

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 058**

51 Int. Cl.:

A61B 5/155 (2006.01)

A61B 5/15 (2006.01)

A61B 5/153 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2014 E 14720889 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2884896**

54 Título: **Sistema de muestreo de fluido mejorado**

30 Prioridad:

17.04.2013 DK 201370218

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

16.09.2016

73 Titular/es:

**FLUISENSE APS (100.0%)
Gydevang 20A
3450 Allerød, DK**

72 Inventor/es:

**VELSCHOW, STEN y
MADSEN, MARTIN TOFT**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 583 058 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

Sistema de muestreo de fluido mejorado.

5 Campo de la invención

La invención se refiere a un sistema para el muestreo de fluido continuo y/o periódico.

Antecedentes de la invención

10

En los procesos de seguimiento en investigación biomédica en el organismo vivo son un enfoque constante. La extracción de sangre u otros fluidos corporales de los pacientes con el fin de diagnosticar patologías o controlar afecciones fisiológicas tienen aplicaciones tanto en medicina de hospital de cuidados intensivos, gestión de la enfermedad como en intervenciones e investigación.

15

Los métodos para controlar el contenido de analitos en sangre generalmente implican acceder a la circulación del paciente a través de una aguja de catéter venflon u otros medios u otros medios.

20

El método más común para extraer una muestra es usar una aguja y un tubo de vacío cada vez que ha de evaluarse un parámetro sanguíneo. Para muchos componentes sanguíneos, este enfoque es suficiente especialmente cuando la concentración de analitos en sangre es bastante estable y únicamente es necesario tomar muestras poco frecuentes.

25

Para los componentes sanguíneos más inestables, tales como la glucosa, marcadores metabólicos, hormonas y otras moléculas de señalización, tales como la adrenalina y el cortisol, las concentraciones pueden cambiar rápidamente en un corto plazo e incluso pueden influirse directamente por el propio procedimiento de muestreo.

30

Si la concentración en sangre de estos componentes se va a determinar con frecuencia deben tomarse muestras de sangre frecuente de forma manual o usarse un sistema de muestreo automático.

35

En un entorno clínico en el que los pacientes son hospitalizados y están bastante inmóviles en una cama, un sistema de muestreo puede ser grande y puede colocarse en un escritorio o en un rodillo. Si el sistema es para utilizarse en pacientes ambulatorios, o en circunstancias en las que no es práctico conectar al paciente a un dispositivo más grande, por ejemplo después de un traumatismo, en una ambulancia, durante el transporte dentro de o a y desde un hospital, es necesario un sistema portátil pequeño.

Resumen de la invención

40

Considerando las cuestiones que se han descrito anteriormente, es un aspecto de la presente invención proporcionar un sistema que permite un muestreo continuo y/o periódico de un fluido.

En un segundo aspecto de la presente invención se proporciona un sistema que es compacto y portátil.

45

Estas y otras ventajas se proporcionan por un sistema de muestreo de fluido que comprende un alojamiento, un primer medio de bombeo para extraer al menos una muestra de fluido de un primer sitio de muestra, un medio para devolver al menos parte de la al menos una muestra de fluido a un segundo sitio de muestra, un medio de transferencia para transferir al menos un volumen del al menos un primer fluido a un medio de muestreo, un segundo medio de bombeo para proporcionar al menos una sustancia activa en el primer sitio de muestra, al menos una conexión a un depósito que contiene al menos una sustancia activa, y al menos una fuente de energía para accionar al menos el primer y segundo medio de bombeo, y donde el sistema de muestreo de fluido está adaptado para extraer al menos una muestra de fluido simultáneamente a medida que se devuelve al menos parte de la al menos una muestra de fluido.

50

Por lo tanto, por la presente invención se proporciona un sistema de muestreo de fluido con medios para obtener una o más muestras y para proporcionar una sustancia activa. El sistema de muestreo de fluido permite que las muestras se obtengan automáticamente de forma continua o periódica lo que significa que no se requiere ninguna acción por parte de un usuario para iniciar cada extracción de una muestra de fluido.

El primer medio de bombeo extrae una muestra de fluido de un sujeto, por ejemplo, a través de al menos un catéter

conectado a la primera bomba mediante, por ejemplo, un conector y un tubo en el interior del sistema de muestreo de fluido. Parte del fluido extraído se transfiere al medio de muestreo y la parte restante del fluido extraído puede devolverse entonces desde el dispositivo de muestreo de fluido, por ejemplo, devolverse al sujeto del que se extrajo la muestra de fluido. El fluido devuelto del sistema de muestreo de fluido puede expulsarse del sistema de muestreo de fluido a través de un tubo/conectores/y/o catéteres mediante el fluido entrante extraído por la acción de bombeo del primer medio de bombeo.

El primer y segundo sitio de muestra puede ser el mismo o separado. Si el primer y segundo sitio de muestra es el mismo o se dispone en una pequeña distancia entre sí únicamente es necesario hacer una incisión en la piel del sujeto del que se toma la muestra de fluido.

Si se usa para extraer sangre de una vena o arteria; el primer sitio de muestra se sitúa preferiblemente aguas arriba en relación con el segundo sitio de muestra minimizando por la presente el riesgo de extraer sangre que se devolvió al segundo sitio de muestra.

Se entenderá que el segundo sitio de muestra es donde al menos parte de una muestra de fluido puede devolverse. Por lo tanto, las muestras no se extraen necesariamente del segundo sitio de muestra y, preferiblemente, no se extrae ninguna muestra del segundo sitio de muestra.

En situaciones en las que un sujeto, por ejemplo, un paciente o un animal, se va a controlar durante un intervalo de tiempo mayor, la presente invención puede proporcionar una gran mejora a los sistemas existentes ya que la presente invención permite tanto el muestreo automatizado de un fluido, así como permite la adición de una sustancia activa.

El dispositivo de muestreo de fluido puede comprender medios de automatización de diversos tipos que permiten que el sistema de muestreo de fluido se programe previamente, por ejemplo, para obtener muestras y/o proporcionar una sustancia activa continuamente y/o a intervalos. También es posible que el muestreo pueda aleatorizarse si esto es ventajoso, así como que el sistema de muestreo de fluido pueda programarse para muestrear/proporcionar una sustancia activa desencadenada por eventos tales como la actividad física de un sujeto de ensayo, tiempo y/o resultados de prueba realizados en el fluido muestreado, etc.

Los medios de automatización pueden comprender medios de almacenamiento para la programación del sistema de fluidos, medios de interacción, tales como botones, diodos para señalización, etc.

El alojamiento se dispone para contener al menos las piezas principales del sistema de muestreo como se ha descrito anteriormente. El alojamiento puede conformarse para optimizarse para un fin específico, etc., y puede disponerse para permitir un sistema ligero y/o compacto.

Preferiblemente, una o más superficies del alojamiento están adaptadas a un ajuste ergonómico y/o para impedir que el alojamiento cause molestias y/o se enrede en la ropa, etc.

El alojamiento puede disponerse con diversos medios para fijar el sistema, por ejemplo a un dispositivo o sujeto tal como un animal o un ser humano del que se obtendrán una o más muestras.

El primer medio de bombeo se dispone para proporcionar la acción de bombeo necesaria para extraer una o más muestras de un primer sitio de muestra. Si la muestra es una muestra de sangre de un ser humano o animal, la muestra se obtiene preferiblemente a través de un catéter. En el interior del alojamiento el medio de transferencia transfiere al menos parte del fluido de muestra a un medio de muestreo y la parte restante del fluido muestreado se devuelve al ser humano o animal en un segundo sitio de muestra.

El primer medio de bombeo es preferiblemente una bomba dispuesta para extraer fluido en una o más dosis predeterminadas. Preferiblemente, el primer medio de bombeo es una microbomba de dosificación dispuesta para extraer pequeños volúmenes de fluido. Preferiblemente, cada dosis extraída es de 1 a 100 μ l, de 5 a 50 μ l, hasta 200 μ l, o incluso mayor/menor si se desea. También es posible que el tamaño de la dosis extraída se varíe automáticamente o, por ejemplo, por la contribución de un usuario, por ejemplo, el volumen de la muestra de fluido extraída (dosis) se varía entre, por ejemplo, de 1 a 30 μ l, de 1 a 100 μ l, o incluso mayor.

El primer medio de bombeo puede ejecutarse continuamente, en cuyo caso las muestras de fluido se extraen continuamente. El primer medio de bombeo también puede ejecutarse a intervalos, en cuyo caso las muestras se

extraen a intervalos. Los intervalos entre la extracción del fluido, es decir, los intervalos entre la activación del primer medio de bombeo, pueden predeterminarse accionarse automáticamente por eventos tales como la activación física o resultados de ensayo, y/o por interacción con un usuario, es decir, por la presión de un botón o una señal remota.

5 El segundo medio de bombeo proporciona al menos una sustancia activa en el primer sitio de muestra. Esto puede hacerse disponiendo que la sustancia activa se proporcione a una pequeña distancia del primer sitio de muestra, preferiblemente, menos de 1 mm.

10 La sustancia activa puede ser de diversos tipos dependiendo, por ejemplo, de qué tipo de ensayo se realice en el fluido muestreado. Una sustancia activa puede añadirse también, por ejemplo, a una muestra de sangre para impedir que la sangre se obstruya en un catéter, el tubo en el interior del sistema de muestreo, el dispositivo de ensayo y/o en o cerca del primer o segundo sitio de muestreo.

15 El segundo medio de bombeo puede proporcionar la sustancia activa o fluido que contiene la sustancia activa a un caudal de $0,01 \mu\text{l} - 1 \mu\text{l/s}$ o, por ejemplo, hasta $2 \mu\text{l}$ o mayor/menor, cuando sea necesario.

20 El Solicitante ha mostrado con éxito que un sistema con una segunda bomba que proporciona un anticoagulante en el primer sitio de muestra a un caudal de $0,05 \mu\text{l/s}$ evitó la obstrucción del sistema durante un periodo de 24 horas y, por lo tanto, que la sangre aún puede extraerse de un primer sitio de muestra después de un tiempo de ensayo prolongado por el uso de la presente invención.

25 El segundo medio de bombeo puede disponerse preferiblemente para proporcionar un flujo continuo y al menos principalmente constante de la una o más sustancias activas. Por lo tanto, el segundo medio de bombeo puede proporcionar la sustancia activa incluso durante periodos en los que el primer medio de bombeo no se está ejecutando.

30 La sustancia activa se almacena preferiblemente en un depósito. El depósito puede dimensionarse hasta un volumen predeterminado de sustancia activa que se mide para que sea suficiente con respecto a un tiempo de muestreo total deseado. El depósito puede estar en el interior del sistema de muestreo de fluido o fuera. El depósito puede ser una pieza permanente del sistema de muestreo de fluido o puede ser intercambiable y/o extraíble. También es posible que el depósito pueda rellenarse y, por lo tanto, el sistema y/o el depósito pueden proporcionarse con medios para rellenar el depósito.

35 La fuente de energía del sistema de muestreo de fluido puede ser una batería que puede ser desechable o recargable. La fuente de energía puede proporcionarse como una o más unidades, tales como una o más baterías. Además, la fuente de energía puede consistir, al menos parcialmente, por ejemplo, en celdas solares.

40 Preferiblemente, la fuente de energía es pequeña y/o ligera para permitir un sistema de muestreo de fluido pequeño y ligero.

Preferiblemente, el sistema de muestreo de fluido es portátil y/o el sistema de muestreo de fluido es compacto.

45 El sistema de muestreo de fluido puede comprender uno o más catéteres o estar adaptado para recibir uno o más catéteres. El uno o más catéteres pueden usarse para extraer el fluido, devolver el fluido y proporcionar la sustancia activa.

50 El medio de muestreo puede ser un *Lab on a Chip* (LoC), un medio para el almacenamiento de fluido, tal como un recipiente o un tejido, así como diversos otros tipos de equipo de ensayo y almacenamiento en o fuera del sistema de muestreo de fluido.

El medio de transferencia puede incluir tubos, válvulas, motores, partes móviles, etc., que permite preferiblemente que un volumen predeterminado del fluido de muestra se transfiera al medio de muestreo. El medio de transferencia puede depender del tipo del medio de muestreo.

55 Preferiblemente, se añade al menos una sustancia activa en y/o cerca del primer sitio de muestra ya que esto puede permitir que la sustancia activa se añada volumétricamente al fluido que se muestrea, es decir, el fluido y la sustancia activa se mezclen y se extraigan juntos a través del sistema de muestreo de fluido. La sustancia activa puede ser un fluido que se proporciona en el primer sitio de muestra durante el muestreo, es decir, cuando se obtiene una muestra de fluido, así como durante periodos en los que no se extrae ningún fluido.

Si la al menos una sustancia activa comprende un anticoagulante, la sustancia activa puede evitar que el fluido se coagule si el fluido es sangre.

- 5 Preferiblemente, el anticoagulante se metaboliza rápidamente cuando parte del fluido mezclado con la sustancia activa se devuelve al sujeto para evitar cualquier efecto adverso en el sujeto.

Por ejemplo, el anticoagulante es citrato [tri]sódico, por ejemplo, cuando la solución de citrato [tri]sódico es hipertónica.

10

Una sustancia activa también puede ser una sustancia que se usa como una referencia interna para calibrar un sensor, así como la sustancia activa puede usarse como una referencia para determinar de forma precisa una concentración de otra sustancia.

- 15 Un reto común en los dispositivos de análisis o diagnóstico portátiles es cómo calibrar sensores frente a estándares conocidos o al determinar una concentración de un analito para que tenga una concentración conocida de un compuesto de referencia para permitir una determinación precisa de un analito en una muestra. Sin dicha calibración, la determinación cuantitativa precisa de analitos es difícil de obtener y, en algunos casos, imposible.

- 20 En algunas aplicaciones de la presente invención cuando se recogen muestras de fluidos, la muestra se enriquece con una concentración predeterminada de un compuesto de referencia (una sustancia activa) que puede medirse en el ensayo de análisis cuantitativo de una manera similar al del analito para el que es necesario determinar la concentración.

- 25 Por ejemplo, al analizar muestras de sangre en estudios biocinéticos en bioensayos farmacéuticos usando HPLC o MS, es común añadir un compuesto de referencia con propiedades comparables al analito de muestra, y usar la amplitud de señal del compuesto de referencia para conseguir una determinación cuantitativamente de analitos en lugar de únicamente una determinación relativa.

- 30 En la presente invención, este reto se resuelve añadiendo una concentración conocida del compuesto de referencia al segundo fluido, es decir, la sustancia activa que se añade volumétricamente a la muestra en el momento y el sitio de muestreo.

- El estándar interno puede usarse para determinar concentraciones de analitos en la muestra, incluso si la muestra se seca, se diluye o se altera de otro modo.
- 35

En muchas realizaciones, la sustancia activa se proporciona a un flujo constante.

- Preferiblemente, el primer y segundo medio de bombeo y cualquier tubo, catéter, dispositivo de ensayo conectados se dimensionan para permitir el muestreo de volúmenes pequeños de fluido. Preferiblemente, los volúmenes de fluidos extraídos son de 1-200 μ l por dosis o, por ejemplo, 30-600 μ l de fluido/minuto para evitar un efecto adverso en el sujeto del que se extrae la muestra.
- 40

- Las ventajas del sistema de muestreo de fluido se mejoran si dicho sistema es compacto permitiéndole montarse en un sujeto de ensayo durante un periodo mayor. Por ejemplo, un sistema de muestreo de fluido compacto y ligero puede llevarse por un paciente, por ejemplo, un ser humano, bajo la ropa, permitiendo al paciente moverse, etc. También es posible que la presente invención pueda proporcionar un sistema de muestreo de fluido que sea tan compacto y ligero que le permita fijarse a un animal pequeño, tal como un perro, gato, rata o incluso un ratón. La presente invención también puede fijarse a animales más grandes, tales como caballos, cerdos, vacas y/o animales salvajes.
- 45
- 50

- Por ejemplo, el fluido puede extraerse a través de un primer lumen, pueden extraerse una o más sustancias activas a través de un segundo lumen y/o el fluido puede devolverse a través de un tercer lumen donde cada uno del primer, segundo y tercer lúmenes se conectan a la primera y segunda bombas, etc. en el interior del alojamiento mediante al menos un conector y diversos tubos. Preferiblemente, el primer, segundo y/o tercer volumen son paralelos al menos en la región en y/o cerca del primer sitio de muestra que, en este caso, es el mismo que el segundo sitio de muestra.
- 55

El sistema de muestreo de fluido puede proporcionarse con los catéteres/lúmenes conectados o pueden proporcionarse dispuestos para conectarse con catéteres/lúmenes.

El sistema de muestreo de fluido puede disponerse para usarse durante un periodo prolongado. El periodo prolongado puede ser de horas, 24 h, varios días, semanas dependiendo del tipo de ensayo realizado y el tipo de sujeto del que se extrae la muestra.

5

Por lo tanto, la presente invención se refiere a permitir el proceso de extracción repetida o continuamente volúmenes muy pequeños de sangre u otros fluidos corporales automáticamente de un sujeto con un impacto mínimo en el sujeto a través de catéteres. Específicamente, se describe un sistema de bombas y fluidos que permiten la construcción de un sistema de muestreo continuo miniaturizado que permite la extracción de fluido durante un periodo prolongado sin el riesgo de obstrucción de los tubos, catéteres, bombas o cualquier dispositivo de ensayo.

10

Idealmente, un sistema de muestreo de sangre automatizado es capaz de extraer muestras de un sujeto en cualquier punto temporal durante el transcurso del día, de forma desapercibida y sin causar riesgo en el sujeto. La sangre según la presente invención se impide que se coagule en los tubos, en el propio sistema y en el sitio de extracción, y las propiedades coagulantes de la sangre circulante de los sujetos no deberían afectarse.

15

Además, el diseño compacto y el sistema optimizado significan que la cantidad extraída del fluido puede ser tan pequeña que no afecte a la fisiología de los sujetos incluso durante periodos extendidos de muestreo continuo.

20

Cuanto menor sea el diámetro del catéter menor será la incomodidad del sujeto, y la presente invención proporciona un sistema que puede funcionar incluso con diámetros de un diámetro mínimo.

Los catéteres mayores necesitan mayores incisiones en la piel para alcanzar los vasos, dando como resultado mayores heridas y más daño tisular.

25

Un catéter más pequeño afectará a un volumen más pequeño de tejido y causará menos inflamación.

Descripción de los dibujos

30

La invención se describirá a continuación en mayor detalle con referencia a los dibujos adjuntos:

La figura 1 muestra una vista esquemática de una realización de acuerdo con la invención.

Descripción detallada de la invención

35

La figura 1 muestra una realización de un sistema de muestreo de fluido (1) de acuerdo con la invención que tiene un alojamiento (2) que contiene; una primera bomba (3), una segunda bomba (4), un medio de transferencia (5) en forma de una válvula, un medio de muestreo (6) y un depósito (7) para una sustancia activa y una fuente de energía (8) en forma de una batería.

40

La batería (8) suministra energía a la segunda bomba (4) que bombea una sustancia activa, por ejemplo, un fluido anticoagulante, del depósito (7) a través de un segundo lumen (10) al primer sitio de muestreo (12).

45

Se extrae una muestra a través del primer lumen (9) del primer sitio de muestra (12) a la válvula (5) por medio de la primera bomba (3). La batería (8) suministra energía a la primera bomba (3). La válvula (5) puede dirigir la muestra hacia el medio de muestreo (6) o de vuelta a través del tercer lumen (11) a un segundo sitio de muestreo (13), preferiblemente en la proximidad del primer sitio de muestreo (12).

50

El sistema de muestreo de fluido (1) puede usarse para obtener muestras de sangre continuas o periódicas a través del primer lumen (9), de un vaso sanguíneo (14) en un cuerpo, por ejemplo, un cuerpo humano o un cuerpo animal, y hasta un medio de muestreo (6) para ensayar y/o almacenar parte de la sangre y devolver la sangre restante al vaso sanguíneo (14).

55

Al extraer las muestras de un vaso sanguíneo (14) de un animal es ventajoso permitir el regreso de sangre no utilizada al animal, ya que esto minimizará el efecto fisiológico que se causa por la sangre extraída.

Un fluido anticoagulante o un líquido de lavado puede infundirse constantemente a un caudal de entre 0,01 a 5 µl/s (microlitros por segundo) para impedir una obstrucción de la sangre.

Si no se muestrea la sangre, la infusión de fluido de anticoagulante, por ejemplo, basado en citrato sódico, se hace preferiblemente a un caudal entre 0,05 a 2 $\mu\text{l/s}$, preferiblemente 0,1 $\mu\text{l/s}$ para asegurar que se impida que la sangre se obstruya en el sistema 1 y en el catéter o catéteres insertados en el animal. También puede ser preferible hacer circular la sangre a través del primer lumen (9) y devolverla a través del tercer lumen (11) a un caudal relativamente bajo entre 10 y 100 nl/s (nanolitros por segundo), preferiblemente, 50 nl/s , para asegurar que no se produzca ninguna obstrucción en el sistema (1).

Si la sangre se muestra continua o periódicamente, el caudal de la sangre debe ajustarse para asegurar que tenga lugar una relación de mezcla adecuada de sangre y anticoagulante. Para soluciones de citrato (anticoagulante) ésta puede estar en el intervalo de 1:8 a 1:15 dependiendo de las concentraciones de citrato en el fluido anticoagulante. Preferiblemente, el caudal del primer fluido, al muestrearse, está entre 0,1 y 5 $\mu\text{l/s}$, preferiblemente 1 $\mu\text{l/s}$.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de muestreo de fluido (1), que comprende;
- 5 - un alojamiento (2),
 - una muestra de fluido de un primer sitio de muestra (12),
 - medio de transferencia (5) para transferir al menos un volumen del al menos un primer fluido a un medio de muestreo (6),
 - al menos una sustancia activa en el primer sitio de muestra (12),
- 10 - al menos una conexión a un depósito (7) que contiene al menos una sustancia activa, y
 - al menos un medio de bombeo (4),
 - al menos una fuente de energía (8) para accionar el al menos un medio de bombeo (4)
- caracterizado por**
- 15 - un primer medio de bombeo (3) para extraer al menos una muestra de fluido de un primer sitio de muestra (12),
 - medios (11) para devolver al menos parte de la al menos una muestra de fluido a un segundo sitio de muestra (13),
 - un segundo medio de bombeo (4) para proporcionar al menos una sustancia activa en el primer sitio de muestra (12),
- 20 donde el sistema de muestreo de fluido (1) está adaptado para extraer al menos una muestra de fluido simultáneamente a medida que se devuelve al menos parte de la al menos una muestra de fluido.
2. Un sistema de muestreo de fluido de acuerdo con la reivindicación 1, donde la al menos una sustancia activa se añade en y/o cerca del primer sitio de muestra (12).
3. Un sistema de muestreo de fluido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la al menos una sustancia activa comprende un anticoagulante.
- 30 4. Un sistema de muestreo de fluido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el depósito (7) de la al menos una sustancia activa se dispone en el interior del alojamiento (2).
5. Un sistema de muestreo de fluido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende medios para llenar el depósito.
- 35 6. Un sistema de muestreo de fluido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende uno o más catéteres (9, 11, 10) para extraer la muestra de fluido, devolviendo al menos parte de la muestra de fluido y/o proporcionando la al menos una sustancia activa.
- 40 7. Un sistema de muestreo de fluido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el anticoagulante es citrato [tri]sódico.
8. Un sistema de muestreo de fluido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la sustancia activa se usa como una referencia interna para calibrar un sensor.
- 45 9. Un sistema de muestreo de fluido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la sustancia activa se usa como una referencia para determinar de forma precisa una concentración de otra sustancia.
- 50 10. Método para muestrear un fluido corporal que comprende las etapas de
- proporcionar una sustancia activa a través de un segundo lumen (10) en o cerca de un primer sitio de muestra (12) durante el intervalo de tiempo Δt ,
 - extraer continua o periódicamente durante el intervalo de tiempo Δt una muestra de fluido a través de un primer lumen (9) del primer sitio de muestra (12), y
 - transferir automáticamente (5) al menos parte de la muestra de fluido a un medio de muestreo (6) para el almacenamiento y/o el análisis

caracterizado por

- devolver al menos parte del fluido no transferido al medio de muestreo (6) a través de un tercer lumen (11).

11. Método para muestrear un fluido corporal, **caracterizado por** realizarse mediante el uso del sistema 5 de muestreo de fluido de acuerdo con la reivindicación 1-9.

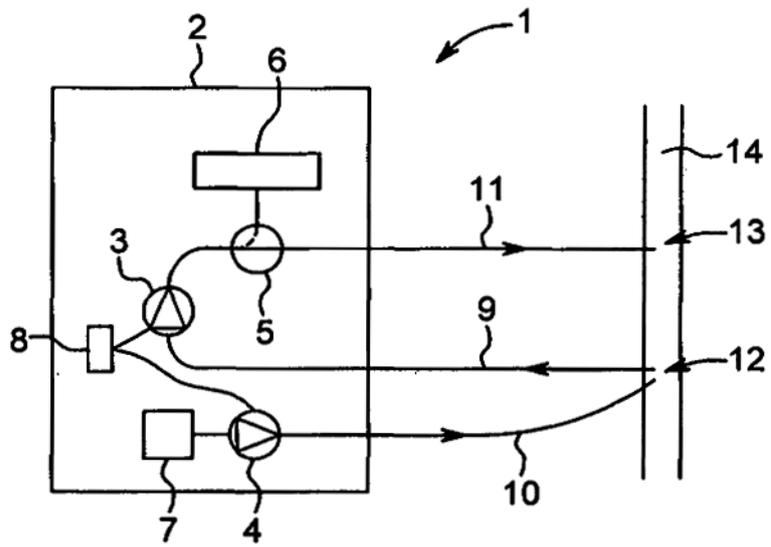


FIG. 1