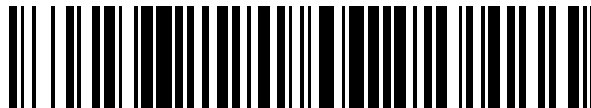


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 805**

51 Int. Cl.:

**G01N 27/403** (2006.01)

**G01N 33/487** (2006.01)

**G01N 33/543** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.02.2009 PCT/EP2009/051440**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2009 WO09101048**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2009 E 09710961 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 2243024**

54 Título: **Equipo y procedimiento para la detección de líquidos o sustancias de líquidos**

30 Prioridad:

**15.02.2008 DE 102008009185**

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

**28.10.2019**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH  
(100.0%)**

**Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**GUMBRECHT, WALTER;  
PAULICKA, PETER y  
STANZEL, MANFRED**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 728 805 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

Equipo y procedimiento para la detección de líquidos o sustancias de líquidos

5 La presente invención hace referencia a un equipo y a un procedimiento para la detección de líquidos o sustancias de líquidos en zonas de reacción diferentes espacialmente. Un correspondiente equipo, así como un procedimiento para su funcionamiento, se desprenden del documento DE 10058394 C1.

10 En la analítica bioquímica se usan cada vez en mayor medida conjuntos de sensores con por ejemplo sensores electroquímicos u ópticos, para analizar rápida y económicamente la composición de líquidos como por ejemplo sangre u orina en busca de determinadas sustancias. De esta manera pueden llevarse a cabo a través de conjuntos de sensores con sensores, los cuales están revestidos de diferentes moléculas de captura de ADN, análisis de ADN. Las muestras de orina de sujetos de prueba pueden analizarse en busca de agentes patógenos, en cuanto que en los conjuntos de sensores los sensores están revestidos de anticuerpos, y se mide la unión específica de los agentes patógenos a los respectivos anticuerpos. Un método de medición preferente es a este respecto la medición electroquímica de volumen de sustancia, el cual hace su aparición solo en moléculas unidas específicamente.

15 Para lograr un buen manejo de los conjuntos de sensores, los desarrollos más novedosos pretenden integrar éstos en pequeños, compactos, sistemas portátiles, como por ejemplo tarjetas con chip. Éstas comprenden un chip con conjuntos de sensores integrado sobre ellas, canales microfluídicos para el transporte de líquido hacia y desde el chip, cámaras de reacción para reacciones como por ejemplo digestión de sangre y posterior reacción en cadena de la polimerasa (*Polymerase Chain Reaction*, PCR), Así como cámaras con reactivos químicos preferentemente en forma seca. Las tarjetas con chip estandarizadas están estructuradas a partir de material plástico y pueden introducirse de manera sencilla en aparatos de análisis. Anteriormente, el líquido a analizar extraído al paciente, se introduce sobre o en la tarjeta con chip, se disuelven los reactivos secos y se inician las reacciones necesarias para la detección. Al introducirse la tarjeta con chip en el aparato de análisis se activan los sensores sobre el chip a través de contactos eléctricos sobre la tarjeta de chip a través del aparato de análisis y pueden medir de manera regulada y controlada reacciones bioquímicas, así como emitir los resultados de la medición al aparato de análisis en forma de señales ópticas o eléctricas. El resultado puede ser emitido entonces a través del aparato de análisis, tras evaluación mediante una unidad asistida por ordenador a través de una pantalla u otros instrumentos de visualización.

20 Para obtener una exactitud de medición mayor y una tasa de errores menor durante la medición, se conoce por el estado de la técnica, como por ejemplo el documento DE 100 58 394 C1, un procedimiento y una correspondiente disposición, en cuyo caso los sensores del conjunto de sensores se separan entre sí de tal manera durante la medición, que no puede fluir líquido de un sensor al otro. Los sensores del conjunto de sensores están dispuestos sobre una superficie plana con paredes entre los sensores individuales, sobresaliendo las paredes de la superficie. En paralelo con respecto a la superficie plana del conjunto de sensores hay dispuesta una parte superior de carcasa separada de las paredes, la cual presenta suficiente separación de la superficie y las paredes, para dejar fluir líquido entre la superficie y la parte superior de carcasa. Antes de la medición se empuja con la ayuda de un macho la parte superior de carcasa en dirección de la superficie con paredes, de manera que las paredes y la parte superior de carcasa quedan en contacto estrecho.

25 El flujo del líquido queda impedido, y sobre los sensores resultan espacios de reacción cerrados, delimitados por la superficie plana, las paredes y la parte superior de carcasa. El líquido, el cual está encerrado en los espacios de reacción, puede analizarse ahora sin intercambio de líquidos entre diferentes espacios de reacción. La medición de los sensores se produce con la ayuda de los espacios de reacción cerrados independientemente entre sí.

30 El procedimiento descrito en el estado de la técnica por ejemplo de acuerdo con el documento DE 100 58 394 C1, conduce a una disposición complicada con parte superior de carcasa y macho, teniendo que corresponderse las paredes entre los sensores con dimensiones exactas. Estas dimensiones exactas son difíciles de realizar en la práctica:

35 en caso de no sobresalir lo suficiente las paredes de la superficie plana, en la cual están dispuestos los sensores, resultan entonces espacios de reacción demasiado pequeños con cantidad de líquido insuficiente, para llevar a cabo una medición concluyente. La parte superior de carcasa puede estar dispuesta en determinadas circunstancias, con alta presión de macho sobre los sensores, quedando de esta manera falseada la medición.

40 En caso de tener las paredes dimensiones demasiado grandes, entonces han de disponerse los sensores con una mayor separación entre sí, y aumenta la cantidad de líquido necesaria para el llenado de la disposición. Con esto la sensibilidad de la medición es menor y la cantidad de los sensores que se encuentran a disposición para la medición se reduce manteniéndose igual la superficie, dado que éstos han de dimensionarse más grandes para lograr una suficiente exactitud de medición.

45 El documento WO 96/32635 A describe un procedimiento, definiéndose una zona espacial de una capa sobre un sustrato poroso, en cuanto que se comprime un volumen definido del sustrato, por ejemplo en una zona anular, por regla general de manera irreversible. La zona comprimida del sustrato es impenetrable para un transporte de material.

5 El objetivo de la invención es indicar un equipo más sencillo y económico en comparación con el estado de la técnica, así como un procedimiento para su uso para la detección de líquidos o sustancias en líquidos. En particular es el objetivo de la invención, reducir la dependencia de la exactitud de medición de las tolerancias de fabricación de las paredes entre los sensores. Una construcción sencilla con menos posibilidades de error ha de ahorrar costes en la producción del equipo y aumentar la exactitud de medición.

El objetivo indicado se resuelve en relación con el equipo con las características de la reivindicación 1 o en relación con el procedimiento con las características de la reivindicación 9.

10 Perfeccionamientos ventajosos del equipo y del procedimiento de acuerdo con la invención se desprenden de las reivindicaciones dependientes respectivamente asignadas. A este respecto las características de las reivindicaciones secundarias pueden combinarse con características de una reivindicación dependiente respectivamente asignada o preferentemente también con características de varias reivindicaciones dependientes asignadas.

15 El equipo de acuerdo con la invención para la detección de líquidos o sustancias de líquidos en zonas de reacción diferentes espacialmente o espacios de reacción comprende un conjunto de sensores, el cual consiste en al menos dos sensores, y en al menos una membrana, la cual está dispuesta sobre el conjunto de sensores y presenta propiedades porosas permeables o semipermeables. Las ventajas relacionadas con este diseño del equipo se observan en particular en una estructura reproducirle sencilla y económica, con aún así exactitud de medición suficiente.

20 El equipo de acuerdo con la invención comprende en particular al menos una membrana, en cuyo caso puede ajustarse la permeabilidad en dependencia de una fuerza de tracción y/o de presión. Este es el caso en particular en membranas, las cuales consisten en nitrocelulosa o contienen nitrocelulosa y/o presentan un diámetro de poro en el intervalo de 0,1 a 100 micrómetros de diámetro, de manera particularmente preferente en el intervalo de 1 a 10 micrómetros de diámetro.

25 En una forma de realización preferente del equipo de acuerdo con la invención el conjunto de sensores comprende sensores electroquímicos con electrodos, en particular microelectrodos, o está estructurado a partir de ellos. Los al menos dos sensores están dispuestos en plano sobre una superficie. De manera particularmente preferente los sensores están separados espacialmente unos de otros parcial o completamente por paredes laterales, en particular paredes laterales anulares, en particular por paredes laterales en forma de anillos cerrados. Una forma de realización alternativa prevé que los sensores estén dispuestos en cavidades, En particular en cavidades circulares.

30 Para lograr una alta sensibilidad de la medición con los sensores, es ventajoso que la membrana esté dispuesta en unión positiva sobre la superficie, en particular en plano sin dobleces en la membrana.

35 El procedimiento para la detección de líquidos o sustancias de líquidos en zonas de reacción diferentes espacialmente o espacios de reacción, comprende los pasos

- 40 - llenar al menos una membrana permeable o semipermeable, la cual está dispuesta sobre un conjunto de sensores, con un líquido a analizar, y
- 45 - deformar mecánicamente la al menos una membrana permeable o semipermeable de tal manera que se ajuste su permeabilidad, y
- medir interacciones del líquido o de sustancias del líquido a analizar con sensores del conjunto de sensores. Los pasos individuales del procedimiento pueden llevarse a cabo de manera simultánea o sucesivamente.

50 En una forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención la deformación mecánica de la al menos una membrana permeable o semipermeable se produce mediante una fuerza de presión, la cual es aplicada superficialmente sobre una superficie principal de la membrana. La fuerza de presión puede conducir a una compresión de la membrana. Esto da lugar en particular a una reducción del volumen de los poros. En espacios de reacción cerrados el volumen del espacio existente a disposición para la reacción se reduce y de esta manera aumenta con desarrollo de reacción igual la concentración de producto de reacción. La sensibilidad de la disposición de medición de esta manera aumenta.

55 Mediante la deformación mecánica de la al menos una membrana permeable o semipermeable puede producirse una supresión completa de un intercambio de líquido entre diferentes zonas de la membrana, las cuales están dispuestas junto a sensores separados espacialmente. Esto ocurre en particular cuando las paredes laterales, en particular paredes laterales anulares dispuestas alrededor de los sensores, en caso de aplicación de presión sobre la membrana conducen en la zona de las paredes laterales a un diámetro de poro menor de la membrana en comparación con el diámetro de poro en la zona de los sensores. Mediante la formación de espacios de reacción cerrados respectivamente para cada sensor se reduce o impide por completo una "interferencia", es decir, la influencia del resultado de medición en un espacio de reacción mediante reacciones en un espacio de reacción adyacente.

En una forma de realización particularmente preferente del procedimiento de la invención, el llenado de la al menos una membrana permeable o semipermeable con líquido a analizar se produce mediante empapado completo de la membrana con el líquido debido a fuerzas capilares y/o debido a diferencias en la presión dentro del líquido.

5 El llenado puede producirse no obstante también mediante desplazamiento de un gas de la membrana a través del líquido y/o mediante flujo, en particular flujo continuo, del líquido a través de la membrana.

10 En una forma de realización particularmente preferente del procedimiento la medición de interacciones del líquido o de sustancias del líquido a analizar con sensores del conjunto de sensores se produce a través de mediciones electroquímicas, en particular mediciones voltamperométricas y/o cronoamperométricas y/o coulombimétricas y/o de impedancia. Es ventajoso a este respecto, cuando durante la medición entre zonas de reacción diferentes espacialmente, que limitan directamente con los sensores, no se produce ningún intercambio de líquido y/o intercambio de sustancia perturbador, en particular ningún intercambio de líquido y/o intercambio de sustancia en absoluto.

15 El uso del equipo y/o del procedimiento descritos anteriormente comprende el uso en una tarjeta con chip, en particular en una tarjeta con chip desechable, con un chip, por ejemplo un chip CMOS (del inglés *complementary metal-oxide-semiconductor*, semiconductor complementario de óxido metálico) con un conjunto de sensores, en particular con sensores electroquímicos, estando incorporado el chip en particular en una masa de colada polimérica, como por ejemplo plástico y cubriendo la membrana, en particular en plano, de manera particularmente preferente libre de dobleces, el chip, y estando con contacto directo con los sensores del chip.

20 A este respecto la tarjeta con chip puede usarse en un aparato de lectura, en particular en un aparato de lectura portátil, el cual comprende en particular una fuente de tensión y/o de corriente, una pantalla, una interfaz digital para el chip, una unidad de procesamiento de señal, un captador eléctrico, de manera particularmente preferente eléctrico termostático, un actuador de macho y/o un actuador de reactivo.

25 En caso de aplicar el aparato de lectura una presión sobre la tarjeta con chip, en particular en superficie a través de un macho, entonces se comprime la membrana que se encuentra sobre el chip de tal manera, que zonas llenadas con líquido a analizar de la membrana no intercambian líquido entre sí a través de diferentes sensores. De esta manera hay configuradas zonas de reacción cerradas en la membrana sobre los sensores. Debido al carácter de absorción de agua de la membrana se da no obstante aún al menos parcialmente una conductividad eléctrica en el interior de la membrana.

30 El uso del equipo y/o del procedimiento que se han descrito anteriormente incluye un uso en un test rápido inmunológico y/o en un test de sangre y/o en un análisis de ADN y/o en un test de anticuerpos y/o en un test de péptidos.

35 La invención se basa en general en la idea de que sobre el conjunto de sensores hay dispuesta una membrana porosa, a través de la cual se produce el transporte de líquidos a lo largo de la superficie, a través de los sensores. Mediante compresión de la membrana se impide el transporte de líquido y resultan espacios de reacción cerrados sobre los sensores. Esto se debe fundamentalmente a elevaciones como paredes entre los sensores, que comprimen la membrana en caso de presión en la zona de las paredes más fuertemente que en la zona de los sensores. Debido a ello se cierran en la zona de las paredes los poros de la membrana y se impide un transporte de líquido en esta zona. En la zona de los sensores los poros solo se reducen y debido a ello resultan espacios de reacción cerrados con diámetro de poro reducido y poros cerrados en la zona de borde de los espacios de reacción. Un transporte de líquido en los espacios de reacción hacia los sensores es posible a través de los poros reducidos, mientras que un transporte de líquido entre espacios de reacción adyacentes o espacialmente diferentes queda impedido por los poros cerrados. Se evitan perturbaciones durante la medición debidas a intercambio de líquidos entre espacios de reacción adyacentes, se impide intercambio de productos de reacción entre espacios de reacción y se aumenta la exactitud de medición.

40 Debido a la estructura blanda de la membrana, es decir, su capacidad de compresión, la disposición es relativamente insensible frente a oscilaciones en la altura de pared entre los sensores. En el caso de paredes, las cuales son algo más altas que sus paredes adyacentes, la membrana se comprime más fuertemente. No se produce sin embargo un daño irreversible de las paredes, al menos mientras la presión no supera un valor crítico y las paredes no se empujan a través de la membrana. A diferencia de ello, en la disposición conocida por el estado de la técnica, en cuyo caso se dispone un macho rígido sobre las paredes, no es posible una tolerancia de las alturas de pared. En la disposición conocida por el estado de la técnica se impide solo un intercambio de líquidos entre todos los espacios de reacción adyacentes, cuando el macho no compresible está en contacto positivo con todas las paredes al mismo tiempo. En caso de ser unas paredes más altas que otras, entonces el macho está en contacto con éstas, pero con las paredes bajas sin embargo no, y continúa siendo posible un intercambio de líquidos a través de las paredes bajas. Al aumentarse la presión, para lograr una supresión completa del intercambio de líquidos entre espacios de reacción adyacentes, las paredes pueden quedar dañadas de manera irreversible.

60 Para el procedimiento de acuerdo con la invención y los usos de acuerdo con la invención resultan las ventajas mencionadas anteriormente, relacionadas con el dispositivo de acuerdo con la invención.

A continuación se explican con mayor detalle mediante las siguientes figuras formas de realización preferentes de la invención con perfeccionamientos ventajosos de acuerdo con las características de las reivindicaciones dependientes, sin limitarse sin embargo a ello.

5 Muestran:

La Fig. 1 en dos figuras parciales A y B una representación esquemática de un conjunto de sensores de acuerdo con el estado de la técnica, con espacios de reacción asignados a los sensores y un macho rígido para el sellado de los espacios de reacción frente a intercambio de líquidos, antes de y durante una medición,

10 La Fig. 2 en tres figuras parciales C a E una representación esquemática de un conjunto de sensores de un equipo de acuerdo con la invención con sensores, los cuales están separados espacialmente unos de otros mediante paredes 8, y con una membrana dispuesta en unión positiva sobre la superficie, antes de y tras el llenado con líquido y tras la comprensión durante la medición,

15 La Fig. 3 una representación esquemática del lado anterior y posterior de un módulo enchufable de un equipo de acuerdo con la invención para pruebas rápidas inmunológicas,

20 La Fig. 4 una representación esquemática de una sección transversal a través del módulo enchufable mostrado en la Fig. 3,

La Fig. 5 una representación simplificada de la sección transversal mostrada en la Fig. 4 a través del módulo enchufable con disposición de flujo lateral/vertical y chip CMOS 27.

25 En la Fig. 1 se representa un equipo de acuerdo con el estado de la técnica, tal como se conoce por ejemplo de la publicación DE 10058394 C1, en el estado abierto (figura parcial A) y en el estado cerrado (figura parcial B). El equipo comprende un conjunto de sensores 5, el cual está estructurado a partir de sensores 6a a 6n separados espacialmente. Los sensores 6a a 6n están dispuestos en forma de un conjunto sobre una superficie plana. Entre los sensores 6 sobresalen paredes 8 de la superficie plana. Los paredes 8 rodean los sensores 6 por completo, por ejemplo en forma de anillos cerrados alrededor de cada sensor 6a a 6n individual. En paralelo con respecto a la superficie plana hay dispuesto a una distancia reducida, por ejemplo en el intervalo de micrómetros a centímetros, un macho 4 rígido. Con macho 4 rígido se hace referencia en este contexto a un macho, el cual consiste en un material no compresible o solo mínimamente compresible. En el espacio intermedio entre el macho 4 rígido y la superficie plana del conjunto de sensores 5 con paredes 8 puede fluir líquido 28. Para ello pueden haber configurados en la superficie plana junto al conjunto de sensores 5 microcanales, los cuales sirven como entrada 9 y salida 10. En caso de empujarse el macho 4 en dirección hacia la superficie plana del conjunto de sensores 5, entonces entra en contacto mecánico directo con las paredes 8. En caso de estar configuradas las paredes 8 de tal manera que sobresalen con la misma altura de la superficie plana y rodean o comprenden cada sensor 6 por completo, entonces el macho 4 se encuentra en caso de orientación paralela de su superficie de macho plana con respecto a la superficie plana del conjunto de sensores 5 en contacto simultáneamente con todas las paredes 8 y el flujo de líquido está impedido por completo. Hay formados espacios de reacción 7a a 7n, los cuales están llenos de líquido 28, y los cuales están delimitados por la superficie plana, en la cual están dispuestos los sensores 6a a 6n, las paredes 8 y el macho 4. Entre los diferentes espacios de reacción 7a a 7n no se produce ningún intercambio de líquidos. En una medición con los sensores 6a a 6n de manera sucesiva o simultánea, diferentes reacciones en diferentes espacios de reacción 7a a 7n no pueden influirse mutuamente. El intercambio de líquidos impedido entre espacios de reacción 7a a 7n puede conducir también a una medición con menos errores de medición en comparación con mediciones en espacios de reacción abiertos 7a a 7n.

50 Un ejemplo de mediciones con sensores 6, en cuyo caso espacios de reacción 7a a 7n cerrados conducen a una reducción de errores de medición, son mediciones electroquímicas. Los sensores 6 consisten en el caso de mediciones electroquímicas por ejemplo en electrodos metálicos 15, por ejemplo electrodos de oro dispuestos en forma de dedo sobre la superficie plana. Éstos pueden estar revestidos de moléculas de captura, específicas para las moléculas a detectar en el líquido 28. A los sensores 6, es decir, a los electrodos de oro, se aplica por ejemplo una tensión fija, y en dependencia de moléculas que se unen en la superficie, cambia un flujo de corriente a medir. Otros métodos electroquímicos conocidos son voltamperometría cíclica, cronoamperometría, coulombimetría, espectroscopia de impedancia, que se diferencian en las magnitudes de medición a controlar o a regular y/o métodos de control y/o regulación para corriente y tensión. Los métodos tienen en común que los resultados de medición son muy dependientes de si el líquido 28 a medir se presenta de manera estacionaria o como corriente sobre los sensores 6. Una medición sencilla, sin señales de medición perturbadoras, es posible solo en caso de líquido 28 estacionario de flujo constante. La estructura de medición más sencilla, realizable técnicamente, consiste en la realización de un líquido 28 estacionario, tal como se presenta por ejemplo en el equipo mostrado en la figura parcial B de la Fig. 1.

60 Para realizar no obstante un líquido 28 estacionario sin corrientes durante una medición, los espacios de reacción 7a a 7n han de estar separados por completo unos de otros. Este caso se da solo cuando el macho 4 está en contacto estrecho simultáneamente con todas las paredes 8, y entre ninguna pared y el macho 4 existe una separación. Esto es posible solo cuando todas las paredes 8 sobresalen con la misma altura de la superficie plana del conjunto de

sensores 5. Un equipo de este tipo exige procedimientos de producción muy exigentes y un control preciso de las medidas tras la producción de los equipos.

En la Fig. 2 se representa un equipo en correspondencia con un ejemplo de realización de la invención en estado abierto/seco (figura parcial C), en el estado abierto/llenado (figura parcial D), así como en el estado cerrado (figura parcial E). Las partes no indicadas con mayor detalle son conocidas en sí, por ejemplo del estado de la técnica mencionado. Un conjunto de sensores 5, estructurado a partir de sensores 6a a 6n separados espacialmente unos de otros, está dispuesto en una superficie plana sobre un sustrato. Los sensores 6 consisten por ejemplo en electrodos de oro dispuestos en forma de dedo. En la Fig. 2 se representa una sección a través del equipo, y de esta manera a través de los electrodos 15 en forma de dedo. Otros materiales de electrodo, los cuales pueden usarse, son metales como por ejemplo, plata o pasta de cloruro de plata, paladio, cobre, platino o platino platinado, materiales semiconductores, como por ejemplo óxido de titanio o silicio, materiales como grafito, carbono de vidrio y compuestos de los materiales mencionados.

Entre los electrodos 15 hay dispuestas paredes 8, las cuales separan los electros 15 espacialmente entre sí, al menos en el plano planar. Las paredes 8 pueden estar configuradas en forma de anillos cerrados planos dispuestos sobre la superficie plana, o en forma de delimitaciones rectangulares (de manera análoga a las limitaciones de campo de un tablero de ajedrez), o en forma de delimitaciones triangulares, o en forma de una estructura de panal. Se prefieren estructuras, las cuales cubren como una red en la medida de lo posible por completo la superficie.

Las paredes 8 están configuradas preferentemente del mismo material que el sustrato de soporte, sobre el cual está dispuestos los electrodos 15. Son materiales posibles silicio, óxido de silicio, plástico, vidrio o laca fotosensible, por ejemplo PBO (polibenzoxazol). La invención no está sin embargo limitada a estos materiales. Las paredes 8 pueden consistir también en otros materiales diferentes al material de soporte.

Pueden estar corroídos o estampados de la superficie, aplicados mediante vapor o pulverizados catódicamente, o estar aplicados en forma de laca fotosensible. La invención no está sin embargo limitada a paredes 8, las cuales están producidas de acuerdo con los métodos mencionados anteriormente. Es concebible una pluralidad de métodos adicionales. Otro método es la disposición de los sensores 6 en cavidades en la superficie, en una superficie paralela a la superficie plana. Las paredes 8 y el material de soporte preferentemente no son permeables al líquido.

Una membrana 13 porosa está dispuesta en unión positiva sobre la superficie plana del conjunto de sensores 5. Con membrana 13 ha de entenderse en este contexto una capa delgada, la cual, en dependencia de influencias externas como por ejemplo presión, puede dejar pasar (ser permeable para), dejar pasar parcialmente (ser semipermeable para, dejar pasar solo determinadas partes del líquido 28, no dejar pasar todas las sustancias del líquido 28) o no dejar pasar (ser impermeable para) líquido 28. Los poros en la membrana 13, los cuales están unidos entre sí, se ocupan en el estado distendido de una permeabilidad con respecto a líquidos 28. Con estado distendido ha de entenderse que sobre la membrana 13 no se aplica fuerza adicional y la membrana 13 no se comprime. Sobre la membrana 13 solo actúa la presión del aire. Un ejemplo de un material, a partir del cual está estructurada la membrana 13, es nitrocelulosa. Otras posibilidades son materiales porosos, que pueden comprimirse de manera reversible y/o no reversible, como por ejemplo capas de plástico o goma tratadas o láminas, caucho natural, esponjas o materiales de fibras, como por ejemplo algodón o fibras de vidrio.

En la primera figura parcial C de la Fig. 2 se muestra la membrana porosa 13 en un estado distendido. Entre las partes de membrana 14, a partir de las cuales está estructurada la membrana 13, existen poros. Estos poros pasan unos a otros, de manera que a través de los poros puede producirse un transporte de material, como por ejemplo un flujo de gas o un flujo de líquido. Las magnitudes típicas de los poros se encuentran en el intervalo de los nanómetros hasta los milímetros para el diámetro de los poros, en particular en el intervalo de 0,1 a 100 micrómetros de diámetro, de manera particularmente preferente en el intervalo de 1 a 10 micrómetros de diámetro. En la figura parcial C los poros están llenos de aire. La membrana 13 está dispuesta en unión positiva sobre la superficie, es decir, entre la membrana 13 y la superficie con paredes 8 y electrodos 15 no existen espacios huecos o no hay presencia de otros materiales. La membrana 13 tiene la forma inversa por su lado dirigido hacia la superficie plana, a la forma de la superficie con electrodos 15 dispuestos sobre ella y paredes 8. Por el lado alejado de la superficie plana, de la membrana 13, la membrana 13 mostrada en el ejemplo de realización es plana, es decir, sin elevaciones que sobresalgan de una superficie plana. Son posibles no obstante también otras formas de la membrana 13. La membrana 13 está configurada preferentemente como una lámina delgada, aplicada en unión positiva sobre la superficie.

En la segunda figura parcial D de la Fig. 2 se muestra la membrana 13 en un estado distendido, llena de líquido 28. A través de una entrada 9 y salida 10 puede alimentarse a la membrana 13 o evacuarse de la membrana 13 líquido 28. La entrada 9 y salida 10 pueden producirse, tal como se muestra en la Fig. 2, en paralelo con respecto a la superficie plana o tal como en la Fig. 5, en perpendicular con respecto a la superficie plana. Una corriente de líquido en la membrana 13, con una dirección de corriente preferentemente paralela a la superficie plana, es posible a través de la totalidad de la membrana 13. La membrana 13 puede estar completa o solo parcialmente llena de líquido 28. Parcialmente significa en este contexto que por ejemplo existen inclusiones de aire en la membrana 13. Completamente llena significa que los poros entre las partes de membrana 14 están por completo llenos de líquido

28. El llenado de la membrana 13 con líquido 28 puede producirse entre otros, debido a diferencias de presión o debido a fuerzas capilares.

En la tercera figura parcial 3 de la Fig. 2 se muestra la membrana 13 en un estado comprimido, es decir, estado de compresión. El grosor de la membrana 13 está reducido por una presión, la cual es aplicada por un macho no mostrado en plano sobre la membrana 13, en perpendicular con respecto a la superficie plana. Otra posibilidad de reducir el grosor de membrana es estirar la membrana 13 a lo largo de una dirección paralela a la superficie plana. En ambos casos se reduce el diámetro de poro de la membrana 13. En la zona perpendicular con respecto a la superficie plana sobre las paredes 8 se reduce el diámetro de poro tanto, que los poros desaparecen por completo o los poros al menos ya no pasan unos a los otros. Entre los poros las partes de membrana 14 están dispuestas de tal manera que no existe ya ninguna unión entre poros adyacentes. Un transporte de gas o de líquido está en esta zona por completo o en una gran parte impedido. Una conductividad eléctrica puede no obstante aún existir en esta zona, en una forma de ohmio muy elevado. Esta es suficiente para mediciones de potencia de ohmio elevado, pero inadecuada para la configuración de corrientes eléctricas laterales (en paralelo con respecto a la superficie del conjunto de sensores 5). En la zona perpendicular con respecto a la superficie plana sobre los sensores 6 los poros están solo reducidos, están no obstante aún en contacto directo entre sí. Un transporte de gas o de líquido, así como conductividad eléctrica, son posibles en esta zona. El líquido 28 puede de esta manera transportarse en esta zona hacia los sensores 6 y alejarse de éstos.

Resultan en la zona en perpendicular con respecto a la superficie plana sobre los sensores 6 espacios de reacción 7, en los cuales es posible un transporte de líquido. Éstos están delimitados por la superficie plana, sobre la cual están dispuestos los sensores 6, por las paredes 8, por las zonas perpendiculares con respecto a la superficie plana sobre las paredes 8 con poros cerrados, y por la superficie de la membrana 13 por el lado opuesto a la superficie plana. Entre espacios de reacción 7 adyacentes no se produce ningún transporte de líquido o solo uno muy reducido. Debido a ello pueden producirse en los espacios de reacción 7 reacciones, las cuales no están influidas o solo lo están mínimamente por reacciones en espacios de reacción 7 adyacentes.

En el caso de la membrana 13 mostrada en la tercera figura parcial E de la Fig. 2, llena con líquido 28, en estado comprimido (comprimida), pueden producirse mediciones en los sensores 6 con errores de medición más reducidos que en el caso de la membrana 13 llena de líquido 28, que se muestra en la segunda figura parcial D de la Fig. 2. En caso de la membrana 13 comprimida las corrientes paralelas con respecto a la superficie plana a través de varios sensores 6a a 6n diferentes están impedidas o muy limitadas. Una "interferencia" química, es decir, una modificación del resultado de medición en un sensor 6 debido a reacciones en otro sensor 6, se impide o al menos se limita mucho.

Son ejemplos de líquidos 28, los cuales pueden analizarse con el equipo representado, líquidos corporales como sangre u orina o saliva, cuyos componentes o productos de reacción se detectan por ejemplo tras reacciones de digestión. Pueden detectarse o analizarse de esta manera por ejemplo moléculas o fragmentos de ADN con la ayuda de los sensores 6, pueden analizarse virus o anticuerpos, péptidos u otros compuestos bioquímicos.

Como líquidos 28 pueden analizarse no obstante también aguas residuales con ensuciamientos químicos o agua potable u detectarse otras sustancias químicas en líquidos 28.

En las Figs. 3 a 5 se indica como un uso posible del equipo de acuerdo con la invención y del procedimiento de acuerdo con la invención, un módulo enchufable para pruebas rápidas inmunológicas.

La Fig. 3 muestra a este respecto el lado anterior 17 y posterior 18 del módulo enchufable, el cual consiste por ejemplo en un cuerpo de plástico como carcasa 19, un módulo de chip 22 que se encuentra dentro de ésta con conjunto de sensores 5 sobre un chip 27, contactos eléctricos 24, y una membrana 13 que se encuentra sobre el chip 27. El módulo enchufable puede presentar la forma representada en la Fig. 3 u otras formas, como por ejemplo, la de una tarjeta de inserción. En la carcasa de plástico 19 hay configuradas cámaras y microcanales para el alojamiento, el transporte y reacciones, así como entrega del líquido 28. Pueden haber realizadas igualmente cámaras para reactivos, como por ejemplo reactivos secos, los cuales se requieren para reacciones de digestión y de detección, en la carcasa de plástico 19.

La carcasa 19 puede estar configurada para un mejor manejo, con un agarre 20 y con rotulación, como por ejemplo datos de paciente o de muestras. De manera alternativa pueden haber memorizados datos en el chip 27, el cual es por ejemplo un chip CMOS (*Complementary Metal Oxide Semiconductor*, semiconductor complementario de óxido metálico), con conjunto de sensores 5 que se encuentra sobre éste e instalación de procesamiento de datos y/o equipo de memoria integrados en el chip 27.

A la carcasa 19 se suministra a través de una entrada 21 en la carcasa 19 líquido 28. El líquido 28 se guía a través de la membrana 13 por el chip 27 y el conjunto de sensores 5. Antes de que comience la medición, se aplica sobre la membrana 13 una presión a través de un macho, la cual se mantiene durante la medición. El líquido 28 excedente, así como el líquido 28 tras la medición, cuando se anula la presión sobre la membrana 13, puede eliminarse por una salida 23 con ventilación o evacuarse a través de ésta de la carcasa 19.

La presión sobre la membrana 13 durante la medición puede aplicarse directamente a través de una abertura en la carcasa 19 sobre la membrana 13 con la ayuda de un macho, o indirectamente a través de la carcasa 19, la cual presiona entonces sobre la membrana 13. El macho está integrado en un aparato de medición no representado, el cual comprende la electrónica de medición.

5 El conjunto de sensores 5 se pone en contacto a través del chip 27 y contactos eléctricos 24, los cuales están unidos eléctricamente con el chip 27 y se encuentran por el lado posterior de la carcasa. Al introducirse el módulo enchufable en el aparato de medición se establece un contacto eléctrico del aparato de medición con los contactos eléctricos 24 del módulo enchufable. El conjunto de sensores 5 puede contactarse eléctricamente a través de la electrónica de medición del aparato de medición, y transmitirse magnitudes de medición a la electrónica de medición, las cuales son procesadas y evaluadas entonces en el aparato de medición. Una pantalla u otros equipos de indicación ópticos o acústicos, que están conectados al aparato de medición, pueden emitir el resultado de medición.

15 En la Fig. 4 se representa una sección a través del módulo enchufable mostrado en la Fig. 3. En la carcasa 19 hay integrados una almohadilla de sustrato enzimático 25, una almohadilla de conjugado 26, el módulo de chip 22 con un conjunto de sensores 5 sobre por ejemplo un chip CMOS 27, así como la membrana 13 dispuesta sobre éste. A través de una entrada de líquido 21 puede suministrarse el líquido 28 a analizar, por ejemplo sangre 28. Tal como se representa con mayor detalle en la Fig. 5, el líquido 28 atraviesa por ejemplo la almohadilla de sustrato enzimático 25 y una almohadilla de conjugado 26. Pueden haber integradas también otras almohadillas de sustancias, que mezclan el líquido 28 a analizar con sustancias químicas y lo preparan con reacciones químicas para el análisis.

20 En el ejemplo representado en la Fig. 5 la sangre es digerida, es decir, las células liberan componentes como ADN, que se dividen por su parte en pequeños fragmentos. A continuación se unen los fragmentos a marcadores, los cuales permiten la detección de los fragmentos.

25 El líquido 28 preparado de esta manera se guía a través de la membrana 13, es decir, a través de fuerzas capilares y/o una presión externa o fuerzas de gravedad el líquido 28 es absorbido por la membrana 13 y/o la membrana 13 se llena con el líquido 28. La membrana 13 está en contacto directo con el conjunto de sensores 5 o está dispuesta sobre éste. El líquido 28 se guía de esta manera sobre el conjunto de sensores 5. Una abertura en la carcasa 19 sobre el chip 27 con la membrana 13 dispuesta sobre éste, permite la sollicitación de la membrana 13 con una presión, por ejemplo mediante un macho, el cual presiona sobre la membrana 13. La presión tiene una magnitud tal, que en zonas con paredes 8 sobre el conjunto de sensores 5, los poros de la membrana 13 porosa se cierran por completo, sin que las paredes 8 queden dañadas por una presión demasiado alta. En zonas directamente sobre los sensores 6 los poros están reducidos en comparación con su tamaño original antes de sollicitarse la membrana 13 con presión. No están sin embargo completamente cerrados en la zona directamente sobre los sensores 6, tal como es el caso en la zona sobre las paredes 8. Resultan en la membrana 13 llena del líquido 28, espacios de reacción 7 separados entre sí, cerrados, en los cuales pueden desarrollarse las reacciones. Los sensores 6 pueden registrar y detectar en los espacios de reacción 7 sin influencias de reacciones en espacios de reacción 7 adyacentes, productos de reacción. Los flujos de líquido a través de varios espacios de reacción 7 se impiden y no conducen a señales perturbadoras en la medición o a errores de medición.

35 Tras finalizar las reacciones y las mediciones con la ayuda de los sensores 6 se anula la presión sobre la membrana 13, y el líquido 28 puede fluir hacia una salida de líquido 23. Puede mantenerse allí o retirarse para pruebas adicionales. La salida de líquido 23 sirve también para la eliminación de cantidad de líquido excedente antes de las mediciones y para la eliminación de por ejemplo líquidos de enjuague, los cuales se usan antes y tras las mediciones para el enjuague de la membrana 13.

45 El módulo enchufable puede estar configurado para el uso único, es decir, como módulo desechable, o para el uso múltiple.



**REIVINDICACIONES**

1. Equipo para la detección de líquidos (28) o sustancias de líquidos (28) en zonas de reacción diferentes espacialmente,  
 5 con un conjunto de sensores (5), el cual consiste en al menos dos sensores (6), y con al menos una membrana (13), la cual está dispuesta sobre el conjunto de sensores (5), presentando la al menos una membrana (13) propiedades porosas, permeables o semipermeables, estando dispuestos los al menos dos sensores (6) en plano sobre una superficie, caracterizado por que,  
 10 los al menos dos sensores (6) están separados por paredes laterales (8) que sobresalen de la pared, que no son parte de la membrana, espacialmente por completo o al menos parcialmente unos de otros, y que la membrana (13) es deformable mecánicamente mediante una fuerza de presión, la cual puede ser aplicada en superficie sobre una superficie principal de la membrana (13), y está configurada para impedir por completo mediante la deformación mecánica un intercambio de líquidos entre diferentes zonas de la membrana (13), las cuales están  
 15 dispuestas junto a los sensores (6) separados espacialmente.
2. Equipo según la reivindicación 1, caracterizado por que la permeabilidad de la membrana (13) puede ajustarse en dependencia de una fuerza de tracción y/o de presión y/o hay dispuesto un actuador para la aplicación de presión sobre la al menos una membrana (13), en particular un actuador en forma de un macho (4).  
 20
3. Equipo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la membrana (13) consiste en nitrocelulosa o contiene nitrocelulosa.
4. Equipo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la membrana (13) presenta un diámetro de poro en el intervalo de 0,1 a 100 micrómetros de diámetro, en particular en el intervalo de 1 a 10 micrómetros de diámetro.  
 25
5. Equipo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el conjunto de sensores (5) comprende sensores electroquímicos (6) con electrodos (15), en particular microelectrodos, o está estructurado a partir de éstos y/o los poros de la al menos una membrana (13) presentan un diámetro, el cual es mayor que la separación entre al menos dos electrodos (15) adyacentes y/o los electrodos presentan la forma de dedos en forma de peine que se enganchan entre sí con una altura en el intervalo de 0,1 a 1 micrómetros, una anchura en el intervalo de 1 a 10 micrómetros y una separación de electrodos (15) adyacentes en el intervalo de 1 a 10 micrómetros.  
 30
6. Equipo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que las paredes laterales (8) presentan una altura en el intervalo de 1 a 10 micrómetros y una anchura en el intervalo de 1 a 100 micrómetros.  
 35
7. Equipo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que las paredes laterales (8) están dispuestas en forma anular alrededor de cada sensor (6), en particular en forma de anillos cerrados, los cuales presentan en particular un diámetro de la superficie rodeada en el intervalo de 150 a 200 micrómetros.  
 40
8. Equipo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la membrana (13) está dispuesta en unión positiva sobre la superficie, en particular en plano sin dobleces en la membrana (13).
9. Procedimiento para la detección de líquidos (28) o sustancias de líquidos (28) en zonas de reacción diferentes espacialmente, mediante el uso del equipo según una de las reivindicaciones anteriores, con los pasos  
 45
- a) llenar al menos una membrana (13) permeable o semipermeable, en particular los poros (6) de esa membrana (13), la cual está dispuesta sobre un conjunto de sensores (5), con un líquido (28) a analizar, estando dispuestos los sensores (6) del conjunto de sensores (5) en plano sobre una superficie y estando separados espacialmente mediante paredes (8) por completo o al menos parcialmente unos de otros,
  - b) deformar mecánicamente la membrana (13) de tal manera que se ajuste su permeabilidad, produciéndose la deformación mecánica de la membrana (13) mediante una fuerza de presión, la cual es aplicada superficialmente sobre una superficie principal de la membrana (13),
  - c) medir interacciones del líquido (28) o de sustancias del líquido (28) a analizar con sensores (6) del conjunto de sensores (5).
- 50
10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por que al menos dos de los pasos a) hasta c) se llevan a cabo simultáneamente o en el orden a) hasta c) sucesivamente.  
 60
11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 o 10, caracterizado por que la aplicación de la fuerza de presión se produce con un macho (4).
12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado por que la fuerza de presión conduce a una compresión de la membrana (13).  
 65

13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizado por que mediante la deformación mecánica de la membrana (13) se produce una supresión parcial o completa de un intercambio de líquidos entre diferentes zonas de la membrana (13), las cuales están dispuestas junto a sensores (6) separados espacialmente.
- 5 14. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado por que la supresión completa de un intercambio de líquidos entre diferentes zonas de la membrana (13) se produce a través de las paredes laterales (8), en particular paredes laterales (8) anulares alrededor de los sensores (6), conduciendo las paredes laterales (8) en caso de aplicación de presión sobre la membrana (13) en la zona de las paredes (8) a un diámetro de poro menor de la membrana (13) en comparación con el diámetro de poro en la zona de los sensores (6).
- 10 15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 14, caracterizado por que el llenado de la membrana (13) con líquido (28) a analizar se produce mediante empapado de la membrana (13) con el líquido debido a fuerzas capilares y/o debido a diferencias de presión dentro del líquido (28).
- 15 16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 15, caracterizado por que el llenado de la membrana (13) con líquido (28) a analizar se produce mediante desplazamiento de un gas de la membrana (13) a través del líquido (28) y/o mediante flujo, en particular flujo continuo, del líquido (28) a través de la membrana (13), en particular debido a una diferencia de presión o debido a fuerzas capilares.
- 20 17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 16, caracterizado por que la medición de interacciones del líquido (28) a analizar o de sustancias del líquido (28) con sensores (6) del conjunto de sensores (5) se produce a través de mediciones electroquímicas, en particular mediciones voltamperométricas y/o amperométricas y/o coulombimétricas y/o de impedancia y/o a través de ciclo de óxido-reducción.
- 25 18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 17, caracterizado por que durante la medición de interacciones del líquido (28) a analizar o de sustancias del líquido (28) con sensores (6) del conjunto de sensores (5) entre zonas de reacción diferentes espacialmente, que limitan directamente con los sensores (6), no se produce ningún intercambio de líquido y/o intercambio de sustancia perturbador para la medición, en particular ningún intercambio de líquido y/o intercambio de sustancia en absoluto.

FIG 1

(Estado de la técnica)

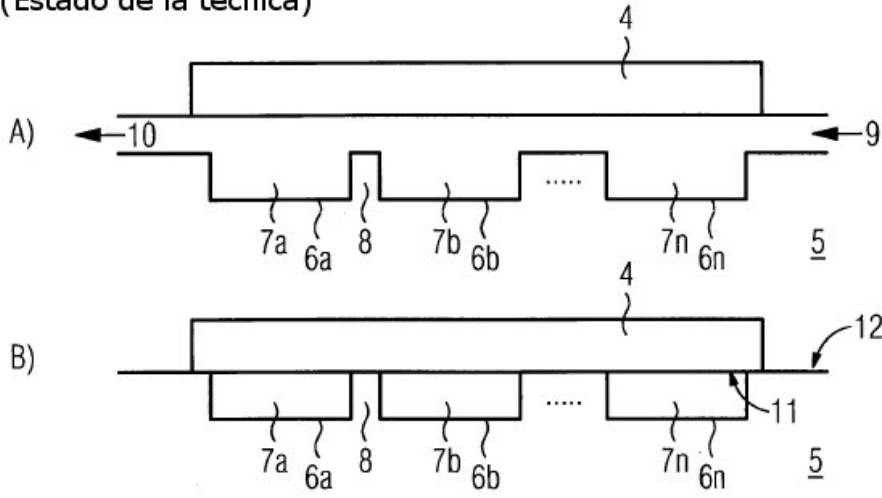


FIG 2

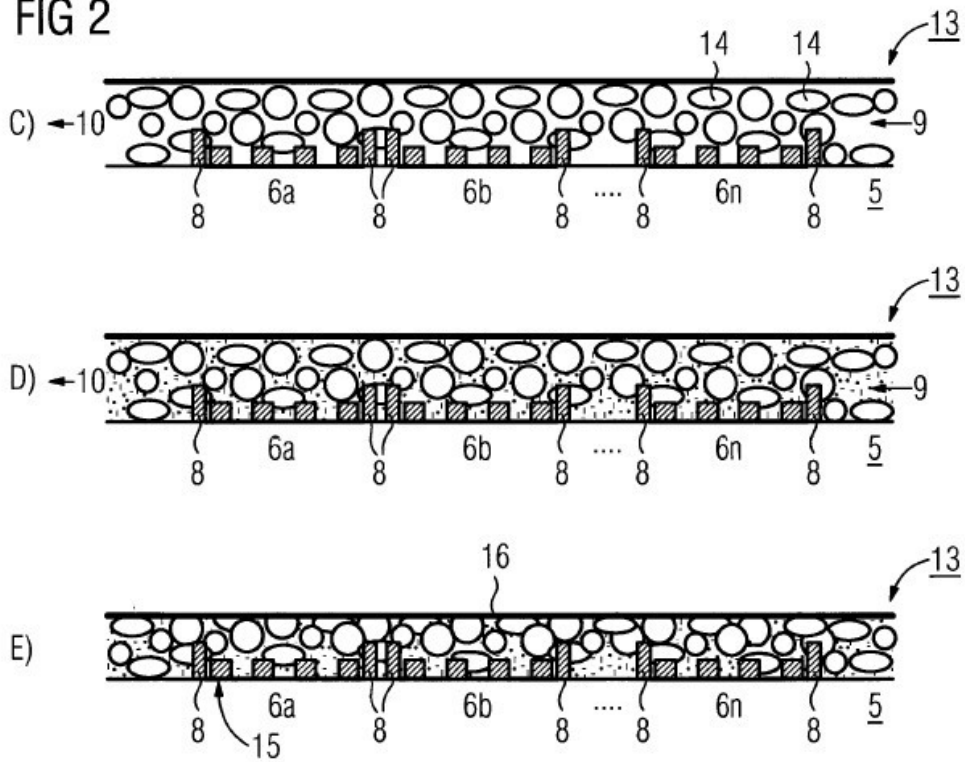


FIG 3

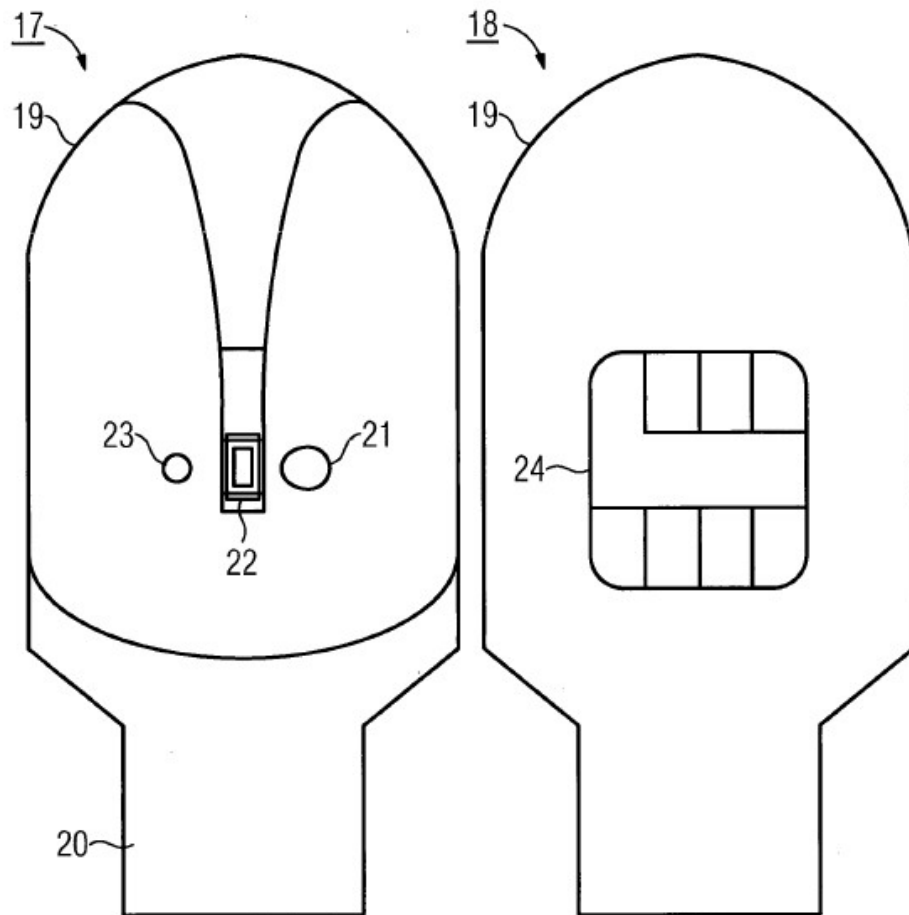


FIG 4

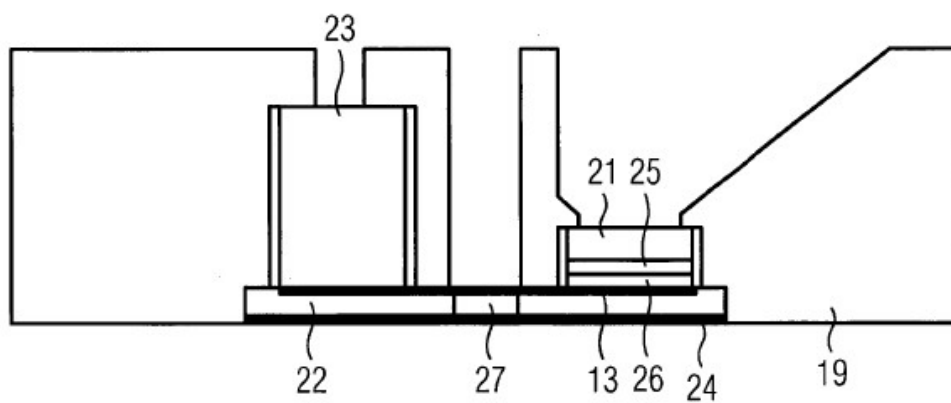


FIG 5

