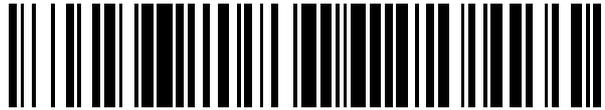


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 775**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/15** (2006.01)

**A61B 5/145** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2005** **E 05715745 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016** **EP 1725168**

54 Título: **Dispositivo para la extracción de líquidos corporales**

30 Prioridad:

**06.03.2004 EP 04005385**

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

**02.06.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CALASSO, IRIO;  
GRISS, PATRICK;  
SAROFIM, EMAD;  
JAEggi, RAINER;  
KRAEMER, UWE;  
HASKER, DAVE y  
ZIMMER, VOLKER**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 572 775 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 para la extracción de líquidos corporales

5 La presente invención se refiere al ámbito de los análisis de líquidos corporales con el fin de realizar un diagnóstico o de hacer el seguimiento de la concentración de múltiples analitos, por ejemplo la glucosa en sangre, el lactato, colesterol, lípidos, etc.

10 La invención se refiere a un dispositivo y un sistema para la extracción de pequeñas cantidades de líquido de muestra. Un dispositivo de ensayo de líquidos corporales consta de un elemento de toma de muestras con un circuito de líquido para recoger el líquido de muestra en su interior. Por lo menos una porción del circuito de líquido está abierta al entorno o ambiente. El dispositivo de ensayo consta además de un medio para la recogida de líquido, que está separado del circuito de líquido de tal manera que el líquido del circuito no entre en contacto con el medio que recoge el líquido en un primer estadio. El dispositivo o el sistema puede llevarse a un segundo estadio, en el que por lo menos una porción del circuito entra en contacto con el medio de recogida de líquido, de modo que se realiza una transferencia de líquido. El medio de recogida de líquido consta de dos o más zonas de análisis, cada una de ellas está adaptada a la detección de un analito concreto. Las concentraciones de analito pueden determinarse en base a las señales procedentes de un sensor del medio de recogida de líquido.

20 Los sistemas de toma de muestras de líquidos corporales ya son conocidos en la técnica anterior, en ellos el líquido corporal se recoge en un elemento desechable. La extracción de sangre y los sistemas analíticos se conocen p. ej. por el documento EP 0 199 484, en el que se describe una unidad desechable con un capilar para recoger líquido corporal y transportar dicho líquido corporal a una zona de detección. El posterior desarrollo de este concepto de ha descrito en WO 97/42888. La disposición descrita en esta patente es especialmente indicada para la recogida de cantidades relativamente pequeñas de líquidos corporales, que se lleva a cabo en forma primaria presionando un anillo sobre la zona que rodea el sitio de extracción y un movimiento de bombeo. Se conoce un sistema de análisis basado en cantidades pequeñas de fluido intersticial por EP 0 723 418. A tal fin se inserta una aguja muy fina, hueca, cerrada, en la dermis y se acarrea el fluido intersticial a través de la aguja hacia la zona de ensayo aplicando presión en la zona que rodea al sitio de la punción. Por la patente US 5,801,057 se conoce un sistema muy miniaturizado que también utiliza una aguja cerrada para extraer líquido corporal. Una ventaja particular de este sistema la aguja extremadamente fina, que puede insertarse en la región del brazo del paciente sin que sufra esencialmente ningún dolor.

35 El sistema descrito en US 5,801,057 ya cumple numerosos requisitos prácticos, pero algunas características necesitan una mejora. Un problema general de los dispositivos de toma de muestras según el documento recién mencionado consiste en la fabricación de la aguja hueca a un coste razonable y del menor tamaño posible.

40 A tal fin se contemplan los dispositivos de toma de muestras de líquidos corporales, que tienen una estructura de circuito abierto de líquido. Los documentos US 2003/0018282 y US 2003/0028125 describen, ambos, dispositivos puncionadores de la piel, que tienen un canal abierto para la toma de muestras de líquido corporal, que está ubicado por lo menos parcialmente en una región de una aguja puncionadora. El líquido corporal extraído del circuito de líquido se transfiere a una zona de ensayo, que está fijada en el elemento puncionador de la piel. En particular en el documento US 2003/0028125 se describe que el elemento puncionador de la piel es parte integrante de una cinta de ensayo. Otro documento que contempla una toma de muestras y un dispositivo de ensayo similares con aportación de una zona de reunión se ha descrito en US 2002/0168290.

50 Los dispositivos de toma de muestras y ensayo de la técnica anterior constituyen formas de ejecución, en las que una muestra se transfiere directamente desde un canal capilar a una zona de ensayo, que está en contacto con el canal. A diferencia de ello, la presente invención propone dispositivos de toma de muestras de líquidos corporales y de ensayo, en los que el circuito de líquido de la fase, en la que se extrae la muestra, está fuera del contacto líquido con la zona de ensayo. Después de la recogida de la muestra de líquido en el circuito de líquido por lo menos una porción del circuito de líquido está en contacto con un medio de recogida de líquido, que recibe líquido del circuito. El medio de recogida de líquido propiamente dicho puede comprender dos o más zonas de ensayo o puede ser una zona que transporte muestra a dos o más zonas de ensayo. Por lo tanto, la humectación de las zonas de ensayo puede iniciarse de manera controlada mediante un paso de puesta en contacto. Esta activación de la humectación de la zona de ensayo tiene la ventaja de que puede controlarse el tiempo de reacción (es decir, el tiempo entre la puesta en contacto de los reactivos químicos de ensayo con el líquido de muestra y la lectura de los resultados del ensayo), lo cual permite una mayor precisión en la determinación del analito. Otra ventaja con respecto a los dispositivos de toma de muestras de la técnica anterior estriba en que la toma de muestras líquidas y la puesta en contacto del elemento de toma de muestras con una zona de ensayo pueden realizarse en sitios diferentes. La toma de muestras líquidas por ejemplo puede efectuarse en el extremo anterior de un aparato sostenido en la mano, mientras que la puesta en contacto con una zona de ensayo puede realizarse dentro del aparato. Debido a esta función de lanzadera del elemento de toma de muestras, la óptica o cualquier otro medio de evaluación podrá ocupar el interior de una carcasa, lo cual es ventajoso habida cuenta del espacio limitado existente en el extremo anterior. Otra ventaja de la puesta en contacto de la zona de ensayo o del medio de recogida de líquido con la

muestra ya presente en el circuito de líquido es que el contacto puede realizarse con una porción del circuito de líquido, que no contiene el primer líquido que sale del cuerpo. De este modo puede evitarse o reducirse la influencia del plasma y de las sustancias de la superficie del cuerpo.

5 Además, cuando el elemento de toma de muestras es un elemento punccionador de la piel, la separación física de las zonas de ensayo y la sangre durante el paso de toma de la muestras evita que los reactivos químicos de ensayo se difundan hacia el cuerpo humano.

10 En la presente invención, en la que se emplea un medio de recogida de líquido que contiene dos o más zonas de ensayo, se proporciona además la ventaja de que puede realizarse más de un ensayo analítico después de haber efectuado un paso de toma de muestras. Debido al orden de las operaciones, es decir, el llenado de un capilar y la puesta en contacto de este capilar con las dos o más zonas de ensayo, se puede comprobar que las zonas de ensayo están provistas del líquido de muestra virtualmente de la misma manera. Esto es ventajoso con respecto a las formas de ejecución, en las que la muestra se recibe en un extremo de una cascada de zonas de ensayo, ya que en esta forma de ejecución de la técnica anterior el líquido de muestra se cambia en las zonas de ensayo previas antes de llegar a la zona de ensayo posterior. Además pueden tener lugar procesos de filtrado y de difusión, que son indeseables.

20 Otros dos o más medios de recogida de líquido, cada uno de ellos ocupando una o más zonas de ensayo, pueden ponerse en contacto con el mismo elemento de toma de muestras. La puesta en contacto del medio de recogida de líquido con el elemento de toma de muestras puede realizarse p. ej. de modo simultáneo o sucesivo.

25 Otro ámbito especial de aplicación de los sistemas y dispositivos para la extracción de cantidades pequeñas de líquido corporal es el llamado seguimiento puntual (spot monitoring), en el que la concentración de analitos concretos presentes en los líquidos corporales se determina en un momento particular. Tales mediciones pueden llevarse a cabo de modo repetido a intervalos temporales con el fin de hacer el seguimiento del cambio de concentración del analito.

30 La presente invención es ventajosa en particular para realizar los llamados paneles de ensayos, en los que se efectúan múltiples ensayos de manera simultánea. Estos paneles de ensayos son ya conocidos p. ej. para analizar lípidos, parámetros cardíacos, parámetros hepáticos u otras combinaciones de parámetros destinados a determinar los constituyentes básicos de la sangre, p. ej. glucosa, lactato, colesterol, triglicéridos, urea, ácido úrico, creatinina. Se pueden realizar otros ensayos inmunológicos, en los que el analito del líquido de muestra interacciona con un anticuerpo. Se conocen varios sistemas de detección de tales ensayos inmunológicos, en los que intervienen p. ej. marcadores coloreados que permiten detectar si un analito está presente o permiten medir su concentración.

40 Las zonas de ensayo se aportan al medio de recogida de líquido y se adaptan para realizar pruebas analíticas para un parámetro específico. La adaptación significa que las zonas de ensayo contienen un reactivo químico de ensayo que permite la detección específica de un parámetro particular.

Como alternativa a tener dos o más zonas de ensayo para analitos diferentes en un medio de recogida de líquido, pueden proporcionarse dos o más zonas para el mismo analito, p. ej. por razones estadísticas o las zonas pueden optimizarse para diferentes concentraciones de analito.

45 La presente invención permite aplicar un proceso de ensayo analítico que puede simplificarse en gran manera.

50 La simplificación se consigue empleando un elemento de toma de muestras, que recibe líquido corporal en un circuito de líquido y este líquido puede ponerse en contacto a continuación de modo automático con un medio de recogida de líquido que incluye una zona de ensayo. La simplificación de la prueba no solo es ventajosa para los usuarios presentes, sino que se espera que pueda tener el efecto de que más gente la aplique de forma regular en los ensayos de los parámetros de sangre o de orina.

55 Un dispositivo y un sistema de toma de muestras según la presente invención sirve para extraer cantidades pequeñas de líquido corporal. En este contexto se entiende por líquidos corporales en particular la sangre, el fluido intersticial y las mezclas de estos líquidos corporales. En los sistemas convencionales de extracción de sangre, esto se lleva a cabo normalmente en las almohadillas de los dedos (huellas dactilares), mientras que el sistema de recogida de la invención puede emplearse también para extraer sangre de otros sitios alternativos del cuerpo, por ejemplo el antebrazo y la palma. En una forma preferida de ejecución, el elemento de toma de muestras es un elemento punccionador de la piel.

60 Un elemento punccionador de la piel para extraer cantidades pequeñas de líquido corporal según la presente invención tiene una porción avanzada o saliente con un extremo puntiagudo para punccionar la piel. Dentro por lo menos de una región de la porción saliente se ubica un circuito de líquido, que tiene actividad capilar para transportar el líquido corporal. Por lo menos una parte de la estructura capilar, con preferencia la totalidad del capilar, está abierta hacia el exterior en toda su extensión. Dentro del alcance de la invención se entiende por una

estructura capilar un cuerpo que transporta líquido corporal como resultado de las fuerzas capilares hacia el extremo proximal de la estructura capilar cuando la zona distal está en contacto con el líquido corporal. Con respecto a esta función, la estructura capilar de la invención es similar a las estructuras de aguja abierta descritas en US 2003/0018282 y US 2003/0028125. Sin embargo, hay una diferencia importante ya que en estos documentos se describen microagujas, en las que el canal capilar está firmemente en contacto fluido con una zona de ensayo, de tal manera que el líquido corporal recibido en el canal capilar se aplica directamente a la zona de ensayo y de este modo se inicia la reacción.

La extensión longitudinal del elemento puncionador de la piel abarca desde un extremo proximal, que proporciona una zona de ocupación, hasta un extremo distal, que tiene una porción saliente destinada a insertarse en la piel. Las agujas huecas de la técnica anterior tienen una abertura en su extremo distal, a través de la cual el líquido corporal puede entrar y entonces el circuito de líquido se convierte en un canal cerrado o cámara, en el que está ubicada la zona de ensayo. A diferencia de ello, la estructura capilar según la presente invención está abierta con preferencia hacia el exterior a lo largo de toda su extensión longitudinal y el circuito líquido no está cerrado con una zona de ensayo.

Los capilares abiertos pueden fabricarse por métodos fotolitográficos similares a los descritos en el documento US 5,801,057 y que ya se conocen del ámbito de la tecnología de semiconductores. También es posible proporcionar canales, ranuras (surcos), etc., que estén abiertos al exterior en agujas sólidas mediante la molienda, el mordentado y similares. Los capilares pueden formarse también en plásticos durante la fabricación, p. ej. el moldeo por microinyección. Las depresiones que proporcionan el canal capilar pueden conducir desde la punta o por lo menos desde la región adyacente a la punta de la toma de muestras o bien del elemento puncionador de la piel hasta la región proximal de ocupación, que puede conectarse con el dispositivo de ocupación. Las depresiones o capilares no necesariamente tienen que trazar líneas rectas, sino que también pueden disponerse por ejemplo en forma de espirales, meandros, etc. Además, los capilares pueden disponerse en forma de red con bifurcaciones, capilares dobles (split capillaries), etc.

Según la presente invención, cuando el medio de recogida de líquido comprende dos o más zonas de ensayo, entonces es preferible que el capilar se divida en canales menores, de modo que el líquido de muestra se extiende lateralmente. En tales casos, la puesta en contacto de las dos o más zonas de ensayo puede realizarse de modo óptimo poniendo en contacto los diferentes subcanales con las diferentes zonas de ensayo.

En otra forma de ejecución se pueden poner en contacto dos o más medios de recogida de líquido, cada uno de ellos tiene una o más zonas de ensayo, con el mismo elemento de toma de muestras.

La sección transversal de los capilares puede adoptar por ejemplo una forma de V, semicircular o incluso rectangular.

Tales canales se generan con preferencia por procesos de mordentado de punta o molienda fotoquímica (photochemical milling = PCM). La PCM es el mecanizado de estructuras metálicas sin calentamiento o la molienda mecánica del material de partida. La PCM se basa en procesos de transferencia de plantillas ópticas y procesos de mordentado. Ya es sabido que es una tecnología de micromecanizado.

Los materiales de partida son láminas metálicas. Existe un amplio abanico de materiales diferentes entre los que elegir, que van desde el acero para medicina hasta el aluminio y el acero invar. En el caso del acero, se dispone de la mayoría de puntaos estándar para medicina. Si se compara con el silicio, el vidrio o el cuarzo, el coste de la materia prima acero es mucho menor.

La PCM es un método de fabricación basado en la fotolitografía, es decir, el diseño de la estructura a mecanizar se transfiere ópticamente. Se aplica un polímero fotosensible a la lámina metálica en forma de película. El polímero se denomina fotorreserva y se presenta en dos puntaos:

1. reserva seca (hoja que se lamina sobre el sustrato)
2. reserva húmeda (líquido pulverizado y reticulado sobre el sustrato)

Después de la iluminación selectiva de la fotorreserva (barniz fotosensible) mediante una máscara de sombras (shadow mask), dicha fotorreserva puede arrancarse selectivamente del sustrato (operación que a menudo se denomina dibujo o plantillado (patterning)).

Cuando el sustrato con la plantilla se expone a una solución acuosa (p. ej. cloruro de hierro (III) en el caso del acero), que reacciona con el material del sustrato, entonces el material se elimina selectivamente de las zonas no cubiertas por la fotorreserva (denominadas "grabado"). Hay dos posibilidades principales en el método de la puesta en contacto del sustrato con la solución.

1. sumergir el sustrato en el baño de mordiente

## 2. pulverizar el mordiente sobre el sustrato

El paso del mordentado es por su naturaleza en general isotrópico, es decir, la velocidad de mordentado es aproximadamente la misma en todas direcciones. Un gran número de parámetros pueden influir en el carácter isotrópico durante la fotolitografía y durante el mordentado, por lo tanto es posible controlar el perfil de mordentado dentro de ciertos límites.

El mordentado por pulverización permite una mayor flexibilidad de control de las velocidades y perfiles de mordentado, si se compara con el mordentado por inmersión.

En la mayoría de casos es imprescindible eliminar la capa de fotorreserva del sustrato para obtener los dispositivos de toma de muestras. La eliminación de la capa de fotorreserva se realiza normalmente por un proceso húmedo.

Además de los métodos ya mencionados de incorporar canales capilares a las superficies, es también posible generar los canales capilares por ensamblado de piezas de tal manera que se creen brechas o huecos capilares. Así por ejemplo es posible sujetar dos o más agujas sólidas una contra otra, por ejemplo por soldadura, de modo que las zonas de contacto entre las agujas sólidas formen canales capilares. De manera similar es también posible retorcer alambres unos contra otros en forma de alambre múltiples o retorcidos, de tal manera que se formen numerosas zonas de contacto que generan los canales capilares. Pueden crearse otros elementos punccionadores de la piel con circuitos de líquido aplicando una o más capas de material (p. ej. láminas u hojas laminadas) sobre una aguja plana de tal manera que se cree un hueco capilar entre las capas o se proporcione dicho hueco en una de dichas capas.

Los canales capilares que proporcionan el circuito de líquido tienen normalmente una profundidad mayor que la anchura. La relación entre profundidad y anchura (denominada en general relación de aspecto) se sitúa con preferencia entre 0,3 y 3. La sección transversal del canal capilar normalmente es mayor que  $2500 \mu\text{m}^2$  y menor que  $1 \text{ mm}^2$ . El canal capilar tiene con preferencia una anchura comprendida entre 50 y 450 micras, con preferencia especial en torno a 200 micras. Tal como se ha establecido ya antes, es ventajoso que los canales capilares estén abiertos hacia el exterior, de modo que puedan recoger líquido corporal mientras la estructura capilar esté insertada en el cuerpo. Con el fin de conseguir una buena recogida de líquido corporal, la zona de la estructura capilar que está abierta hacia el exterior debería tener una longitud de 0,5 mm o más.

La forma del elemento punccionador de la piel es relativamente poco crítica. Puede adoptar por ejemplo la forma de un cubo pequeño. Normalmente no se requieren medidas especiales para montar el elemento punccionador de la piel en una unidad de transmisión (drive unit), pero es preferida una región de sujeción ubicada en el extremo proximal del elemento punccionador de la piel. De modo ventajoso, la zona de sujeción está configurada de manera integral con las demás regiones del elemento punccionador de la piel. Se pueden emplear diseños del elemento punccionador que ya son conocidos para lancetas desechables de sistemas convencionales de toma de muestras de sangre. Por ejemplo la región de sujeción puede tener conos o reducciones, en los que encajan los elementos de resorte de un soporte de la unidad de transmisión con el fin de sujetar el elemento punccionador. El elemento punccionador está ubicado con ventaja dentro de un soporte de tal manera (por ejemplo presionando el extremo del elemento punccionador opuesto a la punta contra un tope) que permita un buen control de la profundidad de punción. Se menciona el documento EP B 0 565 970 con respecto a tal soporte y la interacción entre el soporte y la unidad de lanceta desechable.

El dispositivo de ensayo de líquido corporal además del elemento de toma de muestras tiene un medio de recogida de líquido que está separado físicamente del circuito de líquido del elemento de toma de muestras de modo que el líquido en dicho circuito no entre en contacto con el medio de recogida de líquido durante el llenado. Sin embargo, el medio de recogida de líquido y el circuito están en contacto entre sí después de recibir la muestra líquida por lo menos en una parte del circuito de líquido y cuando se desea iniciar la reacción analítica.

La separación física (espacial) del elemento de toma de muestras y el medio de recogida de líquido permite formas de ejecución, en las que se emplea el elemento de toma de muestras como lanzadera para transportar el líquido de muestra hasta un medio de recogida de líquido. Esto es ventajoso en especial cuando la toma de muestras líquidas se realiza en una zona espacialmente restringida (p. ej. el extremo anterior del aparato) y el medio de recogida de líquido no encaja bien dentro de este espacio limitado. El último supuesto es en particular el caso del medio de recogida de líquido fijado a una cinta, que se ha descrito p. ej. en la solicitud de patente europea 0 202 6242.4, en la patente US 4,218,421 y en EP 0 299 517. La función de lanzadera da pie a un proceso de ensayo que consta de los pasos siguientes:

- toma de muestras de líquido corporal en el elemento de toma de muestras
- transporte de las muestras de líquido corporal extraído con el elemento de toma de muestras hasta un medio de recogida de líquido
- puesta en contacto del medio de recogida de líquido con líquido corporal en el elemento de toma de muestras,
- detección de un cambio en el medio de recogida de líquido que se refiere a la concentración de dos o más analitos.

5 Cuando se emplea un depósito con medio de recogida de líquido podrá haber además los pasos de exposición del medio específico de recogida de líquido del medio de recogida de líquido almacenado al contacto con el elemento de toma de muestras cargado con líquido de muestra. Cuando el medio específico de recogida de líquido se ha evaluado, entonces puede exponerse otro medio de recogida de líquido al contacto con el líquido de muestra en el elemento de toma de muestras.

10 Por lo tanto, un sistema según el anterior concepto de lanzadera tiene uno o más elementos de toma de muestras y un medio de transporte para transportar el elemento de toma de muestras hacia el contacto con un medio de recogida de líquido. El elemento de toma de muestras puede ser un elemento puncionador de la piel y entonces el sistema tendrá una transmisión adecuada. La transmisión para la punción y el medio de transporte puede emplearse en la misma unidad de transmisión. El sistema puede contener además una unidad de almacenaje para múltiples medios de recogida de líquido. El sistema puede tener además una unidad de exposición para exponer sucesivamente los medios de recogida de líquido al líquido recibido.

15 El medio de recogida de líquido es una estructura que puede recibir líquido de un circuito de líquido del elemento de toma de muestras. Esta recogida de líquido puede llevarse a cabo p. ej. mediante un potencial eléctrico aplicado entre el líquido del circuito de líquido y el medio de recogida de líquido. No obstante es preferido que el medio de recogida de líquido tenga una capilaridad mayor que el circuito de líquido del elemento puncionador de la piel, de modo que durante el contacto se está recogiendo el líquido de manera automática. A este respecto, el medio de  
20 recogida de líquido puede fabricarse con una napa o material textil que tenga una capilaridad elevada y sea hidrófilo (por lo menos en las zonas de la recogida de líquido). El medio de recogida de líquido puede tener una región especial que contenga dicho material de alta capilaridad o la totalidad de la zona del medio de recogida de líquido puede actuar como medio receptor del líquido del canal de líquido. Virtualmente, el medio de recogida de líquido puede contener solo dos o más zonas de ensayo que pueden cubrirse con un material textil o tejido o el medio de  
25 recogida de líquido puede ser más complejo y permitir el preprocesado del líquido de muestra y / o el transporte del líquido a las zonas del sensor / de ensayo. El preprocesado puede consistir en la filtración de líquido muestra y / o el mezclado con reactivos. Las zonas de ensayo pueden p. ej. depositarse en forma de puntos o pueden imprimirse sobre un sustrato para obtener un medio de recogida de líquido con capacidad analítica.

30 El medio de recogida de líquido comprende dos o más zonas de ensayo con una capa de reactivos químicos, que contiene los reactivos que permiten detectar dos o más analitos.

Los reactivos sufren un cambio detectable debido a la reacción con el analito a detectar. Los reactivos típicos para  
35 detectar la glucosa se basan por ejemplo en la glucosa-oxidasa en combinación con un sistema redox cromogénico. Los reactivos son bien conocidos en la técnica anterior para la evaluación óptica, que con la glucosa forma un color a partir del líquido corporal. Los reactivos son conocidos además en el ámbito de las cintas de ensayo del azúcar en la sangre, que permiten la detección electroquímica de los analitos. Las mezclas de reactivos que se emplean se presentan normalmente en estado sólido y, debido a sus componentes (p. ej. óxido de aluminio, tierra de diatomeas y similares), tienen una capilaridad elevada, que les permite absorber líquido corporal del canal capilar. Dado que  
40 estos sistemas de detección son bien conocidos por la técnica anterior, ahora no se describirán con más detalle. Los documentos en los que se describen estos sistemas son por ejemplo las patentes US 5,762,770 y US 36,268. Para otros analitos adicionales se conocen también sistemas de ensayo similares.

45 Cuando el elemento de toma de muestras es un elemento puncionador de la piel, el sistema de extracción del líquido corporal según la presente invención tiene además una unidad de transmisión que, cuando se activa, mueve el elemento puncionador de la piel de una primera posición a una segunda, de modo que realiza un movimiento de punción. Las unidades de transmisión adecuadas son bien conocidas en el ámbito de los sistemas de extracción de muestras de sangre. Puede contener por ejemplo un resorte, que el mismo usuario comprime y, cuando se libera,  
50 acciona el elemento puncionador de la piel. Una unidad de transmisión especialmente ventajosa se describe en EP B 0 565 970.

Los sistemas de análisis de líquidos corporales comprenden una unidad de detección. Si se emplea una zona de sensor / de ensayo que contiene reactivos, que cambian de color o generan un color cuando está presente un  
55 analito, entonces el sistema puede tener una unidad de detección óptica, formada por un foco luminoso y un detector que detecta la luz transmitida o reflejada.

Según la presente invención, el medio de recogida de líquido tiene dos o más zonas de ensayo. Estas pueden evaluarse con el mismo sistema óptico, de manera que el medio de recogida de líquido y el sistema óptico se  
60 mueven al encuentro uno de otro, de manera que las zonas de ensayo se leen sucesivamente. Es también posible emplea sistemas ópticos con múltiples canales de detección, de modo que las dos o más zonas de ensayo puedan evaluarse simultáneamente.

65 Cuando se efectúa una detección electroquímica, el sistema tiene electrodos que entran en contacto con la zona de ensayo o el medio de recogida de líquido. Para la evaluación de las señales en bruto, el sistema puede tener dispositivos electrónicos, conocidos en la técnica anterior con el fin de determinar la concentración de analito, por

ejemplo midiendo la llamada corriente de Cotrell (véase p. ej. US 36,268). Pueden aplicarse también otros principios de detección o incluso una combinación de diferentes principios de detección para evaluar las zonas de ensayo.

5 Con el elemento puncionador de la piel según la presente invención puede extraerse líquido corporal mientras la porción saliente está insertada en la piel (es decir, extracción de muestra directamente del cuerpo y / o del líquido corporal que emerge en la superficie del cuerpo) o la porción saliente puede retraerse del cuerpo después de la punción y recoger el líquido corporal que emerge en la superficie del cuerpo. Para la toma de muestras del brazo es especialmente indica una extracción parcial, en la que la porción saliente permanece dentro del cuerpo, pero el canal de punción en la piel está abierto para recoger el líquido corporal. Esto es debido al hecho de que las incisiones pequeñas en el brazo se cierran muy rápidamente, de modo que después de la punción no emerge líquido o emerge una cantidad muy pequeña de líquido. Por otro lado, la sensibilidad al dolor es menos pronunciada en el brazo que por ejemplo en el dedo y por ello la porción saliente que permanece dentro del cuerpo no se percibe como dolorosa. Tal como se ha descrito anteriormente, una ventaja de una estructura capilar que está abierta hacia el exterior consiste en que el líquido puede extraerse a través del canal abierto, mientras que la zona de recogida de líquidos con agujas huecas se limita al extremo anterior de dichas agujas. Esto último es especialmente inconveniente cuando la abertura de la aguja queda cerrada por un tejido (debido a la porción de tejido prensada) durante el proceso de punción, de modo que no se recoge líquido o bien se recoge solo una cantidad inadecuada de líquido.

20 Además puede llevarse a cabo un proceso de extracción con un dispositivo de toma de muestras según la invención que sea una combinación de los procesos mencionados previamente. Si se lleva a cabo este proceso combinado de punción en primer lugar, la porción saliente se retira sobre una parte de la zona de punción y se permite mantenerla allí durante un período de extracción de unos pocos segundos. Una ventaja de este proceso consiste en que la retracción de la porción saliente expone una parte del canal de punción, de tal manera que el líquido corporal desemboca allí y puede entrar desde allí al circuito de líquido del elemento puncionador de la piel. Además tal proceso de extracción tiene la ventaja de que la sangre de la superficie de la piel puede recogerse mediante el canal abierto. En función de las circunstancias puede ser incluso posible retirar casi por completo la sangre residual, de modo que el usuario no verá nada de sangre.

30 Otro factor decisivo, que es importante para una recogida eficaz de líquido corporal en el circuito de líquido es la humectabilidad del canal capilar. Si se emplean estructuras capilares de silicio, estas normalmente pueden humectarse de modo adecuado gracias a la capa de óxido de silicio de la superficie. Si para la estructura capilar se emplean metales o plásticos, entonces estos a menudo resultan relativamente difíciles de humectar. Esto puede contrarrestarse con un gran número de medidas diferentes, por ejemplo la silificación de la superficie. La humectabilidad normalmente es adecuada cuando el líquido de los capilares tiene un menisco cóncavo, tal es el caso cuando el ángulo de humectación es inferior a 90°.

40 La presente invención se describe con más detalle mediante las figuras. La descripción de las formas específicas de ejecución se representa en las figuras, sin embargo, no se pretende limitar con ellas el alcance de la presente invención.

45 En la figura 1 se representa un elemento puncionador de la piel (10), que tiene un circuito de líquido (11), que discurre por una porción alargada (12, 13) del elemento puncionador de la piel. Esta porción está conectada a un soporte (14) en forma de marco. La porción alargada tiene una porción saliente (12), que sobresale de la porción de soporte (14). En el extremo anterior de la porción saliente se ha ubicado una punta afilada (15). La punta afilada (15) permite la penetración de la superficie de la piel durante la punción con el elemento puncionador de la piel. El circuito de líquido (11) empieza en la región del extremo anterior de la porción saliente y se extiende hasta la porción móvil (13), ubicada en el marco de soporte (14). El circuito de líquido es un canal capilar abierto, que permite que el líquido corporal, que está en contacto con el canal de la región de la porción saliente, se mueva hacia la porción móvil (13) por acción capilar. Tal como se representa en la figura 1A, la porción saliente, la porción móvil y la porción de marco del elemento puncionador de la piel están formadas integralmente. El elemento puncionador de la piel (10) puede fabricarse por procesos de mordentado. Ya es bien conocido en los procesos de fabricación de silicio, que una oblea de material de silicio puede mordentarse para generar dispositivos formados por puntas y canales capilares. Sin embargo, para la producción en serie es ventajoso fabricar los elementos puncionadores de la piel por mordentado de planchas metálicas finas. Es ventajoso en especial que la punta afilada (15) de la porción saliente (12) pueda formarse durante el proceso de mordentado, entre otros motivos para evitar pasos adicionales de molienda.

60 Tal como se desprende de la figura 1A no hay reactivo ni sensor que esté en contacto con el canal de líquido, que pudiera recibir el líquido corporal inmediatamente después de que el canal se haya llenado con líquido de muestra. A diferencia de ello, en la presente invención se propone colocar una zona de ensayo o un sensor de manera separada en el medio de recogida de líquido.

65 En la figura 1B se representa el elemento puncionador de la piel (10) de la figura 1A junto con un medio de recogida de líquido que incluye una zona de ensayo. El medio de recogida de líquido (40) se representa esquemáticamente.

El medio de recogida de líquido (40) está situado en el lado superior del elemento punccionador de la piel, en dicho lado el canal de líquido (11) está abierto al ambiente. Sin embargo, el medio de recogida de líquido (40) está inicialmente espaciado del circuito de líquido (11), de manera que el líquido de muestra dentro del circuito de líquido no está en contacto con el medio que recibe el líquido. Por lo tanto en esta geometría del dispositivo de toma de muestras líquidas no tiene lugar transferencia alguna de líquido desde el circuito de líquido hacia el medio de recogida de líquido. En la forma de ejecución representada, el medio de recogida de líquido está formado esencialmente por una estructura de sujeción (41), que proporciona una orientación y espaciado correctos del medio de recogida de líquido con respecto al elemento punccionador de la piel y tres zonas de ensayo (45, 45', 45"). En la forma de ejecución representada, las zonas de ensayo contienen diferentes reactivos químicos, que producen señales ópticas basadas en la concentración de tres analitos del líquido corporal. Debido a la incorporación de materiales porosos, p. ej. tierra de diatomeas o dióxido de titanio, el reactivo químico tiene ya una gran capilaridad, que succiona el líquido del canal capilar (11). Los reactivos químicos se aplican a la superficie del vehículo. Tal como se representa en la figura 1B, inicialmente el circuito de líquido y las zonas de ensayo (45, 45', 45") están separados, de modo que el líquido corporal ubicado en el canal capilar (11) no se transferirá a las zonas de ensayo (45, 45', 45"). Después de que el líquido haya entrado en el circuito de líquido y haya llenado la sección móvil (13), el dispositivo de toma de muestras de líquido corporal está preparado para la medición. Mediante una actuación mecánica, la sección móvil (13) puede doblarse (flexionar) hacia las zonas de ensayo, de modo que el líquido corporal ubicado en el circuito de líquido entre en contacto con las zonas de ensayo y humecte los reactivos químicos. Este modo de puesta en contacto de las zonas de ensayo con el líquido de muestra tiene varias ventajas sobre los dispositivos de la técnica anterior.

La primera ventaja con respecto a la técnica anterior es que la medición puede iniciarse en un momento específico. Esto significa que el tiempo entre humectar las zonas de ensayo y medir la señal final puede elegirse a voluntad. Sin embargo, el período de tiempo es menor que el tiempo de secado de la sangre en el capilar. Conocer o controlar el tiempo de reacción permite mejorar la precisión de la medición. Además, una señal puede medirse inmediatamente después de la humectación, lo cual permite hacer el seguimiento de la cinética de reacción. La evaluación de estas señales tempranas puede emplearse para mejorar también la precisión del resultado de la medición. Otra ventaja se desprende de la figura 1B. Cuando se pone en contacto la sección móvil (13) con las zonas de ensayo (45, 45', 45"), dicha sección entra en contacto con una sección intermedia del canal de líquido (11), pero no con el extremo del mismo. El líquido contaminado por la superficie de la piel o que contiene fluido intersticial (ISF) entra primero en el capilar y por lo tanto reside en él después del llenado de la porción del extremo del capilar. El líquido de esta porción del extremo no entra en contacto con el medio de recogida de líquido, por lo tanto la porción del extremo se denomina región de descarga. La porción intermedia del canal contiene, pues, un líquido casi exento de contaminación y sin ISF. Dado que el líquido de esta región se transfiere al medio de recogida de líquido y por lo tanto necesita ser accesible, esta región se denomina región de acceso. Este concepto de transportar el líquido del capilar al medio de recogida de líquido sirve para descartar las interferencias de medición atribuibles al plasma o a sustancias de la superficie de la piel. Es evidente que la contaminación debida a sustancias de la superficie de la piel debería evitarse en la medida de lo posible, en particular, cuando las cantidades de muestra para el análisis quedan reducidas a cantidades pequeñas (p. ej. inferiores a 1 microlitro). En cuanto al fluido intersticial se sabe que este líquido corporal normalmente no presenta las concentraciones actuales de analito en la sangre, pero concentraciones de 5 a 30 minutos antes. Esto es debido al lapso de tiempo de intercambio entre el compartimento de la sangre y el compartimento del fluido intersticial.

Se da por supuesto que este concepto que evita el contacto del medio de recogida de líquido con el líquido (contaminado) recibido en primer lugar en el canal puede aplicarse a un gran número de diseños de dispositivo y no está restringido a los dispositivos de toma de muestras que tienen un elemento punccionador de la piel. Esto apela a un método de toma de muestras líquidas que consta de los pasos de

- introducir líquido en una región de introducción de una estructura soporte, que tiene un canal en su interior, dicho líquido llena una región de acceso de la estructura soporte, que es accesible desde los alrededores y el canal tiene una región de descarga situado después de la región de acceso
- poner en contacto un medio de recogida de líquido con líquido situado en la región de acceso para recibir líquido pero no ponerlo en contacto con el líquido de la región de descarga.

Pero ahora regresamos a la forma de ejecución representada en la figura 1, en la que la estructura de soporte es un elemento punccionador de la piel. La puesta en contacto entre la porción móvil (13) y las zonas de ensayo (45, 45', 45") puede verse en la figura 1C. Tal como se representa en esta figura, la porción móvil debido a su forma de lengua puede doblarse o flexionarse hacia arriba. Gracias a la estructura muy fina del elemento punccionador de la piel, la sección móvil tendrá automáticamente una flexibilidad suficiente si el elemento punccionador de la piel se fabrica con un material dúctil. Los materiales idóneos son p. ej. los metales, el silicio e incluso la cerámica, que no se rompan al doblarse.

Hay que tener en cuenta que, en lugar de llevar el capilar a las zonas de ensayo, es también posible llevar las zonas de ensayo al capilar p. ej. doblando el vehículo.

En la figura 2 A se representa una segunda forma de ejecución, en la que el contacto entre el canal de líquido y el medio de recogida de líquido se lleva a cabo con un medio móvil de recogida de líquido. Al igual que en la primera forma de ejecución, el elemento punccionador de la piel tiene una porción saliente (12) con una punta (15) para punccionar la piel. Un canal de líquido (11) en forma de canal capilar arranca junto a la punta punccionadora (15) y se extiende hacia la sección intermedia de la porción de soporte (14). El medio de recogida de líquido comprende un espaciador (42) y un vehículo móvil (43) fijado al espaciador. El vehículo móvil (43) por su lado inferior sujeta dos zonas de ensayo (45, 45') en forma de una matriz de reactivos para la detección óptica. Cuando el canal capilar (11) se llena con líquido de muestra, el vehículo móvil (43) se deprime y las zonas de ensayo (45, 45') entran en contacto con el canal lleno y recoge el líquido corporal. El vehículo transparente (43) puede iluminarse a continuación y la radiación que se refleja en el lado posterior de las zonas de ensayo (45, 45') puede medirse para obtener una señal.

En la figura 2 B se representa con mayor detalle la porción de canal de líquido (11) que está en contacto con los sensores (45, 45'). Tal como puede verse, el canal tiene paredes verticales que sobresalen de la superficie superior del elemento punccionador de la piel (14). Las paredes verticales (11') tienen bordes puntiagudos. La función de estos bordes se comprenderá mejor en la figura 2C, que representa la interacción entre una zona de ensayo y el circuito de líquido (11). El dibujo izquierdo de la figura 2 C representa las zonas de ensayo (45, 45') acercándose al circuito de líquido. Las zonas de ensayo (45, 45') están situadas en el lado inferior de un vehículo (40). El líquido corporal (25) que reside en el circuito de líquido (11) tiene un cono deprimido. Esto significa que un ligero contacto entre las zonas de ensayo y las paredes del circuito de líquido puede no ser suficiente para establecer el contacto entre el líquido corporal y el material de ensayo. En el dibujo de la mano derecha puede verse la función de los bordes puntiagudos, que sirve para deprimir el material del sensor o incluso cortarlo. Debido a ello, por un lado las zonas de ensayo se acercan a la superficie de líquido corporal más estrechamente y por otro lado se logra un contacto íntimo entre el material de ensayo y las paredes del canal. Ambos aspectos mejoran la transferencia de líquido corporal desde el circuito de líquido hasta la zona de ensayo.

En la figura 3 se representan cuatro formas de ejecución que muestran cortes a través de los elementos punccionadores y las zonas de ensayo. Esto ilustrará un problema técnico, que debe tenerse en cuenta. En la figura 3a se representa una forma de ejecución, en la que se aplica un recubrimiento hidrófobo (16) sobre el elemento punccionador del cuerpo al lado del canal de líquido. Tal como se desprende de la figura 3a, el contacto de las zonas de ensayo con el elemento punccionador de la piel no solo genera el contacto entre las zonas de ensayo y el líquido corporal, sino que además durante el contacto se generan espacios capilares por un lado entre las zonas de ensayo (o del vehículo) y por otro lado las porciones al lado del circuito de líquido. Esto crea por lo general una gran capilaridad, que transfiere el líquido de muestra residente en el canal no solo en las zonas de ensayo sino también en los pequeños espacios capilares que se generan. El recubrimiento hidrófobo (16) impide que el líquido de muestra pueda deslizarse entre la superficie superior del elemento punccionador de la piel (14) y el vehículo o las zonas de ensayo. Es deseable transferir la muestra a una zona dedicada del material de ensayo, de manera que las cantidades de líquido de muestra transferidas sean suficientes para humectar las zonas de ensayo de tal manera que pueda conseguirse una medición precisa. La pérdida de líquido de muestra hacia otras regiones de las zonas de ensayo o hacia el vehículo podría significar que los materiales de ensayo no se han humectado de modo suficiente en las regiones dedicadas y la medición no se haya realizado correctamente.

En la figura 3b se representa otra forma de ejecución, que impide el deslizamiento fortuito del líquido de muestra. De modo similar a la figura 2, esta forma de ejecución tiene paredes de canal verticales que están en contacto con las zonas de ensayo o el vehículo. Debido a ello, el líquido que se desliza hacia los espacios se detiene en las paredes exteriores del canal y se reduce en gran manera la pérdida de líquido de muestra. Sin embargo, las paredes del canal no necesitan tener una forma cuadrada, tal como se representa en la figura 3b, sino que pueden ser también puntiagudas, tal como se representa en la figura 3c o 3d.

En la figura 4 se representa el concepto de activación eléctrica del contacto de líquido de muestra con las zonas de ensayo.

No obstante, este concepto general se representa en la figura 4 con respecto a un elemento punccionador de la piel como forma especial de ejecución de una estructura de soporte que tiene un canal. Para la activación del líquido se aplica un potencial elevado entre el líquido de muestra (25) y el vehículo (40). Esto puede provocar que el líquido de muestra se mueva hacia el canal en las zonas de ensayo o puede provocar un movimiento del vehículo en dirección al canal. En ambos casos, la humectación de las zonas de ensayo por parte del líquido de muestra puede activarse en un marco temporal muy corto aplicando el potencial eléctrico. Tal como puede verse por el dibujo transparente del vehículo, el canal debajo de las zonas de ensayo conduce a una zona de recogida (26) que proporciona una cantidad mayor de líquido para humectar las zonas de ensayo que la que proporcionaría un canal capilar delgado.

En la figura 4B se representan con mayor detalle las formas preferidas de ejecución de las zonas de recogida. Como puede verse, la zona de recogida (26) tiene con preferencia elementos verticales (26'), que facilitan el movimiento del líquido hacia las zonas de ensayo. Por un lado, estos elementos verticales provocan cargas eléctricas elevadas en su extremo para el transporte del líquido y por otro lado mejoran la capilaridad de la zona de recogida (26), lo cual mejora el llenado con el líquido.

En las figuras 5A, B y C se representan diseños de tomas de muestras que proporcionan un elemento puncionador de la piel y zonas de ensayo en una geometría separada espaciada, que permite poner en contacto las zonas de ensayo con el líquido de muestra en el canal por actuación. La forma de ejecución de la figura 5A es similar al de la figura 1. El elemento puncionador de la piel consta de un marco, que está conectado a una porción interna (13'), en la que discurre el canal capilar (11). La porción interna y el marco están conectados mediante porciones curvables (51). Después del llenado del canal capilar se torsiona la porción interna contra el marco, de manera que una porción del capilar entre en contacto con las zonas de ensayo debajo del vehículo (43). Flexionando las porciones curvables a su alrededor, la porción interna entra en contacto con las zonas de ensayo de manera angulada. Esto ha demostrado ser especialmente ventajoso porque proporciona una humectación uniforme a las zonas de ensayo sin inclusión de burbujas de aire.

En la figura 5B se representa una forma de ejecución, en la que el vehículo (43) y su soporte están conectados mediante porciones curvables (51') con la porción principal (14'), que contiene el capilar. Una vez más, el contacto entre el capilar y las zonas de ensayo se lleva a cabo de manera ladeada (inclinada).

En la figura 5C se representa una forma de ejecución, que tiene una porción interna (13'') conectada por sus dos extremos a la porción de marco (14''). Cuando se aplica presión desde el lado inferior a la parte central de la porción interna (13''), esta se curva contra las zonas de ensayo debajo del vehículo (43). Flexionando de nuevo esta porción interna se consigue una puesta en contacto angulada.

En la figura 6 se representa esquemáticamente una forma geométrica mejorada del canal capilar. Se ha encontrado que en general el nivel de llenado de líquido en el canal aumenta cuando disminuye la anchura del capilar. El capilar de la figura 6 tiene una primera región (a), que conduce a la porción de la punta del elemento puncionador de la piel. Una segunda región (b) de mayor diámetro está destinada a proporcionar un mayor volumen de muestra. Es útil en especial una tercera región (c) de menor anchura. Debido a esta anchura menor se aumenta el nivel de llenado y, de esta manera la transferencia de líquido desde el canal hacia las zonas de ensayo tiene más posibilidades de éxito. Por lo tanto es preferible poner en contacto las zonas de ensayo con el capilar de manera angulada, de modo que entre en contacto en primer lugar con la región (c) y después con la región (b). Así se asegura que la transferencia de líquido se iniciará con seguridad en la región (c) y que habrá una aportación suficiente de muestra para el ensayo procedente de la región (b). La región (d) situada después de la región (c) puede emplearse para descargar el líquido de muestra contaminado o el ISF.

En la figura 7 se representa un elemento puncionador de la piel, que tiene una primera región (a) que conduce a la región de la punta y una segunda región (b) de mayor diámetro. En la figura A se representa el estado después de que haberse puncionado la piel y haberse recogido la sangre en la región (a) del canal capilar. Debido a la capilaridad disminuida y menor de la región (b), el líquido de muestra llenará la región (a) pero no la región (b). Cuando el elemento puncionador de la piel está en contacto con un vehículo (43), la estructura de canal abierto (a, b, d) de la misma porción está cerrada por su parte alta y por ello la capilaridad aumenta en esta porción, de modo que la región de recogida (b) se llena y las zonas de ensayo del lado inferior del vehículo (43) entran en contacto con el líquido de muestra. Es ventajoso tener una zona de detección circular con vista a la geometría de los elementos ópticos.

Un elemento puncionador de la piel según la figura 7 puede emplearse en el método siguiente:

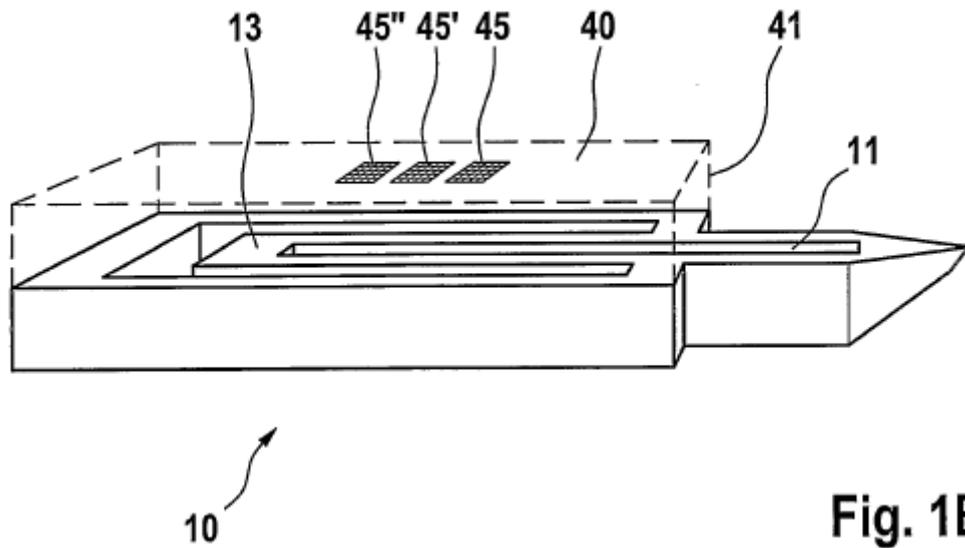
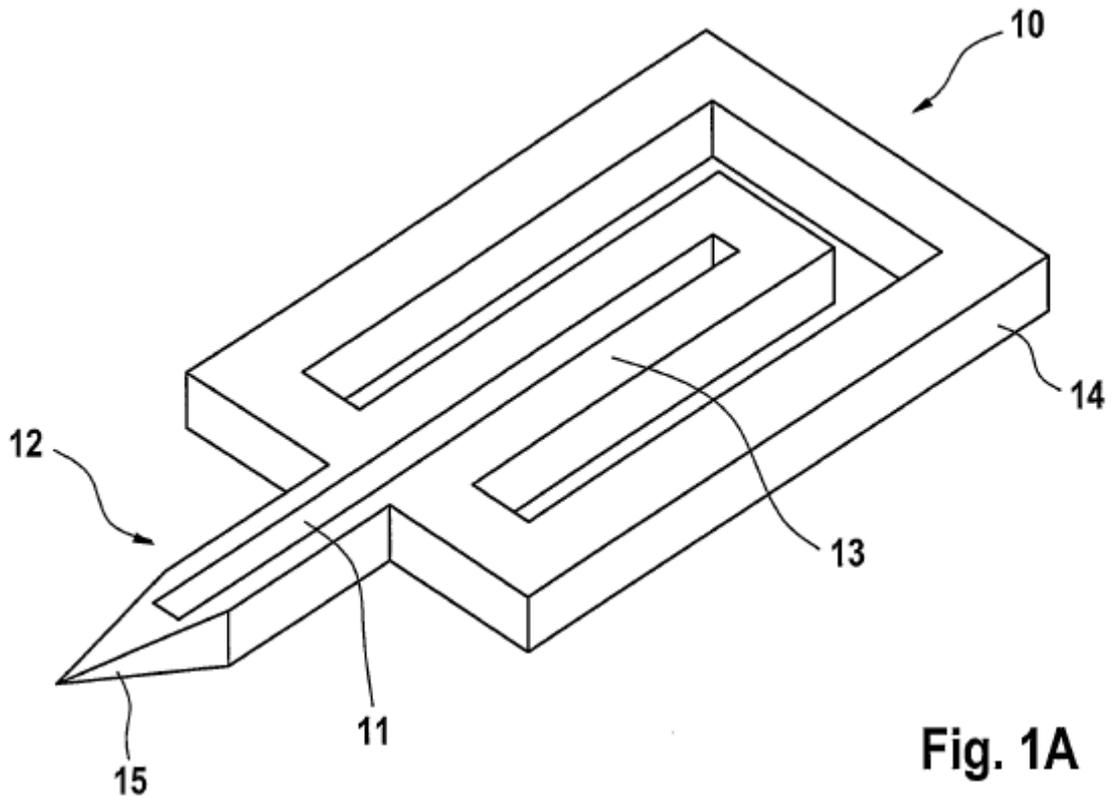
- puncionar la piel
- tomar muestras de líquido corporal en una porción del canal capilar (región (a)).
- poner en contacto el canal capilar de la región de recogida (b) con las zonas de ensayo y / o con un vehículo, de modo que la región (b) se llene con líquido corporal
- detectar los cambios de las zonas de ensayo debidos a la reacción con un analito del líquido corporal.

En las figuras 8A y 8B se representan formas de ejecución de elementos puncionadores de la piel (10), que están adaptadas para proporcionar líquido de muestra a múltiples zonas de ensayo (tres en los casos representados). Los circuitos de líquido (11) en ambas figuras arrancan de la región del extremo anterior, junto a la punta afilada (15). Para mayor descripción de las figuras 8A y 8B se remite a la figura 1. En las figuras 8A y 8B se representan zonas de depósito (47, 47', 47''), que sirven para retener la muestra para humectar las correspondientes zonas de ensayo cuando entran en contacto con ellas. Los depósitos tienen con preferencia un diámetro mayor que el canal capilar (11), de modo que pueden almacenar una mayor cantidad de líquido. En la figura 8A, las zonas de depósito están integradas en el circuito de líquido recto (11), mientras que en la figura 8B se proporcionan canales laterales derivados del circuito principal de líquido, que conducen el líquido a las zonas de depósito. Por consiguiente, los elementos de toma de muestras de la presente invención pueden tener canales laterales de líquido, derivados del circuito principal de líquido y depósitos dispuestos en estos canales laterales de líquido. Según esto, las zonas de depósito y por tanto los sitios de contacto con las zonas de ensayo pueden separarse espacialmente para evitar interferencias entre los sitios de contacto.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo de ensayo que consta de:
- 5 - un elemento punccionador de la piel (10), que tiene una estructura capilar (11) para recibir un líquido de muestra, en el que por lo menos una porción de dicha estructura capilar está abierta al ambiente a lo largo de su extensión longitudinal y
- 10 - un medio de recogida de líquido (40), que consta de dos o más zonas de ensayo (45,45', 45") adaptadas para realizar pruebas analíticas de un parámetro específico;
- 10 caracterizado porque dicho medio de recogida de líquido está fuera del contacto líquido con dicha estructura capilar durante el llenado, de modo que el líquido de dicha estructura capilar inicialmente no estará en contacto con dicho medio de recogida de líquido.
- 15 2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo está adaptado para sufrir un cambio físico a raíz de una actuación de modo que adopte un estadio de contacto, en el que un líquido de dicha estructura capilar entra en contacto con dicho medio de recogida de líquido.
- 20 3. Dispositivo según la reivindicación 2, en el que dicho dispositivo tiene una porción móvil, que puede moverse y por lo menos una porción de dicha estructura capilar está ubicada en dicha porción móvil.
- 25 4. Dispositivo según la reivindicación 2 ó 3, en el que dicho elemento punccionador de la piel tiene una región de transferencia de líquido y por lo menos una porción de dicha estructura capilar de dicha región de transferencia de líquido tiene paredes puntiagudas.
- 25 5. Dispositivo según la reivindicación 4, en el que dicho medio de recogida de líquido comprende una estructura de capas, que puede deprimirse o cortarse con dichas paredes puntiagudas.
- 30 6. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que líquido corporal recibido en dicha estructura capilar se mueve por actuación eléctrica hacia el medio de recogida de líquido.
- 30 7. Dispositivo según la reivindicación 6, en el que el elemento punccionador de la piel tiene una zona de recogida (26), en la que están situados elementos verticales (26').
- 35 8. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicho elemento punccionador de la piel o el medio de recogida de líquido tienen medios delimitadores para confinar la zona de transferencia de líquido de la estructura capilar en el medio de recogida de líquido.
- 40 9. Dispositivo según la reivindicación 8, en el que dicha estructura capilar tiene porciones de pared salientes y una superficie adyacente a la estructura capilar está retraída con respecto a las porciones de pared salientes.
- 40 10. Dispositivo según la reivindicación 8, en el que una superficie adyacente a la estructura capilar es hidrófoba.
- 45 11. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicho medio de recogida de líquido comprende por lo menos una de las siguientes: una zona de reacción, una zona de filtración y una zona de mezclado.
- 45 12. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicho elemento punccionador de la piel has dos o más estructuras capilares.
- 50 13. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicha estructura capilar de la primera región (a) tiene una primera anchura y en otra región (c) tiene una segunda anchura, que es menor que la primera anchura.
- 50 14. Dispositivo según la reivindicación 1 ó 13, en el que dicha estructura capilar contiene además una zona de recogida (b).
- 55 15. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicha zona de contacto de las dos o más zonas de ensayo y el canal capilar está situada en una porción intermedia del canal capilar de tal manera que un bolo de líquido que entra en el capilar inicialmente no está en contacto con las zonas de ensayo.
- 60 16. Sistema para el análisis de líquidos corporales que consta de:
- un dispositivo de ensayo según la reivindicación 1 y
- un medidor con una unidad de detección para recibir señales por lo menos de una de dichas zonas de ensayo para determinar la presencia y/o la concentración de un analito.

17. Sistema según la reivindicación 16, en el que dicho medidor incluye un soporte, en el que se recibe dicho medio de recogida de líquido y permite la transmisión de señales de dicha por lo menos una zona de ensayo al detector.
- 5 18. Sistema según la reivindicación 16, que consta de un medio de contacto, que pone en contacto una porción de la estructura capilar del elemento de toma de muestras con el medio de recogida de líquido para proporcionar líquido de muestra por lo menos a una de dichas zonas de ensayo.
- 10 19. Sistema según la reivindicación 16, en el que dicho medidor tiene una unidad procesadora, que recibe una señal que indica que el medio de contacto ha puesto en contacto la estructura capilar con el medio de recogida de líquido o que el líquido de muestra ha llegado a la zona de ensayo.
- 15 20. Sistema según la reivindicación 18, en el que dicho medio de contacto consta de un medio de voltaje para aplicar un potencial eléctrico entre dicha estructura capilar y dicho medio de recogida de líquido, de manera que el líquido de dicha estructura capilar entre en contacto con el medio de recogida de líquido.
- 20 21. Sistema según la reivindicación 18, en el que dicho elemento puncionador de la piel tiene una móvil porción y dicho medio de contacto aplica una fuerza a dicha porción móvil para mover por lo menos una porción de la estructura capilar y ponerla en contacto con el medio de recogida de líquido.
- 25 22. Sistema según la reivindicación 16, en el que dicho medio puncionador de la piel y el sistema constan además de un medio de transmisión para accionar el medio puncionador en la piel, para puncionar la piel y obtener una muestra de líquido corporal.
23. Método para determinar una concentración de analito en un líquido corporal mediante el dispositivo de ensayo de la reivindicación 1, que consta de los pasos siguientes:
- 30 a) recibir el líquido corporal en una estructura capilar de un elemento puncionador de la piel, en el que por lo menos una porción de dicha estructura capilar es abierta al exterior a lo largo de su extensión longitudinal,  
b) poner en contacto el elemento puncionador de la piel con un medio de recogida de líquido, que consta de dos o más zonas de ensayo adaptadas para realizar pruebas analíticas de un parámetro específico, de tal manera que el líquido corporal de un estructura capilar del elemento puncionador de la piel entre en contacto con el medio de recogida de líquido y alcance por lo menos una de dichas zonas de ensayo,  
35 c) recibir señales de dicha por lo menos una zona de ensayo, que son características de la concentración de un analito,  
d) procesar dichas señales para determinar la concentración del analito.
- 40 24. Método según la reivindicación 23, en el que se hace el seguimiento de un período temporal que se inicia en el paso b) y la determinación de la concentración de analito se inicia en base al tiempo transcurrido.
25. Método según la reivindicación 23, en el que en el paso b) se inicia el seguimiento de las señales y el cambio a lo largo del tiempo se emplea para determinar el momento temporal de la determinación de la concentración.
26. Método según la reivindicación 23, que consiste en pinchar la piel con dicho elemento puncionador.



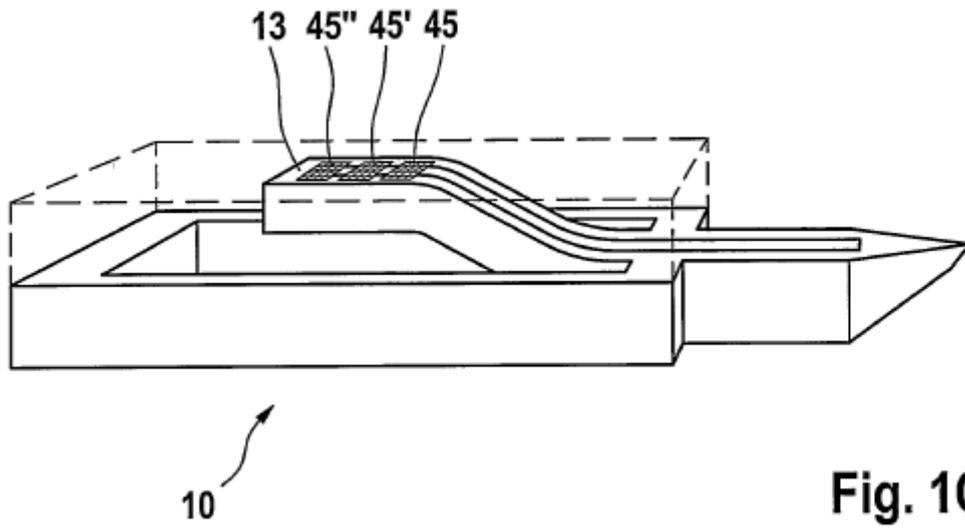


Fig. 1C

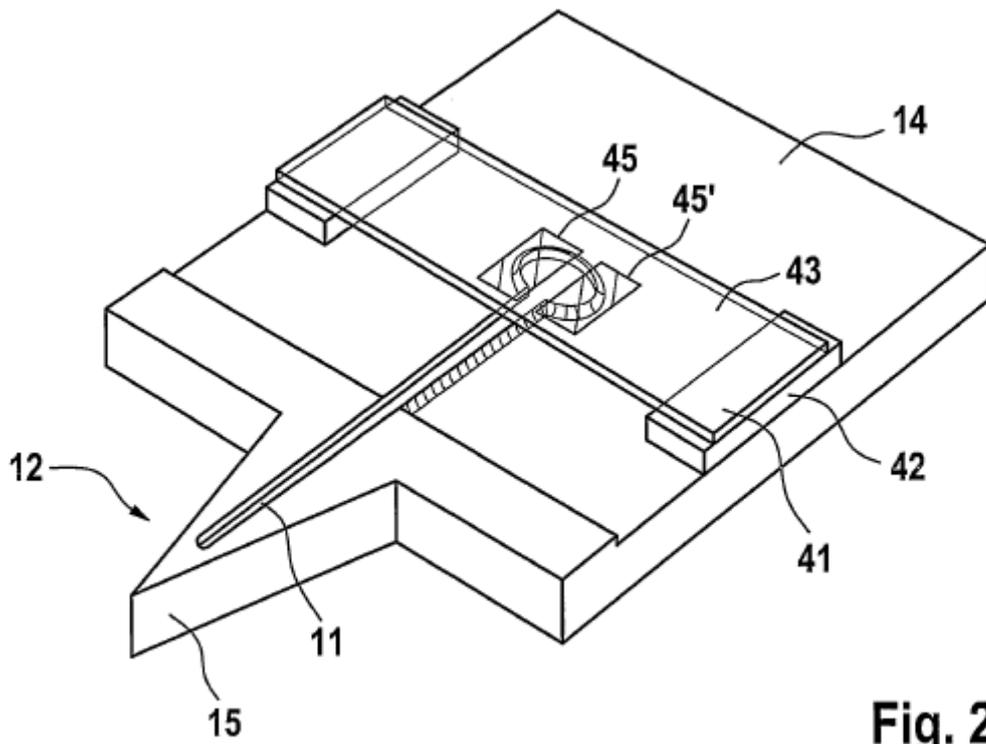


Fig. 2A

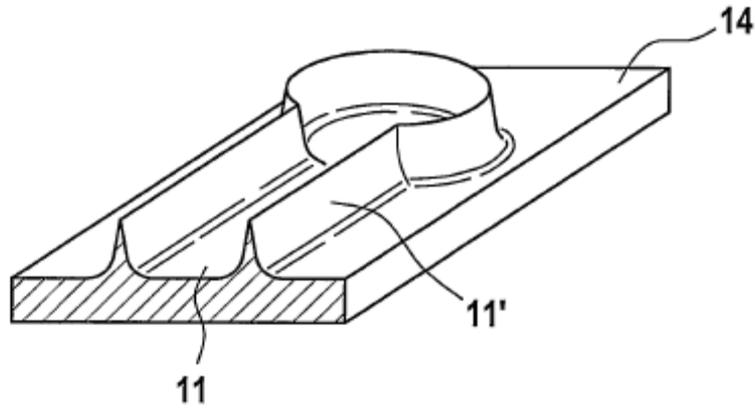


Fig. 2B

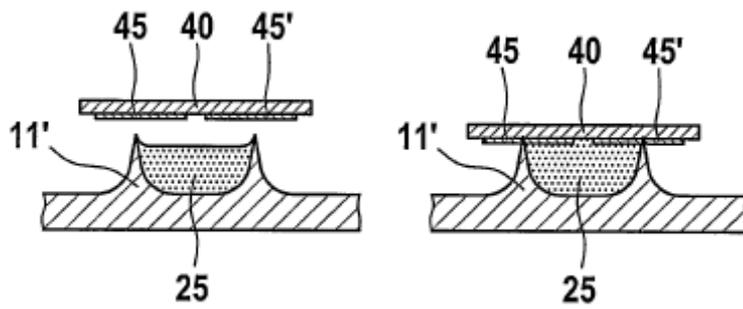


Fig. 2C

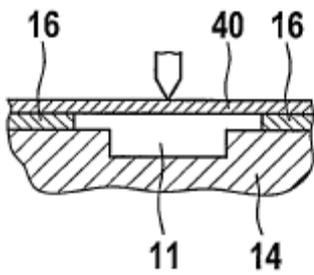


Fig. 3a

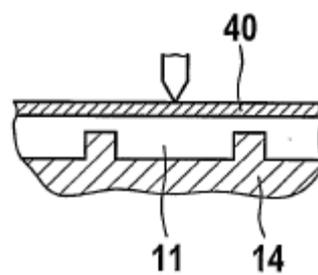


Fig. 3b

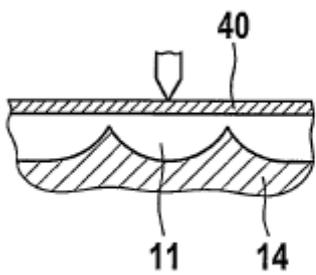


Fig. 3c

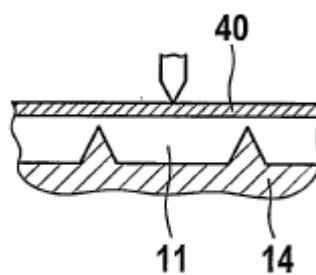


Fig. 3d

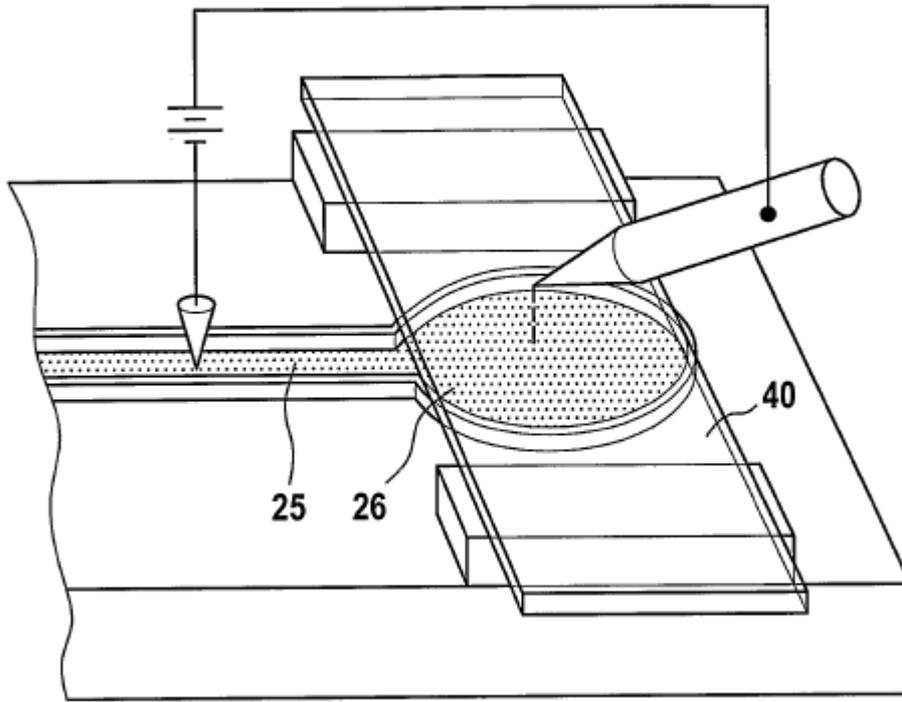


Fig. 4A

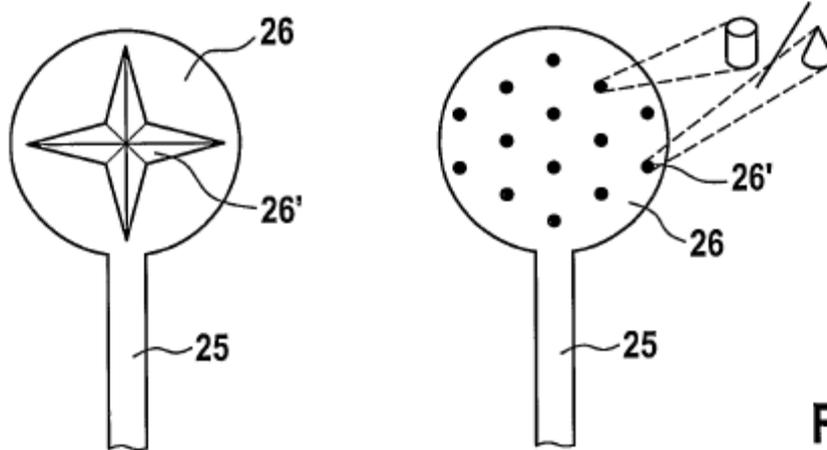
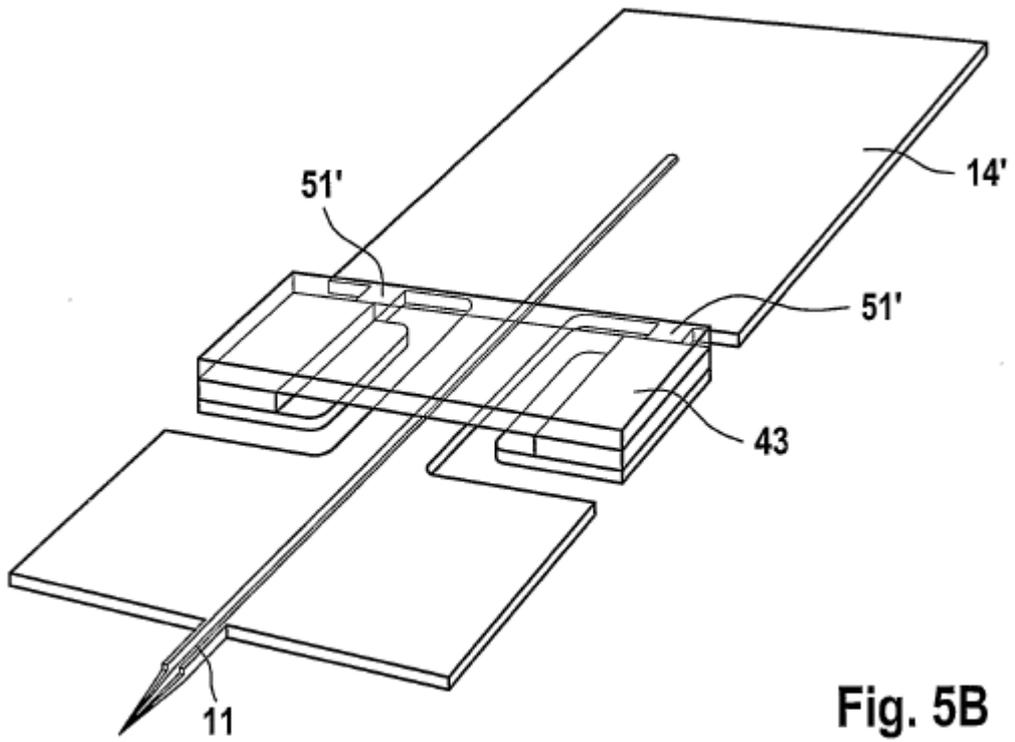
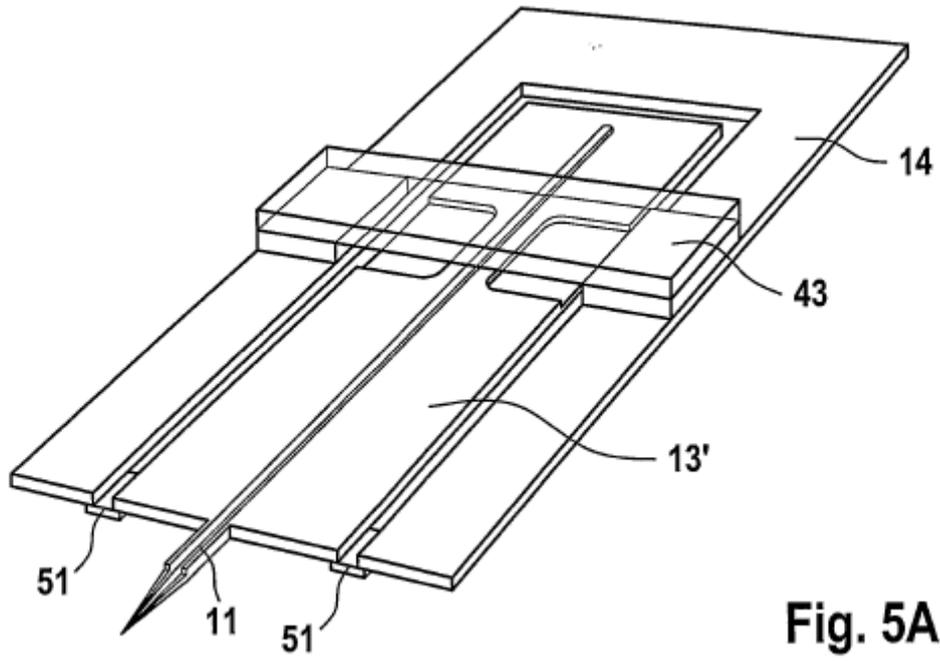
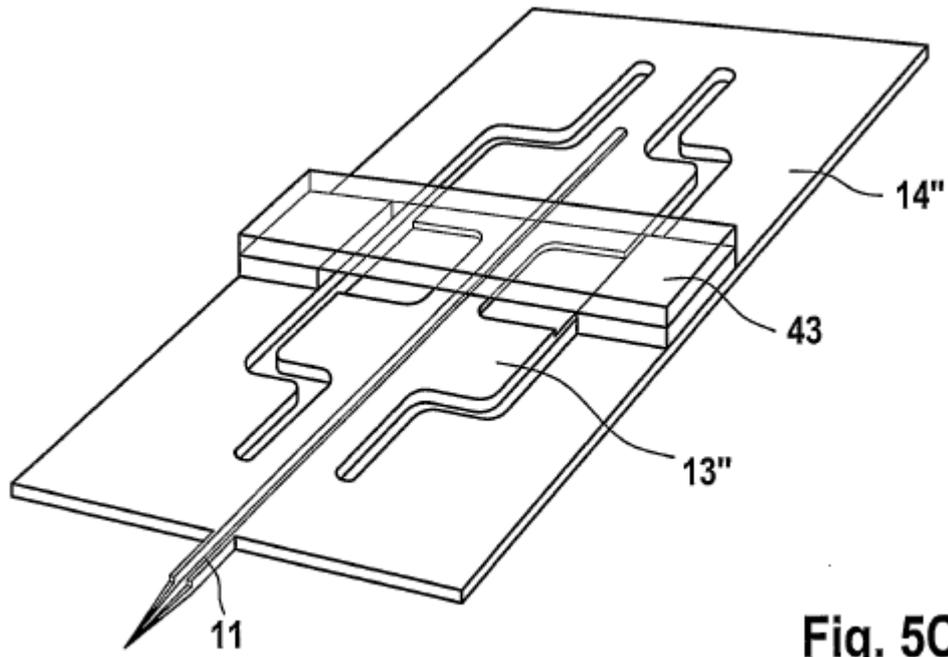
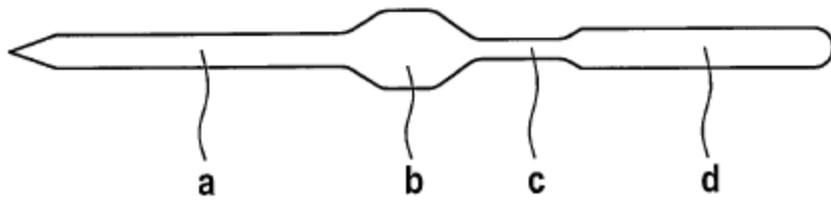


Fig. 4B

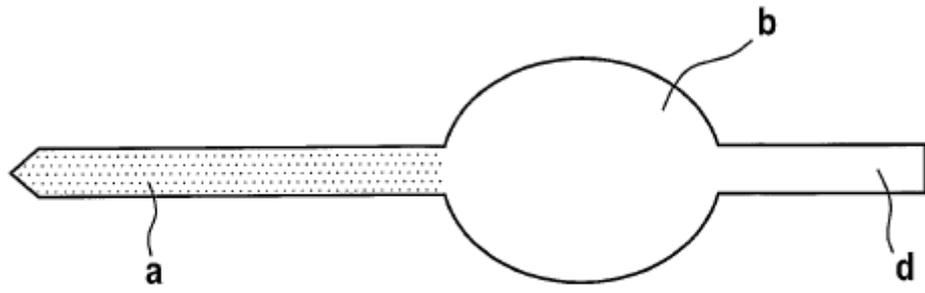




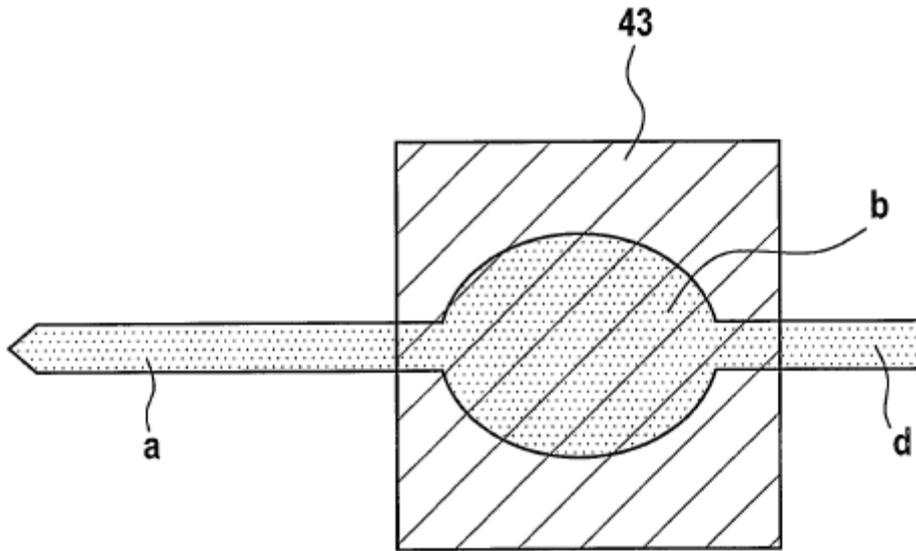
**Fig. 5C**



**Fig. 6**



**Fig. 7A**



**Fig. 7B**

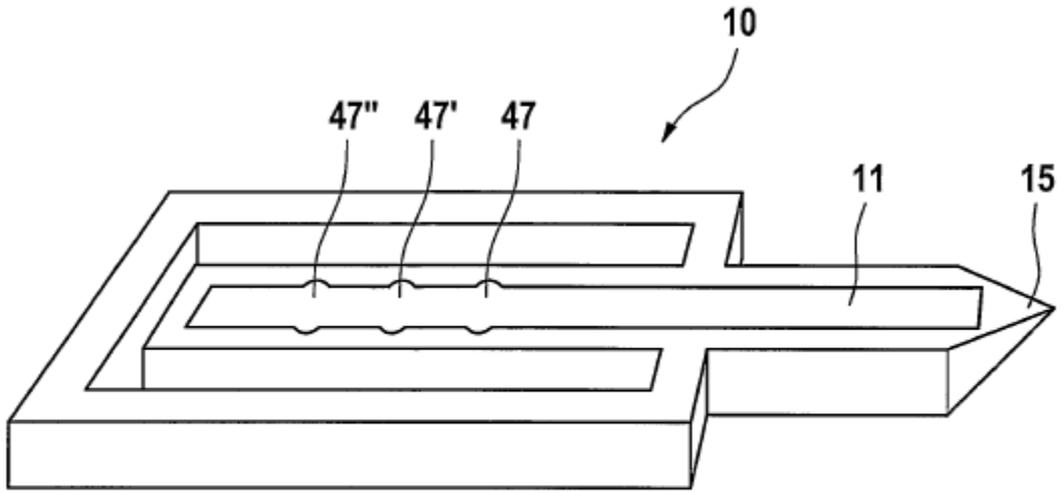


Fig. 8A

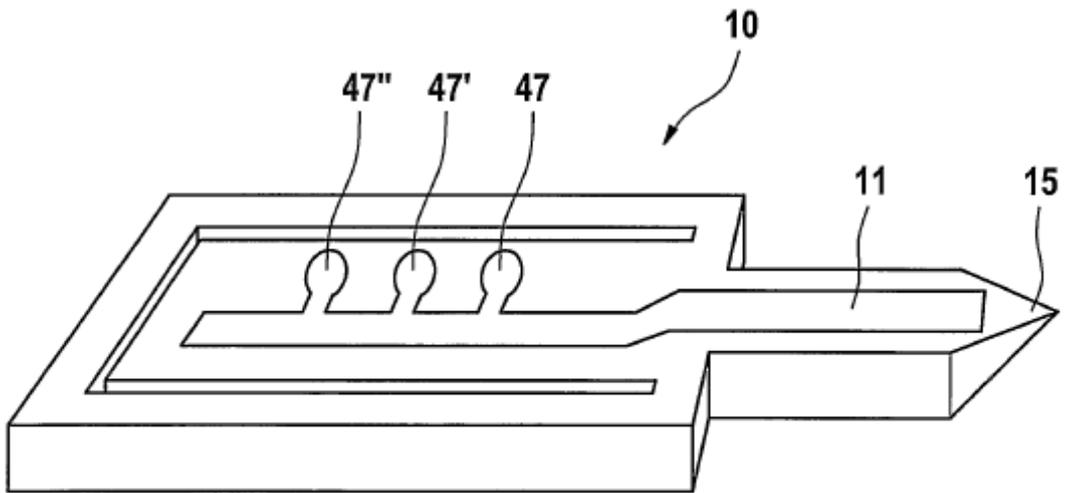


Fig. 8B