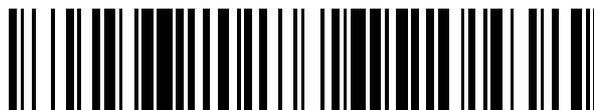


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 680**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/15** (2006.01)

**A61B 5/145** (2006.01)

**A61B 5/1486** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2005 E 13183580 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2705792**

54 Título: **Dispositivo de muestreo de líquidos corporales**

30 Prioridad:

**06.03.2004 EP 04005385**

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

**23.07.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CALASSO, IRIO GIUSEPPE;  
GRISS, PATRICK;  
JAEGLI, RAINER y  
SAROFIM, EMAD**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 541 680 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 muestreo de líquidos corporales

5 La presente invención se refiere al campo de los análisis de líquidos corporales con el fin de realizar un diagnóstico o realizar un seguimiento de la concentración de analitos tales como la concentración de glucosa en sangre.

10 La invención se refiere a un dispositivo o sistema para muestrear cantidades reducidas de líquido corporal. Un dispositivo de muestreo de líquidos corporales puede comprender un elemento de punción de la piel con un camino de líquidos para alojar el líquido corporal dentro del mismo. Por lo menos una parte del camino de líquido se encuentra abierto al medio ambiente. El dispositivo de muestreo comprende además medios receptores de líquido que se encuentran separados del camino de líquidos de manera que el líquido en el camino no entre en contacto con los medios receptores de líquido en un primer estado (separado). El dispositivo o sistema puede llevarse a un segundo estado en el que por lo menos una parte del camino entra en contacto con los medios receptores de líquido de manera que se transfiere líquido. Basándose en señales procedentes de un sensor de los medios receptores de líquido, puede determinarse la concentración de un analito.

20 Los sistemas de muestreo de líquidos corporales ya son conocidos de la técnica anterior, en los que se extrae líquido corporal en un elemento desechable. La recolección y sistemas analíticos son conocidos, por ejemplo, a partir del documento EP nº 0 199 484, que comprende una unidad desechable con un capilar para recoger líquido corporal y para transportar el líquido corporal a un área de detección. Se describe el desarrollo posterior de este concepto en el documento WO nº 97/42888. El dispositivo descrito en dicha patente resulta particularmente adecuado para recoger cantidades relativamente reducidas de líquidos corporales, lo que se consigue principalmente mediante la presión de un anillo sobre el área circundante al sitio de recolección y un movimiento de bombeo. Un sistema de análisis basado en cantidades reducidas de líquido intersticial es conocido a partir de la patente EP nº 0 723 418. Con este fin, se inserta una aguja hueca cerrada muy delgada en la dermis y se transporta líquido intersticial por la aguja hasta una zona de ensayo mediante la aplicación de presión en el área circundante al sitio de punción. Un dispositivo altamente miniaturizado que también utiliza una aguja cerrada para extraer líquido corporal es conocida a partir de la patente US nº 5.801.057. Una ventaja particular de este dispositivo es la aguja extremadamente delgada que puede insertarse en la región del brazo de un paciente sin esencialmente ningún dolor.

35 Mientras que el dispositivo descrito en la patente US nº 5.801.057 ya satisface numerosas necesidades prácticas, se requiere la mejora de algunas características. Un problema general de los dispositivos de muestreo según el documento previamente mencionado es la fabricación de agujas huecas de manera rentable y del tamaño mínimo posible.

40 Con este objetivo, se encuentran contemplados muestreadores de líquido corporal que presentan una estructura de camino abierto de líquidos. Los documentos nº US 2003/0018282 y nº US 2003/0028125 describen ambos dispositivos para perforar la piel que presentan un canal abierto para el muestreo de líquidos corporales que se localiza por lo menos parcialmente en una región de una aguja de punción. El líquido corporal muestreado en la ruta de líquidos se transfiere a una zona de ensayo que se fija al elemento de punción de la piel. En particular, el documento US nº 2003/0028125 describe que el elemento de punción de la piel forma parte integral de una parte de una tira de ensayo. Un documento adicional que contempla un dispositivo similar de muestreo y ensayo con provisión de un área de agrupamiento se describe en el documento US nº 2002/0168290.

50 Los dispositivos de muestreo y ensayo de la técnica anterior describen realizaciones en las que una muestra procedente de un canal capilar se transfiere directamente a una zona de ensayo que se encuentra en contacto con el canal. Al contrario que lo anterior, la presente invención propone dispositivos de muestreo y ensayo de líquidos corporales en los que el camino de líquidos se encuentra en una fase en la que la muestra extraída no se encuentra en contacto de líquidos con una zona de ensayo. Tras extraer la muestra de líquido a un camino de líquidos, por lo menos una parte del camino de líquidos se pone en contacto con medios receptores de líquidos que reciben el líquido procedente del camino. Los medios receptores de líquido pueden ser una zona de ensayo o pueden ser una zona que transporta muestra a una zona de ensayo. Por lo tanto, la humectación de la zona de ensayo puede iniciarse de una manera controlada mediante la etapa de contacto. Esta activación de la humectación de la zona de ensayo presenta la ventaja de que puede controlarse el tiempo de reacción (es decir, el tiempo entre el contacto de una química de ensayo con el líquido de muestra y la lectura de los resultados de ensayo), lo que conduce a una precisión más elevada de la determinación del analito. Una ventaja adicional en comparación con los dispositivos de muestreo de la técnica anterior es que el muestreo de líquido y la puesta en contacto del dispositivo de muestreo con una zona de ensayo pueden llevarse a cabo en diferentes sitios. Por ejemplo, el muestreo de líquido puede llevarse a cabo en el extremo frontal de un aparato manual, mientras que el contacto con una zona de ensayo puede llevarse a cabo en el interior del aparato. Debido a esta función transportadora del elemento de punción de la piel, puede desplazarse la óptica u otros medios de evaluación al interior de una carcasa, lo que resulta ventajoso en vista del espacio limitado en el extremo frontal. Una ventaja adicional de la puesta en contacto de la zona de ensayo o de los medios receptores de líquido con muestra ya presente en el camino de líquido es que el contacto puede

llevarse a cabo con una parte del camino de líquido que no contiene el primer líquido que sale del cuerpo. De esta manera pueden evitarse o reducirse las influencias del plasma y de sustancias de la superficie corporal.

5 Además, la separación física de la zona de ensayo respecto de la sangre durante la etapa de muestreo evita que los compuestos de ensayo difundan hacia el interior del cuerpo humano durante el muestreo.

Por lo tanto, la presente invención presenta ventajas significativas respecto a los dispositivos de muestreo de líquidos de la técnica anterior.

10 Un campo de aplicación particular de los sistemas y dispositivos para la extracción de cantidades reducidas de líquidos corporales es la denominada monitorización por puntos, en la que la concentración de analitos particulares presentes en los líquidos corporales se determinan en un tiempo particular. Dichas mediciones pueden llevarse a cabo repetidamente a intervalos de tiempo con el fin de monitorizar un cambio en la concentración de analito. Dicho análisis utilizando elementos de ensayo desechables ha demostrado ser particularmente ventajoso, especialmente en el campo en la medición del azúcar en sangre por los diabéticos. En el caso de que se encuentren valores de azúcar en sangre excesivamente altos (hiperglucemia) en un diabético durante un periodo de tiempo, ello puede conducir a daños a largo plazo graves, tales como ceguera y gangrena. Por otra parte, en el caso de que el diabético entre en un estado de hipoglucemia debido a que, por ejemplo, se ha inyectado una dosis excesiva de insulina, ello puede ser letal en caso de que el diabético caiga en un denominado choque hipoglucémico. Un control periódico del nivel de azúcar en sangre permite al diabético evitar los estados hiperglucémicos e hipoglucémicos y también a aprender cómo coordinar sus hábitos de alimentación, actividad corporal y medicación de insulina. Además de mejorar y mantener la salud del diabético, la monitorización periódica del azúcar en sangre globalmente también presenta considerables ventajas económicas ya que pueden evitarse los elevados costes de las enfermedades secundarias. Los motivos para prevenir una utilización más generalidad y consecuente de la monitorización del azúcar en sangre son principalmente el dolor causado por la recolección requerida de líquidos corporales y las múltiples etapas de manipulación de los sistemas actualmente en el mercado. Con los sistemas utilizados actualmente, el diabético o el personal médico debe obtener en primer lugar una gota de sangre que habitualmente se obtiene de la yema del dedo. Pueden utilizarse los denominados dispositivos de lanceta para reducir el dolor. Un dispositivo de lanceta debe en primer lugar cargarse con una lanceta, tensionarse, situarse sobre la superficie corporal y activarse. Tras el procedimiento de punción con lanceta, el usuario debe presionar la yema para extraer una gota de sangre de la herida de punción. Antes de este procedimiento, el diabético ya debe haber introducido una tira de ensayo en un instrumento de medición de azúcar en sangre y haberlo activado. Ahora puede aplicarse la gota de sangre a la tira de ensayo y tras, por ejemplo, 10 segundos, se dispone de una medición del azúcar en sangre. Finalmente, el usuario debe desechar la lanceta y tira de ensayo utilizadas. La presente invención permite simplificar en gran medida el procedimiento de medición del azúcar en sangre.

La simplificación se consigue utilizando un elemento de punción que recibe líquido corporal en un camino de líquidos y seguidamente este líquido puede ponerse en contacto automáticamente con medios receptores de líquido, incluyendo una zona de ensayo. Una simplificación del ensayo del azúcar en sangre no sólo resulta ventajosa para los usuarios actuales sino que se espera que también presente el efecto de que más personas que sufren diabetes sometan a ensayo su concentración de glucosa en sangre de manera periódica.

Un dispositivo y sistema de muestreo según la presente invención sirve para extraer cantidades reducidas de líquido corporal. En este contexto, se entiende que los líquidos corporales en este contexto son sangre, líquido intersticial y mezclas de dichos líquidos corporales. Mientras que en los sistemas convencionales de recolección de sangre, ésta habitualmente se lleva a cabo en la yema de un dedo, el sistema de recolección según la invención también puede utilizarse para extraer sangre de sitios alternativos del cuerpo, tales como el antebrazo y la palma de la mano.

Un elemento de punción de la piel para extraer cantidades reducidas de líquido corporal según la presente invención presenta una parte sobresaliente con un extremo afilado para puncionar la piel. Dentro de un por lo menos una región de la parte sobresaliente se encuentra situado un camino de líquidos que presenta una actividad capilar para transportar líquido corporal. Por lo menos una parte de la estructura capilar, preferentemente el capilar completo, se encuentra abierto al exterior a lo largo de su extensión. Se entiende estructura capilar dentro del alcance de la invención a un cuerpo que transporta líquido corporal como resultado de fuerzas capilares hacia el extremo proximal de la estructura capilar al poner en contacto el área distal con el líquido corporal. Con respecto a esta función, la estructura capilar según la invención es similar a las estructuras de aguja abierta descritas en los documentos US nº 2003/0018282 y nº 2003/0028125. Sin embargo, una importante diferencia es que estos documentos describen microagujas en las que el canal capilar se encuentra establemente en contacto de líquidos con una zona de ensayo de manera que el líquido corporal recibido en el canal capilar se aplica directamente en la zona de ensayo y por lo tanto iniciar una reacción.

La extensión longitudinal del elemento de punción de la piel se extiende desde un extremo proximal que proporciona un área de soporte a un extremo distal que presenta una parte sobresaliente destinada a ser insertada en la piel. Las agujas huecas de la técnica anterior presentan una abertura en su extremo distal por la que puede entrar líquido corporal y el camino de líquidos en ese momento cambia a un canal cerrado o cámara en la que se encuentra

situada la zona de ensayo. En contraste, la estructura capilar según la presente invención preferentemente se encuentra abierta al exterior en su extensión longitudinal completa y el camino de líquidos no se encuentra cerrado por una zona de ensayo.

5 Pueden fabricarse capilares abiertos mediante métodos fotolitográficos tales como los descritos en el documento US nº 5.801.057 y que son conocidos del campo de la tecnología de semiconductores. También resulta posible proporcionar canales, surcos, etc., que se encuentran abiertos al exterior en agujas sólidas mediante mecanizado, grabado y similares. Dichas depresiones que suministran al canal capilar pueden conducir desde la punta, o por lo menos desde una región contigua a la punta, del elemento de punción de la piel hasta una región receptora proximal  
10 que es conectable a un dispositivo receptor. Las depresiones o capilares no es necesario que corran en línea recta, sino que también pueden disponerse, por ejemplo, en espirales, meandros, etc. Además, los capilares pueden disponerse en una red con bifurcaciones, capilares divididos, etc. La sección transversal de los capilares puede ser, por ejemplo, en forma de V, semicircular o también rectangular.

15 Dichos canales preferentemente se generan mediante procedimientos de grabado tales como el mecanizado fotoquímico (MFQ). El MFQ es el mecanizado de estructuras químicas sin calentamiento o mecanizado mecánico del material de partida. El MFQ se basa en procedimientos de transferencia de patrones ópticos y de grabado. Es conocido como una tecnología de micromecanizado.

20 Los materiales de partida son láminas metálicas. Existe un amplio abanico de diferentes materiales entre los que elegir, desde el acero médico hasta el aluminio y el invar. En el caso del acero, se encuentra disponible la mayoría de tipos médicos estándares. En comparación con el silicio, el vidrio o el cuarzo, el coste del material acero en bruto es mucho menor.

25 El MFQ es un método de fabricación basado en la fotolitografía, es decir, el contorno de una estructura que debe mecanizarse se transfiere ópticamente. Se aplica un polímero fotosensible sobre la lámina metálica en forma de película. El polímero se denomina capa fotorresistente y existe en dos tipos:

1. capa fotorresistente seca (capa laminada sobre el sustrato),
2. capa fotorresistente húmeda (líquido extendido y curvado sobre el sustrato).

30 Tras la iluminación selectiva de la capa fotorresistente a través de una máscara de rendija, la capa fotorresistente puede retirarse selectivamente del sustrato (lo que con frecuencia se denomina creación de patrones).

35 Al exponer el sustrato con patrón a solución acuosa (por ejemplo cloruro de hierro (III) para el acero) que reacciona con el material de sustrato, se elimina selectivamente el material de las áreas en las que no queda capa fotorresistente (lo que se denomina "grabado"). Existen dos principios principales de cómo puede ponerse en contacto la solución con el sustrato:

1. sumergiendo el sustrato en un baño de grabador,
2. pulverizando el grabador sobre el sustrato.

40 La etapa de grabado es por naturaleza generalmente isotrópica, es decir, la velocidad de grabado es aproximadamente igual en todas las direcciones. La isotropía puede verse influida por un gran número de parámetros durante la fotolitografía y durante el grado, de esta manera resulta posible controlar el perfil de grabado dentro de determinados límites.

45 El grabado por pulverización ofrece una mayor flexibilidad en el control de las velocidades y perfiles de grabado en comparación con el grabado por inmersión.

50 En la mayoría de casos resulta imperativo que la capa fotorresistente se retire del sustrato para obtener los dispositivos de muestreo. La retirada de la capa fotorresistente normalmente es un procedimiento húmedo.

Además de los métodos ya mencionados para incorporar canales capilares en las superficies, también resulta posible generar los canales capilares mediante el ensamblaje de cuerpos de manera que se creen huecos capilares. De esta manera, resulta posible, por ejemplo, sujetar entre sí dos o más agujas sólidas, por ejemplo mediante soldadura, de manera que las áreas de contacto de las agujas sólidas formen canales capilares. De una manera correspondiente, también resulta posible trenzar cables en forma de un cordón de alambre de manera que se formen numerosas áreas de contacto que generan los canales capilares. Pueden crearse elementos de punción de la piel adicionales con caminos de líquidos mediante la aplicación de una o más capas de materiales (por ejemplo películas laminadas) sobre una aguja plana de manera que se cree un hueco capilar entre las capas o se cree en una de  
60 dichas capas.

Los canales capilares que proporcionan el camino de líquidos típicamente presentan una profundidad mayor que la anchura. La proporción de profundidad a anchura (denominada generalmente proporción de aspecto) preferentemente es de entre 0,3 y 3. La sección transversal del canal capilar típicamente es superior a  $2.500 \mu\text{m}^2$  e inferior a  $1 \text{ mm}^2$ . Preferentemente, el canal capilar presenta una anchura comprendida en el intervalo de entre 50 y

450 micrómetros, más preferentemente de aproximadamente 200 micrómetros. Tal como ya se ha indicado anteriormente, resulta ventajoso que los canales capilares se encuentren abiertos al exterior, de manera que puedan alojar líquido corporal al insertar la estructura capilar en el cuerpo. Con el fin de conseguir una buena recepción de líquido corporal, el área de la estructura capilar que se encuentra abierta al exterior debe presentar una longitud de 0,5 mm o superior.

La forma del elemento de punción de la piel resulta relativamente no crucial. Puede presentar, por ejemplo, la forma de un cubo pequeño. Habitualmente no resultan necesarias medidas especiales para montar el elemento de punción de la piel en una unidad de accionamiento, aunque resulta preferente una región receptora situada en el extremo proximal del elemento de punción de la piel. Ventajosamente, el área receptora se conforma incorporada con las demás regiones del elemento de punción de la piel. Pueden utilizarse diseños de elementos de punción que son conocidos para lancetas desechables de sistemas de muestreo de sangre convencionales. Por ejemplo, la región receptora puede presentar ahusamientos en los que se acoplan elementos de muelle de un soporte de una unidad de accionamiento con el fin de sujetar el elemento de punción. El elemento de punción ventajosamente se sitúa dentro de un soporte de una manera en que (por ejemplo mediante presión del extremo del elemento de punción opuesto a la punta contra un tope) permita un buen control de la profundidad de punción. Ver, por ejemplo, el documento nº EP B 0 565 970 con respecto a dicho soporte y la interacción entre el soporte y la unidad de lanceta desechable.

El dispositivo de muestreo de líquidos corporales además del elemento de punción de la piel presenta medios receptores de líquido que se encuentran espacialmente separados del camino de líquidos del elemento de punción de la piel de manera que el líquido en dicho camino no entre en contacto con los medios receptores de líquido durante el llenado. Sin embargo, los medios receptores de líquido y el camino se ponen en contacto entre sí tras la recepción de la muestra líquida en por lo menos una parte del camino de líquidos y en el caso de que se desee el inicio de la reacción analítica.

La separación espacial entre el elemento de punción de la piel y los medios receptores de líquido permite realizaciones en las que se utilizan los elementos de punción de la piel como transportador para llevar líquido muestreado hasta medios receptores de líquido. Ello resulta particularmente ventajoso en el caso de que el muestreo de líquidos se realice en un área espacialmente restringida (por ejemplo el extremo frontal del aparato) y los medios receptores de líquido no se ajusten bien en este espacio limitado. Lo último en particular es el caso para medios receptores de líquido fijados a una cinta, tal como se describe en, por ejemplo, la solicitud de patente europea nº 202 6242.4, en la patente US nº 4.218.421 y en la patente EP nº 0 299 517. La función de transporte permite un procedimiento de ensayo con las etapas siguientes:

- punción de la piel con el elemento de punción de la piel,
- muestreo de líquido corporal con el elemento de punción de la piel,
- transportar el líquido corporal muestreado con el elemento de punción de la piel hasta medios receptores de líquido,
- poner en contacto los medios receptores de líquido con el líquido corporal en el elemento de punción de la piel,
- detectar un cambio de los medios receptores de líquido que se relaciona con la concentración de un analito.

En el caso de que se utilice un cartucho con medios receptores de líquido, adicionalmente pueden seguirse las etapas de exponer medios específicos receptores de líquido de los medios receptores de líquido almacenado para que entren en contacto con el elemento de punción de la piel cargado con líquido de muestra. Tras la evaluación de los medios específicos receptores de líquido, pueden exponerse medios receptores de líquido adicionales para entrar en contacto con líquido de muestra en un elemento de punción de la piel.

Por lo tanto, un sistema según el concepto de transportador anteriormente indicado presenta uno o más elementos de punción de la piel, un activador para activar que un elemento de punción de la piel punce la piel, y medios transportadores para transportar los medios de punción de la piel hasta el contacto con medios receptores de líquido. El activador para la punción y los medios de transporte pueden utilizarse en la misma unidad de accionamiento. Además, el sistema puede comprender una unidad de almacenamiento para múltiples medios receptores de líquido. El sistema puede comprender además una unidad de exposición para exponer sucesivamente medios receptores de líquido para la recepción de líquido.

Los medios receptores de líquido son una estructura que puede alojar líquido procedente de un camino de líquidos del elemento de punción de la piel. Esta recepción de líquidos puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante un potencial eléctrico aplicado entre líquido en el camino de líquidos y los medios receptores de líquido. Sin embargo, preferentemente los medios receptores de líquido presentan una capilaridad más elevada que el camino de líquidos del elemento de punción de la piel, de manera que durante el contacto se recibe líquido automáticamente. En este aspecto los medios receptores de líquido pueden realizarse de una lana o material tejido que presenta una elevada capilaridad y es hidrofílico (por lo menos en áreas para la incorporación de líquidos). Los medios receptores de líquido pueden presentar una región particular que comprende dicho material de elevada capilaridad o el área completa de los medios receptores de líquido puede actuar como medio receptor de líquido procedente del canal de

líquidos. Los medios receptores de líquido pueden ser una zona de ensayo por sí mismos, que pueden cubrirse con un tejido o material tejido, o los medios receptores de líquido pueden ser más complejos y permitir el preprocesamiento del líquido de muestra y/o el transporte de líquido hasta una zona detectora/de ensayo. El preprocesamiento puede comprender la filtración de muestra líquida y/o la mezcla con reactivos.

5 Los medios receptores de líquido comprenden una zona de ensayo con por lo menos una capa de reacción que contiene un reactivo para detectar un analito.

10 El reactivo experimenta un cambio detectable debido a la reacción con el analito que debe detectarse. Los reactivos típicos para detectar glucosa se basan, por ejemplo, en la glucosa oxidasa conjuntamente con un sistema redox cromogénico. Son bien conocidos de la técnica anterior los reactivos para la evaluación óptica que forman un color con la glucosa a partir del líquido corporal. Además, también se conocen reactivos del campo de las tiras de ensayo de azúcar en sangre que permiten la detección electroquímica de analitos. Las mezclas de reactivos que se utilizan habitualmente se encuentran en un estado sólido y, debido a sus constituyentes (por ejemplo óxido de aluminio, Kieselguhr y similares), presentan una capilaridad tan elevada que pueden incorporar líquido corporal a partir del canal capilar. Debido a que estos sistemas de detección son bien conocidos de la técnica anterior, no se describen en mayor detalle en la presente memoria; ver las patentes nº US 5.762.770 y nº EP 1897493 para más detalles.

15 El sistema de recolección de líquidos corporales según la presente invención además presenta una unidad de accionamiento que, al ser activada, desplaza el elemento de punción de la piel desde una primera hasta una segunda posición, de manera que lleva a cabo un movimiento de punción con lanceta. Las unidades de accionamiento adecuadas son bien conocidas del campo de los sistemas de muestreo de sangre. Puede contener, por ejemplo, un muelle fijado por el usuario y que al ser liberado acciona el elemento de punción de la piel. Una unidad de accionamiento particularmente ventajosa se describe en el documento EP nº B 0 565 970.

20 Los sistemas/dispositivos para el análisis de líquidos corporales comprenden una unidad de detección. En el caso de que se utilice una zona detectora/de ensayo que contiene reactivo que cambia de color o forma un color en el caso de que se halle presente un analito, el sistema puede presentar una unidad de detección óptica que comprende una fuente de luz y un detector para detectar la luz transmitida o reflejada. En el caso de que se utilice la detección electroquímica, el sistema presenta electrodos que entran en contacto con la zona de ensayo o los medios receptores de líquido. Para la evaluación de las señales en bruto, el sistema puede presentar dispositivos electrónicos conocidos de la técnica anterior con el fin de determinar la concentración de analito mediante la medición, por ejemplo, de la denominada corriente de Cottrell (ver, por ejemplo, la patente US nº 36.268).

25 Con el elemento de punción de la piel según la presente invención puede extraerse líquido corporal al insertar en la piel la parte sobresaliente (es decir, la muestra se extrae directamente del cuerpo y/o del líquido corporal que emerge de la superficie corporal) o puede retraerse la parte sobresaliente del cuerpo tras puncionar y extraer líquido corporal que emerge sobre la superficie corporal. Una extracción parcial en la que la parte sobresaliente permanece en el cuerpo pero en canal de punción con lanceta en la piel se encuentra abierto a la recolección de líquido corporal resulta especialmente adecuado para el muestreo del brazo. Ello se debe al hecho de que las incisiones pequeñas en el brazo cierran muy rápidamente, de manera que tras la punción no emerge líquido o sólo emerge una cantidad muy reducida de líquido. Por otra parte, la sensibilidad al dolor es mucho menos acusada en el brazo que en, por ejemplo, un dedo y, de esta manera, cuando la parte sobresaliente permanece dentro de l cuerpo, no se percibe como doloroso. Tal como se ha indicado anteriormente, una ventaja de una estructura capilar que se encuentra abierta al exterior es que el líquido puede extraerse por el canal de líquido abierto, mientras que el área para extraer líquidos con agujas huecas se encuentra limitado por el extremo frontal de la aguja. Lo último resulta particularmente desventajoso en el caso de que la abertura de la aguja resulte sellada por tejido (debido a una parte de tejido aplastada) durante el procedimiento de punción, de manera que no pueda extraerse líquido o sólo una cantidad inadecuada.

30 Además, un procedimiento de extracción puede llevarse a cabo con el dispositivo de muestreo según la invención que es una combinación de los procedimientos anteriormente indicados. En este procedimiento combinado, la punción se lleva a cabo en primer lugar, la parte sobresaliente se retrae sobre una parte del camino de punción y se deja en esa posición durante un periodo de recolección de unos cuantos segundos. Una ventaja de este procedimiento es que la retracción de la parte sobresaliente expone una parte del canal de punción con lanceta de manera que se recolecta líquido corporal dentro del mismo y a partir del mismo puede entrar en el camino de líquidos del elemento de punción de la piel. Además, este procedimiento de extracción presenta la ventaja de que la sangre sobre la superficie de la piel puede ser absorbida por el canal abierto. Según las circunstancias, incluso puede ser posible eliminar la sangre residual prácticamente por completo de manera que el usuario no vea nada de sangre.

35 Un factor decisivo adicional que resulta importante para una extracción eficiente de líquido corporal en el camino de líquidos es la humectabilidad del canal capilar. En el caso de que se utilicen estructuras capilares realizadas en silicio, éstas habitualmente son adecuadamente humectables gracias a una capa de óxido de silicio sobre la superficie. En el caso de que se utilicen metales para la estructura capilar, éstas con frecuencia resultan

relativamente difíciles de humectar. Lo anterior puede contrarrestarse con varias medidas diferentes, tales como la silicación de la superficie. La humectabilidad habitualmente resulta adecuada en el caso de que el líquido en los capilares presente un menisco cóncavo, que es el caso en que el ángulo de humectación es inferior a  $90^\circ$ .

5 Las realizaciones se describen en mayor detalle haciendo referencia a las figuras, en las que:

- la fig.1 muestra esquemáticamente una primera realización de la invención con un camino de líquidos desplazable en una vista en perspectiva,
- la fig.2 muestra una realización adicional con medios receptores de líquido desplazables,
- 10 la fig.3 muestra una realización adicional que corta a través de elementos de punción y zonas de ensayo,
- la fig.4 ilustra el concepto e inducción eléctrica por un contacto con líquido de muestra,
- la fig.5 ilustra un diseño para proporcionar un elemento de punción de la piel y una zona de ensayo en una disposición espacial separada,
- la fig.6 muestra esquemáticamente una forma mejorada del canal capilar,
- 15 la fig.7 muestra un elemento de punción de la piel que presenta regiones con diferente sección transversal,
- la fig.8 muestra esquemáticamente una sección de una realización para la inducción magnética por contacto de un líquido,
- las figs.9 y 10 muestran esquemáticamente secciones de una realización con elementos ópticamente correspondientes,
- 20 las figs.11 a 14 muestran vistas superiores de diseños de canal para la descarga adicional de líquido.

La figura 1 muestra un elemento de punción de la piel (10) que presenta un camino de líquidos (11) que corre en una parte alargada (12, 13) del elemento de punción de la piel. Esta parte se encuentra conectada con un soporte (14) en forma de marco. La parte alargada presenta una parte sobresaliente (12) que sobresale de la parte de soporte (14). En el extremo frontal de la parte sobresaliente se encuentra situada una punta afilada (15). La punta afilada (15) permite la penetración de la superficie de la piel durante la punción con el elemento de punción de la piel. El camino de líquidos (11) se inicia en la región del extremo frontal de la parte sobresaliente y se extiende en una parte desplazable (13) que se encuentra situada en el marco de soporte (14). El camino de líquidos es un canal capilar abierto que permite que el líquido corporal en contacto con el canal en la región de la parte sobresaliente se desplaza al interior de la parte desplazable (13) por capilaridad. Tal como se ilustra en la figura 1A, la parte sobresaliente, la parte desplazable y la parte de marco del elemento de punción de la piel están formados integralmente. El elemento de punción de la piel (10) puede realizarse mediante procedimiento de grabado. Tal como es bien conocido de los procedimientos de fabricación en silicio, puede grabarse una oblea de material de silicio con el fin de proporcionar dispositivos que comprenden puntas y canales capilares. Sin embargo, para la producción industrial, resulta ventajoso producir los elementos de punción de la piel mediante grabado de placas delgadas de metal. Resulta particularmente ventajoso que la punta afilada (15) de la parte sobresaliente (12) también pueda conformarse durante el procedimiento de grabado, de manera que se eviten etapas de mecanización separadas.

40 Tal como puede observarse en la figura 1A, no existe ningún reactivo o detector en contacto con el canal de líquido que reciba líquido corporal inmediatamente después de llenar el canal con líquido de muestra. La presente invención, al contrario de lo anterior, propone localizar una zona de ensayo o detector separadamente en medios receptores de líquido.

45 La figura 1B muestra el elemento de punción de la piel (10) de la figura 1A conjuntamente con medios receptores de líquido que incluyen una zona de ensayo. Los medios receptores de líquido (40) se muestran esquemáticamente. Los medios receptores de líquido (40) se encuentran situados en la cara superior del elemento de punción de la piel, lado en que el canal de líquido (11) se encuentra abierto al medio ambiente. Sin embargo, los medios receptores de líquido (40) inicialmente se dispone separado del camino de líquido (11), de manera que la muestra líquida en el camino de líquido no entra en contacto con los medios receptores de líquido. Por lo tanto, no se produce transferencia de líquido entre el camino de líquido y los medios receptores de líquido con esta geometría del dispositivo de muestreo de líquidos. En la realización ilustrada, los medios receptores de líquido consisten esencialmente de una estructura de soporte (41) que proporciona la orientación y espaciado correctos de los medios receptores de líquido respecto al elemento de punción de la piel y la zona de ensayo (45). En la realización ilustrada, 55 la zona de ensayo es una reacción de reactivo que produce una señal óptica basada en la concentración del analito en el líquido corporal. Debido a la incorporación de materiales porosos tales como, por ejemplo, Kieselguhr o dióxido de titanio, la reacción de reactivo ya presenta una elevada capilaridad que succiona líquido del canal capilar (11). La reacción de activo se aplica en una superficie portadora. Tal como se muestra en la fig. 1B, inicialmente el camino de líquido y la zona de ensayo (45) se encuentran separados de manera que el líquido corporal en el canal capilar (11) no se transfiera a la zona de ensayo (45). Tras la recepción de líquido en el camino de líquido y el llenado de la sección desplazable (13), se induce el dispositivo de muestreo de líquidos corporales para la medición. Mediante el accionamiento mecánico, la sección desplazable (13) puede doblarse en la dirección del detector (45) de manera que el líquido corporal situado en el camino de líquidos entra en contacto con la zona de ensayo y humecta el reactivo. Este modo de puesta en contacto del detector con líquido de muestra presenta varias ventajas respecto a 65 los dispositivos de la técnica anterior.

Una primera ventaja respecto a la técnica anterior es que la medición puede iniciarse en un punto temporal específico. Esto significa que el tiempo entre la humectación de la zona de ensayo y la medición de la señal final pueden seleccionarse a voluntad. Sin embargo, el periodo de tiempo es más corto que el tiempo de secado de la sangre en el capilar. El conocimiento o control del tiempo de reacción mejora la precisión de la medición. Además, puede medirse una señal directamente después de la humectación, lo que permite monitorizar la cinética de la reacción. La evaluación de estas señales tempranas también puede utilizarse para medir la precisión del resultado medido. Una ventaja adicional puede observarse en la figura 1B. Al entrar en contacto la sección desplazable (13) con la zona de ensayo (45), entra en contacto con una sección intermedia del canal de líquidos (11) pero no con la sección terminal. El líquido contaminado por la superficie de la piel o que contiene líquido intersticial (LI) entra en el capilar en primer lugar y, por lo tanto, se encuentra en el interior antes de llenar la parte terminal del capilar. El líquido en esta parte terminal no entra en contacto con los medios receptores de líquido, por lo tanto la parte terminal se denomina región de descarga. Por lo tanto, la parte intermedia del canal contiene líquido prácticamente no contaminado y sin IF. Debido a que el líquido de esta región se transfiere a los medios receptores de líquido y por lo tanto debe ser accesible, esta región se denomina región de acceso. Este concepto de transporte de líquido desde el capilar a los medios receptores de líquido sirve para excluir alteraciones de la medición debidas a plasma o sustancias procedentes de la superficie de la piel. Se infiere que la contaminación por sustancias procedentes de la superficie de la piel debe evitarse en lo posible, en particular en el caso de que las cantidades de muestra para el análisis sean reducidas (por ejemplo inferiores a 1 microlitro). Para el líquido intersticial es conocido que este líquido corporal normalmente no muestra la concentración actual de la glucosa en sangre, sino que muestra la concentración de hace 5 a 30 minutos. Ello se debe al retraso temporal producido por el intercambio entre el compartimiento sanguíneo y el comportamiento de líquido intersticial.

Debe entenderse que este concepto de evitar el contacto de los medios receptores de líquido con líquido (contaminado) que se recibe en primer lugar en el canal puede aplicarse a varios diseños de dispositivo diferentes y que no se encuentra restringido a los dispositivos de muestreo que presentan un elemento de punción de la piel. Lo anterior se refiere a un método de muestreo de líquido que comprende las etapas de:

- introducir líquido en una región de introducción de una estructura de soporte que presenta un canal dentro de la misma, llenando dicho líquido una región de acceso de la estructura de soporte que resulta accesible desde áreas circundantes y presentando el canal una región de descarga situada después de la región de acceso,
- poner en contacto medios receptores de líquido con líquido situado en la región de acceso para la recepción de líquido pero que no poniéndolo en contacto con líquido en la región de descarga.

En referencia a la realización mostrada en la figura 1, en la que la estructura de soporte es un elemento de punción de la piel. En la figura 1C puede observarse la puesta en contacto de la parte desplazable (13) y el sensor (45). Debido a que esta figura muestra la parte desplazable debido a su forma, debido a su forma de lengua puede doblarse hacia arriba. Basándose en la estructura muy delgada del elemento de punción de la piel, la sección desplazable automáticamente presentará suficiente flexibilidad en el caso de que el elemento de punción de la piel esté realizada en un material dúctil. Son materiales adecuados, por ejemplo, metales, silicio e incluso cerámicas que no se fracturan al doblarse.

Debe considerarse que, en lugar de llevar el capilar a la zona de ensayo, también resulta posible llevar la zona de ensayo al capilar, por ejemplo doblando el portador.

La figura 2 muestra una segunda realización en la que el contacto entre el canal de líquido y los medios receptores de líquido se lleva a cabo mediante medios receptores de líquido desplazables. Tal como en la primera realización, el elemento de punción de la piel presenta una parte sobresaliente (12) con una punta (15) para punccionar la piel. Un canal de líquidos (11) en forma de un canal capilar se inicia en proximidad a la punta de punción (15) y se extiende hasta el interior de una sección intermedia de la parte de soporte (14). Los medios receptores de líquido comprenden un espaciador (42) y un portador desplazable (43) fijado al espaciador. El portador desplazable (43) en su cara inferior porta una zona de ensayo (15) en forma de una matriz de reactivos para la detección óptica. Al llenar el canal capilar (11) con líquido de muestra, el portador desplazable (43) se deprime y la zona de ensayo (45) entra en contacto con el canal lleno y absorbe líquido corporal. El portador transparente (43) ahora puede iluminarse y la radiación reflejada por la cara posterior de la zona de ensayo (15) puede medirse para obtener una señal.

La figura 2B muestra en mayor detalle la parte del canal de líquido (11) que entra en contacto con el sensor (45). Tal como puede observarse, el canal presenta paredes verticales que sobresalen de la superficie superior del elemento de punción de la piel (14). Las paredes verticales (11') presentan bordes afilados. La función de estos bordes puede observarse mejor en la figura 2C, que muestra la interacción entre la zona de ensayo y el camino de líquidos (11). El dibujo a la izquierda de la figura 2C muestra la zona de ensayo (45) aproximándose al camino de líquidos. La zona de ensayo (45) se encuentra situada en la cara inferior de un portador (40). El líquido corporal (25) que se encuentra en el camino de líquidos (11) presenta un cono deprimido. Ello implica que un ligero contacto entre la zona de ensayo y las paredes del camino de líquido puede no resultar suficiente para el contacto del líquido corporal con el material de ensayo. En el dibujo de la derecha se observa la función de los bordes afilados, los cuales sirven para

deprimir el material del sensor o incluso para cortarlo. Por ello, la zona de ensayo por una parte se aproxima a la superficie del líquido corporal más estrechamente y, por otra parte, se consigue un contacto íntimo entre el material de ensayo y las paredes del canal. Ambos aspectos mejoran la transferencia de líquido corporal desde el camino de líquidos hasta la zona de ensayo.

5 La figura 3 ilustra cuatro realizaciones que muestran cortes a través de elementos de punción y zonas de ensayo. Lo anterior ilustra un problema técnico que debe ser considerado. En la figura 3A, se muestra una realización en la que se ha aplicado un recubrimiento hidrofóbico (16) sobre el elemento de punción corporal en los laterales del canal de líquido. Tal como puede observarse en la figura 3A, el contacto de la zona de ensayo con el elemento de punción de la piel no sólo pone en contacto la zona de ensayo y el líquido corporal, sino que durante el contacto se generan espacios capilares entre la zona de ensayo (o el portador), por una parte, y las partes en los laterales del camino de líquidos, por la otra. Lo anterior normalmente crea una elevada capilaridad que transfiere líquido de muestra presente en el canal no sólo sobre la zona de ensayo sino también hasta el interior de pequeños espacios capilares que se generan. El recubrimiento hidrofóbico (16) evita que líquido de muestra se infiltre entre la superficie superior del elemento de punción de la piel (14) y el portador o la zona de ensayo. Se desea transferir la muestra a un área dedicada del material de ensayo de manera que las cantidades transferidas de líquido de muestra resulten suficientes para humectar la zona de ensayo y se pueda conseguir una medición precisa. La pérdida de líquido de muestra podría implicar que el material de ensayo no se humecte suficientemente en la región dedicada y que no pueda llevarse a cabo correctamente la medición.

20 La figura 3B muestra una realización adicional que evita una infiltración involuntaria de líquido de muestra. De manera similar a la figura 2, la presente realización presenta paredes verticales del canal que entran en contacto con la zona de ensayo o el portador. Debido a lo anterior, el líquido que se infiltra en los espacios se detiene en las paredes del canal externo y se reduce en gran medida la pérdida de líquido de muestra. Sin embargo, las paredes del canal no es necesario que presenten una forma cuadrada tal como se ilustra en la figura 3B sino que también pueden ser afiladas, tal como se muestra en la figura 3C ó 3D.

25 La figura 4 muestra el concepto de inducción eléctrica por un contacto de líquido de muestra con la zona de ensayo. Sin embargo, este concepto general se muestra en la figura 4 con respecto al elemento de punción de la piel como realización especial de una estructura de soporte que presenta un canal. Para la inducción del líquido, se aplica un potencial elevado entre el líquido de muestra (25) y el portador (40). Lo anterior puede provocar que líquido de muestra se desplace desde el canal a la zona de ensayo o puede provocar un movimiento del portador en dirección al canal. En ambos casos, la humectación de la zona de ensayo por líquido de muestra puede inducirse en un espacio temporal muy corto mediante la activación del potencial eléctrico. Tal como puede observarse mediante el dibujo traslúcido del portador, el canal situado bajo la zona de ensayo conduce a una zona de recolección (26) para proporcionar una mayor cantidad de líquido para la humectación de la zona de ensayo que la que proporcionaría el delgado canal capilar.

30 La figura 4B ilustra realizaciones preferentes de zonas de recolección en mayor detalle. Tal como puede observarse, la zona de recolección (26) preferentemente presenta elementos verticales (26') que facilitan el movimiento de líquido sobre la zona de ensayo. Estos elementos verticales provocan, por una parte, elevadas cargas eléctricas en un extremo para el transporte de líquido y, por otra parte, mejoran la capilaridad de la zona de recolección (26), mejorando el llenado con líquido.

35 Las figuras 5A, B y C ilustran diseños de muestreador para proporcionar un elemento de punción de la piel y una zona de ensayo separados espacialmente que permiten el contacto de la zona de ensayo con líquido de muestra en el canal mediante activación. La realización de la figura 5A es similar a la figura 1. El elemento de punción de la piel comprende un marco que se encuentra conectado a una parte interna (13') en la que corre el canal capilar (11). La parte interna y el marco se encuentran conectados mediante partes flexibles (51). Tras el llenado del canal capilar, la parte interna se torsiona contra el marcado de manera que una parte del capilar entra en contacto con la zona de ensayo bajo el portador (43). Mediante el doblado en torno a las partes flexibles, la parte interna entra en contacto con la zona de ensayo en ángulo. Ello ha demostrado ser particularmente ventajoso, ya que proporciona una humectación uniforme de la zona de ensayo sin inclusión de burbujas de aire.

40 La figura 5B muestra una realización en la que el portador (43) y su soporte se encuentran conectados mediante partes flexibles (51') a una parte principal (14') que comprende el capilar. Nuevamente, el contacto entre capilar y zona de ensayo se lleva a cabo en ángulo.

45 La figura 5C muestra una realización que presenta una parte interna (13'') que se encuentra conectada en los dos extremos a la parte de marco (14''). Al aplicar presión desde la cara inferior sobre la parte central de la parte interna (13''), ésta se dobla contra la zona de ensayo bajo el portador (43). Mediante el arqueado nuevamente de esta parte interna se consigue un contacto en ángulo.

50 La figura 6 ilustra esquemáticamente una forma mejorada del canal capilar. Se ha encontrado que el nivel de llenado de líquido en el canal generalmente se incrementa a medida que se reduce la anchura del capilar. El capilar de la

figura 6 presenta una primera región (a) que conduce al interior de la parte de la punta del elemento de punción de la piel. Una segunda región (b) de diámetro incrementado está destinada a proporcionar un volumen de muestra mayor. Resulta particularmente útil una tercera región (c) de anchura reducida. Debido a la anchura reducida, el nivel de llenado se encuentra incrementado y, por lo tanto, la transferencia de líquido desde el canal hasta la zona de ensayo presenta una elevada tasa de éxito. Por lo tanto, resulta preferente el contacto entre la zona de ensayo y el capilar en ángulo, de manera que en primer lugar entre en contacto con la región (c) y después con la región (b). Ello garantiza que la región (c) inicia con seguridad la transferencia de líquido y que la región (b) proporciona suficiente muestra para el ensayo. La región (d) situada posteriormente a la región (c) puede utilizarse para descargar líquido de muestra contaminado o LI.

La figura 7 muestra un elemento de punción de la piel que presentar una primera región (a) que conduce al interior de la región de punta y una segunda región (b) de diámetro incrementado. El dibujo A muestra un estado después de la punción de la piel y la introducción de sangre en la región (a) del canal capilar. Debido a una capilaridad reducida inferior de la región (b), el líquido de muestra llena la región (a) pero no la región (b). Al entrar en contacto el elemento de punción de la piel con un portador (43), la estructura de canal abierto (a, b, d) en algunas partes se cierra en su parte superior y, por lo tanto, se incrementa la capilaridad en esta parte, de manera que la región de recolección (b) se llena y una zona de ensayo en la cara inferior del portador (43) entra en contacto con el líquido de muestra. Resulta ventajoso disponer de un área de detección circular con vista a la geometría de los elementos ópticos.

Puede utilizarse un elemento de punción de la piel según la figura 7 en el método siguiente:

- punción de la piel,
- muestreo de líquido corporal en una parte del canal capilar (región (a)),
- puesta en contacto del canal capilar en una región de recolección (b) con una zona de ensayo y/o un portador de manera que la región (b) se llena con líquido corporal,
- detección de cambios de la zona de ensayo debidos a la reacción con analito del líquido corporal.

La figura 8 muestra un concepto en el que entre el sensor 45 y el camino de líquidos o canal 11 puede establecerse mediante la utilización de fuerzas magnéticas 70. Se incorpora, deposita o une al sensor o a la parte del canal 13 un material paramagnético o ferromagnético 72. Alternativamente, se incorpora o se une al sensor o a la parte de canal un cable portador de corriente de la geometría apropiada.

Un campo magnético 72 proporcionado por un electroimán 74 (o imán permanente, solenoide u otros medios adecuados) ejerce de esta manera una fuerza de accionamiento 70 sobre el sensor (o parte de canal o ambas), poniéndolas en contacto de líquidos. La magnitud de la fuerza y, de esta manera, la activación dependiente del tiempo del contacto de líquidos se controla mediante el control de la intensidad del campo magnético, es decir, mediante la activación del electroimán 74 ó aproximándose a un imán permanente.

Además, puede inducirse un momento dipolar magnético en un anillo (o geometría similar) no magnético depositado sobre el sensor o parte de canal variando en el tiempo los campos magnéticos en el sitio del anillo. Lo anterior representa una manera alternativa de producir una fuerza de accionamiento para el contacto inducido de líquidos.

Tal como se muestra en las figuras 9 y 10, se utiliza un elemento de correspondencia 80 del índice óptico para acoplar la zona de ensayo (sensor 45) de los medios receptores de líquido 82 con una unidad de detección óptica (no mostrada) y, simultáneamente, para ejercer una fuerza mecánica para llevar a un estado de contacto el camino de líquidos 11 y el sensor 45 de los medios receptores de líquido 82.

Tal como se ha indicado de manera general anteriormente, la concentración de glucosa se determina mediante una medición cinética del cambio de color en el sensor 45 tras la humectación con una cantidad suficientemente grande de sangre contenida en el camino o canal 11. Se lleva a cabo una medición reflectométrica mediante la iluminación del sensor 45 con luz incidente 84 de las longitudes de onda apropiadas y la detección de la radiación reflejada 86.

El área de detección limitada del sensor 45 impone restricciones estrictas sobre las tolerancias de posicionamiento mecánico de la zona de ensayo humectada con respecto al sistema de detección óptica. Además, en el caso de que sólo se disponga de un área de detección pequeña, las heterogeneidades en la reacción enzimática en el sensor influirán más severamente sobre el coeficiente de variación de las mediciones repetidas de glucosa. La detección óptica simultánea del accionamiento inducido entre sangre y sensor 45 exige que no se produzcan interferencias entre el mecanismo de accionamiento inducido y el sistema de detección óptica.

Se utiliza un sistema óptico que consiste de un emisor y un receptor de luz apropiados y una óptica tal como lentes y/o fibras ópticas para la medición reflectométrica. La cantidad de luz de una longitud de onda determinada reflejada a partir del sensor 45 proporciona una estimación de la concentración de glucosa.

El sensor 45 típicamente consiste de una reacción enzimática mezclada con partículas pequeñas que proporcionan una reflexión difusa de la luz entrante, depositada sobre una tira o lámina de policarbonato 82 con propiedades de

transmisión óptica bien definidas. La luz radiante 84 es dispersada difusivamente por las partículas en la tira y absorbida por pigmentos activados por reacciones enzimáticas con la glucosa sanguínea. De esta manera, la cantidad de luz reflejada 86 resulta reducida por la absorción incrementada a mayores concentraciones de glucosa.

5 El elemento óptico elastomérico 80 presenta un índice refractivo estrechamente correspondiente con el del sensor 45. El elemento 80 se utiliza como capa o plancha intermedia entre el sensor 45 y la óptica de la unidad de detección. El elemento 80 puede presentar medios 88 que permiten utilizarlo como palanca para la transducción de desplazamiento mecánico para el accionamiento inducido del sensor 45 (ver la figura 9). El sensor 45 en una de sus caras se encuentra con el elemento 80, mientras que la cara opuesta del sensor se encuentra separada mediante  
10 espaciadores 90 que forman el canal 11, manteniendo un hueco de aire 92. Tras el accionamiento, los medios receptores de líquido 82 se dobla hacia abajo y la sangre en el microcanal 11 bajo el sensor 42 se transfiere sobre el sensor y tiene lugar la reacción cinética de cambio de color.

De esta manera, los componentes anteriormente indicados:

- 15
- proporcionan un medio para accionar el elemento hacia el canal 11 para inducir el contacto sangre-sensor,
  - permiten la iluminación simultánea del sensor 45 y la recolección de la intensidad de luz reflejada,
  - permiten la detección óptica de áreas de un sensor pequeño,
  - reducen la interferencia de reflexiones de Fresnel en la superficie del sensor.

20 Alternativamente, tal como se muestra en la figura 10, un conjunto de guía de onda óptica/fibra 94 conjuntamente con el elemento correspondiente intermedio 80 se utiliza para iluminar el sensor 45 y recolectar la luz reflejada, mientras que la guía de onda/fibra 94 simultáneamente sirve para desplazar el elemento 80 y por lo tanto el sensor 45 contra el camino de líquido o canal 11. La guía de onda óptica/fibra 90 también puede accionar directamente el sensor 45 en el caso de que se proporcione el elemento de correspondencia del índice con un recubrimiento  
25 especial.

La guía de onda óptica/haz de fibras 94 es accionado mecánicamente por un mecanismo de accionamiento (un motor u otra unidad de accionamiento, o por un mecanismo que traduce el movimiento del micromuestreador en un desplazamiento de la guía de onda óptica/fibra). El material elastomérico intermedio 80 traduce el desplazamiento  
30 mecánico de la fibra óptica u otro activador mecánico directamente al sensor 45, sirviendo de esta manera como mediador para el accionamiento/contacto inducido entre el sensor 45 y la parte contigua del canal de microlíquidos lleno de sangre 11.

El haz 94 de fibras de diámetro reducido 96 se utiliza además para conectar regiones de tamaño reducido sobre el sensor 45, ya que el cono de aceptación de luz de cada fibra individual 96 en el haz se encuentra limitado por su  
35 apertura numérica. De esta manera, un haz densamente empaquetado de fibras sirve para muestrear regiones pequeñas discretas sobre el sensor. Unas cuantas de las fibras pueden activar partes de la muestra del área de detección humectada sobre el sensor, mientras que otras fibras muestrean las partes no humectadas. El haz de fibras puede acoplarse con una matriz de detectores o CCD para la lectura individual de las fibras, generando de  
40 esta manera una imagen del área de detección. El muestreo individual de las fibras permite la detección en un área de sensor pequeña, mientras que las tolerancias de posicionamiento mecánico se relajan en gran medida.

Cada fibra individual puede estar destinado a la iluminación del sensor o a la recolección de la luz reflejada difusa, o a la iluminación simultánea y recolección en el caso de que se utilice un divisor de haz apropiado. Resulta deseable  
45 una distribución aleatorizada de las fibras en el haz, proporcionando una iluminación homogénea del sensor y una cobertura de detección completa de la superficie del sensor.

La fig. 11 muestra un ejemplo de un dispositivo de muestreo de líquidos corporales en el que el canal capilar lateralmente abierto 11 presenta una sección de muestreo 100 y una sección de descarga 102 que se ramifica hacia  
50 afuera antes de la sección de muestreo para admitir una fracción del líquido corporal que entra en el capilar en primer lugar en la región de la punta 104. Nuevamente ello permite la descarga del líquido de muestra contaminado o el LI, tal como se ha explicado anteriormente en referencia a la fig. 6. Con el fin de alojar la primera parte del líquido resulta necesario que la capilaridad de la sección de descarga 102 sea superior a la capilaridad de la sección de entrada 106 en la región de la ramificación 108. Con el fin de incrementar la capilaridad, la sección de descarga  
55 102 puede cerrarse con una tapa 110. En este caso, resulta importante dejar una abertura 112 en el extremo de la sección de descarga.

La fig.12 ilustra una realización en la que la sección de descarga se extiende para comprender una región de desecho 114 y una región de reservorio 116 anteriormente a la región de desecho. La sección de muestreo o diana  
60 100 no se llena durante la etapa de extracción debido a la amplia abertura. Sólo en la etapa de contacto, en la que el sensor 118 se pone en contacto con la sección de muestreo 100 y cierra esta región en forma de tapa, se incrementa la capilaridad y resulta succionada sangre hacia el exterior de la región de reservorio 116 hacia el interior de la sección de muestreo 100. De esta manera, resulta necesario que el volumen de la sección de descarga sea suficientemente grande para poder llenar la sección de muestreo 100 y además poder alojar el líquido de desecho.  
65 Tal como se muestra en la fig.

Tal como se muestra en la fig. 13, con el fin de acelerar el llenado de la sección de muestreo, pueden utilizarse múltiples secciones de descarga 102. Pueden utilizarse diferentes configuraciones intersecantes 120 con el fin de dirigir el líquido bajo acción capilar (fig. 14).

- 5 Se proporcionan los aspectos ejemplares siguientes a título ilustrativo:
- Dispositivo para muestrear líquidos corporales, que comprende:
- 10 - un camino de líquidos (11) para recibir líquidos corporales, en el que por lo menos una parte de dicho camino de líquidos (11) se encuentra abierto al medio exterior, y
  - medios receptores de líquido (40) separados de dicho camino de líquidos (11) de manera que el líquido en dicho camino (11) no se encuentre en contacto de líquidos con los medios receptores de líquido (40) en un primer estado.
- 15 El dispositivo puede comprender además un elemento de punción de la piel (10) que presenta dicho camino de líquidos (11).
- En un aspecto adicional, los medios receptores de líquido (40) comprenden una zona de ensayo (45).
- 20 En todavía otro aspecto, los medios receptores de líquido (40) se encuentran separados del camino de líquidos (11) por un espacio de aire (92), preferentemente mantenido mediante espaciadores (90).
- En un aspecto adicional, dicho dispositivo está adaptado para experimentar un cambio físico con el accionamiento de manera que adopte un estado de contacto en el que un líquido en dicho camino de líquidos (11) entre en contacto con dichos medios receptores de líquido (40).
- 25 En un aspecto todavía adicional, dicho dispositivo presenta una parte desplazable (13) que puede desplazarse y por lo menos una parte de dicho camino de líquidos (11) o medios receptores de líquidos (40) se encuentran situados en dicha parte desplazable (13) para adoptar el estado de contacto.
- 30 Según un aspecto adicional, dicho elemento de punción de la piel (10) presenta una región de transferencia de líquidos y por lo menos una parte de dicho camino de líquidos (11) en dicha región de transferencia de líquidos presenta paredes afiladas (11').
- 35 Según un aspecto adicional, dichos medios receptores de líquidos (40) comprenden una estructura de capa que puede ser deprimida o cortada por dichas paredes afiladas (11').
- Según otro aspecto, el líquido corporal contenido en dicho camino de líquidos (11) se desplaza mediante accionamiento eléctrico en los medios receptores de líquidos (40).
- 40 También resulta referente que el elemento de punción de la piel (10) presenta una zona de recolección (26) en el que se encuentran situados elementos verticales (26').
- Según un aspecto adicional, el camino de líquidos (11) o los medios receptores de líquido (40) presentan medios de confinamiento para confinar el área de transferencia de líquidos del camino de líquidos (11) a los medios receptores de líquidos (40).
- 45 Según un aspecto adicional, dicho camino de líquidos (11) presenta partes de pared sobresalientes y una superficie contigua al camino de líquidos (11) rebajada respecto a las partes de pared sobresalientes.
- 50 Según un aspecto adicional, una superficie contigua al camino de líquidos (11) es hidrofóbica.
- Según un aspecto adicional, dichos medios receptores de líquido (40) comprenden una zona de ensayo (45) y por lo menos una de entre una zona de reacción, una zona de filtración y una zona de mezcla.
- 55 Según un aspecto adicional, dicho elemento de punción de la piel presenta dos o más caminos de líquidos (11).
- Preferentemente, dicho camino de líquidos (11) en una primera región (a) presenta una primera anchura y en otra región (c) presenta una segunda anchura que es menor que la primera anchura.
- 60 Según un aspecto adicional, dicho camino de líquidos (11) comprende además una zona de recolección (b).
- Según un aspecto adicional, dicha zona de ensayo (45) se encuentra situada o se pone en contacto con una parte intermedia del camino de líquidos (11) de manera que la parte de líquidos que entra en el camino en primer lugar no se pone en contacto con la zona de ensayo (45).
- 65

5 Según un aspecto adicional, el camino de líquidos (11) presenta una sección de muestreo (100) y por lo menos una sección de descarga (102) situada posteriormente a la sección de muestreo (100) y/o que se ramifica antes de la sección de muestreo (100) para alojar una fracción del líquido corporal que entra en la ruta (11) en primer lugar, y en el que la sección de muestreo (100) es una zona de ensayo (45) o puede ponerse en contacto con una zona de ensayo (45) para el análisis de líquido corporal contenido en la misma.

10 Un aspecto adicional comprende un dispositivo para el muestreo de líquidos corporales que comprende un elemento de punción de la piel (10) con un canal capilar en forma de un camino de líquidos preferentemente abierto lateralmente (11) para la recepción de líquidos corporales, en el que el canal presenta una sección de muestreo (100) y por lo menos una sección de descarga (102) situada después de la sección de muestreo (100) y/o que se ramifica antes de la sección de muestreo (100) para alojar una fracción del líquido corporal que entra en el capilar en primer lugar, y en el que la sección de muestreo (100) es una zona de ensayo (45) o puede ponerse en contacto con una zona de ensayo (45) para el análisis de líquido corporal contenido en la misma.

15 Según un aspecto adicional, la sección de muestreo (100) se llena a través de una sección de introducción (106) del canal capilar (11), siendo menor la capilaridad de la sección de introducción (106) que la capilaridad de por lo menos una sección de descarga (102) que se ramifica de la sección de introducción.

20 Según un aspecto adicional, la capilaridad de la sección de descarga (102) se incrementa mediante una tapa (110) que cierra una parte lateral abierta de la sección de descarga (102).

25 Según un aspecto adicional, la sección de descarga (102) presenta una región de desecho (114) y una región de reservorio (116) antes de la región de desecho (114), y en el que el líquido corporal de la región de reservorio (116) se alimenta a la sección de muestreo (100) después de una etapa de extracción.

Según un aspecto adicional, la capilaridad de la sección de muestreo (100) se incrementa mediante el contacto de medios receptores de líquido (40) tras el llenado de la sección de descarga (102).

30 Según un aspecto adicional, el volumen de la sección de descarga (102) es mayor que el volumen de la sección de muestreo (100).

35 Un aspecto adicional comprende un dispositivo para el análisis de líquidos corporales que comprende un elemento de punción de la piel (10) con un camino de líquidos (11) para alojar líquidos corporales, en el que por lo menos una parte de dicho camino de líquidos (11) se encuentra abierto al medio exterior, y medios receptores de líquido (40) espaciados de dicho camino de líquidos (11) de manera que el líquido en dicha ruta no se encuentre en contacto de líquidos con los medios receptores de líquidos (40), comprendiendo dichos medios receptores de líquidos (40) una zona de ensayo (45).

40 Preferentemente, dicho dispositivo comprende un medidor con una unidad de detección para recibir señales de dicha zona de ensayo (45) para determinar la presencia y/o la concentración de un analito.

45 Según un aspecto adicional, dicho medidor incluye un soporte en el que dichos medios receptores de líquido (40) se alojan y la transmisión de señales desde la zona de ensayo (45) al detector se encuentra activada.

Preferentemente, dicho dispositivo comprende medios de contacto que hacen entrar en contacto una parte del camino de líquidos (11) con los medios receptores de líquido (40), proporcionando líquido de muestra a la zona de ensayo (45).

50 Según un aspecto adicional, dicho medidor presenta una unidad de procesamiento que recibe una señal que indica que los medios de contacto ha hecho entrar en contacto el camino de líquidos (11) con los medios receptores de líquido (40) o que el líquido de muestra ha alcanzado la zona de ensayo (45).

55 Según un aspecto adicional, dichos medios de contacto comprenden medios de voltaje para aplicar un potencial eléctrico en dicho camino de líquidos (11) y dichos medios receptores de líquido (40), de manera que el líquido del camino de líquidos (11) entra en contacto con los medios receptores de líquido (40).

60 Según un aspecto adicional, dichos medios de contacto aplican una fuerza a una parte desplazable (13) del camino de líquidos (11) o de los medios receptores de líquido (40) para poner en contacto mutuo el camino de líquidos (11) y los medios receptores de líquido (40).

65 Preferentemente, dicho dispositivo comprende medios de contacto magnético (74, 76) para aplicar un campo magnético (72) para poner en contacto de transferencia de líquidos el camino de líquidos (11) y los medios receptores de líquido (40).

Según un aspecto adicional, los medios de contacto magnético (74, 76) incluyen un imán permanente, un electroimán (76), un solenoide o un cable portador de corriente.

5 Según un aspecto adicional, por lo menos uno de entre un material paramagnético o ferromagnético (74), o un elemento portador de corriente o un elemento preferentemente de tipo anular para producir un momento de dipolo magnético bajo campos magnéticos variables en el tiempo se incorpora o se une a una parte del camino de líquidos (11) y/o de los medios receptores de líquido (40).

10 Según un aspecto adicional, los medios de contacto presentan un elemento de adaptación óptica (80) para acoplar la zona de ensayo (45) con una unidad de detección óptica, estando adaptado el elemento de adaptación óptica (80) para ejercer una fuerza mecánica para llevar a un estado de contacto el camino de líquidos (11) y los medios receptores de líquido (40).

15 Según un aspecto adicional, la unidad de detección óptica incluye un reflectómetro conectado a un elemento de adaptación óptica (80) mediante una óptica que comprende lentes, guías de onda óptica y/o fibras ópticas (94).

Según un aspecto adicional, el elemento de adaptación óptica (80) se proporciona mediante un recubrimiento de la óptica enfrentada a la zona de ensayo (45).

20 Según un aspecto adicional, el elemento de adaptación óptica (80) presenta un índice de refracción correspondiente al índice de refracción de la zona de ensayo (45).

Según un aspecto adicional, el elemento de adaptación óptica (80) consiste de un material elastomérico.

25 Según un aspecto adicional, el elemento de adaptación óptica (80) se encuentra dispuesto en un lateral de la zona de ensayo (45) enfrente del camino de líquidos (11) y está diseñado preferentemente como palanca o brazo para la transducción de desplazamiento mecánico para adoptar un estado de contacto entre el camino de líquidos (11) y la zona de ensayo (45).

30 Preferentemente, dicho dispositivo comprende medios de accionamiento para provocar que el elemento de punción de la piel (10) puncione la piel con el fin de obtener una muestra de líquido corporal.

Un aspecto adicional se refiere a un método para determinar una concentración de analito en líquido corporal, que comprende las etapas de:

- 35 - recepción de líquido corporal en un camino de líquidos (11) preferentemente de un elemento de punción de la piel (10), estando el camino de líquidos (11) especialmente separado de los medios receptores de líquido (40) durante el llenado,
- 40 - puesta en contacto del camino de líquidos (11) con los medios receptores de líquidos (40) de manera que el líquido corporal del camino de líquidos (11) entra en contacto con los medios receptores de líquidos (40) y alcanza una zona de ensayo (45),
- recepción de señales de dicha zona de ensayo (45) que son características de una concentración de analito,
- procesamiento de dichas señales para determinar la concentración de analito.

45 Preferentemente se realiza un seguimiento del periodo de temporal partiendo de la etapa b) y se inicia la determinación de la concentración de analito basándose en el tiempo transcurrido.

Resulta adicionalmente preferente que la etapa b) inicie un seguimiento de las señales y el cambio de señal durante el tiempo se utiliza para determinar un punto temporal para la determinación de la concentración.

50 También resulta ventajoso puncionar la piel con dicho elemento de punción de la piel (10).

Un aspecto adicional se refiere a un dispositivo analítico que comprende:

- 55 - una estructura de soporte que presenta un canal (11) dentro de la misma que resulta accesible de áreas circundantes mediante por lo menos una región de acceso, presentando dicho canal una región de introducción de líquidos (a) así como una región de descarga (d) situada después de la región de acceso,
- medios receptores de líquidos (40),
- 60 - estando los medios receptores de líquidos (40) espaciados del canal en un primer estado y estando los medios receptores de líquidos (40) en contacto con los líquidos situados en la región de acceso en un segundo estado para recibir líquidos, de manera que los medios receptores de líquidos (40) no se ponen en contacto con un líquido de la región de descarga.

Un aspecto adicional se refiere a un método de muestreo de líquidos que comprende las etapas de:

- introducción de líquido en una región de introducción de una estructura de soporte que presenta un canal dentro de la misma, llenando dicho líquido una región de acceso de la estructura de soporte que resulta accesible desde áreas circundantes y presentando el canal una región de desecho (114) situada después de la región de acceso,
- puesta en contacto de medios receptores de líquido (40) con líquido situado en la región de acceso para la recepción de líquidos pero que no entra en contacto con líquido en la región de descarga.

Un aspecto adicional se refiere a un dispositivo analítico que comprende:

- una estructura de soporte que presenta un canal receptor de líquidos dentro de la misma que resulta accesible desde áreas circundantes en por lo menos una región de acceso,
- medios receptores de líquidos (40) espaciados respecto al canal,
- una fuente de potencial eléctrico que, al ser activada, aplica un potencial eléctrico entre el líquido en dicha región de acceso y dichos medios receptores de líquidos (40) de manera que el líquido de dicha región de acceso es transportado a dichos medios receptores de líquidos (40).

Preferentemente, los medios receptores de líquido (40) comprenden una zona de ensayo (45).

Resulta adicionalmente preferente que la región de acceso sea una parte agrandada del canal que forma una cámara abierta y en la cámara se sitúan elementos verticales.

Un aspecto adicional se refiere a un método para el transporte de líquidos desde una estructura de soporte a medios receptores de líquidos (40), que comprende las etapas siguientes:

- fijar una estructura de soporte que presenta un canal receptor de líquidos dentro de la misma que resulta accesible desde áreas circundantes en por lo menos una región de acceso de manera espaciada hasta medios receptores de líquidos (40),
- aplicar una fuente de potencial eléctrico entre líquidos en dicha región de acceso y dichos medios receptores de líquidos (40) de manera que el líquido de dicha región de acceso es transportado a dichos medios receptores de líquidos (40).

Un aspecto adicional se refiere a un sistema para el análisis de líquidos corporales, que comprende:

- un elemento de punción de la piel con un camino de líquidos (11) para recibir líquidos corporales, en el que por lo menos una parte de dicho camino de líquidos (11) se encuentra abierto al medio exterior, y
- medios receptores de líquidos (40) separados de dicho camino de líquidos (11) de manera que el líquido en dicho camino (11) no se encuentre en contacto de líquidos con los medios receptores de líquidos (40), comprendiendo dichos medios receptores de líquidos (40) una zona de ensayo (45),
- medios de transporte para transportar el elemento de punción de la piel (10) para que entre en contacto con los medios receptores de líquido (40).

Ventajosamente, el sistema comprende además un cartucho que almacena múltiple medios receptores de líquido (40).

Ventajosamente, el sistema comprende además una unidad de exposición para exponer sucesivamente medios receptores de líquidos (40) de dicho cartucho al alojamiento de líquido.

**REIVINDICACIONES**

1. Método para determinar una concentración de analito en líquido corporal, que comprende las etapas siguientes:
- 5 a) recepción de líquidos corporales en un camino de líquidos (11) de un elemento de punción de la piel (10), estando el camino de líquidos (11) espacialmente separado y no en contacto de líquidos con medios receptores de líquido (40) durante el llenado,
- b) puesta en contacto del camino de líquidos (11) con los medios receptores de líquidos (40) de manera que el líquido corporal del camino de líquidos (11) entra en contacto con los medios receptores de líquidos (40) y alcanza una zona de ensayo (45),
- 10 c) recepción de señales de dicha zona de ensayo (45) que son características de una concentración de analito, d) procesamiento de dichas señales para determinar la concentración de analito.
2. Método según la reivindicación 1, en el que se realiza un seguimiento durante un periodo de tiempo partiendo de la etapa b) y se inicia la determinación de la concentración de analito basándose en el tiempo transcurrido.
3. Método según la reivindicación 1, en el que se inicia en la etapa b) un seguimiento de las señales y el cambio de señal durante el tiempo se utiliza para determinar un punto temporal para la determinación de la concentración.
- 20 4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende puncionar la piel con dicho elemento de punción de la piel (10).
- 25 5. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende aplicar una fuerza en una parte desplazable (13) del camino de líquidos (11) o de los medios receptores de líquido (40) para poner en contacto mutuo el camino de líquidos (11) y los medios receptores de líquido (40).
- 30 6. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la etapa b) comprende doblar una parte flexible (51) del elemento de punción de la piel (10).
7. Sistema para el análisis de líquidos corporales, que comprende:
- un elemento de punción de la piel con un camino de líquidos (11) para recibir líquidos corporales, en el que por lo menos una parte de dicho camino de líquidos (11) se encuentra abierto al medio exterior, **caracterizado por:**
  - 35 - medios receptores de líquidos (40) separados de dicho camino de líquidos (11) de manera que los líquidos en dicho camino no se encuentre en contacto de líquidos con los medios receptores de líquidos (40) durante el llenado, comprendiendo dichos medios receptores de líquidos (40) una zona de ensayo (45),
  - medios de transporte para transportar el elemento de punción de la piel (10) para que entre en contacto con los medios receptores de líquido (40).
- 40 8. Sistema según la reivindicación 7, que comprende además un cartucho que almacena múltiple medios receptores de líquido (40).
9. Sistema según la reivindicación 8, que comprende además una unidad de exposición para exponer sucesivamente medios receptores de líquido (40) de dicho cartucho al alojamiento de líquido.
- 45 10. Sistema según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, que comprende además un medidor con una unidad de detección para recibir señales de dicha zona de ensayo (45) para determinar la presencia y/o la concentración de un analito.
- 50 11. Sistema según la reivindicación 10, en el que la unidad de detección comprende una matriz de detectores para generar una imagen de un área de detección.
- 55 12. Sistema según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en el que el camino de líquidos (11) preferentemente formado como un capilar presenta una humectabilidad para la extracción de líquido corporal de manera que el ángulo de humectación es inferior a 90°.

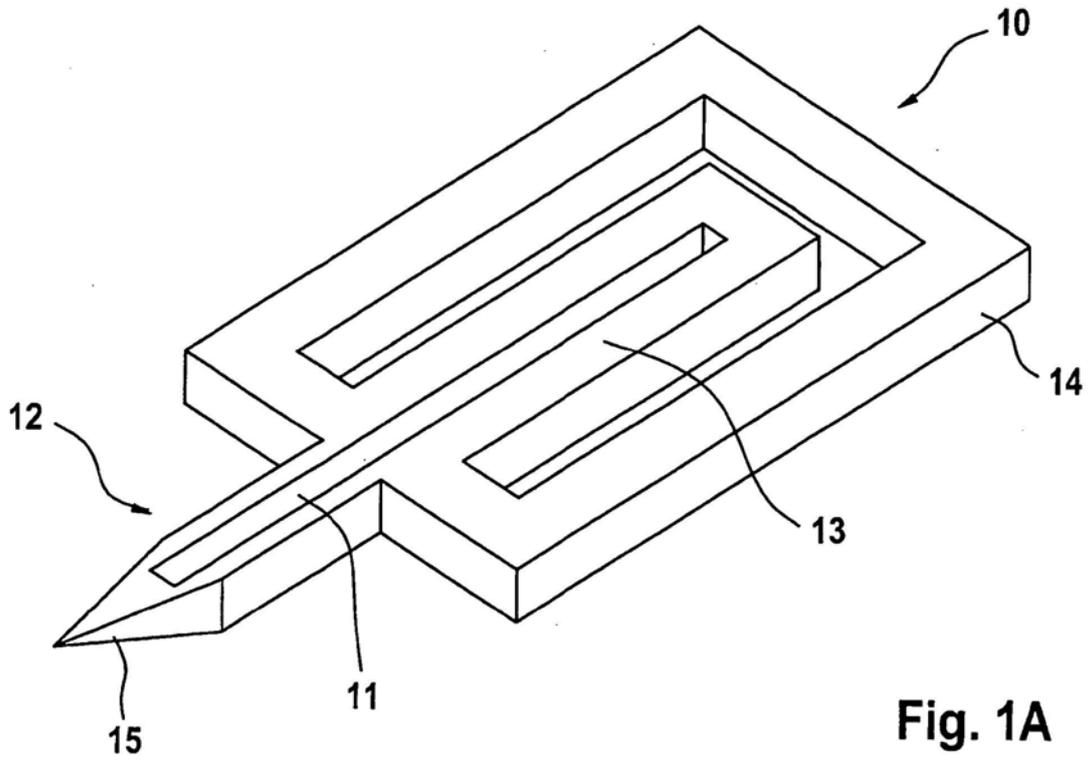


Fig. 1A

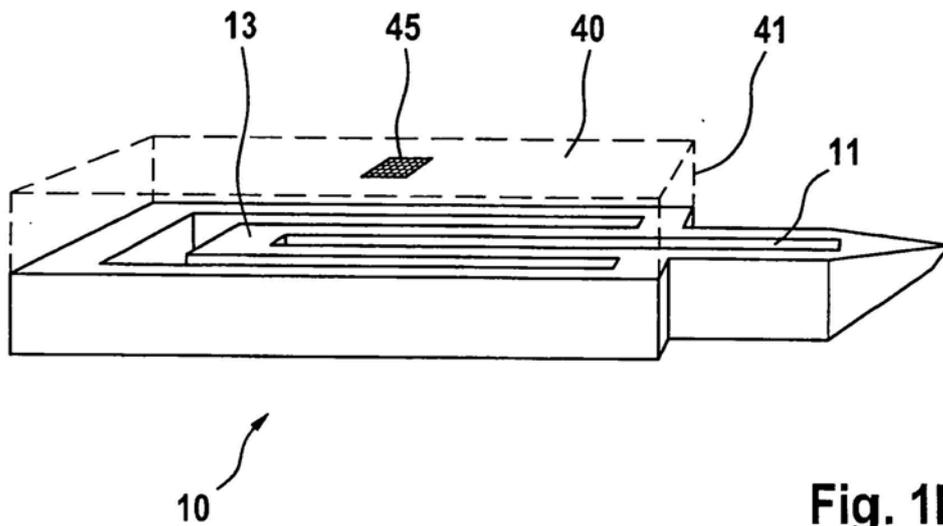
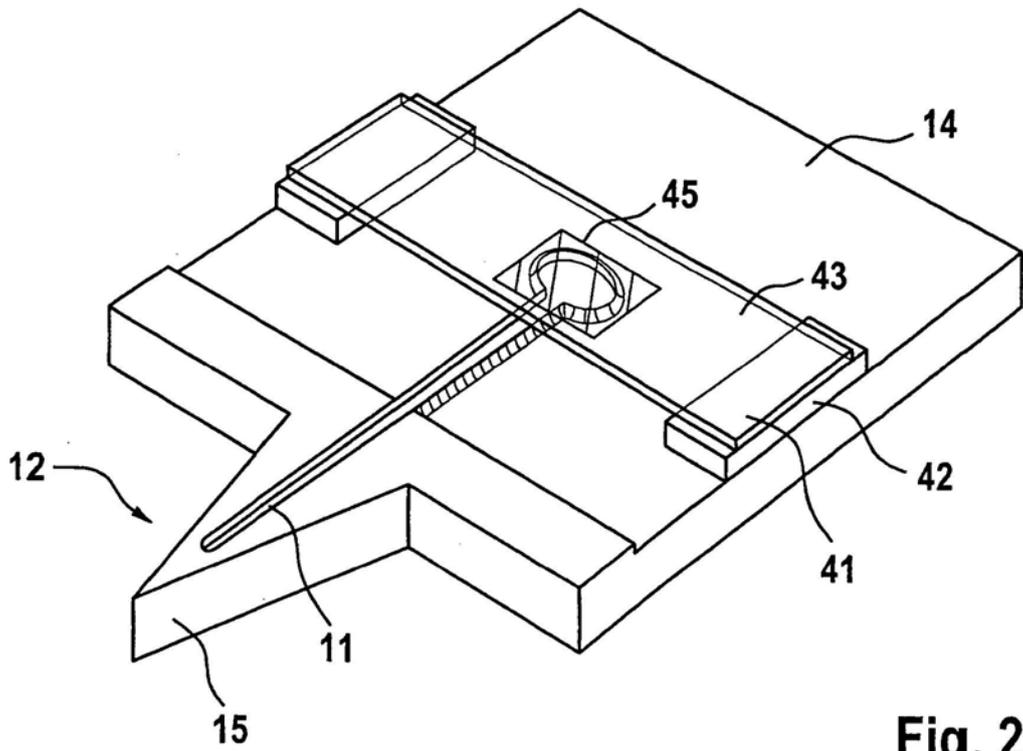
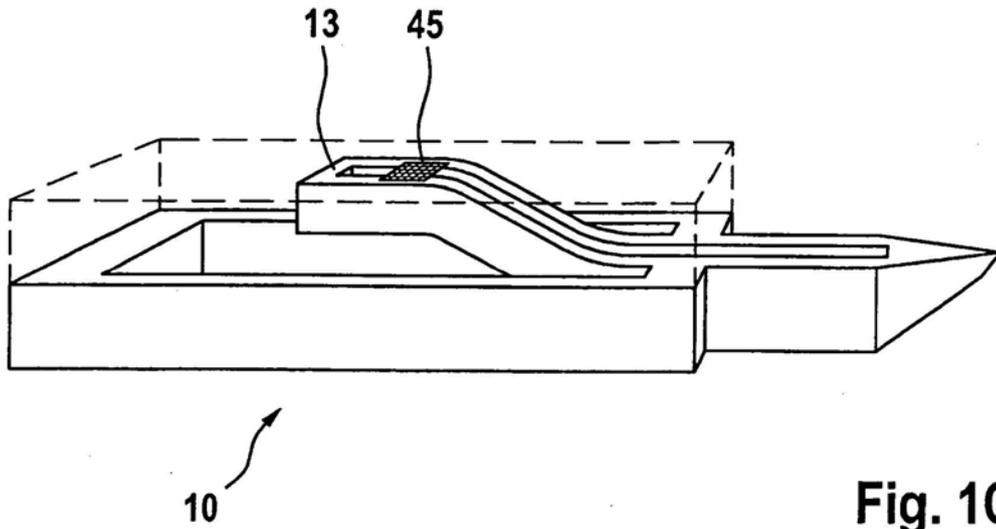


Fig. 1B



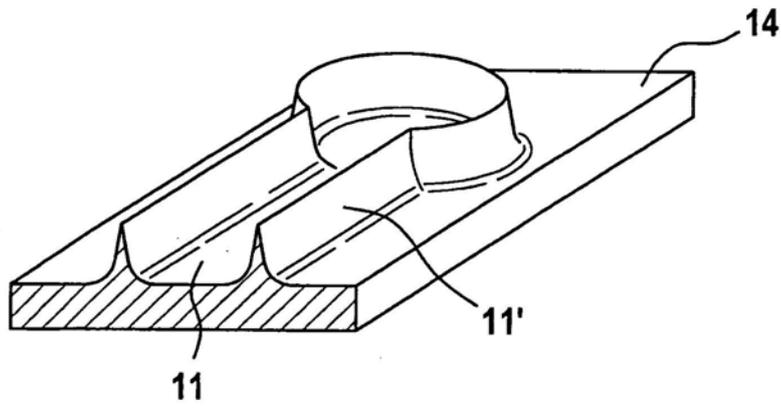


Fig. 2B

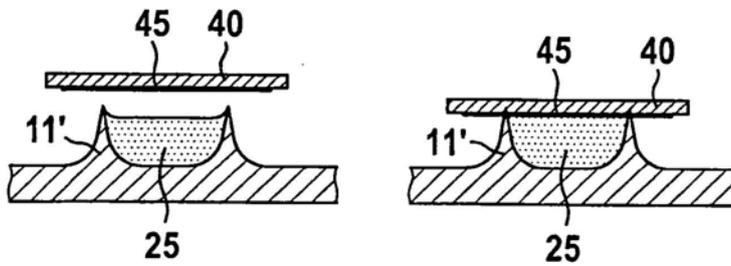


Fig. 2C

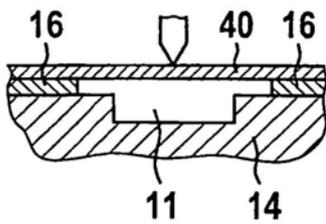


Fig. 3A

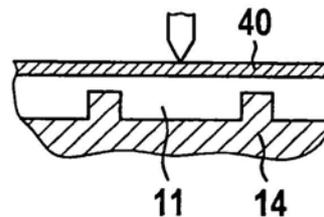


Fig. 3B

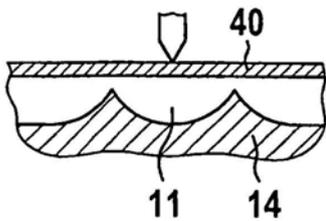


Fig. 3C

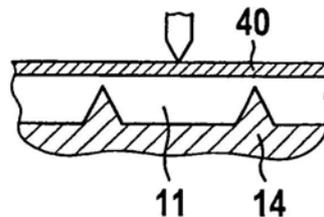
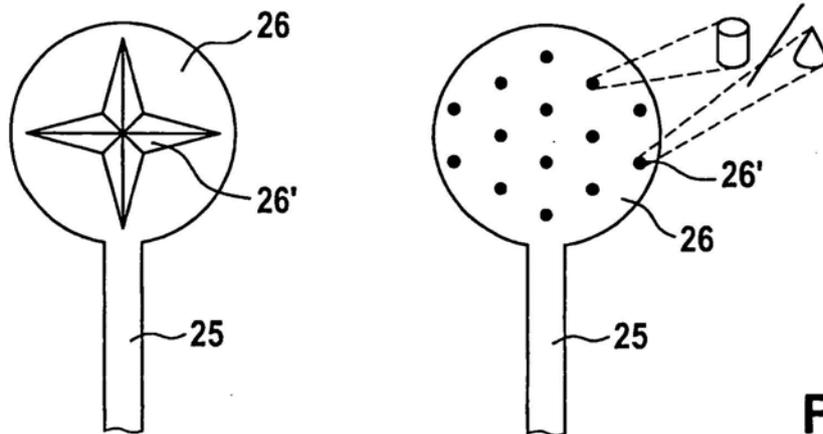
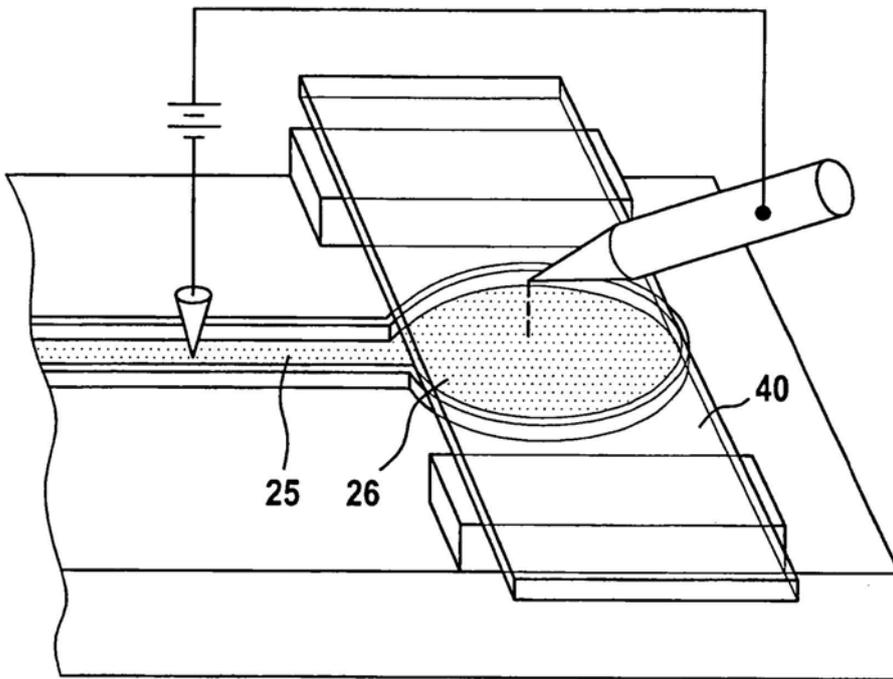
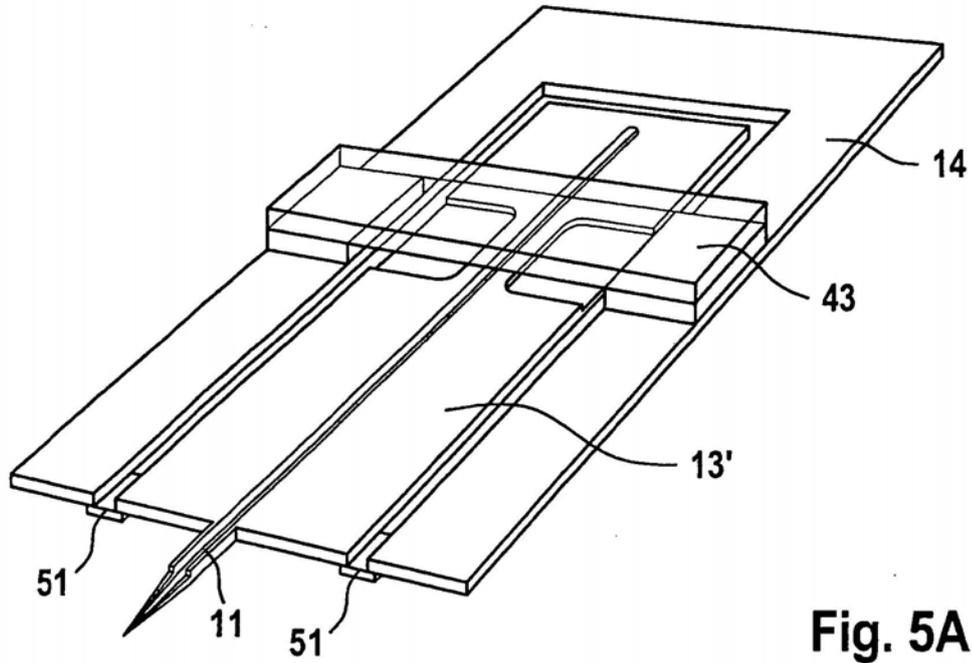
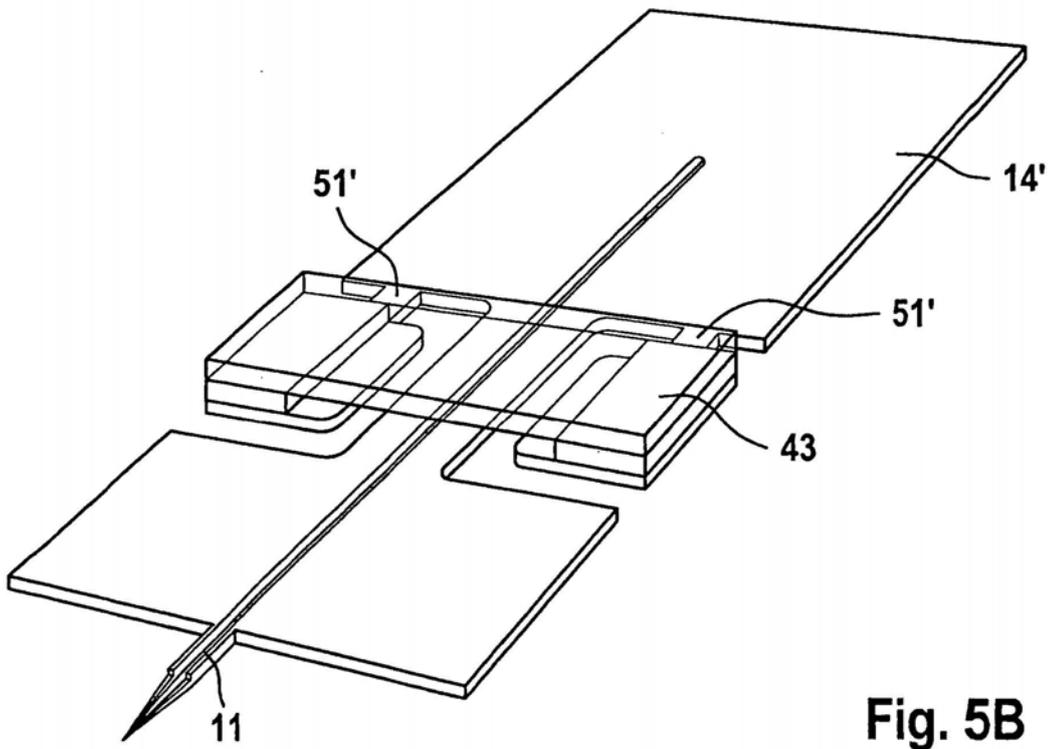


Fig. 3D

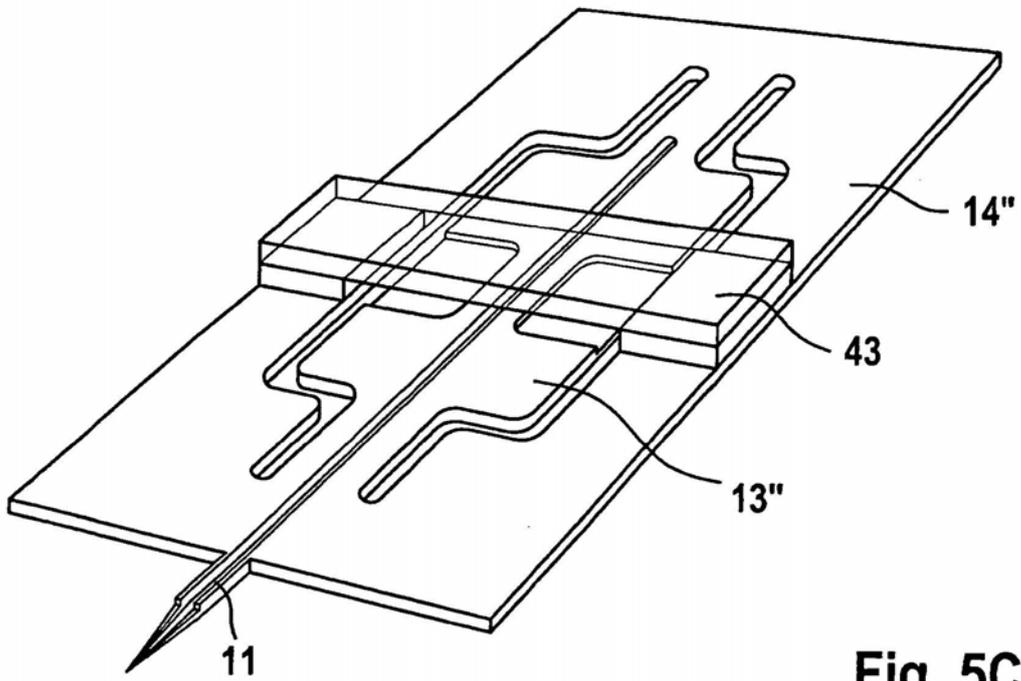




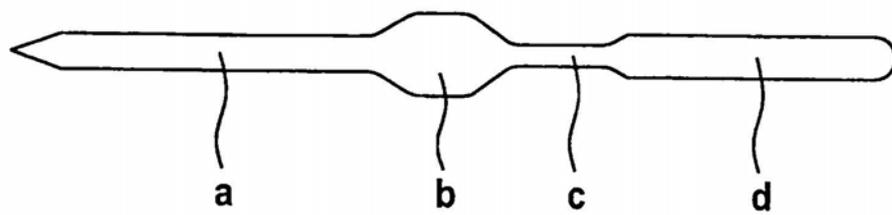
**Fig. 5A**



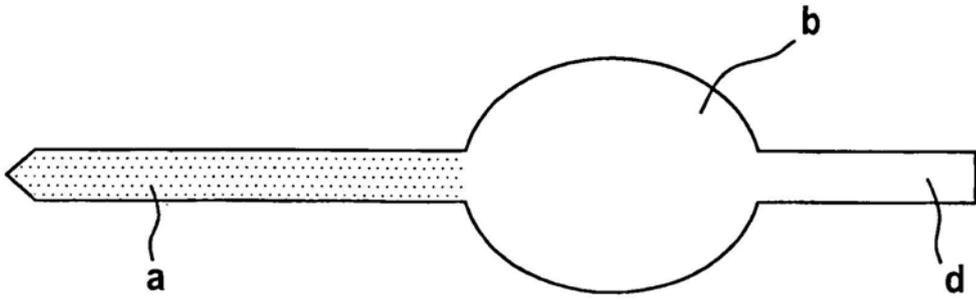
**Fig. 5B**



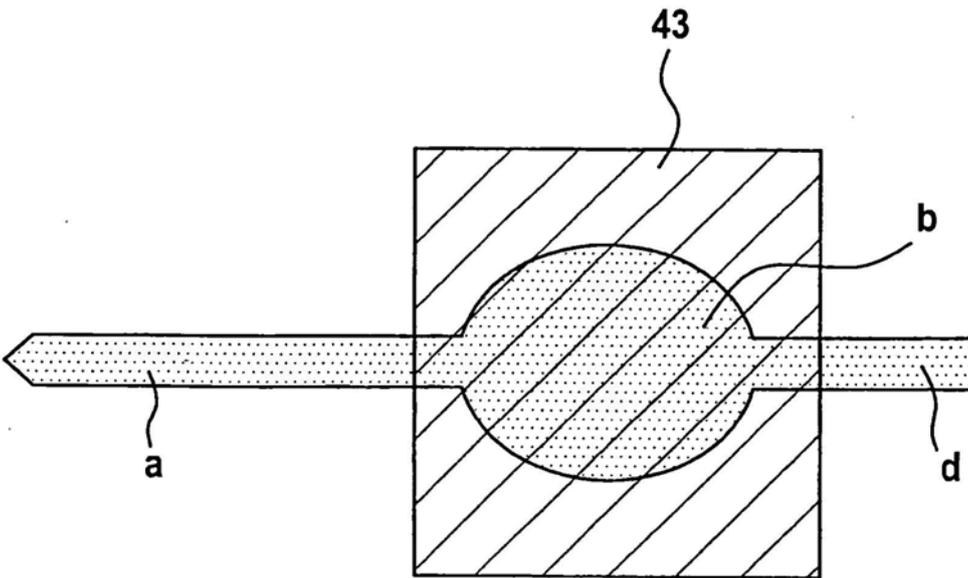
**Fig. 5C**



**Fig. 6**



**Fig. 7A**



**Fig. 7B**

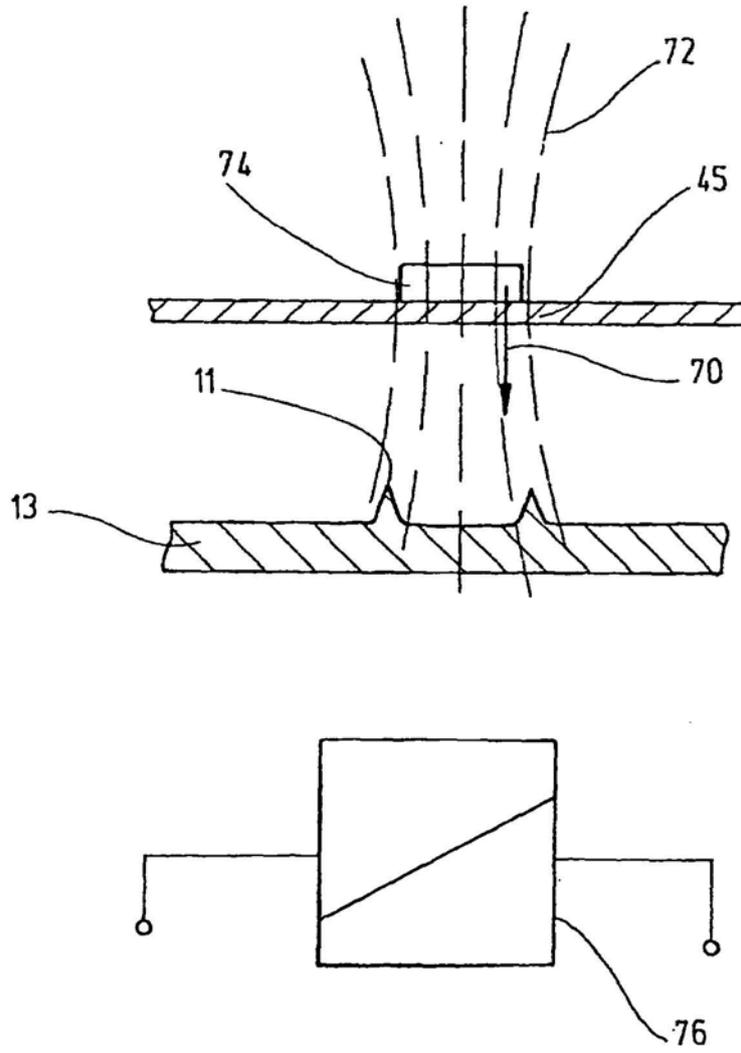


Fig.8

