

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 787**

51 Int. Cl.:

A61B 10/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2011 E 11306342 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 2583628**

54 Título: **Dispositivo y procedimiento para tomar muestras de fluido lagrimal**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.05.2016

73 Titular/es:

**OPIA TECHNOLOGIES (100.0%)
17 rue Moreau
75012 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**ROY, PIERRE y
BRIGNOLE-BAUDOUIN, FRANÇOISE**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 568 787 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 y procedimiento para tomar muestras de fluido lagrimal.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo y a un procedimiento configurados para tomar muestras de fluido lagrimal y posteriormente analizarlo.

10 Técnica anterior

El ojo humano

La estructura de la superficie ocular se describe en la figura 1. La superficie ocular comprende:

15

- la córnea 109,

- la conjuntiva 108,

20

- la película 103 lagrimal, y

- el párpado superior 101 y el párpado inferior 105.

25

La córnea 109 es un tejido transparente cuyo papel es capturar y concentrar la luz sobre la estructura cristalina transparente del ojo o cristalino.

La conjuntiva 108 es la capa más externa del ojo 111 y la superficie interna de los párpados 101 y 105. La conjuntiva 108 cubre la parte blanca del ojo 111 o esclerótica. El limbo 113 es el límite de la córnea 109 y la esclerótica.

30

La película 103 lagrimal está compuesta por 2 capas: la capa lipídica más externa derivada de las glándulas de Meibomio y la capa acuosa más interna compuesta por fluido lagrimal mezclado con mucinas solubles. Los párpados 101 y 105 incluyen las glándulas lagrimales que secretan el componente acuoso de la capa acuosa (produciéndose las mucinas por las células caliciformes de la conjuntiva), y secretando las glándulas de Meibomio la capa lipídica.

35

El párpado superior 101 y el párpado inferior 105 son la primera línea de defensa de la superficie ocular visible, seguido por la película 103 lagrimal. En las últimas líneas de defensa se encuentran los dos tejidos diferenciados, la conjuntiva 108 y la córnea 109. La superficie ocular es una transición mucosa entre el entorno exterior y las frágiles estructuras intraoculares. Cualquier estado que reduzca la producción, altere la composición o impida la distribución de la película 103 lagrimal puede provocar irritaciones evidentes en las estructuras de la superficie delantera del ojo 111 y una degradación de la visión.

40

Estos estados están a menudo relacionados con problemas con la estructura o la función de los párpados 101 y 105, la conjuntiva 108 o la córnea 109. Si no se diagnostican a tiempo y de manera apropiada, y dependiendo de la gravedad de los síntomas, los individuos pueden correr un mayor riesgo de desarrollar una infección secundaria o una inflamación crónica que puede no responder al tratamiento.

45

La mayor parte del fluido lagrimal se almacena en el saco conjuntival 107, que es la parte de transición que forma la unión entre la superficie posterior del párpado inferior 105 y la superficie del ojo 111. La superficie del saco conjuntival 107 está cubierta por la conjuntiva 108. La parte inferior del saco conjuntival 107 se denomina fondo de saco conjuntival.

50

Debido a la restricción anatómica, se estima que posiblemente puede conservarse un máximo de 30 µl de fluido lagrimal en el ojo humano sin desbordamiento o derrame. El volumen de lágrimas residente normal en el ojo es de aproximadamente 7,5 µl, la mayor parte del cual se encuentra en los sacos conjuntivales cubriendo aproximadamente 1 µl la córnea.

55

La tasa de producción de lágrimas en el ser humano es de aproximadamente 0,16/min, es decir, que cada minuto se renueva el 16 por ciento del volumen de lágrimas. Esto corresponde a aproximadamente 1,2 µl por minuto.

60

Como se mencionó anteriormente, la estructura y la composición de la película 103 lagrimal puede dividirse en dos capas principales.

65

La capa más interna en contacto con la conjuntiva 108 es la capa acuosa. La capa acuosa es una mezcla de fluido lagrimal y diferentes mucinas solubles, que son proteínas glicosiladas.

La capa acuosa es importante porque proporciona una capa protectora y lubricación para impedir la sequedad del ojo. La sequedad del ojo puede provocar síntomas tales como picor, ardor e irritación, lo que puede dar como resultado molestias. Presenta pocos micrómetros de espesor.

5 La capa lipídica más externa comprende muchos lípidos conocidos como secreción de las glándulas de Meibomio o sebo. Esta capa lipídica más externa es muy delgada, normalmente de menos de 250 nm de espesor. La capa lipídica proporciona un recubrimiento protector sobre la capa acuosa para limitar la tasa a la que se evapora la capa acuosa subyacente. Una mayor tasa de evaporación de la capa acuosa puede provocar la sequedad del ojo. La capa lipídica también lubrica los párpados 101 y 105 durante el parpadeo, lo que evita el ojo seco.

10 Más generalmente, en el ojo humano, la estructura única de la película 103 lagrimal le permite realizar muchas funciones, basándose en sus componentes lipídicos y de capa acuosa.

Siete funciones principales de la película 103 lagrimal son:

- 15
- Mantener una superficie lisa para la refracción de la luz. Las lágrimas forman la primera superficie de refracción que se encuentra la luz en su trayecto hacia la retina. Para una visión clara, es crítico mantener la transparencia de la segunda superficie de refracción que se encuentran los rayos de luz, es decir la córnea 109.

20

 - Lubricar los párpados 101 y 105.
 - Lubricar la conjuntiva 108 y la córnea 109, evitando por tanto un daño mecánico de la superficie ocular por las altas presiones generadas por cada parpadeo.

25

 - Suministrar a la córnea 109 nutrientes transportando oxígeno y un número limitado de otros nutrientes a la córnea avascular 109, regulando la composición de electrolitos y el pH.
 - Proporcionar glóbulos blancos con acceso a la córnea 109 y la conjuntiva 108.

30

 - Retirar materiales extraños de la córnea 109 y la conjuntiva 108. La película 103 lagrimal protege la superficie ocular frente al entorno exterior respondiendo dinámicamente a un amplio rango de condiciones exteriores y situaciones potencialmente dañinas. Estos agentes de estrés exteriores incluyen desecación, luz brillante, frío, estimulación mecánica, lesión física, productos químicos nocivos e infección bacteriana, viral y parasitaria.

35

 - Defender la superficie ocular frente a patógenos por medio de sustancias antibacterianas específicas y no específicas.

40 Ejemplo de enfermedades de la superficie ocular y diagnóstico

Enfermedad del ojo seco

45 La enfermedad del ojo seco, o queratoconjuntivitis seca (KCS), es un problema ocular común que implica irritación y visión borrosa provocado por el daño de la superficie ocular por una producción de lágrimas insuficiente o una excesiva evaporación de lágrimas y que puede afectar a la calidad de vida. En la KCS, uno o más de los componentes de la estructura de la película 103 lagrimal están presentes en un volumen insuficiente o está desequilibrado de otro modo con los otros componentes.

50 Es frecuente en la población envejecida, con una mayor incidencia entre mujeres. Aunque es un diagnóstico común, los médicos tienen que basarse en muchos síntomas y pruebas de diagnóstico para confirmar su presencia.

Prueba de Schirmer y enfermedades del ojo seco

55 La prueba de Schirmer estima el volumen o la secreción de lágrimas. Implica una tira de papel de filtro parcialmente bloqueada en el saco conjuntival 107 inferior, induciendo irritación y lagrimeo reflejo. La prueba de Schirmer se basa en la presencia de un buen menisco lagrimal para actuar como depósito desde el que puede extraerse fluido y absorberse mediante el papel.

60 Desafortunadamente, la prueba de Schirmer presenta muchas desventajas, incluyendo una baja reproducibilidad, sensibilidad y especificidad, frecuentes molestias, dificultad para realizar la prueba en niños, una posible lesión de la conjuntiva 108 y la córnea 109, ausencia de un sitio definitivo de colocación del papel en el saco conjuntival 107, una absorción no homogénea de fluido lagrimal mediante la tira de papel, incertidumbre sobre si la cantidad de fluido absorbido mediante las tiras de papel es directamente proporcional a la longitud humectada, dificultad para evaluar la longitud de humectación en casos en los que el borde delantero de la zona humectada es redondo u oblicuo, y ausencia de control sobre un lagrimeo reflejo.

65

Osmolaridad y enfermedades del ojo seco

Se sabe que la tonicidad de los fluidos o la osmolaridad de las lágrimas aumenta generalmente en pacientes con KCS. La KCS está asociada con estados que afectan a la salud general del cuerpo, tal como el síndrome de Sjogren, el envejecimiento y deficiencia de andrógeno. Por tanto, la osmolaridad de la película 103 lagrimal puede ser un indicador sensible y específico para el diagnóstico de la KCS y otros estados.

La osmolaridad de un fluido lagrimal de muestra puede evaluarse mediante una técnica *ex vivo* denominada “descenso del punto de congelación”, aprovechando el hecho de que los solutos o iones en un disolvente provocan una disminución del punto de congelación del fluido con respecto al que hubiera sido sin los iones. En la actualidad, las mediciones del descenso del punto de congelación se realizan *ex vivo* retirando muestras de lágrimas del ojo 111 utilizando una micropipeta o una aguja sin punta y midiendo el descenso del punto de congelación de la muestra que resulta de una osmolaridad aumentada.

Sin embargo, estas mediciones *ex vivo* están plagadas de muchas dificultades. Para un análisis consecuente debe recogerse un volumen relativamente grande, por lo menos aproximadamente 20 µl de muestra de lágrimas, normalmente de manera aproximada 60-80 µl. Además, los procesos correspondientes según el estado de la técnica establecido anteriormente requieren la presencia de personal médico durante aproximadamente una hora. La producción de lágrimas es aproximadamente un 42 por ciento menor en un sujeto con KCS que en un sujeto normal. Por tanto existe la necesidad de por lo menos el doble de tiempo para recoger la cantidad necesaria de un sujeto con KCS que para un sujeto normal. Dado que no pueden obtenerse más de aproximadamente 10 a 100 nl de muestra de lágrimas de una sola vez de un sujeto con KCS, la recogida de cantidades suficientes requiere a menudo que un médico induzca lagrimeo reflejo en el sujeto. Las lágrimas de reflejo están más diluidas, es decir presentan menos iones solutos que el fluido lagrimal normal. En algunos casos, el lagrimeo reflejo produce falsos negativos.

También pueden resultar falsos negativos de la metaestabilidad inherente de la película 103 lagrimal de un sujeto con KCS. Esta metaestabilidad, puntuada mediante periodos de hiperosmolaridad puede explicarse mediante mecanismos compensatorios del sujeto, tales como un aumento del parpadeo y estimulaciones de reflejo de las glándulas del ojo, puntualmente dominado por una crisis. Cualquier dilución de la película 103 lagrimal o la combinación de muestras tomadas en diferentes momentos invalida el diagnóstico de una prueba de osmolaridad para KCS y por tanto hace que los procedimientos *ex vivo* actualmente disponibles sean prohibitivos en un entorno clínico.

Por tanto, la validez absoluta de una osmolaridad basada en un diagnóstico de KCS debe cuestionarse en sí misma ya que los perfiles de osmolaridad estadísticos de sujetos con KCS y sujetos normales se solapan entre sí, dando como resultado una zona de diagnóstico no robusto, tal como se describe en “Tear Film Osmolarity: Determination of a Referent for Dry Eye Diagnosis” de Tomlinson *et al.* en “Investigative Ophthalmology & Visual Science” 47 (2006) 4309-4315.

Alergia

Las enfermedades alérgicas de la conjuntiva son un grupo de trastornos comunes y heterogéneos caracterizados por la expresión de una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE de tipo 1 clásica a nivel de la conjuntiva.

La IgE es una subclase de inmunoglobulina y está implicada en la fisiopatología de la reacción alérgica de hipersensibilidad de tipo 1 grave. La IgE se detecta en el flujo sanguíneo y en tejidos somáticos. La IgE en tejidos se une al receptor de IgE expresado principalmente en los mastocitos. Los exámenes clínicos para detectar la IgE se clasifican en dos procedimientos: la determinación de la IgE total y la determinación de la IgE específica de antígeno en suero. La IgE total en suero refleja la diatesis atópica sistémica y la IgE específica de antígeno indica la presencia de un antígeno sensibilizado.

Como se describe en “Clinical Evaluation of Total IgE in Tears of Patients with Allergic Conjunctivitis Disease Using a Novel Application of the Immunochromatography Method” de Inada *et al.* en “Allergology International” 58 (2009) 585-589, para muchos trastornos alérgicos, tales como conjuntivitis alérgica, se considera que la reacción inmunitaria específica del ojo es crítica en la patogénesis.

Para investigar los trastornos inmunológicos específicos del ojo en enfermedades alérgicas, el examen de la IgE total en las lágrimas puede ser un mejor marcador para evaluar la fisiopatología específica de tejido en lugar del examen de la IgE en suero. Por tanto, un examen de la IgE total en las lágrimas es útil no sólo para el diagnóstico sino también para la evaluación de la gravedad de enfermedades de conjuntivitis alérgica.

Por ejemplo, los niveles en suero de IgE total están aumentados significativamente en la KCS primaveral en comparación con los controles. Sin embargo, los niveles de IgE son variables entre sujetos con alergia ocular y no pueden utilizarse como indicador fiable de actividad o gravedad de la enfermedad.

Estudios que investigan los niveles de IgE en suero específica de alérgeno han detectado una gama de especificidades de alérgeno. La IgE específica de alérgeno también está aumentada en muestras de lágrimas y existe una correlación altamente significativa con síntomas de alergia ocular, respaldando un valor de diagnóstico para la IgE en lágrimas específica, aunque las limitaciones en el volumen de los procedimientos de toma de muestras de lágrimas descritos anteriormente restringen su utilización en inmunoensayos de rutina.

Proteómica

Se ha mostrado que el fluido lagrimal humano presenta más de 600 proteínas, entre las que se han identificado debidamente 491 proteínas. Las proteínas de las lágrimas desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la superficie ocular, y cambios en la composición proteica de las lágrimas pueden reflejar los cambios en la salud de la superficie ocular.

Las proporciones relativas de las proteínas presentes en una muestra de lágrimas de un sujeto, es decir, su perfil proteómico del fluido lagrimal, dependen del procedimiento de recogida de lágrimas. Los procedimientos invasivos, incluyendo el papel de filtro y esponjas de celulosa, estimulan la conjuntiva 108, inducen escape de suero y dan como resultado una mayor proporción de proteínas en plasma. Las muestras recogidas mediante medios menos invasivos, tales como tubos capilares fino sumergidos en el menisco lagrimal, demuestran una mayor proporción de proteínas de glándulas lagrimales.

Como se describe en "Comparative proteomics of human male and female tears by two-dimensional electrophoresis" de Ananthi *et al.* en "Experimental Eye Research" 92 (2011) 454-463, el análisis proteómico de fluido lagrimal muestra resultados prometedores para el diagnóstico de enfermedades oculares.

El análisis de fluido lagrimal puede basarse en enfoques no invasivos en el diagnóstico temprano y el estudio de la patogénesis de enfermedades relacionadas con el ojo. También puede ayudar a la evaluación de seguimiento del tratamiento terapéutico. Para algunas enfermedades oculares tales como KCS, el desarrollo de nuevos tratamientos potenciales se ve obstaculizado por el hecho de que no existen criterios objetivos disponibles para evaluar de manera precisa el tratamiento.

Un patrón proteómico de lágrimas convencional de individuos sanos puede servir como referencia para medir el éxito del tratamiento. La obtención de perfiles proteómicos de lágrimas también puede generar información útil para la comprensión de la interacción entre un ojo y objetos que entran en contacto con el mismo, tales como una lente de contacto o un implante de lente. Esto es importante para diseñar dispositivos para el cuidado de los ojos mejorados y mantener la salud de un ojo.

Como se describe en "Diagnostic biologique des conjonctivites" de Batellier *et al.* en "EMC, Ophtalmologie" 21-130-B-10 (2010), los análisis de IgE y proteómicos pueden proporcionar diagnósticos consecuentes, siempre que pueda recogerse una cantidad suficiente de fluido lagrimal.

El documento US 7.810.380 da a conocer un sistema y un procedimiento para recoger película 103 lagrimal y medir la osmolaridad de la película 103 lagrimal que requieren sólo una pequeña cantidad de película 103 lagrimal, normalmente de aproximadamente 20 nl. Sin embargo, este procedimiento requiere un sistema que es caro y complicado de producir, y este sistema requiere la presencia de un médico para su utilización. Además, se cuestiona la validez de un diagnóstico que depende de una medición realizada en una cantidad tan pequeña de fluido lagrimal tomado como muestra en un momento preciso. Existe un gradiente de composición dentro de la película 103 lagrimal de pocos milímetros de espesor, y la composición también difiere dentro del menisco lagrimal. Esto da como resultado medidas de osmolaridad diferentes dependiendo del punto exacto, la posición de toma de muestra, así como la presión aplicada y el ángulo del dispositivo elegido por la persona que manipula el dispositivo. Por tanto, el gradiente pone en cuestión la reproducibilidad de una prueba de este tipo. Por tanto, un diagnóstico que resulta de una muestra de este tipo depende enormemente de las circunstancias del momento de toma de muestra, y puede no representar el estado del ojo.

El documento RU2335233 da a conocer un dispositivo para la recogida de lágrimas. Sin embargo, este dispositivo no soluciona los principales problemas de la toma de muestras de lágrimas porque sólo permite recoger fluido lagrimal ya evacuado del ojo y no impide la evaporación durante la toma de muestras de lágrimas, lo que modificará la composición de las lágrimas.

Por tanto, las técnicas de toma de muestras actuales son de reproducibilidad cuestionable o no están disponibles en un entorno clínico y no pueden alcanzar los volúmenes necesarios para muchos diagnósticos de trastornos de la superficie ocular, normalmente 60-80 µl. Incluso si se alcanzó la cantidad, el tiempo necesario induciría un efecto de evaporación, perjudicando por tanto la calidad de la muestra. También existe un riesgo de lesión de la córnea o la conjuntiva o irritación de la conjuntiva 108 debido a la utilización repetitiva de dispositivos de recogida tales como tubos capilares, esponjas quirúrgicas o tiras para lágrimas.

Por tanto existe la necesidad de una técnica de toma de muestras mejorada y clínicamente factible.

Sumario de la invención

La invención se refiere a un dispositivo para tomar muestras de fluido lagrimal, que comprende:

- 5 - un elemento de extracción adaptado para ser aplicado sobre el ojo para extraer fluido lagrimal del mismo, que comprende por lo menos un tubo y una parte distal con por lo menos una abertura,
- un recipiente de recogida, conectado a dicho tubo,
- 10 - unos medios de aspiración adaptados para extraer de manera continua fluido lagrimal del ojo para llevarlo al recipiente de recogida, a través del elemento de extracción durante un periodo superior a 10 minutos una vez que el elemento de extracción está en su sitio.
- 15 Ventajosamente, aunque opcionalmente, el dispositivo según la invención incluye una o cualquier combinación posible de las siguientes características:
 - el elemento de extracción está adaptado para extenderse en el saco conjuntival y para retirar fluido lagrimal que se encuentra en el saco conjuntival,
 - 20 - la parte distal comprende un reborde externo, estando adaptado dicho reborde externo para colocarse sobre la superficie del ojo situándose bajo el párpado inferior,
 - la parte distal incluye el recipiente de recogida que tiene forma de depósito,
 - 25 - el elemento de extracción es un catéter flexible que presenta una parte distal que presenta perforaciones,
 - la parte distal del elemento de extracción presenta un espesor comprendido entre 0,5 y 3 mm y presenta una parte adaptada para estar en contacto con la curvatura del ojo, presentando la parte un radio de curvatura comprendido entre 10 y 14 mm,
 - 30 - el recipiente de recogida comprende una primera abertura de recipiente que permite la entrada de fluido lagrimal procedente del elemento de extracción y una segunda abertura de recipiente conectada con los medios de aspiración que extraen aire, estando adaptada dicha segunda abertura de recipiente para no permitir que salga fluido lagrimal,
 - 35 - el recipiente de recogida es un tubo de microcentrífuga y/o presenta un volumen interior superior a 20 µl, preferentemente superior a 80 µl,
 - 40 - el recipiente de recogida incluye los medios de aspiración, vaciándose el recipiente de recogida antes de la toma de muestras,
 - el recipiente de recogida comprende medios de fijación adaptados para sujetar dicho recipiente de recogida sobre la cara del sujeto, en la proximidad de la fisura palpebral temporal,
 - 45 - el dispositivo de toma de muestras comprende un manómetro de vacío,
 - los medios de aspiración comprenden una bomba,
 - 50 - los medios de aspiración comprenden una válvula antirretorno de tres vías, permitiendo una vía antirretorno la entrada de aire procedente del recipiente de recogida y extrayendo otra vía antirretorno aire de dicha válvula, estando conectada la última vía a un conjunto de émbolo, empujándose y empujándose de vuelta sucesivamente dicho conjunto de émbolo.
- 55 La invención comprende también un procedimiento de análisis de fluido lagrimal realizado por medio de un dispositivo según la invención, que comprende:
 - una etapa de colocación del elemento de extracción sobre el ojo del sujeto,
 - 60 - una etapa de toma de muestras de manera continua de fluido lagrimal mediante dicho dispositivo durante un periodo superior a 10 minutos una vez que el elemento de extracción está en su sitio, almacenándose el fluido lagrimal tomado como muestra en un recipiente de recogida,
 - una etapa de retirada del elemento de extracción,
 - 65

- una etapa de análisis de la muestra, realizándose la etapa de análisis de la muestra durante y/o tras la etapa de toma de muestras de manera continua de fluido lagrimal.

5 Ventajosamente, aunque opcionalmente, el procedimiento según la invención incluye una o cualquier combinación posible de las siguientes características:

- la etapa de análisis comprende un análisis de osmolaridad,
- la etapa de análisis comprende un análisis de IgE,
- la etapa de análisis comprende un análisis proteómico.

La invención presenta numerosas ventajas.

15 Proporciona un dispositivo de toma de muestras de lágrimas que no presenta los inconvenientes mencionados anteriormente.

20 Proporciona un dispositivo de toma de muestras de lágrimas que es más eficaz y que hace posible optimizar la cantidad de lágrimas extraída y la calidad de las mismas. Proporciona un dispositivo que es simple, barato y de fabricación y utilización seguras, en particular en cuanto a la esterilidad y el riesgo de alterar la muestra mediante evaporación.

25 Proporciona un procedimiento y un sistema para tomar muestras de fluido lagrimal de fácil procesamiento que requieren una presencia mínima de personal médico y escasa intervención humana. Proporciona un procedimiento y un sistema de toma de muestras de lágrimas reproducibles que permiten utilizar varias técnicas de diagnóstico de enfermedades oculares fiables, en particular para diagnósticos de KCS y de alergias.

Breve descripción de los dibujos

30 Los objetivos, las características y las ventajas anteriores y otros de esta invención resultarán evidentes en la siguiente descripción detallada de una realización ilustrativa de la misma, que debe leerse en relación con los dibujos adjuntos, en los que:

- la figura 1, ya comentada, es una vista esquemática del ojo humano,
- la figura 2 es una representación esquemática de un ejemplo de un dispositivo de toma de muestras de lágrimas,
- las figuras 3a, 3b, 4a, y 4b representan dos posibles partes distales de un dispositivo de toma de muestras de lágrimas que comprende un reborde externo,
- las figuras 5a, 5b, 5c y 5d representan otra posible parte distal de un dispositivo de toma de muestras de lágrimas sin un reborde externo,
- la figura 6 representa otra posible parte distal de un dispositivo de toma de muestras de lágrimas sin un reborde externo,
- las figuras 7a y 7b representan una parte distal similar aumentada con un reborde externo, y
- las figuras 8a y 8b representan dos procedimientos de análisis de fluido lagrimal.

55 En la siguiente descripción, las referencias relacionadas con la ubicación en el espacio se refieren a la posición del dispositivo cuando se coloca sobre el ojo para la toma de muestras de lágrimas. En todas las figuras, los elementos similares presentan referencias numéricas idénticas.

Descripción detallada de realizaciones preferidas

Ejemplo de realización

60 Un ejemplo de dispositivo para tomar muestras de fluido lagrimal se representa mediante la figura 2. El dispositivo está adaptado para ser aplicado sobre la superficie ocular para extraer fluido lagrimal del mismo durante un periodo de diez minutos, veinte minutos, cuarenta minutos o una hora, una vez que el elemento de extracción está en su sitio. La toma de muestras puede durar más de una hora sin ningún cambio en el dispositivo.

El dispositivo de toma de muestras comprende un elemento 202 de extracción adaptado para ser aplicado sobre la superficie del ojo 111, un recipiente de recogida 203 conectado a dicho elemento 202 de extracción, y unos medios de aspiración 210.

5 En este ejemplo, el elemento 202 de extracción comprende un tubo flexible 209, por ejemplo un catéter flexible con una parte distal 201. El tubo 209 está adaptado para insertarse en una cavidad del ojo, por ejemplo el saco conjuntival 107. El tubo 209, cuya inserción se facilita mediante su pequeño tamaño, está fabricado de materiales biocompatibles o materiales adecuados para su aplicación en medicina.

10 La parte distal 201 del catéter está adaptada para colocarse en el saco conjuntival 107 para extraer fluido lagrimal del mismo. Con este propósito, contiene por lo menos una abertura, o varias aberturas 207, por ejemplo sobre su borde, para optimizar la toma de muestras. Las aberturas pueden ser orificios, pero también pueden ser rendijas, cortes o cortes en forma de V. La parte distal 201 puede ser el extremo del tubo, pero también pueden presentar muchas formas y colocarse las aberturas de muchas maneras diferentes según el conocimiento del experto en la materia.

15 El recipiente de recogida 203 puede ser cualquier receptáculo adecuado para almacenar fluido lagrimal en condiciones adecuadas, siempre que proteja la muestra frente a una contaminación no deseada que la ensuciaría y aumentaría el riesgo de resultados erróneos en la prueba a la que está previsto que se someta. En este ejemplo, las muestras pueden someterse a una prueba de osmolaridad, pruebas de IgE y pruebas relacionadas con la proteómica.

20 El recipiente de recogida 203 está conectado al elemento 202 de extracción. En la figura 2, la conexión se garantiza mediante el tubo 209. El recipiente de recogida 203 está adaptado para conectarse a unos medios de aspiración 210.

25 En la figura 2, el recipiente de recogida 203 es un pequeño contenedor, que presenta por ejemplo una capacidad de 100 µl a pocos mililitros, tales como un tubo de microcentrífuga, siempre que pueda conectarse al elemento 202 de extracción y a los medios de aspiración 210.

30 El recipiente de recogida 203 puede colocarse en un dispositivo de enfriamiento, o bien tras la toma de muestras o bien durante la toma de muestras, con el fin de garantizar la conservación de la composición de muestra, especialmente la composición proteica. El enfriamiento presenta por ejemplo su regulador de temperatura fijado a 4°C.

35 El recipiente de recogida 203 se perfora con dos aberturas de recipiente 217 y 219; la primera abertura de recipiente 217 está adaptada para la conexión al elemento 202 de extracción mediante el tubo 209. La segunda abertura de recipiente 219 está adaptada para la conexión a los medios de aspiración 210. Con este propósito, puede protegerse mediante una lengüeta 220 que impide que el fluido se absorba por los medios de aspiración 210.

40 Ambas aberturas de recipiente de conexión 217 y 219 se diseñan con el fin de evitar cualquier contaminación del fluido lagrimal del que se ha tomado una muestra. Con ese propósito, ambas aberturas de recipiente 217 y 219 pueden fijarse mediante juntas.

45 El recipiente de recogida 203 puede comprender medios de fijación adaptados para fijar el recipiente de recogida sobre la cara del sujeto, en la proximidad de la fisura palpebral temporal. Los medios de fijación pueden entenderse como un elemento de fijación. Los medios de fijación pueden ser geles adhesivos, cinta de doble cara, un dispositivo que comprende una banda elástica o adhesiva, o cualquier otro medio adecuado para la fijación, adhesión o unión según el conocimiento del experto en la materia. Dichos medios de fijación reducen el volumen muerto generado en el tubo 209 al reducir su longitud. Los medios de fijación también permiten una mayor movilidad del sujeto durante la toma de muestras.

50 Los medios de aspiración 210 descritos en la figura 2 comprenden una válvula antirretorno de tres vías 211. La válvula 211 puede aceptar aire procedente a través de un tubo de vacío 212 del recipiente de recogida 203 en una vía antirretorno. También puede expulsar aire a un tubo de escape a través de una segunda vía antirretorno. La tercera vía está conectada a un conjunto 205 de émbolo tal como una jeringa que comprende un émbolo 214 y un resorte 215 para empujar de vuelta el émbolo 214 tras haberse empujado manualmente. El conjunto 205 de émbolo está ideado de modo que cuando el émbolo 214 se empuja de vuelta mediante el resorte 215, creará un vacío suficiente para iniciar la toma de muestras, es decir, la extracción del fluido lagrimal del saco conjuntival 107.

55 Empujar el émbolo 214 fuerza el aire almacenado en el conjunto 205 de émbolo a través de la segunda válvula antirretorno de la válvula 211 y un tubo de escape 213. Liberar el émbolo 214 que se ha empujado de vuelta mediante el resorte extraerá aire del recipiente de recogida 203 a través del tubo de vacío 212. Empujar y liberar el émbolo 214 varias veces seguidas aumentará el nivel de vacío en el recipiente de recogida 203 hasta un nivel adaptado para el paciente y el procedimiento de toma de muestras. Tal procedimiento no requiere la presencia de personal médico.

60

65

Por tanto, los medios de aspiración 210 están adaptados para hacer caer la presión hasta un valor de aproximadamente 10 mbar a 100 mbar a presión atmosférica.

5 Más generalmente, los medios de aspiración 210 están ideados para realizar una toma de muestras a largo plazo con una interacción humana mínima, en particular sin intervención específica de personal médico entre el momento en el que se coloca el dispositivo y el momento en el que se retira. Con este propósito, los medios de aspiración 210 trabajan a un ritmo suave y continuo, en el sentido de que el dispositivo pueda tomar muestras de manera continua durante una duración que puede estar comprendida entre minutos y horas. Los medios de aspiración 210 son diferentes de las pipetas, no trabajando estas últimas de manera continua, sino de manera incremental. Los medios de aspiración 210 están ideados para tener en cuenta el hecho de que la aspiración se aplicará a una parte de un ojo durante un periodo de tiempo prolongado.

15 Con este propósito, los medios de aspiración 210 pueden comprender cualquier regulador de vacío adaptado conocido por el experto en la materia, tal como una válvula de control de vacío. Los medios de aspiración 210 pueden ser otros tipos de válvulas, o comprender un ajuste adaptado para limitar el nivel de aspiración. Los medios de aspiración 210 pueden comprender un fuelle.

20 Los medios de aspiración 210 pueden comprender una bomba adecuada para extraer tales cantidades de fluido a la velocidad deseada; por ejemplo bombas peristálticas de 360 grados o lineales, bombas de desplazamiento, bombas de diafragma.

25 Los medios de aspiración 210 pueden ser un recipiente de vacío, es decir, un dispositivo o recipiente dotado de un nivel de prevacío. En ese caso, los medios de aspiración 210 también pueden conectarse directamente al drenaje y los recipientes de recogida 203 estar dotados de un nivel de prevacío.

30 El recipiente de recogida 203 o los medios de aspiración 210 también pueden comprender un dispositivo de control de aspiración pasivo que no se representa en las figuras. El dispositivo de control de aspiración pasivo puede ser un manómetro de vacío. El manómetro de vacío garantiza el control visual del nivel de aspiración, de modo que puede aumentarse si es demasiado bajo. El manómetro de vacío puede comprender un fuelle.

Otros ejemplos de partes distales

Otras posibles partes distales 201 se muestran en las figuras 3a, 3b, 4a, 4b, 5a, 5b, 5c, 5d,6, 7a y 7b.

35 La forma de la parte distal 201 está adaptada a la morfología de la parte de ojo con la que está en contacto. La parte distal 201 presenta una parte adaptada a la forma de la curvatura del ojo 111.

40 Por tanto, las dimensiones de la parte distal 201 están adaptadas al tamaño del ojo 111. Un ojo de un ser humano adulto presenta un volumen de 5,5 ml y un diámetro anteroposterior de 24 mm. Como estas dimensiones son estables en la población humana y se alcanzan de manera bastante temprana, pueden definirse dimensiones convencionales de la parte distal 201.

45 La configuración de aquella parte de la parte distal 201 en contacto con la superficie ocular, presenta un radio general r de curvatura de aproximadamente 12 mm y un espesor de aproximadamente 1 mm.

El radio r de curvatura puede oscilar entre aproximadamente 10 y 14 mm. El espesor de la parte distal 201 puede oscilar entre aproximadamente 0,5 y 3 mm.

50 La parte distal 201, un extremo de catéter, comprende ventajosamente un material que presenta una dureza Shore A comprendida entre 5 y 60, y preferentemente entre 5 y 25, para evitar la irritación de la conjuntiva 108.

Las partes distales 201 representadas en las figuras 3a, 3b, 4a y 4b comprenden un reborde externo 701 y una parte perforada 702.

55 Las figuras 3a y 3b representan esquemáticamente dos vistas diferentes de una parte distal 201. La figura 3a muestra la parte distal 201 situada en el saco conjuntival 107. En la figura 3b, la parte distal 201 se representa desde abajo. La sección horizontal de la parte perforada 702 presenta una forma de un rectángulo con dos ángulos redondeados, estando orientados los ángulos redondeados hacia el párpado inferior 105. La sección vertical de la parte perforada 702 es un rectángulo. El lado más largo inferior de la parte perforada 702 está perforado con perforaciones que funcionan como aberturas 207 que permiten extraer fluido lagrimal.

60 La parte distal 201 debe colocarse de modo que las aberturas 207 estén dirigidas hacia el fondo de saco conjuntival del saco conjuntival 107.

65 La parte distal 201 está conectada al recipiente de recogida 203 a través del tubo 209 que se extiende lateralmente, de manera ortogonal desde la parte superior de una pared lateral más pequeña de la parte perforada 702. La

conexión del tubo 209 a la parte distal 201 se coloca de modo que salga del saco conjuntival 107 a través de la extremidad del párpado inferior 105 ubicada cerca de la fisura palpebral lateral.

5 Las figuras 4a y 4b representan esquemáticamente dos vistas diferentes de otra parte distal 201. La figura 4a muestra la parte distal 201 situada en el saco conjuntival 107. En la figura 4b, la parte distal 201 se representa desde abajo. La forma de la parte perforada 702 de la parte distal es la de un óvalo aplanado, orientado según un eje Z aproximadamente vertical, presentando por tanto el óvalo aplanado una extremidad inferior 407 y una extremidad superior 409. La parte perforada 702 presenta secciones horizontales y verticales en forma de óvalo, siendo la parte perforada 702 más alta que ancha. Debido a la orientación vertical de la parte perforada en forma de óvalo aplanado 10 702, su longitud máxima es la longitud vertical media, que es la longitud que une la extremidad inferior 407 y la extremidad superior 409. Por tanto, la parte perforada 702 está formada por dos paredes laterales más bien planas 401 y 403 unidas mediante una línea 405 de borde circunferencial que determina el contorno de la sección vertical de longitud media de la parte perforada 702. Cuando el dispositivo está situado, la pared lateral externa 401 está dirigida hacia el párpado inferior 105, mientras que la pared lateral interna 403 está dirigida hacia la superficie del ojo 15 111 situándose bajo el párpado inferior 105.

La parte perforada 702 está perforada con aberturas 207 sobre la línea 405 de borde, en particular sobre la extremidad inferior 407. La conexión del tubo 209 está ubicada sobre la extremidad superior 409 de la parte perforada 702. El tubo 209, flexible, sale del saco conjuntival 107 a través de la extremidad ubicada cerca de la fisura palpebral lateral. 20

Las partes distales 201 representadas en las figuras 3a, 3b, 4a y 4b comprenden cada una un reborde externo 701.

25 El reborde externo 701 debe colocarse contra la superficie del ojo 111, más precisamente sobre la superficie del ojo 111 situándose bajo el párpado inferior 105. El reborde externo 701 permite que la superficie del ojo 111 no se vea dañada por otras partes del elemento 202 de extracción. El reborde externo 701 es cóncavo, presenta la forma de media luna aplanada con un lado interno 705 complementario a la superficie del ojo 111 situándose bajo el párpado inferior 105. Con este propósito, el reborde externo 701 presenta una curvatura similar a la de la superficie del ojo 111 situándose bajo el párpado inferior 105. El reborde externo presenta un radio general r de curvatura que es el radio r de curvatura de la parte distal 201 según la descripción facilitada anteriormente. 30

Las figuras 5a, 5b, 5c y 5d representan una parte distal 201 sin un reborde externo 701. La parte distal 201 presenta una sección vertical en forma de un sector circular, formando los vértices de todas las secciones verticales en forma de sector circular un borde de vértice superior 501 de la parte distal 201, estando el borde de vértice superior 501 curvado y presentando un radio r de curvatura tal como se describió anteriormente. El extremo del tubo 209 está conectado a un extremo del borde de vértice superior 501. Opuesto al borde de vértice superior 501 se encuentra un lado arqueado inferior 503 que está formado por los arcos de todas las secciones verticales en forma de sector circular. El lado arqueado inferior 503 presenta la misma curvatura que el borde de vértice superior 501. El lado arqueado inferior 503 porta aberturas 207, destinadas para dirigirse hacia abajo, hacia el fondo de saco conjuntival del saco conjuntival 107. 35 40

La parte distal 201 comprende cuatro lados laterales, dos lados de sector circular dirigidos uno hacia el otro y dos lados de sector anular 505 y 507 dirigidos uno hacia el otro. El arco superior común de los dos lados de sector anular 505 y 507 es el borde de vértice superior 501. El lado de sector anular externo 505 está dirigido hacia el párpado inferior 105 mientras que el lado de sector anular interno 507 está dirigido hacia la superficie del ojo 111. La figura 5a representa una vista frontal de la parte distal 201 que muestra el lado de sector anular externo 505. La figura 5b representa una sección vertical de la parte distal 201 desde el mismo punto de vista, siendo la parte distal 201 esencialmente hueca y estando conectada al recipiente de recogida 203 mediante el tubo 209. La figura 5c es una vista en perspectiva de la parte distal 201. 45 50

La figura 5d representa la parte distal 201 colocada dentro del saco conjuntival 107, estando dirigidas las aberturas 207 hacia abajo, hacia el fondo de saco conjuntival del saco conjuntival 107, mientras que el borde de vértice superior 501 está dirigido hacia la parte superior del saco conjuntival 107.

55 Otra parte distal 201 sin un reborde externo se muestra en la figura 6 ubicada dentro del saco conjuntival 107. La parte distal 201 está curvada y presenta forma de media luna. La parte distal 201 presenta dos lados curvados laterales 607 y 609, un lado curvado interno 607 que está dirigido hacia la superficie del ojo 111 situándose bajo el párpado inferior 105 y un lado curvado externo 609 que está dirigido hacia el párpado inferior 105. Las curvaturas del lado curvado interno 607 y del lado curvado externo 609 se eligen con el fin de corresponder respectivamente a la curvatura de la superficie del ojo 111 situándose bajo el párpado inferior 105 y a la curvatura de la superficie posterior del párpado inferior 105. La unión entre los dos lados curvados laterales corresponde a un borde de media luna superior 603 y un borde de media luna inferior 605. Las aberturas 207 están perforadas al lado del borde de media luna inferior 605, sobre el lado curvado externo 609. La parte distal 201 está conectada al recipiente de recogida 203 a través de un tubo flexible 209 tal como un catéter flexible. El tubo 209 está conectado a la parte distal 60 65 201 al nivel de un cuerno 601 de la parte distal en forma de media luna 201. El cuerno 601 está ubicado cerca de la fisura palpebral lateral.

Una parte distal similar 201 aumentada con un reborde externo 701 se muestra en las figuras 7a y 7b. Esta parte distal 201 comprende un depósito 703 y un reborde externo 701. El depósito 703 presenta la misma forma que la parte distal 201 representada en la figura 6 y descrita anteriormente.

5 El reborde externo 701 se coloca sobre el borde de media luna superior 603 del depósito 703, para evitar que otras partes de la parte distal 201, principalmente el depósito 703 o el tubo 209, dañen, irriten o lesionen la superficie del ojo 111.

10 El depósito 703 es aquella parte de la parte distal 201 que porta las aberturas 207. El depósito 703 presenta forma de depósito, esencialmente hueco. El propio depósito 703 puede utilizarse como recipiente de recogida 203 gracias a su configuración que está adaptada para su función.

15 El depósito 703 está hecho de una parte de material de dureza Shore A 801 comprendida entre 5 y 60, preferentemente entre 5 y 25. El depósito 703 también puede comprender una parte de material termoplástico más dura 803, para evitar que el depósito colapse por el efecto del vacío. Esta parte de material termoplástico más dura 803 puede colocarse en el extremo del depósito 703 que está conectado al tubo 209, alejado de las aberturas 207. Muchos materiales termoplásticos son adecuados, tal como PC, PMMA, PS, ABS, PET, POM, PBT, PVC, PE o PP, siempre que estos materiales sean biocompatibles o adecuados para aplicaciones en medicina.

20 El espesor del depósito 703 puede variar, siendo mínimo en el lado del limbo 113 y cerca de las aberturas 207, y siendo máximo lejos del limbo 113 y las aberturas 207, cerca del tubo 209. Una configuración de este tipo refuerza la estructura del depósito 703, evitando riesgo de colapso debido al vacío creado mediante los medios de aspiración 210.

25 Ejemplo de procedimiento

El dispositivo de toma de muestras permite realizar procedimientos de análisis de fluido lagrimal.

30 La figura 8a representa un procedimiento de análisis de fluido lagrimal. El procedimiento comprende una toma 901 de muestras de fluido lagrimal mediante un dispositivo según la descripción anterior. La toma 901 de muestras comprende en primer lugar una etapa 9011 de colocación del elemento 202 de extracción en el saco conjuntival 107. Entonces, la etapa 9013 de toma de muestras de manera continua se lleva a cabo en un periodo prolongado, por lo menos 10 minutos, aproximadamente una hora en promedio, proporcionando por tanto al ojo tiempo suficiente para producir fluido lagrimal, en caso de que el paciente esté padeciendo KCS. Esta larga etapa 9013 de toma de muestras de manera continua también permite una muestra de mejor calidad para su análisis. De hecho, la duración de la etapa 9013 reduce la variación y promedia la composición de la muestra. Finalmente se realiza la etapa 9015 de retirada del elemento 202 de extracción, terminando con la etapa 901 de toma de muestras. La etapa 901 de toma de muestras requiere en sí misma una operación humana mínima, y particularmente ninguna interacción específica con personal médico durante el periodo de toma de muestras.

45 El procedimiento comprende entonces una etapa 903 de análisis de la muestra de lágrimas. Una muestra así obtenida es suficiente en cantidad y calidad para someterse a muchos análisis de fluido lagrimal típicos, por ejemplo análisis útiles para el diagnóstico de KCS. De hecho, el procedimiento permite tomar muestras de por lo menos 20 µl en el caso de sequedad extrema, y un promedio de 80 µl a 100 µl sin esfuerzos adicionales. Análisis tales como análisis de osmolaridad, IgE o proteómicos pueden ser aplicado a una muestra obtenida con un dispositivo según la descripción anterior.

50 La figura 8b representa otro procedimiento de análisis de fluido lagrimal. En este procedimiento, la etapa 903 de análisis de la muestra de lágrimas se realiza durante la etapa 9013 de toma de muestras de manera continua para permitir una medición continua de marcadores biológicos en función del tiempo, utilizando procedimientos tales como microfluídica. Este procedimiento se beneficia de un efecto medio, ya que las mediciones se realizan de manera regular a lo largo de la etapa 9013 de toma de muestras continua.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo configurado para tomar muestras de fluido lagrimal, comprendiendo dicho dispositivo:
 - 5 - un elemento de extracción (202) adaptado para ser aplicado sobre el ojo (111) para extraer fluido lagrimal del mismo, que comprende por lo menos un tubo (209) y una parte distal (201) con por lo menos una abertura (207),
 - 10 - un recipiente de recogida (203, 703), conectado a dicho tubo (209), caracterizado por que el dispositivo comprende:
 - 15 - unos medios de aspiración (210) adaptados para extraer de manera continua fluido lagrimal del ojo al recipiente de recogida (203, 703), a través del elemento de extracción (202) durante un periodo superior a 10 minutos una vez que el elemento de extracción (202) está en su sitio.
2. Dispositivo de toma de muestras según la reivindicación 1, caracterizado por que el elemento de extracción está adaptado para extenderse en el saco conjuntival (107) y para retirar el fluido lagrimal que se encuentra en el saco conjuntival (107).
- 20 3. Dispositivo de toma de muestras según la reivindicación 1, caracterizado por que la parte distal (201) comprende un reborde externo (701), estando dicho reborde externo (701) adaptado para ser posicionado sobre la superficie del ojo (111) situada debajo del párpado inferior (105).
- 25 4. Dispositivo de toma de muestras según la reivindicación 1, caracterizado por que la parte distal (201) incluye el recipiente de recogida (703), que tiene forma de depósito.
5. Dispositivo de toma de muestras según la reivindicación 1, caracterizado por que el elemento (202) de extracción es un catéter flexible que presenta una parte distal (201), que presenta unas perforaciones (207).
- 30 6. Dispositivo de toma de muestras según la reivindicación 1, caracterizado por que la parte distal (201) presenta un espesor comprendido entre 0,5 y 3 mm y presenta una parte (201, 701) adaptada para estar en contacto con la curvatura del ojo (111), y por que la parte (201, 701) presenta un radio (r) de curvatura comprendido entre 10 y 14 mm.
- 35 7. Dispositivo de toma de muestras según la reivindicación 1, caracterizado por que el recipiente de recogida (203) comprende una primera abertura de recipiente (217) que permite la entrada de fluido lagrimal procedente del elemento (202) de extracción y una segunda abertura de recipiente (219) unida a los medios de aspiración (210) que extraen aire, estando dicha segunda abertura de recipiente (219) adaptada para no permitir la salida del fluido lagrimal.
- 40 8. Dispositivo de toma de muestras según la reivindicación 1, caracterizado por que el recipiente de recogida (203) es un tubo de microcentrífuga y/o presenta un volumen interior superior a 20 µl, preferentemente superior a 80 µl.
- 45 9. Dispositivo de toma de muestras según la reivindicación 1, caracterizado por que el recipiente de recogida (203) incluye los medios de aspiración (210), y por que el recipiente de recogida (203) es evacuado antes de la toma de muestras.
- 50 10. Dispositivo de toma de muestras según la reivindicación 1, caracterizado por que el recipiente de recogida (203) comprende unos medios de fijación adaptados para fijar dicho recipiente de recogida (203) sobre la cara del sujeto, en la proximidad de la fisura palpebral temporal.
11. Dispositivo de toma de muestras según la reivindicación 1, caracterizado por que comprende un manómetro de vacío.
- 55 12. Dispositivo de toma de muestras según la reivindicación 1, caracterizado por que los medios de aspiración (210) comprenden una bomba.
- 60 13. Dispositivo de toma de muestras según la reivindicación 1, caracterizado por que los medios de aspiración (210) comprenden una válvula antirretorno de tres vías (211), permitiendo una vía antirretorno la entrada de aire procedente del recipiente de recogida (203) y extrayendo otra vía antirretorno (213) aire de dicha válvula (211), estando la última vía unida a un conjunto (205) de émbolo, siendo dicho conjunto (205) de émbolo sucesivamente empujado y empujado de vuelta.
- 65 14. Procedimiento de análisis de fluido lagrimal realizado por medio de un dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo dicho procedimiento:

ES 2 568 787 T3

- una etapa (9013) de toma de muestras continua de fluido lagrimal mediante dicho dispositivo durante un periodo superior a 10 minutos una vez que el elemento de extracción (202) está en su sitio sobre el ojo del sujeto, siendo el fluido lagrimal tomado como muestra almacenado en un recipiente de recogida (203, 703),
- 5
- una etapa (903) de análisis de la muestra, siendo la etapa (903) de análisis la muestra realizada durante y/o tras la etapa (9013) de toma de muestras continua de fluido lagrimal.
15. Procedimiento de análisis de fluido lagrimal según la reivindicación 14, que además comprende:
- 10
- una etapa (9011) de colocación del elemento (202) de extracción sobre el ojo del sujeto,
 - una etapa (9015) de retirada del elemento (202) de extracción.
- 15
16. Procedimiento de análisis de fluido lagrimal según la reivindicación 14 o 15, en el que la etapa (903) de análisis comprende un análisis de osmolaridad y/o un análisis de IgE y/o un análisis proteómico.

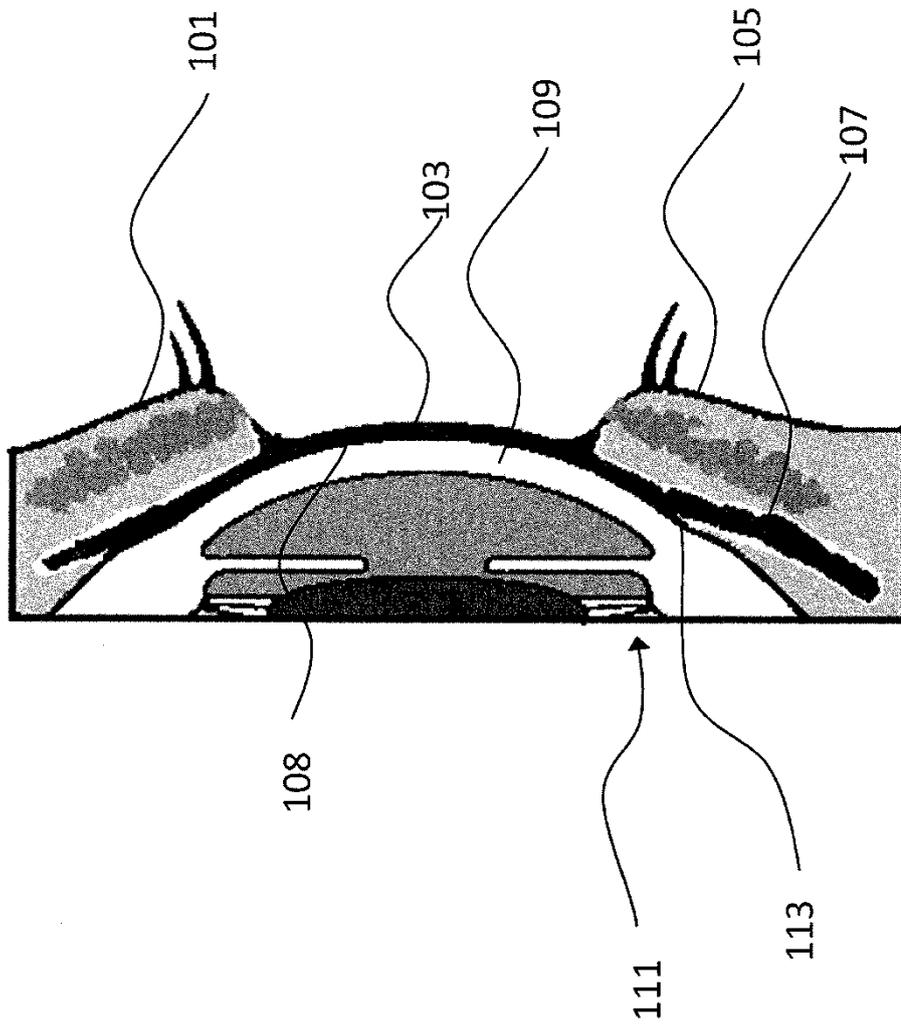


FIG 1

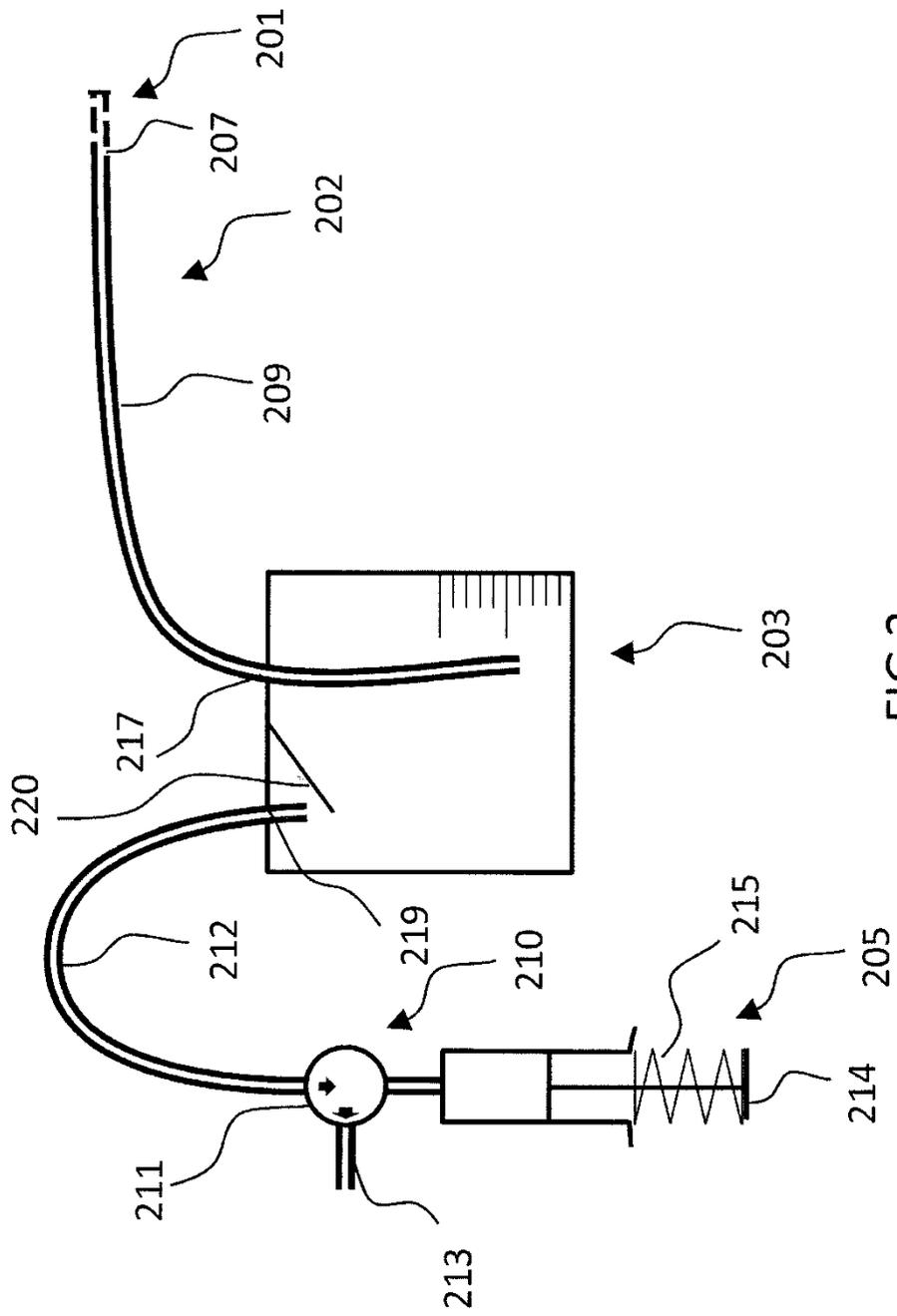


FIG 2

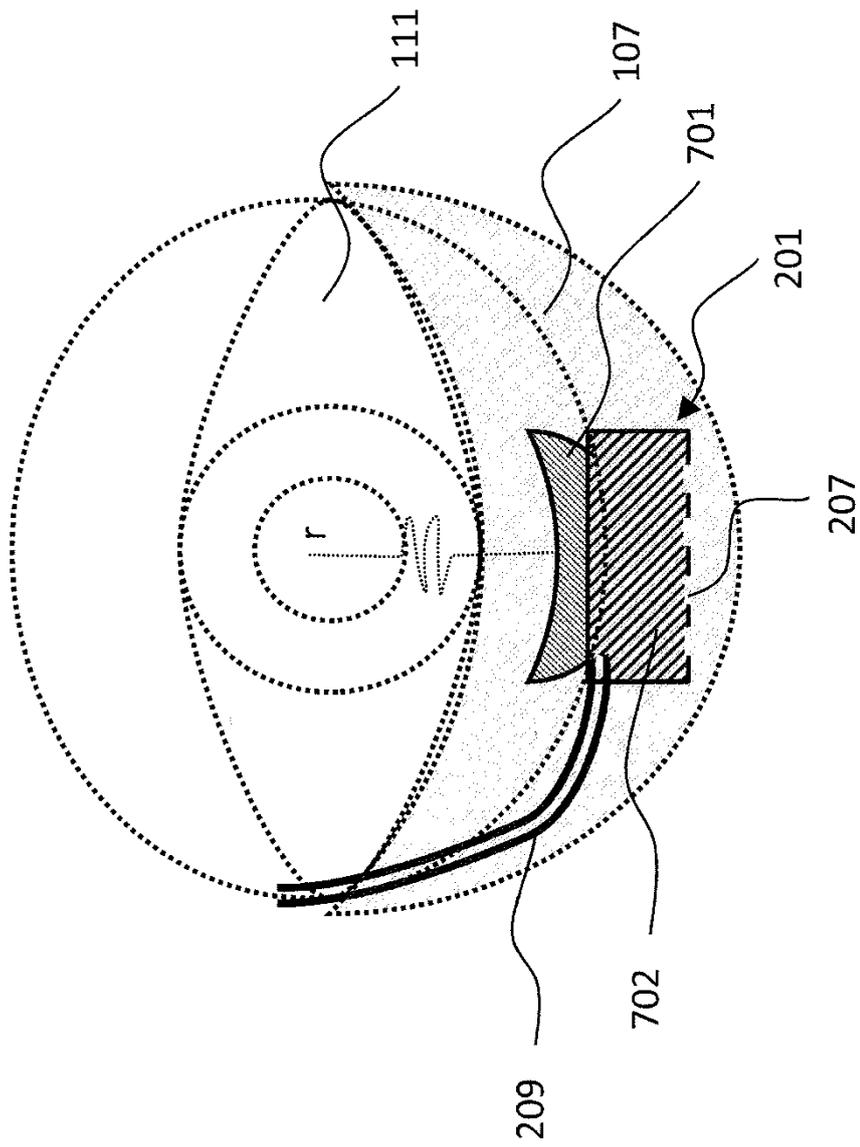
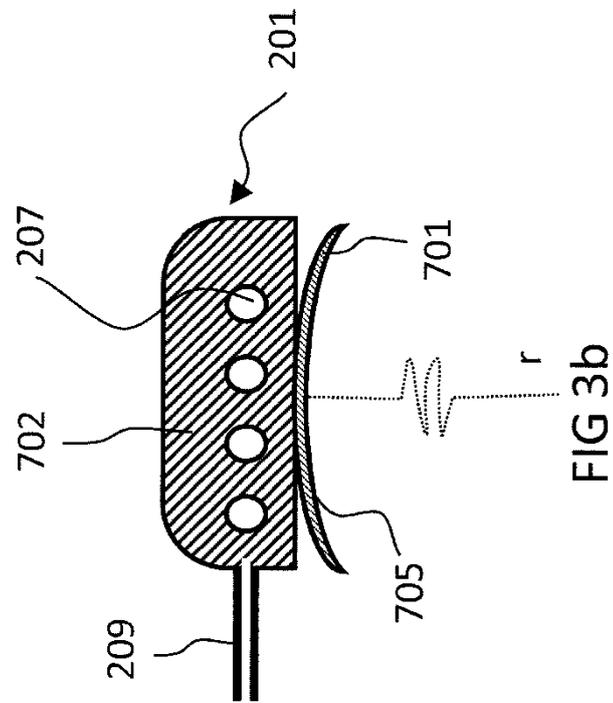


FIG 3a



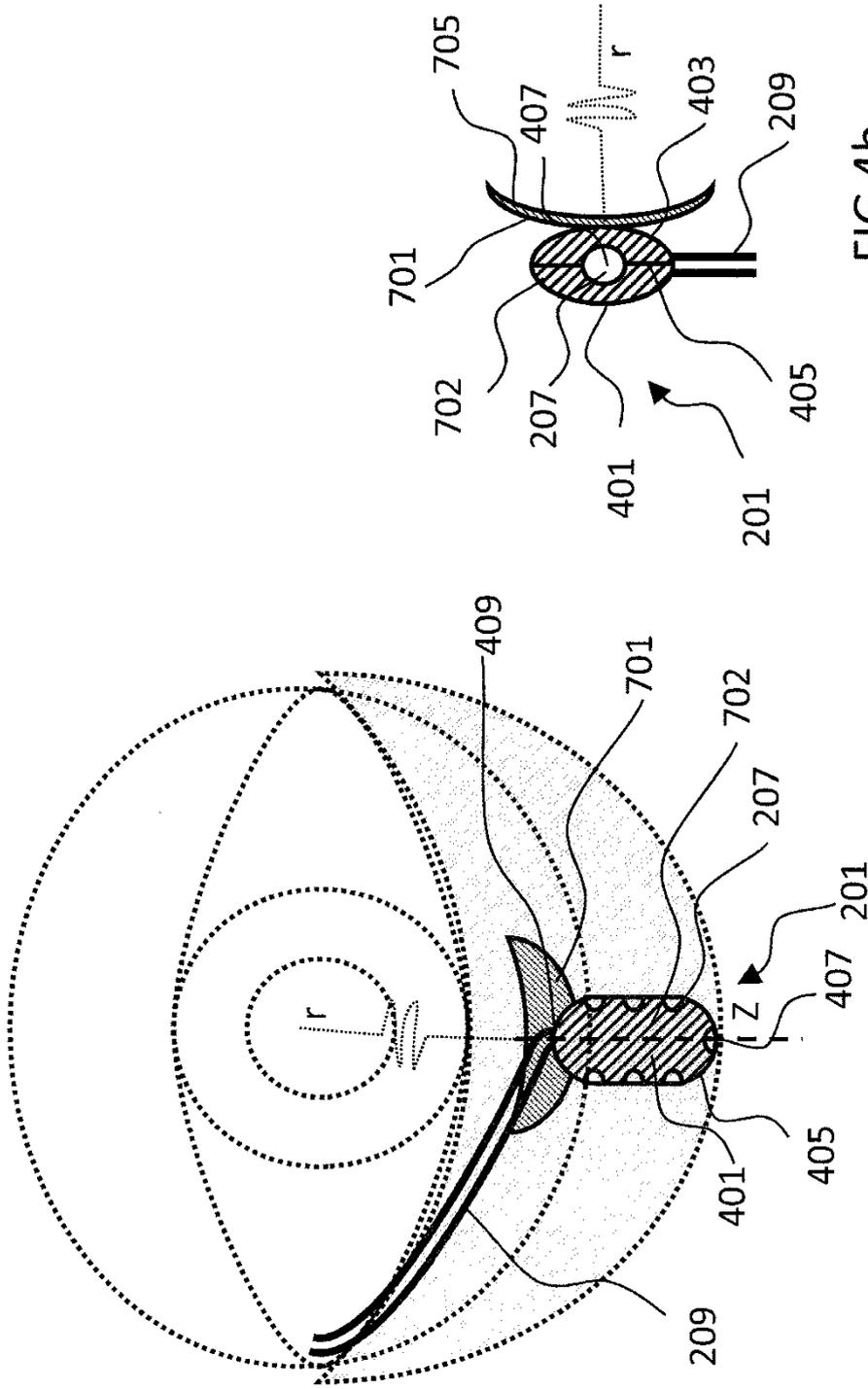


FIG 4b

FIG 4a

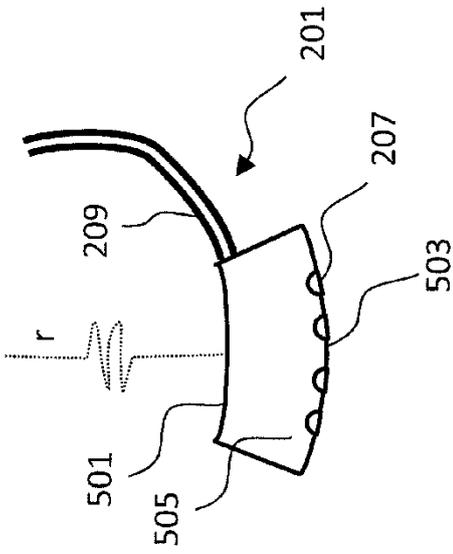


FIG 5a

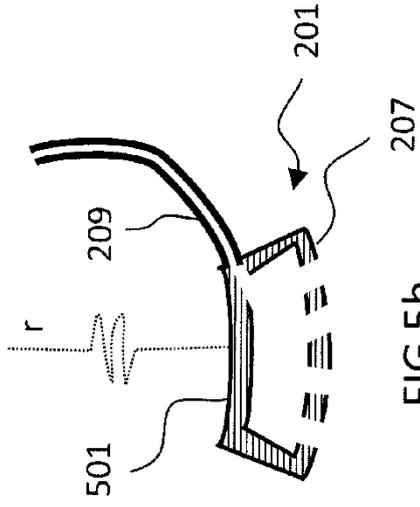


FIG 5b

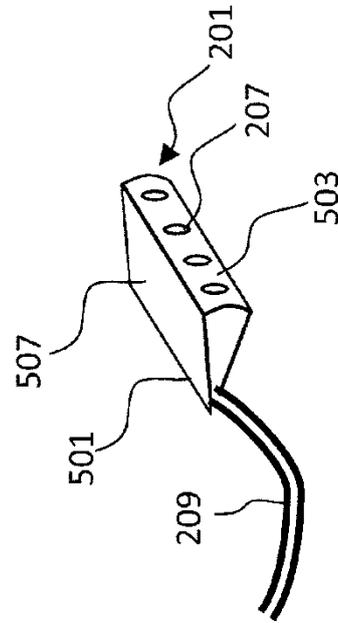


FIG 5c

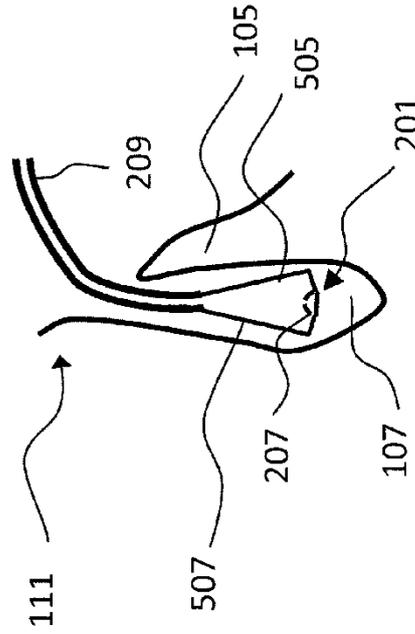


FIG 5d

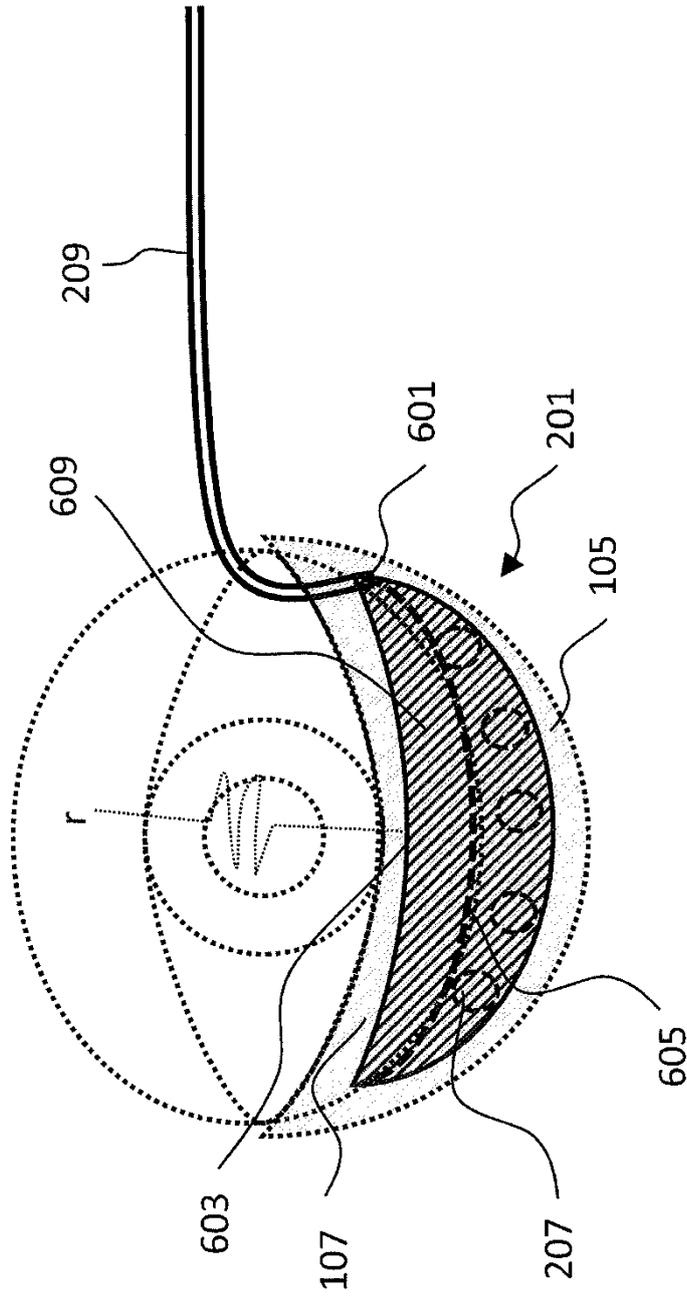


FIG 6

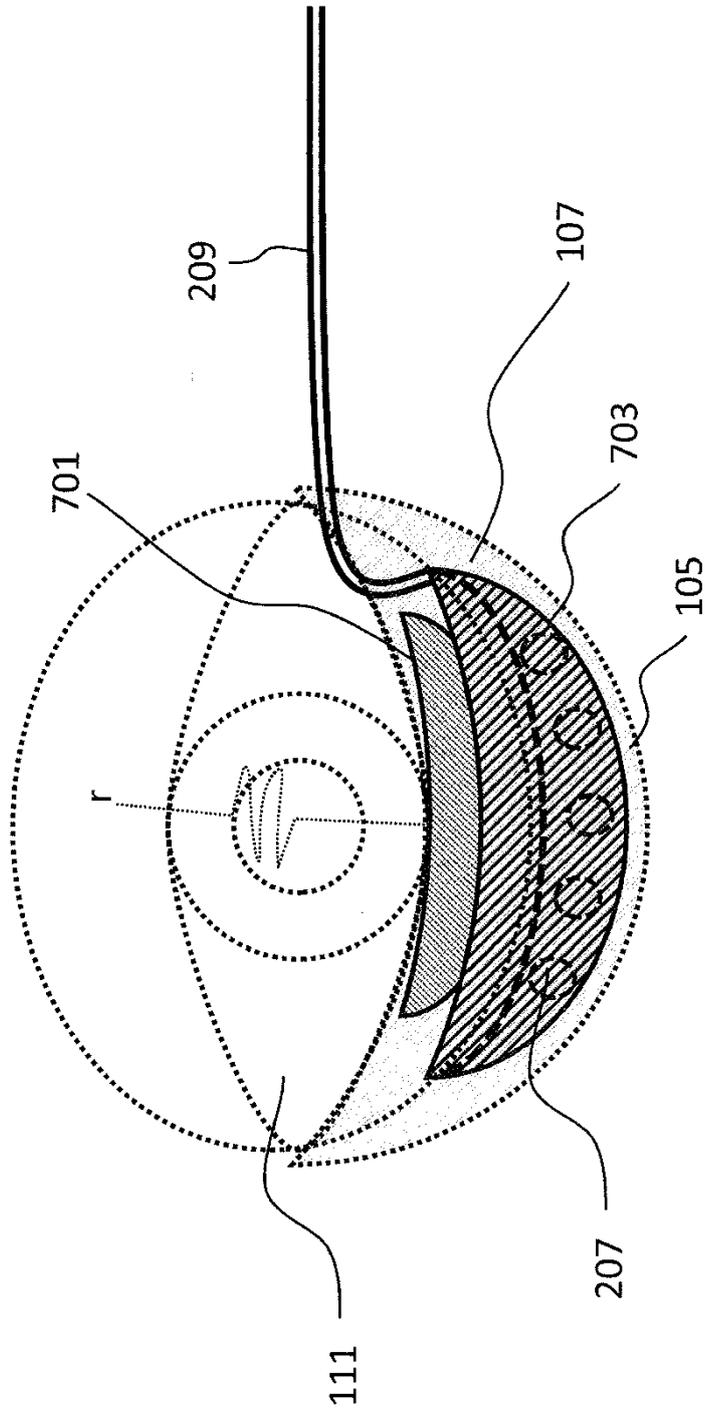


FIG 7a

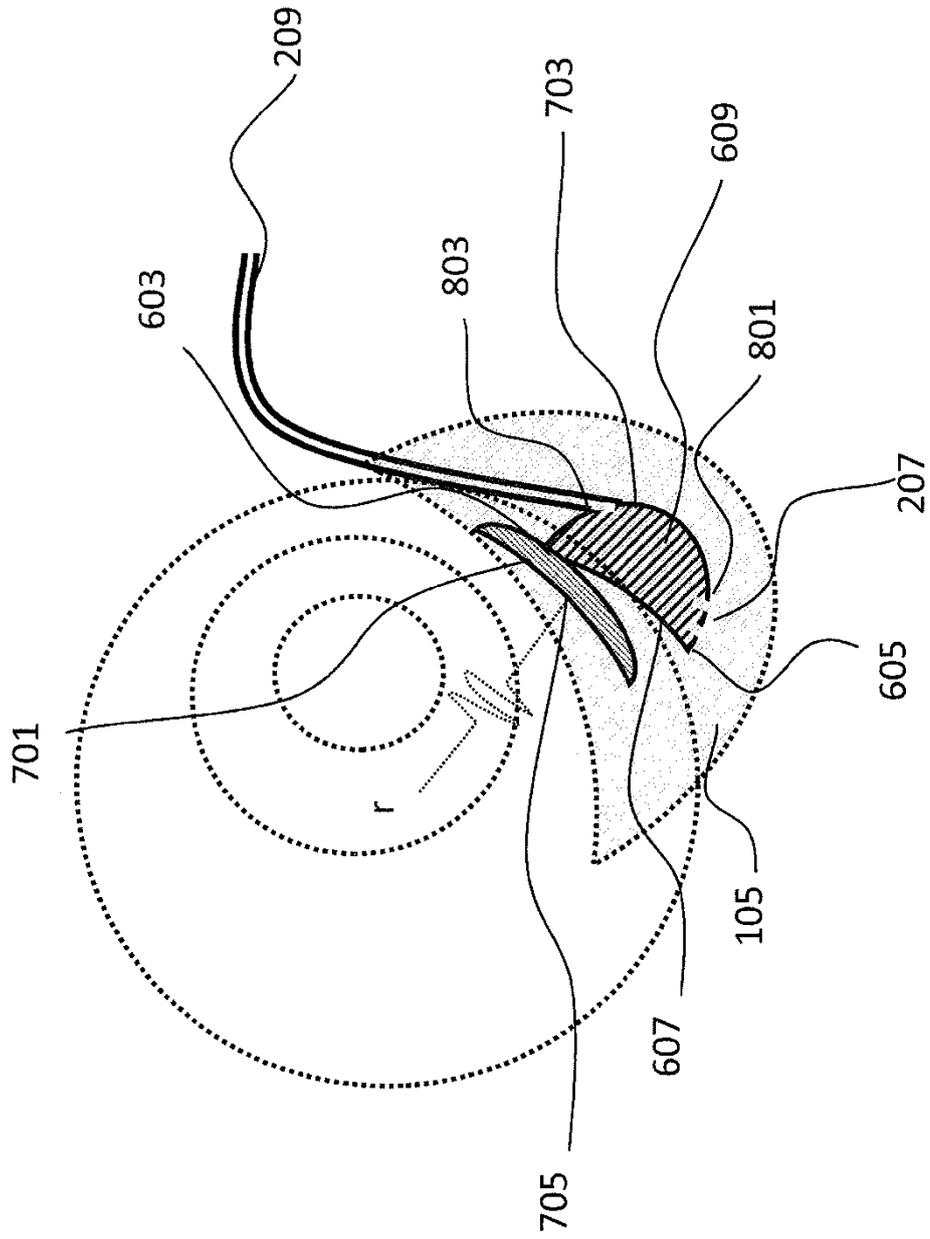


FIG 7b

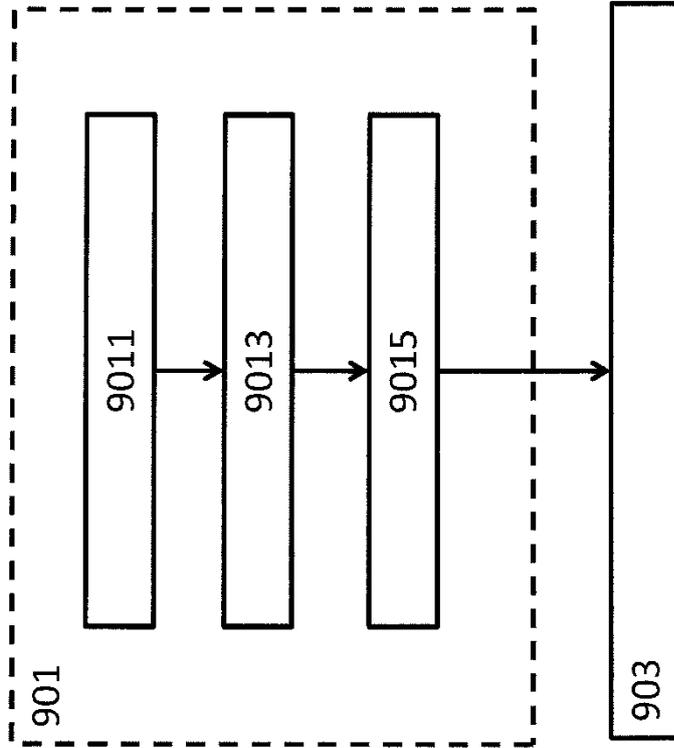


FIG 8a

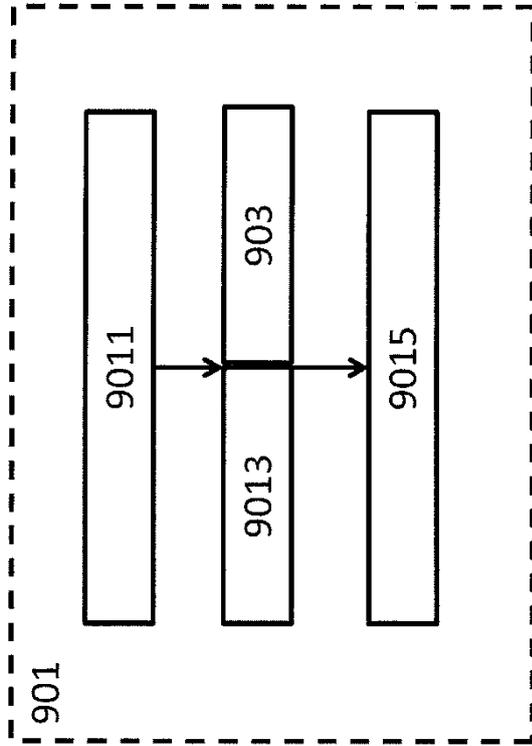


FIG 8b