

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 470 979**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/15** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2005 E 05715775 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014 EP 1725169**

54 Título: **Dispositivo de toma de muestras de fluidos corporales**

30 Prioridad:

**06.03.2004 EP 04005385**  
**11.01.2005 US 642956 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.06.2014**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)**  
**Grenzacherstrasse 124**  
**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CALASSO, IRIO;**  
**GRISS, PATRICK;**  
**SAROFIM, EMAD;**  
**JAEGGI, RAINER;**  
**KRAEMER, UWE;**  
**HASKER, DAVE;**  
**ZIMMER, VOLKER;**  
**SCHMID, WILFRIED;**  
**FUERST, OTTO;**  
**LIST, HANS;**  
**HAAR, HANS-PETER;**  
**ARNITZ, THEO y**  
**ROE, STEVEN, N.**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 470 979 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**

Dispositivo de toma de muestras de fluidos corporales

5 La presente invención se refiere al campo del análisis de fluidos corporales con el fin de controlar la concentración de analitos, tal como la concentración de glucosa en la sangre.

10 La invención se refiere a un dispositivo y un sistema para tomar muestras de pequeñas cantidades de fluido corporal. Un dispositivo de toma de muestras de fluidos corporales comprende un elemento de perforación de la piel con una zona de recogida (por ejemplo, una vía de fluido) para recibir fluido corporal en su interior. Al menos una parte de la zona de recogida está abierta al entorno, de manera que pueden tomarse muestras del fluido. El dispositivo de toma de muestras o un elemento separado comprende un medio de recepción de fluidos que no está en contacto fluido con la zona de recogida del elemento de perforación de la piel de manera que, inicialmente, el fluido de muestra en la zona de recogida no entrará en contacto con el medio de recepción de fluidos. El dispositivo de toma de muestras de fluidos corporales con una zona de recogida conectada o un sistema que comprende un dispositivo de toma de muestras de fluidos corporales y un medio de recepción de fluidos puede llevarse a un segundo estado en el que al menos una parte de la zona de recogida entra en contacto con el medio de recepción de fluidos, de manera que se transfiere el fluido. En base a las señales procedentes de una zona de ensayo del medio de recepción de fluidos puede determinarse la concentración de analitos.

20 Los sistemas para tomar muestras de fluidos corporales ya se conocen en la técnica anterior en la que el fluido corporal se absorbe en un elemento desechable. Los sistemas de recogida y análisis de sangre se conocen, por ejemplo, a partir del documento EP 0 199 484, que comprende una unidad desechable con un capilar para recoger el fluido corporal y para transportar el fluido corporal a un área de detección. El desarrollo adicional de este concepto se describe en el documento WO 97/42888. La disposición descrita en este documento es especialmente adecuada para la recogida de cantidades relativamente pequeñas de fluidos corporales que se realiza principalmente presionando un anillo sobre el área que rodea un sitio de recogida y aplicando un movimiento de bombeo. Un sistema para el análisis en base a pequeñas cantidades de líquido intersticial se conoce a partir del documento EP 0 723 418. Con este fin, se inserta una aguja hueca muy fina en la dermis y se transporta el líquido intersticial a través de la aguja hasta una zona de ensayo aplicando presión en el área que rodea el sitio de la punción. Una disposición altamente miniaturizada que también utiliza una aguja hueca para extraer fluido corporal se conoce a partir del documento US 5.801.057. Una ventaja específica de esta disposición es la aguja extremadamente fina que puede insertarse en la región del brazo de un paciente esencialmente sin ningún dolor.

35 Aunque la disposición descrita en el documento US 5.801.057 ya cumple numerosos requisitos prácticos, algunas características necesitan mejorar. Un problema general con los dispositivos de toma de muestras de acuerdo con el documento mencionado anteriormente es fabricar la aguja hueca de forma rentable y tan pequeña como sea posible.

40 Con este objetivo, se han contemplado dispositivos de toma de muestras de fluidos corporales que tienen una zona de recogida abierta. Los documentos US 2003/0018282 y US 2003/0028125 describen, ambos, dispositivos de perforación de la piel que tienen un canal abierto para la toma de muestras de fluidos corporales que está localizado al menos parcialmente en una región de una aguja de perforación. El fluido corporal tomado como muestra en la zona de recogida se transfiere a una zona de ensayo que está fijada al elemento de perforación de la piel. En particular, el documento US 2003/0028125 describe que el elemento de perforación de la piel es integral con una parte de una tira de ensayo. Otro documento que contempla un dispositivo de toma de muestras y ensayo similar que proporciona un área de recogida se describe en el documento US 2002/0168290.

50 El documento WO 01/72220 describe un dispositivo de toma de muestras y análisis de fluidos con una sonda de penetración cutánea. Dicha sonda de penetración está en comunicación directa de fluido con una cámara de análisis. En consecuencia, este diseño de dispositivo tiene la desventaja de que la esterilización de la sonda de penetración que se logra regularmente mediante radiación gamma destruye el compuesto químico del ensayo localizado en la cámara de análisis. Además, la toma de muestras y el análisis están fijados espacialmente entre sí y, por lo tanto, necesitan estar cerca el uno del otro para permitir una transferencia eficiente de la muestra.

55 El documento US 5.582.184 desvela un dispositivo para la toma de muestras de líquido intersticial con una base y una cubierta conectadas entre sí por un punto de articulación (véase las figuras 11 - 14). Una aguja hueca puede servir como una zona de recogida, mientras que una membrana dentro de la cubierta puede servir como un medio de recepción de fluidos.

60 Los dispositivos de toma de muestras y ensayo de la técnica anterior describen realizaciones en las que la muestra se transfiere directamente desde un canal capilar a una zona de ensayo que está en contacto fluido con el canal. Contrariamente a esto, la presente invención propone dispositivos de toma de muestras y ensayo de fluidos corporales en los que la zona de recogida, en una fase en la que se absorbe la muestra, carece de contacto fluido con una zona de ensayo. En una segunda fase, después de haber absorbido una muestra de fluido en la zona de recogida, al menos una parte de la zona de recogida se transfiere a una segunda posición en la que al menos una parte de la zona de recogida entra en contacto con un medio de recepción de fluidos que recibe un fluido procedente

de la zona de recogida. Como alternativa, puede moverse el medio de recepción de fluidos o pueden moverse ambos, el medio de recepción de fluidos así como la zona de recogida.

5 En una primera realización preferida, un dispositivo de toma de muestras de fluidos corporales comprende un elemento de perforación de la piel que tiene una zona de recogida para recibir el fluido corporal y un medio de recepción de fluidos que comprende una zona de ensayo. Dicho medio de recepción de fluidos no está en contacto  
10 fluido con dicha zona de recogida, de manera que el fluido presente en dicha zona de recogida no entrará en contacto con el medio de recepción de fluidos. Como alternativa, el medio de recepción de fluidos puede que no tenga una zona de ensayo integrada, pero está en contacto con una zona de ensayo separada para lograr ensayos analíticos.

15 Una segunda realización preferida comprende un dispositivo integrado con un medio de perforación de la piel que tiene una zona de recogida de fluidos, así como un medio de recepción de fluidos con una zona de ensayo. Dicho dispositivo integrado está adaptado para someterse a un cambio físico (en particular, un movimiento de la zona de recogida en relación con el medio de recepción de fluidos) tras el accionamiento con el fin de adoptar un estado de contacto en el que un fluido en dicha zona de recogida entra en contacto con dicho medio de recepción de fluidos.

20 Una tercera realización preferida se refiere a un dispositivo de acuerdo con la primera realización preferida, en el que dicho dispositivo tiene una parte móvil que puede moverse, y al menos una parte de dicha zona de recogida de fluidos o de dicho medio de recepción de fluidos está localizada en dicha parte móvil.

25 Una cuarta realización preferida se refiere a un dispositivo de acuerdo con la primera realización preferida, en el que el fluido corporal recibido en dicha zona de recogida se mueve por un accionamiento eléctrico en el medio de recepción de fluidos.

30 Una quinta realización preferida comprende un dispositivo de acuerdo con la primera realización preferida, en el que el fluido corporal recibido en dicha zona de recogida se transfiere en contacto con el medio de recepción de fluidos sin usar el fluido corporal como medio de transporte.

35 De acuerdo con una sexta realización preferida de la invención, el dispositivo de toma de muestras de fluidos corporales entra en contacto con un elemento de transporte separado para recibir el fluido que, a continuación, entra en contacto a su vez con una zona de ensayo en un elemento separado.

La presente invención es útil, en particular, para sistemas de ensayo manuales.

40 Además, se prefiere que el elemento de perforación de la piel sea un elemento desechable que solo se use una vez. También se prefiere emplear medios de recepción de fluidos desechables que solo se usen una vez.

45 De acuerdo con una realización de la técnica anterior, el medio de transporte comprende, por ejemplo, un capilar que va desde la zona de recogida al medio de recepción de fluidos (por ejemplo, documento EP 1 360 931). El fluido corporal se absorbe en la zona de ensayo y se transfiere para entrar en contacto con el medio de recepción de fluidos mediante un accionamiento capilar, es decir, el fluido corporal recogido empuja posteriormente la muestra hacia el medio de recepción de fluidos. Este volumen de fluido adicionalmente necesario, denominado volumen muerto, sirve como medio de transporte para transferir el fluido usado en el análisis para que entre en contacto con el medio de recepción de fluidos. Esto significa que, por principio, tiene que recogerse un mayor volumen de fluido corporal del que se necesita para la medición y que este volumen muerto aumenta con el aumento de la distancia de transferencia. De acuerdo con la presente invención, en contra de la técnica anterior, no es necesario un volumen muerto. Lo ideal es que todo el volumen de la muestra que se recoge en la zona de recogida se transfiera al medio de recepción de fluidos para usarse en la medición. Por supuesto, es probable que parte de la muestra permanezca en la zona de recogida, como es el caso cuando se usa un capilar. Además, de acuerdo con la presente invención, el volumen de fluido corporal necesario para tomar como muestra para la medición no aumenta necesariamente con el aumento de la distancia entre la zona de recogida y el medio de recepción de fluidos.

50 Otra ventaja de la invención es que, debido al hecho de que el elemento de perforación de la piel y el medio de recepción de fluidos no están inicialmente en contacto fluido, pueden separarse fácilmente en dos partes. El elemento de perforación de la piel, o al menos parte del mismo, pincha la piel y, por lo tanto, necesita esterilizarse. Sin embargo, en la mayoría de los casos, las zonas de ensayo son sensibles a la esterilización. Separando en dos partes el elemento de perforación de la piel y el medio de recepción de fluidos se resuelve este problema, ya que el elemento de perforación de la piel puede esterilizarse por separado del medio de recepción de fluidos, evitando de este modo una destrucción del compuesto químico del ensayo.

55 El medio de recepción de fluidos puede contener en sí una zona de ensayo o puede ser un elemento sin una zona de ensayo que transporta la muestra a una zona de ensayo separada. Sin embargo, en ambos casos, la humectación de la zona de ensayo puede iniciarse de una manera controlada por la etapa de contacto. Esta activación de la humectación de la zona de ensayo tiene la ventaja de que puede controlarse el tiempo de reacción

(es decir, el tiempo entre el contacto de un compuesto químico del ensayo con un fluido de muestra y la lectura de resultados del ensayo) lo que conduce a una mayor precisión de la determinación del analito.

Una ventaja adicional en comparación con los dispositivos de toma de muestras de la técnica anterior es que la toma de muestras del fluido y el contacto del dispositivo de toma de muestras con una zona de ensayo pueden realizarse en diferentes lugares. Por ejemplo, la toma de muestras del fluido puede hacerse en el extremo delantero de un aparato manual mientras que el contacto con una zona de ensayo puede hacerse dentro del aparato. Debido a esta función de lanzadera del elemento de perforación de la piel, los dispositivos ópticos u otros medios de evaluación pueden moverse en el interior de una carcasa, lo que es ventajoso en vista del espacio limitado en el extremo delantero. Además, una separación física entre la zona de ensayo y la sangre durante la etapa de toma de muestras evita que el compuesto químico del ensayo se difunda en el cuerpo humano durante la toma de muestras. Por consiguiente, la presente invención tiene ventajas significativas sobre los dispositivos de toma de muestras de fluidos de la técnica anterior.

Un campo específico de aplicación de los sistemas y dispositivos para extraer pequeñas cantidades de fluido corporal es el de la denominada monitorización puntual, en el que la concentración de los analitos específicos presentes en los fluidos corporales se determina en un momento específico. Tales mediciones pueden realizarse repetidamente a intervalos de tiempo con el fin de controlar un cambio de la concentración de analitos. Este tipo de análisis que emplea elementos de ensayo desechables ha demostrado ser particularmente ventajoso, especialmente en el campo de la medición del azúcar en la sangre por los diabéticos. Si se producen valores de azúcar en la sangre excesivamente elevados (hiperglucemia) en un diabético durante un período de tiempo, esto puede conducir a graves daños a largo plazo, tales como ceguera y gangrena. Si, por otro lado, un diabético entra en un estado de hipoglucemia porque, por ejemplo, se ha inyectado una dosis de insulina demasiado grande, esto puede convertirse en potencialmente mortal si el diabético cae en un denominado shock hipoglucémico. Un control regular del nivel de azúcar en la sangre permite que los diabéticos eviten estados hiperglucémicos e hipoglucémicos y que aprendan además cómo coordinar sus hábitos de alimentación, la actividad física y la medicación con insulina. Además de mejorar y mantener la salud de los diabéticos, un control regular del azúcar en la sangre también tiene considerables ventajas económicas generales, ya que pueden evitarse los altos costes de las enfermedades secundarias. Las razones que impiden un uso más generalizado y consecuente del control del azúcar en la sangre son principalmente el dolor provocado por la recogida de fluido corporal requerida y las múltiples etapas del manejo de los sistemas actualmente en el mercado. Con los sistemas usados actualmente, el diabético o el personal médico debe obtener, en primer lugar, una gota de sangre que normalmente se obtiene de la yema del dedo. Los denominados dispositivos de punción pueden usarse para reducir el dolor. En primer lugar, un dispositivo de punción debe cargarse con una lanceta, tensarse, colocarse en la superficie corporal y activarse. Después del proceso de punción el usuario tiene que apretar su dedo con el fin de conducir una gota de sangre fuera de la herida de punción. Antes de este procedimiento, el diabético tiene que colocar una tira de ensayo en un instrumento de medición de azúcar en la sangre y activarlo. A continuación, puede aplicarse la gota de sangre en la tira de ensayo y después de, por ejemplo, 10 segundos, está disponible una medición de azúcar en la sangre. Por último, el usuario tiene que deshacerse de la lanceta y la tira de ensayo gastadas. La presente invención permite simplificar notablemente el proceso de medición de azúcar en la sangre.

La presente invención, sin embargo, también puede emplearse para otros analitos. Además, es posible analizar el fluido de muestra con diferentes zonas de ensayo simultánea o sucesivamente.

La simplificación de los ensayos de acuerdo con la presente invención no solo es ventajosa para los usuarios actuales, también es de esperar que tenga el efecto de que más personas que tienen diabetes u otras enfermedades comprueben su concentración de glucosa en la sangre u otros parámetros de una forma más regular.

Un dispositivo y un sistema de toma de muestras de acuerdo con la presente invención sirve para extraer pequeñas cantidades de fluido corporal. Preferentemente, la muestra de fluido corporal se recibe en la zona de recogida mientras que la zona de recogida está en el cuerpo, es decir, no se necesita filtrar sangre desde el sitio de la punción y el usuario no necesita apretar su dedo y mover la gota de sangre de su dedo a una zona de ensayo. Por supuesto, también es posible usar la sangre que se filtra desde el sitio de la punción. En este contexto, deben entenderse como fluidos corporales, en particular, la sangre, el líquido intersticial y las mezclas de estos fluidos corporales. Aunque normalmente los sistemas de recogida de sangre convencionales realizan la toma de muestras en la yema del dedo, el sistema de recogida de acuerdo con la presente invención también puede usarse para extraer sangre de sitios alternativos en el cuerpo, tales como el antebrazo y la palma de la mano.

Un elemento de perforación de la piel para extraer pequeñas cantidades de fluido corporal de acuerdo con la presente invención tiene una parte saliente con un extremo afilado para perforar la piel. Dentro de al menos una región de la parte saliente se localiza una zona de recogida que tiene la capacidad de recoger fluido corporal. Esto, en particular, puede lograrse mediante una actividad capilar. Al menos una parte de la estructura de recepción del fluido corporal está abierta. Dentro del alcance de la invención, una estructura capilar se entiende como un cuerpo que transporta fluido corporal como resultado de fuerzas capilares. En el caso de un canal capilar, el fluido se transporta hacia el extremo proximal del elemento de perforación de la piel cuando el área distal entra en contacto con el fluido corporal. Con respecto a esta realización, la estructura capilar de acuerdo con la invención es similar a

las estructuras de agujas abiertas descritas en los documentos US 2003/0018282 y US 2003/0028125 a los que se hace referencia en el presente documento. Sin embargo, una diferencia importante es que estos documentos describen microagujas en las que el canal capilar está en contacto fluídico con una zona de ensayo, de manera que el fluido corporal recibido en el canal capilar se aplica directamente a la zona de ensayo y, por lo tanto, se inicia la reacción.

Las estructuras capilares en la zona de recogida pueden fabricarse por métodos fotolitográficos como los descritos en el documento US 5.801.057 y que se conocen del campo de la tecnología de semiconductores. También es posible proporcionar canales, ranuras, agujeros, etc., que están abiertos al exterior en agujas sólidas por molienda, grabado y similares. Tales estructuras se generan preferentemente por procesos de grabado como la molienda fotoquímica (PCM). La PCM se basa en procesos de transferencia y grabado de patrones ópticos. Se conoce por ser una tecnología de micromecanizado.

Además de los métodos ya mencionados para incorporar estructuras capilares en las superficies, también es posible generar los canales capilares mediante el ensamblaje de cuerpos, de manera que se crean huecos capilares. Por lo tanto, es posible, por ejemplo, fijar dos o más agujas sólidas entre sí mediante, por ejemplo, soldadura, de manera que las áreas de contacto de las agujas sólidas forman canales capilares. De una manera correspondiente, también es posible retorcer alambres o fibras entre sí en forma de un alambre trenzado, de manera que se forman numerosas áreas de contacto que generan los canales capilares. Los alambres o fibras pueden fabricarse de metal, vidrio o carbono, y pueden ser sólidos o huecos, por ejemplo, puede ser necesario moler la superficie de una lanceta para lograr capilares abiertos. También es posible que el capilar no esté abierto al entorno durante todo el tiempo, por ejemplo, puede abrirse solo durante la etapa de perforación de la piel para recoger el fluido corporal. Otros elementos de perforación de la piel con vías de fluido pueden crearse aplicando una o más capas de materiales (por ejemplo, hojas laminadas) en una aguja plana, de manera que se crea un hueco capilar entre las capas o se proporciona en una de dichas capas.

Sin embargo, las estructuras capilares de acuerdo con la presente invención no se limitan a canales capilares que conducen de un extremo distal a un extremo proximal del elemento de perforación de la piel. También pueden emplearse estructuras porosas o agujeros para tomar muestras del fluido. Con la presente invención no es esencial que los capilares transporten el fluido a través de una distancia macroscópica para lograr la humectación de una zona de ensayo. De hecho, la zona de recogida y el medio de recepción de fluidos se mueven en proximidad.

Para conseguir una toma de muestras adecuada de fluido corporal en el canal del elemento de perforación de la piel y para mejorar la velocidad de la toma de muestras, se prefiere emplear materiales hidrófilos, especialmente para la zona de recogida. Como alternativa o además de los materiales hidrófilos, pueden emplearse recubrimientos hidrófilos.

Los dispositivos de perforación de la piel se introducen en la piel y, por lo tanto, tiene que ser estériles para evitar infecciones e inflamaciones. De acuerdo con esto, los elementos de perforación de la piel pueden envasarse de forma estéril, por ejemplo, en un blíster. En una realización preferida las puntas de los elementos de perforación de la piel están cubiertas, por ejemplo, mediante un plástico para evitar la contaminación después de esterilizar los elementos de perforación de la piel (por ejemplo, mediante radiación gamma). Se prefieren especialmente las protecciones de punta como las descritas en el documento WO 01/66010. Tales cubiertas de protección de punta que rodean la aguja pueden producirse fácilmente y también puede retirarse fácilmente, de manera que se hace factible una retirada automática dentro de un sistema. Un sistema para análisis de acuerdo con la presente invención puede comprender un accionador para quitar una tapa de la punta antes de que se inicie la perforación de la piel. Como alternativa, el elemento de perforación de la piel puede transferirse a una posición en la que se retiene la tapa de protección (por ejemplo, por ajuste de forma) y se retira del elemento de perforación de la piel moviendo el elemento de perforación de la piel lejos de la tapa fijada. Preferentemente, este movimiento puede realizarse mediante una unidad de punción o un medio de transporte que se emplea de todos modos. Incluso son posibles realizaciones en las que se perfora la tapa de protección mediante la punta de punción del elemento de perforación de la piel como se muestra, por ejemplo, en la figura 1 o 6 del documento WO 0166010.

Como alternativa, es posible esterilizar directamente el elemento de perforación de la piel dentro del dispositivo manual antes de su uso mediante, por ejemplo, radiación ultravioleta o calor.

En la figura 1 se describe una realización preferida. Se muestra un dispositivo de toma de muestras de fluidos corporales de acuerdo con un aspecto de la invención, en el que la zona de recogida comprende agujeros o una superficie porosa en o sobre la que se recoge el fluido corporal recibido. Se prefiere que el dispositivo de toma de muestras tenga 3 o más agujeros para recibir la muestra o incluso mucho más en el caso de superficies porosas. El elemento de perforación de la piel representado es una lanceta (1) plana fabricada, por ejemplo, de acero inoxidable, de silicio o una película de soporte de plástico con un espesor de 0,05 a 1 mm, preferentemente 0,2 mm, que tiene pequeños agujeros (2) cerca de los bordes (3) de perforación de la lanceta. Los agujeros (2) pueden ser agujeros pasantes o agujeros ciegos, y pueden tener un diámetro de preferentemente 0,01 a 0,5 mm. El número de agujeros puede variar de algunos agujeros a algunos cientos de agujeros, preferentemente 3 o más agujeros, incluso más preferentemente de 50 a 100 agujeros. Un diámetro preferido es de alrededor de 20  $\mu\text{m}$ . Como alternativa, el

elemento de perforación de la piel puede ser una lanceta (4, 5) sólida o hueca redondeada que tiene superficies afiladas con bordes para perforar como se muestra en la figura 2. Normalmente, las lancetas redondeadas comprenden tres superficies (6 - 8). Preferentemente, una lanceta sólida redondeada puede tener la zona de recogida en su tercera superficie (8). La figura 2, por ejemplo, muestra una zona (9) de recogida que comprende 70 agujeros (2) pasantes de 20 µm de diámetro, la figura 3 describe 7 agujeros (2) ciegos con un diámetro de 0,15 mm y una profundidad de 80 µm. La figura 4 muestra un ejemplo de una lanceta (5) hueca que comprende tres agujeros (2) pasantes alargados en el intervalo de 0,15 mm a 0,35 mm.

Otras realizaciones para una superficie porosa para recoger fluido corporal son áreas rugosas en una de las superficies del elemento de perforación de la piel fabricadas, por ejemplo, por molienda. Los rebajes por molienda forman un repositorio para recoger el fluido corporal. Como alternativa, pueden aplicarse poros para formar la zona de recogida. Estos pueden lograrse, por ejemplo, mediante un recubrimiento poroso o mediante un grabado selectivo del material de la lanceta, por ejemplo, una aleación especial de un metal resistente y solvente, creando una superficie esponjosa. Especialmente cuando se usan lancetas planas, pueden incorporarse fibras finas de un segundo material en la superficie, por ejemplo, por laminación, que pueden grabarse de manera selectiva.

De acuerdo con las realizaciones anteriores, es posible que la dirección del flujo de fluido en la zona de recogida y fuera de esta en un medio de recepción de fluidos sea la misma (por ejemplo, en el caso de agujeros pasantes el medio de recepción de fluidos está en contacto con el lado de los agujeros opuesto a la entrada de la muestra) o que pueda invertirse la dirección del flujo (el medio de recepción de fluidos está en contacto con la abertura o los agujeros en los que se recibe la muestra).

Como ya se ha indicado anteriormente, es ventajoso que los canales capilares estén abiertos al exterior de manera que pueda absorberse el fluido corporal mientras que se inserta la estructura capilar en el cuerpo.

La forma del elemento de perforación de la piel carece relativamente de importancia. Por ejemplo, puede tener la forma de un cubo pequeño. Normalmente, no son necesarias medidas especiales para montar el elemento de perforación de la piel en una unidad impulsora, pero se prefiere una región de sujeción localizada en el extremo proximal del elemento de perforación de la piel. Ventajosamente, el área de sujeción se forma de manera integral con las otras regiones del elemento de perforación de la piel. Pueden emplearse los diseños de elementos de perforación que se conocen para las lancetas desechables de los sistemas de toma de muestras de sangre convencionales. Por ejemplo, la región de sujeción puede tener estrechamientos en los que se acoplan los elementos de resorte de un soporte de una unidad impulsora con el fin de sujetar el elemento de perforación. El elemento de perforación se coloca de manera ventajosa dentro de un soporte, de manera que (por ejemplo presionando el extremo del elemento de perforación lejos de la punta contra un tope) permite un buen control de la profundidad de perforación. Se hace referencia al documento EP B 0 565 970 relativo a un soporte de este tipo y a la interacción entre el soporte y la unidad de punción desechable.

Un dispositivo de toma de muestras de fluidos corporales, además del elemento de perforación de la piel tiene un medio de recepción de fluidos que está separado espacialmente de la zona de recogida del elemento de perforación de la piel, de una manera tal que el fluido en una zona de recogida de fluidos del elemento de perforación de la piel no entrará en contacto con el medio de recepción de fluidos durante el llenado. Sin embargo, el medio de recepción de fluidos y la zona de recogida entran en contacto uno con otro después de que la muestra de fluido se haya recibido en al menos una parte de la zona de recogida y cuando se desea el inicio de la reacción analítica. Tal contacto es, principalmente, un acto mecánico en el que el canal que contiene el fluido de muestra y el medio de recepción de fluidos se mueven juntos. Este contacto incluye presionar entre sí la zona de recogida de fluidos y el medio de recepción de fluidos o puede significar un movimiento deslizante.

La separación del elemento de perforación de la piel y el medio de recepción de fluidos permite realizaciones en las que se emplea el elemento de perforación de la piel como una lanzadera para transportar el fluido de muestra a un medio de recepción de fluidos. Esto es especialmente ventajoso cuando la toma de muestras del fluido se realiza en un área espacialmente restringida (por ejemplo, el extremo delantero del aparato) y el medio de recepción de fluidos no encaja bien en este espacio limitado. Este último, en particular, es el caso del medio de recepción de fluidos fijado a una tira como se describe, por ejemplo, en los documentos EP 0 202 6242.4, US 4.218.421 y EP 0 299 517. La función de lanzadera permite un proceso de ensayo con las etapas de

- pinchar la piel con el elemento de perforación de la piel
- recibir fluido corporal en una zona de recogida del elemento de perforación de la piel
- poner en contacto una parte de la zona de recogida con un medio de recepción de fluidos para proporcionar una zona de ensayo con fluido de muestra
- detectar un cambio de la zona de ensayo en relación con la concentración de un analito.

5 En una realización preferida, el medio de transporte para transportar o lanzar y poner en contacto el fluido corporal de muestra con el medio de recepción de fluidos se realiza automáticamente. Las realizaciones preferidas, pero no limitantes, para la transferencia automática son el accionamiento mecánico y eléctrico, el accionamiento por fuerzas de resorte, el accionamiento manual, por ejemplo, por un usuario, empujando un dispositivo deslizante, o una combinación de estos principios de accionamiento. Especialmente, pueden emplearse motores eléctricos para lograr el contacto.

10 Los medios de transporte mencionados pueden controlarse mediante una unidad de control que controla el movimiento del medio de transporte que incluye un control espacial, así como un control temporal. Por esto, puede controlarse el tiempo para llenar el elemento de toma de muestras, el transcurso de tiempo del transporte, el tiempo para entrar en contacto con un medio de recepción de fluidos y el tiempo cuando se evalúa la zona de ensayo. Este control mejora la toma de muestras y la comprobación del fluido y por lo tanto aumenta la fiabilidad.

15 Además, puede emplearse una unidad de control en cooperación con un medio de transporte para mejorar la etapa de toma de muestras. Especialmente, es posible extraer el elemento de perforación de la piel que tiene que permanecer solo parcialmente en la piel aunque el canal de punción ya esté abierto, de manera que el fluido corporal puede emerger más fácilmente y absorberse por la zona de recogida. Es incluso posible girar o mover el elemento de perforación de la piel en la herida para mejorar la liberación del fluido corporal. Para la punción de la piel con el elemento de perforación de la piel pueden emplearse, por ejemplo, unidades de punción de tipo resorte convencionales. Pueden emplearse otras unidades eléctricas para la punción como se describe, por ejemplo, en el documento EP 1101443. Las unidades eléctricas mencionadas, solas o en combinación con otros medios de transporte, pueden emplearse para los movimientos de los medios de perforación de la piel descritos anteriormente.

20 Con el fin de mejorar la toma de muestras con el medio de perforación de la piel puede emplearse el vacío para extraer fluido corporal. Tal vacío puede aplicarse a la superficie de la piel en la que se realiza la perforación de la piel o, en el caso de una aguja hueca de toma de muestras, puede aplicarse el vacío al canal de la aguja de toma de muestras.

25 El elemento de perforación de la piel puede transferirse al medio de recepción de fluidos para poner en contacto el elemento de perforación de la piel con el medio de recepción de fluidos por el medio de transporte mencionado anteriormente. Además, el elemento de perforación de la piel puede transferirse manualmente, por ejemplo por el usuario, usando, por ejemplo, una lanceta insertada en un dispositivo de perforación de la piel para perforar la piel y recoger la muestra de fluido corporal. A continuación, puede moverse a un instrumento de medición que tiene un medio de recepción de fluidos insertado, y se pone en contacto la zona de recogida con el medio de recepción de fluidos, transfiriendo la muestra de fluido corporal.

30 Las zonas de ensayo son especialmente propensas a deteriorarse por la humedad. Por lo tanto, las zonas de ensayo necesitan protegerse de alguna manera cuando se almacenan. Los medios de perforación de la piel de la presente invención pueden emplearse para perforar un sello de un elemento de recepción de fluidos sellado. Esto es ventajoso ya que pueden evitarse medios o etapas adicionales para el desembalaje o la apertura de un sello.

35 De acuerdo con la invención, es posible que el elemento de perforación de la piel se mueva hacia el medio de recepción de fluidos, o que el medio de recepción de fluidos se mueva hacia el elemento de perforación de la piel, o que se muevan ambos elementos.

40 Cuando se emplea un depósito con un medio de recepción de fluidos puede haber más etapas de exposición de un medio de recepción de fluidos específico del medio de recepción de fluidos almacenado para contactar con el elemento de perforación de la piel cargado con un fluido de muestra. Cuando se ha evaluado el medio de recepción de fluidos específico, otro medio de recepción de fluidos puede exponerse para contactar con un fluido de muestra en un elemento de perforación de la piel. Es posible que el medio de recepción de fluidos usado se almacene en el mismo depósito o en un depósito de residuos adicional, o que el medio de recepción de fluidos se deseché directamente, por ejemplo, de manera manual.

45 Por lo tanto, un sistema automatizado de acuerdo con el concepto de lanzadera anterior tiene uno o más elementos de perforación de la piel, una unidad para impulsar un elemento de perforación de la piel para perforar la piel, y un medio de transporte para poner el elemento de perforación de la piel en contacto con un medio de recepción de fluidos. La unidad para perforar y el medio de transporte pueden emplearse en la misma unidad impulsora. El medio de transporte puede comprender, por ejemplo, un accionamiento eléctrico, un accionamiento de fuerza de resorte, un accionamiento manual, por ejemplo, empujando un dispositivo deslizante y una combinación de estos medios. En un sistema manual de acuerdo con el concepto de lanzadera anterior, el elemento de perforación de la piel y el medio de recepción de fluidos están en unidades separadas y el transporte para ponerlos en contacto entre sí puede hacerse manualmente, por ejemplo, el usuario pincha la piel y recoge el fluido de muestra con el elemento de perforación de la piel y, a continuación, mueve el elemento de perforación de la piel hacia el medio de recepción de fluidos, o viceversa, para poner en contacto la muestra de fluido con el medio de recepción de fluidos.

65

Aunque es preferible mover el elemento de perforación de la piel hacia el medio de recepción de fluidos, también es posible transferir el medio de recepción de fluidos al elemento de perforación de la piel, o mover ambos elementos. Además, los sistemas pueden comprender una unidad de almacenamiento para múltiples medios de recepción de fluidos. Los sistemas pueden comprender, además, una unidad de exposición para exponer de manera sucesiva el medio de recepción de fluidos para recibir fluidos. El elemento de perforación de la piel puede entrar en contacto con el medio de recepción de fluidos y la muestra de fluido se transfiere en el medio de recepción de fluidos hacia la zona de ensayo, o el elemento de perforación de la piel puede entrar en contacto con la zona de ensayo y la muestra de fluido se transfiere directamente a la zona de ensayo. Además, puede emplearse un medio de recepción de fluidos que no tenga zona de ensayo, aunque una zona de ensayo separada está en contacto con el medio de recepción de fluidos, de manera que finalmente la zona de ensayo se humedece con el fluido de muestra.

El medio de recepción de fluidos es una estructura que puede absorber fluido procedente de una zona de recogida del elemento de perforación de la piel. Por ejemplo, esta absorción de fluido puede lograrse mediante, por ejemplo, un potencial eléctrico aplicado entre el fluido en la zona de recogida y el medio de recepción de fluidos. La figura 5 muestra el concepto de activación eléctrica de un contacto de fluido de muestra con la zona de ensayo. Un elemento (14) de perforación de la piel que tiene una zona (9) de recogida está separado de un medio (10) de recepción de fluidos por medio de espaciadores (11). Se aplica un alto potencial eléctrico entre un electrodo (12) que está en contacto con la muestra de fluido corporal en la zona (9) de recogida y el segundo electrodo (13) en contacto con el medio de recepción de fluidos. Esto puede provocar que la muestra de fluido se mueva desde la zona de recogida sobre la zona de ensayo o puede provocar un movimiento del medio de recepción de fluidos en la dirección de la zona de recogida. En ambos casos, la humectación de la zona de ensayo mediante el fluido de muestra puede activarse en un periodo de tiempo muy corto conectando el potencial eléctrico.

Preferentemente, el medio de recepción de fluidos tiene una capilaridad más alta que la zona de recogida del elemento de perforación de la piel, de manera que, durante el contacto, el fluido se absorbe automáticamente, es decir, la diferencia de capilaridad sirve como medio de contacto. En este sentido, el medio de recepción de fluidos puede fabricarse de un material de lana o tejido que tenga una alta capilaridad y sea hidrófilo (al menos en las áreas para la absorción de fluido). El medio de recepción de fluidos puede tener una región específica que comprende dicho material de alta capilaridad o toda el área del medio de recepción de fluidos puede actuar como medio de recepción para el fluido procedente del canal de fluidos. El medio de recepción de fluidos puede ser en sí mismo una zona de ensayo que puede recubrirse con un material de tela o tejido o el medio de recepción de fluidos puede ser más complejo y permitir el procesamiento previo del fluido de muestra y/o el transporte del fluido a una zona de sensor/ensayo. El procesamiento previo puede comprender la filtración de la muestra de fluido y/o una mezcla con reactivos. Como alternativa o para apoyar la fuerza capilar como medio de contacto puede aplicarse una fuerza mecánica presionando entre sí la zona de recogida y el elemento de recepción, o puede aplicarse una sobrepresión en el lado de la zona de recogida y/o una subpresión, por ejemplo, vacío, en el lado de la recepción. En particular, en las zonas de recogida que comprenden agujeros pasantes, puede usarse una sobrepresión en un extremo de los agujeros para garantizar que al menos una parte de la muestra sale de la zona de recogida a través del otro extremo y entra en contacto con el medio de recepción de fluidos. Los medios de compresión mecánica o ultrasonidos (por ejemplo, en el funcionamiento del diente de sierra) también son posibles medios de contacto para transferir la muestra de fluido al medio de recepción.

El medio de recepción de fluidos comprende una zona de ensayo con al menos una capa de compuestos químicos que contiene un reactivo para detectar un analito. El reactivo sufre un cambio detectable debido a la reacción con el analito a detectar. Los reactivos habituales para detectar glucosa se basan, por ejemplo, en glucosa oxidasa en combinación con un sistema redox cromogénico. En la técnica anterior, también se conocen bien los reactivos para la evaluación óptica que forman un color con la glucosa del fluido corporal. Además también se conocen bien los reactivos del campo de las tiras de ensayo de azúcar en la sangre, que permiten la detección electroquímica de analitos. Normalmente, las mezclas de reactivos que se usan están en un estado sólido y, debido a sus componentes (por ejemplo, óxido de aluminio, diatomita y similares), tienen una alta capilaridad que les permite absorber fluido corporal del canal capilar. Puesto que estos sistemas de detección se conocen bien en la técnica anterior, no se describen con más detalle en el presente documento, pero se hace referencia a los documentos US 5.762.770 y US 36.268.

Una realización preferida de un sistema de recogida de fluidos corporales de acuerdo con la presente invención tiene adicionalmente una unidad impulsora que, cuando se activa, mueve el elemento de perforación de la piel de una primera a una segunda posición, de manera que realiza un movimiento de punción. En el campo de los sistemas de toma de muestras de sangre se conocen bien las unidades impulsoras adecuadas. Por ejemplo, pueden contener un resorte que se amartilla por el usuario y cuando se libera impulsa el elemento de perforación de la piel. En el documento EP B 0 565 970 se describe una unidad impulsora especialmente ventajosa.

Los sistemas para el análisis de fluidos corporales comprenden una unidad de detección. Si se usa una zona de sensor/ensayo que contiene un reactivo que cambia de color o forma un color cuando está presente un analito, el sistema puede tener una unidad de detección óptica que comprende una fuente de luz y un detector para detectar la luz transmitida o reflejada. Cuando se emplea la detección electroquímica, el sistema tiene electrodos que están en contacto con la zona de ensayo o el medio de recepción de fluidos. Para la evaluación de señales sin procesar el



sistema puede tener dispositivos electrónicos conocidos en la técnica anterior con el fin de determinar la concentración de analitos, por ejemplo, midiendo la denominada corriente Cottrell (véase, por ejemplo, el documento US 36.268).

5 Con el elemento de perforación de la piel de acuerdo con la presente invención puede extraerse fluido corporal mientras que la parte saliente se inserta en la piel o la parte saliente puede retraerse desde el cuerpo después de la perforación y absorber el fluido corporal que emerge en la superficie del cuerpo. Se prefiere la parte saliente que comprende la zona de recogida en el cuerpo durante la recogida del fluido corporal. Para tomar muestras en el brazo es especialmente adecuada una extracción parcial en la que la parte saliente permanece en el cuerpo para recoger fluido corporal. Esto se debe al hecho de que las pequeñas incisiones en el brazo cierran muy rápidamente, de  
10 manera que solo unas pequeñas cantidades, o nada en absoluto, del fluido emergen después de la perforación. Por otro lado, la sensibilidad al dolor es mucho menos pronunciada en el brazo en comparación, por ejemplo, con el dedo y, por lo tanto, cuando la parte saliente permanece en el cuerpo esto no se percibe como doloroso.

15 Además, puede realizarse un proceso de extracción con el dispositivo de toma de muestras de acuerdo con la invención que es una combinación de los procesos mencionados anteriormente. En este proceso combinado, en primer lugar se realiza la perforación, puede tirarse hacia atrás de la parte saliente a lo largo de una parte de la trayectoria de perforación y permitir que permanezca allí durante un período de recogida. En función de las circunstancias, puede ser posible eliminar casi por completo la sangre residual de manera que no se vea la sangre por el usuario.

20 Otro factor decisivo que es importante para una absorción eficiente del fluido corporal es la humectabilidad de la zona de recogida. Cuando se usan estructuras capilares fabricadas de silicio, normalmente estas pueden humedecerse de manera adecuada debido a una capa de óxido de silicio sobre la superficie. Si se usan metales para la estructura capilar, estos son a menudo relativamente difíciles de humedecer. Esto puede contrarrestarse mediante un número de diferentes medidas de hidrofiliación, tales como la silicación de la superficie. Normalmente, la humectabilidad es adecuada cuando el líquido en los capilares tiene un menisco cóncavo que es el caso cuando el ángulo de humectabilidad es menor de 90°.

30 En una realización preferida de un sistema de recogida de fluidos corporales el volumen de la muestra de fluido es muy pequeño, es decir, menor de 0,5 µl, preferentemente de 3 a 10 µl. Un pequeño volumen de este tipo puede recogerse muy rápido, por ejemplo, usando agujeros muy pequeños de, por ejemplo, 20 µm de diámetro que generan altas fuerzas capilares para un llenado rápido. El tiempo para recibir la cantidad suficiente de muestra de fluido corporal puede ser menor de 0,1 s, por ejemplo, de 1 a 10 ms. En consecuencia, el tiempo de interacción entre el elemento de perforación de la piel y el cuerpo, mientras que el elemento de perforación de la piel permanece en el  
35 cuerpo y se recibe la cantidad suficiente de muestra de fluido corporal, puede ser menor de 0,5 s, por ejemplo, de aproximadamente 10 ms. Preferentemente, la muestra de fluido corporal se recoge en el cuerpo de manera que prácticamente la sangre no es visible sobre la piel. De acuerdo con la invención, la geometría de la zona de recogida y, por lo tanto, el volumen de fluido corporal que se recoge, se define con precisión, reduciéndose significativamente, por ejemplo, el riesgo de una dosificación excesiva o insuficiente del medio de recepción de fluidos.

40 Usando un dispositivo de toma de muestras de acuerdo con la invención, la recepción de la muestra de fluido corporal puede tardar menos de 0,1 s, preferentemente de 10 a 15 ms.

45 De manera ventajosa, en la presente invención puede emplearse un medio de apriete para exprimir un fluido de muestra procedente de una parte del cuerpo. Un medio de apriete puede ser un cono (15) de dedo especialmente formado para usarse para mejorar la recogida de muestras como se describe en la figura 6. Se muestra un ejemplo del funcionamiento y la acción de un cono (15) de dedo de acuerdo con el documento US 6.589.260. Como se muestra en las figuras 6A y 6B una punta del dedo se presiona por el usuario sobre el cono de dedo de tal manera que el cono de dedo se presiona a la vez y se reduce la anchura (16) interna del cono de dedo. Como resultado, se  
50 aprieta una parte de la punta del dedo y se incrementa la presión interna en esta región (17). Este diseño mejora la toma de muestras de fluidos corporales en la zona de recogida y minimiza las fugas de fluido corporal procedente del cuerpo. La anchura (16) interna debe estar, idealmente, en el intervalo de 8 a 11 mm con el fin de que pueda adecuarse a los dedos grandes de los adultos así como a los dedos de los niños.

55 Un sistema de toma de muestras de fluidos corporales con una transferencia automática de la zona de recogida al medio de recepción de fluidos de acuerdo con la presente invención es un sistema de funcionamiento de un sola etapa rápido que es fácil de usar incluso para usuarios ancianos, discapacitados o ciegos. Debido al pequeño volumen de muestra que se recoge, se reduce el riesgo de contaminación de los componentes del sistema, especialmente del instrumento de medición, promoviendo la eliminación higiénica del medio de recepción de fluidos usado.  
60

La gran masa del elemento de perforación de la piel en comparación con el muy pequeño volumen de muestra de fluido hace que sea fácil mantener la variación de temperatura de la pequeña muestra, preferentemente por debajo de 10 °C, por ejemplo, calentando el elemento de perforación de la piel a una temperatura de 20 °C a 40 °C, preferentemente 30 °C. Para un ensayo de precisión también se prefiere proporcionar una temperatura constante en la región de ensayo, que está en el intervalo de entre 20 °C a 40 °C.  
65

De manera ventajosa, los elementos de perforación de la piel y/o los medios de recepción de fluidos pueden proporcionarse en depósitos. Una posible realización puede comprender, por ejemplo, un dispositivo de perforación de la piel con un depósito para los elementos de perforación de la piel y/o un depósito del medio de recepción de fluidos como una unidad separada o, por ejemplo, integrada en el instrumento de medición.

En las figuras 7 - 11 se muestra una realización preferida de unas lancetas como elementos de perforación de la piel y unas tiras de ensayo como medios de recepción de fluidos dispuestas en un depósito de acuerdo con la presente invención. Las figuras 7 y 8 describen un depósito (21) para elementos de perforación de la piel y un depósito (22) de tambor de tiras de ensayo concéntrico externo con cámaras separadas para cada medio (23) de recepción de fluidos. Cada cámara está sellada por una hoja y cada elemento tiene un agarre externo al que puede conectarse un mecanismo impulsor del instrumento para mover el elemento fuera del depósito y de nuevo en el depósito. Unas hojas (25) arrancables sellan las cámaras. El elemento de perforación de la piel y el medio de recepción de fluidos están montados, cada uno de los mismos, en unos dispositivos (27) deslizantes respectivos que guían el movimiento del elemento. La figura 9 muestra una lanceta (24) con una zona de recogida que se mueve hacia delante para penetrar en la piel y recoger la muestra. Durante este movimiento se rompe la hoja de sellado respectiva. La figura 10 muestra cómo se lleva el elemento (24) de perforación de la piel a una posición de contacto, por ejemplo, moviéndolo hacia atrás. El medio (23) de recepción de fluidos también se mueve a la posición de contacto, por ejemplo, moviéndolo hacia delante. En una realización preferida, el medio de recepción de fluidos se dobla cuando se almacena en la cavidad y llega a una posición como se muestra en la figura 10 cuando se mueve fuera de la misma. Por esto, el medio de recepción de fluidos entra en contacto con la zona de recogida de fluidos. Como alternativa, el medio de recepción de fluidos y el elemento de perforación de la piel se empujan juntos por el medio de accionamiento adecuado. Cuando el medio de recepción de fluidos se presiona contra la zona de recogida del elemento (24), la muestra se transfiere desde el elemento de perforación de la piel al medio de recepción de fluidos para humedecer una zona de ensayo con la muestra. Por ejemplo, la zona de ensayo se lee ópticamente desde la parte posterior para confirmar la transferencia de la muestra y para determinar la concentración de glucosa. La figura 11 muestra cómo, después de completarse el ensayo, se atrae de nuevo el elemento (24) de perforación de la piel y el medio (23) de recepción de fluidos usados a sus respectivas cámaras de tambor para el almacenamiento.

Preferentemente, en un sistema de toma de muestras de fluidos de acuerdo con la invención, la dirección de recogida del flujo de muestra de fluido corporal que entra en la zona de recogida no es paralela, sino preferentemente perpendicular, a la dirección de accionamiento/punción principal del elemento de perforación de la piel.

Un sistema de acuerdo con la invención proporciona un elemento de perforación de la piel y un medio de recepción de fluidos desechables que evitan el contacto directo entre el compuesto químico del reactivo y el cuerpo.

Un elemento de perforación de la piel puede fabricarse hidrófilo para mejorar la recepción del fluido corporal. La hidrofiliación puede realizarse en todo el elemento o en regiones seleccionadas.

En un sistema preferido de acuerdo con la invención, la muestra de fluido corporal recogida en la zona de recogida se mueve sobre el medio de recepción de fluidos sin usar fluido corporal adicional como medio de transferencia, es decir, la muestra se transfiere por medios mecánicos, preferentemente eléctricos, o manuales y no por medio de fluidos. Este método tiene la ventaja de que, si es necesario, el fluido corporal puede transferirse a través de una distancia larga sin aumentar el volumen muerto, y la muestra puede suministrarse a un pequeño punto definido, es decir, la zona de ensayo. En consecuencia, puede reducirse el tamaño del medio de recepción de fluidos.

La figura 12 muestra otra realización preferida de un elemento de perforación de la piel que comprende una lanceta (4) sólida y redondeada con una ranura o rebaje (31), por ejemplo, molida o grabada, para formar una zona (2) de recogida.

La figura 13 muestra un elemento (14) de perforación de la piel que tiene una zona (9) de recogida que se extiende en una parte alargada del elemento de perforación de la piel. Esta parte está conectada a un soporte (32) en forma de marco. La parte alargada tiene una parte (33) saliente que sobresale de la parte (32) de soporte. En el extremo delantero de la parte saliente se localiza una punta (3) afilada. La punta (3) afilada permite la penetración de la superficie de la piel durante el pinchazo con el elemento de perforación de la piel. La zona (9) de recogida se localiza en la región de extremo delantero de la parte saliente. La zona de recogida es un canal capilar abierto que permite que el fluido corporal que entra en contacto con el canal en la región de la parte saliente se mueva en la parte móvil de la zona (34) de recogida por medio de la acción capilar. Como se representa en la figura 13, la parte (33) saliente, la parte (34) móvil y la parte (32) de marco del elemento (14) de perforación de la piel están formados de manera integral. El elemento (14) de perforación de la piel puede fabricarse mediante procesos de grabado. Como se conoce bien en los procesos de fabricación de silicio, puede grabarse una oblea de material de silicio para proporcionar dispositivos que comprenden puntas y canales capilares. Sin embargo, para la producción en serie es ventajoso producir los elementos de perforación de la piel mediante el grabado de placas metálicas delgadas. Es especialmente ventajoso que la punta (3) afilada de la parte (33) saliente pueda formarse durante el proceso de grabado, así como evitar etapas de molienda separadas. Como puede observarse en la figura 13 no hay un reactivo

o un sensor que esté en contacto con el canal de fluido que recibiría el fluido corporal inmediatamente después de que la zona de recogida se haya llenado con el fluido de muestra. La presente invención propone localizar una zona de ensayo o un sensor por separado en un medio de recepción de fluidos.

La figura 14 muestra el elemento (14) de perforación de la piel de la figura 13 junto con un medio (10) de recepción de fluidos que incluye una zona (35) de ensayo. El medio (10) de recepción de fluidos se muestra esquemáticamente. El medio (10) de recepción de fluidos está localizado en el lado superior del elemento (14) de perforación de la piel en el que el lado del canal (9) de fluidos está abierto al entorno. Sin embargo, el medio (10) de recepción de fluidos está separado inicialmente de la zona (9) de recogida, de manera que el fluido de muestra dentro de la zona de recogida no está en contacto con el medio de recepción de fluidos. Por lo tanto, en esta geometría del dispositivo de toma de muestras de fluidos, no se produce una transferencia del fluido desde la zona de recogida en el medio de recepción de fluidos. En la realización representada, el medio de recepción de fluidos consiste, esencialmente, en una estructura (11) de sujeción que proporciona la orientación adecuada y el espaciado del medio de recepción de fluidos en relación con el elemento de perforación de la piel y la zona (35) de ensayo. En la realización representada, la zona de ensayo incluye un reactivo que produce una señal óptica en base a la concentración de analitos en el fluido corporal. Debido a la incorporación de materiales porosos como por ejemplo, diatomita o dióxido de titanio, el reactivo ya tiene una alta capilaridad que aspira el fluido desde el canal (9) capilar. El reactivo se aplica a una superficie portadora. Después de que el fluido se ha recibido en la zona de recogida y ha llenado la sección (34) móvil, el dispositivo de toma de muestras de fluidos corporales está preparado para la medición. Por medio del accionamiento mecánico, la sección (34) móvil puede doblarse en la dirección de la zona (35) de ensayo, de manera que el fluido corporal localizado en la zona (9) de recogida entra en contacto con la zona (35) de ensayo y humedece el reactivo. Este modo de poner en contacto el sensor con el fluido de muestra tiene varias ventajas sobre los dispositivos de la técnica anterior.

Una primera ventaja sobre la técnica anterior es que la medición puede iniciarse en un punto específico en el tiempo. Esto significa que puede elegirse a voluntad el tiempo entre la humectación de la zona de ensayo y la medición de la señal final. Sin embargo, el período de tiempo es más corto que el tiempo de secado de la sangre en el capilar. Conociendo o controlando el tiempo de reacción, mejora la precisión de la medición. Además, una señal puede medirse inmediatamente después de empezar la humectación, lo que permite controlar la cinética de la reacción. La evaluación de estas señales tempranas también puede usarse para mejorar la precisión del resultado de la medición.

La figura 15 describe un dispositivo de ensayo de fluido corporal que contiene una pluralidad de zonas de ensayo localizadas en un módulo (10) de medios de ensayo que sirve como medio de recepción de fluidos, lo que permite múltiples ensayos (véase, por ejemplo, el documento EP 1424 040). El módulo (10) incluye una parte de suministro que almacena una sección (41) no contaminada de la cinta de medios de ensayo. Se emplea, además, una parte de almacenamiento para almacenar una sección (42) contaminada de la cinta de medios de ensayo. El dispositivo de ensayo es un dispositivo manual que puede manejarse convenientemente por un usuario. La cinta (10) de medios de ensayo puede ser parte del dispositivo de ensayo, de manera que se desecha todo el dispositivo cuando se consume la cinta de medios de ensayo, o puede disponerse la cinta de medios de ensayo en un módulo desechable que se recibe en el dispositivo de ensayo. El fluido corporal se aplicará en una región (43) de detección que está colocada entre la parte (41) de suministro y la parte (42) de almacenamiento para detectar un analito del fluido corporal recogido en el módulo de medios de ensayo. El dispositivo de ensayo comprende además una unidad de pinchado (elemento 14 de perforación de la piel) para pinchar una parte del cuerpo. La unidad de pinchado está dispuesta, de manera ventajosa, cerca de la región de detección.

La figura 16 muestra una realización de la presente invención en la que un elemento (1') de perforación de la piel incluye una zona (2') de recogida y un medio (10') de recepción de fluidos que están conectados a través de una bisagra (50). La figura 16a muestra una configuración adecuada para punzar la piel y tomar muestras de fluidos corporales con la zona (2') de recogida. La zona de recogida puede elegirse, por ejemplo, de acuerdo con las realizaciones que se han descrito para las figuras 1 a 4. Cuando se ha tomado una muestra del fluido, se extrae el elemento de perforación de la piel y se pliega de manera que la zona (2') de recogida entra en contacto con una zona (35') de ensayo en el medio de recepción. La medición puede hacerse en esta configuración plegada desde abajo. Sin embargo, también es posible desplegar el dispositivo y medir el color de la parte (51) húmeda en la zona (35') de ensayo desde el lado superior como se representa en la figura 16c.

Como alternativa para plegar un dispositivo de toma de muestras y ensayo integrado de acuerdo con la figura 16, también es posible girar el elemento de perforación de la piel y el medio de recepción de muestras en un plano para que la muestra en el elemento de perforación de la piel entre en contacto con una zona de ensayo.

La figura 17 representa una realización adicional para transferir la muestra desde un elemento (1'') de perforación de la piel a una zona (35'') de ensayo. La figura 17a muestra un elemento de perforación de la piel que ya ha tomado muestras de fluido y se ha retraído en una carcasa. Se proporcionan dos partes (60, 60') que presionan un sello (61) de caucho sobre el elemento de perforación de la piel, de manera que se sella desde un lado una región que contiene un fluido de muestra. La aplicación de una presión mayor aprieta el sello de caucho y el fluido se transfiere desde el elemento de perforación de la piel a la zona (35'') de ensayo que se encuentra debajo. En lugar de o además de transferir fluido por contacto, en esta realización la transferencia de fluido se realiza a través de

accionamiento neumático. En comparación con los dispositivos de acuerdo con, por ejemplo, el documento WO 01/72220, en los que también se emplea accionamiento neumático, en este caso se ha empleado un movimiento relativo del elemento de perforación de la piel y el medio (10'') de recepción de fluidos antes de que tenga lugar el accionamiento neumático. Como se ha descrito anteriormente esto permite separar la parte de punción de la parte de ensayo y, por lo tanto, puede realizarse la esterilización sin destruir el compuesto químico del ensayo.

La figura 17 muestra además que el fluido de muestra se transfiere desde los agujeros en la zona de recogida del elemento de perforación de la piel a las áreas opuestas de la zona de ensayo. El patrón geométrico de los agujeros en la zona de recogida da como resultado un patrón similar en la zona de ensayo. Cuando se emplean compuestos químicos secos convencionales, las áreas húmedas en la zona de ensayo son inicialmente más o menos tan grandes como el diámetro de los agujeros en la zona de recogida y el fluido se mueve verticalmente. Se prefiere evaluar la reacción dependiente del analito desde el lado opuesto a la aplicación de la muestra para separar la transferencia de fluido de los dispositivos ópticos. En consecuencia, se requiere lograr una humectación completa a través del espesor de la zona de ensayo, de manera que reaccione incluso la parte más baja de la zona de ensayo. Por ejemplo, se logra una humectación suficiente si el espesor de la zona de ensayo es menor que la profundidad de los agujeros en la zona de recogida. Preferentemente, el espesor de la zona de recepción de fluidos de la zona de ensayo es de un 10 a un 80% de la profundidad de los agujeros en la zona de recogida. Esto significa que pueden emplearse elementos de perforación de la piel delgados muy pequeños como se hará más evidente mediante el siguiente ejemplo. Hoy en día es muy factible producir compuestos químicos secos que tengan una estructura de recepción de líquidos con un espesor del orden de solo 10 a 50 micrómetros. Para garantizar la humectación adecuada, la profundidad de los agujeros en el elemento de perforación de la piel solo necesita ser del orden de 50 a 500 micrómetros para recoger los volúmenes de fluido suficientes incluso si los agujeros de recogida no están completamente llenos. Esto a su vez significa que pueden emplearse elementos de perforación de la piel de este espesor o ligeramente mayores. Por lo tanto, se prefiere que el elemento de perforación de la piel tenga un espesor inferior a 500, aún más preferentemente inferior a 250 micrómetros. Por lo tanto, los medios de perforación de la piel de la presente invención pueden fabricarse aproximadamente tan delgados como las lancetas actuales que no toman muestras de fluidos. Aunque el volumen de muestra del fluido recogido está solo en el rango de nanolitros, pueden lograrse mediciones fiables debido a la disponibilidad de zonas de ensayo de compuestos químicos secos adecuadamente delgadas.

La figura 18 muestra un elemento de perforación de la piel que tiene dos partes (70, 70') que pueden moverse una en relación con la otra. En la figura 18a las partes (70, 70') están alineadas para formar un canal capilar en el que se recibe la muestra. El dispositivo de llenado (figura 18b) se reorganiza como se muestra en la figura 18c. Las partes se separan en un extremo del canal y, por lo tanto, la muestra se concentra en la región (71) en la que las partes todavía están cercanas entre sí.

La figura 19 muestra un conjunto de medios (83) de recepción de fluidos sellados que se sellan contra el entorno mediante una hoja (88) de sellado (por ejemplo, un laminado de alúmina). El medio (84) de perforación de la piel se localiza en un dispositivo (80) manual. El medio de perforación de la piel que se muestra ya está lleno con la muestra y se mueve hacia el conjunto de medios de recepción de fluidos. El propio elemento de perforación de la piel o, como se representa, una punta (85) separada, puede emplearse para perforar la hoja de sellado. A continuación, la punta del elemento de perforación de la piel se pone en contacto con una zona de ensayo por debajo de la hoja de sellado rota para transferir el fluido de muestra. La medición de la concentración de analitos puede realizarse desde la parte inferior con unos dispositivos (86) ópticos como se muestra esquemáticamente. Para permitir la inspección óptica, la zona de ensayo se localiza en un soporte (87) transparente.

Las características preferidas de la presente invención se enumeran en las reivindicaciones dependientes.

**REIVINDICACIONES**

1. Dispositivo de toma de muestras de fluidos corporales que comprende

5 - un elemento (1, 1', 1'', 4, 14, 24) de perforación de la piel que tiene una zona (2, 2', 9) de recogida para recibir fluidos corporales, en el que al menos una parte de dicha zona de recogida está abierta al entorno y  
 - un medio (10, 10', 10'', 23) de recepción de fluidos que comprende una zona (35, 35', 35'') de ensayo y que está separado de dicha zona de recogida, de manera que el fluido en dicha zona de recogida no entra en  
 10 contacto con el medio de recepción de fluidos durante el llenado del fluido corporal en la zona de recogida, un medio de transporte para hacer que el medio de recepción de fluidos y la zona de recogida entren en contacto uno con otro después de que se ha recibido la muestra de fluido en al menos una parte de la zona de recogida, de manera que la toma de muestras del fluido y el contacto del fluido con el medio de recepción pueden realizarse en diferentes lugares.

15 2. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo está adaptado para someterse a un cambio físico tras su accionamiento con el fin de adoptar un estado de contacto en el que un fluido en dicha zona (2, 2', 9) de recogida entra en contacto con dicho medio (10, 10', 10'', 23) de recepción de fluidos.

20 3. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho dispositivo tiene una parte móvil que puede moverse y al menos una parte de dicha zona (2, 2', 9) de recogida está localizada en dicha parte móvil.

4. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha zona (2, 2', 9) de recogida con el fluido corporal recibido se transfiere por dicho medio de transporte para entrar en contacto con el medio (10, 10', 10'', 23) de recepción de fluidos sin usar el fluido corporal como medio de transporte.

25 5. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la zona de recogida es un canal (9) capilar abierto.

6. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el volumen para recibir el fluido corporal del dispositivo de toma de muestras es de 0,5 µl o menor.

30 7. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el dispositivo comprende además un medio (15) de apriete para exprimir un fluido de muestra procedente de una parte del cuerpo.

35 8. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un medio (12, 13) de contacto que pone en contacto una parte de la zona (2, 2', 9) de recogida del medio de perforación de la piel con el medio (10, 10', 10'', 23) de recepción de fluidos para proporcionar un fluido de muestra a la zona (35, 35', 35'') de ensayo.

40 9. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la zona (2, 2', 9) de recogida es adecuada para recibir la muestra de fluido corporal mientras que al menos una parte de la zona de recogida está en el cuerpo.

10. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho medio de perforación de la piel tiene una parte móvil y dicho medio de contacto aplica una fuerza a dicha parte móvil para mover al menos una parte de la zona de recogida en contacto con el medio de recepción de fluidos.

45 11. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además una unidad de detección para recibir señales procedentes de dicho medio de recepción de fluidos para determinar la presencia y/o concentración de un analito en la muestra de fluido corporal.

50 12 Método para determinar una concentración de analitos en el fluido corporal que comprende las etapas de: proporcionar un dispositivo de toma de muestras de fluidos corporales de acuerdo con la reivindicación 1, recibir el fluido corporal en la zona (2, 2', 9) de recogida del elemento (1, 1', 1'', 4, 14, 24) de perforación de la piel, de manera que en dicha zona de recogida el fluido no entre en contacto con el medio (10, 10', 10'', 23) de recepción de fluidos,  
 poner en contacto la zona de recogida del elemento de perforación de la piel con el medio de recepción de fluidos,  
 55 de manera que el fluido corporal alcance la zona (35, 35', 35'') de ensayo en el medio de recepción de fluidos, recibir señales procedentes de dicha zona de ensayo que son características de una concentración de analitos, procesar dichas señales para determinar la concentración de analitos.

60 13. Método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el elemento (1, 1', 1'', 4, 14, 24) de perforación de la piel se transfiere por el medio de transporte al medio de recepción de fluidos para poner en contacto el medio de perforación de la piel con el medio (10, 10', 10'', 23) de recepción de fluidos.

65 14. Método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el tiempo que el elemento (1, 1', 1'', 4, 14, 24) de perforación de la piel permanece en el cuerpo para recibir la muestra de fluido corporal es menor de 0,5 segundos.

15. Método de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende además pinchar la piel con dicho elemento de perforación de la piel.

5 16. Método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el elemento de perforación de la piel se transfiere automáticamente al medio de recepción de fluidos para poner en contacto el elemento de perforación de la piel con el medio de recepción de fluidos.

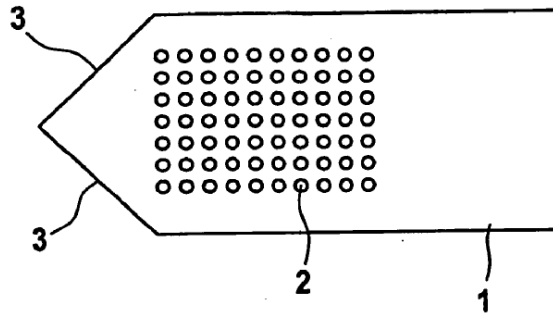


Fig. 1

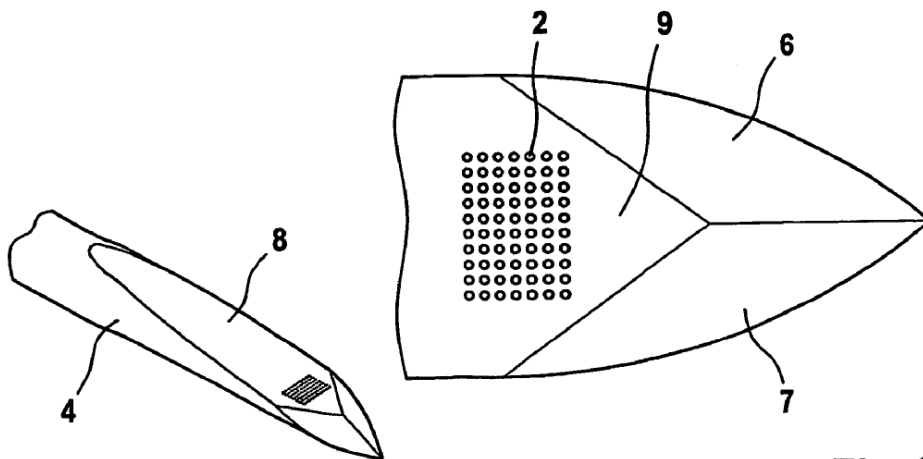
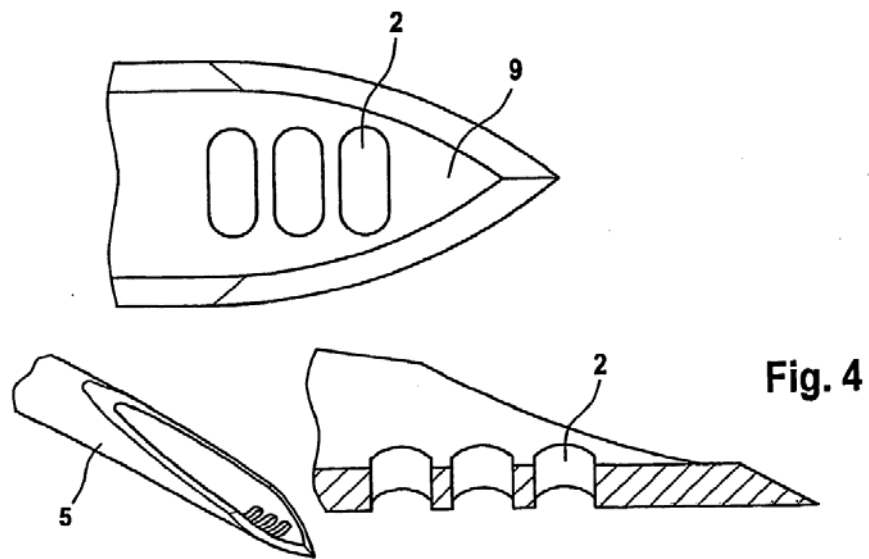
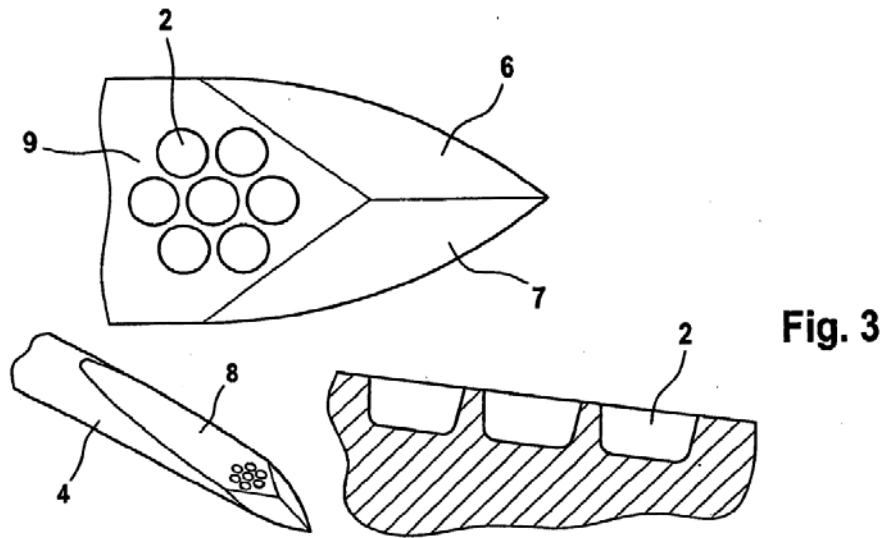


Fig. 2





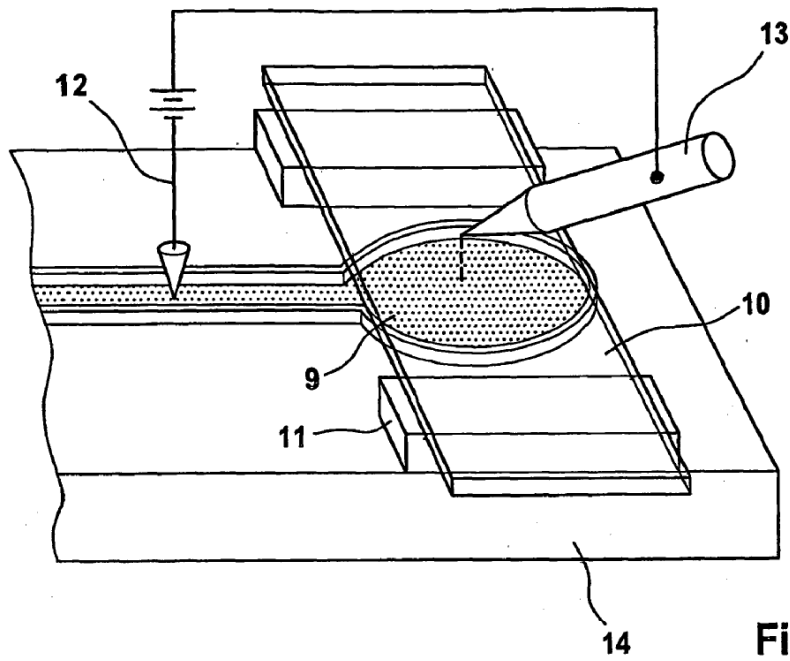


Fig. 5

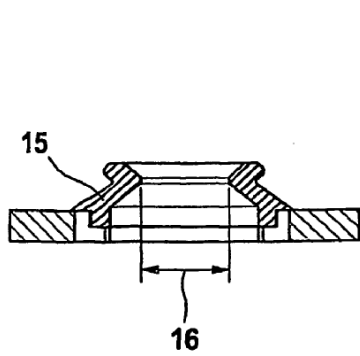


Fig. 6A

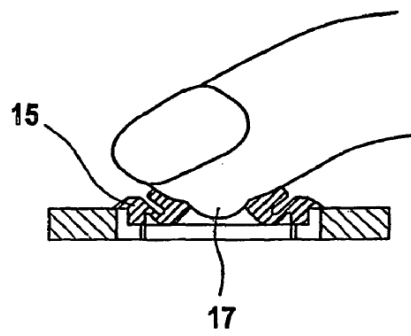


Fig. 6B

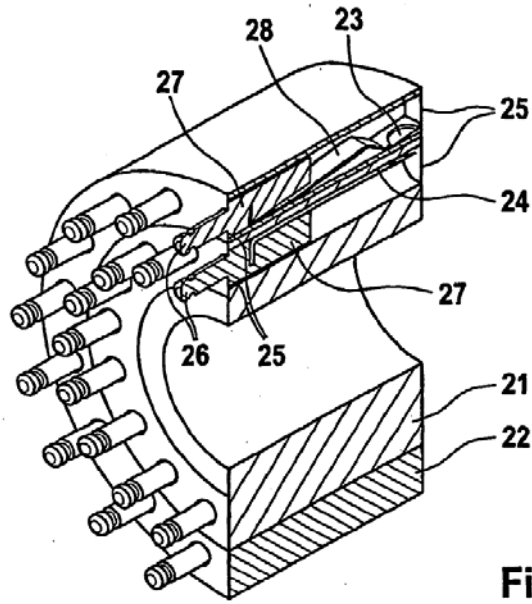


Fig. 7

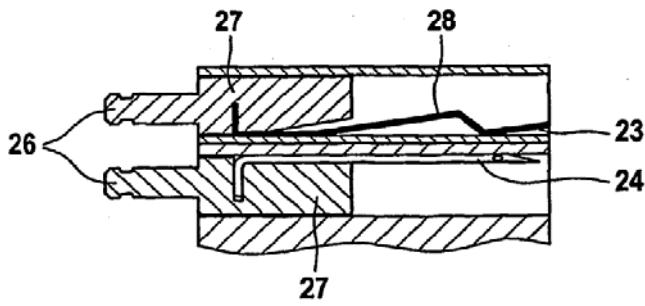


Fig. 8

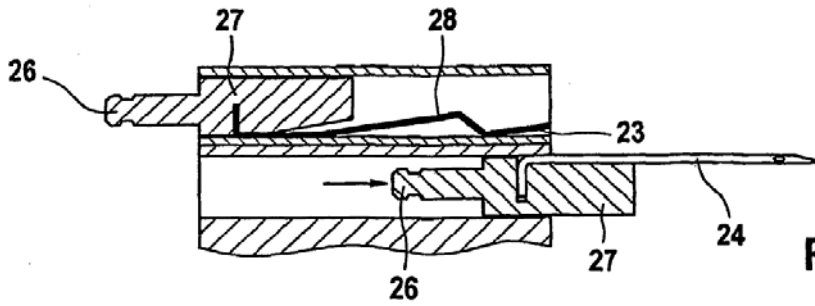


Fig. 9

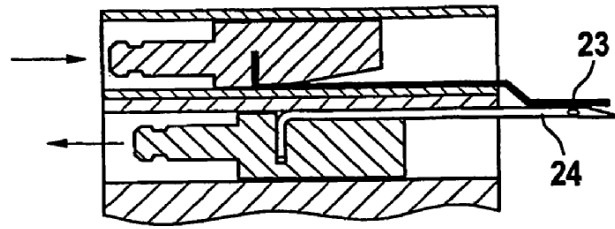


Fig. 10

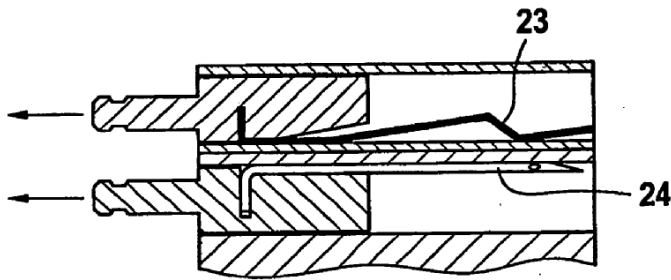


Fig. 11

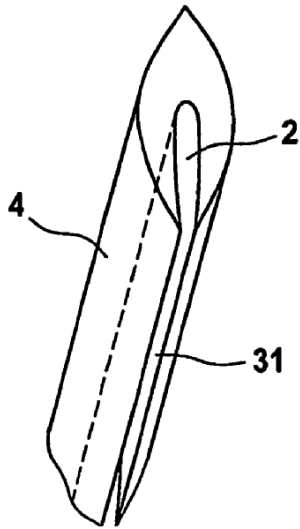


Fig. 12

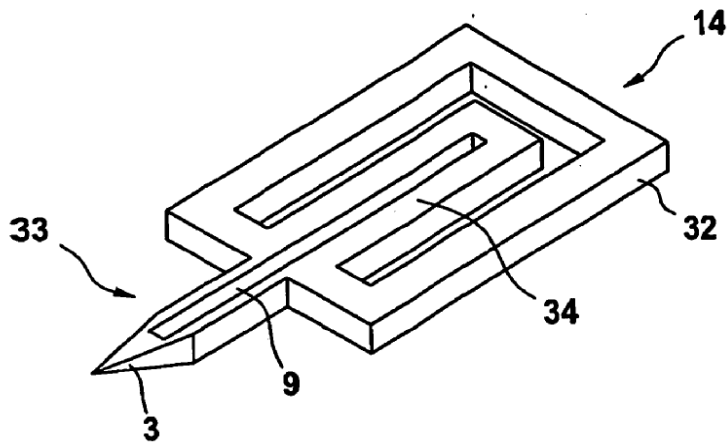


Fig. 13

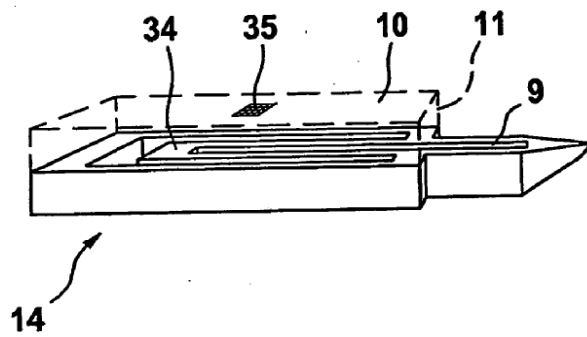


Fig. 14

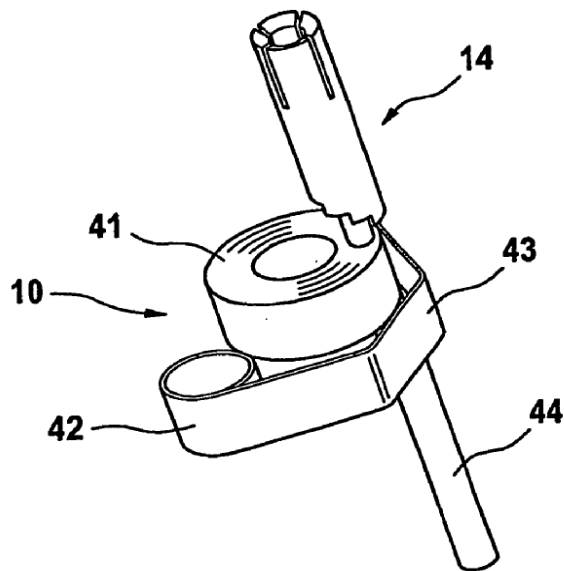
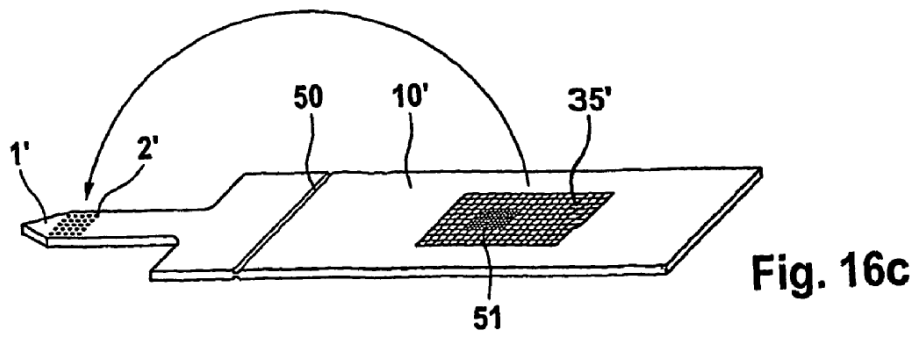
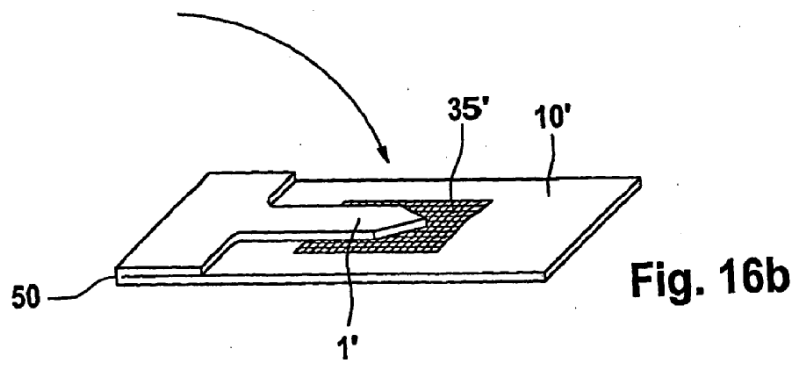
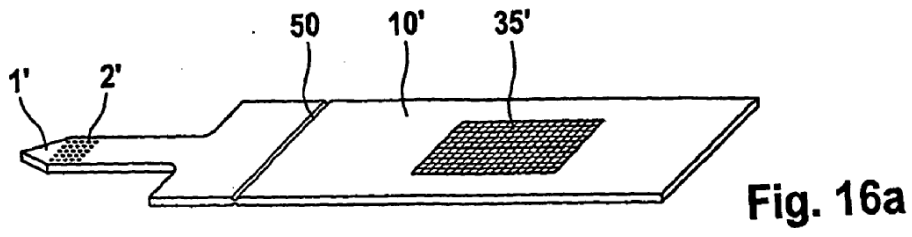


Fig. 15



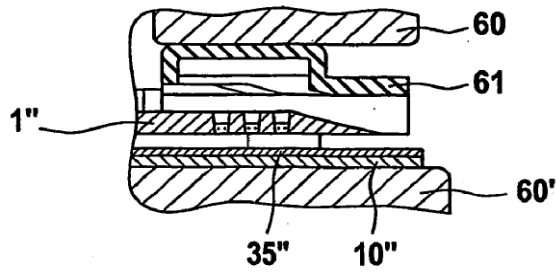


Fig. 17a

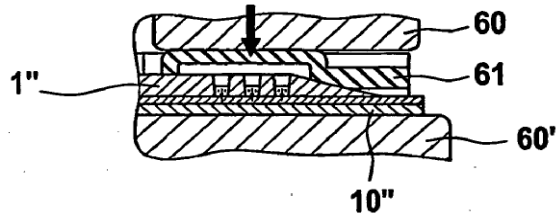


Fig. 17b

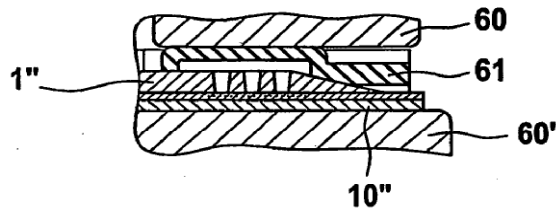


Fig. 17c

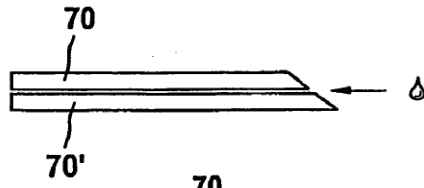


Fig. 18a

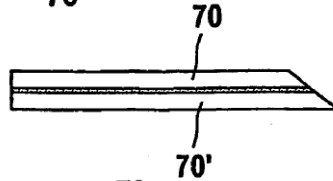


Fig. 18b

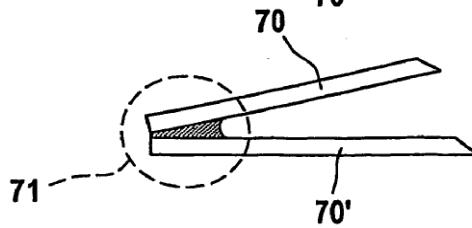
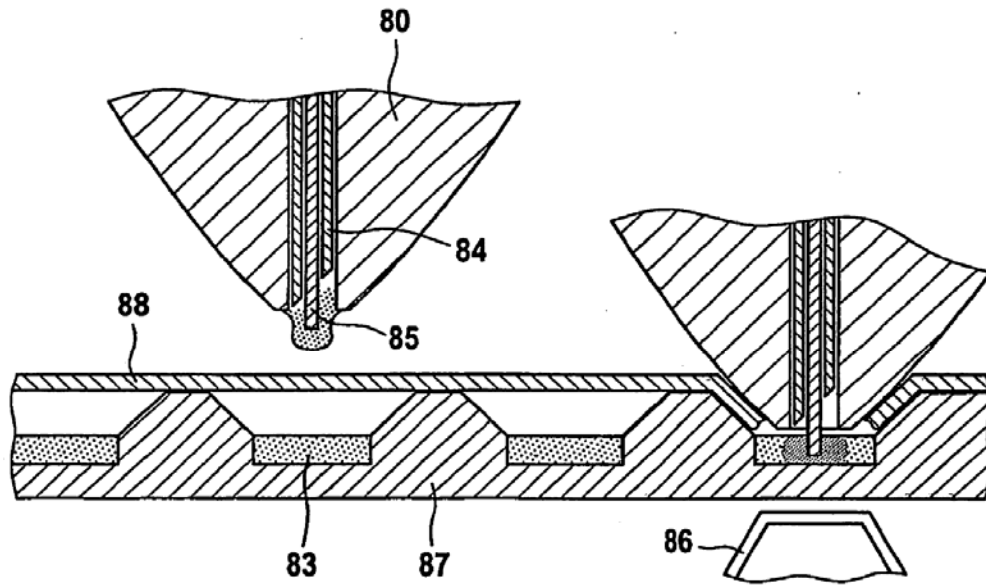


Fig. 18c



**Fig. 19**