

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 951**

51 Int. Cl.:

A61B 5/145 (2006.01)
A61B 5/151 (2006.01)
A61B 5/155 (2006.01)
A61B 5/15 (2006.01)
A61B 5/157 (2006.01)
B01L 3/00 (2006.01)
F04B 43/04 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2005** **E 05253672 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017** **EP 1611837**

54 Título: **Dispositivos de manipulación de fluidos**

30 Prioridad:

30.06.2004 US 883026

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

12.07.2017

73 Titular/es:

**LIFESCAN SCOTLAND LTD (100.0%)
BEECHWOOD BUSINESS PARK NORTH
INVERNESS IV2 3ED, GB**

72 Inventor/es:

**WEIDENHAUPT, KLAUS PETER;
MOFFAT, JAMES y
BOHM, SEBASTIAN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 623 951 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**Dispositivos de manipulación de fluidos**

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Una variedad de procedimientos diagnósticos médicos implican ensayos sobre fluidos biológicos, tales como sangre, orina o saliva, y se basan en un cambio en una característica física de tal fluido o elemento del fluido, tal como líquido intersticial, sangre, etc.

10 Se ha desarrollado una diversidad de dispositivos para realizar ensayos sobre fluidos. En muchos de tales dispositivos, el fluido se introduce en el dispositivo en un lugar pero se analiza en otro. En tales dispositivos, el movimiento del fluido introducido desde el lugar de introducción al lugar de medición, si es necesario. Como tales, estos dispositivos requieren una manera confiable en la cual mover el fluido de un sitio de introducción a un sitio de medición fácilmente y sin afectar negativamente al fluido.

15 Se ha desarrollado una diversidad de configuraciones de diseño diferentes para proporcionar este movimiento de fluido. Un tipo de dispositivo se basa en la acción capilar para mover el fluido a través del dispositivo, donde las trayectorias de fluido a través del dispositivo están dimensionadas para proporcionar esta acción capilar. Otros diseños incluyen los destinados a ser utilizados con gravedad, destinados a ser utilizados con inyección de la muestra bajo presión, y similares. Sin embargo, mover el fluido usando estos tipos de dispositivos puede no ser completamente confiable. Por ejemplo, la gravedad puede no proporcionar suficiente fuerza para mover eficientemente un fluido en una trayectoria de flujo o el flujo puede no ser controlable.

25 Los documentos US 2003/083685 y US 5.638.828 describen dispositivos para determinar la concentración de analito en fluidos, dicho dispositivo comprende: un elemento de perforación de la piel; al menos una cámara de detección de analito; y una cámara de bombeo que tiene una membrana deflectable; en la que dicha cámara de bombeo es capaz de transportar un volumen de fluido recogido en dicha cámara de bombeo desde dicho elemento de perforación de la piel, a dicha al menos una cámara de detección de analito tras la deflexión de dicha membrana deflectable.

30 El documento US 2003/0073931 describe una plataforma de diagnóstico universal, EP 1 260 815 describe un método para monitorizar automáticamente la concentración de analito usando un dispositivo invasivo mínimo, y el documento WO 2004/045770 describe un aparato de análisis de sangre. A medida que el interés en los dispositivos para probar un analito continúa, la necesidad de dispositivos que son capaces de mover de manera fiable el fluido entre diferentes áreas del dispositivo.

35 **RESUMEN DE LA INVENCION**

La presente invención proporciona dispositivos para determinar la concentración de un analito en fluidos corporales tal como se describe en las reivindicaciones.

40 **BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS**

La Fig. 1 ilustra un dispositivo de manipulación de fluido y una carcasa en forma de un módulo controlador local de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención.

45 La Fig. 2 ilustra el dispositivo de manipulación de fluido y el módulo de controlador local de la Fig. 1 desde otra perspectiva.

La Fig. 3 ilustra el dispositivo de manipulación de fluido y el módulo de controlador local de la Fig. 1 retenida en una posición fija sobre un brazo de un usuario. También se muestra una realización ejemplar de un módulo controlador remoto de acuerdo con la presente invención.

La Fig. 4 es una vista en despiece ordenado del dispositivo de manipulación de fluido de la Fig. 1.

55 La Fig. 5 es una vista en perspectiva, parcialmente montada del dispositivo de manipulación de fluido de la Fig. 1.

La Fig. 6 es otra vista en perspectiva, parcialmente ensamblada, del dispositivo de manipulación de fluido de la Fig. 1.

60 La Fig. 7 es una vista en sección transversal del dispositivo de manipulación de fluido de la Fig. 1 tomada a lo largo de la línea de la sección 7 - 7 de la Fig. 5.

La Fig. 8 es una realización ejemplar de un accionador según la presente invención.

65 La Fig. 9 es una vista transversal en sección del accionador de la Fig. 8.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

5 Se proporcionan dispositivos de manipulación de fluidos para determinar la concentración de un analito en un fluido. Las realizaciones de los dispositivos de manipulación de fluidos en cuestión incluyen un elemento de perforación de la piel, al menos una cámara de detección de analito y una cámara de bombeo que tiene una membrana desviable, en la que la cámara de bombeo es capaz de transportar fluido desde el elemento de perforación de piel a una cámara de detección de membrana deflectable. También se proporcionan kits nuevos que incluyen los dispositivos en cuestión.

10 Antes de describir la presente invención, debe entenderse que esta invención no se limita a realizaciones particulares descritas, ya que, por supuesto, pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en la presente memoria es para el propósito de describir únicamente realizaciones particulares, y no pretende ser limitativa, ya que el alcance de la presente invención estará limitada solamente por las reivindicaciones adjuntas.

15 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, al décimo de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de dicho intervalo y cualquier otro declarado o interviniente dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños también abarcados dentro de la invención, sujetos a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo indicado. Cuando el intervalo indicado incluye uno o dos de los límites, los intervalos que excluyen uno o ambos de los límites incluidos también se incluyen en la invención.

25 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica al que esta invención pertenece. Aunque se pueden usar también métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos aquí en la práctica o prueba de la presente invención, se describen ahora los métodos y materiales preferidos. Todas las publicaciones mencionadas aquí se incorporan aquí por referencia para describir los métodos y/o materiales en relación con los cuales se citan las publicaciones.

30 Debe tenerse en cuenta que tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno", "el" y "la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

35 Cuando dos o más elementos (por ejemplo, elementos o procesos) son referenciados por una "o" alternativa, esto indica que cualquiera de los dos podría estar presentes por separado o cualquier combinación de ellos podría estar presente conjuntamente excepto cuando la presencia de uno excluye necesariamente el otro u otras.

40 También se apreciará que a lo largo de la presente solicitud se utilizan palabras en términos relativos, tales como términos "superior", "inferior", "anterior", "posterior", "máximo" y "mínimo" y análogos solamente.

Las publicaciones aquí discutidas se proporcionan únicamente para su divulgación previa a la fecha de presentación de la presente solicitud.

45 Como será evidente para los expertos en la técnica tras la lectura de esta descripción, cada una de las realizaciones individuales descritas e ilustradas en la presente memoria descriptiva tiene componentes discretos y características que pueden separarse fácilmente o combinarse con las características de cualquiera de las otras varias realizaciones sin apartarse del alcance de la presente invención, como se define por las reivindicaciones.

50 Las figuras mostradas aquí no están necesariamente dibujadas a escala, con algunos componentes y características que se exageran para la claridad.

DISPOSITIVOS

55 Como se resume más arriba, las realizaciones de la presente invención incluyen dispositivos de manipulación de fluidos, donde en muchas realizaciones los dispositivos de manipulación de fluidos se emplean para determinar la concentración de un analito en un fluido. Las realizaciones de los dispositivos de manipulación de fluidos de la presente invención proporcionan la administración controlada de fluido fisiológico extraído de un sujeto, por ejemplo, tal como fluido intersticial y similares, para analizar (por ejemplo, glucosa) sensores de monitorización situados dentro del dispositivo, como se describe a continuación.

60 Las realizaciones de la presente invención incluyen una cámara de bombeo que es capaz de transportar fluido desde una primera región del dispositivo a una segunda región del dispositivo, donde en muchas realizaciones esta cámara de bombeo puede ser accionada automáticamente, por ejemplo, por un actuador bajo el control de un procesador. La cámara de bombeo se puede emplear para arrancar y parar de forma controlada el flujo de fluido en una vía de flujo, por ejemplo, repetidamente.

65

Como se describirá con mayor detalle a continuación, las realizaciones incluyen dispositivos que están en comunicación de fluido con un elemento de perforación de la piel, por ejemplo, un elemento de perforación de la piel puede fijarse temporalmente (de forma desmontable) o permanentemente al dispositivo. En tales realizaciones, la cámara de bombeo está configurada para transportar fluido desde el elemento de perforación de la piel a una cámara de detección en el dispositivo al accionar la cámara de bombeo.

Los dispositivos de manipulación de fluidos en cuestión incluyen características de procesamiento de fluido (analito de cámaras de detección) para medir y/o analizar o evaluar de otro modo uno o más aspectos de un fluido introducido en el dispositivo. La cámara de detección de los dispositivos de manipulación de fluidos en cuestión puede tener una configuración electroquímica, fotométrica o colorimétrica para realizar una medición en un fluido muestreado.

Los dispositivos de manipulación de fluidos en cuestión pueden usarse para procesar una variedad de productos orgánicos y fluidos inorgánicos como será evidente para los expertos en la técnica. Debe entenderse que la presente invención no se limita a ningún líquido o tipo particular de fluido. Los fluidos pueden ser de origen natural o sintético, y pueden ser preprocesados o de otra manera manipulados antes de su uso con los dispositivos de sujeción. Es decir, se puede procesar una gran variedad de fluidos (por ejemplo, medidos, detectados, separados, analizados y similares) de acuerdo con la presente invención, en los que los fluidos incluyen, pero no se limitan a sangre completa, líquido intersticial, plasma, o tampón - que contiene la muestra, etc. Por ejemplo, una muestra de sangre total, líquido intersticial, plasma, suspensiones de células, soluciones de proteínas, suero, orina, lágrimas, agua, o tampón - que contiene líquido, y similares, pueden estar en contacto con un dispositivo sujeto y procesos, por ejemplo, para la determinación del analito. En muchas realizaciones, el fluido es un fluido corporal tal como sangre o fluido intersticial.

El tamaño de un dispositivo de manipulación de fluido dado puede variar ampliamente dependiendo de un protocolo analítico particular realizado y, como tal, puede incluir dispositivos de pequeña escala o miniaturizados conocidos en la técnica. En ciertas realizaciones, los dispositivos están dimensionados para llevarse cómodamente o retenidos de otro modo por un usuario, como se describe a continuación. Pueden usarse realizaciones de los dispositivos en cuestión con cantidades de fluido en submicrolitros, nanolitros e incluso picolitros. Tales dispositivos de manipulación de fluidos pueden caracterizarse como dispositivos microfluídicos de tal manera que incluyen una o más vías o canales de dimensiones extremadamente pequeñas o microfluídicas. Por "microfluídico" se entiende que el dispositivo incluye una o más vías o canales líquidos, conductos o depósitos que tienen al menos una dimensión, por ejemplo profundidad, anchura, longitud, etc., que oscilan entre aproximadamente 5 micrómetros y aproximadamente 2500 micras. En ciertas realizaciones, todas las vías de fluido pueden estar dimensionadas de este modo. Una vía de fluido de la presente invención puede tener una profundidad que oscila entre aproximadamente 5 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros, por ejemplo, de aproximadamente 25 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros, y/o una anchura que puede oscilar entre aproximadamente 25 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros, y/o una longitud que puede oscilar entre aproximadamente 1.000 micrómetros y aproximadamente 5.000 micrómetros. Dispositivos microfluídicos ejemplares y otros dispositivos que se pueden adaptar para uso con la presente invención se describen, por ejemplo, en la publicación internacional N° W002/49507 y US 2003/0212347.

Refiriéndose ahora a las figuras, la Fig. 1 ilustra una realización ejemplar de un dispositivo de manipulación de fluido 12 y una estructura de carcasa 14, dentro de los cuales el dispositivo 12 puede cargarse operativamente y que en este caso está en forma de módulo de controlador local 14. El módulo local 14 controla ciertas funciones del dispositivo 12 y puede ser un microprocesador. Como se ilustra en la Fig. 1, el dispositivo de manipulación de fluido 12 todavía no ha sido recibido por (por ejemplo, insertado parcialmente o completamente en) el módulo controlador local 14.

Durante el uso, el dispositivo de manipulación de fluido 12 puede ser recibido en el módulo de controlador local 14. En tales realizaciones, el dispositivo 12 puede acoplarse al módulo controlador local 14 para permitir la comunicación eléctrica entre el módulo controlador local y un dispositivo recibido por el mismo. De acuerdo con ello, las realizaciones incluyen un dispositivo de manipulación de fluido 12 acoplado operativamente (por ejemplo, situado dentro y controlado por) módulo de controlador local 14. Cuando el dispositivo de manipulación de fluido 12 está acoplado al módulo de controlador local 14, el módulo de control está en contacto eléctrico y mecánico con el dispositivo de manipulación de fluido 12. De esta manera, el módulo 14 puede proporcionar un control de medición de analito y/o el módulo 14 puede recibir datos de medición del dispositivo 12 tales como datos relacionados con la determinación de concentración de un analito. En un fluido en contacto con el dispositivo 12. Se proporcionan conectores o contactos para acoplar operativamente los dispositivos con un módulo controlador local, con lo que el módulo controlador local proporciona las señales requeridas a los dispositivos para realizar la medición del ensayo e incluye un componente para determinar el valor de dicha medición. Como se ha indicado anteriormente, el módulo local 14 puede controlar las funciones del dispositivo 12, por ejemplo, el accionamiento de una cámara de bombeo del dispositivo como se describirá, y otras funciones del dispositivo 12 descritas en la presente memoria. El módulo controlador local 14 puede ser capaz de almacenar datos y transmitir y recibir datos desde otra fuente tal como una fuente remota.

El módulo de controlador local 14 es programable de tal manera que un protocolo de ensayo realizado en una

cámara de sensor del dispositivo y su sincronización se pueden personalizar de acuerdo con algoritmos de software. Tales algoritmos pueden proporcionar la monitorización "continua" de la concentración de un analito en un usuario, es decir, para medir automáticamente la concentración de un analito en un usuario de acuerdo con una programación predeterminada, por ejemplo, en dos o más puntos durante un periodo de tiempo dado o incluso continuamente durante un periodo de aproximadamente 24 horas, 48 horas, etc. Por ejemplo, las realizaciones de los dispositivos sujetos pueden configurarse para permanecer en contacto íntimo con un usuario y obtener de forma continua o periódica muestras del usuario y monitorizar uno o más analitos durante un periodo de tiempo dado, donde en muchas realizaciones la determinación de muestras y de análisis se realiza automáticamente de acuerdo con un algoritmo del dispositivo. Las realizaciones de la presente invención también pueden proporcionar al usuario la implementación de un ensayo "bajo demanda", superando así el protocolo de monitorización continua. Tales mediciones de concentración de analito pueden almacenarse por el microprocesador del módulo 14 u otro elemento de almacenamiento de memoria (tal como comunicado a una ubicación remota, por ejemplo, al módulo controlador remoto 16 descrito más adelante) para su recuperación inmediata o posterior por el usuario o un médico.

En combinación, el dispositivo de manipulación de fluido 12 y el módulo de controlador local 14 pueden ser retenibles por el usuario -, por ejemplo, que pueden usarse por un usuario, tal como en el brazo del usuario o similar, por ejemplo, como se muestra en las figuras. En esta realización particular, el módulo 14 incluye correas 602 para fijación al brazo de un usuario. El uso continuado por un sujeto para minutos tales como varios minutos o más, por ejemplo, una hora o múltiples horas, un día o varios días o más, etc., se contempla con la presente invención. Se contempla la utilización durante un periodo de tiempo prolongado. En ciertos casos, un sistema de dispositivo 12/controlador 14 puede ser usado o retenido por un sujeto durante aproximadamente 24 horas o más. El módulo 14 puede incorporar otras formas de usuario - elementos retenibles tales como parches, placas, vendas, tiras, envolturas, mangas, pulseras, ventosas, y similares. De esta manera, realizaciones de los dispositivos en cuestión son adecuadas para un uso sostenido o continuado por un usuario. Como los dispositivos en cuestión se incluyen en uno o más sensores de analito, la presente invención integra formatos de sensor que son susceptibles de retención prolongada por un paciente. El mantenimiento de un dispositivo sujeto en estrecha asociación anatómica con un usuario durante un periodo prolongado a través del uso de un apoyo fácilmente retenible permite la vigilancia continua o periódica (por ejemplo, monitoreo de analito tal como monitoreo de glucosa) por un usuario, médico u otro proveedor de cuidados. En muchas realizaciones, esta monitorización se realiza automáticamente.

De acuerdo con ello, el módulo de controlador local 14 puede tener una porción de orientación de la piel y/o superficie cuyo dispositivo de manipulación de fluido de aplicación 12 cargado en el interior y el dispositivo de manipulación de fluido 12 pueden tener un elemento de perforación de la piel fijado al mismo para la permanencia permanente del elemento de perforación de la piel a una sección de la piel del usuario mientras que el módulo 14/dispositivo 12 se mantiene en el sitio del usuario. El módulo de controlador local 14 puede estar configurado para mantenerse contra la piel durante periodos prolongados, como se ha indicado anteriormente. Con este fin, el módulo controlador local 14 puede tener una configuración de "banda de reloj", "banda de pierna" o "brazalete" en ciertas realizaciones para llevarse por un usuario, por ejemplo, llevado en una región límbica, por ejemplo, una muñeca o antebrazo, del usuario. La carcasa 14 puede tener una configuración, tal como una configuración sustancialmente plana, para un contacto adhesivo con un lugar adecuado, por ejemplo, brazo, torso, muslo, cadera, etc., en el cuerpo del usuario.

El módulo de controlador local 14 puede incluir una primera visualización de datos 406 que puede proporcionar indicadores de audio y/o visuales a un usuario.

La Fig. 2 ilustra el dispositivo de manipulación de fluido 12 antes de su inserción en el controlador local 14. El módulo de controlador local 14 puede estar provisto de una cavidad de inserción 704 y puede configurarse para aceptar un dispositivo de manipulación de fluido 12. El módulo de controlador local 14 puede estar en comunicación eléctrica con el dispositivo de manipulación de fluido 12 por medio de la almohadilla de contacto 706 en el dispositivo de manipulación de fluido 12 y la clavija de contacto 708 situada dentro de la cavidad de inserción 704. Como se ha indicado anteriormente, esta comunicación eléctrica puede proporcionar un control de módulo local de aspectos del dispositivo 12, por ejemplo, aspectos de la determinación de la concentración de analito tal como sincronización, etc.). Por ejemplo, el módulo local 14 puede controlar aspectos del transporte de fluido del dispositivo de manipulación de fluido 12, tales como el momento de la detención y el inicio del transporte de fluido del usuario a través del elemento de perforación de la piel y un sensor de analito del dispositivo.

La Fig. 3 ilustra la unión del dispositivo de manipulación de fluido 12 y el módulo de controlador local 14 sobre el brazo de un usuario. La Fig. 3 ilustra también el módulo 16 de control remoto opcional situado dentro del intervalo de comunicación del módulo de controlador local 14. Se puede emplear una conexión física o una conexión de tipo remoto/telemetría para proporcionar comunicación entre el módulo de control remoto 16 y el módulo de controlador local 14. La comunicación entre el módulo de controlador local 14 y el módulo de controlador remoto 16 puede ser a través de radiofrecuencia (RF) u otros medios inalámbricos. Por ejemplo, pueden emplearse señales de RF enviadas y recibidas por la primera y segunda unidad de telemetría, respectivamente. Un sistema ejemplar que puede adaptarse para su uso en la presente invención se da a conocer en la patente de EE.UU. Nº 6.083.174 a Brehmeier - Flick. Otras unidades de telemetría y aplicaciones de los mismos bien conocidos en la técnica también son aplicables a la presente invención. Independientemente de ello, la transmisión de datos a otros dispositivos de

diagnóstico y/o dispositivo de almacenamiento de datos, tal como al módulo controlador 16 del módulo de controlador local 14 puede llevarse a cabo de cualquier manera adecuada, por ejemplo, en forma de ráfaga o de manera continua. La telemetría para uso en el hogar se contempla en el caso de un paciente hospitalizado, la telemetría de datos a una estación de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) central proporciona otro ejemplo de uso.

El módulo de control remoto 16 puede incluir una segunda visualización de datos 508. La pantalla 508 puede ser una presentación de audio y/o visual para mostrar resultados, por ejemplo, resultados de medición de analito, a un usuario. En ciertas realizaciones, el módulo de control remoto 16 puede configurarse para recibir una tira de prueba 516 para determinar la concentración de analito por medio de una tira de prueba recibida. De esta manera, el módulo de control remoto 16 puede usarse con el módulo de controlador local 16 y el dispositivo 12 para determinar la concentración de analito de un fluido aplicado al dispositivo 12 y puede ser capaz de determinar un analito de un fluido aplicado a una tira de prueba recibida por el módulo 16.

Como se ilustra en las Figs. 1, 2 y 3, y como se ha indicado anteriormente, el dispositivo de manipulación de fluido 12 puede estar montado sobre un brazo, u otra ubicación adecuada de un usuario, y puede usarse para monitorizar un analito en un fluido corporal tal como la glucosa en la sangre en el líquido intersticial. Por ejemplo, se puede incorporar un elemento de perforación de la piel como se ha indicado anteriormente en el dispositivo 12 para perforar, cortar o perforar la piel y, en muchas realizaciones, también incluye un canal de recolección de fluidos o vía de transferencia para transferir el fluido fisiológico de muestra tal como por ejemplo fluido intersticial dentro de la piel al dispositivo de manipulación de fluido 12 con el cual está asociado operativamente. Los elementos de perforación de la piel y los métodos de uso de elementos de perforación de la piel que pueden ser adaptables para su uso con la presente invención, se describen por ejemplo en US 10/143,253. El elemento de perforación de la piel puede ser cualquier elemento adecuado capaz de acceder al fluido corporal, por ejemplo, una aguja tal como una aguja de calibre pequeño, por ejemplo, una aguja de aproximadamente 25 a aproximadamente 30 de calibre. En ciertas realizaciones, la profundidad de inserción de una aguja puede variar de aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 3 mm. En ciertas realizaciones, un elemento de perforación de la piel puede ser retráctil dentro del dispositivo 12 y puede ser movido desde una primera posición retráctil a una segunda posición de acceso al fluido fuera del dispositivo para ponerse en contacto con un usuario. Esto puede hacerse repetidamente durante un periodo de tiempo dado para proporcionar monitoreo periódico del analito durante un periodo de tiempo. El accionamiento de un elemento de perforación de la piel desde una posición retraída a una posición de perforación de piel puede ser manual o automático, por ejemplo, puede estar bajo el control de módulo local 14 o el módulo remoto 16. Por ejemplo, el avance de un elemento de perforación de piel a una posición para recoger el fluido fisiológico de un usuario puede realizarse manualmente por el usuario o accionado por un motor controlado por el módulo de controlador local 14. Tal avance y penetración de la piel puede realizarse automáticamente según una programa preprogramada o según la voluntad del usuario en ciertas realizaciones.

En ciertas realizaciones, se proporciona un elemento de perforación de la piel a un usuario ya fijado al dispositivo 14 o puede proporcionarse por separado y un usuario puede seleccionar un elemento de perforación de la piel cuando sea necesario y fijarlo al dispositivo de manipulación de fluido 12. Por ejemplo, puede fijarse un elemento de perforación de la piel (por ejemplo, en la fabricación o por un usuario antes de utilización) alrededor de la cámara de entrada 140.

En ciertas realizaciones, una pluralidad de elementos de perforación de la piel pueden incorporarse en un cartucho asociado con el dispositivo de manipulación de fluido 12. Un cartucho de este tipo puede incluir una pluralidad de elementos de perforación de la piel. El dispositivo 12 (y/o módulo de controlador local 14) puede proporcionar adicionalmente componentes para moverse operativamente, por ejemplo, avanzar e invertir, un cartucho con relación a una abertura del dispositivo de manipulación de fluido 12 (y/o módulo controlador local 14) para exponer y ocultar un elemento de perforación de la piel individual a través de la abertura a un sitio de acceso en la piel del usuario. Alternativamente, al menos una porción del dispositivo con aberturas puede ser desplazable para exponer y no exponer un elemento de perforación de la piel individual para el muestreo de fluido.

El movimiento de un elemento perforador de piel en relación con un cartucho, si se emplea, puede realizarse pasivamente, tal como por componentes fijados dentro del módulo controlador local con respecto al cartucho para hacer avanzar o desviar un elemento de perforación de la piel a través de una abertura de dispositivo hacia un sitio de acceso en el usuario, que penetra en el sitio de acceso con el elemento de perforación de la piel y luego retirar o retraer el elemento perforador de la piel desde el sitio de acceso. Tales componentes incluyen, pero no se limitan a estructuras de rampa y mecanismos de clip. Como se ha indicado anteriormente, el momento de perforación de la piel puede controlarse automáticamente por ejemplo por el controlador local 14 y/o el controlador remoto 16 de tal manera que el muestreo de fluido y la determinación del analito pueden automatizarse. De esta manera, se puede realizar pasivamente con respecto a un usuario en el sentido de que el usuario no necesita iniciar activamente la perforación de la piel y/o el flujo de fluido fisiológico y/o la medición del analito. Esto puede ser particularmente conveniente en casos en los que es necesario realizar múltiples ciclos de perforación de la piel y/o fisiológicos de flujo de fluidos y/o analitos durante un periodo dado, por ejemplo, durante aproximadamente 24 horas, por ejemplo para monitorizar los niveles de glucosa durante este periodo.

En aquellas realizaciones en las que un elemento de perforación de la piel (o una pluralidad de elementos de

perforación de la piel) se traducen junto con un dispositivo de cartucho operativamente asociado (p.ej., parcial o totalmente integrado) con el dispositivo 12 y/o el módulo controlador local 14, en algunas realizaciones cada elemento de perforación de la piel puede estar unido operativamente al dispositivo de cartucho de modo que sea móvil en relación con el dispositivo de cartucho con el fin de optimizar el ángulo por el cual la piel se perfora por los medios de perforación de la piel, reduciendo así el dolor al paciente y trauma en la piel, por ejemplo, como se describe en la solicitud de patente de EE.UU antes mencionada de número de serie 10/143.253.

La Fig. 4 es una vista en despiece ordenado del dispositivo 12 de manipulación de fluido. En esta realización particular, el dispositivo de manipulación de fluido 12 incluye tres partes: disco de presión 10, disco elastómero 20 y disco sensor 30. El disco de presión 10 y el disco sensor 30 pueden ser rígidos, mientras que el disco elastomérico 20 puede ser flexible. "Flexible" con referencia a un sustrato o referencias amplias de que el sustrato se puede doblar sin romperse. El sustrato puede estar doblado y enderezado repetidamente en cualquier dirección al menos 100 veces sin fallo (por ejemplo, agrietamiento) o deformación plástica. Esta flexión debe estar dentro de los límites elásticos del material. La prueba anterior para la flexibilidad se puede realizar a una temperatura de aproximadamente 20°C. "Rígido" se refiere ampliamente a un sustrato que no es flexible, y está construido de tal manera que no puede doblarse a lo largo de ninguna dirección de más de unos 60 grados (y a menudo no más de 40, 20, 10 o 5 grados) sin rotura.

Como se muestra, el disco de presión 10 incluye ranura de acceso 40, protuberancias de montaje 50 y directores de energía 55. El disco elastomérico 20 incluye orificios de separación 60, membrana de bomba desviadora 70, canal de bombeo 90, cámara de sensor 100, canal de desecho 110 y orificio de ventilación 120. El disco de sensor 30 incluye la cámara de bombeo 150, la cámara de entrada 140 y los huecos de montaje 130. La cámara de entrada 140 está en contacto con un elemento de perforación de la piel como se ha descrito anteriormente (no mostrado) que puede ser insertado en el tejido del usuario, permitiendo la extracción de fluido fisiológico tal como fluido intersticial del usuario. En ciertas realizaciones, una perforación de la piel está en comunicación directa o indirecta con la cámara de entrada, por ejemplo, la cámara de entrada puede incluir un elemento de perforación de la piel, por ejemplo, puede ser una parte de la cámara de entrada.

El disco de presión 10 y el disco sensor 30 pueden fabricarse usando cualquier técnica adecuada. Por ejemplo, el disco de presión 10 y/o el disco sensor 30 pueden moldearse por inyección utilizando polímeros termoplásticos. Los polímeros adecuados incluyen, pero no se limitan a, acrílico, estireno, policarbonato, ABS y poliolefinas. También se pueden usar mezclas de estos polímeros. Ciertas realizaciones pueden emplear soldadura ultrasónica en el conjunto del disco de presión 10 al disco sensor 30. En tales casos, se pueden seleccionar polímeros que son amorfos en su estructura, en oposición a cristalinos, ya que los polímeros amorfos son más adecuados para soldadura ultrasónica. Un experto en la técnica apreciará que el moldeo por inyección es capaz de proporcionar un producto de detalle exigente y puede emplearse para formar fácilmente las características del disco de presión 10 y del disco sensor 30. El disco de presión 10 y el disco de sensor 30 pueden usarse como moldeados, o pueden someterse a post-tratamiento para hacer sus superficies más hidrófilas. Los procesos posteriores incluyen, pero no se limitan a, exposición de las partes al plasma de gas reactivo o corona, o recubrimiento de las superficies con materiales hidrófilos.

El disco elastomérico 20 puede ser fabricado usando cualquier técnica adecuada, por ejemplo, el disco elastomérico 20 puede ser moldeado, usando moldeo por inyección o moldeo por inyección de reacción. El disco elastomérico 20 también puede ser colado. En cualquiera de estos métodos, es necesaria la capacidad de replicar detalles finos. Los materiales adecuados para la construcción del disco elastómero 20 incluyen una amplia variedad de cauchos naturales y sintéticos, incluyendo, pero no limitados a siliconas, poliuretanos, EPDM y diversas mezclas de polímeros. Mediante la selección del material, biocompatibilidad y flexibilidad son atributos importantes a considerar. Si es necesario, después del tratamiento se puede utilizar para hacer las superficies más hidrófilas. Si las piezas se utilizan como moldeadas, pistas y canales formados en disco elastomérico 20 y sellados con superficies sobre el disco de presión 10 y el disco de sensor 30 tienen menos probabilidades de fugas, ya que las piezas pueden ser hidrófobas cuando se usan como moldeadas.

Cuando el disco de presión 10, el disco elastómero 20 y el disco sensor 30 están montados, la ranura de acceso 40 en el disco de presión 10 permite que un accionador haga contacto con la membrana de bomba 70 en el disco elastomérico 20. Un accionador se prevé como parte del controlador local 14. El accionamiento puede ser realizado manualmente por el usuario o puede realizarse automáticamente, por ejemplo, accionado por un motor o similar controlado por el módulo controlador local 14. Otras formas y componentes que permiten que un actuador haga contacto con la membrana de bomba 70 pueden también emplearse. El actuador puede hacer contacto en un extremo de la membrana de la bomba 70, a continuación, se deslice hacia el otro extremo, de esta manera proporcionando un movimiento de bombeo peristáltico. Cualquier actuador o técnica adecuada para el accionamiento se pueden emplear.

Por ejemplo, la cámara de bombeo 150 (que puede ser en forma de plato en ciertas realizaciones) tiene un volumen fijo, que puede estar en el rango de nanolitros. Aguas arriba de la cámara de bombeo 150 es el canal de conexión 155 y aguas abajo es el canal de bombeo 90 que se encuentra en el disco de elastómero 20. En ciertas realizaciones, el accionamiento puede llevarse a cabo como se describe ahora con referencia a las Figs. 8 y 9.

Como se describe ahora en mayor detalle, un método de manipulación de un fluido puede incluir la recogida de fluido en la cámara de bombeo 150, por ejemplo, para introducir fluido fresco o nuevo a la cámara 150, opcionalmente apretando la cámara de bombeo 150 para detener el flujo del fluido, el colapso de una longitud predeterminada de la cámara de bombeo 150 para dispensar un volumen fijo de fluido hacia un sensor, la realización de una medición en el fluido presente en el sensor, descolapsar (es decir, detener el colapso de) la longitud predeterminada de la cámara de bombeo 150 y desapretar (es decir, detener el apriete de) la cámara de bombeo 150.

De esta manera, una activación de dos pasos se consigue con un solo movimiento. Por deformación de membrana de bombeo 70 a través de un pasador de apriete de resorte cargado 200 (no mostrado) o similar, la conexión de canal 155 se cierra con el primer movimiento. Esto detendrá el flujo de fluido desde la entrada. Con el movimiento adicional del cuerpo de apriete 210, el bombeo de la membrana 70 se comprime en la cámara de bombeo 150 y el fluido será bombeado a lo largo del canal de bombeo 90 y a lo largo del resto de la estructura fluidica. De esta manera, el volumen de la bomba de fluido fresco refresca la cámara de sensor 100 más de una vez.

Mediante el control de la velocidad del movimiento del cuerpo de apriete 210, es posible hacer una medición de analito durante el flujo controlado, o deteniendo el accionador después de que haya completamente deformado la membrana de bombeo 70 en el canal de bombeo 90. También es posible hacer una medición de analito en condiciones detenidas de flujo.

Al eliminar el cuerpo de apriete 210, el fluido se retira del canal de bombeo 90 en la cámara de bombeo 150, en cuyo momento no hay mezcla entre el fluido "usado" y "fresco", ya que el canal de conexión 155 está todavía cerrado por la deformación de la membrana de bombeo 70 por el apriete del pasador 200. Con el movimiento adicional, el pasador de apriete 200 se retira, abriendo de este modo el canal de conexión 155 y dejando que fluido fresco entrara en la cámara de bombeo 150.

El volumen dispensado de líquido (en el modo apriete - colapso) es al menos tan grande como el volumen combinado del canal de conexión y el volumen del sensor. Esto asegura que el sensor se pone en contacto con fluido fresco para la detección de analito. Por ejemplo, el volumen dispensado de líquido (en el modo de apriete de colapso) puede ser de aproximadamente 1,5 veces tan grande o más como el volumen combinado del canal de conexión y el volumen de sensor, por ejemplo, aproximadamente 3 veces más grande, por ejemplo, aproximadamente 5 veces mayor, en ciertas realizaciones.

La cantidad de presión requerida para desviar la membrana 70 puede variar. En ciertas realizaciones, la cantidad de presión puede variar de aproximadamente 0,1 N a aproximadamente de 10 N.

Controladores de montaje 50 en el disco de presión 10 incluyen directores de energía 55 que son acoplables con el conjunto de rebajes 130. Directores de energía pueden ser de cualquier forma adecuada, tal como por ejemplo de forma cónica, y se utilizan para enfocar presión y energía ultrasónica. De esta manera, directores de energía 55 y el conjunto de rebajes 130 están fusionados. Cuando está montado, el disco de presión 10 y el sensor de disco 30 aprietan el disco elastomérico 20, el sellado de los canales y las cámaras que se forman.

El disco elastomérico 20 incluye agujeros de paso 60, que permiten que los controladores de montaje 50 lleguen a los rebajes de montaje 130. La membrana de bombeo 70 forma la parte superior de la cámara de bombeo 150, formando así un canal deformable. Un actuador se puede introducir por la ranura de acceso 40, deformando la membrana de la bomba 70 y forzando fluido fuera de la cámara de bombeo 150. Cuando esté montado, el disco elastomérico 20 y el disco sensor 30 forman el canal de bombeo 90, la cámara de sensor 100, el canal de residuos 110, y de ventilación 120. La cámara de bombeo 150 está conectada al canal de bombeo 90, y cuando se acciona, hace que el fluido fluya desde la cámara de bombeo 150 a un canal de bombeo 90, la cámara de sensor 100, y el canal de residuos 110, u otros conductos conectados. El aire que se desplaza fluye hacia fuera del dispositivo a través del respiradero 120, evitando una acumulación de presión de retorno.

La cámara de sensor 100 (también denominada cámara de reacción) prevé una acumulación de muestra a partir de la cámara de bombeo 150, y se superpone a un sensor situado en el disco sensor 30, es decir, un electrodo posicionado en el disco sensor 30 (por ejemplo, impreso sobre el mismo) En esta realización particular, sólo se muestra una cámara de sensor. Sin embargo se puede emplear una pluralidad de cámaras de sensores, por ejemplo, para el procesamiento de serie y/o en paralelo de una muestra en una pluralidad de cámaras de sensores. De esta manera, el uso de la cámara de bombeo del dispositivo, el flujo de fluido puede ser detenido, procesado en una cámara de sensor y el flujo iniciado de nuevo para transportar el fluido a otra región en la que el fluido puede ser detenido, procesado en otra cámara de reacción, y el flujo iniciado de nuevo para transportar el fluido a otra región, etc., todo por medio de bombeo de accionamiento y de-accionamiento de cámara.

La cámara de sensor 100 produce una señal en respuesta a la presencia y concentración de analito en el fluido fisiológico presente en la cámara. La cámara de sensor puede tener un volumen en el intervalo de aproximadamente 25 nL a aproximadamente 2.000 nL. La cámara de sensor 100 puede ser de cualquier configuración adecuada y incluir cualquier conjunto de componentes y/o productos químicos adecuados para generar una señal en respuesta a

la presencia de analito en el fluido presente en la cámara. Mientras que en el sentido más amplio una señal que es indicativa de la presencia del analito puede ser proporcionada, en muchas realizaciones una señal que es proporcional a la cantidad de analito en el fluido fisiológico puede ser proporcionado.

5 Cuando está montado, el canal de bombeo 90 está formado entre el disco de elastómero 20 y el disco sensor 30. El canal de bombeo 90 proporciona un conducto entre la cámara de bombeo 150 y la cámara de sensor 100. El canal de residuos 110 se forma aguas abajo de la cámara de sensor 100, y recibe la muestra después de que haya pasado a través de la cámara de sensor 100. El canal de residuos 110 proporciona espacio para la acumulación de la muestra gastada, tal como muestra en la que se han realizado mediciones o cuando no se deseen mediciones. En
10 ciertas formas de realización, el fluido puede pasar desde el canal de residuos 110 a otro sensor analito, por ejemplo, mediante el accionamiento de una cámara de bombeo, cuya cámara de bombeo puede ser la misma o diferente de una que causó que el fluido fluyera en el canal de residuos. Ventilación 120 está aguas abajo del canal de desechos 110, y permite el escape de aire desplazado a la atmósfera. Ventilación 120 se muestra saliendo del disco en su perímetro, pero también puede salir del conjunto a través de sus superficies superior o inferior.

15 [0062] El disco sensor 30 incluye un conjunto de rebajes 130 que recibe los controladores de montaje 50 cuando está montado. Los rebajes de montaje 130 están dimensionados para permitir un espacio libre adecuado para los controladores de montaje 50, e incluye una superficie plana que permite el contacto con directores de energía 55. El conector de entrada o cámara 140 está provisto de, y está conectado a un elemento de perforación de la piel tal como una aguja de muestreo (no mostrada). En ciertas realizaciones, se debe tener cuidado para minimizar la acumulación de líquido en el conector 140. La cámara de entrada 140 está aguas arriba de la cámara de bombeo 150 que proporciona espacio para la acumulación de muestra a partir del elemento de perforación de la piel. La acumulación de líquido tiene lugar dentro de la cámara 150 cuando el líquido viejo se reemplaza con nuevo líquido, ya que este último entra a través de 140. La cámara de entrada 140 está conectada a la cámara de bombeo 150 a modo de canal de conexión 155. El fluido puede ser recogido de un sujeto a través del elemento perforador de la piel, en la cámara de entrada 140, y a través de la conexión de canal 155. En ciertas realizaciones, un sistema peristáltico puede ser empleado para proporcionar una presión negativa en el accionamiento, por ejemplo, un sello puede estar previsto que se mueve a través de la membrana 70 de la cámara de bombeo. En ciertas realizaciones, el líquido puede fluir en la cámara 150 parcial o exclusivamente por presión del líquido inherente. Por ejemplo, en las
20 realizaciones que emplean una sistema de dispensación de apriete descrito aquí, una presión negativa no se proporcionaría tras accionamiento. Por consiguiente, en ciertas realizaciones, cuando se acciona, la cámara de bombeo 150 puede retirar la muestra de un sitio de muestreo de un paciente, a través del elemento de perforación de la piel, en la cámara de entrada 140, y a través del canal de conexión 155. Sin embargo, en cualquier caso, la cámara de bombeo transporta fluido a lo largo del circuito de fluido, por ejemplo, a una cámara de sensor.

25 La cámara de bombeo 150 puede ser de geometría adecuada. Por ejemplo, la cámara de bombeo 150 puede ser convexa en la geometría. La cámara de bombeo 150 puede tener un volumen que varía de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 nanolitros, por ejemplo, desde aproximadamente 15 a aproximadamente 150 nanolitros y puede tener un radio interno que varía de aproximadamente 50 a aproximadamente 1500 micras, y puede tener una longitud total que oscila de aproximadamente 1000 a aproximadamente 5000 micras, en ciertas realizaciones.

30 Fig. 5 es una vista parcialmente ensamblada del dispositivo de manipulación de fluido 12, a partir de una primera perspectiva. En este punto de vista, el disco de presión 10 y el disco de elastómero 20 se han unido. La ranura de acceso 40 se muestra y se encuentra en las proximidades de la bomba de membrana 70. Los controladores de montaje 50 han pasado por agujeros de paso 60, y están alineados para entrar en contacto con el conjunto de rebajes 130. La cámara de entrada 140, y la cámara de bombeo 150 se muestran como características de disco sensor 30.

35 Fig. 6 es una vista parcialmente ensamblada del dispositivo de manipulación de fluido 12 de una segunda perspectiva. En este punto de vista, el disco de presión 10 y el disco de elastómero 20 se han unido. La ranura de acceso 40 se muestra y se encuentra en las proximidades de la bomba de membrana 70. Los controladores de montaje 50 han pasado por agujeros de paso 60, y están alineados para entrar en contacto con el conjunto de rebajes 130. La entrada de la cámara 140, la conexión de canal 155, y la cámara de bombeo 150 se muestran como características de disco sensor 30. El canal de bombeo 90, la cámara de sensor 100, el canal de residuos 110, y de ventilación 120 se muestran en la superficie inferior del disco elastomérico 20. Cuando está montado al sensor de disco 30, el canal de bombeo 90 se conecta a la cámara de bombeo 150 en el borde de canal 190. En uso, el fluido es arrastrado a través de un elemento de perforación de la piel tal como una aguja (no mostrada), en la cámara de entrada 140, a través de la conexión de canal 155 y en la cámara de bombeo 150.

40 En ciertas realizaciones, las mediciones de analito pueden ser sensibles a fluir. En el caso de la medición de glucosa electroquímica, las mediciones pueden ser sensibles a fluir. En ciertos sensores de glucosa basados electroquímicamente, la glucosa es una especie reactiva limitante. En el caso en que una medición de glucosa se está intentando en una muestra de fluido que está fluyendo, la glucosa está presente en exceso, y no es una especie reactiva limitante. Esto puede causar dificultad al correlacionar actual a la concentración de glucosa en el fluido. Por esta razón, puede ser deseable para las mediciones a ser hechas cuando la muestra ha dejado de fluir. El flujo de muestra se puede iniciar y se detiene mediante la cámara de bombeo de accionamiento y de no

accionamiento 150.

La figura 7 es una vista en sección transversal del dispositivo de manipulación de fluido 12, tomado a lo largo de la línea de sección 7-7 de la Fig. 5. En esta vista, el disco de presión 10, el disco de elastómero 20, y el disco sensor 30 se han montado. Como se mencionó anteriormente, en ciertas realizaciones, el método de montaje puede incluir soldadura ultrasónica, con el polímero de los patrones de montaje 50 de fusión con el polímero desde el conjunto de rebajes 130. Esto se puede facilitar por medio de energía ultrasónica concentrada y la presión en directores de energía 55. Cuando está montado, el disco elastomérico 20 es comprimido entre el disco de presión 10 y el disco sensor 30. La compresión del disco elastomérico 20 contra el disco sensor 30 sella los bordes de la cámara de bombeo 150, el canal de bombeo 90, la cámara de sensor 100, canal de residuos 110, y de ventilación 120. Como se señaló anteriormente, un elemento perforador de la piel tal como una aguja de muestreo (no mostrada) puede estar conectado a entrada de la cámara 140. La cámara de bombeo 150 está formada entre el disco de elastómero 20 y el disco sensor 30, con la membrana de la bomba 70 formando la parte superior de la cámara. El acceso a la bomba de membrana 70 por un actuador externo se hace a modo de ranura de acceso 40.

Aunque la realización ilustrada en las Figs. 4, 5, 6, y 7 utilizan directores de energía y montaje ultrasónico, un dispositivo sujeto puede ensamblarse utilizando otros métodos. Por ejemplo, ciertas formas de realización pueden utilizar adhesivo. Mediante la colocación de una capa de adhesivo sensible a la presión o activado por calor entre el disco de presión 10 y el disco de elastómero 20, y entre el disco de elastómero 20 y el disco de sensor 30, los tres discos pueden ser unidos adhesivamente. Ciertas formas de realización pueden utilizar elementos de sujeción externos para mantener los tres componentes en contacto entre sí.

Uno o más de otros componentes, que pueden ser integrales al dispositivo o separados a una distancia del mismo, pero acoplado al mismo, tales como uno o más de, pero no limitado a, filtros, calentadores, mezcladores, y similares, como son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Como se describió anteriormente, en ciertas realizaciones al menos una parte de una vía de fluido incluye una cámara de detección 100 (una porción analítica o compartimiento o cámara de reacción) dentro de la cual el procesamiento de un fluido (por ejemplo, la detección del analito y/o de medición) puede desarrollarse. Una porción analítica o compartimiento o cámara de reacción se utiliza en el presente documento para referirse a una región de la cámara de sensor de un dispositivo en el que el procesamiento de muestras puede llevarse a cabo. Ejemplos de funciones que pueden servirse por una cámara de sensor incluyen, pero no se limitan a, la detección del analito, la medición de analito, separaciones cromatográficas, separaciones electroforéticas, separaciones electrocromatográficas, y similares.

Un tipo de cámara de sensor 100 es fotométrico o colorimétrico o sistema de medición de analito de tipo reflectancia y en este sentido una cámara de reacción puede ser caracterizada como una cámara de reacción óptica, colorimétrica o fotométrica. Tales sensores pueden incluir uno o más reactivos de un sistema productor de señales, por ejemplo, en una pared de una cámara, que produce un producto detectable en proporción a la cantidad de analito presente en la cámara. El producto detectable puede entonces ser ópticamente o fotométricamente detectado para proporcionar una detección de la presencia del analito, y/o una medición de la concentración de analito, que está presente en el fluido dentro de la cámara. Tales sensores que pueden emplearse en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los descritos en el presente documento y en la patente de EE.UU. N° 4.935.346.; 5.049.487; 5.509.394; 5.179.005; 5.304.468; 5.426.032; 5.563.042; 5.843.692; 5.968.760; 6.743.597; 6.656.697; 6.541.266; 6.531.322; 6.335.203; 6.312.888; 5.563.042; 5.563.031; 5.789.255 y 5.922.530

Un sistema de producción de señal tal vez se compone de una pluralidad de componentes de reactivo que producen un producto detectable en la presencia de un analito de interés. El sistema productor de señal puede ser un sistema de producción de señales de oxidación del analito. Por sistema de producción de señal de oxidación del analito se quiere decir que en la generación de la señal detectable a partir del cual se deriva la concentración de analito en la muestra, el analito es oxidado por una enzima adecuada para producir una forma oxidada del analito y una cantidad correspondiente o proporcional de peróxido de hidrógeno. A continuación, se emplea el peróxido de hidrógeno, a su vez, para generar el producto detectable de uno o más compuestos indicadores, por ejemplo, las parejas de colorante, en donde la cantidad de producto detectable producido por el sistema de producción de señales, es decir, la señal, es luego relacionada con la cantidad de analito en la muestra inicial. Como tales, ciertos sistemas de producción de señal de oxidación de analitos pueden estar caracterizarse como sistemas de producción de señales a base de peróxido de hidrógeno.

Los sistemas de producción de señal basados en peróxido de hidrógeno pueden incluir una enzima que oxida el analito y producen una cantidad correspondiente de peróxido de hidrógeno, donde, por cantidad correspondiente se entiende que la cantidad de peróxido de hidrógeno que se produce es proporcional a la cantidad de analito presente en la muestra. La naturaleza específica de esta primera enzima depende necesariamente de la naturaleza del analito que se ensaya pero es por lo general una oxidasa. Como tal, la enzima puede ser: oxidasa de glucosa (donde el analito es glucosa); oxidasa de colesterol (donde el analito es colesterol); oxidasa de alcohol (donde el analito es alcohol); deshidrogenasa de formaldehído (donde el analito es formaldehído), oxidasa de glutamato (donde el analito es ácido L-glutámico), oxidasa de glicerol (donde el analito es glicerol), oxidasa de galactosa

(donde el analito es galactosa), oxidasa de cetoamina (donde el analito es una proteína glucosilada, por ejemplo, fructosamina), una deshidrogenasa de 3-hidroxiacetato (donde el analito es un cuerpo de cetona), oxidasa de L-ascorbato (donde el analito es ácido ascórbico), oxidasa de lactato (donde el analito es ácido láctico), oxidasa de leucina (donde el analito es leucina), oxidasa de malato (donde el analito es ácido málico), oxidasa de piruvato (donde el analito es ácido pirúvico), oxidasa de urato (donde el analito es oxidasa de ácido úrico) y similares. Otras enzimas oxidantes para su uso con estos y otros analitos de interés son conocidos para los expertos en la técnica y también pueden emplearse.

Sistemas de producción de señales también incluye una enzima que cataliza la conversión de un sustrato colorante en un producto detectable en presencia de peróxido de hidrógeno, donde la cantidad de producto detectable que se produce por esta reacción es proporcional a la cantidad de peróxido de hidrógeno que está presente. Esta segunda enzima es por lo general una peroxidasa, donde las peroxidases adecuadas incluyen: peroxidasa de rábano picante (HRP), peroxidasa de soja, peroxidasa producida recombinantemente y análogos sintéticos que tienen actividad peroxidativa y similares. Véase, *por ejemplo*, Ci et al. (1990) *Analytica Chimica Acta*, 233:299-302.

Los sustratos de tinte son oxidados por el peróxido de hidrógeno en presencia de la peroxidasa para producir un producto que absorbe la luz en un rango de longitud de onda predeterminada, es decir, un colorante indicador. El colorante indicador puede absorber fuertemente una longitud de onda diferente de aquella a la que la muestra o el reactivo de ensayo se absorbe fuertemente. La forma oxidada del indicador puede ser el producto final coloreado, coloreado débilmente, o incoloro que pone en evidencia un cambio de color. Es decir, el reactivo de ensayo puede indicar la presencia de un analito en una muestra por un área coloreada que se blanquea o, alternativamente, por un área incolora de desarrollo de color. Ejemplos de sustratos de colorantes incluyen, pero no se limitan a, ANS y MBTH o análogos de los mismos; MBTH-DMAB; AAP-CTA; y similares. Véase, *por ejemplo*, en la patente de EE.UU. N° 5.922.530.; 5.776.719; 5.563.031; 5.453.360 y 4.962.040.

Otro tipo de cámara de sensor es una cámara de sensor electroquímica. Varios tipos de sistemas electroquímicos y métodos comúnmente conocidos en la técnica de detección del analito y la medición puede ser empleada por la presente invención, incluyendo sistemas que son amperométricos (es decir, medición de corriente), coulométricos (es decir, medir la carga eléctrica) o potenciométricos (es decir, medición de voltaje). Los sensores electroquímicos incluyen una célula electroquímica que incluye dos electrodos y uno o más reactivos de un sistema de determinación de analitos, donde estos elementos trabajan en concierto para producir una corriente eléctrica en proporción a la cantidad de analito presente en la cámara. Uno o más de los electrodos tal vez un electrodo recubierto de enzima. La corriente eléctrica generada prevé una detección de la presencia del analito y/o medición de la concentración del analito que está presente en el fluido dentro de la cámara. Ejemplos de estos tipos de sistemas de medición electroquímicos, que pueden adaptarse para su uso con la presente invención se describen adicionalmente, *por ejemplo*, en la patente de EE.UU. N°.: 6.521.110; 6.475.360; 6.444.115; 6.620.310; 4.224.125; 4.545.382; 5.266.179; 5.834.224; 5.942.102; y 5.972.199; así como W097/18465 y W099/49307; y Patentes de EE.UU. N° 6.193.873; 6.716.577 y 6.475.372.

Tal como se indicó anteriormente, en ciertas realizaciones de sensores 100 situados en el disco sensor 30 mide un analito, tal como glucosa electroquímicamente. El fluido puede ser líquido intersticial. Al medir un analito tal como glucosa, el sensor puede contener un sistema de reactivos redox que incluye compuestos activos o mediadores de enzima y redox. Una variedad de mediadores son conocidos en la técnica, tal como ferricianuro, etosulfato de fenazina, metosulfato de fenazina, feilenodiamina, 1-metoxi-fenazina metosulfato, 2,6-dimetilo-1,4-benzoquinona, 2,5-dicloro-1,4-benzoquinona, derivados de ferroceno, complejos de bipyridilo de osmio, y complejos de rutenio. Las enzimas adecuadas incluyen oxidasa de glucosa y deshidrogenasa (tanto a base NAD como PQQ). Otras sustancias que pueden estar presentes en un sistema de reactivos redox incluyen agentes de tamponamiento (*por ejemplo*, tampones de citraconato, citrato, málico, maleico, y fosfato); cationes divalentes (*por ejemplo*, cloruro de calcio y cloruro de magnesio); tensioactivos (*por ejemplo*, Triton, Macol, Tetric, Silwet, Zonyl y Pluronic); y agentes estabilizantes (*por ejemplo*, albúmina, sacarosa, trehalosa, manitol y lactosa). Otros analitos e indicadores que se pueden medir con el sensor incluyen urea, hemoglobina, lactato, alcohol, colesterol, aminoácidos, colina, y factores de coagulación.

Las realizaciones incluyen sistemas de reactivos redox que pueden posicionarse en cualquier ubicación adecuada de un dispositivo de la invención, es decir, en cualquier vía de flujo de un dispositivo. En ciertas realizaciones, el componente de enzima del reactivo puede ser una enzima o una pluralidad de enzimas que trabajan en concierto para oxidar el analito de interés. En otras palabras, el componente enzimático del sistema de reactivo puede estar formado por una enzima oxidante de analito único o una colección de dos o más enzimas que trabajan en concierto para oxidar el analito de interés. Las enzimas de interés incluyen, pero no se limitan a, oxidasas, deshidrogenasas, lipasas, quinasas, diaforasas, quinoproteínas y similares. La enzima específica presente en el área de reacción depende del analito particular para el que la célula electroquímica está diseñada para detectar, donde las enzimas representativas incluyen, pero no se limitan a: oxidasa de glucosa, deshidrogenasa de glucosa, esterasa de colesterol, oxidasa de colesterol, lipasa de lipoproteína, de glicerol, glicerol-3-oxidasa de fosfato, oxidasa de lactato, deshidrogenasa de lactato, oxidasa de piruvato, oxidasa de alcohol, oxidasa de bilirrubina, uricasa, y similares. En ciertas realizaciones en las que el analito de interés es glucosa, el componente enzimático del sistema de reactivo puede ser una enzima oxidante de la glucosa (*por ejemplo*, una oxidasa de glucosa o deshidrogenasa de glucosa).

- El segundo componente opcional de un sistema de reactivos redox es un mediador, como se ha mencionado anteriormente, y que se compone de uno o más agentes mediadores. Una variedad de diferentes agentes mediadores son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a: ferricianuro, etilsulfato de fenazina, metilsulfato de fenazina, fenilendiamina, 1-metoxi-metilsulfato de fenazina, 2,6-dimetilo-1,4-benzoquinona, 2,5-dicloro-1,4-benzoquinona, derivados de ferroceno, complejos de bipyridilo de osmio, complejos de rutenio y similares. En realizaciones en las que la glucosa es el analito de interés y oxidasa de glucosa o deshidrogenasa de glucosa son los componentes enzimáticos, mediador de ferricianuro, pueden emplearse.
- Los dispositivos de objeto se pueden utilizar en una variedad de aplicaciones, en ciertas formas de realización, se emplean los métodos de objeto en ensayos de determinación de analitos en que se determina la presencia y/o concentración de un analito en un fluido.
- Las realizaciones de la presente invención proporcionan un número de ventajas, incluyendo el control preciso sobre la iniciación y/o el flujo de un fluido en una vía de fluido, donde en muchas realizaciones se logra automáticamente. Las realizaciones de los presentes métodos incluyen la obtención repetida (de forma continua o periódica) de una muestra de fluido de un sujeto para la determinación del analito. Las realizaciones de la presente invención también incluyen la detención y el inicio del flujo de fluido en una vía de flujo en varias ocasiones. De esta manera, el flujo de líquido en un circuito de fluido puede ser controlado.
- En el uso de un dispositivo de objeto, un elemento de perforación de piel en contacto con la cámara de entrada de un dispositivo de manipulación de fluido se pone en contacto con un sujeto en una forma para perforar la piel del sujeto para obtener la muestra fisiológica. En muchas realizaciones, el elemento de perforación de la piel se fija a la cámara de entrada o de otro modo en comunicación con la cámara. El fluido se extrae del sujeto en la cámara de bombeo del dispositivo, por ejemplo, por la presión inherente del fluido. Por ejemplo, el fluido puede ser continua o periódicamente extraído de un sujeto durante el período de tiempo que se mantiene una carcasa de retención de usuario en contacto con una parte del cuerpo del sujeto, es decir, durante el período de tiempo el sujeto lleva un dispositivo. El fluido presente en la cámara de bombeo puede entonces ser transportado a una cámara de detección de un dispositivo de deflexión de la membrana de la cámara de bombeo, como se describe anteriormente. El fluido puede ser continua o periódicamente bombeado desde la cámara de bombeo a una cámara de detección de analito, por ejemplo, los volúmenes frescos o nuevos de fluido (por ejemplo, recién recogidos de un sujeto) pueden ser continua o periódicamente bombeados a lo largo de un circuito de fluido después de volúmenes anteriormente bombeados.
- Haciendo referencia a las Figs. 1-7, formas de realización de la presente invención incluyen la inserción de dispositivo de manipulación de fluido 12 en controlador local 14. Esto puede realizarse por un usuario o dispositivo de manipulación de fluido 12 puede proporcionarse ya insertados en controlador 14. El controlador local 14 se coloca entonces en contacto con un usuario de modo que la muestra puede obtenerse a partir de un sitio de usuario. Por ejemplo, el módulo de controlador local 14 se puede colocar sobre el brazo de un usuario o similar y retenido sobre el mismo por un soporte de usuario retenible.
- Un elemento de perforación de la piel del dispositivo de manipulación de fluido 12 penetra en el tejido del usuario. Esto se puede conseguir simplemente colocando el controlador en contacto con la piel en ciertas realizaciones (es decir, el elemento de perforación de la piel puede extenderse desde el controlador a fin de penetrar en la piel cuando así contactado).
- La comunicación se establece entre el controlador local 14 y el controlador remoto 16 (si se emplea), a modo de una conexión física o inalámbrica. Comandos de control pueden ser enviados entre el controlador remoto 16 y el controlador local 14. Por ejemplo, los comandos, tales como el momento de la iniciación de la cámara de bombeo pueden proporcionarse, que a su vez extrae el fluido desde el usuario al dispositivo 12.
- Un accionador, por ejemplo, en controlador local 14, que hace contacto mecánico con la membrana de bomba 70 a modo de ranura de acceso 40. En ciertas realizaciones, un movimiento de tipo peristáltico puede ser proporcionado y la muestra, tal como el fluido intersticial, puede extraerse desde el usuario a través de un elemento de perforación de la piel (no mostrado) y en la cámara de entrada 140, canal de conexión 155, cámara de bombeo 150, borde de canal 190, canal de bombeo 90, y cámara de sensor 100. Las muestras representativas pueden incluir, pero no están limitadas a sangre completa y líquido intersticial.
- Las mediciones pueden entonces ser hechas por un sensor, ubicadas en el disco de sensor 30 y alineadas con cámara de sensor 100. Las mediciones se pueden hacer mientras que la muestra está fluyendo, o cuando está estacionaria. Si se desea hacer mediciones mientras que la muestra es estacionaria, el accionador se puede detener antes de que se realizan las mediciones. Para realizar mediciones adicionales, el actuador puede fijarse de nuevo en movimiento, y muestra adicional o "fresca" puede extraerse desde el usuario en los canales y las cámaras descritas anteriormente. La muestra recién extraída desplaza la muestra previamente medida. Anteriormente la muestra medida se puede acumular en el canal de residuos 110, mientras que el aire se escapa a través de la ventilación 120. Alternativamente, la muestra previamente medida puede ser transportada adicionalmente a otros sensores del

dispositivo para mediciones adicionales del mismo o diferente analito. Este método se puede repetir según sea necesario (muestra de extracción, medición, medición de extracción de muestras nuevas...), y puede ser parte de un método de monitoreo más amplio. Métodos de control más amplios se describen en número de publicación interacional WO 02/49507 A1.

5 Los resultados de las mediciones se pueden almacenar en una memoria del módulo local 14 o se puede comunicar al módulo de controlador remoto 16. En cualquier caso, los datos pueden procesarse adicionalmente, por ejemplo, el conjunto de componentes puede comparar una medición con un valor umbral u otro valor de referencia y/o realizar cálculos sobre los datos de medición para proporcionar información útil a un usuario (o médico) sobre el estado de salud del usuario, tales como los niveles de glucosa.

10 [0088] En ciertas realizaciones, los resultados de una o más mediciones se comunican al usuario, médico, o similar, a modo de pantalla 406 y/o 508.

KITS

15 Por último, también se proporcionan nuevos kits. realizaciones del kit pueden incluir uno o más dispositivos de objeto que puede o puede no acoplarse a un módulo de controlador local. Por consiguiente, algunas realizaciones pueden incluir uno o más módulos de controlador local para su uso con un dispositivo de objeto, donde un dispositivo y un módulo de controlador local pueden proporcionarse de modo acoplado o pueden proporcionarse separados para el acoplamiento por un usuario en un momento posterior. Las realizaciones también pueden incluir uno o más módulos del controlador remoto.

20 Los presentes kits pueden incluir además uno o más elementos de perforación de la piel para obtener una muestra fisiológica de un sujeto. Elementos de perforación de la piel pueden preverse fijados a un dispositivo o pueden proporcionarse separados para la fijación a un dispositivo por un usuario en un momento posterior. En ciertas realizaciones, un elemento de perforación de piel se proporciona colocado en un dispositivo. Una pluralidad de elementos de perforación de la piel puede proporcionarse en un cartucho para carga en un dispositivo.

25 Los kits de objeto también pueden incluir instrucciones escritas para el uso de un dispositivo y/o módulo de controlador local y/o el módulo de controlador remoto para la determinación del analito. Las instrucciones de un kit pueden estar impresas en un sustrato, tal como papel o plástico, etc. Como tales, las instrucciones pueden estar presentes en los kits como un inserto de paquete, en el etiquetado del recipiente del kit o sus componentes (es decir, asociado con el envasado o sub-ensvasado) etc. En otras realizaciones, las instrucciones están presentes como un archivo de datos de almacenamiento electrónico presente en un medio de almacenamiento legible por ordenador adecuado, por ejemplo, CD-ROM, disquete, etc. En aún otras realizaciones, las instrucciones reales no están presentes en el kit, pero medios para obtener las instrucciones a partir de una fuente remota, por ejemplo a través de internet, se proporcionan. Un ejemplo de esta realización es un kit que incluye una dirección web en la que las instrucciones se pueden ver y/o desde la que las instrucciones se pueden descargar. Al igual que con las instrucciones, este medio para obtener las instrucciones está registrado en un sustrato adecuado.

30 En ciertas realizaciones de los kits en cuestión, los componentes de un kit de objeto puede empaquetarse en un elemento de contención de kit para hacer una sola unidad, de fácil manejo, donde el elemento de contención de kit, por ejemplo, una caja o estructura análoga, puede o puede no ser un envase hermético, por ejemplo, para preservar aún más la integridad (por ejemplo, la esterilidad) de uno o más componentes hasta su uso.

35 Es evidente de los resultados y discusión anteriores que la invención descrita anteriormente proporciona dispositivos y métodos para la determinación de un analito en un fluido. Las realizaciones de la presente invención proporciona un número de ventajas incluyendo, pero no limitado a uno o más de, facilidad de uso, versatilidad con una variedad de diferentes aplicaciones, y la capacidad de controlar el flujo de fluido en una vía de flujo y la capacidad para controlar el muestreo de fluidos para la determinación del analito. Como tal, la invención de objeto representa una contribución significativa a la técnica.

40 Aunque la presente invención ha sido descrita con referencia a las realizaciones específicas de la misma, debe entenderse por los expertos en la técnica que pueden realizarse varios cambios y pueden sustituirse equivalentes sin apartarse del verdadero alcance de la invención. Además, muchas modificaciones se pueden hacer para adaptar una particular situación, material, composición de materia, proceso, paso de proceso o pasos, al objetivo y alcance de la presente invención. Todas estas modificaciones están destinadas a estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

- 5
1. Un dispositivo para determinar la concentración de un analito en fluidos corporales, comprendiendo dicho dispositivo:
- 10 un módulo controlador (14) que comprende un accionador;
 un dispositivo de manipulación de fluido, que comprende:
 una aguja como un elemento de perforación de la piel que comprende un canal de recogida de fluido;
 una cámara de entrada (140) conectada a un primer extremo de dicho canal de recogida de fluido de perforación de la piel;
- 15 una cámara de bombeo (150);
 un canal de conexión (155) que conecta dicha cámara de entrada (140) a un extremo de entrada de dicha cámara de bombeo (155);
 una membrana (70) conectada a dicho accionador, formando dicha membrana una pared de dicha cámara de bombeo (150) opuesta a dicho extremo de entrada de dicha cámara de bombeo (155), dicha membrana (70) siendo desviable en respuesta al movimiento de dicho accionador;
- 20 una cámara de sensor (100) que incluye un sensor para la detección de dicho analito;
 un canal de bombeo (90) que conecta un extremo de salida de dicha cámara de bombeo (150) a un extremo de entrada de dicha cámara de sensor (100);
 un canal de desechos (110) conectado a un extremo de salida de dicha cámara de sensor (100); y
- 25 un orificio de ventilación (120) conectado a un extremo de salida de dicho canal de residuos (110), caracterizado porque el accionador comprende un cuerpo de apriete (210) y un pasador de apriete de muelle cargado (200) adaptado para trabajar con el cuerpo de apriete (200),
 en el que el pasador de apriete (200) está configurado para deformar la membrana (70) para cerrar el canal de conexión (155) y detener el flujo de fluido desde la entrada, y en el que el movimiento adicional del cuerpo de apriete hace que la membrana (70) comprima en la cámara de bombeo (150) de tal manera que el fluido es bombeado a lo largo del canal de bombeo (90),
- 30 en el que la eliminación del cuerpo de apriete (210) hace que el fluido se retire desde el canal de bombeo (90) en la cámara de bombeo (150), mientras que el canal de conexión (155) está todavía cerrado por deformación de la membrana de bombeo (70) por el pasador de apriete (200) y en el que la eliminación del pasador de apriete (200) con un movimiento adicional hace que el canal de conexión (155) se abra y permita que el fluido fresco entre en la cámara de bombeo (150), en la que el volumen de fluido que se dispensa es al menos tan grande como el volumen combinado del canal de conexión (155) y el sensor.
- 35
2. El dispositivo de la reivindicación 1 en el que dicho sensor es una célula electroquímica.
- 40
3. El dispositivo de la reivindicación 1 en el que dicha cámara de sensor es una cámara de detección óptica.
4. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho sensor es capaz de determinar la concentración de un analito.
- 45
5. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que dicha membrana (70) es una porción de un sustrato flexible (20) y dicho dispositivo comprende además dos sustratos rígidos (10, 30), donde dicho sustrato flexible (20) está presente entre dichos sustratos rígidos (10, 30).
- 50
6. El dispositivo de cualquier reivindicación precedente, y que comprende además:
 una carcasa para recibir dicho dispositivo.
7. El dispositivo de la reivindicación 6, y que comprende además un controlador remoto (16).
- 55
8. El dispositivo de la reivindicación 7, en el que dicho dispositivo es capaz de comunicar un resultado de una medición de analito a partir de dicho dispositivo a dicho controlador remoto (16).
9. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho analito comprende glucosa.
- 60
10. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 2 en el que dicho sensor electroquímico utiliza un mediador redox.
- 65

1/4

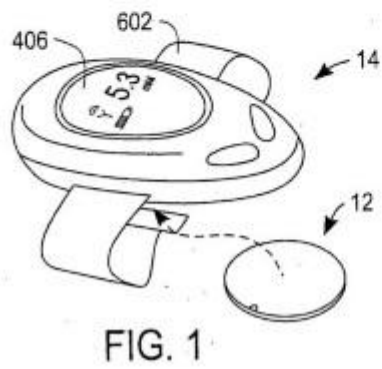


FIG. 1

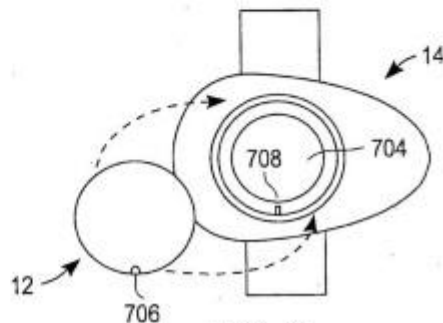


FIG. 2

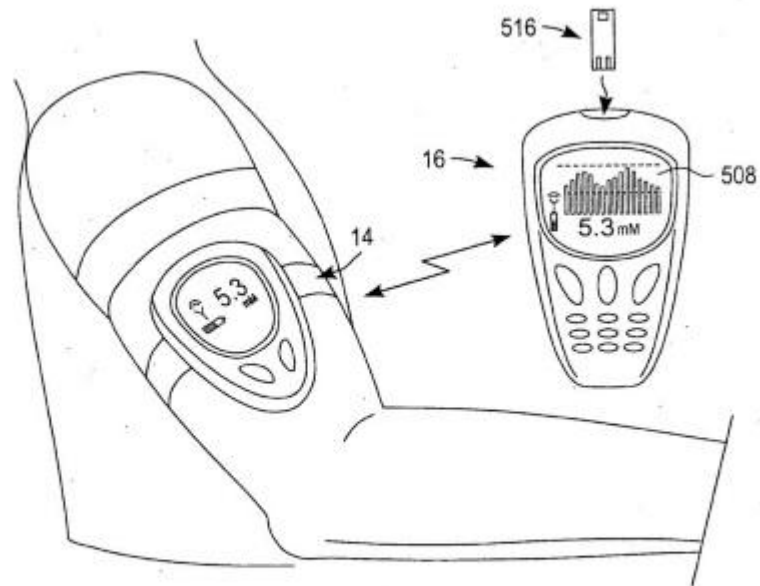
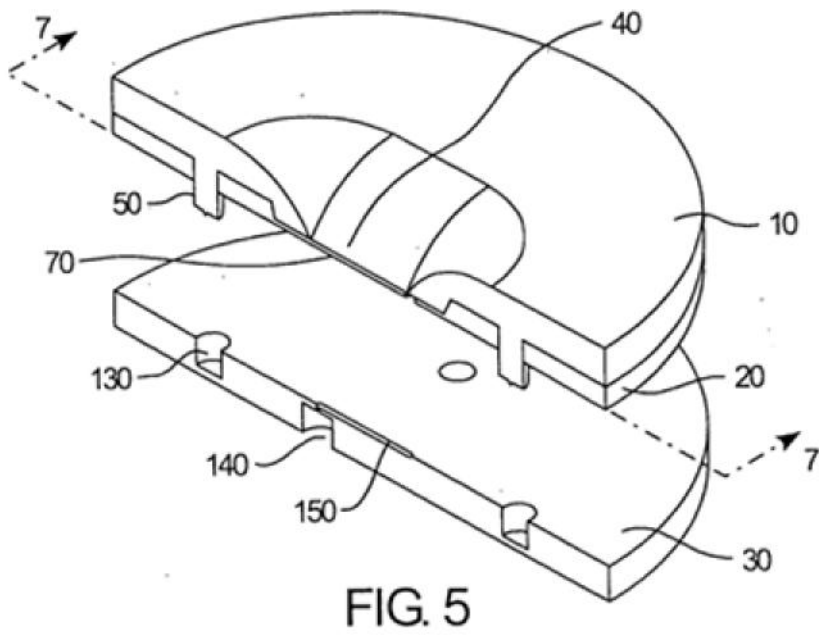
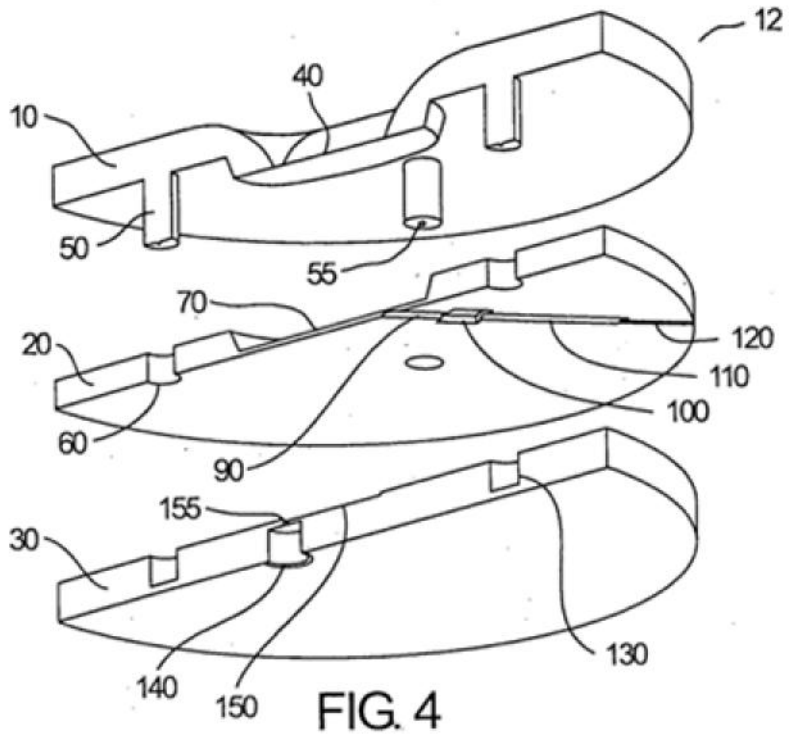


FIG. 3



3/4

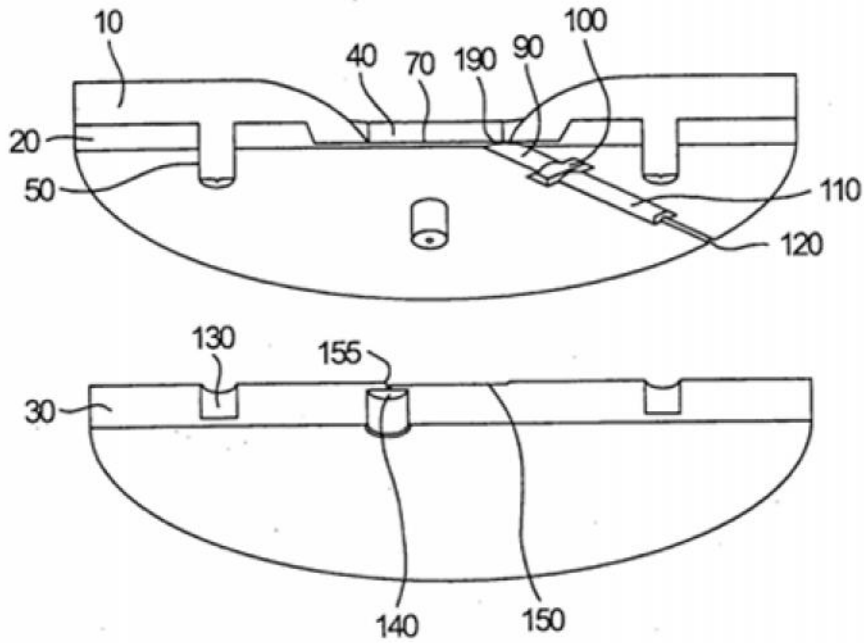


FIG. 6

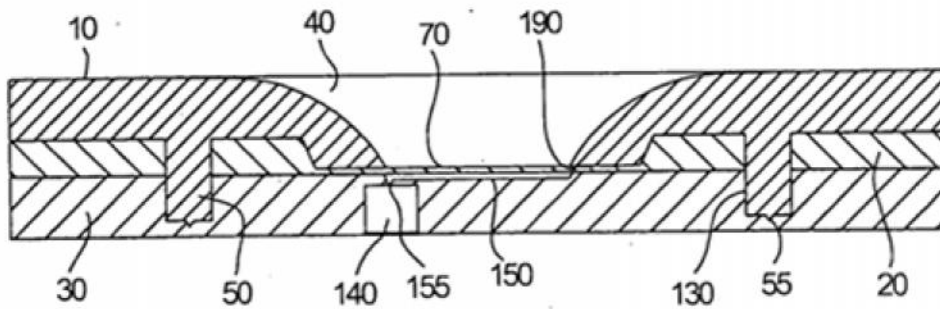


FIG. 7

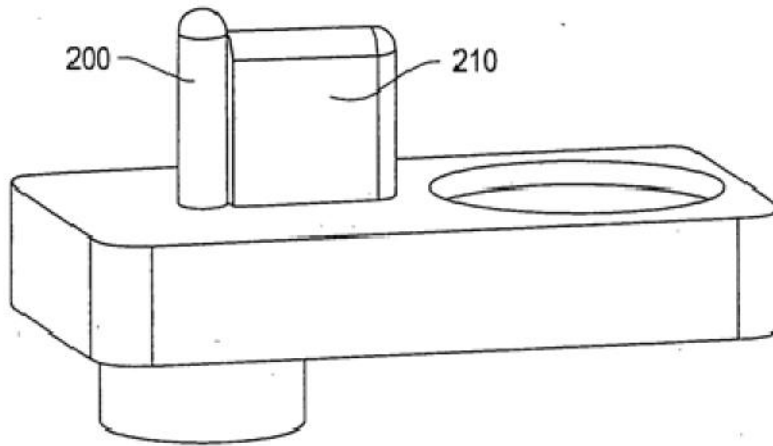


FIG. 8

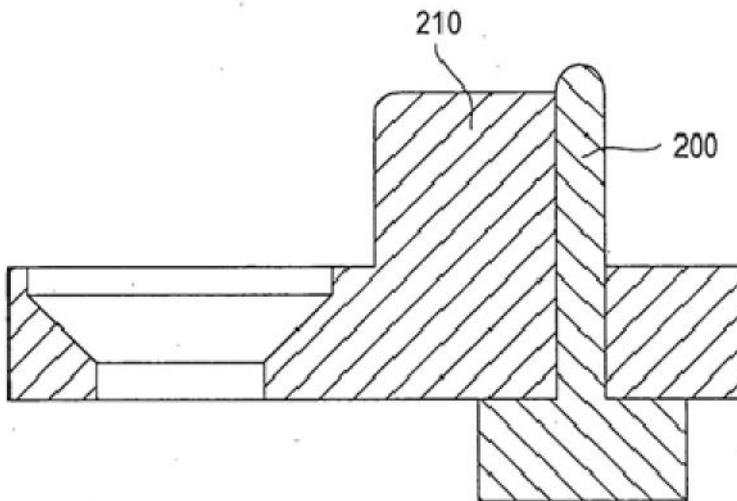


FIG. 9