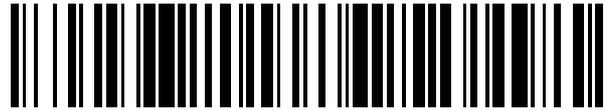


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 384**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2002 E 10179931 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2283770**

54 Título: **Dispositivos constituyentes de fluidos biológicos de muestreo y medición y métodos**

30 Prioridad:

**12.06.2001 US 879188**

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

**30.12.2015**

73 Titular/es:

**LIFESCAN, INC. (100.0%)  
965 Chesterbrook Boulevard  
Wayne, PA 19087, US**

72 Inventor/es:

**SHARTLE, ROBERT;  
LEONG, KOON-WAH y  
KISER, ERNEST**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 555 384 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).

**Dispositivos constituyentes de fluidos biológicos de muestreo y medición y métodos****Descripción**5 **INTRODUCCIÓN****Área del invento**

10 **[0001]** Este invento está relacionado a dispositivos y métodos para mediciones de muestras y analitos constituyentes de fluidos biológicos percutáneos.

**Antecedentes**

15 **[0002]** La detección de analitos en fluidos biológicos es cada vez más importante. Ensayos de detección de analitos encuentran utilidad en una variedad de aplicaciones, incluyendo pruebas clínicas de laboratorios, pruebas en el hogar, etcétera, donde los resultados de aquellas pruebas juegan un rol importante para la diagnosis y administración de una variedad de condiciones de enfermedades. Analitos comunes de interés incluyen a la glucosa, por ejemplo, para la administración de la diabetes, del colesterol y similares.

20 **[0003]** Una técnica común para recaudar una muestra de sangre para la determinación de analitos es el perforar la piel en por lo menos la capa subcutánea para acceder a los vasos sanguíneos inferiores para producir un sangrado localizado en la superficie corporal. La sangre a la que se accede y es recaudada en tubo pequeño para su entrega y análisis por equipos de pruebas, a menudo en la forma de un instrumento de control manual que tiene una tira con reactivos de prueba en la cual se coloca la muestra sanguínea. La punta del dedo es el lugar que se usa más  
25 frecuentemente para este método de recaudación de sangre debido al gran número de vasos sanguíneos pequeños allí ubicados. Este método tiene la gran desventaja de ser muy doloroso puesto que el tejido subcutáneo de la punta del dedo tiene una gran concentración de terminales nerviosas. No es raro que los pacientes que requieren monitoreos frecuentes de un analito, eviten el suministrar prueba de sangre. En el caso de los diabéticos, por ejemplo, el no medir frecuentemente su nivel de glucosa en una forma prescrita resulta en una falta de información que es necesaria para controlar apropiadamente el nivel de glucosa. Niveles no controlados de glucosa pueden ser muy peligrosos e incluso podrían amenazar la vida. Esta técnica de toma de muestras de sangre también corre el riesgo de infección y de transmisión de una enfermedad al paciente, particularmente cuando se la hace con una alta frecuencia. Los problemas con esta técnica son agravados por el hecho que existe un monto limitado de superficie dérmica que puede ser utilizada para la toma frecuente de muestras de sangre.

35 **[0004]** Para superar las desventajas de la técnica que se acaba de describir y otras que son asociadas con un alto nivel de dolor, ciertos protocolos de detección de analitos han sido desarrollados que utilizan componentes o estructuras análogas que se basan en micro-perforaciones, o micro-cortes para acceder al fluido intersticial dentro de la piel. Las micro-agujas penetran a la piel a una profundidad que es menor que la capa subcutánea para  
40 minimizar el dolor sentido por el paciente. Se obtienen muestras del tejido intersticial las cuales son probadas para determinar la concentración del analito objetivo.

45 **[0005]** Los sistemas convencionales de toma de muestras con micro-agujas tienen una desventaja en que, puesto que el fluido intersticial que está dentro del cuerpo humano tiene una presión negativa de alrededor de 6 mm/Hg, se utiliza a menudo algún tipo de medio mecánico o de vacío en conjunto con las piezas de micro-perforación.

50 **[0006]** Por ejemplo, la aplicación de patente internacional WO 99/27852 presenta el uso de presión al vacío y/o calor para incrementar la disponibilidad del fluido intersticial en el área de la piel en el cual se aplica el vacío o el calor. La presión al vacío causa que la porción de la piel que está cercana al vacío se estire y se congestione con fluido intersticial, facilitando la extracción del fluido cuando el sistema ingresa a la piel. Otro método es presentado en el cual un elemento de calefacción localizado se posiciona sobre la piel, haciendo que el fluido intersticial fluya más rápidamente en ese lugar, permitiendo esa forma que más fluido intersticial sea recaudado por cada unidad de tiempo.

55 **[0007]** Otros dispositivos de detección adicionales han sido desarrollados los cuales evitan del todo una penetración a la piel. En vez de eso, la capa más externa de la piel, que se llama el estrato córneo, es "alterado" por un medio más pasivo para suministrar acceso a, o extraer el, fluido biológico dentro de la piel. Aquel sistema incluye el uso de energía oscilatoria, la aplicación de reactivos químicos a la superficie de la piel, etcétera. Por ejemplo, la aplicación de patente internacional WO 98/34541 presenta el uso de un concentrador oscilatorio, tal como una aguja o un  
60 alambre, que está posicionado a una distancia de la superficie de la piel y causa que vibre por medio de un transductor electro-mecánico. La aguja es inmersa en un receptáculo que contiene un medio líquido colocado en contacto con la piel. La vibración mecánica de la aguja es transferida al líquido, creando un estrés hidrodinámico en la superficie de la piel suficiente como para alterar la estructura celular del estrato córneo. Las aplicaciones de patentes internacionales WO 97/42888 y WO 98/00193 también presentan métodos de detección de fluidos  
65 intersticiales usando vibración ultrasónica.

[0008] Por lo tanto, a pesar del trabajo que ya se ha realizado en el área de pruebas de analitos que son mínimamente invasivas, existe un interés continuo en la identificación de nuevos métodos de detección de analitos que sean menos caros y que eliminen la necesidad de equipos auxiliares (por ejemplo, dispositivos generadores de oscilación, succión y calor). El desarrollo de un sistema de detección de analitos que sea mínimamente invasivo, que sea barato, fácil de usar, y que sean integrable a un solo componente y que sea seguro y eficaz sería de un interés particular.

LITERATURA RELEVANTE

[0009] Las patentes de Estados Unidos de interés incluyen a: 5,161,532, 5,582,184, 5,746,217, 5,820,570, 5,879,310, 5,879,367, 5,942,102, 6,080,116, 6,083,196, 6,091,975 y 6,162,611. Otros documentos y publicaciones de patentes de interés incluyen a: WO 97/00441, WO 97/42888, WO 98/00193, WO 98/34541, WO 99/13336, WO 99/27852, WO 99/64580, WO 00/35530, WO 00/45708, WO 00/57177, WO 00/74763 y WO 00/74765A1.

RESUMEN DEL INVENTO

[0010] Este invento suministra un dispositivo de toma de muestras y concentración de componentes de fluidos biológicos para la declaración 1.

[0011] Una característica de los dispositivos del invento es la presencia de un medio de transferencia de componentes que toma muestras de componentes fluidos biológicos a los cuales se accede dentro de la piel y transfiere por lo menos al componente objetivo ahí ubicado a una célula electroquímica para la toma de medidas de por lo menos un componente objetivo, por ejemplo, un analito, dentro del fluido biológico. Este invento puede usarse para acceder a fluidos biológicos, tales como la sangre y fluidos intersticiales, y en la toma de muestras, detección y toma de medidas de varios analitos, por ejemplo, la glucosa, el colesterol, electrolitos, componentes farmacéuticos, o drogas ilícitas, y similares. Este invento es adecuado especialmente para la toma de muestras de componentes de fluidos intersticiales y la toma de medidas de la concentración de glucosa dentro del fluido intersticial.

[0012] En general, los dispositivos de este invento incluyen un sistema de perforación o penetración de la piel, por lo menos un sistema de toma de muestras en la forma de un medio de transferencia de componentes, y un sistema de toma de mediciones en la forma de una célula electroquímica que tiene una comunicación fluida con el medio de transferencia de componentes.

[0013] El medio de penetración de la piel incluye por lo menos una micro-aguja hueca que define un diámetro o canal anular a lo largo del interior de la estructura de la micro-aguja y que tiene una apertura de acceso por la cual el fluido biológico es accedido y a través del cual el analito o los analitos objetivos ingresan al dispositivo sensorial. En muchas secciones, el sistema de perforación de la piel comprende un grupo de micro-agujas como estas.

[0014] La célula de medición electroquímica comprende 2 electrodos en una relación espaciada y aparte. El espacio entre los 2 electrodos define una zona de reacción en la cual una muestra de fluidos biológicos es probada para detectar la concentración de un analito objetivo. Por lo menos uno de los electrodos tiene una estructura porosa donde un primer electrodo o electrodo distal es poroso, teniendo por lo menos un poro o hueco a través del grosor de su estructura plana. Cada poro o agujero está alineado con un canal de micro-agujas.

[0015] En operación, uno de los electrodos de la célula electroquímica es utilizada como el electrodo de referencia por el cual una señal referencial ingresada es suministrada al sensor desde un sistema generador de señales. El otro electrodo opera como un electrodo de trabajo que suministra una señal de salida desde la célula a un sistema de recepción de señales. Preferiblemente, el electrodo referencial está ubicado en la parte inferior y electrodo de trabajo en la parte superior del dispositivo. Esta señal de salida representa la concentración del analito objetivo en el fluido de muestra.

[0016] El medio de transferencia de componentes llena a la zona de reacción, a los poros en el electrodo distal y por lo menos una porción de cada uno de los micro-canales. El medio de transferencia de componentes es hecho de un material o matriz tipo gel que es hidrofílico, es decir, tiene una alta afinidad con partículas iónicas y aniónicas dentro del fluido biológico. Opcionalmente, la matriz tipo gel, también denominada como un hidrogel, puede configurarse para transferir solamente a partículas que tengan una masa molecular menor que una masa especificada. El gel actúa para transferir por lo menos a los componentes de los fluidos biológicos objetivos presentes en la apertura de acceso de una micro-aguja a la zona de reacción. En otras palabras, los componentes objetivos migran a través de la matriz de gel hasta que se alcanza un equilibrio entre la concentración de los componentes dentro del tejido y la concentración del elemento dentro de la matriz de gel. Cuando se compara a una micro-aguja vacía que se basa exclusivamente en la fuerza capilar que ejerce en el fluido biológico como sistema para transferir al fluido biológico a la célula electroquímica, el medio de transferencia de los componentes objetivos pueden configurarse (es decir, ser presentado en un estado completamente saturado) para eliminar la transferencia de agua y otros fluidos contenidos dentro del fluido biológico que fue accedido, transfiriendo solamente a componentes del fluido biológico. Es la configuración de la célula electroquímica que selecciona a los componentes objetivos aparte de los componentes remanentes para que sean examinados.

[0017] Los dispositivos de este documento pueden funcionar como una parte de un sistema sensorial de analitos que incluye un sistema para controlar a los dispositivos aquí mencionados. Específicamente, una unidad de control es suministrada en la cual el sistema de control es acoplado eléctricamente con el dispositivo y funciones sensoriales para generar y enviar a señales de entrada a la célula electroquímica y para recibir señales de salida desde la célula. Estas funciones, entre otras, pueden realizarse por medio de un algoritmo en un software programado dentro de la unidad de control que calcula automáticamente y determina la concentración del analito objetivo en la muestra biológica cuando se recibe la señal de salida desde la célula electroquímica.

[0018] También se suministra por parte de esta presentación métodos para utilizar los dispositivos y sistemas aquí mencionados así como los equipos a ser usados para practicar con los dispositivos de este invento.

[0019] Este invento es útil para la medida de concentración de analitos de una variedad de analitos y es adecuado particularmente para su uso en la medida de concentraciones de glucosa en fluidos intersticiales.

### **DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS ESQUEMAS**

[0020] La figura 1 incluye a las figuras 1A y 1B donde la figura 1A es una vista en perspectiva lateral recortada de un dispositivo de ejemplo medidor de analitos y que detecta a fluidos biológicos de este invento, y la figura 1B es una vista en perspectiva desde arriba recortada del dispositivo de la figura 1A tomada a lo largo de las flechas B-B; y la figura 2 es una representación esquemática de un ejemplo de dispositivo de control manual para utilizar los dispositivos de medidas de analitos y de detección de fluidos biológicos de este invento.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS SECCIONES IMPORTANTES**

[0021] Antes de que este invento sea descrito aún más, se debe entender que el invento no se limita a las secciones específicas del invento descritas más adelante, puesto que variaciones de secciones específicas pueden realizarse y todavía serían cubiertas por el enfoque de las reivindicaciones adjuntas. También se debe entender que la terminología utilizada es para el propósito de describir secciones específicas, y no es su intención el ser limitantes. En vez de eso, el enfoque de este invento se establecerá por las reivindicaciones adjuntas.

[0022] Cuando un rango de valores es suministrado, se debe entender que cada valor que interviene, a una 10<sup>a</sup> parte de la unidad del límite inferior a menos que el contexto dicte claramente de otra forma, entre los umbrales superior e inferior de aquel rango y cualquier otro valor declarado o que intervenga en el rango declarado es cubierto dentro del invento. Los umbrales superior e inferior de estos rangos más pequeños pueden ser incluidos independientemente en los rangos más pequeños lo cual también estaría cubierto dentro del invento, sujeto a cualquier límite excluido específicamente en el rango declarado. Donde el rango declarado incluye uno o ambos de los umbrales, rangos que excluyen a rangos de aquellos límites incluidos también son cubiertos por el invento.

[0023] A menos que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por una persona de conocimiento normal en la industria a la cual pertenece el invento. Aunque cualquier estructura y método similar o equivalente a aquellos descritos aquí también pueden ser utilizados en la práctica o pruebas de este invento, la estructura preferida y el método de uso se describen ahora. Todas las publicaciones mencionadas aquí son incorporadas a este documento por referencia para presentar y describir las estructuras y/o métodos en conexión con aquellas donde se citan las publicaciones.

[0024] Debe indicarse nuevamente que tal como se utiliza aquí y en reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "uno", "y", y "el" incluyen referencias en plural a menos que el contexto lo dicte claramente de otra forma. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "una tira de prueba" incluye una pluralidad de aquellas tiras de prueba y referencias "al medidor" incluye referencias a uno o más medidores y sus equivalentes conocidos para aquellas personas con conocimiento en la industria, y así sucesivamente.

[0025] Las publicaciones aquí mencionadas o cubiertas son suministradas exclusivamente para su presentación previa a la fecha de la presentación de esta aplicación. Nada en este documento debe ser considerado como una admisión de que este invento no tiene el derecho de prefechar aquella publicación por virtud de un invento previo. Además, las fechas de publicación suministradas podrían ser diferentes a las fechas reales de publicación lo cual necesitaría ser confirmado independientemente.

### **RESUMEN**

[0026] Dispositivos y sistemas de tomas de muestras y mediciones de componentes fluidos biológicos percutáneos, así como métodos para sus usos, son suministrados en esta presentación. Este invento encuentra su utilidad en el acceso de fluidos biológicos, tales como la sangre y fluidos intersticiales, y en la toma de muestras, detección y medición de una variedad de analitos diferentes, por ejemplo, la glucosa, el colesterol, electrolitos, componentes farmacéuticos, drogas ilícitas, y similares.

[0027] En general, estos dispositivos (también referidos como "dispositivos sensoriales") incluyen un sistema de

perforación o penetración de piel, por lo menos un sistema de toma de muestras de componentes de fluidos biológicos en la forma de un medio de transferencia de componentes, y un sistema de medición de concentración de elementos en la forma de una célula electroquímica en comunicación fluida con el medio de transferencia de componentes. En ciertas secciones, estos componentes son integrados a una sola estructura.

5

#### EL SISTEMA DE PENETRACIÓN DE LA PIEL

[0028] El sistema de penetración del invento incluye por lo menos una micro-protuberancia vacía, por ejemplo, en la forma de una micro-aguja, definiendo un agujero o canal anular a lo largo del interior de la estructura micro-protuberante y que tiene una apertura de acceso a través de la cual el fluido biológico ingresa al dispositivo sensorial. En muchas secciones, el sistema de penetración de la piel comprende una variedad de micro-agujas como esas.

10

[0029] Estas micro-protuberancias o micro-agujas son configuradas para ser mecánicamente estables y lo suficientemente fuertes para penetrar el estrato córneo sin romperse o flexionarse. Preferiblemente, son hechas de un material biocompatible para no causar irritación a la piel o una respuesta no deseada de los tejidos. Aunque los dispositivos sensoriales de este invento pueden ser desechables, para secciones reusables, es preferible que el material de las micro-agujas y/o grupos de micro-agujas puedan soportar los ciclos de esterilización.

15

[0030] Las micro-agujas y/o el conjunto de micro-agujas pueden ser formadas de, o cubiertas con, un material aislante, tal como una cerámica, un vidrio, un sílice, un polímero, plásticos. Ejemplos de polímeros son poliacrilatos, epoxis, poliésteres polieterecetonas, poliésteres cristalinos líquidos, o sus compuestos. Ejemplos de cerámicas son óxido de aluminio, carburo de silicio y óxido de circonio. En otras secciones, las micro-agujas y/o el conjunto de micro-agujas es hecho de, o cubierto con, un material conductor, tal como partículas metálicas sinterizadas para formar un conjunto de electro-sensores. Materiales metálicos adecuados incluyen acero inoxidable, titanio, materiales preciosos o sus aleaciones.

20

25

[0031] La configuración general de un dispositivo sensorial de ejemplo de este invento será descrita ahora en referencia a las figuras 1A y 1B. En la figura 1A, se muestra un dispositivo sensorial 10 que tiene un conjunto 16 de micro-agujas 12 separadas por superficies que contactan a la piel 20. Cada micro aguja 12 tiene una punta distal abierta afilada 14 para penetrar fácilmente a través de la piel y un canal 13 para acceder y permitir a los fluidos biológicos ingresar al dispositivo sensorial 10.

30

[0032] La figura 1A muestra micro-agujas 12 que tienen una configuración en forma de cono, pero, tal como se volverá aparente para una persona con conocimiento en la industria, las micro-agujas 12 podrían tener cualquier configuración, preferiblemente no tubular, tal como una configuración piramidal de 3 o 4 lados por ejemplo. Las palancas o micro-agujas 12 podrían tener una sección transversal de forma anular o cualquier sección transversal no anular que sea adecuada, tal como una forma poligonal.

35

[0033] El diámetro externo de una micro-aguja 12 mide generalmente alrededor de entre 100 a 400  $\mu\text{m}$  en la base de la aguja, y generalmente menos que alrededor de 10  $\mu\text{m}$  en la punta 14. El diámetro exterior promedio de la micro-aguja 12 mide generalmente entre alrededor de 100 a 300  $\mu\text{m}$  y típicamente entre alrededor de 120 a 200  $\mu\text{m}$ . El diámetro del canal 13 o el diámetro interior de una micro-aguja 12 es generalmente entre alrededor de 10 a 200  $\mu\text{m}$  en la base de la aguja.

40

45

[0034] La longitud de las micro-agujas 12 dependerá en la profundidad deseada de inserción. Más específicamente, micro-agujas 12 tienen longitudes y tamaños dentro de ciertos rangos dependiendo del tipo de fluido biológico (por ejemplo, fluido intersticial, sangre o ambos) deseado para la toma de muestras y el grosor de las capas de la piel del paciente específico a quien se están realizando las pruebas. Como tal, las capas de piel objetivas en las cuales los medios de perforación de piel del invento pueden ser insertados incluyen la dermis, la epidermis y el estrato córneo (es decir, la capa más externa de la epidermis). En general, las micro-agujas 12 tienen una longitud de por lo menos 0.05 micrómetros y más típicamente por lo menos alrededor de 0.1 micrómetros, donde la longitud puede ser tan grande como 500  $\mu\text{m}$  o superior, pero típicamente no excede a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  y más típicamente no excede a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ .

50

55

[0035] Tal como se mencionó anteriormente, más de un sistema de penetración de piel puede ser utilizado con 2 dispositivos sensoriales de este invento. Cualquier número adecuado de micro-agujas 12 puede ser utilizado por este invento. El número óptimo dependerá en varios factores incluyendo el reactivo que está siendo detectado, la ubicación de la superficie corporal en la cual las micro-agujas son insertadas, y el margen de precisión deseado. Sin importar el número de micro-agujas 12, estas están lo suficientemente separadas entre sí para asegurar que el estrato córneo pueda penetrarse sin presión indebida a la piel. En general, las micro-agujas 12 están separadas de micro-agujas adyacentes a una distancia (es decir, la longitud de superficies que contactan a la piel 20) de generalmente de alrededor de 10  $\mu\text{m}$  a de 2 mm, típicamente desde alrededor de 100 a 1000  $\mu\text{m}$ , y más típicamente desde alrededor de 200 a 400  $\mu\text{m}$ .

60

65

[0036] El conjunto 16, que incluye a las micro-agujas 12 y las superficies que contactan a la piel 20, podrían definir

una porción inferior 18a de una cámara 18, la porción superior de la cual es definida por el cobertor 18b. La porción de la cámara 18a suministra una estructura de soporte para el medio de transferencia de componentes 22 y, tal como se mencionó anteriormente en referencia a las micro-agujas 12 puede ser hecha de materiales aislantes o conductores. La cámara 18b es preferiblemente fabricada de un material aislante tal como un plástico o un material polímero para aislar a la célula electroquímica.

### LA CÉLULA ELECTROQUÍMICA

**[0037]** Tal como se mencionó anteriormente, el dispositivo sensorial 10 comprende además un sistema de mediciones en la forma de una célula de medición electroquímica. La célula de mediciones electroquímicas comprende 2 electrodos en una relación espaciada - aparte de tal forma que una superficie de un electrodo mira de frente a una superficie del otro electrodo. Preferiblemente, los electrodos son sustancialmente planos y paralelos entre sí. El espacio entre los 2 electrodos define una zona de reacción en la cual una muestra de fluidos biológicos es examinada para detectar la concentración de un analito objetivo. Un sistema o material reactivo de redox podría ser utilizado para facilitar la orientación hacia el analito objetivo. El material reactivo de redox es depositado en por lo menos una de las superficies frontales de los 2 electrodos por las cuales el fluido biológico presente en la zona de reacción reacciona químicamente con el material reactivo. El material específico reactivo de redox utilizado es seleccionado basándose en el analito objetivo que va a ser medido.

**[0038]** Por lo menos uno de los 2 electrodos es poroso. Más particularmente, un primer electrodo o electrodo distal es poroso, teniendo por lo menos un poro o agujero a través del grosor de su estructura plana. Cada poro o agujero está alineado con un canal de micro-agujas de tal forma que un sendero de fluidos se forma de la apertura de acceso de la micro-aguja, a lo largo del canal de la micro-aguja, a través del poro del electrodo y hacia la zona de reacción. El número de poros dependerá del número de micro-agujas utilizadas por el dispositivo sensorial.

**[0039]** El 2º electrodo o electrodo próximo puede ser completamente de un material conductor sólido o puede tener una estructura porosa, tal como un material poroso metalizado, en el cual los poros corren a lo largo de la mayoría de la estructura y son mucho más pequeños que aquellos en el primer electrodo. Los tamaños de los poros del 2º electrodo son suficientemente pequeños como para crear una fuerza capilar en el fluido que está en contacto con este y por lo tanto hacer que el fluido dentro de la zona de reacción se estire a través del 2º electrodo hacia este. Esta centrifugación facilita la absorción continua del fluido biológico de las muestras y/o componentes ahí incluidos hacia adentro de la célula electroquímica, purgando, por lo tanto, o desplazando el aire que se encuentra dentro de la célula. La presencia de aire en la célula puede interferir con la medida de los analitos. Alternamente, una pareja convencional de electrodos coplanares puede ser utilizada en vez del electrodo superior. El dispositivo de la presentación puede suministrar además una capa de material aislante sobre el 2º electrodo para aislar a la célula electroquímica y para almacenar al dispositivo. Con secciones que tienen un electrodo próximo poroso, tal como se acaba de describir, uno o más agujeros de ventilación pueden formarse o hacerse dentro de la cámara adyacente al electrodo.

**[0040]** Varios tipos de sistemas electro químicos y métodos conocidos comúnmente en la industria de detección y medición de analitos pueden ser utilizados por este invento, incluyendo sistemas que son amperométricos (es decir, para medir la corriente), coulombimétricos (es decir, medir la carga eléctrica) o potenciométricos (es decir, para medir el voltaje). Ejemplos de estos tipos de sistemas de medición electroquímica son descritos aún más en las patentes de Estados Unidos números: 4,224,125; 4,545,382; y 5,266,179; así como WO 97/18465 y WO 99/49307; presentaciones que están incorporadas en este documento por referencia.

**[0041]** En referencia, nuevamente, a las figuras, la célula electroquímica que se muestra en la figura 1A tiene un primer electrodo o electrodo inferior 26 y un 2º electrodo o electrodo superior 28 espaciado - aparte entre sí. El área entre los electrodos 26 y 28 define una zona de reacción 30 de la célula en la cual el fluido biológico está siendo examinado para detectar la concentración de analitos objetivos. La célula puede contener además un sistema reactivo de redox o un material seleccionado basándose en los analitos objetivos específicos. Como tal, el analito objetivo dentro de la zona de reacción 30 reacciona químicamente con el material reactivo. Por lo menos una porción de las superficies de los electrodos que ven de frente a la zona de reacción son conformados de un material altamente conductor, tal como paladio, oro, platino, plata, indio, carbón, óxido neutralizado de indio y estaño, acero inoxidable y similares, o una combinación de aquellos materiales. El material reactivo, que conforma una enzima oxidante y un componente mediador, se deposita en uno o ambas de las superficies frontales de los electrodos.

**[0042]** Los electrodos 26 y 28 son preferiblemente sustancialmente paralelos entre sí para asegurar una medida precisa de los analitos, y preferiblemente tienen una configuración sustancialmente plana pero pueden tener cualquier configuración o forma adecuada tal como un cuadrado, un rectángulo, un círculo, etcétera. Las dimensiones de los 2 electrodos son preferiblemente de las mismas, donde la huella de la base de cada electrodo 26 y 28 está generalmente en el rango de alrededor de 0.1 a 2 cm<sup>2</sup> y típicamente entre alrededor de 0.25 a 1 cm<sup>2</sup>. Los electrodos son muy delgados, y tienen un grosor generalmente en el rango de alrededor de 50 a 1000 Å, y más típicamente alrededor de 100 a 500 Å, y más típicamente alrededor de 150 a 300 Å. El espacio entre los electrodos está generalmente en el rango de alrededor de 1 a 1000 µm, y más típicamente alrededor de 10 a 100 µm, y más típicamente aún desde alrededor de 10 a 25 µm.

[0043] En referencia ahora a la figura 1B, el primer electrodo o electrodo inferior 26 es apoyado estructuralmente por el área superficial del conjunto 16 entre las micro-agujas 12, es decir, la superficie superior de las porciones que contactan a la piel 20. Una racha del material altamente conductor del primer electrodo 26 se extiende lateralmente hacia afuera desde la punta 27 (refiérase a la Fig. 1B) del área superficial del primer electrodo 26 a la superficie superior de la cámara inferior 18A para suministrar un primer contacto conductor 32 para emparejar eléctricamente el primer electrodo 26 a la unidad de control 52 (que se menciona más adelante en referencia a la figura 2). Alternamente, el primer contacto conductor 32 puede ser en la forma de un anillo extendido. El primer electrodo 26 tiene poros o agujeros espaciados-aparte 15 a lo largo de su área superficial. Los diámetros de los poros 15 están generalmente en el rango de alrededor de 25 a 200  $\mu\text{m}$ , típicamente entre alrededor de 50 a 150  $\mu\text{m}$  y más típicamente entre alrededor de 100 a 150  $\mu\text{m}$ .

[0044] El 2° electrodo o electrodo superior 28 puede estar conformado exclusivamente de un material no poroso formado en el lado inferior de la cámara superior 18b, o de un material poroso conductor tal como un material metálico sinterizado. De cualquier forma, una inserción metálica se extiende a través del grosor de la cámara superior 18b (refiérase a la figura 1A) para suministrar un 2° contacto conductor 34 para acoplar eléctricamente al 2° electrodo 28 a una unidad de control 52 (que se menciona más adelante en referencia a la figura 2) el tamaño de los poros dentro del 2° electrodo 28 que tiene una configuración porosa generalmente están el rango de alrededor de 0.1 a 50  $\mu\text{m}$  y típicamente desde alrededor de 0.1 a 10  $\mu\text{m}$ . Esta configuración porosa facilita el movimiento continuo del fluido biológico y/o componentes de las muestras hacia la célula electroquímica purgando o desplazando por lo tanto al aire que se encuentra dentro de la célula a través de uno o más de los agujeros pequeños de aire dentro del cobertor de la cámara 18b (no se muestra). Esto es importante puesto que la presencia de aire en la célula puede interferir con la medición de analitos.

#### EL MEDIO DE TRANSFERENCIA DE COMPONENTES

[0045] En muchas secciones, el medio de transferencia de componentes del sistema de toma de muestras ocupa sustancialmente todo el volumen de la zona de reacción, los poros del electrodo distal y por lo menos una porción de cada canal de las micro-agujas, pero puede ocupar sustancialmente o completamente el canal a la apertura de acceso. El medio de transferencia de componentes es hecho preferiblemente de un material que se basa en el agua que tiene una alta afinidad con el agua. En muchas secciones, el medio de transferencia de componentes es hecho de un material o una matriz hidrofílica. El gel hidrofílico ayuda a pre - acondicionar a los electrodos y constituyen al material reactivo en preparación para la medición electroquímica de los analitos objetivos.

[0046] La habilidad del medio de transferencia de absorber fluidos, particularmente el agua, depende de la medida en la cual el medio de transferencia es saturado antes de ser expuesto al fluido. Para reducir el tiempo por el cual la micro-aguja es insertada o aplicada a la piel, el medio de transferencia de componentes es suministrado preferiblemente en un estado completamente saturado antes de la inserción de la micro-aguja a la piel. Como tal, solamente los componentes no fluidos, incluyendo el uno o más componentes más objetivos, contenidos dentro del fluido biológico son transferidos, eliminando, por lo tanto, el tiempo para la transferencia preliminar de fluido biológico. Puesto que el fluido intersticial, por ejemplo, contiene alrededor de un 98% de agua, la reducción del tiempo de difusión a través del gel podría ser significativa en ciertas aplicaciones.

[0047] Puesto que entre los componentes que son capaces de difundirse dentro y a través de la matriz de gel, la velocidad con la cual éstos alcancen a la zona de reacción variará dependiendo del tamaño de las moléculas de los componentes. Generalmente, entre más pequeña es la molécula, más rápida será la tasa de difusión a través del gel. Puesto que muchos analitos que son comúnmente objetivos, tales como la glucosa, los electrolitos, el ácido ascórbico, el ácido úrico, etcétera, tienen moléculas más pequeñas, estos analitos se difundirán a través de la matriz de gel más rápido que otros componentes del fluido intersticial conformado de moléculas más grandes.

[0048] Materiales de gel adecuados incluyen geles naturales conformados de polímeros que ocurren naturalmente, tales como la agarosa, la gelatina, mucopolisacáridos, almidón y similares, y una selección de geles sintéticos, por lo menos en parte, de polímeros sintéticos tales como cualquiera de los polímeros neutrales solubles en agua o polielectrolitos (es decir, polímeros sintéticos o naturales que forman cargas iónicas cuando se disuelve en agua), tales como la polivinilpirrolidona, el polietilenglicol, el ácido poliacrílico, el alcohol polivinílico, la poliácridamida, y sus copolímeros.

[0049] En referencia nuevamente a las figuras, el material de gel del medio de transferencia de componentes 22 reside dentro y llena por lo menos una porción de los canales de las micro-agujas 13 y se extiende a través de los poros 15 hacia adentro de la zona de reacción 30. En muchas secciones, el material de gel llena completamente a la zona de reacción 30 y cubre completamente y contacta a las superficies frontales del primer y 2° electrodos 26, 28, de tal forma que no haya bolsillos de aire dentro del gel ni dentro de la zona de reacción 30. Como tal, el medio de transferencia de componentes 22 suministra una senda para componentes fluidos biológicos para viajar desde las puntas distales abiertas 14 a la zona de reacción 30.

#### TÉCNICAS DE FABRICACIÓN

[0050] Un ejemplo de un método de fabricación de los dispositivos de este invento, tales como el dispositivo sensorial 10 de la figura 1 incluye los siguientes pasos. Un proceso de fabricación conocido como voltaje de micro-inyección puede ser utilizado para fabricar la cámara inferior 18A. Primero, un molde es suministrado que tienen las dimensiones físicas deseadas de la cámara 18a y que contiene uno o más pines esenciales que tienen diámetros seleccionados para suministrar una estructura sobre la cual fabricar a las micro-agujas. Como tales, los pines esenciales definirán los canales de las micro-agujas. El molde es llenado entonces con plástico fundido bajo alta presión y después es enfriado. Una vez que se ha enfriado suficientemente, los pines esenciales son removidos, la estructura resultante es expulsada entonces del molde. Materiales adecuados para elaborar a las micro-agujas incluyen, pero no se limitan a, polieteretercetona, poliésteres cristalinos líquidos, nilones, poliamidas, resinas epoxi, poliacrilatos, y termoplásticos con o sin relleno. El primer electrodo 26 puede ser formado entonces al pulverizar catódicamente un metal o una combinación de metales adecuados, tales como aquellos mencionados anteriormente en la descripción de los dispositivos, al lado proximal de las micro-agujas.

[0051] La cámara superior 18b puede ser moldeada por medio de un proceso de micro-inyección que se explicó anteriormente. Para formar el 2° o electrodo superior 28, un material metálico, tal como uno o más de aquellos que se listaron anteriormente, pueden ser depositados en la superficie inferior de la cámara 18b por medio de técnicas de pulverización catódica, deposición de plasma o electro-deposición, por ejemplo. Alternamente, el 2° electrodo 28 puede fabricarse por medio de moldes de inyección usando polvo metálico. Por medio de presión aplicada, una mezcla de material de gel es forzada entonces a los poros de las micro-agujas. Un reactivo, específico al analito de interés, es depositado en el electrodo superior 28. Esto puede lograrse fácilmente por medio de una deposición de inyección de tinta. Las porciones resultantes de las cámaras 18a, 18b pueden ser selladas juntas para formar el dispositivo sensorial 10. El primero y 2° contactos conductores 32 y 34 suministran los medios para acoplar eléctricamente al dispositivo sensorial 10 a las unidades de control tal como a la unidad de control de control manual 52 de la figura 2. Finalmente, las micro-agujas están llenas con un material de gel adecuado.

#### REACTIVOS

[0052] Para separar y detectar al analito o componente objetivo seleccionado para su análisis de los componentes en el fluido biológico de la muestra, un reactivo redox es utilizado típicamente dentro de la zona de reacción en el interior de la célula electroquímica. El reactivo puede residir en la superficie reactiva de uno o ambos electrodos. Típicamente, esto se logra por medio de un proceso de deposición de "inyección de tinta", tal como se conoce comúnmente en la industria, pero otras técnicas adecuadas conocidas en la industria podrían ser utilizadas también.

[0053] El reactivo comprende uno o más enzimas y un componente mediador opcional. Las enzimas utilizadas en el invento oxidan al analito de interés. En muchas secciones, el componente enzimático del reactivo es una enzima o varias enzimas que trabajan en conjunto para oxidar al analito de interés. Es decir, el componente enzimático del sistema reactivo es hecho de una sola enzima oxidante del analito o una colección de 2 o más enzimas que trabajan en conjunto para oxidar el analito de interés. Las enzimas de interés incluyen oxidasas, deshidrogenasas, lipasas, quinazas, diaforasas, quinoproteínas y similares. La enzima específica presente en el área de reacción depende del analito particular para el cual el dispositivo de prueba electroquímica es diseñado para detectar, donde las enzimas representativas incluyen a: oxidasa de glucosa, deshidrogenasa de glucosa, esterasa de colesterol, oxidasa de colesterol, lipasa de lipoproteínas, quinasa de glicerol, oxidasa de glicerol-3-fosfato, oxidasa de lactato, deshidrogenasa de lactato, oxidasa de piruvato, oxidasa de alcohol, oxidasa de bilirrubina, uricasa, y similares. En muchas secciones donde el analito de interés es glucosa, el componente enzimático del sistema reactivo es una enzima oxidante de la glucosa (por ejemplo, una oxidasa de glucosa o una deshidrogenasa de glucosa). Los montos de los varios componentes podrían variar, donde el monto del componente enzimático está típicamente en los rangos de alrededor de 0.1 al 10% de la masa.

[0054] El 2° componente opcional del sistema reactivo es un mediador hecho de uno o más agentes mediadores. Una variedad de diferentes agentes mediadores son conocidos en la industria e incluyen: ferricianuro, etilsulfato de fenazina, metilsulfato de fenazina, fenilendiamina, metilsulfato de 1-metoxi-fenazina, 2,6-dimetil-1,4-benzoquinona, 2,5-dicloro-1,4-benzoquinona, derivados de ferroceno, complejos de bipyridilo de osmio, complejos de rutenio y similares. En aquellas secciones donde la glucosa es el analito de interés y la oxidasa de glucosa o la deshidrogenasa de glucosa son los componentes enzimáticos, el mediador de interés particular es el ferricianuro. Otros reactivos que pueden estar presentes en el área de reacción incluyen a agentes amortiguadores, (por ejemplo, citraconato, citrato, fosfato), "buenos" amortiguadores y similares.

#### EL SISTEMA SENSORIAL

[0055] En el sistema sensorial de este invento, los electrodos de referencia y de funcionamiento están en comunicación eléctrica con un sistema de control que establece la señal referencial de entrada admitida a la célula electroquímica, que recibe la señal de salida de la célula electroquímica y entonces deriva el nivel de concentración del analito objetivo dentro del fluido biológico al cual se accedió desde la señal de salida. Por ejemplo, un sistema para aplicar una corriente eléctrica entre los 2 electrodos, midiendo el cambio en la corriente a través del tiempo y relacionando el cambio observado en la corriente a la concentración de analitos presentes en la célula electroquímica. La concentración de los analitos en la sangre del paciente se deriva entonces del nivel de

concentración en el fluido biológico al que se tuvo acceso, el valor numérico el cual puede ser suministrado como una señal de salida a un sistema con una pantalla.

5 **[0056]** En ciertas secciones, los sistemas de control y de la pantalla están almacenados íntegramente dentro de una unidad de control de control manual tal como aquellas que se ilustran en la figura 2. La unidad de control también suministra, preferiblemente, un sistema para asegurar o sostener una o más micro-agujas o un conjunto de micro-agujas en una posición y configuración adecuada para la toma de muestras específica y la aplicación de mediciones que se encuentre a la mano.

10 **[0057]** En referencia ahora a la figura 2, se muestra una representación de un sistema sensorial 50 del invento. El sistema sensorial 50 contiene una unidad de control de control manual 52 y un dispositivo sensorial tal como el dispositivo 10 de la figura 1 montado operativamente en el extremo distal 54 de la unidad de control 52. La unidad de control 52 tiene una cámara 56, hecha, preferiblemente, de un material plástico de clasificación médica o similares, que tiene una configuración de bajo perfil que almacena un sistema (no se muestra) para controlar el sistema de mediciones del dispositivo sensorial 10, es decir, que genera y transmite una señal referencial de entrada a la célula electroquímica del dispositivo 10 y que recibe las señales de medición de salida de la célula. Un algoritmo de software programado dentro de la unidad de control 52 que calcula y determina automáticamente la concentración del analito objetivo y determina la concentración del analito objetivo en el fluido biológico al que se tuvo acceso en el momento en el que se recibe la señal de salida. El nivel de concentración (entre otra información deseada) es transmitida entonces a un sistema con una pantalla o monitor externo 58 que muestra la información al usuario. Los botones del interfaz de control 60 permiten al usuario ingresar la información al sistema de control, tal como el tipo de analito objetivo para las mediciones.

15 **[0058]** El dispositivo sensorial 10 está acoplado eléctricamente y físicamente a la unidad de control 52. La comunicación eléctrica entre los 2 se establece por medio de los contactos conductores 32 y 34 en el dispositivo 10, descrito en referencia a la figura 1, y las rachas eléctricas correspondientes (no se muestran) dentro de la unidad de control 52. Preferiblemente, el dispositivo 10 y la unidad de control 52 están acoplados físicamente por medio de un mecanismo rápido de aseguramiento y liberación (muchos de los cuales son conocidos y comprendidos comúnmente) de tal forma que un dispositivo sensorial utilizado puede ser fácilmente removido y reemplazado. La unidad de control 52 es preferiblemente reusable y usable con cualquier número de dispositivos sensoriales del invento. Esta característica facilita la toma de varias muestras y mediciones en una forma eficiente y rápida.

20 **[0059]** Un dispositivo tal como la unidad de control 52 que calcula y determina automáticamente la concentración de un analito seleccionado en el fluido biológico y/o en el sistema del paciente, de tal forma que un usuario sólo necesita insertar una micro-aguja del invento a la piel del paciente y entonces leer el resultado final de la concentración de analitos en una pantalla del dispositivo, se describe en mayor detalle en la patente de Estados Unidos número 6,193,873 titulada "Detección de Muestras para Iniciar el Cronometraje de un Ensayo Electroquímico", cuya presentación está incorporada en este documento por referencia.

25 **MÉTODOS DE USO**

30 **[0060]** Este invento también suministra métodos para utilizar los dispositivos y sistemas de este invento para determinar la concentración de un analito en una muestra fisiológica. Una variedad de analitos diferentes pueden ser detectados utilizando los sistemas sensoriales del invento, donde analitos representativos incluyen a la glucosa, el colesterol, el lactato, el alcohol y similares.

35 **[0061]** Al practicar estos métodos (con referencia a las figuras), el primer paso es el suministrar un sensor 10, preferiblemente configurado específicamente (es decir, que contiene el reactivo apropiado) para analizar al analito de interés. El sensor 10 puede interactuar y estar interconectado operativamente con una unidad de control 52 que puede ser de control manual y puede ser controlada por el usuario. La unidad de control 52 es programada para pruebas del analito objetivo. El usuario posiciona al sensor 10 sobre el área seleccionada de la piel del paciente, y, con una presión suave, las micro-agujas 12 del dispositivo sensorial 10 penetran a la piel. La profundidad a la cual las micro-agujas 12 son insertadas dependerá de las micro-agujas respectivas o de otros medios asociados con la unidad sensorial 10 para limitar la profundidad de la inserción.

40 **[0062]** Cuando haya una inserción en la piel del paciente, un monto (es decir, una muestra) de por lo menos los componentes objetivos dentro del fluido biológico presentes en las puntas abiertas 14 de las micro-agujas 12 entran a través de las puntas abiertas 14 a los canales 13 de las micro-agujas respectivas por medio de un mecanismo de difusión debido a la gradiente de concentración del hidrogel. Los componentes de la muestra continúan a ser absorbidos por el gel y se difunden en una dirección proximal a través de los canales 13, a través de los poros 15 del primer electrodo 26 y hacia la zona de reacción 30. Una vez en la zona de reacción 30, los componentes o analitos objetivos reaccionan químicamente con los reactivos seleccionados para formar productos electro - activos. Los productos electro - activos son oxidados o reducidos entonces por medio de un mediador opcional o directamente por el electrodo de funcionamiento 28. El nivel resultante de señal de salida es conducido a la unidad de control por el electrodo 28. Un algoritmo de software programado dentro de la unidad de control 52 determina automáticamente entonces el diferencial entre las señales de salida y de referencia, deriva la concentración de los analitos objetivos

en el fluido biológico al que se tuvo acceso a partir de este valor diferencial, y entonces deriva el nivel de concentración correspondiente de los analitos seleccionados en la sangre del paciente. Cualquiera de estos valores pueden mostrarse en el sistema con pantalla o en el monitor 58.

5 EQUIPOS

10 **[0063]** El invento también suministra equipos para su uso en la práctica de estos métodos. Los equipos del invento incluye por lo menos un dispositivo sensorial del invento que tiene uno o más micro-agujas del invento. Los equipos también podrían incluir una unidad de control reusable o desechable que puede ser utilizada con dispositivos sensoriales reusables o desechables del equipo o de otros equipos de este invento. Estos equipos pueden incluir sensores que tienen un conjunto de micro-agujas que con la misma o varias longitudes. Ciertos equipos podrían incluir varios sensores que cada uno contiene él mismo o diferentes reactivos. Además, más de un reactivo podrían ser suministrados dentro de un solo conjunto de micro-agujas, donde una o más de las micro-agujas son suministradas con un primer reactivo para pruebas de un primer analito objetivo u otras micro-agujas adicionales son suministradas con otros reactivos para pruebas de otros analitos objetivos. Finalmente, los equipos incluyen, preferiblemente, instrucciones para utilizar los sensores del invento para determinar una concentración de analitos en una muestra fisiológica. Estas instrucciones pueden estar presentes en uno o más de los empaques, una inserción de etiqueta, o en contenedores presentes en los equipos, y similares.

20 **[0064]** Es evidente a partir de la descripción anterior que estos inventos son fáciles de usar, eliminando componentes auxiliares para mejorar el monto o velocidad de flujo del fluido dentro de la piel para compensar por las presiones negativas dentro de la piel. Adicionalmente, este invento facilita un intercambio y reemplazo rápido de sensores, reduciendo el tiempo necesario para cada toma de muestra y para la actividad de mediciones lo cual es particularmente ventajoso cuando se administran varias pruebas en un solo paciente o cuando se tiene que probar muchos pacientes consecutivamente. Como tal, este invento representa una contribución significativa al campo.

25 **[0065]** Este invento se muestra y se describe en este documento en lo que es considerado las secciones más prácticas importantes.

30 **[0066]** Aunque este invento es útil para muchas aplicaciones incluyendo la toma de muestras de varios fluidos biológicos y la detección de muchos tipos de analitos, el invento ha sido descrito principalmente en el contexto de la detección de analitos en fluidos intersticiales, y ha sido particularmente útil para la detección de glucosa en fluidos intersticiales. Por lo tanto, los dispositivos específicos y métodos presentados en las aplicaciones, fluidos biológicos y analitos aquí mencionados son considerados como ilustrativos y no restrictivos.

35

40

45

50

55

60

65

**Reivindicaciones**

1. Un dispositivo de medición de la concentración y toma de muestras de compuestos de fluidos biológicos que incluye:

5 (a) Por lo menos una pieza de perforación de piel que comprende una apertura para el acceso de fluidos biológicos;

10 (b) Una célula electroquímica para medir la concentración de analitos dentro del fluido biológico, donde la célula electroquímica comprende 2 electrodos espaciados-separados que definen una cámara de reacción, donde el primero de los electrodos es poroso y en el mismo lado de la cámara de reacción como una pieza perforadora de piel y el 2º de los electrodos es un electrodo poroso en el otro lado de la cámara de reacción; y

15 (c) Un medio de transferencia de componentes que comprende un material hidrofílico en comunicación fluida con por menos una pieza de perforación de piel y con la cámara de reacción, donde los poros en el 2º electrodo corren a través de la mayoría del electrodo y son mucho más pequeños que aquellos en el primer electrodo, y son suficientemente pequeños como para crear una fuerza capilar en el fluido.

20 2. El dispositivo de la declaración 1 donde el material hidrofílico comprende una matriz de gel.

25

30

35

40

45

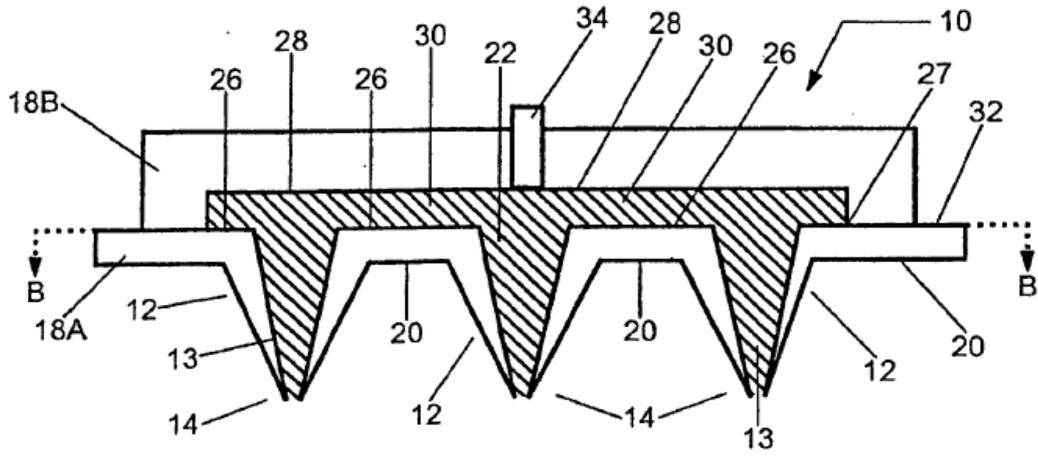
50

55

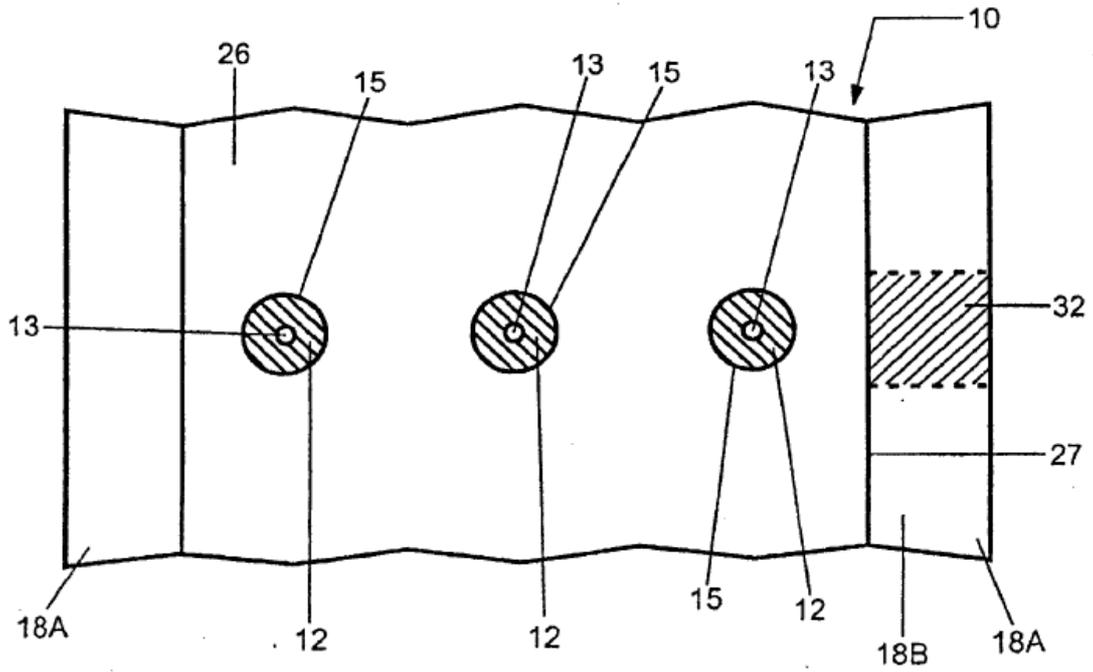
60

65

**FIG. 1A**



**FIG. 1B**



**FIG. 2**

