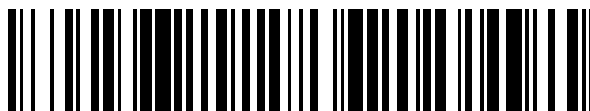


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 722**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 5/15 (2006.01)

A61B 10/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2001 E 01271174 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 1359837**

54 Título: **Medición de analito**

30 Prioridad:

19.12.2000 GB 0030929

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

05.09.2013

73 Titular/es:

**LIFESCAN SCOTLAND LTD (100.0%)
BEECHWOOD PARK NORTH INVERNESS
INVERNESS-SHIRE IV2 3ED, GB**

72 Inventor/es:

**STIENE, MATTHIAS;
RICHTER, TANJA;
ALLEN, JOHN y
MCALEER, JEROME**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 421 722 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

Medición de analito

5 I. Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere a un aparato para medir los niveles de glucosa en fluidos corporales tales como fluido cutáneo (intersticial).

10 Durante años recientes ha habido dos tendencias obvias en el desarrollo de dispositivos de diagnóstico: la simplificación del procedimiento del test y la reducción en el volumen de la muestra requerida para realizar el test. La simplificación del test permite que el ensayo lo realice personal relativamente no experto en un escenario que no es el laboratorio. De este modo, por ejemplo, los tests del marcador cardiaco configurados en un inmunoensayo de flujo lateral con anticuerpo etiquetado permiten una evaluación temprana de infarto de miocardio potencial.

15 La fuerza impulsora para el desarrollo de test que requieren menores volúmenes de muestra es la reducción de la incomodidad del paciente. Esto es particularmente importante en tests caseros donde, por ejemplo, si un test de glucosa es menos doloroso el usuario se hará pruebas con más frecuencia. Ahora está bien documentado que los diabéticos que controlan su azúcar en sangre de manera frecuente consiguen un mejor control glicémico y así evitan complicaciones a largo plazo de la enfermedad. Con este pensamiento en mente, un número de empresas han desarrollado dispositivos de test que requieren progresivamente volúmenes más pequeños de muestra, minimizando de esta manera el dolor.

20 Se han hecho algunas propuestas para intentar reducir la cantidad de dolor que conllevan los llamados dispositivos mínimamente invasivos (por ejemplo, patentes de Estados Unidos íntegras con números 5.746.217; 5.820.570; y 5.582.184). Desafortunadamente, tales dispositivos parecen ser incapaces de proporcionar suficiente muestra de fluido para proporcionar un resultado fiable y por lo tanto, hasta ahora, no se ha obtenido ninguno comercialmente.

25 En el contexto de medición de glucosa, también se conocen los llamados monitores continuos y tienen ciertas ventajas sobre los dispositivos de "foto instantánea" descritos anteriormente ya que proporcionan un conocimiento más claro en la tendencia, el efecto de la comida o la medicación y el control global glicémico. Tales dispositivos conocidos sufren sin embargo de un número de inconvenientes, principalmente asociados con la necesidad de volver a calibrar el dispositivo regularmente. Esto implica la realización de regulares tests manuales usando una tira convencional de test. Esto puede anular muchas de las desventajas de usar un dispositivo continuo ya que el usuario aún depende de tomar acción con el fin de que el dispositivo funcione adecuadamente. Además la precisión del dispositivo tiende a desviarse de manera imprevisible entre calibraciones. Los regulares pinchazos en el dedo también son dolorosos. Ejemplos de sensores de control continuo incluyen la solicitud de patente internacional PCT/DE99/03126 (Publicación internacional WO 00/22977 publicada el 27 de abril 2000) y la solicitud de patente internacional PCT /US99/16378 (Publicación internacional WO 00/04832 publicada el 3 de febrero 2000).

30 WO00/22977A desvela un sistema sensor mínimamente invasivo para determinar la concentración de sustancias en el cuerpo humano.

35 WO01/64105A desvela un aparato para la detección y cuantificación de un analito electroquímicamente detectable, tal como glucosa, en sangre o fluido intersticial.

40 US5801057 desvela un dispositivo y método de micromuestreo mínimamente intrusivo y menos doloroso, de uso propio para la medición de glucosa y otros analitos en sangre.

45 WO95/33504A desvela una microaguja procesada con CI que incluye una región interfaz, y un eje.

50 WO00/74766A desvela una microaguja hueca con un borde sustancialmente afilado.

55 US6083196 desvela un dispositivo que comprende un miembro lámina que tiene una pluralidad de microprotuberancias para penetrar en la piel y un armazón depósito de agente sustancialmente no comprimible que contacta y se extiende a través del miembro lámina.

60 II. Resumen y objetos de la divulgación

Es un objeto de la invención proporcionar una disposición mejorada y que cuando se vea desde un primer aspecto la invención proporcione un dispositivo para medir la concentración de un analito en fluido como se define en la reivindicación 1. Más aspectos se definen en las reivindicaciones dependientes. El documento desvela un dispositivo de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1.

65 Se usa un microcanal para transportar la el fluido muestra a los medios detectores.

Como se usa en el presente documento el término "microcanal" se refiere a un canal, de cualquier sección transversal adecuada, cuya dimensión lateral tiene aproximadamente 10-500 µm.

5 Tales microcanales son beneficiosos por un número de razones en el contexto de un dispositivo detector de analito. En el contexto de la medición de fluido en un volumen pequeño de muestra es beneficioso ya que significa que es más fácil proporcionar un volumen suficiente para un test válido. Lo que es más importante, el volumen del fluido requerido para realizar el ensayo es correspondientemente pequeño, además el microcanal permite manipular velocidades de flujo de entre 10 y 500 nL/min con una alta resolución de la medición en el tiempo, debido al bajo volumen del canal. Los medios detectores de glucosa pueden estar dispuestos en cualquier configuración adecuada, dependiendo del tipo de medio detector usado (electroquímico, optoquímico, etc.). Preferentemente los medios detectores comprenden uno o más reagentes para reaccionar con dicho analito y por lo tanto dar un resultado medible. Tal reagente puede colocarse en cualquier sitio, pero preferentemente el reagente o al menos uno de los reagentes se proporcionan sobre una pared del microcanal. Esta disposición es beneficiosa ya que significa que no se requiere un volumen adicional con el fin de que el líquido muestra entre en contacto con el reagente, es decir, el área de contacto se optimiza. Cuando se ve desde un segundo aspecto la invención proporciona un dispositivo para medir la concentración de un analito en un fluido, que comprende un miembro soporte y un microcanal proporcionado sobre dicho miembro soporte para transportar dicho fluido a través del miembro soporte, donde uno o más reagentes para reaccionar con dicho analito está cubierto sobre una pared del microcanal.

20 Tal dispositivo comprende medios para detectar el analito, por ejemplo un detector electroquímico o fotométrico.

25 Los dispositivos expuestos anteriormente pueden usarse para medir glucosa en fluido intersticial. Por supuesto, puede aplicarse una muestra adecuada de fluido corporal al dispositivo. Sin embargo, preferentemente el dispositivo está integrado con medios para extraer el fluido. Más preferentemente, éste comprende medios para penetrar en la piel, en el caso en el que el fluido muestra sea fluido intersticial. Más preferentemente comprende un miembro de penetración en la piel tal como una aguja hueca, una lanceta sólida o similares.

30 De acuerdo con las realizaciones expuestas anteriormente el dispositivo puede usarse tanto como para recoger el fluido muestra como para medir la concentración del analito diana, o al menos dar un resultado a partir del cual pueda medirse la concentración. La presente invención proporciona un dispositivo para medir la concentración de un analito en un fluido, como se define en la reivindicación 1.

35 Por lo tanto, se verá que de acuerdo con esta divulgación, los medios de extracción de fluido, preferentemente un medio de penetración en la piel, más preferentemente una aguja, lanceta o similar, se proporciona sobre un miembro soporte de un dispositivo para medir la concentración de analito. Esto permite, en al menos casos preferentes, que la combinación de medios de penetración en la piel, por ejemplo, aguja, y el miembro soporte, por ejemplo, la tira del test, se hagan desechables y de este modo lo más higiénicos posibles. Los casos preferentes requieren que un usuario meramente pinche su piel con una aguja o similar y después la sangre o el fluido intersticial puedan conducirse automáticamente a o en el miembro del test. Los dispositivos para extraer fluido intersticial se muestran en las patentes íntegras anteriormente mencionadas y la solicitud de patente internacional PCT/US01/09673 (Publicación de patente internacional WO 01/72220 publicada el 4 de octubre 2001).

45 En tales casos la aguja combinada/miembro del test se usaría junto con un dispositivo de medición separable no desechable para medir la concentración de analito, por ejemplo, por medio del resultado de una reacción analito-reagente, donde sea apropiado.

50 El miembro de penetración tiene tal longitud que penetra sustancialmente en la capa cutánea de la piel. Cuando se hace referencia al término "sustancialmente la capa cutánea", significa que mientras hay la intención de tomar muestra de un fluido a partir de la capa cutánea, no se puede descartar que puedan darse algunas muestras de la capa subcutánea. La capa cutánea tiene una mayor densidad de capilares sanguíneos, lo que ayuda a asegurar que los niveles de analitos en el fluido intersticial reflejen de manera fiable aquellos en la sangre.

55 Mientras no se limita a analizar fluido intersticial (FIS), la presente invención se usa preferentemente en la obtención y análisis de FIS. Un beneficio adicional que ofrece el fluido intersticial es que no es tan complejo como la sangre total y por lo tanto, por ejemplo, no sufre de fluctuaciones hematocríticas. FIS también tiene una baja viscosidad y es más adecuado para pasar a través de los microcanales que la sangre total. El requisito de un menor volumen de muestra de un microcanal también posibilita al dispositivo a usar fluido intersticial de manera fiable.

60 Quizás lo que es más importante es que tal penetración en la piel superficial (cutánea o subcutánea) reduce sustancialmente el dolor experimentado ya que hay una densidad mucho menor de terminaciones nerviosas que en las profundidades penetradas por las agujas estándares cuando se extrae sangre. De hecho, en al menos realizaciones preferentes, normalmente no se siente dolor o se siente muy poco. Esto hace que la penetración prolongada y/o repetida de la piel sea mucho más aceptable.

65

La longitud real de los medios de penetración dependerá del ángulo en el que se pretende insertar. Sin embargo, preferentemente se pretende una inserción sustancialmente perpendicular y la longitud es inferior a 2 mm, preferentemente inferior a 1,5 mm. En algunas realizaciones preferentes es apropiada una longitud de aproximadamente 1,4 mm. Sin embargo, para ciertas aplicaciones una longitud tan corta como de 0,5 mm puede ser preferente.

Por supuesto un test dado puede tener solamente un miembro de penetración en la piel, o alternativamente puede proporcionarse una pluralidad.

Los medios de penetración pueden comprender una aguja estándar suficientemente corta, posiblemente acortada si es necesario. Más preferentemente los medios de penetración comprenden una microaguja. Una microaguja se define por lo tanto como una aguja con una longitud suficiente para penetrar en la capa cutánea de la piel del humano sin penetrar sustancialmente en la capa subcutánea. Tal aguja tiene típicamente una longitud inferior a 2 mm, preferentemente entre 0,4 y 1,6 mm.

El diámetro exterior es preferentemente inferior a 0,5 mm, más preferentemente entre 0,1 y 0,3 mm.

Los medios de penetración están integrados con el miembro de soporte. Los comentarios anteriores en relación con esta disposición se aplican, con el beneficio adicional aquí señalado de que las realizaciones preferentes de esta disposición pueden proporcionar un dispositivo compacto desechable que da lugar a sustancialmente ningún dolor, en uso y obvian la necesidad del usuario para que se ponga en contacto con o incluso vea el fluido corporal afectado.

Las realizaciones preferentes de la invención usan una medición basada en el reagente. Muchas mediciones diferentes de analito basadas en reagente están disponibles para aquellos expertos en la técnica, lo que permite que los principios de la invención encuentren una amplia aplicación. Por ejemplo podría usarse una técnica optoquímica, es decir, bien fluorescente o luminiscente, o electroquímica.

Una realización preferente comprende medios detectores de analito que comprenden un electrodo de enzima amperométrico mediado. Por ejemplo, una transferencia de electrón mediada por ferroceno de una reacción catalizada glucosa-oxidasa es un medio adecuado para detectar el nivel de glucosa en un fluido corporal. Se apreciará que el uso del mediador anterior de transferencia de electrón es un ejemplo no limitativo y que podría usarse otros mediadores de transferencia de electrón bien conocidos en la técnica, por ejemplo, hexa-cianoferrato (ferricianuro), oxígeno y componentes de la cadena respiratoria (es decir, citocromos).

Preferentemente la realización comprenderá unos medios detectores de analito que funcionen junto con un medidor de test para dar la medición. Alternativamente, el miembro puede comprender el reagente apropiado o tinte para realizar un test colorimétrico en asociación con medios sensibles a la luz en el medidor del test. Se verá que tales disposiciones son consistentes con el dispositivo del test que es desechable ya que los elementos costosos del mecanismo de detección, tales como los medios sensibles a la luz, los circuitos electrónicos, etc., pueden colocarse en un medidor de test desechable.

Se pueden proporcionar un único medio detector de analito, pero preferentemente se proporcionan más de uno.

Por lo tanto, se verá que de acuerdo con este aspecto de la divulgación, una pluralidad de conductos dirigen fluido que se medirá a sus respectivos medios detectores. Esto significa que pueden hacerse una pluralidad de mediciones de fluido con un único dispositivo. Los medios detectores pueden ser diferentes para medir o analizar diferentes analitos en el fluido. Sin embargo, preferentemente son los mismos o al menos son para medir el mismo analito. Cuando se ve desde un aspecto adicional la divulgación proporciona un dispositivo para medir la concentración de un analito en un fluido, que comprende un miembro soporte y una pluralidad de medios detectores de analito proporcionados sobre el mismo para medir dicha concentración, donde dicho dispositivo comprende además una pluralidad de conductos de tal manera que cada uno de dichos medios detectores tiene un conducto asociado con el mismo, sirviendo dichos conductos en uso para dirigir dicho fluido a los respectivos medios detectores. El dispositivo, ya comprenda un único o una pluralidad de conductos/sensores de analito, puede usarse continuamente para medir la concentración del analito durante un periodo de tiempo. Pueden tomarse mediciones periódicas, es decir, "se toma muestra" del fluido en varios periodos durante un tiempo, por ejemplo cada 30 minutos. El fluido puede fluir de manera continua a través del dispositivo o puede frenarse de manera temporal, por ejemplo, por puertas hidrofóbicas. Como otra alternativa más, los sensores pueden ser del tipo único de medición, después del cual el dispositivo se descarta o el fluido se desvía a otro conducto para realizar otra medición. El tiempo total que se tarda para completar un ciclo de medición o el tiempo que se tarda entre mediciones podría variar y dependerá del grado de control o del analito de interés. La pluralidad de conductos permitirá el cambio de un sensor a otro después de un periodo particular de tiempo, desviando el flujo de fluido de un conducto a otro. El cambio permite que las mediciones se realicen sin interrupción para la extracción de fluido o sin tener que volver a calibrar los sensores, que se conoce que se desvían después de un periodo de tiempo debido a factores tales como contaminación del electrodo.

De este modo, el control de analito puede hacerse sobre una base verdaderamente continua, sin que el usuario tenga que volver a calibrar o interactuar con el sistema. Una ventaja de realizar una única medición, bien en el caso de un dispositivo con un único o una pluralidad de microcanales es que la desviación de la señal con el paso del tiempo deja de ser un problema que tiene que considerarse y como consecuencia pueden emplearse químicas de reagente más simples en los sensores de analito. Por ejemplo en el caso de un sistema de detección electroquímica, pueden obtenerse resultados en tan sólo cinco segundos o menos. Además, tales dispositivos no requerirán depósitos de almacenaje para la recogida de fluido residual, ya que el fluido residual se almacenará en los propios conductos del microcanal.

En principio, no habrá límite superior para el número de sensores/conductos contenidos dentro de un dispositivo, estando el límite superior determinado por factores tales como la longitud total deseada de tiempo para la medición del analito o el tamaño del dispositivo.

Mientras la divulgación anterior describe un sensor de flujo de movimiento continuo, es decir, el analito se mide mientras fluye a través de los medios de detección, también se pueden tomar mediciones mientras el fluido está inmóvil. Esto podría conseguirse con el uso de medios controladores de flujo tales como una puerta o puertas hidrofóbica que se activan para frenar temporalmente el flujo de fluido a través del microcanal una vez que ha pasado los medios detectores. El aislamiento o corte de un volumen de fluido del resto de la muestra de fluido permitirá una determinación final de la cantidad total de analito presente en la parte particular de la muestra que se hará.

Como se ha descrito anteriormente, los medios detectores pueden ser electroquímicos o no electroquímicos por naturaleza, por ejemplo, del tipo fluorescente o colorimétrico quimioluminiscente. Por ejemplo, los medios detectores pueden comprender un electrodo cubierto con enzima en el caso de medición electroquímica, o en el caso de detección colorimétrica fluorescente los medios detectores comprenderán un tinte reagente adecuado. Por supuesto, se entenderá que los términos "medios detectores" no se refieren necesariamente a un montaje completo para dar una lectura final, sino más bien a medios sobre el miembro soporte que producen un resultado que puede leerse para dar una medida de la concentración de analito, por ejemplo, por un medidor de test separado.

Tales dispositivos de acuerdo con la divulgación como se ha expuesto anteriormente podrían disponerse para usarse de un modo similar a las tiras de test convencionales, es decir, donde una sola muestra de fluido se coloca sobre el dispositivo y se mide.

En común con aspectos anteriores de la divulgación, los dispositivos del tipo expuesto anteriormente pueden estar dispuestos para medir la concentración de cualquier analito adecuado. En todos estos casos, la concentración de analito puede ser simplemente una indicación indirecta de la propiedad del fluido muestra que se desea controlar.

Sin embargo, preferentemente el dispositivo está dispuesto para medir una concentración de analito directamente, es decir, es la propia concentración lo que se está controlando. Un ejemplo de tal medición será glucosa en sangre, cuya concentración es un parámetro importante para aquellos que sufren de diabetes.

El dispositivo de medición es adecuado para medir la concentración de glucosa, en fluido intersticial. En tal realización el dispositivo es preferentemente adecuado para su unión a la piel del sujeto que se medirá. El sujeto puede ser un animal pero es preferentemente humano.

Al proporcionar un dispositivo que puede unirse a un sujeto, las mediciones de la concentración de la sustancia en el fluido intersticial del sujeto pueden realizarse de manera repetida durante un periodo de tiempo.

Esto significa que las molestias e incomodidad para el usuario se reducen de manera significativa y además que los tests pueden realizarse en intervalos regulares y con una mayor frecuencia que de otra manera sería tolerable. El resultado de esto en la aplicación preferente de la divulgación para controlar glucosa en sangre es que se da un conocimiento mejorado en el control glicémico y los efectos de alimentos, medicación y tendencias generales sobre el nivel de glucosa. Además, al unir el dispositivo al paciente y por lo tanto hacer que el dispositivo sea portable, permite que el paciente lleve una vida lo más normal posible. También permite la posibilidad de mediciones continuas durante periodos durante los cuales puede no ser conveniente autocontrolarse con método manuales convencionales de análisis, por ejemplo durante periodos prolongados de ejercicio o mientras se duerme. El dispositivo podría por lo tanto incluir una alarma o medios para activar una alarma con el fin de avisar o despertar al paciente o cualquier tercera persona en caso de un nivel particular de analito, por ejemplo en el caso de hipoglucemia.

Por consiguiente, es preferente que los dispositivos comprendan un miembro de penetración con una suficiente longitud sustancialmente para penetrar en la capa cutánea de la piel, más preferentemente formada íntegramente con el miembro soporte. Tales dispositivos comprenden al menos un microcanal para transportar el fluido intersticial a uno o más de los medios detectores.

Preferentemente, el dispositivo para medir la concentración de glucosa en fluido intersticial comprende medios para unir el dispositivo a la piel de un sujeto y una pluralidad de medios detectores para hacer una pluralidad de

mediciones de dicha concentración durante un periodo de tiempo.

Se verá que efectivamente este aspecto de la divulgación proporciona un dispositivo que puede realizar una pluralidad de mediciones *in situ*, es decir, sin que se requiera la intervención del usuario. Esto tiene claros beneficios al eliminar algunas limitaciones sobre el número, frecuencia y regularidad con la que pueden realizarse mediciones. Cada elemento detector en el dispositivo está diseñado para usarse durante un cierto tiempo predeterminado durante el cual la señal no se desviará de manera significativa con el paso del tiempo. En este sentido, "significativamente" representa la cantidad de desvío permitido por una cantidad clínicamente aceptable. Después de tal periodo, el fluido se cambia entonces a un nuevo sensor y el proceso se repite. Preferentemente, el dispositivo está provisto de medios de control de flujo para influir en el flujo de fluido para los medios detectores. Puede emplearse cualquier método adecuado de control de flujo con los medios correspondientes para afectar a tal método de control. Por ejemplo bombeo piezoeléctrico, métodos electrocinéticos o mecánicos tales como "desbloquear" el flujo a lo largo de un conducto seleccionado, por ejemplo, permitiendo que una burbuja de gas se escape o abriendo una válvula.

Los medios de control de flujo comprenden una puerta hidrofóbica situada en el conducto/microcanal. Una puerta hidrofóbica como se desvela en el presente documento se refiere a una región con superficie hidrofóbica dentro de un canal hidrofílico de tal manera que el flujo de fluido se interrumpa. Al cambiar la naturaleza hidrofóbica de la puerta, es decir, al hacer la región hidrofóbica más hidrofílica, entonces se puede dejar que el fluido fluya a lo largo del canal. Las puertas hidrofóbicas pueden usarse para controlar el flujo de fluido dentro de un único microcanal o pueden usarse para cambiar o redirigir el flujo de un microcanal a otro.

Alternativamente, la naturaleza hidrofóbica de la puerta puede mantenerse como está y puede aplicarse una mayor fuerza de bombeo (por ejemplo, proporcionada por una bomba mecánica o electrosmótica) con el fin de que el fluido traspase la puerta hidrofóbica.

Preferentemente el dispositivo está dispuesto para dirigir el fluido secuencialmente a cada uno de los medios detectores. El ritmo de la dirección del fluido a los medios detectores podría pre-configurarse por ejemplo con software dentro del medidor, de tal manera que el fluido se cambie después de un periodo predeterminado de tiempo. Sin embargo, preferentemente el dispositivo comprende, o está adaptado para interactuar con medios de control para controlar dicha dirección del fluido con los medios detectores. Tal control es preferentemente automático.

Adicionalmente o alternativamente sin embargo los medios de control pueden ser tales que permitan a un usuario especificar cuándo se tiene que hacer una medición. Esto es beneficioso ya que permite una medición a demanda lo que es útil por ejemplo en el caso de control de glucosa en sangre, ya que permite al usuario determinar el efecto sobre la glucosa en sangre de comer un tentempié particular o determinar cuánta insulina es necesaria inyectar antes de comer o el usuario puede simplemente querer realizar una comprobación para reconfirmar. Esto posibilita al dispositivo hacer mediciones periódicas para cada medición, facilitando de este modo el objeto deseado de controlar la concentración de la sustancia en cuestión durante un periodo de tiempo.

Donde, cuando es preferente, cada microcanal u otro conducto está asociado con un respectivo medio de control de flujo, cada uno puede ser individualmente dirigible por un medio de control adecuado. Esto da una significativa flexibilidad en cómo puede usarse tal dispositivo.

Preferentemente el dispositivo comprende una región común de recogida de fluido en comunicación fluida con el fluido corporal que se medirá, por ejemplo por medio de una aguja, estando cada medio detector preferentemente en selectiva comunicación fluida con dicha región común de recogida. De este modo, cuando se ve desde un aspecto adicional la presente invención proporciona un dispositivo para hacer una pluralidad de mediciones de la concentración de un analito en un fluido que comprende un sitio común de recogida de muestra en comunicación fluida con el fluido que se medirá y una pluralidad de medios detectores para medir dicha concentración.

Los microcanales como los definidos en el presente documentos se proporcionan para transportar el fluido que se medirá a los medios detectores. Además, en el contexto de una pluralidad de medios detectores de analito, la provisión de microcanales permite que muchos elementos del test estén colocados en cercana proximidad posibilitando de este modo que incluso los dispositivos que comprenden un gran número de medios detectores se hagan relativamente pequeños. Esto es beneficioso en aplicaciones en las que el tamaño y peso del dispositivo es una consideración importante, tal como cuando está unido al cuerpo del usuario.

Así como los beneficios entendidos *per se* de un volumen bajo de muestra que surge del uso de microcanales, los Solicitantes se han dado cuenta de que tal volumen pequeño de muestra hace que sea practicable cambiar el modo de análisis. Más particularmente, se han dado cuenta de que un volumen muy pequeño de muestra significa que más que conducir la medición de velocidad de reacción usual como en los dispositivos electroquímicos conocidos, por ejemplo para detectar analitos en sangre tales como glucosa, donde la transferencia de electrones se mide como una función de tiempo para determinar la velocidad de transferencia, puede realizarse un test final en el que se mide la cantidad total de analito en el volumen de la muestra, consumiendo de este modo sustancialmente

todo el analito.

5 Se ha apreciado que esto es ventajoso sobre mediciones de velocidad ya que éstas tienden a ser propensas a fluctuaciones de interferencia, temperatura y de hematocritos (en el caso de usar sangre). Mientras tal método de medición tardará un tiempo prohibitivamente largo con dispositivos conocidos de medición, al usar microcanales de acuerdo con la invención para dar un volumen de muestra requerido del orden de unos pocos nano-litros, tal medición puede completarse típicamente en el orden de unos pocos segundos, haciéndolo de este modo una proposición práctica.

10 Preferentemente, el dispositivo es un dispositivo electroquímico que comprende un electrodo de sensor dispuesto dentro de un microcanal y medios para medir una corriente agregada pasada por dicho electrodo para dar una indicación de dicha cantidad de analito en la muestra.

15 La divulgación también se extiende a una disposición equivalente que usa medios detectores electroquímicos, por ejemplo, uno colorimétrico.

20 Puede emplearse cualquier medio de transferencia adecuado para transferir el fluido del cuerpo del usuario al dispositivo. Preferentemente pueden usarse métodos tales como succión, ultrasonido o iontoforesis. Más preferentemente sin embargo los medios de transferencia comprenden una aguja. En realizaciones particularmente preferentes la aguja es una microaguja como se ha definido anteriormente.

25 La aguja tiene preferentemente la forma para ayudar a la penetración en la piel. Por ejemplo, la región de la punta de la aguja es preferentemente sustancialmente cónica. Además, es preferente que la región de la punta tenga una sección transversal reducida, preferentemente inferior a 0,2 mm de ancho, más preferentemente menos de 0,05 mm de ancho.

30 Además la aguja está preferentemente dispuesta para minimizar el riesgo de bloqueo después de la inserción en la piel. Por ejemplo la abertura de la aguja puede proporcionarse sobre una superficie lateral de la aguja, en lugar de en la punta como es convencional. Preferentemente la abertura de la aguja está rebajada, evitando de este modo el contacto con la piel después de la penetración y por lo tanto el potencial bloqueo y/o daño.

La aguja tiene preferentemente un calibre tal que el fluido muestra se extrae por acción capilar. Los tamaños adecuados del calibre de la aguja oscilan preferentemente entre 21 y 30, más preferentemente 25. Puede emplearse cualquier material inerte y biocompatible adecuado.

35 Ejemplos de tales materiales inertes incluyen, aunque no se limitan a, acero inoxidable, oro, platino y plásticos revestidos con metal.

Más preferentemente se emplea una o más microagujas como se ha definido anteriormente.

40 Los métodos anteriores pueden complementarse con la aplicación de presión a la piel del usuario alrededor del sitio en el que se penetra. Tal presión podría aplicarse puramente manualmente, pero preferentemente el dispositivo comprende medios, por ejemplo, medios elásticos adecuadamente configurados, para aplicar la presión. El dispositivo puede tener medios de presurización de la piel como se explica con más detalle más abajo y como se muestra en las figuras. Ejemplos de medios de presurización de la piel se exponen en la solicitud co-pendiente US09/877.514 presentada el 8 de junio, 2001.

50 Por lo tanto, preferentemente el dispositivo de las realizaciones preferentes comprende medios de exposición para mostrar la concentración del analito que se está midiendo tal como glucosa en sangre. Tales medios de exposición pueden estar conectados directamente al dispositivo de medición, pero preferentemente están separados del dispositivo y reciben datos del mismo por telemetría. Esta técnica tiene la ventaja de que el dispositivo de medición puede ser muy ligero y por lo tanto cómodo de llevar. Por ejemplo, el dispositivo de medición puede llevarse puesto bajo la ropa pero controlarse en medios de exposición que tienen, es decir, en un bolsillo o por ejemplo en forma de un reloj que se lleva en el brazo del usuario, sin que el usuario tenga que tocar su ropa con el fin de verlo.

55 El dispositivo puede comprender o puede estar conectado a medios para administrar una sustancia a un usuario en el dispositivo sobre una base de la concentración medida. De este modo en el ejemplo previo de un dispositivo de control de glucosa en sangre, más que ser simplemente un dispositivo de control pasivo, sin duda útil *per se*, tal dispositivo puede usarse junto con una bomba de insulina para mantener el nivel de glucosa del usuario dentro de un rango deseado.

60 La bomba de insulina podría ser un dispositivo separado o alternativamente podría integrarse con el dispositivo detector de analito *per se*. Los medios de control presentes por ejemplo dentro del medidor podrían controlar la cantidad de insulina administrada por la bomba de insulina en respuesta al nivel de glucosa medido por el dispositivo.

65

Al proporcionar de manera efectiva un bucle de retroalimentación, los ejemplos preferentes de esta característica desvelada pueden permitir a un diabético mantener control de sus niveles de glucosa con un mínimo de intervención, es decir, solamente sustituyendo las piezas consumibles como un sensor/parche de insulina.

5 Además, particularmente donde se emplea un medio detector continuo, se consigue un control más ajustado de dicho nivel de glucosa que donde se usan tests manuales y administración de insulina.

10 De este modo, en un ejemplo, el dispositivo de la presente divulgación proporcionó un aparato para administrar una sustancia a un usuario que comprende un dispositivo de medición para medir la concentración de un analito en un fluido corporal de dicho usuario, comprendiendo dicho dispositivo de medición una pluralidad de medios detectores de analito y al menos un conducto, preferentemente un microcanal, para transportar dicho fluido corporal a al menos uno de los medios sensores; el aparato comprende además medios para administrar dicha sustancia a dicho usuario sobre la base de dicha medición de concentración.

15 De acuerdo con todos los aspectos apropiados de la divulgación, el dispositivo de medición comprende preferentemente un medio para unirse a la piel de un usuario, por ejemplo en forma de un parche autoadhesivo. Esto puede proporcionar una disposición segura pero cómoda para su uso durante periodos prolongados de tiempo, y puede ser relativamente discreto.

20 Los medios para administrar la sustancia pueden estar completamente separados del dispositivo de medición o integrados en el mismo. Preferentemente tales medios integrados de administración comprenden un depósito sobre o en el dispositivo de medición para dispensar la sustancia. En un ejemplo particular la sustancia, tal como insulina, está contenida dentro de un depósito sobre un parche adhesivo. Los medios reales para conseguir la sustancia de tal depósito podrían comprender cualquiera adecuado tal como un suministro presurizado junto con unos medios de control de flujo tales como una válvula. Sin embargo preferentemente se usa una bomba. En un ejemplo preferente puede usarse una sola bomba para administrar la sustancia, tal como insulina, al cuerpo de un usuario y también para extraer sangre o preferentemente fluido intersticial, a unos medios detectores para hacer una medición de control de analito, por ejemplo de glucosa.

30 De este modo, por ejemplo, un dispositivo adecuado puede comprender un parche adhesivo que comprende una microaguja (como se define en el presente documento) acoplada a o en comunicación fluida con una variedad de microcanales y una aguja separada para inyectar insulina. En un ejemplo preferente, puede usarse una sola bomba, por ejemplo una microbomba de silicio, para inyectar insulina de un depósito sobre el parche o para extraer fluido intersticial sobre unos medios detectores de glucosa a un depósito residual.

35 Donde un ejemplo de la divulgación requiere medios de control y/o proceso de datos, estos comprenderán generalmente medios electrónicos tales como un circuito integrado o similar. Entonces también se requiere una fuente de alimentación. Preferentemente tales medios de control/procesamiento son portátiles. Puede o pueden proporcionarse en un envase integral con el dispositivo, por ejemplo, el parche adhesivo. Alternativamente los medios de control/procesamiento y/o la fuente de alimentación pueden proporcionarse por separado y comunicar con el dispositivo de medición por medio de un enlace de telemetría con cable o sin cable como se ha mencionado anteriormente.

45 La fuente de alimentación puede ser una batería o puede ser una fuente "renovable" tal como una célula solar o una dinamo impulsada por el movimiento del usuario. Por supuesto podría emplearse una combinación de estos.

Los medios de medición de acuerdo con la presente divulgación pueden fabricarse usando cualquier técnica adecuada. En particular, donde se proporcionan, los microcanales pueden hacerse usando cualquier técnica adecuada de microfabricación tal como aunque no se limita a, relieve, grabado por plasma o moldeo por inyección.

50 En un ejemplo preferente, los electrodos se proporcionan sobre lados opuestos de un canal de fluido formando un primer canal que se llena con un material conductor, y formando un segundo canal que corta a través del primero formando de este modo dos partes conductoras dentro de respectivos lados opuestos del segundo canal.

55 Las partes conductoras formadas de acuerdo con la divulgación podrían utilizarse para una disposición de sensor electroquímico. Las técnicas de micromecanizado para hacer los canales cruzados son preferentes ya que pueden usarse para fabricar microcanales que pueden formarse cercanos entre sí, lo que permite densas variedades de los mismos. Además, donde el dispositivo tiene medios de control de flujo que funcionan por medio de fuerza electroosmótica, los electrodos impulsores están preferentemente colocados en cercana proximidad unos con los otros. Esto permite que se consigan altos campos eléctricos sin aplicar innecesariamente altos voltajes.

60 Preferentemente tales electrodos impulsores se proporcionan sustancialmente sobre un lado de un canal. En una realización los electrodos impulsores se extienden alrededor de la pared del canal.

65 En una variante preferente del método anterior, pueden formarse uno o más electrodos sobre un segundo sustrato que después se lamina sobre el principal miembro de soporte del dispositivo. Los métodos usados para depositar los electrodos en el segundo sustrato pueden elegirse preferentemente de un método de impresión, más preferentemente un método de estampado serigráfico. Alternativamente, podrían emplearse técnicas químicas o

físicas de deposición de vapor. Hablando en términos generales, los electrodos de acuerdo con todos los ejemplos de la divulgación pueden formarse de cualquier material adecuado inerte tal como carbono, oro, platino, etc. De acuerdo con un ejemplo, los electrodos de carbono, opcionalmente cubiertos con reagentes se proporcionan sobre el segundo sustrato mediante estampado serigráfico que después se laminan sobre el miembro de soporte cerrando de este modo el canal o canales y se proporcionan dos electrodos de oro adyacentes uno al otro sobre un sustrato laminado sobre el miembro de soporte para una bomba electroosmótica.

Si se proporciona un segundo sustrato, preferentemente se dispone para cerrar el canal proporcionado sobre el miembro de soporte. Esto permite un método de fabricación muy sencillo en el que los electrodos se forman dentro de un canal cerrado.

La laminación de un sustrato con otro normalmente se realizará de tal manera que ambos laminados estén perfectamente alineados y que no sea necesario más recortes o cortes. Sin embargo, el dispositivo podría estar fabricado por ejemplo primero mediante una etapa de laminación seguida de una etapa de corte por lo que el segundo sustrato puede recortarse con la forma del miembro de soporte. La laminación podría realizarse mediante varios métodos tales como soldadura ultrasónica o térmica o adhesión, o mediante el uso de un adhesivo.

De acuerdo con un ejemplo, el miembro de soporte está formado con una aguja integral en un extremo y el segundo sustrato se lamina después sobre el soporte formando un canal y dejando el miembro de penetración expuesto. De acuerdo con otro ejemplo el miembro de penetración integrado en la piel se proporciona abierto en un lado. El miembro de penetración está dispuesto para que después de la inserción en la piel, la propia piel forme de manera efectiva una pared del miembro para que pueda actuar como una aguja hueca. Preferentemente, la mayor parte de esto se consigue formando el miembro de penetración con paredes que se estrechan desde el lado abierto, por ejemplo, en forma de V. De este modo, el dispositivo puede comprender un miembro de penetración en la piel que tiene la menos un lado longitudinal abierto, estando el otro lado dispuesto para que provoque de manera efectiva que la piel penetrada actúe como el lado longitudinal que queda del miembro cuando el miembro de penetración se inserta en la piel.

Donde se emplea la técnica de medición óptica, como una alternativa a la técnica de medición electroquímica, en general se requerirán medios detectores de luz. En algunos casos, puede ser necesaria una fuente de luz, pero no siempre es el caso, por ejemplo en el caso de medición quimioluminiscente. Tales medios detectores de luz y/o la fuente de luz pueden proporcionarse íntegramente con el dispositivo de medición no desechable, por ejemplo, un medidor de test. De acuerdo con un ejemplo, puede o pueden proporcionarse por separado de la parte del dispositivo que se pone en contacto con el fluido muestra, por ejemplo, un parche de piel. Esto significa que el propio dispositivo puede hacerse desechable mientras que los medios detectores de luz relativamente más caros y los componentes electrónicos asociados podrían por ejemplo proporcionarse en un medidor de test separado.

En ejemplos preferentes el dispositivo del test comprende medios para optimizar la transferencia de luz desde los medios detectores a los medios ópticamente sensibles. En un ejemplo simple tales medios comprenden una lente, por ejemplo, moldeada íntegramente como parte del miembro de soporte para el dispositivo del test. Adicionalmente o alternativamente el dispositivo puede estar dispuesto de tal manera que los medios sensibles a la luz vean los medios detectores a lo largo del conducto, por ejemplo, microcanal, a lo largo del cual el fluido muestra pasa. En otras palabras, el conducto, preferentemente un microcanal, actúa como un tubo de luz. Al medir la transmisión de luz o reflexión a lo largo del microcanal en lugar de a través de él, la longitud de recorrido y por lo tanto la densidad óptica pueden aumentar para un volumen de muestra mínima, haciendo que su medición sea más fácil y precisa. El material con el que el conducto se forma se elige preferentemente para que maximice la producción de luz en las frecuencias de interés.

Aquellos expertos en la técnica apreciarán que la disposición descrita anteriormente es beneficiosa por sí misma al mejorar la señal que puede medirse desde un volumen de muestra mínima y por lo tanto cuando se ve desde otro aspecto más la presente divulgación proporciona un aparato para medir la luz desde un ensayo que comprende una parte de conducto alargado a lo largo del cual un fluido muestra se extrae en uso y unos medios sensibles a la luz se disponen para ser sensibles a la luz que viene sustancialmente desde el eje longitudinal de dicha parte de conducto.

En un ejemplo particularmente preferente, se proporciona un parche de piel desechable con lentes de plástico moldeadas sobre los medios detectores de analito. Se diseña un correspondiente medidor del test para que se coloque sobre el parche y comprende un elemento sensible a la luz que se asienta sobre la lente cuando el medidor se coloca sobre el parche.

III. Breve descripción de los dibujos

Ciertos ejemplos preferentes de los dispositivos descritos se describirá ahora, solamente a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos acompañantes en los que:

La Figura 1 muestra un primer ejemplo de un dispositivo, en forma de un parche para piel, en sección

- transversal;
- La Figura 2a muestra una disposición alternativa de microcanal;
- 5 La Figura 2b muestra una disposición de múltiples canales/sensores;
- La Figura 3 representa una vista en sección transversal del parche para piel de las Figura 1 y 2 unido a la piel del usuario con una unidad controladora unida al parche para piel;
- 10 La Figura 4 representa un monitor;
- La Figura 5 representa otro ejemplo de un dispositivo, que muestra esquemáticamente un parche para piel integrado con una aguja, que también actúa como un electrodo, en sección transversal;
- 15 La Figura 6a representa un microcanal y un sensor optoquímico en vista en planta;
- La Figura 6b representa un microcanal y un sensor electroquímico en vista en planta;
- 20 Las Figuras 6c a e son secciones transversales del microcanal de la Figura 6b con fluido que progresivamente entra en el canal;
- La Figura 8a muestra otro ejemplo de un dispositivo, en forma de un dispositivo de un único uso con unos medios de pinchazo integrados;
- 25 La Figura 8b es una sección transversal a través de la piel de un usuario que tiene el dispositivo de la Figura 8a en él;
- Las Figuras 8c y 8d representan la construcción de un dispositivo similar al de la Figura 8a;
- 30 La Figura 8e es una realización alternativa, mostrada en vista en perspectiva, de unos medios de pinchazo;
- La Figura 8f es otra realización más de unos medios de pinchazo alternativos mostrados en vista en perspectiva.
- 35 La Figura 8g es una vista en sección lateral del ejemplo de dispositivo de la Figura 8f tomada a lo largo de la línea X-X en la Fig. 8f;
- La Figura 8h es una vista en sección transversal de la lanceta de la Fig. 8e en el tejido;
- 40 La Figura 8i muestra una base íntegramente formada y una lanceta que muestra un conducto de ventilación y un canal detector capilar, pero con el laminado superior extraído por motivos de claridad;
- La Figura 12a es una vista en perspectiva de un microcanal;
- 45 La Figura 12 b es una vista detallada, parcial, en perspectiva de un microcanal a través del cual los electrodos se proporcionan sobre lados opuestos de un canal de fluido formando un primer canal que se llena con un material conductor, y formando un segundo canal para transportar el fluido del test, cortando el segundo canal a través del primero formando de ese modo dos partes conductoras dentro de los respectivos lados opuestos del segundo canal.
- 50 La Figura 17a es una vista superior, tomada en perspectiva, de un primer ejemplo preferente de un chip para extraer y distribuir una muestra fluido y tener un depósito residual en forma de meandro;
- 55 La Figura 17b es la vista del dispositivo de la Figura 17a modificada para ilustrar un depósito residual en forma de columna;
- La Figura 18 es una vista inferior, tomada en perspectiva, del chip de la Figura 17a;
- 60 La Figura 19 es una vista en planta de un canal de medición del chip de la Figura 17a;
- La Figura 20a es una vista en planta del depósito residual en forma de meandro del dispositivo de la figura 17a;
- La Figura 20b es una vista en planta del depósito residual en forma de columna de la realización de la Figura 17b; y
- 65 La Figura 21 es una vista en planta del mecanismo de cambio mostrado en la figura 20a.

IV. Descripción detallada de los dibujos

A. Parche para piel – Descripción general

5 Volviendo a la Figura 1 se muestra un parche para piel 2 adecuado para medir el nivel de glucosa en sangre en un usuario. El parche 2 está compuesto por dos capas 3a y 3b.

10 La capa más inferior 3a está hecha de un plástico microfabricado adecuado tal como poliéster, policarbonato, poliestireno, poliamida, u otros polímeros microfabricados adecuados de dimensiones adecuadas para permitir que se lleven cómodamente durante un periodo prolongado de tiempo, y opcionalmente tiene un adhesivo sobre su parte inferior para permitir que el parche se una de manera segura a la piel de un usuario. Un anillo de presión opcional (5) está diseñado para aplicar presión a la superficie de la piel para mejorar el flujo de fluido desde el cuerpo del paciente al dispositivo. Los medios de presión también pueden estar íntegramente formados y ser del mismo material que los del 3a. El dibujo no está a escala y por lo tanto las diversas características pueden ser de una dimensión de grosor relativa diferente a la ilustrada. Se entiende que la figura 1 se muestra para fines ilustrativos y como tal la parte inferior de 3a puede tener cualquier forma que facilite la fijación del dispositivo en la piel, por ejemplo cuando se incorporen los medios de presión. El ejemplo no se limita como tal a un anillo de presión y podrían usarse otros tipos de diseños de extracción de presión. Un dispositivo de penetración (4) por ejemplo una aguja, lanceta o cánula se une a la capa más inferior 3a, a través de la cual el fluido pasa a la recogida y al puerto de recogida y distribución de fluido (7) formado en la superficie superior de la capa 3a. La capa 3a tiene sobre su superficie superior canales microfabricados. El puerto (7) también está formado mediante el mismo proceso de microfabricación que los microcanales.

25 Laminada en la capa más inferior está una capa de sustrato 3b, formada preferentemente del mismo material que el de la capa más inferior. Esto sirve para cerrar el microcanal. El microcanal y el miembro de penetración pueden estar opcionalmente cubiertos con un material hidrofílico y/o un anticoagulante tal como una heparina unida a la superficie interior de tal manera que durante el uso no se disperse. También se muestra el sistema de microcanal 8, los correspondientes detectores electroquímicos 11 y opcionalmente los sistemas de bomba electroosmótica 10 y las puertas hidrofóbicas 12. Cada uno de los detectores electroquímicos 11 y los sistemas de bomba electroosmótica 10 está eléctricamente conectado por medio de pistas conductoras (no mostradas) a las respectivas terminales (no mostradas) en el borde del parche. Los depósitos de fluido no se muestran en la Figura 1. La Fig. 2a muestra otro dispositivo a través del cual las puertas hidrofóbicas están presentes sobre cada lado del sensor.

35 Con respecto a la Figura 3, una unidad controladora 102 se pone en contacto con estas terminales para hacer contacto eléctrico en uso con el fin de transmitir las señales de salida de la medición entre el parche y un monitor 103 (véase Figuras 3 y 4).

40 Una unidad de control 102 para el parche 2 se muestra en la Figura 3. Como puede verse, ésta se asienta sobre la parte superior del parche y se asegura al lado superior del parche de una manera adecuada (no mostrada). La unidad de control sirve para controlar el mecanismo que bombea el fluido, las puertas hidrofóbicas, los medios de cambio de fluido y los sensores de analito. La unidad de control está también provista de medios de tal manera que pueda hacerse comunicación con radiofrecuencia, por ejemplo con el medidor, para la transmisión y recepción de datos. La unidad de control también determinará cuándo se han usado todos los microcanales/sensores y transmitirá una señal en consecuencia. La unidad de control también tendrá medios para detectar cualquier mal funcionamiento del dispositivo y también para transmitir esta información.

50 La unidad de control 102 funciona preferentemente con batería y es capaz de transmitir señales a un monitor inalámbrico (Figura 4) por ejemplo una comunicación con radiofrecuencia.

La Figura 2b muestra una disposición multicanal con el extremo proximal de la aguja 4 en una comunicación fluida con un puerto de recogida y distribución de fluido (7) formado en la capa sustrato 3b del parche. Radiando fuera del colector 6 hay dieciocho de los sistemas del microcanal 8. Los medios de cambio de fluido no se muestran.

55 B. Sistema microcanal con control de flujo

Un tal sistema del microcanal 8 se muestra con más detalle en la Figura 6b. El microcanal 608 está en comunicación directa con el puerto 607 al cual el fluido fluye desde la aguja 4. Corriente abajo del puerto 607 está un sistema de electrodos que comprende un par de electrodos inertes 610 que proporcionan flujo electroosmótico. Los electrodos están formados sobre una segunda capa de sustrato 3b (omitida desde esta figura por motivos de claridad). La segunda capa de sustrato se lamina después en la primera capa de sustrato 3b cerrando de este modo el microcanal 126 y poniendo los electrodos 610 en contacto con él. Los electrodos 610 están colocados adyacentes entre sí, juntos formando un sistema de bomba electroosmótica. Al aplicar una diferencia de voltaje a través de los electrodos, se genera un campo eléctrico que impulsa el fluido a lo largo del microcanal 608.

65 Posicionadas a lo largo del microcanal 608 hay una o más puertas hidrofóbicas 612 que evitan el flujo del fluido

por la acción capilar a lo largo del microcanal. Corriente abajo de la puerta hidrofóbica 128 está un sensor electroquímico 611 que comprende al menos dos electrodos también formados sobre la capa del sustrato superior 3b. Al menos una puerta hidrofóbica más similar a la primera, se proporciona opcionalmente corriente abajo del sensor 12. Ésta sirve para frenar el flujo de fluido pasando los electrodos para permitir la posibilidad de una detección en el punto final del analito. Aquellos expertos en la técnica entenderán que las puertas hidrofóbicas pueden construirse de cualquier material adecuado, incluyendo, aunque sin limitar a, PTFE, policarbonato, poliisobutileno, PMMA, dodecil acetato, goma de silicio, forma sintética, ocatdocil marcaptano, dodecil marcaptano, y/o oca deciltricloro silano.

5

10 C. Operación del parche para piel

La operación del parche para piel 2 se describirá ahora. El parche se une a la piel de un usuario causando que la aguja 4 penetre sustancialmente en la capa cutánea de la piel. El fluido cutáneo se extrae de la aguja 4 y se lleva al puerto 7 del dispositivo. Ahora en referencia a la Figura 6c se verá que el fluido 136 se introduce en el microcanal 126 siempre y cuando la puerta hidrofóbica 128 donde fluye se detenga. Cuando se requiere una medición, la unidad controladora 102 envía una señal apropiada a la bomba electroosmótica 610, en forma de una diferencia de voltaje a través de los dos electrodos. Esto causa que el fluido 136 fluya a lo largo de la puerta hidrofóbica 128 y pase el sensor de analito 611 hasta que alcance la segunda puerta (opcional). Una vez que el fluido intersticial 136 se pone en contacto con el sensor 12, los sensores del analito realizan una medición.

15

20

La unidad controladora 102 se proporciona con medios de control o medios para iniciar el flujo de fluido intersticial secuencialmente a cada uno de los microcanales (8) después de un periodo predeterminado de tiempo. Una vez que se han realizado todos los tests sobre el parche 2, el controlador 102 transmite una señal a los medios de exposición 103 para alertar al usuario para que el parche 2 se deseche y se aplique uno nuevo.

25

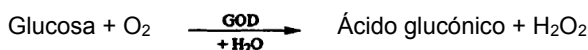
D. Ejemplo alternativo con detección electroquímica

Una forma alternativa de microcanal 126 se muestra en la Fig. 6a. Ésta es similar a la mostrada en la Fig. 6b excepto que el sensor electroquímico 611 se sustituye por uno optoquímico 615. El sensor óptico comprende una cámara de reacción 616 que por ejemplo contiene glucosa oxidasa (GOD), peroxidasa de rábano (POD) y un leuco-tinte (un precursor incoloro de la molécula del tinte), (por ejemplo, 2,2-Azino-di- [3-etilbenzotiazolina-sulfonato]). El sistema óptico no se limita al ejemplo anterior y podría comprender cualquier combinación adecuada de tinte de enzima. La reacción que tiene lugar es la siguiente:

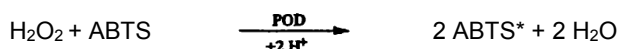
30

35

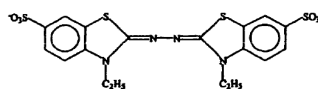
Se verá a partir de lo anterior que el tinte cambia



40



45



Sustrato/ forma oxidada de ABTS

50

el color de acuerdo con la cantidad de glucosa en la muestra. Con el fin de medir esto, la cámara 129 tiene una superficie superior ópticamente transparente. Ésta está dispuesta para alinearse con la punta de una fibra óptica en una unidad de control modificada (no mostrada) para que la fibra tenga aproximadamente de 2 a 3 mm por encima de la mancha del tinte. El otro extremo de la fibra está en contacto óptico con una fuente de luz y un sensor de diodo sensible a la luz que es sensible a una longitud de onda particular de luz (por ejemplo 438 nm en el caso de ABTS) emitida por el tinte transformado. El grado de absorción da por lo tanto una medida de la cantidad de tinte transformado y de este modo la cantidad de glucosa presente.

55

Como se ha ilustrado anteriormente, la glucosa presente en el fluido actúa como un sustrato para GOD, lo que rompe la glucosa en glucono-1,5-lactona y peróxido de hidrógeno. POD posteriormente cataliza la oxidación del leuco-tinte usando la peroxidasa de hidrógeno, dando como resultado la producción de un tinte coloreado que posteriormente se detecta. Aquellos expertos en la técnica entenderán que en lugar de 2,2-Azino-di- [3-etilbenzotiazolina-sulfonato], puede usarse cualquier leuco-tinte adecuado, por ejemplo, Tetrametilbenzidina-Hidrocioruro, o 3-Metil-Benzotiazolina-Hidrazona junto con 3-Dimetilamino-Benzocicacida.

60

65

Los microcanales descritos como anteriormente en el presente documento usan medios electroquímicos o colorimétricos para detectar glucosa. La persona experta entenderá que pueden usarse otros medios de detección, tales como detección con infrarrojos, fotometría con filtro o cromoscopia.

F. Miembro de penetración de electrodo

La Figura 5 muestra esquemáticamente otro ejemplo preferente de un dispositivo. Es similar en construcción a las realizaciones anteriores y por lo tanto tiene una aguja hueca 106, por ejemplo pero no limitada a 1,4 mm de largo y 0,3 mm de ancho que penetra sustancialmente en la capa cutánea de la piel 113 del usuario.

En esta realización, la aguja 106 también actúa sin embargo como un electrodo que sirve para extraer fluido de la piel. Al menos se proporciona un electrodo 108 de tal manera que haga contacto con la piel. Como se muestra en la Fig. 5, la aguja está preparada en un potencial positivo. Al aplicar una diferencia de voltaje a través de los electrodos 106 y 108 se genera un campo eléctrico a lo largo de la aguja 106 y el colector 111 que estimula la piel y aumenta la perfusión de fluido intersticial fuera de la piel.

G. Construcción de miembro de penetración alternativo

Las Figuras 8a a 8d muestran dos ejemplos más de dispositivos. A diferencia de los ejemplos anteriores, estos son tiras de un único uso adecuadas para medir glucosa en sangre de un usuario. Por lo tanto se usan de una manera similar a las tiras convencionales de test. Sin embargo, una diferencia principal es que cada una tiene una lanceta integrada 119 en un extremo.

Considerando el dispositivo 115 mostrado en la Fig. 8a, se verá que esencialmente está hecho de una capa 116 a la que una segunda capa se une o lamina (no mostrado). La capa de sustrato más inferior 116 comprende un microcanal moldeado o estampado 118, así como la lanceta íntegramente formada 119 dispuesta en cercana proximidad con la entrada 103 del microcanal. Durante la fabricación, el microcanal 118 puede estar cubierto de reagentes adecuados, tales como glucosa oxidasa en el caso de detección de glucosa, que pueden aplicarse mediante cualquier medio convencional, tal como impresión por ejemplo estampado serigráfico o impresión con inyección de tinta, o revestimiento con espray durante la fabricación. Alternativamente, el microcanal puede estar libre de enzima, proporcionándose los reagentes sobre el sistema de electrodos (121) situado sobre la parte inferior de la capa más superior (117).

La capa más superior (117) puede también ser una tira de test biosensor convencional que podría unirse a la superficie inferior de tal manera que los electrodos estén colocados sobre la parte inferior del canal formado. Este sistema de electrodos particular 121 comprende tres electrodos 221 de los cuales al menos uno está cubierto con capas de enzima y mediador de electrón tal como glucosa oxidasa y ferricnanuro para formar un electrodo activo para detectar glucosa, como es bien conocido en la técnica, siendo los otros dos un electrodo contador y de referencia. El sistema de electrodos puede comprender dos electrodos activos que sirven para comparar corrientes en cada uno y medir la velocidad de llenado del canal de la sangre o fluido intersticial. Alternativamente, el sistema de electrodos podría comprender solamente dos electrodos, uno activo y uno contador/referencia. No mostrado en las Figuras 1-21 hay un dispositivo de ventilación de tal manera que el aire pueda desplazarse después de la aceptación de fluido en el microcanal. Un conducto de ventilación o conductos de ventilación pueden proporcionarse en cualquier localización conveniente. Las pistas correspondientes 321 permiten que se haga la conexión eléctrica con los electrodos en el extremo distal de la tira cuando se ha insertado en un medidor adecuado de test. La capa superior 117 puede ser ligeramente más larga que la inferior 116 para permitir el acceso a las pistas 321 para este fin.

Se observará en particular que la lanceta 119 de la tira 115 en la Fig. 8a tiene esencialmente forma de V en sección transversal y se estrecha hacia su punta. Esto significa que cuando se usa para pinchar la piel de un usuario 123, como se muestra en la Figura 8b, los dos lados de la V hacen retroceder una parte de la piel 123, forzando a la epidermis a formar la pared restante 123 de un canal cerrado 124. De este modo un canal abierto se transforma de manera efectiva en uno cerrado cuando se inserta en la piel. Esto permite que el fluido se extraiga del canal 124 así formado y se introduzca en el microcanal 118, sin tener que moldear una aguja hueca muy fina. El microcanal 118 puede también estar formado con un perfil en forma de V para conveniencia de fabricación, pero esto no es esencial como puede verse de la realización ligeramente modificada de las Figs. 8c y 8d en las que el microcanal 118' tiene un perfil rectangular.

En el uso de la tira 115, el usuario pincha su piel con la lanceta 119 y se hace que la sangre o el fluido intersticial fluyan, por medio de la acción capilar, a través del canal 124 formado por la lanceta (119) y la piel 122, en el microcanal 118 y de este modo sobre el detector electroquímico 121.

El usuario retira después la tira 115 e inserta el extremo opuesto en un medidor de test de estilo convencional que hace contacto eléctrico con las tres pistas conductoras 321. Preferentemente sin embargo, el medidor es una parte integral del sistema de lanceta de tal modo que el usuario no necesite insertar la tira en el medidor y se proporciona automáticamente con el resultado de la medición.

Las Figuras 8e a 8h muestran ejemplos alternativos de lancetas para penetrar en la capa cargada de fluido corporal de la piel como una alternativa al ejemplo de lanceta 119 de las Figs. 8a y 8b. En la Figura 8e, la lanceta 119a es una protuberancia puntiaguda íntegramente formada del dispositivo 115 (no mostrado en las Figs. 8e pero idéntico al de la fig. 8a) con un canal capilar longitudinal 121a cortado completamente a través del grosor de la

lanceta 119a. En una punta distal puntiaguda 125a de la lanceta 119a, la lanceta 119a está provista de un área aumentada 123a del canal 12a. El área aumentada 123a también está completamente cortada a través del grosor de la lanceta 119a. En su extremo proximal 127a, el canal capilar conecta con el microcanal 118 el dispositivo de la Fig. 8a.

Como mejor es muestra en la Fig. 8h, el ejemplo de la Fig. 8e permite que el fluido entre al canal capilar 121a desde lados opuestos de la lanceta 119a y con la pared de la piel cooperando con las paredes de la lanceta 119a para definir un canal cerrado 121a. El fluido puede después acumularse en el área de reserva 123a y fluir desde el área de reserva 123a al canal capilar 121a así como fluir directamente desde la piel al canal capilar 121a para pasar al microcanal 118.

En la realización de la figura 8f, una lanceta 119b es de un diseño similar a la que se muestra en la Fig. 8e pero excluyendo la gran área de reserva 123a. La eliminación del área de reserva 123a permite una dimensión transversal más estrecha a la lanceta 119b.

Además de fabricar el dispositivo a partir de partes moldeadas, el miembro base 119, 119a, 119b pueden estamparse a partir de material eléctricamente conductor. En tales casos, el miembro base puede ser un electrodo. Un miembro base eléctricamente conductor y una lanceta pueden estamparse a partir de metal como se ha descrito o pueden formarse de cualquier otra manera aceptable (por ejemplo, grabando fotoquímicamente un material estándar metálico, mecanizando u otra técnica de fabricación). Mientras el miembro base eléctricamente conductor puede estar hecho de acero inoxidable también puede estar chapado con un segundo metal tal como por ejemplo oro, platino o plata. El material base eléctricamente conductor también puede usarse como un electrodo contador.

La Fig. 8i muestra un miembro base íntegramente formado y una lanceta estampada a partir de preferentemente una pieza de metal laminado. El metal es preferentemente, aunque no se limita a, acero inoxidable opcionalmente cubierto con un metal noble tal como oro o plata. También se muestra sobre la lámina base un microcanal 184 al que podría unirse una segunda capa tal como una tira de test. Se pretende que tal dispositivo como el ilustrado en la Fig. 8i se incorpore en un dispositivo que dispara la lanceta de tal manera que el dispositivo pueda dispararse a la piel. Además los dispositivos individuales pueden cargarse y almacenarse en una casete que comprende bolsas individualmente selladas. Tal casete podría también almacenarse dentro del dispositivo que dispara la lanceta.

El miembro de penetración estampado con un conducto de ventilación rectangular 81 que también sirve como una rotura capilar que lo asegura una vez que el fluido es ocupado por la lanceta 83 en la zona de detección 82, el flujo de fluido se para. El conducto de ventilación puede tener cualquier forma o tamaño adecuado.

J. Ejemplo preferente detallado

1. Modulo de muestreo

Con referencia ahora a las Figuras 17a-21, la presente divulgación se describirá ahora con referencia a un ejemplo más preferente de un dispositivo en un sistema de control continuo ex vivo.

El sistema de control continuo ex vivo consiste en varios subsistemas principales que incluyen extracción de muestra, distribución de fluido muestra, y detección electroquímica. Como se describirá con más detalle más abajo, una muestra de fluido corporal puede extraerse de la piel y guiarse a un canal para la determinación electroquímica de concentración de glucosa.

Después de un periodo predeterminado, el fluido corporal se dirige a un canal diferente que no se haya usado previamente. Este proceso evita falsos resultados que surgirían de otra manera de los electrodos inválidos o las enzimas desnaturalizadas. Ya que los canales a los que el fluido se redirige no están llenos con una solución muestra o cualquier otro líquido, el sistema electroquímico en el canal no mostrará efectos de envejecimiento.

La parte desechable del sistema de control continuo ex vivo es referida en el presente documento como un chip. Las Figuras 17a, 17b muestran realizaciones de tal chip 400, 400a. En las realizaciones de las Figura 17a, 17b, cada chip 400, 400a tiene por ejemplo, aunque no se limita a, doce canales de medición 402, 402a con mecanismo de cambio 404 y 404a y depósitos residuales 406, 406a. Las diferencias en los ejemplos de chips 400, 400a se describirán más abajo con una descripción inicial estando limitada a una discusión del chip 400. Se apreciará que el chip 400a es idéntico al chip 400 excepto en lo que se describirá. Los elementos similares están numerados similarmente con la adición de una "a" para distinguir los ejemplos.

El chip 400 tiene un conector en el borde 401 para conectar eléctricamente los electrodos (como se describirá) con un controlador (no mostrado). Un controlador puede contener lógica, memoria y procesadores para controlar los componentes electrónicos del chip 400 y opcionalmente mostrar cualquier resultado (como, por ejemplo, la función y funcionamiento del controlador 102 en la Fig. 39).

Preferentemente los resultados de la medición se transmiten mediante radiofrecuencia por el controlador a un control remoto permitiendo al usuario ver el resultado y opcionalmente comunicar o interactuar con el controlador del sistema de control.

5 El chip de muestreo 400 extrae fluido corporal de la piel. En el ejemplo preferente, el chip 400 extrae fluido intersticial (FIS) de sustancialmente la capa cutánea de un paciente. Con referencia a la Fig. 18, el chip 400 incluye una cánula o aguja adecuada 410, un centro con resorte 412 para presurizar la piel y medios tales como un adhesivo 414 para fijar el chip 400 a la piel. Los módulos de muestreo con agujas y centros con resorte se muestran en las patentes de Estados Unidos números 6.203.504 y 5.746.217. Se apreciará que la descripción anterior es un ejemplo preferente. Cualquiera técnica para obtener una muestra de fluido corporal puede usarse en combinación con las instrucciones de la presente divulgación.

10 El fluido corporal entra en la aguja 410 debido a la presión aplicada por el centro 412 y se desplaza a los microcanales 402 como se ha descrito anteriormente con referencia a las Figs. 1a, 1b y 2. La aguja 410 descarga el fluido corporal en una depresión de distribución común 416 mostrada mejor en la Fig. 19. La depresión de distribución 416 está en flujo fluido con los microcanales 402. En la realización mostrada, que tiene 12 canales de las dimensiones descritas, la forma y el volumen con la depresión de distribución 416 tienen preferentemente un vacío en forma de disco con 1 mm de diámetro y 100 μm de profundidad. Estas dimensiones y forma pueden variar dependiendo del tamaño, número y velocidad de flujo de los canales individuales. No mostrada en los dibujos, una parte del microcanal 402 entre la depresión de distribución 416 y un electrodo de tierra o de referencia 420 puede limitarse en tamaño para reducir la variabilidad de la velocidad de flujo y por lo tanto controlar la velocidad de flujo.

15 Dentro del dispositivo pueden proporcionarse medios para la retirada de burbujas de gas no deseables de la muestra de fluido. Tales medios podrían comprender un filtro colocado entre la aguja y el depósito común.

25 2. Detección electroquímica continua de glucosa

El sistema de detección electroquímica consiste en un sistema de electrodos mejor mostrado en la Fig. 19. El sistema de electrodos incluye al menos un electrodo activo 418 (a modo de ejemplo no limitativo, de oro o carbono) y un electrodo de referencia 420 (por ejemplo, de plata/de plata-cloruro). El electrodo de referencia 420 es circular para servir como un electrodo común para cada canal 402, reduciendo de este modo el número de contactos necesarios. Alternativamente, cada canal puede estar provisto de un único electrodo de referencia. Cada canal 402 tiene un único electrodo activo dedicado 418. Además, puede añadirse un electrodo contador (no mostrado). Los electrodos 418, 420 están dispuestos para contactar con el fluido en el canal 402. Como se ha descrito previamente, los canales 402 están formados como canales abiertos en una capa del sustrato. Los electrodos 420, 418 se serigrafían sobre una capa laminada superficial que también sirve para sellar los canales 402. El material del electrodo activo depende de la tinta de enzima que se esté usando. Por ejemplo, se puede distinguir entre un sistema mediado por redox para los electrodos activos de carbono y sistema mediado por oxígeno para los electrodos de oro y platino.

40 Mientras un sistema electroquímico específico se describirá ahora, se apreciará que tal descripción es ilustrativa y podría usarse cualquier sistema adecuado.

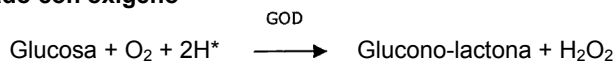
45 En el caso del sistema de redox, un compuesto organometálico (que se une a polímeros formando el cuerpo de tinta) actúa como un conductor y aceptor de electrón para la enzima. El mediador de redox transporta los electrones directamente o mediante un mecanismo de salto de electrones de centro redox a centro redox al electrodo activo. En el electrodo activo, el mediador finalmente se recicla a su estado redox original antes de que pueda reaccionar con la proteína de enzima en un ciclo nuevo. Los siguientes son adecuados para este método de detección: glucosa oxidasa de aspergillus niger (GOD EC 1.1.3.4) y glucosa deshidrogenasa dependiente de PQQ (GDH EC 1.1.99.17).

50 La tinta de enzima es un gel hidrofílico entrecruzado que permite la penetración del fluido muestra pero restringe el movimiento de la enzima por lo que se fija al electrodo. Ésta es una propiedad importante de la tinta de enzima porque la concentración de la enzima tiene un efecto sobre la respuesta total del sensor. Puede observarse el mismo efecto con el mediador de redox, debido al bajo peso molecular no puede quedarse atrapado de la misma manera que las enzimas. Por lo tanto, en la realización preferente, es preferente unir la molécula mediadora de redox con las moléculas grandes tales como enzimas, proteínas, o con los polímeros del material de tinta directamente. En el caso de sistemas mediados por oxígeno la situación es más simple. La tinta de enzima solamente necesita contener enzima como componente activo, el propio oxígeno se disuelve en el fluido muestra y se transfiere al sensor desde el flujo de la muestra en el mismo caso que la glucosa.

60 En el caso de determinación de glucosa el sistema mediado con oxígeno puede crearse con GOD en base a la habilidad de la enzima para construir peróxido de hidrógeno a partir de oxígeno y glucosa.

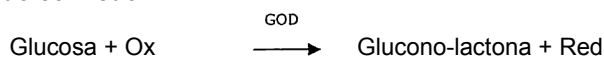
65

Mediado con oxígeno



5

Mediado con redox:



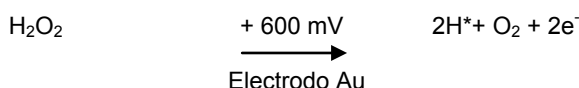
10

Ox = Especies mediadoras oxidadas, por ejemplo, $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, p-benzoquinona, Ferrocenio
 Red = Especies mediadoras reducidas, por ejemplo $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, hidroquinona, Ferroceno

La peroxidasa de hidrógeno es una molécula muy reactiva, que puede funcionar como mediadora para transportar electrones para la enzima a la superficie del electrodo.

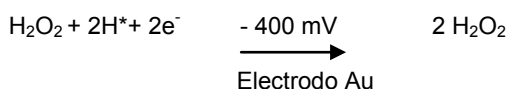
15

Oxidación de peroxidasa de hidrógeno sobre oro:



20

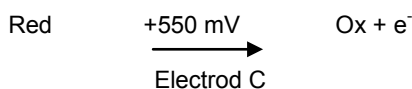
Reducción de peroxidasa de hidrógeno sobre oro:



25

Normalmente solamente se usa la oxidación de peroxidasa de hidrógeno para fines analíticos debido a la posibilidad de reducción directa de oxígeno sobre electrodo de metal noble negativamente polarizado durante la reducción de peroxidasa de hidrógeno. Sin embargo, la reducción de peroxidasa de hidrógeno abriría la posibilidad de usar materiales de electrodos más rentables tal como plata en lugar de oro, platino o paladio. En comparación con los electrodos de metal noble que necesitamos para la oxidación o reducción de peroxidasa de hidrógeno pueden usarse electrodos de carbono para la oxidación del mediador de redox.

30



35

En el ejemplo preferente, los electrodos se depositan sobre una película tal como poliestireno o policarbonato de aproximadamente 10 – 200 μm y, más preferentemente, de aproximadamente 30 a 75 μm , usando tecnología de serigrafado. Posteriormente a esta etapa de impresión el electrodo activo se cubre con tinta que contiene enzima y en el caso de electrodos activos de carbono con una tinta que contiene enzima y mediador.

40

Este paso de cobertura podría llevarse a cabo con los mismos métodos de impresión usados para el material de electrodo. De este modo la producción podría hacerse en una sola máquina con diferentes cabezas o estaciones de impresión sobre una red continua. Tal proceso se describe en "Proceso Continuo para la Fabricación de Sensor Electroquímico Desechable", solicitud de patente de Estados Unidos número de serie 09/537599.

45

3. Elementos fluidos de control continuo ex vivo

50

Un diagrama esquemático de un canal de medición 402 se muestra en la Fig. 19. El canal 402 se extiende desde la aguja 410 y la depresión de distribución 416 y a través del canal principal 402 (de dimensiones por ejemplo de 200 μm x 100 μm) que contiene los electrodos 418, 420.

55

Como se ha descrito previamente, puede proporcionarse una parte restringida de flujo del canal 402 concretamente una sección transversal pequeña (por ejemplo, 30 μm x 30 μm) entre la depresión de distribución 416 y el electrodo común 420. Tal restricción de flujo nivela las diferentes velocidades de flujo durante la extracción del fluido corporal. Estas diferencias de velocidad de flujo son causadas por las condiciones fisiológicas cambiantes durante la extracción. En general, podría observarse una mayor velocidad de flujo al inicio del periodo de muestreo en comparación con la velocidad de extracción al final. Un capilar fino puede contrarrestar este comportamiento.

60

Los electrodos 418, 420 no son parte de la placa base moldeada por inyección del chip 400. En su lugar, se colocan sobre la parte superior del canal abierto en forma de U o rectangular 402 de la placa base del chipo 400 en una etapa de laminación separada.

65

5 Extendiéndose del canal de medición 403 está el depósito residual 406. El depósito residual 406 almacena la solución muestra después de su evaluación por la detección electroquímica en el canal 402. El tamaño del depósito residual 406 define la cantidad de tiempo que teóricamente puede usarse un canal. Después de que el depósito 406 se haya llenado, el controlador puede activar el siguiente canal para continuar con la detección de glucosa en el fluido corporal de un paciente.

10 Es importante que el depósito 406 sea lo suficientemente grande para aguantar una medición de más de dos horas. De este modo, un chip 400 con doce canales puede funcionar durante 24 a 48 horas lo que permite que el paciente cambie convenientemente a otro nuevo chip (por ejemplo, durante sus rutinas diarias por la mañana). Sin embargo, como aquellos expertos en la técnica apreciarán, los depósitos mayores de 5 μL (que es suficiente para aguantar el flujo durante más de dos horas con una velocidad de flujo de 30 nL/min) podrían permitir tiempos de funcionamiento más largos. De este modo, el chip completo 400 podría durar más de un día. El número de canales en un dispositivo no está limitado y podría variar dependiendo de la técnica de medición, la longitud el periodo de control y el tamaño del dispositivo y podría exceder 100.

15 Las Figuras 20a, 20b muestran dos ejemplos representativos diferentes del depósito residual 406, 406a. El depósito residual 406 es una extensión en forma de meandro del canal 402. Mientras es fácil de fabricar, tal diseño podría acumular alta presión de retorno en el sistema, debido a la débil fuerza capilar, entonces el diseño del depósito residual 406a no sería eficiente con el espacio.

20 El depósito llenado de columna 406a tiene ventajas en comparación con el depósito en forma de meandro 406 en lo que se refiere al tamaño e integración en un chip 400a con 12 canales. Puede ser más profundo que el depósito 406 mientras produce una mayor fuerza capilar para absorber el fluido muestra extraído y evaluado del canal 402a. En principio, el canal residual 406a se parece a una pluralidad de capilares con una sección transversal de por ejemplo 400 μm x 400 μm en comparación con solamente un capilar con la misma sección transversal en el diseño del depósito residual 406. La forma de las columnas no se limita a simples cuadrados. Podrían formarse como círculos, pentágonos, hexágonos, octágonos o similares. En relación con las características de flujo dentro de un campo de columna las columnas en forma de hexágono muestran la versión más preferente. El tamaño y geometría de los canales y depósitos pueden variar.

25 La placa base del chip 400 puede producirse en un proceso de moldeado, que se optimiza para las características y estructuras pequeñas. Puede usarse una amplia variación de plásticos para la placa base del chipo 400 (por ejemplo, poliestireno, policarbonato, polimetimetacrilato, poliéster, y otros). Los polímeros preferentes son policarbonatos. Estos permiten un posterior acabado con láser para generar una micro o nanoestructura secundaria (por ejemplo, cualquier patrón deseado u otro acabado pueden formarse en el microcanal). El poliestireno muestra características preferentes en el proceso de laminación. De este modo, podría usarse policarbonato como el laminado inferior y usarse poliestireno como el superior.

30 El propio chipo 400 consiste en tres partes principales a) la placa base del chip con todos los elementos fluidicos descritos anteriormente, b) el sistema electroquímico de detección serigrafiado sobre una lámina de polímero, y c) el centro de muestreo con aguja de extracción. Estos elementos se describen en las secciones anteriores.

35 Los procesos normales de laminación usan láminas cubiertas con un adhesivo sensible a la presión o fundido con calor para unir una lámina a un sustrato u otra lámina. Tal proceso estándar puede presentar problemas junto con el dispositivo descrito. En primer lugar, se necesita una lámina que sea adecuada para el proceso de impresión. Esto es difícil con cualquier adhesivo sensible a la presión debido a los problemas dentro del equipo de impresión. Tales problemas pueden abordarse con una lámina cubierta con un adhesivo fundido con calor, donde el adhesivo se vuelve pegajoso solamente a una temperatura elevada (por ejemplo, 80 °C). La deposición de tinta para imprimir los electrodos y otras estructuras es bastante fácil con este sistema pero puede presentar problemas durante la etapa de laminación. La capa con pegamento se vuelve sustancialmente líquida a elevadas temperaturas con la consecuencia de que la estructura impresa afloja su forma y se estira y deforma. Tal deformación no es sólo un problema cosmético para un electrodo, cambia la superficie del electrodo (lo que es directamente proporcional a la señal de respuesta) así como la resistencia interna del material y las propiedades electrocatalizadoras.

40 Aparte de los problemas anteriores, existe el problema adicional de que el pegamento entre y obstruya o deforme el canal. Para el chip descrito anteriormente, el proceso más ventajoso es un proceso de unión térmica libre de adhesivo de la lámina pre-impresa con la placa base del chip. La unión se da a una temperatura elevada con una herramienta de estampación o una presa con rodillo caliente. La temperatura también se acerca a la temperatura de transición vítrea (T_g) del polímero por lo que la parte de bajo peso molecular del polímero se volverá móvil y pegajosa mientras la parte de alto peso molecular del polímero seguirá soportando la integridad de la lámina o película. La parte de bajo peso molecular del polímero unirá ambas piezas (la placa base y la lámina con electrodos), y además seguirá la forma de los electrodos impresos, que pueden tener un grosor de 5 a 30 μm . Por lo tanto, no se ve una fuga entre las placas bases y las áreas impresas. La unión ideal se consigue con los mismos polímeros termoplásticos tales como poliestireno sobre poliestireno o policarbonato sobre policarbonato. Sin embargo, con el régimen y la combinación adecuados de temperatura/presión también puede unirse policarbonato sobre poliestireno.

Pero los materiales duroplásticos (no termoplásticos) no son adecuados para tal proceso.

4. Mecanismo de cambio de canal

5 El mecanismo de cambio de canal 404 permite la sustitución de un sistema electroquímico usado después de un periodo predeterminado de tiempo. Generalmente, un sistema electromecánico tiende a fallar debido a la precipitación o adsorción de proteínas u otras especies sobre la superficie del electrodo.

10 En el pasado, se han desarrollado muchos sistemas diferentes para superar este problema. Un ejemplo clásico para tal sistema es el electrodo con gota de mercurio, donde el mercurio proporciona la superficie de electrodo pero cada segundo la gota de mercurio se sustituye. De este modo, el sistema nunca sufre un proceso continuo de contaminación de un electrodo en estado sólido. La renovación de la superficie del electrodo es lo más eficaz pero también la estrategia más drástica para evitar contaminación. Sin embargo, se usa el mismo concepto con todas las tiras actuales de diagnóstico de glucosa desechables, donde la tira del test se desecha después de un tiempo de acción relativamente corto (de 5 a 15 segundos dependiendo del dispositivo).

15 Una estrategia diferente es la protección del electrodo con una membrana semi-permeable, lo que permite que el analito pase a través del electrodo pero no una proteína grande (o un glóbulo rojo). Este concepto se adopta en electrodos de oxígeno clásico.

20 El chip 400 usa una mezcla de ambos conceptos: una pluralidad de electrodos en diferentes canales así como un electrodo protegido por membrana que puede serigrafarse (véase la patente alemana DE10052066.9 y la solicitud de patente internacional relacionada PCT/EP01/12073). Esto permite que los electrodos del sensor funcionen durante varias horas antes de que la contaminación muestre un efecto significativo en los resultados y antes de que el controlador se cambie al siguiente canal.

25 La Figura 21 muestra un diagrama esquemático del mecanismo de cambio 404. Al inicio de una medición, todos los canales 402 se llenan con aire y la entrada de fluido al canal 402 desde la depresión de distribución 416 se bloquea debido a la presión de retorno de gas. El sistema de cambio 404 incluye electrodos 422 separados de los electrodos detectores electroquímicos 418, 420. Los electrodos de cambio 404 permiten un calentamiento local de un área muy pequeña sobre la lámina fina tal como poliestireno 424 que recubre un pozo 426. El pozo 426 está en comunicación fluida de flujo con el extremo del depósito 406 excepto que el flujo de fluido está normalmente bloqueado por la lámina 424. Debido a este bloqueo, el aire no puede escapar del canal 402 y el fluido de la depresión de distribución 416 no puede fluir en el canal 402. Después del calentamiento de la lámina, este bloqueo se elimina permitiendo de esta manera que el fluido entre al canal.

30 La temperatura en el punto central de los electrodos superficiales 422 (es decir, que recubren la lámina 424 por encima del pozo 426) asciende muy rápidamente por encima de la temperatura de transición vítrea (T_g) de la lámina en respuesta a una aplicación de una pequeña corriente en el rango de algunos 1/1000 Amperios con el efecto de que la lámina 424 forma una abertura por encima del pozo hidrofóbico 426 permitiendo que el aire en el canal 402 y el depósito 406 se descargue en el pozo 426. En este caso, la presión del gas en el canal 402 se libera y el fluido puede fluir desde la depresión de distribución 416 y al canal 402.

35 La hidrofobicidad del pozo 426 evita que el fluido muestra fluya al pozo 426 y se filtre por una abertura formada en la película a causa de los electrodos impulsados 404. Después de que el depósito residual 406 se haya llenado por completo, el controlador abre un canal posterior 402 al impulsar sus electrodos de cambio 422 para permitir que el aire se escape del canal 402 y para que el canal posterior 402 se llene con fluido corporal. Se debería apreciar que otros métodos para cambiar canales y controlar el flujo fluido podrían usarse y la invención no está limitada por el método anterior.

50 5. Detección de velocidad de flujo

55 Para asegurar un funcionamiento seguro, es preferente que el controlador determine si el depósito residual 406 está lleno, si se está aún llenado a una velocidad constante, o si la aguja 410 se ha desplazado de la capa cutánea del paciente y el flujo continuo de muestra se ha parado. Para conseguir esto, el depósito residual 406 puede estar equipado con dos electrodos (no mostrados) en la parte superior e inferior del depósito. Sin estar en contacto eléctrico con el fluido muestra, estos electrodos podrían medir el cambio en capacitancia mientras el aire dentro de la estructura se intercambia lentamente con el fluido muestra. La velocidad del cambio en capacitancia será directamente proporcional a la velocidad de flujo del fluido muestra y permitirá un control cercano de la extracción en curso.

60 6. Control semi-continuo alternativo

65 Una alteración de lo anterior es la medición programada de valores diferenciados de glucosa. En este caso el depósito residual es solamente lo suficientemente grande para sustituir el volumen muerto de la aguja y el módulo de muestreo pero en lugar de por ejemplo doce canales, el chip contiene un número más alto de canales (por ejemplo,

5 72 o 144 canales). Estas estructuras aguantarán un ciclo de 12 horas o 24 horas con un test diferenciado de glucosa cada 10 minutos. Una ventaja del método semi-continuo será que no será necesario usar un hidrogel entrecruzado debido al hecho de que la migración de los reagentes en la muestra fluido con el paso del tiempo dejará de ser un problema. Como consecuencia, podrían usarse las tintas convencionales de enzima como las desveladas en US5708247.

10 Aquellos expertos en la técnica apreciarán que mientras algunos de los ejemplos de los conceptos desvelados en el presente documento se han descrito con más detalle, hay muchas variaciones y modificaciones diferentes a estas posibles.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un dispositivo (2) para medir la concentración de un analito en un fluido corporal, que comprende medios de penetración en la piel (4), teniendo dichos medios de penetración (4) una longitud suficientemente corta para penetrar solamente en la capa cutánea de la piel sin penetrar en la capa subcutánea, siendo tal longitud inferior a 2 mm, y un miembro de soporte (3a) comprendiendo dicho miembro soporte (3a) un sitio detector de analito y un microcanal (8) para conducir dicho fluido corporal de dicho miembro de penetración (4) a dicho sitio detector de analito, y donde dichos medios de penetración (4) están integrados en dicho miembro soporte (3a),
- 10 estando dicho dispositivo dispuesto para tomar mediciones en intervalos predeterminados,
- comprendiendo además dicho dispositivo medios de control de flujo (12) para influenciar el flujo de fluido a los medios detectores (11),
- 15 **caracterizado porque** los medios de control de flujo (12) comprenden una puerta hidrofóbica (612; 128) dispuesta en un microcanal (8) que está configurado para detener el flujo de fluido a lo largo del microcanal.
- 20 **2.** Un dispositivo como el reivindicado en la reivindicación 2 que comprende una microaguja para extraer fluido intersticial.
- 3.** Un dispositivo como el reivindicado en la reivindicación 1 ó 2 que está adaptado para medir concentración de glucosa.
- 25 **4.** Un dispositivo como el reivindicado en cualquier reivindicación precedente que comprende medios detectores de analito que incluyen un electrodo de enzima amperométrico mediado.
- 5.** Un dispositivo como el reivindicado en la reivindicación 4 adaptado para utilizar transferencia de electrón mediada por ferroceno a partir de una reacción catalizada de glucosa-oxidasa.
- 30 **6.** Un dispositivo como el reivindicado en cualquier reivindicación precedente que comprende una pluralidad de medios detectores de analito.
- 7.** Un dispositivo como el reivindicado en cualquier reivindicación precedente que está dispuesto para medir una concentración de analito directamente.
- 35 **8.** Un dispositivo como el reivindicado en cualquier reivindicación precedente que es adecuado para unirse a la piel de un sujeto para medir la concentración de un analito en sangre o fluido intersticial del sujeto.
- 9.** Un dispositivo como el reivindicado en la reivindicación 8 que comprende medios para unir el dispositivo a la piel.
- 40 **10.** Un dispositivo como el reivindicado en cualquier reivindicación precedente que comprende medios para cambiar la hidrofobicidad de dicha puerta.
- 11.** Un dispositivo como el reivindicado en la reivindicación 10 que comprende un material base hidrofílico cubierto de un material hidrofóbico y que además comprende medios para exponer dicho material base hidrofílico.
- 45 **12.** Un dispositivo como el reivindicado en cualquier reivindicación precedente que comprende medios de bombeo dispuestos para aplicar una presión al líquido en dicho microcanal (8) suficiente para romper dicha puerta hidrofóbica.
- 50 **13.** Un dispositivo como el reivindicado en cualquier reivindicación precedente que comprende una pluralidad de medios detectores de analito (11), estando dicho dispositivo dispuesto para dirigir fluido secuencialmente a cada uno de los medios detectores (11).
- 55 **14.** Un dispositivo como el reivindicado en la reivindicación 13 que comprende o que está adaptado para interactuar con medios de control para generar señales para controlar dicha dirección del fluido a los medios detectores.
- 15.** Un dispositivo como el reivindicado en la reivindicación 14 que comprende dicho control configurado para permitir que un usuario especifique cuándo se hará una medición.
- 60 **16.** Un dispositivo como el reivindicado en la reivindicación 14 ó 15 que comprende medios de transducción colorimétricos.
- 65 **17.** Un dispositivo como el reivindicado en la reivindicación 13 a 16 que comprende una región común de recogida de fluido dispuesta para que en uso esté en comunicación fluida con un fluido corporal que se medirá.

18. Un dispositivo como el reivindicado en la reivindicación 17 en el que cada uno de dichos medios detectores (11) está en comunicación fluida selectiva con dicha región común de recogida.
- 5 19. Un dispositivo como el reivindicado en la reivindicación 13 a 18 que comprende medios detectores (11) para hacer una medición sustancialmente continua de la concentración de una sustancia.
- 10 20. Un dispositivo como el reivindicado en cualquier reivindicación anterior que es adecuado para unirse a la piel de un usuario que comprende medios de transferencia para transferir dicho fluido corporal del cuerpo del usuario a una parte sensible del dispositivo.
- 15 21. Un dispositivo como el reivindicado en la reivindicación 20 donde dichos medios de transferencia están dispuestos para transferir un fluido al extremo corriente arriba de un microcanal.
- 20 22. Un dispositivo como el reivindicado en la reivindicación 20 ó 21 donde dichos medios de transferencia comprenden una aguja.
- 25 23. Un dispositivo como el reivindicado en la reivindicación donde dicha aguja es una microaguja de tal longitud que penetra en la capa cutánea de la piel, pero no en la capa subcutánea.
- 30 24. Un dispositivo como el reivindicado en la reivindicación 22 ó 23 donde la aguja comprende una abertura sobre una superficie lateral de la misma.
- 35 25. Un dispositivo como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24 donde dichos medios de transferencia son invasivos o semi-invasivos, comprendiendo además el dispositivo medios (5) para aplicar presión a la piel del usuario en la región de penetración por dichos medios de transferencia.
- 40 26. Un dispositivo como el reivindicado en cualquier reivindicación precedente que comprende medios de exposición para mostrar la concentración de un analito que se está midiendo.
- 45 27. Un dispositivo como el reivindicado en la reivindicación 26 donde dichos medios de exposición están separados del resto del dispositivo y reciben datos del mismo mediante telemetría.
- 50 28. Un dispositivo como el reivindicado en cualquier reivindicación precedente que comprende medios para administrar una sustancia a un usuario en el dispositivo sobre la base de una concentración medida de analito.
29. Un dispositivo como el reivindicado en cualquier reivindicación precedente que comprende medios de control electrosmóticos que comprenden una pluralidad de electrodos impulsores, proporcionándose dichos electrodos impulsores sobre un lado de un canal.
30. Un dispositivo como el reivindicado en la reivindicación 29 donde dichos electrodos impulsores se extienden circunferencialmente alrededor de una pared arqueada del canal.
31. Un dispositivo como el reivindicado en cualquier reivindicación precedente que comprende un miembro soporte principal y un segundo sustrato laminado en el miembro soporte principal, teniendo dicha segunda capa de sustrato uno o más electrodos formados sobre la misma.
32. Un dispositivo como el reivindicado en la reivindicación 31 donde dicho segundo sustrato está dispuesto para cerrar un canal provisto en el miembro soporte principal.
33. Un aparato para medir un analito ópticamente que comprende un dispositivo como el reivindicado en cualquier reivindicación precedente para medir dicho analito y un medidor de test separado que incluye medios sensibles a la luz, donde dicho dispositivo de medición y dicho medidor de test están dispuestos de tal manera que en uso los medios sensible a la luz ven dicho analito a lo largo de un canal del dispositivo de medición.

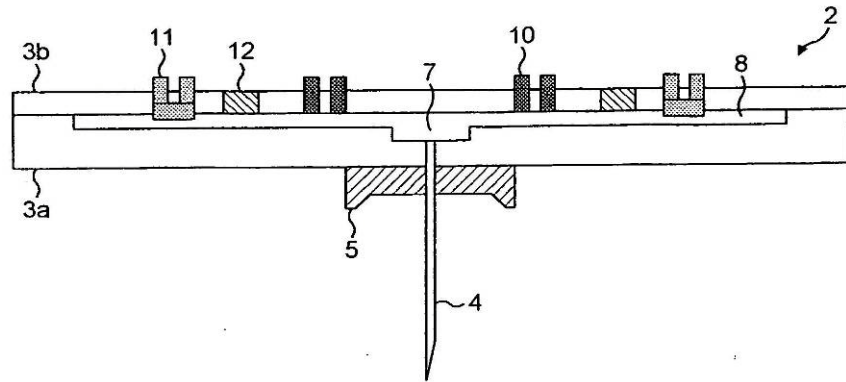


FIG. 1

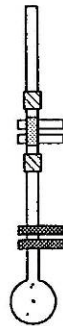


FIG. 2a

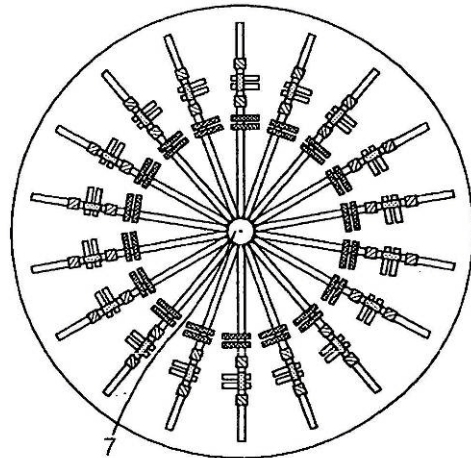


FIG. 2b

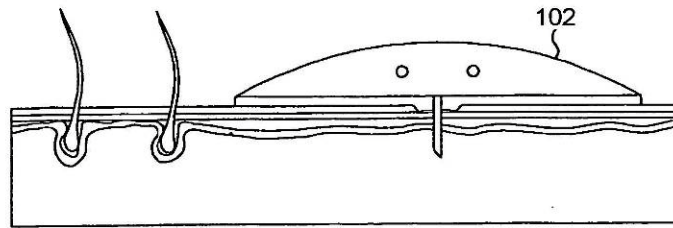


FIG. 3

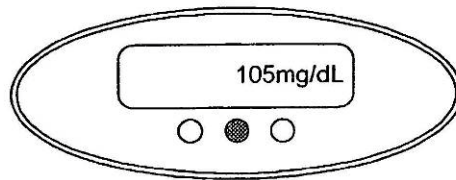


FIG. 4

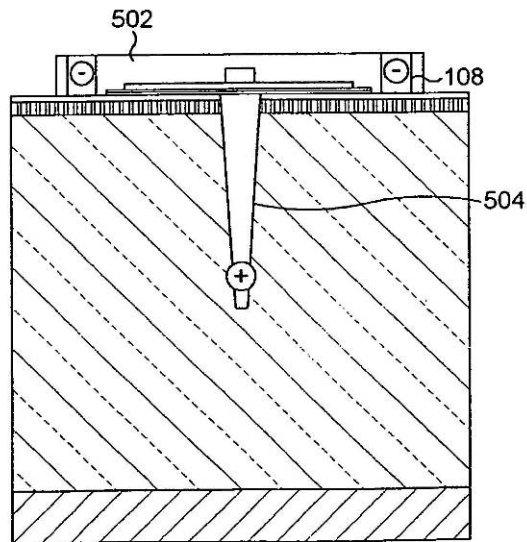


FIG. 5

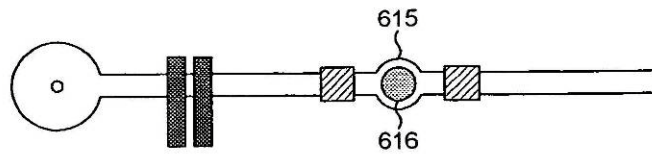


FIG. 6a

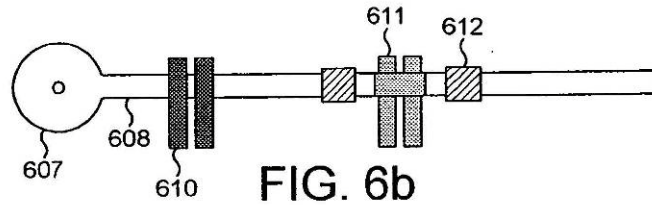


FIG. 6b

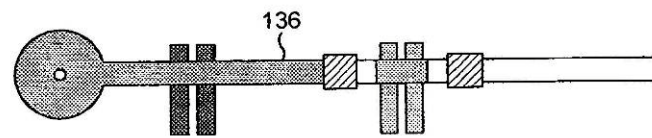


FIG. 6c

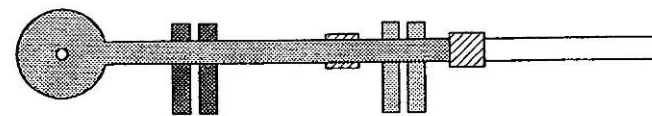


FIG. 6d

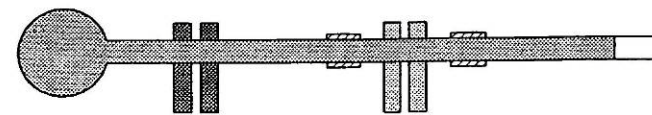
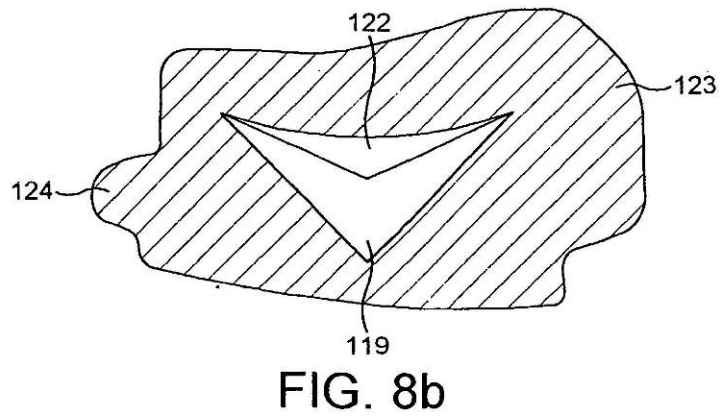
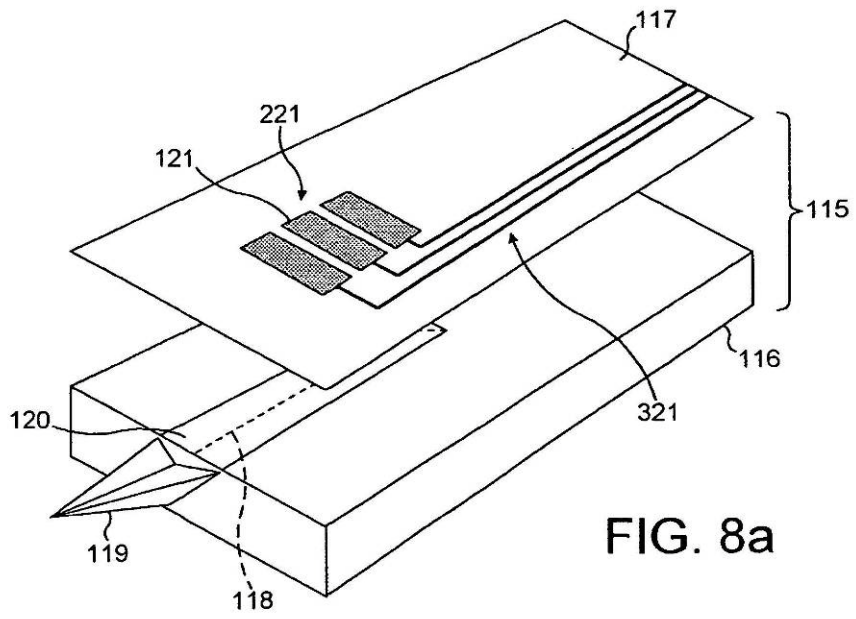


FIG. 6e



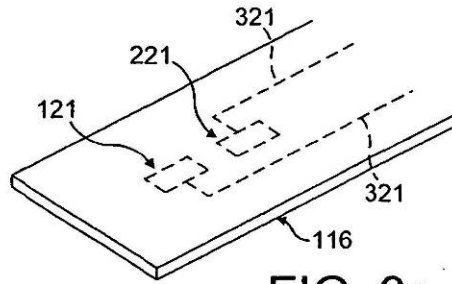


FIG. 8c

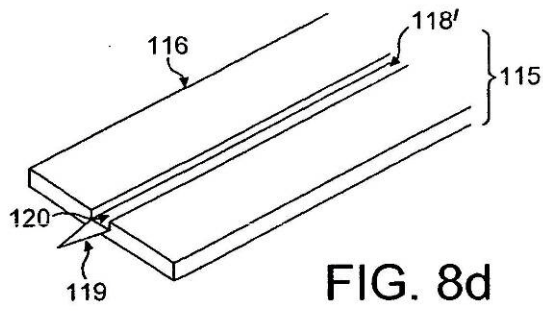
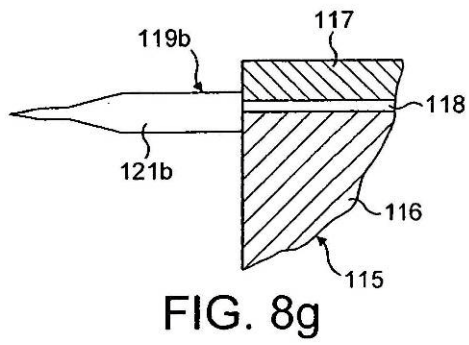
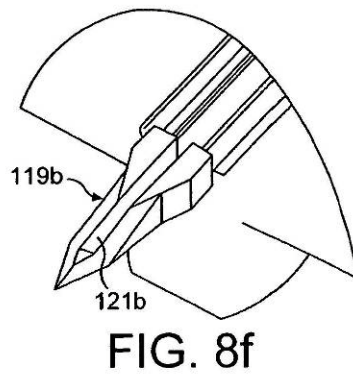
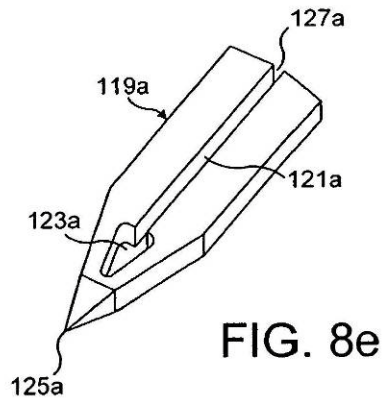


FIG. 8d



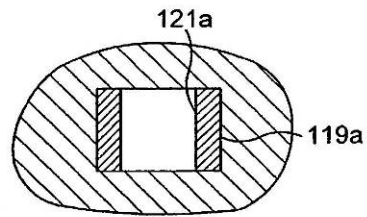


FIG. 8h

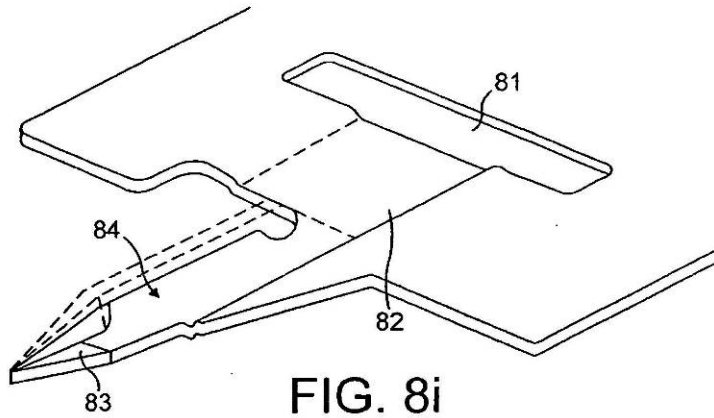
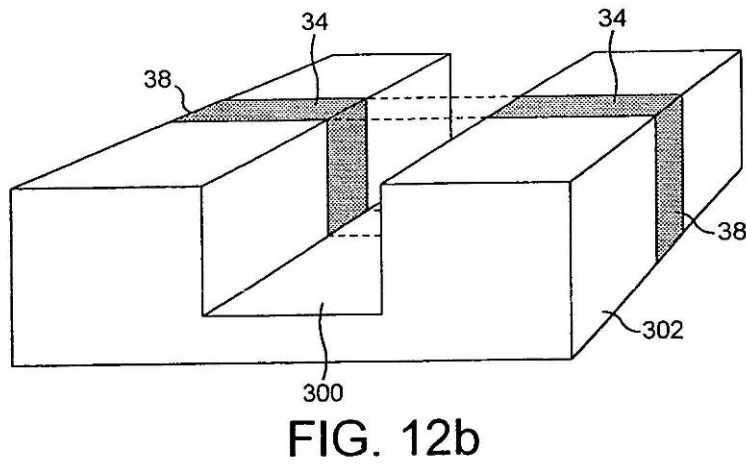
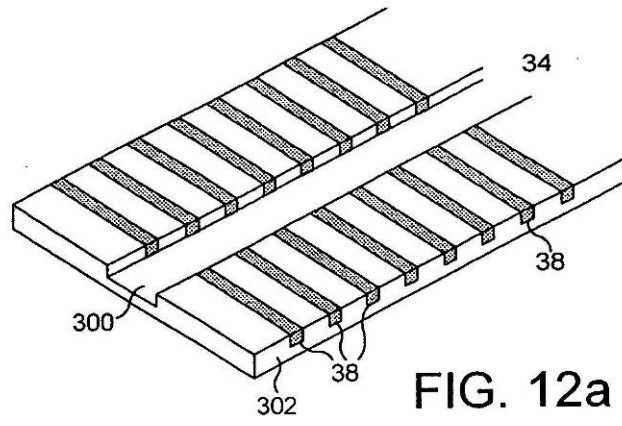
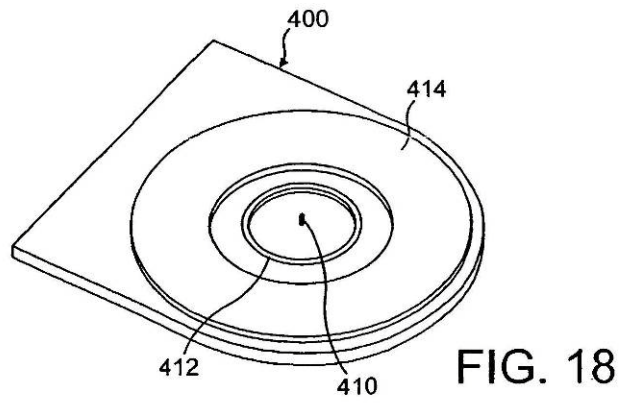
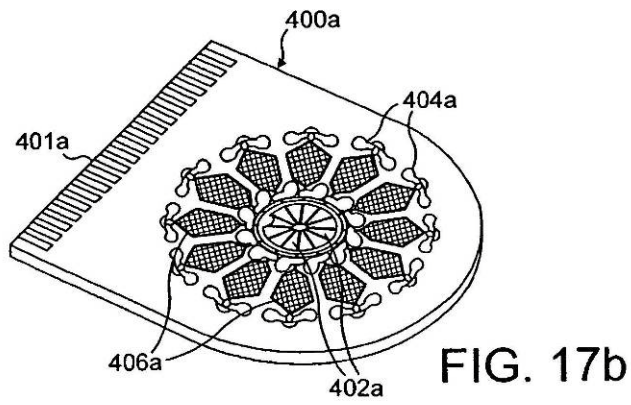
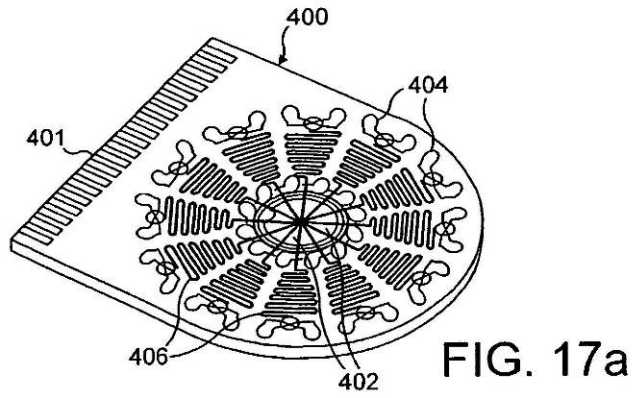


FIG. 8i





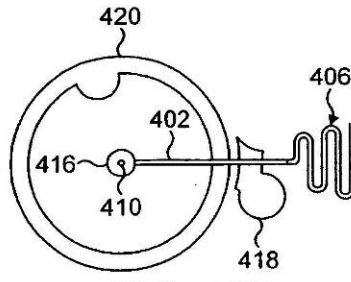


FIG. 19

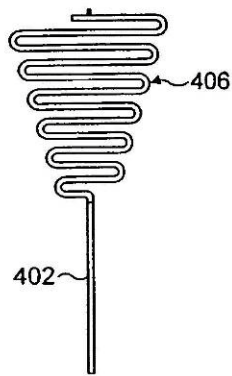


FIG. 20a

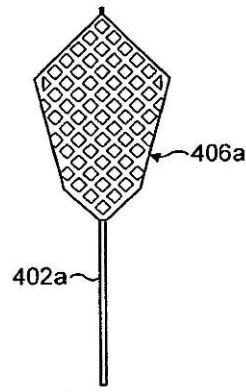


FIG. 20b

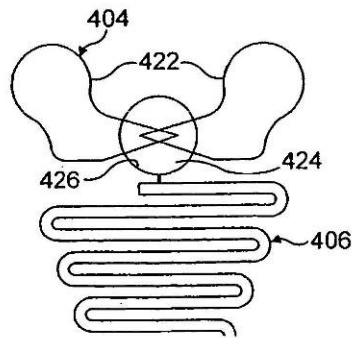


FIG. 21