Guide to Engineering Thermoplastics" Devices and Diagnostic Industry, abril de 1995, y "The Handbook of Plastics Optics", 2ª Ed., EE.UU. Precision Lens 1983. Dado que con frecuencia es deseable hacer las mediciones espectroscópicas de análisis de material en la cámara, un procedimiento simplificado de proporcionar una ventana óptica adecuada es la fabricación de las cámaras de los materiales que transmiten la luz de las longitudes de onda necesarias para el análisis. Dado que las longitudes de onda necesarias para muchos de los análisis son lo suficientemente altos, una serie de plásticos son adecuados, incluidos los mencionados anteriormente.

Con los plásticos, por ejemplo, las estructuras se pueden formar mediante moldeo por inyección, fundición, mecanizado, y otros procedimientos conocidos en la técnica. Cuando dimensiones particularmente finas son necesarias, moldeado LIGA (un acrónimo en alemán de la litografía, la galvanoplastia y el moldeado), en que se pueden utilizar los moldeados se forman mediante fotolitografía a partir de capas fotosensibles relativamente gruesas. Con el vidrio, silicona, y similares, se pueden utilizar técnicas de grabado, en particular las técnicas que generan las paredes bien definidas, tales como grabado iónico reactivo.

El tamaño de las cámaras será típicamente pequeño, suficiente para extraer a un volumen pequeño como 5.000 nL, 2.000 nL, 1.000 nL, 500 nL, 300 nL, o menos. Se debe tener en cuenta que un 0,67 mm (26 milésimas de pulgada) de 0,67 mm por 0,067 mm de espacio proporciona un volumen de alrededor de 300 nL. Por supuesto, el tamaño del espacio usado para dibujar el volumen deseado generalmente será mayor que el volumen obtenido por el proceso de elaboración, como puede ser establecido por la experimentación común.

El dispositivo tiene por ejemplo 32, 64, 96, 128, 160 o más cámaras (y agujas asociadas) para proporcionar 1, 2, 3, 4, 5 o más muestras diarias en el transcurso de un mes.

Se debe tener en cuenta que en la detección óptica se lleva a cabo sustancialmente a partir de la dirección de la fuente de luz, una superficie reflectante (si es necesario) pueden ser incorporada en el dispositivo de monitorización, tal como en una superficie exterior de la cámara.

Tabiques

Un tabique o membrana de protección utilizada en la invención puede estar hecha de un polímero, como una goma de silicona, teflón (poliperfluoroetileno), polietileno o una película elastomérica (como un caucho natural, caucho ABS, o una película de poliuretano elastómero). En otros contextos, espesores mayores son necesarios para preservar al vacío en una cámara asociada durante el accionamiento de la aguja asociada hasta que el vacío entra

en juego para ayudar a extraer el líquido. Una serie de factores en la selección del tabique será considerado por los expertos, tales como las limitaciones del procedimiento de formación de tabique, la planitud de la superficie superior de un tabique que se producen por un procedimiento determinado, la dureza del material que forma el tabique, el área abierta a ser sellada por el tabique, y la compatibilidad con un procedimiento adecuado de esterilización.

5 Un procedimiento de fijación del tabique es la serigrafía. El tabique impreso puede ser de silicona o de otro material elástico, resistente a productos químicos. Preferiblemente, el tabique está hecho de una mezcla de (a) un material de formación de caucho de silicona, tal como el disponible bajo la marca Sylgard 184™ de Dow Corning, Midland, Michigan o MDX4-4210™ también de Dow Corning y (b) un relleno inerte, como el silicio amorfo ahumado que se vende como M-5 grade Cab-o-sil™ (Cabot Corp., Boston, MA). Sylgard 184 y MDX4-4210 se venden en dos componentes. Un componente es una emulsión que contiene partículas de caucho de silicona y un catalizador de polimerización y el segundo componente es una preparación de un monómero bi-valente, dicho monómero sirve para entrecruzar y por lo tanto curar la goma de silicona. Un componente de MDX4-4210, es decir, el "componente elástico", se compone de dimetilsiloxano polímero, sílice de refuerzo, y un catalizador de platino. El componente de MDX4-4210, el "agente de curado", también contiene dimetilsiloxano polímero, además de un inhibidor de la polimerización, y un agente de reticulación de siloxano. Los componentes se mezclan generalmente de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Por ejemplo, para MDX4-4210, diez partes por peso de la emulsión, es decir, elastómero, se mezcla con una parte de la solución de monómero, es decir, el agente de curado.

20 Como ejemplos de la utilización de cargas inertes, alrededor del 7,5% en peso de M-5 grade Cab-o-sil se puede agregar a Sylgard 184, o cerca de 2-3% en peso de M-5 grade Cab-o-sil se puede agregar al MDX4-4210. El relleno puede servir para espesar la composición pre-polimerizada para mejorar sus propiedades de impresión de pantalla. Los materiales de formación del tabique en general, se pueden curar a temperatura ambiente, o el curado, se puede acelerar, por ejemplo, con el calor. Antes del curado, el material de formación de tabique es capaz de fluir, aunque generalmente flujo viscoso, dicho flujo es suficiente para facilitar el proceso de impresión de la pantalla. El material de formación del tabique es también lo suficientemente adhesivo para pegarse tanto a la placa a la que se va a aplicar o a una capa subyacente del primer tabique material de formación.

30 En una versión del proceso de impresión de la pantalla, una primera capa de material de formación del tabique se imprime en la placa y luego se cura. Después de esta primera impresión, una segunda capa de material de formación del tabique se superpone sobre la primera, un rodillo liso de forma adecuada (por lo general muy plano) se superpone sobre el material de formación del tabique impreso de forma que un peso uniforme se aplica al material de formación de tabique impreso (tomando las precauciones necesarias para prevenir las adherencias destructivas del material de formación del tabique a la placa tal como se describe más adelante), y el material de formación del tabique se cura. El uso de dos impresiones del material de formación del tabique ayuda a formar una base de material de formación del tabique antes de que el proceso de suavizado se lleve a cabo después de la segunda impresión. Para alcanzar esta suavidad y espesor uniforme, es importante aplicar una presión suficientemente uniforme al tabique durante un proceso de curado final. Esta presión debe ser seleccionada para ser, para el proceso particular de aplicación del tabique, lo suficientemente alta para crear la uniformidad necesaria durante el proceso de curado, pero no tan elevada como para comprimir demasiado porciones curadas de material de formación del tabique de tal manera que al soltar la presión estas porciones se vuelvan a expandir y crear un sello de espesor no uniforme. También se puede utilizar un proceso de impresión único, y dicho proceso de impresión único en general es preferible, ya que es más simple y más fácil de aplicar a un proceso de producción. En un único proceso de impresión, que se describe más adelante, se aplica una placa directamente después de la primera (y única) impresión de material de formación del tabique, y se le impide fraguarse demasiado lejos o demasiado irregularmente mediante topes mecánicos.

50 Preferiblemente, la anchura de cada característica de impresión en la pantalla es uniforme, ya que faltas de uniformidad en el ancho aumentan la probabilidad de un espesor no uniforme en el final del proceso. Después de la impresión y el procesamiento, los modelos de tabique aplicados se amplían. Por ejemplo, en aplicaciones que utilizan el proceso de dos impresiones y modelo de un ancho de 6 mil en la pantalla de impresión, se ha producido un modelo de un ancho de 18 mil.

55 Debido a que el material de tabique se aplica sobre las aberturas que forman las cámaras, la formación inicial de la junta es llevada a cabo de forma útil sobre una superficie plana adaptada para no adherirse al material de formación del tabique, tal el vidrio tratado con un agente de liberación como el aceite de silicona o un agente siliconado. Una segunda capa de tabique de formación de material puede aplicarse, y el tabique transferido a la superficie sobre la que se forman las cavidades mientras que el material de formación del tabique de la segunda capa es todavía lo suficientemente pegajoso para adherirse.

60 **Agujas**

Una característica importante de la invención es la provisión de agujas de pequeña escala con la suficiente rigidez y durabilidad. La pequeña escala es importante para proporcionar el número de análisis en un solo dispositivo necesarios para aliviar sustancialmente la carga de la realización de numerosos análisis a lo largo de, por ejemplo, una semana. El pequeño tamaño también reduce el dolor asociado con la perforación de la piel del sujeto. Las

agujas son capaces de mantener una fuerza de 0,3 mN para permitir la inserción a través de, por ejemplo, la piel de un sujeto.

5 Preferiblemente, las agujas son de 8 mil o de 200 μm de diámetro o menos, de preferencia con un diámetro interior de al menos el 50% del diámetro exterior. Se contemplan diámetros interiores de 6 mils (150 μm), 4 mils (100 μm), 2 mils (50 μm) o 1 mil (25 μm) o menos. La longitud de las agujas está adaptada para proporcionar la comunicación con los componentes internos del dispositivo de monitorización y la suficiente penetración en el tejido para obtener el líquido biológico deseado. Normalmente, las agujas pueden ser de 10 mm o menos, de 4 mm o menos, 2 mm o menos, o 1 mm o menos de longitud. Cuando ISF es el líquido biológico objetivo, la longitud adaptada para penetrar en el sujeto será lo suficientemente corta para evitar la perforación a través de la dermis, que normalmente tiene una profundidad de 2 a 3 mm.

15 Las agujas se pueden hacer por moldeo a pequeña escala de plásticos adecuados. Una de dichas técnicas de moldeo a pequeña escala utilizan LIGA (siglas en alemán de la litografía, la galvanoplastia y fundición) para crear moldes a pequeña escala. Los plásticos adecuados incluyen poliéter (PEEK) y polietersulfona (PES). El polímero puede ser rellenado con una sustancia de refuerzo, como el 10-40% de relleno de vidrio o fibra de carbono.

20 Los plásticos pueden ser extrudidos con un diámetro exterior de, por ejemplo, 4 mils (100 μm) o menos, y el diámetro interior de 2 mils (50 μm) o menos.

Vidrio y plásticos adecuados se pueden extraer para diámetros interno y externo adecuados. Cabe señalar que el diámetro interno al externo se mantiene durante el proceso de extracción. Las agujas de vidrio pueden ser recubiertas de diamante por deposición de vapor.

25 Las obleas de silicio se pueden utilizar para formar las agujas mediante grabado iónico reactivo u otras técnicas de grabado de alta definición. Por ejemplo, pueden crearse relaciones de ancho: altura de 40:1. Las agujas se forman a partir de la oblea dejando una pestaña de conectar las agujas que se forman a partir de la oblea. Las agujas, por ejemplo, son separadas mecánicamente. La oblea puede ser grabada en un ángulo para crear una punta de la aguja biselada. Una punta afilada también se pueden formar con un grabado inicial utilizando un procedimiento de grabado anisotrópico, tales como etilendiamina/ pirocatecol/agua (EDP) o grabado KOH.

Por otra parte, las agujas de silicio formadas de esta manera se pueden utilizar como moldes inversos para formar los moldes para las agujas de plástico. O la oblea puede ser directamente grabada para formar los moldes.

35 Las agujas también se puede formar, por ejemplo, de zafiro (Al_2O_3) o de cuarzo. Por ejemplo, los procedimientos de borde definido pueden ser utilizados en que el material fundido entra en contacto con un molde inicial, que elabora un borde de ataque por acción capilar. Posteriormente, el molde se extrae hacia arriba, y el material de zafiro o cuarzo cristaliza en una geometría que coincide con el borde de ataque elaborado a partir del material fundido.

40 Las agujas pueden ser también de metal. Las agujas metálicas están formadas, por ejemplo, mediante la extracción de agujas formadas a una escala mayor. El corte electroquímico, por ejemplo, se puede utilizar para cortar las agujas, mientras que por vía electroquímica se eliminan las rebabas o bordes de collar. Por otra parte, las agujas se pueden formar por extrusión y amolarse de la forma apropiada.

45 Los biseles también se pueden crear, por ejemplo, mediante el corte por láser de los extremos de la aguja.

Soportes

50 En algunas realizaciones, el ensayo se realiza sobre un soporte en el que los reactivos de ensayo han sido previamente depositados. El soporte puede ser calibrado para mojarse con un volumen deseado de muestra de fluido.

55 Se cree que una característica importante para lograr la mejora del resultado de la fluorescencia que se describe aquí es la presencia de vacíos en la superficie o el interior del material. Se cree que dichos vacíos proporcionan "microcavidades" o "células de dispersión" que contribuyen a este fenómeno, básicamente por el aumento de la longitud de trayectoria de la energía que se irradia de la excitación, lo que aumenta la probabilidad de eventos de excitación de fluorescencia. Se cree además que los vacíos deben estar presentes en una densidad suficiente de forma que el haz de luz de excitación vea una densidad uniforme de dichas microcavidades o células de dispersión. El material no debe absorber la luz de la longitud de onda de excitación que se va a utilizar para inducir la fluorescencia. Si se va a utilizar luz de banda ancha, entonces el material no debe ser absorbente de la porción de la luz que es eficaz para inducir la fluorescencia. Una banda estrecha de luz, o incluso la fuente de luz láser, se prefieren como fuente de luz de excitación. Esto es por el tema de la absorción que, cuando se utilizan las membranas de nylon, los reactivos fluorescentes que son excitados por, por ejemplo, los láseres de He-Ne son preferibles a los excitados por el láser de argón.

65 Se cree además que con muchos materiales texturizados el efecto de mejora es más pronunciado cuando las

emisiones se recogen en una superficie de captación relativamente estrecha situada en y alrededor de un eje que corresponde al ángulo de reflexión de la luz de excitación. Preferiblemente, la superficie de captación cubre no más de la superficie de un cono de 20° que se extiende desde la superficie texturizada y simétricamente respecto al eje antes descrito. Más preferiblemente, la superficie de captación cubre no más de la superficie de un cono de 10° o 5°. Preferentemente, el ángulo de incidencia de la luz de excitación es sustancialmente 90° respecto a la superficie con textura, de tal manera que la zona de recolección se halla a lo largo del mismo eje, como se ilustra en la figura 1. "Sustancialmente" 90° en este contexto se refiere a un ángulo que ayuda a mantener al menos el 75%, preferiblemente al menos el 85%, 90% o del 95% de la producción de fluorescencia disponible con un ángulo de 90°.

Los materiales de textura adecuados incluyen, pero no se limitan a, las membranas de nylon, poli (carbonato), poli (difluoruro de vinilideno) ("PVDF"), y nitrocelulosa. Preferiblemente, se utilizan las membranas de nylon, incluyendo las membranas de nylon comercial, tales como las de Pall Corp. (East Hills, Nueva York, o en particular, Biosupport Division, Port Washington, NY), Amersham Pharmacia Biotech, Inc. (Piscataway, NJ) y Cuno Inc. (Meriden, CT).

15 **Reactivos de ensayo**

Los reactivos para su uso en la creación de una señal fluorescente en respuesta al analito suelen ser enzimas, cofactores de la enzima, tampones, sales y reactivos de estabilización. Los reactivos son seleccionados a partir de los reactivos que se pueden almacenar en forma seca y rehidratarse dinámicamente a la forma activa. Un diseño de ensayo común hace uso de uno o más pasos en la biosíntesis o vía catabólica que genera una forma reducida del NAD⁺ o NADP⁺ o portador de electrones (por ejemplo, FMN, FAD). El ensayo se puede hacer uso de una cascada de reacciones mediadas por enzimas que generan en exceso de un equivalente de transporte de electrones reducidos por el equivalente del analito. El portador de electrones reducidos se utiliza para reducir un precursor fluoróforo para crear el fluoróforo, por ejemplo, utilizando diaforasa.

Por ejemplo, cuando la glucosa es el analito, ATP y glucosa quinasa pueden ser utilizados para generar glucosa-6-fosfato (G6P). Una forma oxidada de un transportador de electrones, por ejemplo, NADP⁺ G6P es entonces activado mediante una 6-fosfogluconato deshidrogenasa para generar la forma reducida del transportador de electrones. La forma reducida del transportador de electrones y un precursor fluoróforo adecuado entonces se modifica de forma que genere el fluoróforo. Estos procedimientos se describen, por ejemplo, en la patente US 5.360.595 (ensayo colorimétrico de banda), la patente US 5.302.513 (ensayo fluorométrico utilizando diaforasa) y la patente US 5.912.139.

Si es necesario, se proporcionan agentes tampón en cantidades adecuadas para estabilizar el pH en un rango que permite la intervención eficaz de todas las enzimas utilizadas en el ensayo. Del mismo modo, si es necesario, se proporcionan sales en cantidades determinadas para soportar todas las enzimas utilizadas. Agentes estabilizantes, como un glicerol y polímeros inertes, tales como el PEG se proporcionan según se determina empíricamente para ser útiles.

Los tintes que han mejorado la fluorescencia en un estado reducido y que se ha demostrado o se cree que son útiles con una diaforasa incluyen sales de 7-hidroxi-3H-fenoxazin-3-ona (resazurina), rojo neutral, 4',6'-diamidino-2-fenilindol (DAPI), bisbensimida (Hoechst 33258), y similares.

Los agentes de ensayo pueden ser proporcionados en un soporte de polímero que se disuelve o se dispersa mediante hidratación. Tal como se discutió en otra parte, los ensayos pueden ser realizados en un soporte más estable en el que se depositan los agentes de ensayo. Las técnicas de deposición serán reconocidas por los expertos. Estos incluyen el secado desde la forma líquida y el procedimiento descrito en la patente US 6.045.753 (Loewy et al.)

50 **Elementos de detección óptica**

LEDs direccionables individualmente pueden ser construidos mediante el empaquetado de LEDs individuales de dimensiones adecuadas en un circuito que permite la iluminación individual de cada LED o un subconjunto de LEDs. Por ejemplo, los diodos láser de semiconductor (longitudes de onda visible e infrarroja), disponibles en Opto Power Corporation (Tucson, AZ) o SDL, Inc. (San Jose, CA) pueden ser empaquetados de esta forma. Por otra parte, dichos LED con dimensiones de emisión de centro a centro de 14 micrómetros o micras 100 están disponibles pre-empaquetados en múltiplos de 4 en SDL, Inc. Para este tipo de emisores de luz relativamente próximos entre sí, las ópticas se utilizan generalmente para dirigir los haces individuales hacia sitios de detección más apartados. Los emisores muy juntos tienen ventajas en el costo y la simplicidad de los requerimientos de la carcasa. Donde cada emisor estará directamente alineado con un sitio de detección, de preferencia la dimensión de centro a centro utilizada de la presente solicitud está aproximadamente en los rangos de 1 mm a 20 mm. En diversas realizaciones, los intervalos preferidos son de aproximadamente 1 mm a 20 mm, de aproximadamente 1 mm a 10 mm, o de aproximadamente de 1 mm a 5 mm.

La matriz de detectores infrarrojos pueden ser, por ejemplo, un dispositivo de carga acoplada (CCD, como el disponible en DALSA, Inc. (Easton CT), Sarnoff Corporation (Princeton, NJ) o Princeton Instruments (Trenton, NJ)),

toda la matriz de COD intensificado (por ejemplo, disponibles en Princeton Instruments, Hamamatsu Corp. (Bridgewater, NJ) o Photometrics Ltd. de Tucson, AR), una matriz de plano focal (por ejemplo, la disponible en Scientific Imaging Technologies, Inc. (Beaverton, OR), Eastman Kodak Co., Inc. (Rochester, Nueva York) o Sarnoff Corporation), una matriz de fotodiodos (por ejemplo, disponible en Reticon Corp. (Sunnyvale, CA), Sensors Unlimited, Inc. (Princeton, NJ) y Hamamatsu) o matriz fotodetectora (como la disponible en FLIR Systems, Inc. (Portland, OR), Loral Corp. (New York, NY), o Hughes Electronic Corp. (Los Angeles, CA)).

Controlador

El dispositivo de control es operado por un controlador interno. El controlador lleva la cuenta y hace un seguimiento de las agujas y las cámaras utilizadas, maneja los dispositivos de accionamiento, los dispositivos emisores de luz y detectores, y recoge la producción en bruto de los detectores de luz. El controlador también calcula un resultado de los datos en bruto suficiente para determinar si el valor es, en algunos casos demasiado alto o demasiado bajo. El resultado puede ser informado mediante un valor almacenado que luego se descarga para su consideración, en un expositor visual analógico o digital en una escala, en una señal mediada visual o sonora que da una indicación de que el resultado se encuentra en una de dos o más categorías (por ejemplo, a. satisfactoria, b. alarma; a. satisfactoria, b. dudoso o fuera del límite aceptable, c. alarma), o similares.

En una realización, el controlador dispone de un dispositivo para la transmisión de datos de los resultados o las instrucciones derivadas de los resultados a otro dispositivo. Dicha transmisión puede ser por ejemplo una comunicación electrónica mediada por cable, señalización Rf, señales de infrarrojos, o similares. El otro dispositivo puede comprender un dispositivo para la entrega de las sustancias terapéuticas en respuesta a la cantidad medida de un analito monitorizado. El dispositivo también puede estar integrado con, o adaptado para el acoplamiento con un asistente digital personal (PDA), tal como una de las series Palm de PDAs disponible en Palm, Inc. (Santa Clara, CA, una subsidiaria de 3Com).

El controlador incorpora un dispositivo de temporización. En algunas realizaciones, los eventos de monitorización (accionamiento de agujas, etc.) se activan de acuerdo a un calendario preestablecido. En otras realizaciones, el usuario o el personal médico puede programar el calendario o elegir entre dos o más calendarios preestablecidos.

La interacción con el controlador puede ser a través de cualquier número de dispositivos, tales como un teclado de pequeña escala incorporado en el dispositivo de monitorización, un conjunto más limitado de interruptores como el que se utiliza para programar un reloj digital, mediante la comunicación con un dispositivo externo que puede tener, por ejemplo, un dispositivo de entrada más robusto.

Se reconocerá que las distintas funciones de controlador aquí descritas pueden ser incorporadas en, por ejemplo, un circuito integrado, o varios circuitos integrados u otros dispositivos electrónicos.

Otras características del dispositivo

Los dispositivos de salida se incorporan al dispositivo de monitorización. Estos pueden incluir una pantalla de visualización, tales como una pantalla mediada LCD o LED, un dispositivo generador de sonido que puede emitir ya sea tonos simples o un sintetizador de voz, dispositivos electrónicos para la transmisión de datos, etc.

La fuente de energía para el dispositivo puede ser, por ejemplo, una batería o una pila de combustible a pequeña escala.

Solenoides a pequeña escala o dispositivos de empuje similares se describen, por ejemplo, en Elan Corporation, WO 99/62576.

Los tejidos o partes del cuerpo a los que el dispositivo de monitorización se pueden fijar/asegurar incluyen muñecas, antebrazos, brazos, tronco, muslos, pantorrillas, tobillos, etc. El dispositivo es preferentemente asegurado con una correa. El dispositivo también se puede fijar con adhesivo, que también puede ser utilizado para complementar la sujeción adquirida con una correa. Adhesivos adecuados, en particular adhesivos hipoadérgicos, están disponibles, por ejemplo, a partir de 3M Corporation. El dispositivo de control puede ser fijado en un tejido que tiene una baja densidad de nervios sensibles al dolor, como el antebrazo o el muslo.

Para retirar la aguja después de su uso, el extremo distal de la aguja puede ser fijado en un muelle, que incluye toda una serie de dispositivos conocidos por los expertos en la materia que almacenan energía potencial derivada de un desplazamiento, y que tienden a proporcionar una fuerza a favor de un cambio del desplazamiento. El accionador puede por lo tanto, cuando se aplica la fuerza para mover la aguja a la posición extendida, empujar contra el muelle, permitiendo que el resorte proporcione una fuerza que favorezca el regreso de la aguja a la posición de retracción una vez que la fuerza del accionador se retira.

En otra realización, la carcasa no puede ser abierta de forma reversible de tal manera que el dispositivo de monitorización del analito es desechable. Por ejemplo, las agujas, aparatos de empuje, fuente de energía y los sitios

de análisis pueden estar dentro de la carcasa, donde la carcasa no puede ser abierta de forma reversible de tal manera que el dispositivo está adaptado para su uso desechable. O bien, el dispositivo tiene una carcasa adaptada a no ser abierta nuevamente de tal manera que la fuente de energía no es reemplazable o recargable.

5 **Casete**

En una realización, las agujas, las cámaras y la parte inferior del dispositivo de monitorización a través del cual pasan las agujas están montados en un casete extraíble. Por lo tanto, las partes más costosas del sistema de monitorización, tales como dispositivos de detección de luz y los controladores pueden ser reutilizados, mientras que las partes en contacto con fluidos biológicos son reemplazadas periódicamente mediante casetes de sustitución. En una realización, una fuente de alimentación está montada en el depósito para asegurar la reposición periódica. En otras realizaciones, la fuente de alimentación (por ejemplo, baterías, pilas de combustible) se encuentra en un compartimiento separado y es reemplazado por separado periódicamente.

15 **Control de calibración**

En un aspecto, el dispositivo de control tiene una ranura para la recepción de un paquete de control que tiene una o más cámaras que contienen un control de calibración, tal como una concentración fija de analito a controlar (control positivo), o componentes diseñados para reflejar los componentes materiales de una muestra menos del analito a ser monitorizado (control negativo). El dispositivo de control o bien detecta la presencia del paquete de control para activar un algoritmo de control, o su interfaz permite al usuario señalar para iniciar un algoritmo de control. En dicho algoritmo de control, al menos una cámara y una aguja asociadas están acopladas con un fluido de control del paquete de control. La prueba de control de fluidos puede ser el control positivo, o, utilizando dos cámaras, el control positivo y el control negativo. El algoritmo (a) funciona para ajustar los parámetros de cálculo a la luz del resultado del control, (b) opera para ajustar los parámetros de cálculo sólo si se encuentra una desviación suficiente de las normas, (c) opera para confirmar que el dispositivo de control está dentro de las normas u observa una desviación que indica la necesidad de cambiar o reparar el dispositivo de monitorización, (d) realiza su decisión de ajustar o indicar una desviación sólo después de la realización de un ensayo de control adicional, o similar.

30 **Mejora de la recuperación de ISF**

En una realización, un dispositivo emisor de luz infrarroja cercana o visible se ha incorporado en un dispositivo de extracción ISF. La luz emitida calienta el tejido del que se extraerá ISF, lo que resulta en una recuperación de ISF aumentada. Sin limitación alguna a la teoría, se cree que un aspecto de la recuperación aumentada de ISF, se incrementa el flujo de ISF en el tejido calentado. Preferiblemente, el dispositivo emisor de luz, tal como un diodo o láser de estado sólido, emite luz en el rango de 1,3 a 1,6 micrones de longitud de onda.

Definición

40 Los siguientes términos tendrán, a los efectos de esta solicitud, los significados que se indican a continuación.

- Diaforasa. El nombre de "diaforasa" se ha aplicado a diversas enzimas que catalizan la oxidación de cualquiera de beta-NADH o beta-NADPH en la presencia de un aceptor de electrones, tales como azul de metileno o 2,6-diclorofenol indofenol. Las diaforasas suelen ser específicas para cualquiera de beta-NADH o beta-NADPH. La enzima de corazón de cerdo de Straub (Straub, Biochem, J. 3: 787, 1939) tiene diaforasa (beta-NADH específica), así como las actividades lipoico y lipoamida deshidrogenasa. Se informó que la enzima es una sola proteína, pero Massey informa la "diaforasa" puede ser una deshidrogenasa lipoamida desnaturalizada. La pre-incubación de la preparación de corazón de cerdo con Cu⁺⁺ reduce la actividad de la deshidrogenasa lipoamida y proporcionalmente aumenta la actividad beta-NADH diaforasa, Massey y Veeger, Blochim, Biophys. Acta 48: 33, 1961. Ejemplos de fuente incluyen Clostridium kluyveri, levadura Torula, Bacillus sterothermophilus y otras fuentes evidentes para los expertos.

- Muelle. Un muelle es cualquier dispositivo, incluyendo la miríada de dispositivos, conocidos en la técnica, que mecánicamente almacena energía cinética en forma de energía potencial.

55 Aunque esta invención ha sido descrita con un énfasis en las realizaciones preferidas, será evidente para los expertos en la materia que se pueden utilizar las variaciones en los dispositivos y procedimientos preferidos y que se pretende que la invención pueda ser practicada de otro modo que como concretamente se describe. En consecuencia, esta invención incluye todas las modificaciones comprendidas dentro del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones que siguen.

60

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de control de analitos (60) que tiene una carcasa, comprendiendo el dispositivo:
- 5 a. una pluralidad de agujas (53), cada una configurada para perforar la piel y extraer el líquido para su análisis, con una posición retraída y una posición en la que se extiende desde la carcasa a una distancia adaptada para perforar la piel;
- 10 b. un aparato de empuje de la aguja accionado eléctricamente o por un muelle (87, 37) para mover cada aguja (53) desde la posición retraída a la posición extendida;
- c. una fuente de energía situada dentro de la carcasa;
- 15 d. una pluralidad de sitios de análisis (50) que comprende una preparación de análisis, cada uno adaptado para recibir líquido extraído de una aguja respectiva para humedecer la preparación de análisis;
- e. una o más fuentes de luz (64) adaptadas para dirigir la luz al sitio de análisis;
- 20 f. uno o más detectores de luz (64) adaptados para dirigir la luz desde de los sitios de análisis, y
- g. un procesador (65);
- en el que los elementos a y d pueden ser insertados de forma reemplazable en el dispositivo de monitorización del analito como parte de un casete.
- 25 2. Dispositivo de monitorización de analitos según la reivindicación 1, que también comprende:
- h. un transmisor de señalización Rf o IR adaptado para la comunicación con un segundo procesador, externo.
- 30 3. Dispositivo de monitorización de analitos según la reivindicación 1, que también comprende:
- (h) una pluralidad de lugares evacuados, cada uno adaptado para acoplarse a una aguja asociada durante o a continuación del movimiento de la aguja para aplicar el vacío a la aguja mientras se encuentra en una posición extendida.
- 35 4. Dispositivo de monitorización de analitos según la reivindicación 3, en el que el dispositivo tiene una carcasa adaptada para no ser reabierto de tal manera que la fuente de energía no es reemplazable o recargable.
- 40 5. Dispositivo de monitorización de analitos según la reivindicación 1, que también comprende
- (h) una fuente de luz fija a la carcasa alineada para calentar un tejido alineado para interceptar las posiciones extendidas de las agujas.
- 45 6. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el analito comprende glucosa.
7. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que las agujas (53) tienen un diámetro de 200 µm o menos.
- 50 8. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que los sitios de análisis (50) comprenden un reactivo depositado sobre un soporte y adaptado para reaccionar con el analito para producir una señal que se puede medir.
- 55 9. Dispositivo según la reivindicación 8, en el que el reactivo es capaz de producir una señal fluorescente al reaccionar con el analito.

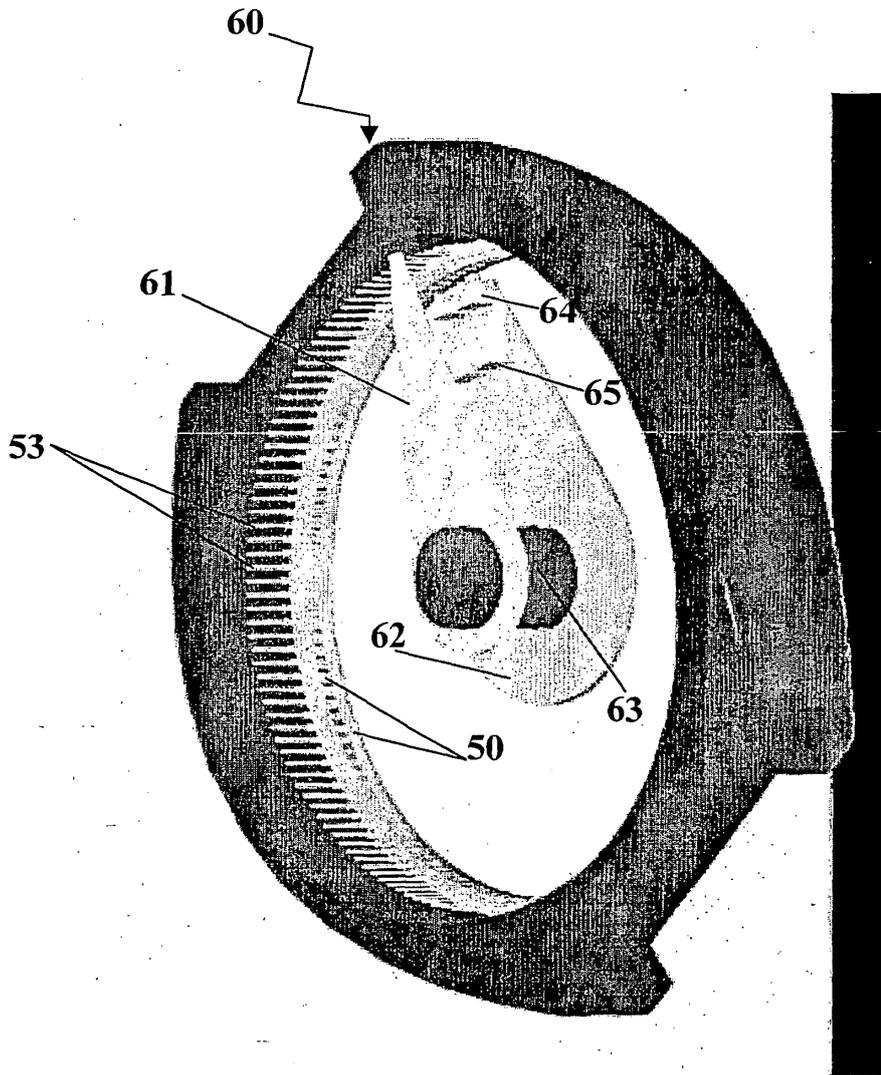


Fig. 1

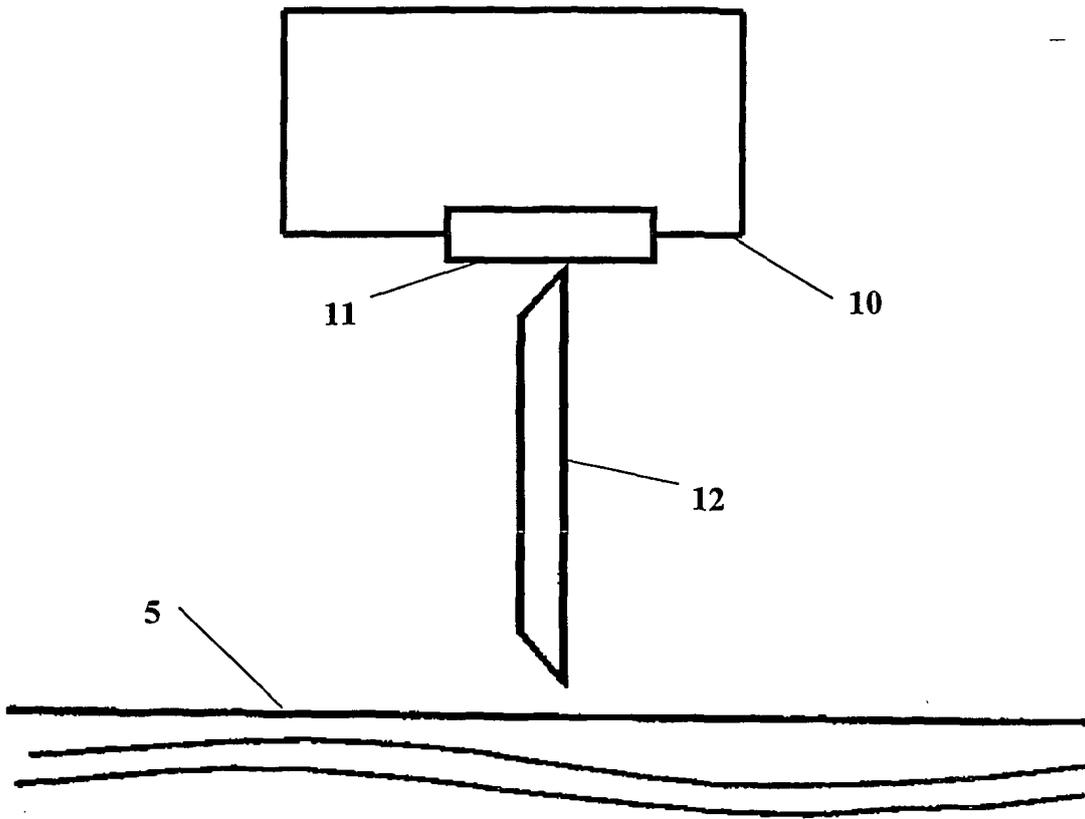


Fig. 2A

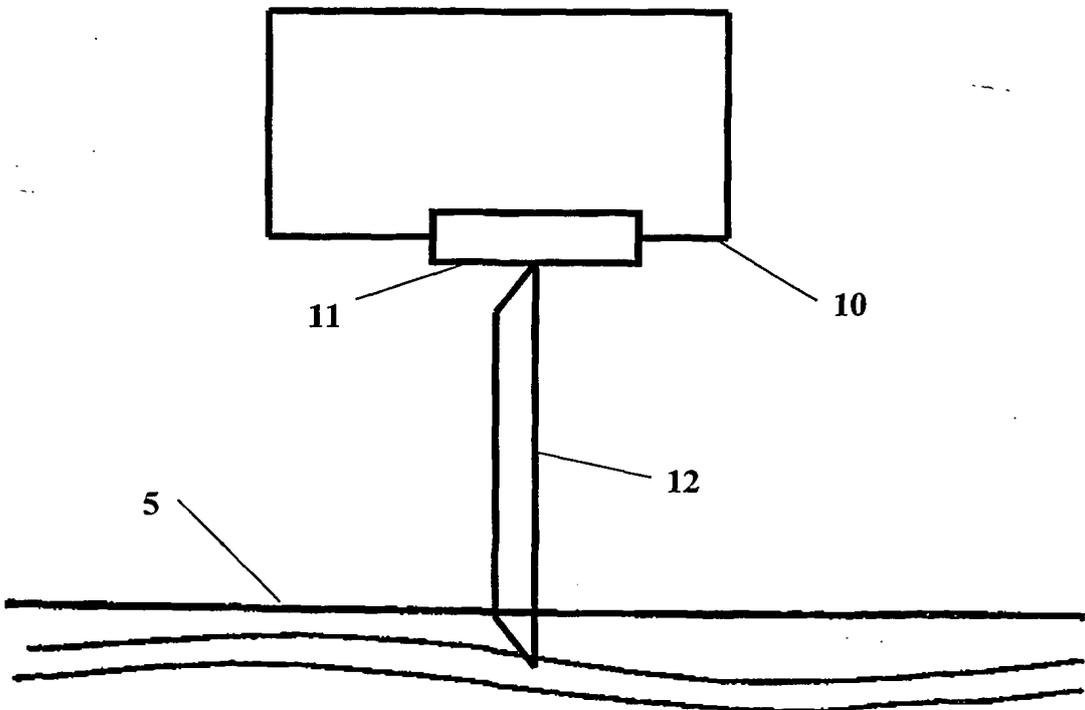


Fig. 2B

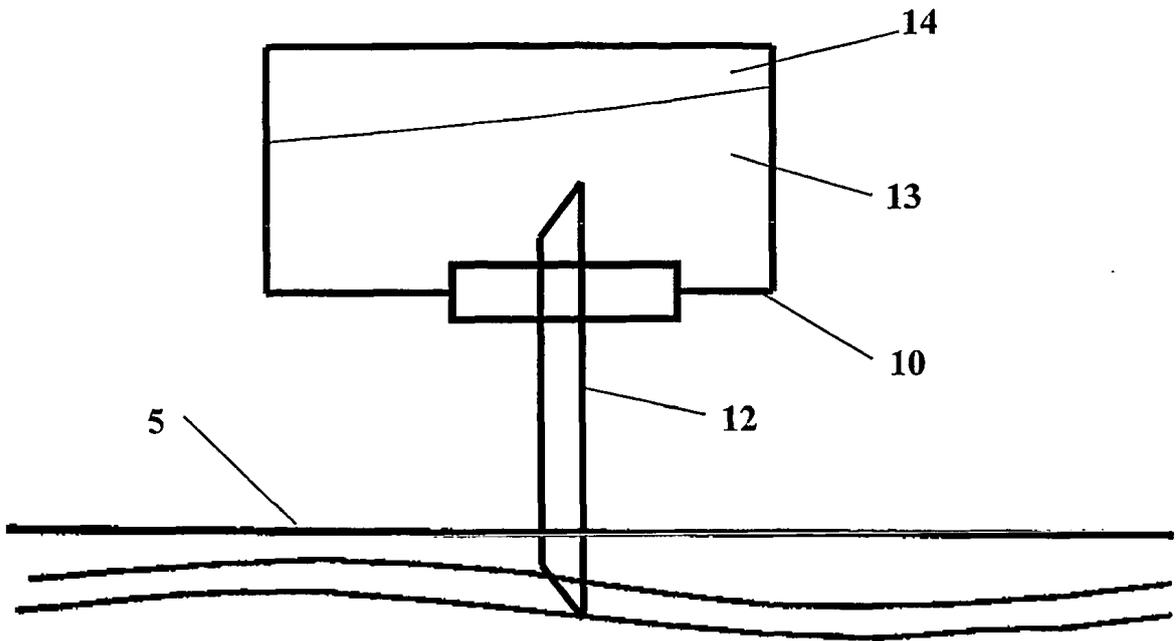


Fig. 2C

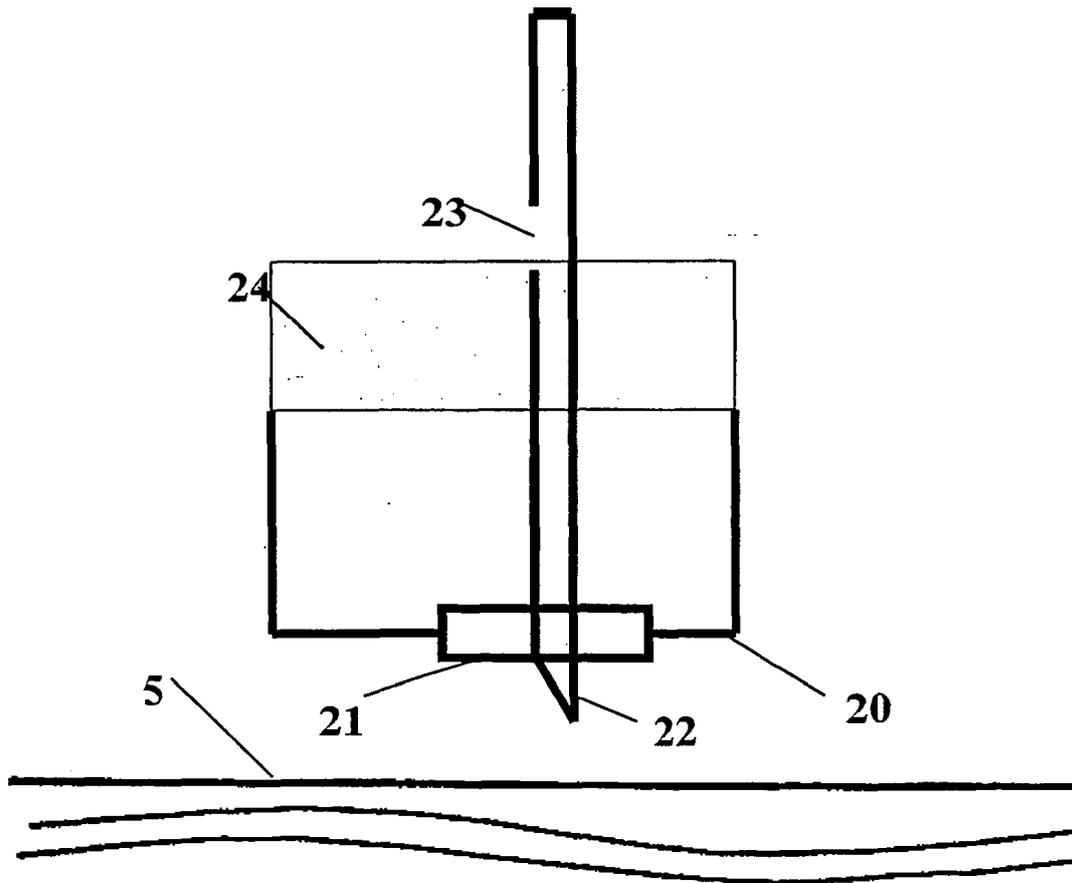


Fig. 3A

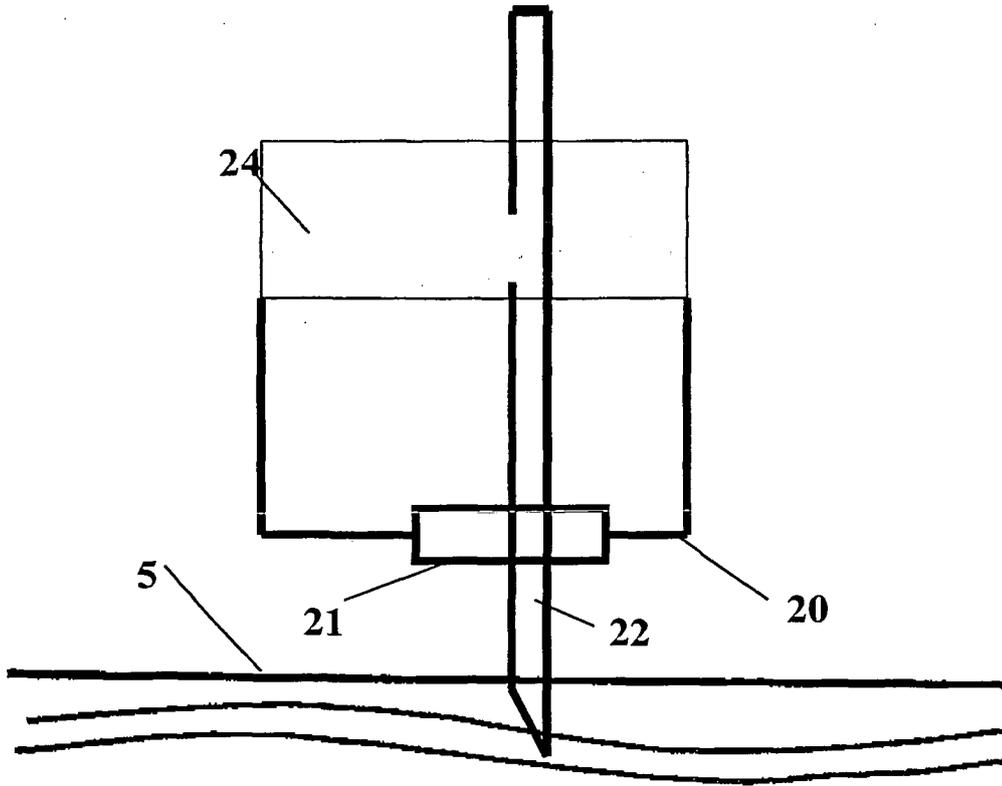


Fig. 3B

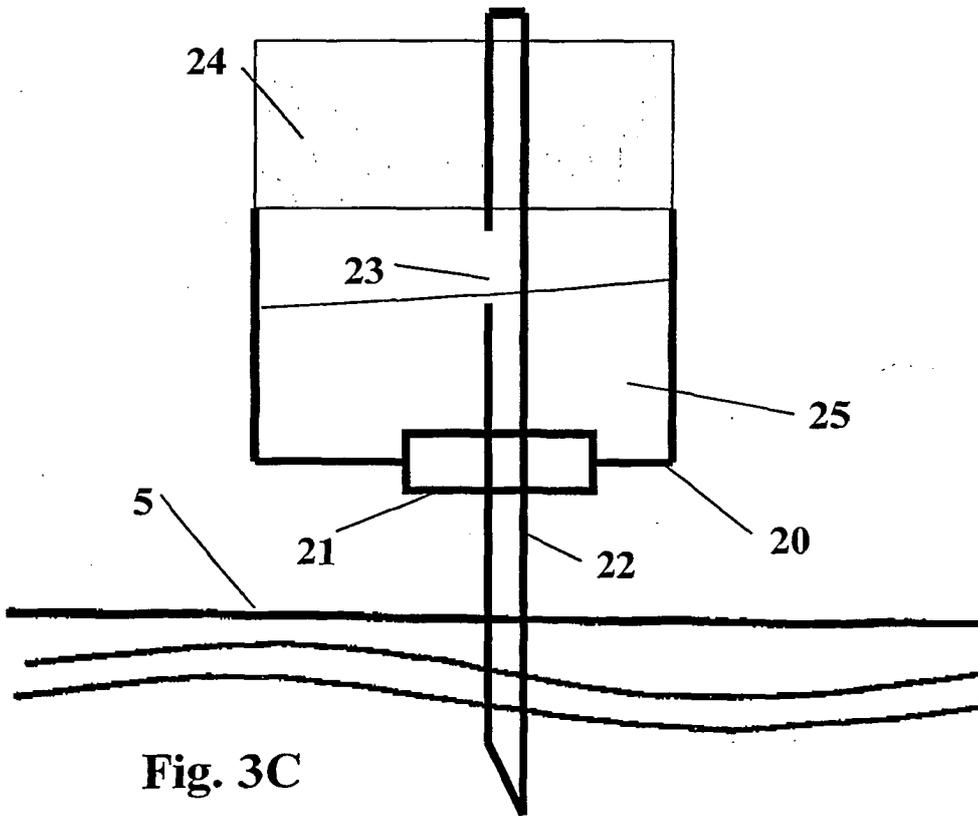


Fig. 3C

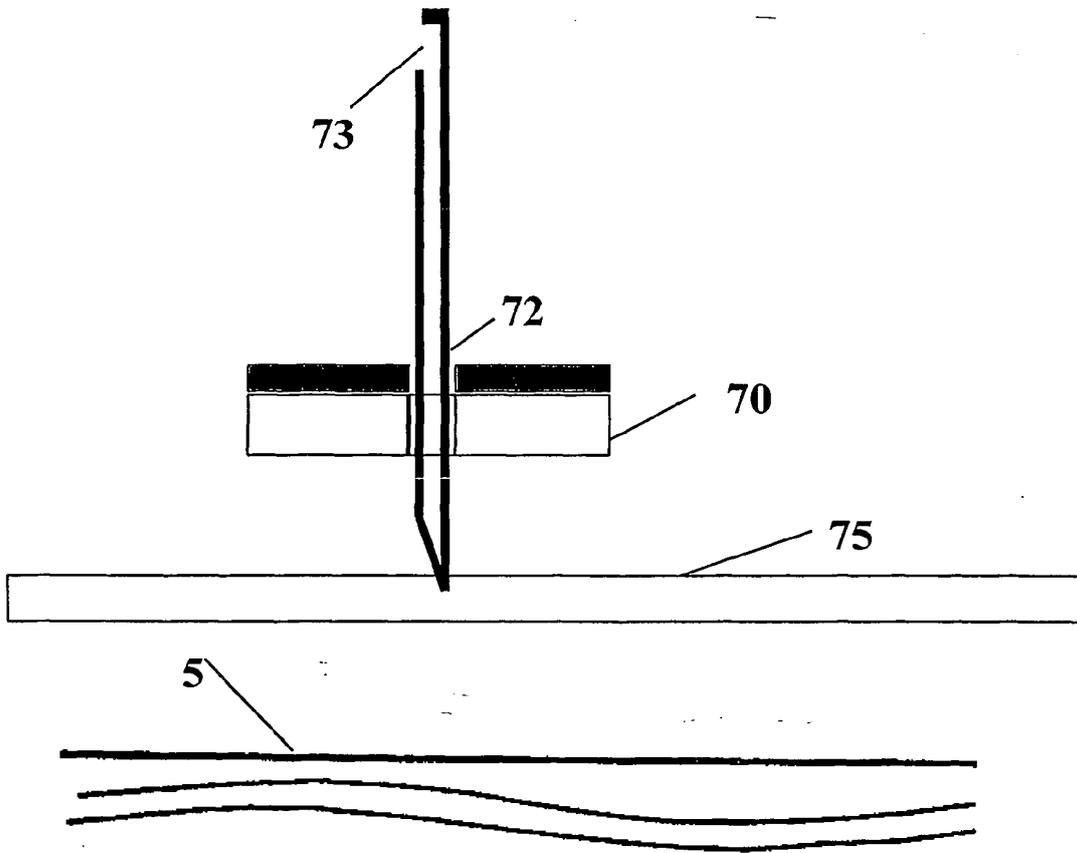


Fig. 4A

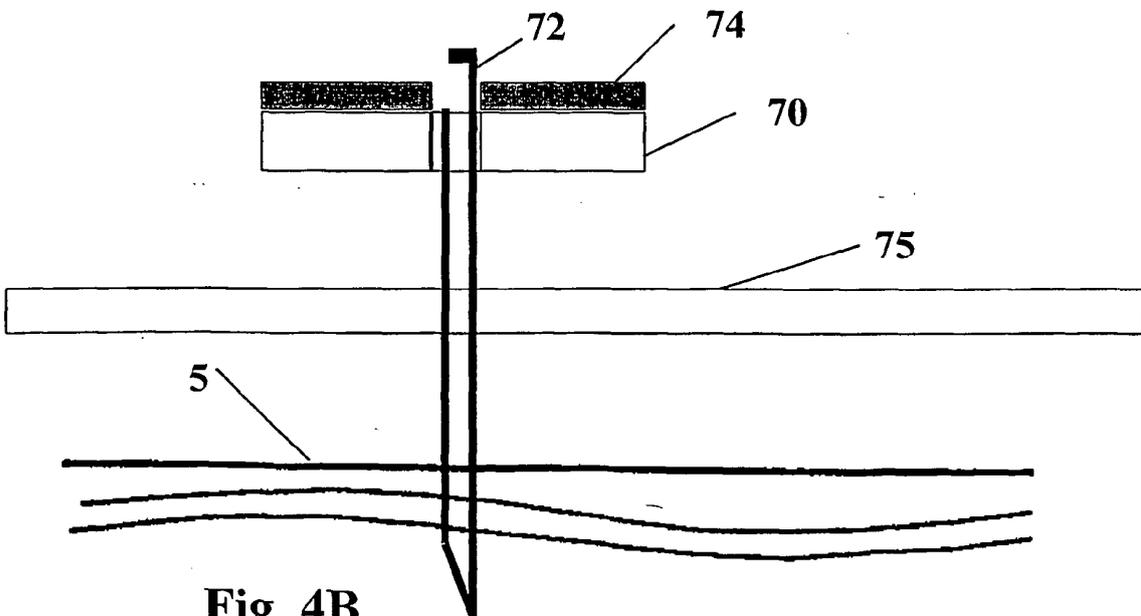


Fig. 4B

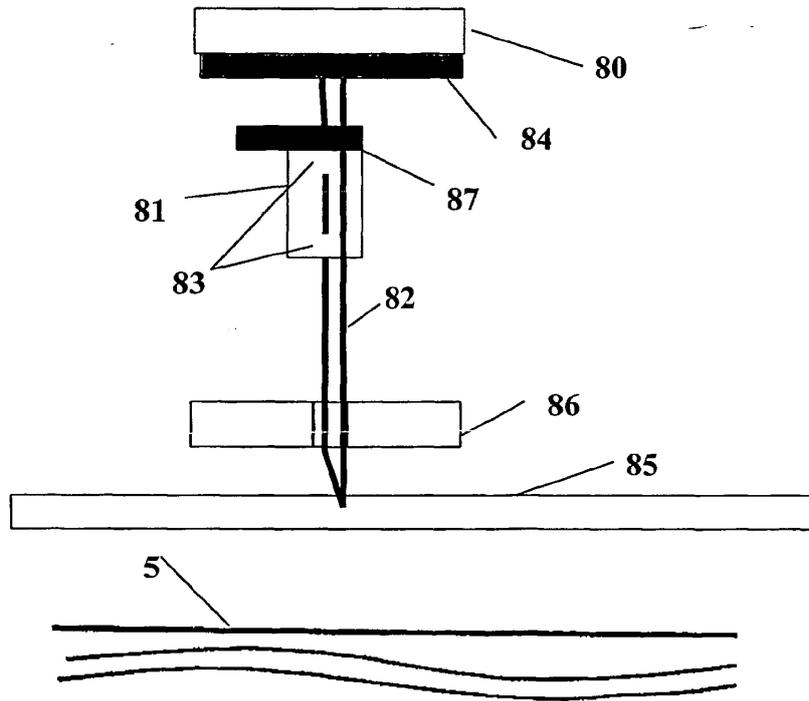


Fig. 5

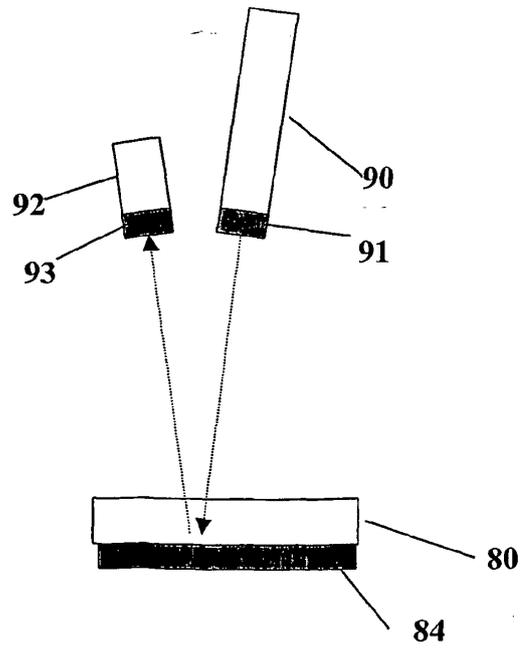


Fig. 6

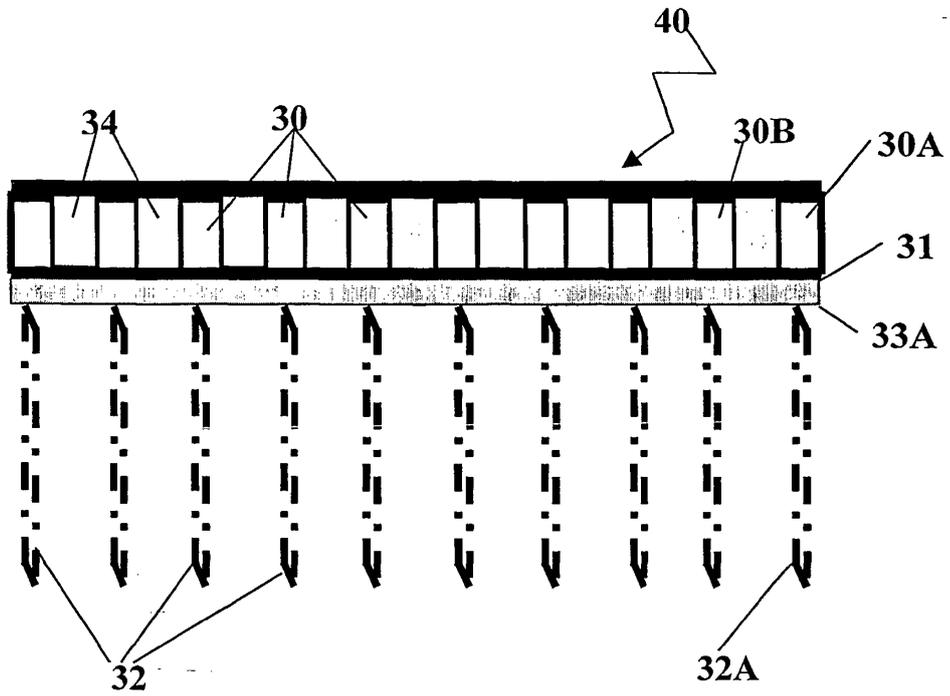


Fig. 7A

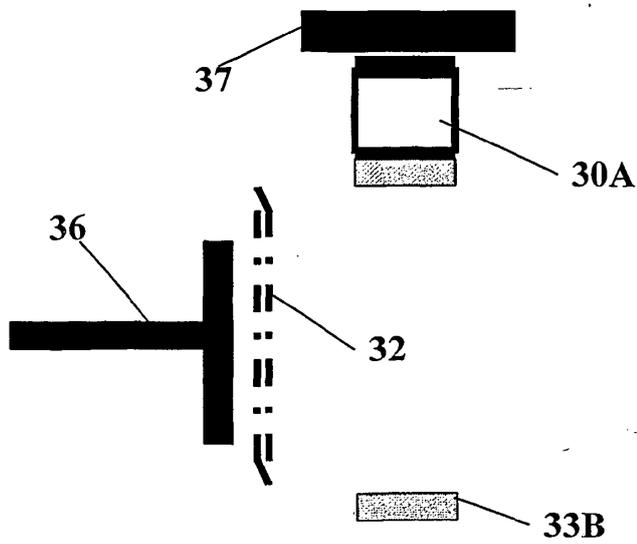


Fig. 7B

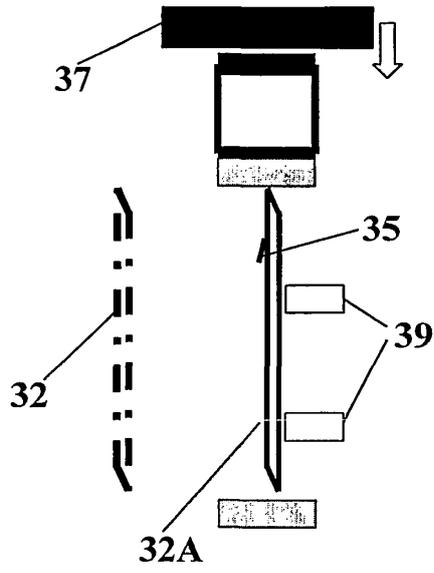


Fig. 7C

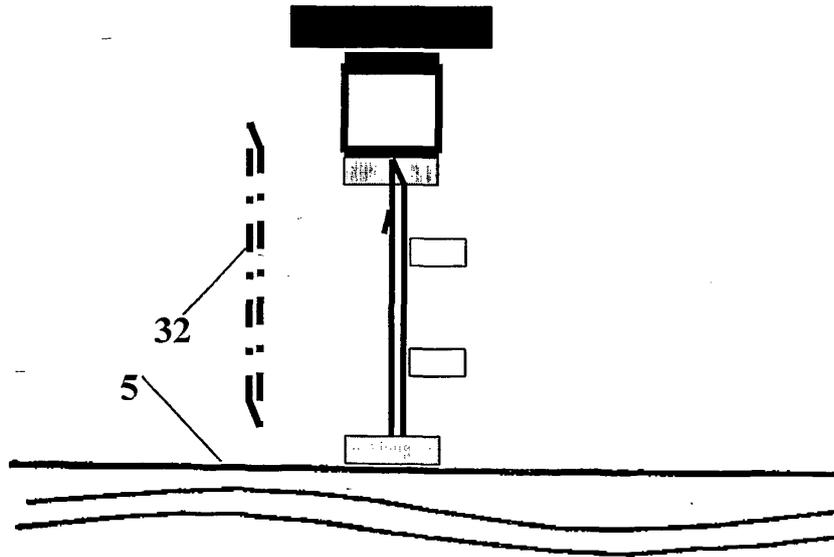


Fig. 7D

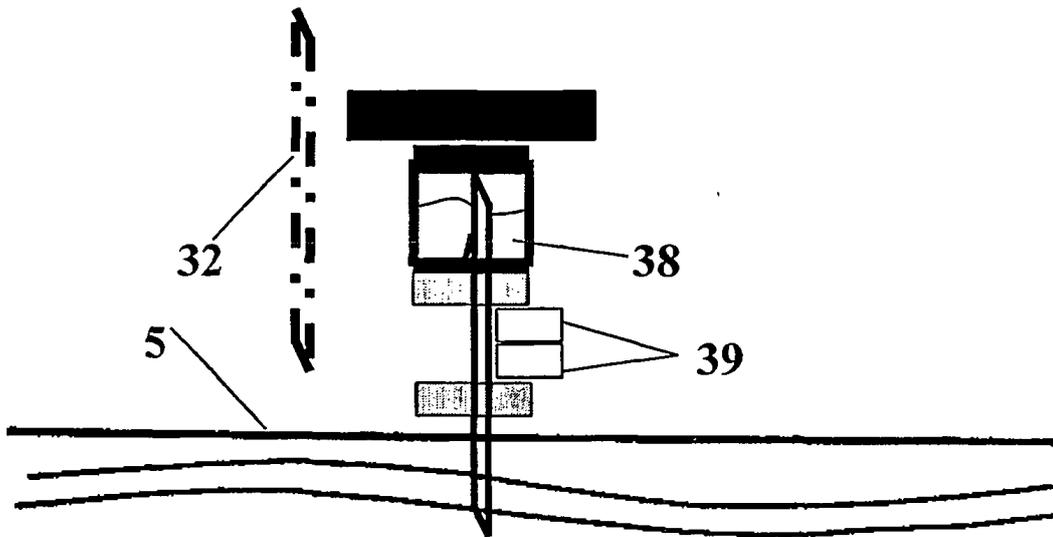


Fig. 7E

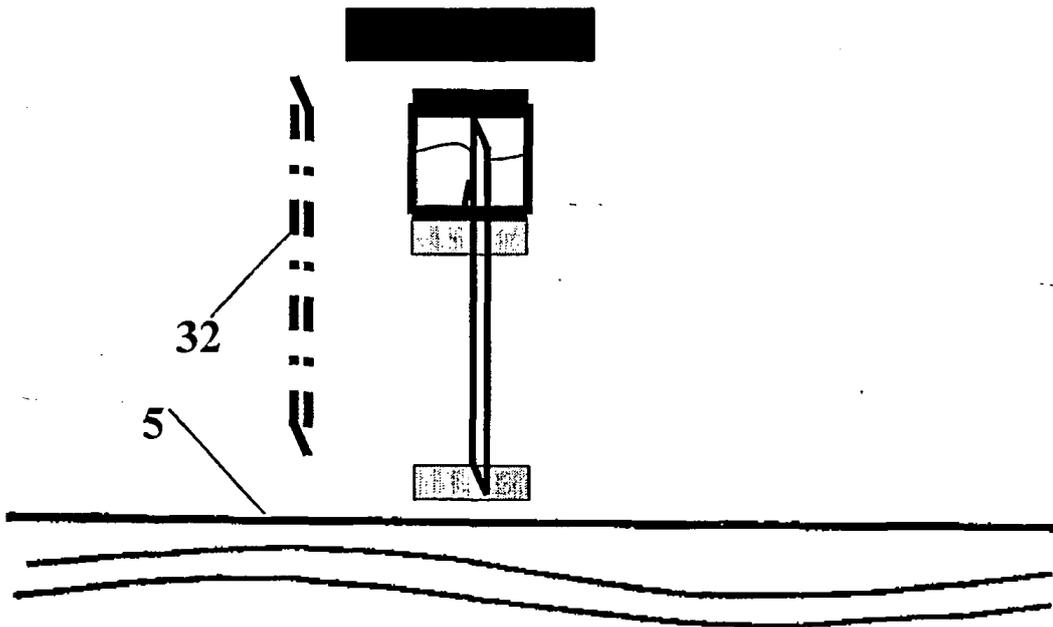
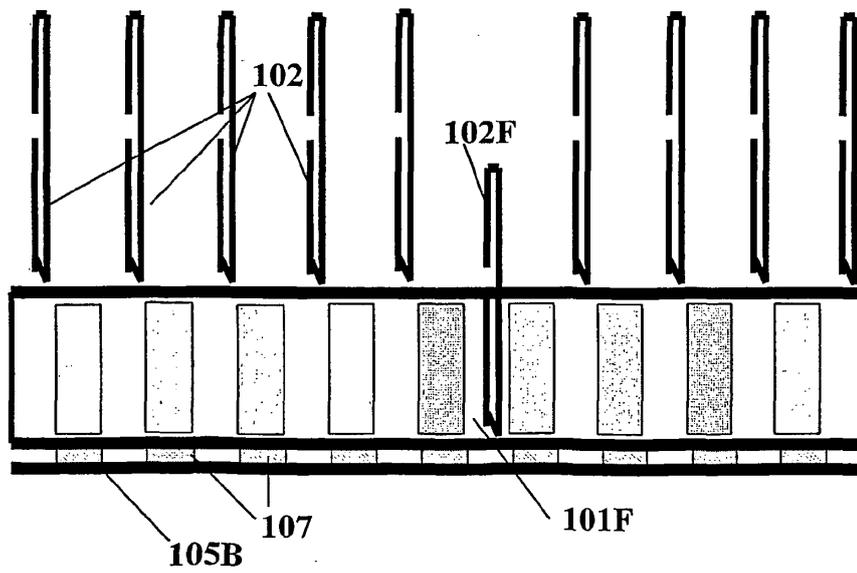
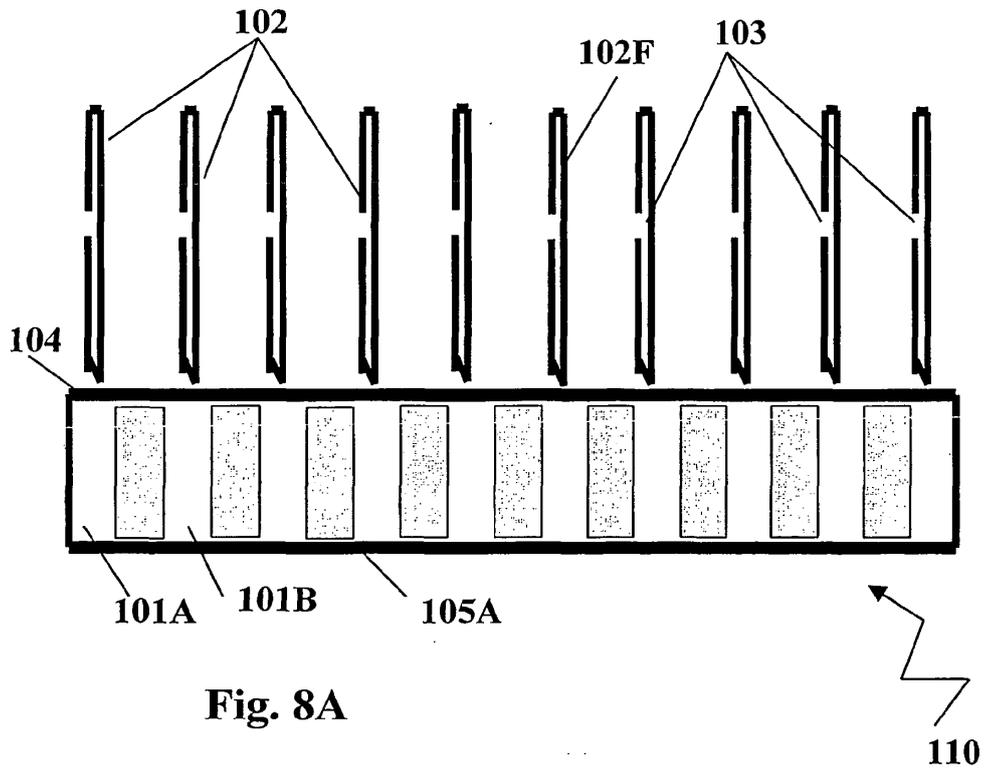


Fig. 7F



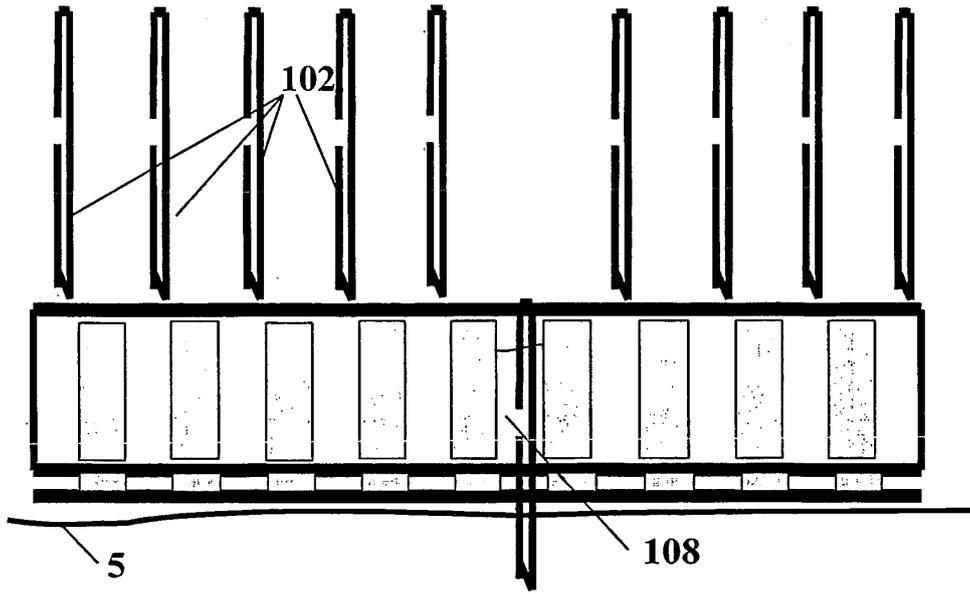


Fig. 8C

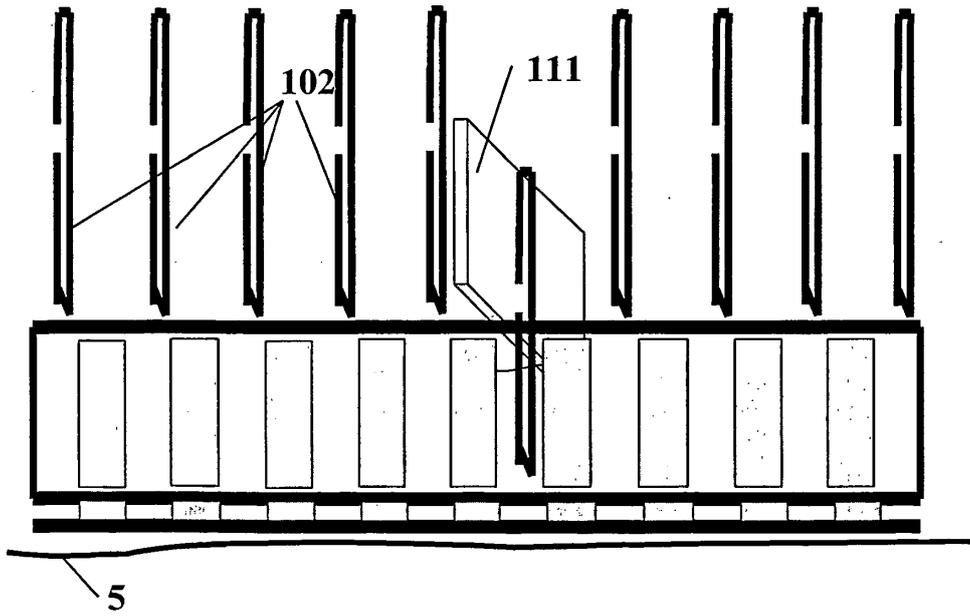


Fig. 8D