

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 315**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/05** (2006.01)  
**A61B 5/15** (2006.01)  
**A61B 5/145** (2006.01)  
**A61B 5/1477** (2006.01)  
**A61B 5/151** (2006.01)  
**A61B 5/157** (2006.01)  
**A61B 5/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2017 PCT/FI2017/050767**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **24.05.2018 WO18091771**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2017 E 17818598 (9)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 3422936**

54 Título: **Dispositivo para tomar muestras de uno o más analitos**

30 Prioridad:

**21.11.2016 FI 20165876**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.11.2019**

73 Titular/es:

**GLUCOMODICUM OY (100.0%)  
A.I. Virtasenaukio 1  
00560 Helsinki, FI**

72 Inventor/es:

**GARCIA PEREZ, ALEJANDRO;  
NIEMINEN, HEIKKI y  
HAEGGSTRÖM, EDWARD**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 733 315 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Dispositivo para tomar muestras de uno o más analitos

### **Campo**

5 La presente invención se refiere a dispositivos basados en magneto-hidrodinámica (MHD) para extraer fluido que comprende uno o más analitos de una diana, en particular, fluido intersticial de la piel.

### **Antecedentes**

10 El fluido intersticial (FI) es una solución acuosa que sirve como medio de transporte para, por ejemplo, glucosa y electrolitos entre las células y el sistema circulatorio. Por lo tanto, la concentración de diferentes solutos, tales como glucosa y ácido láctico, en FI y en sangre muestra una correlación sustancial. Esto hace que el análisis de FI sea relevante para muchos campos en desarrollo, incluyendo, diagnóstico médico, detección precoz de enfermedades, farmacocinética y tecnologías portátiles inteligentes. Asimismo, un fuerte interés comercial y científico promueve la investigación sobre procedimientos de toma de muestras de FI no dolorosos y no invasivos.

15 El documento US2002 / 0002328A1 desvela un dispositivo de FI no invasivo y un procedimiento para tomar muestras de sustancias tales como glucosa a través de la piel mediante iontoforesis inversa. El dispositivo está diseñado para controlar los niveles de glucosa en sangre en personas con diabetes. El dispositivo no se considera un sustitutivo, sino una adición al control invasivo de glucosa en sangre convencional.

20 El documento WO2010001122A2 desvela un parche para tomar muestras de uno o más analitos a través de la piel de un paciente. El parche comprende una capa de electrodo que se coloca adyacente a la piel de un paciente, y medios para accionar una capa de electrodo para inducir la extracción de analito a través de la piel mediante iontoforesis inversa. El parche comprende cámaras de depósito que contienen un medio eléctricamente conductor para inducir el procedimiento de iontoforesis.

De acuerdo con el documento, la presencia de un electrolito en forma líquida garantiza una buena conductividad entre los electrodos y la piel, lo cual mejora la eficacia del procedimiento de iontoforesis inversa.

25 Los dispositivos del estado de la técnica descritos anteriormente para el control no invasivo de glucosa se basan en el aprovechamiento de flujo osmótico o la electroforesis. En estos dispositivos, La extracción se produce localmente en la interfaz electrodo-piel. En consecuencia, se puede extraer y analizar un volumen de fluido limitado, que a su vez requiere técnicas de detección y análisis sensibles.

Por tanto, sigue habiendo una necesidad de dispositivos adicionales para tomar muestras de analitos a través de la piel con una eficacia y velocidad de extracción mejoradas.

### **Sumario**

30 La presente invención se basa en la observación de que al menos algunos de los problemas del estado de la técnica relacionados con la toma de muestras de uno o más analitos de la piel se pueden resolver o al menos mitigar mediante la explotación del fenómeno magneto-hidrodinámico (MHD).

35 En consecuencia, un objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo para tomar muestras de fluido intersticial que comprende uno o más analitos desde la dermis hasta la superficie de la piel de manera no invasiva, comprendiendo el dispositivo

- un primer electrodo y un segundo electrodo adaptados para colocarse adyacentes a la superficie de la piel, el primer electrodo separado del segundo electrodo por una distancia,
- 40 - una fuente de energía adaptada para inducir corriente eléctrica a través del primer electrodo, el fluido intersticial y el segundo electrodo, y
- uno o más imanes adaptados para inducir campo magnético al fluido intersticial.

45 De acuerdo con el dispositivo de la presente invención, la dirección del campo magnético producido por el uno o más imanes, y la dirección de la corriente eléctrica producida por la fuente de energía se adapta para ser de tal manera que la fuerza de Lorentz producida por el campo magnético y la corriente eléctrica se adapte para dirigir el líquido intersticial desde la dermis sustancialmente hacia la superficie de la piel.

De acuerdo con el dispositivo de la presente invención, se pueden tomar muestras del FI desde la piel no solo localmente en la interfaz electrodo-piel como en el estado de la técnica, sino también entre los electrodos, en los que hay disponible un volumen de FI adicional. Asimismo, el MHD agrega un componente de fuerza que aumenta la velocidad de extracción bajo un electrodo negativo.

50 Otros objetos de la presente invención se describen en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

Las realizaciones ejemplares y no limitativas de la invención, en cuanto a construcciones y a procedimientos de funcionamiento, junto con otros objetos y ventajas de las mismas, se entienden mejor a partir de la siguiente descripción de realizaciones ejemplares específicas cuando se leen en relación con los dibujos adjuntos.

- 5 Los verbos "comprender" e "incluir" se usan en el presente documento como limitaciones abiertas que ni excluyen ni requieren la existencia de características no enumeradas. Las características enumeradas en las reivindicaciones dependientes adjuntas se pueden combinar entre sí libremente a menos que se indique explícitamente lo contrario. Asimismo, debe entenderse que el uso de "un" o "una", es decir, una forma singular, a lo largo del presente documento no excluye una pluralidad.

### **Breve descripción de los dibujos**

- 10 La Figura 1 ilustra el principio del dispositivo de acuerdo con la presente invención para tomar muestras, por ejemplo, extrayendo un analito tal como glucosa (puntos negros) de la piel; (+): el primer electrodo; (-): el segundo electrodo; flecha punteada: dirección de la corriente eléctrica; (B): campo magnético; capa superior: la epidermis; capa media: dermis; capa inferior: hipodermis; flechas blancas: desplazamiento del fluido en la dirección de la fuerza de Lorentz; flechas negras: dirección de electroforesis,
- 15 la Figura 2 ilustra un dispositivo no limitativo ejemplar de acuerdo con la presente invención,
- la Figura 3 ilustra formas de electrodo no limitativas ejemplares,
- la Figura 4 ilustra una matriz de imanes ejemplar adecuada para su uso en el dispositivo de acuerdo con la presente invención,
- 20 la Figura 5 ilustra una vista esquemática de un dispositivo ejemplar no limitativo en forma de pulsera de acuerdo con la presente invención, y
- la Figura 6 ilustra el resultado del tratamiento de una muestra de piel utilizando un dispositivo ejemplar de la presente invención (MHD a la izquierda) y utilizando un dispositivo de acuerdo con el estado de la técnica (electroforesis a la derecha).

### **Descripción**

- 25 De acuerdo con una realización, la presente invención se refiere a un dispositivo para tomar muestras de FI de manera no invasiva. El FI comprende uno o más analitos a analizar. De acuerdo con la invención, el FI se extrae de la piel mediante la explotación del fenómeno MHD.

- 30 La Figura 1 muestra el principio de funcionamiento de la presente invención. En la figura, el dispositivo sirve para extraer FI de la piel. En consecuencia, se establece una corriente eléctrica producida por una fuente de energía a través de un par de electrodos (marcados con + y -) y la piel. El campo magnético (B) es producido por un imán. La densidad de corriente en la capa media de la piel (dermis) es mucho mayor que en la capa interna (hipodermis) o externa (epidermis) porque el mayor contenido de FI en la dermis ofrece una trayectoria eléctrica de menor impedancia. Cuando el dispositivo está en funcionamiento, la dirección del campo magnético es sustancialmente perpendicular a la superficie de la piel, particularmente dentro de la distancia y en la ubicación de los electrodos, y sustancialmente perpendicular a la dirección deseada de desplazamiento del fluido desde la dermis a la superficie de la piel. Por lo tanto, el fluido que transporta corriente en el campo magnético experimenta una fuerza de Lorentz hacia la superficie de la piel. Esta fuerza sirve para dirigir FI fuera de la piel. La fuerza de activación ejercida en el fluido se describe mediante la ecuación  $F = J \times B$ ; en la que F, J, y B son la fuerza, densidad de corriente, y vectores de campo magnético respectivamente, y x indica un producto cruzado. Partiendo de esta ecuación, los vectores de la fuerza de Lorentz, la corriente eléctrica y el campo magnético son perpendiculares entre sí. Asimismo, la distribución de fuerza se define por la distribución de la corriente eléctrica y el campo magnético. La distribución de fuerza de Lorentz en el fluido portador de corriente permite la activación direccional del FI fuera de la piel a lo largo de toda la trayectoria de la corriente, es decir, a lo largo de la distancia entre los electrodos. El desplazamiento del fluido en la dirección de la fuerza de Lorentz se indica con flechas blancas grandes. El FI que contiene analitos relevantes, tales como glucosa, mostrados como puntos negros en la figura, también se extrae a lo largo de la distancia entre los electrodos y no solo bajo el electrodo negativo, en el que también la electroforesis (flechas negras pequeñas) favorece el movimiento de fluido hacia la interfaz electrodo-piel.

- 50 Un dispositivo ejemplar de acuerdo con la presente invención se muestra en la Figura 2. En consecuencia, un dispositivo 100 para tomar muestras de FI que comprende uno o más analitos desde la dermis 101a hasta la superficie de la piel 101b comprende

- un primer electrodo y un segundo electrodo adaptados para colocarse adyacentes a la superficie de la piel, el primer electrodo separado del segundo electrodo por una distancia 103,
- una fuente de energía 104 adaptada para inducir una corriente eléctrica a través del primer electrodo, el fluido intersticial y el segundo electrodo, y
- 55 - un imán 105 adaptado para inducir un campo magnético al fluido intersticial, en el que la dirección del campo

magnético producido por el imán y la dirección de la corriente eléctrica producida por la fuente de energía es tal que la fuerza de Lorentz se adapta para conducir el fluido intersticial desde la dermis sustancialmente hacia la superficie de la piel a lo largo de toda la trayectoria actual, en particular dentro de la distancia y el electrodo (-).

5 Cuando el dispositivo está en funcionamiento, la corriente eléctrica fluye sustancialmente en tres direcciones diferentes como describe la flecha punteada en la Figura 2: inicialmente desde el primer electrodo hacia la piel, en particular hacia la dermis que comprende el FI, luego dentro de la distancia entre los electrodos, sustancialmente paralelo a la superficie de la piel, y finalmente desde la dermis hacia el segundo electrodo (es decir, el electrodo (-)), es decir, en las direcciones y, x y z, respectivamente del sistema de coordenadas 199 de la Figura 2. En consecuencia, la corriente eléctrica contribuye a dirigir un determinado volumen de FI hacia el segundo electrodo.

10 Para producir una fuerza de Lorentz en el FI portador de corriente en la piel hacia la superficie de la piel, el imán debe producir un campo magnético que se encuentra sustancialmente en la dirección z del sistema de coordenadas 199. En consecuencia, el efecto MHD producido por el campo magnético y la corriente eléctrica dirige la FI que comprende el uno o más analitos desde la dermis sustancialmente hacia la superficie de la piel dentro de la distancia y bajo el electrodo (-) 102b. En consecuencia, la dirección del flujo del FI está sustancialmente en la dirección y del sistema de  
15 coordenadas 199.

De acuerdo con una realización ejemplar, el primer electrodo y el segundo electrodo es un electrodo de cloruro de plata-plata (Ag-AgCl) para evitar la electrólisis del agua y desviaciones del pH. Sin embargo, también son adecuados otros materiales inertes y no ferromagnéticos. Otros materiales ejemplares son carbono, oro y platino.

20 Los electrodos pueden revestirse de diferentes materiales, por ejemplo, enzimas y catalizadores tales como glucosa oxidasa, deshidrogenasa y azul de Prusia. Asimismo, se pueden utilizar diferentes materiales o una combinación de materiales como interfaz entre los electrodos y la piel, por ejemplo, para reducir la impedancia eléctrica, proteger el revestimiento del electrodo y facilitar el análisis de las muestras de FI extraídas. Materiales adecuados para este fin incluyen membranas biocompatibles (es decir, permeables o semipermeables) hechas de celulosa regenerada, silicona y tejido de monofilamento de poliamida.

25 La interfaz sirve para mantener una baja impedancia eléctrica entre los electrodos y la piel, para facilitar el transporte de analitos hacia el dispositivo, para preservar las condiciones electroquímicas (por ejemplo, pH) y la actividad de la enzima. En una realización, la interfaz de la piel del electrodo es preferentemente un gel o hidrogel. En otra realización preferida, la interfaz de la piel del electrodo es una membrana que es permeable o semipermeable, eléctricamente conductora e hipoalérgica. Materiales ejemplares adecuados para este fin incluyen membranas biocompatibles (es decir, permeables o semipermeables) hechas de celulosa regenerada, silicona y tejido de monofilamento de poliamida.  
30 Estas membranas se pueden tratar con agentes que funcionan como humectantes (es decir, glicerol, gel de agarosa y solución salina tamponada con fosfato) para ayudar a mantener la estructura de pose deseada y aumentar su conductividad eléctrica. Las membranas también se pueden cargar con agentes, tales como corticosteroides y otros medicamentos, para prevenir o reducir posibles reacciones cutáneas inducidas por el procedimiento de extracción.

35 De acuerdo con la realización ejemplar mostrada en la Figura 2, el primer electrodo 102a actúa como un electrodo positivo y el segundo electrodo 102b actúa como un electrodo negativo. Debe entenderse que la polaridad de los electrodos puede invertirse y que son posibles otras configuraciones. Preferentemente, el primer electrodo y el segundo electrodo son sustancialmente paralelos entre sí. El dispositivo puede incluir una pluralidad de primeros electrodos y una pluralidad de segundos electrodos. Los electrodos pueden ser iguales o diferentes.

40 El primer electrodo y el segundo electrodo comprenden una superficie de contacto. Las superficies de contacto se muestran en la Figura 2 con los números de referencia 106a y 106b para el primer electrodo y el segundo electrodo, respectivamente. De acuerdo con una realización ejemplar, la superficie de contacto de los electrodos es plana y circular, por ejemplo, en forma de disco, rectangular, elíptica o piramidal. De acuerdo con otra realización, la superficie de contacto se adapta a la forma de la superficie de la piel. Por ejemplo, si la piel está en un dedo o en la muñeca, la  
45 superficie de contacto puede ser sustancialmente curvada para permitir un máximo contacto mecánico y eléctrico con la piel. La superficie de contacto puede comprender protuberancias y/o salientes para facilitar la máxima adherencia a la superficie de la piel.

El área de la superficie de contacto de cada electrodo está preferentemente entre 0,01 cm<sup>2</sup> y 9 cm<sup>2</sup>, y más preferentemente entre 0,15 cm<sup>2</sup> y 1 cm<sup>2</sup>. La distancia entre el primer electrodo y el segundo electrodo está  
50 preferentemente entre 1 mm y 5 cm, y más preferentemente entre 5 mm y 3 cm. De acuerdo con una realización ejemplar, la distancia es 1 cm.

De acuerdo con una realización, la forma de la superficie de contacto de los electrodos es elíptica, y el eje mayor de la elipsis es mucho más grande que el eje menor. Esto permite establecer una mayor densidad de corriente a través de la dermis sin aumentar la densidad de corriente en la interfaz electrodo-piel. En la Figura 3 se muestran formas de  
55 electrodos ejemplares. Esta figura muestra cinco casos que ilustran diferentes configuraciones de electrodos (primer electrodo a la izquierda y segundo electrodo a la derecha). La densidad de corriente a través de la diana, tal como la piel, puede ser diferente en todos los casos, aunque el área de contacto de los electrodos sea la misma. La forma del electrodo puede alterar la distribución de corriente eléctrica en la piel y, por tanto, la densidad de corriente local para

aumentar la fuerza de Lorentz y la velocidad de extracción de FI. Por esta razón, son preferibles las formas de electrodos elípticas ilustradas en el caso 3.

La fuente de energía 104 puede ser una fuente de energía de corriente continua (CC) y/o una fuente de energía de corriente alterna (CA) que limite y regule la energía, es decir, la intensidad de la corriente eléctrica y/o la tensión suministrada a través de los electrodos. De acuerdo con una realización ejemplar, la fuente de energía es una fuente de corriente flotante que proporciona medios para establecer una corriente eléctrica directa preferentemente en el rango de 10  $\mu\text{A}$  a 10 mA, y más preferentemente en el rango de 0,1 mA a 1 mA. La densidad de corriente en el electrodo-diana, tal como la interfaz de la piel está preferentemente entre 1  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$  y 10  $\text{mA}/\text{cm}^2$ , y más preferentemente entre 0,1  $\text{mA}/\text{cm}^2$  y 1  $\text{mA}/\text{cm}^2$ . La tensión proporcionada por la fuente de corriente preferible es entre 1 y 100 V.

En una realización en particular, la corriente eléctrica establecida por la fuente de corriente flotante exhibe una forma de onda unipolar (unidireccional) o bipolar (por ejemplo, bidireccional o alterna). La frecuencia de la señal eléctrica está preferentemente entre 0,1 Hz y 100 kHz, y más preferentemente entre 10 Hz y 10 kHz. La señal eléctrica puede modularse en amplitud y/o frecuencia, y puede tener diferentes formas de onda, por ejemplo, sinusoidal, cuadrada, pulsada (por ejemplo, rectangular), triangular, y en diente de sierra. Asimismo, la señal puede modularse por ráfagas y/o ciclos de trabajo.

El imán 105 puede ser un imán permanente o un electroimán. La intensidad del campo magnético en la superficie del imán está preferentemente entre 0,01 mT y 2 T, y más preferentemente entre 0,1 mT y 500 mT. La distancia entre el imán y los electrodos es preferentemente inferior a 5 cm, más preferentemente inferior a 3 cm, y más preferentemente inferior a 1 cm. De acuerdo con una realización ejemplar, el campo magnético se proporciona mediante un imán de neodimio situado a 0,5 cm de distancia de la superficie de la piel cuando el dispositivo está en su posición operativa. Asimismo, cuando el dispositivo está en su posición operativa, la dirección del campo magnético es sustancialmente perpendicular a la superficie de la piel dentro de la distancia y sustancialmente perpendicular a la dirección deseada de desplazamiento del fluido desde la dermis a la superficie de la piel. En consecuencia, el FI dérmico se dirige hacia la superficie de la piel.

De acuerdo con otra realización, el dispositivo comprende una pluralidad de imanes. De acuerdo con una realización ejemplar, el campo magnético se proporciona mediante una matriz de imanes o electroimanes. Una matriz ejemplar es una matriz Halbach 211 que se muestra en la Figura 4. Dos de los imanes se muestran con los números de referencia 205a y 205b. Los campos magnéticos superpuestos de los imanes en la matriz se combinan para producir un campo magnético resultante que actúa en una dirección marcada con la letra B. Los electrodos (no mostrados) se colocan dentro de la matriz de manera que el campo eléctrico E sea como se muestra en el sistema de coordenadas 299. En consecuencia, la dirección de extracción de FI puede adaptarse para orientarse hacia la superficie de la piel.

El uso de matrices de imanes permite modular (es decir, aumentar, disminuir o anular) el campo magnético de manera direccional o local. Por ejemplo, se puede usar una matriz de Halbach circular que consiste en un cilindro compuesto de imanes de neodimio para producir un campo magnético intenso localizado dentro del cilindro. Además, la matriz de imanes se puede colocar envolviendo el electrodo y el sitio de extracción, por ejemplo, en un anillo o pulsera, en el que los electrodos se dispongan dentro del cilindro. Esto permite tener un campo magnético fuerte en el sitio de extracción manteniendo al mismo tiempo un campo magnético débil en otro lugar.

De acuerdo con una realización, el dispositivo comprende medios 107 adaptados para almacenar (por ejemplo, recoger) y/o medios 108 adaptados para analizar el FI que comprende uno o más analitos extraídos de la piel. De acuerdo con una realización ejemplar, los medios de almacenamiento comprenden uno o más capilares situados dentro de la distancia 103. El uno o más capilares son preferentemente coaxiales con los electrodos, y un extremo de los capilares se sitúa de manera que el FI extraído de la piel avanza al interior del uno o más capilares. De acuerdo con una realización particular, los medios adaptados para almacenar el fluido, tales como el uno o más capilares o un depósito, también actúan como medios adaptados para transferir el fluido a medios 108 adaptados para analizar el uno o más analitos. Como alternativa, los medios 108 se adaptan para registrar una o más señales obtenidas del uno o más analitos y para enviar la una o más señales a medios adaptados para analizarlas. De acuerdo con una realización ejemplar, los medios 107 y/o 108 comprenden medio tal como gel o líquido que comprende glucosa oxidasa adaptada para formar peróxido de hidrógeno, cuya concentración se determina electroquímica y/u ópticamente. Los medios 107 y 108 están situados preferentemente dentro de la distancia y/o bajo uno o más electrodos. De acuerdo con otra realización, el dispositivo comprende medios para almacenar y analizar fluido intersticial. De acuerdo con otra realización más, los medios de análisis están separados del dispositivo.

De acuerdo con una realización ejemplar, el dispositivo comprende un bastidor 109 adaptado para colocar los electrodos, la fuente de energía, y el imán, y cualquier otro medio del dispositivo, tal como los medios de almacenamiento de energía (tales como una batería), los medios de almacenamiento de FI y los medios de análisis de FI. La superficie de contacto del primer electrodo, la superficie de contacto del segundo electrodo, y preferentemente también los medios adaptados para almacenar y/o analizar el uno o más analitos están en la superficie del bastidor adaptado para estar en contacto directo o indirecto con la superficie de la piel.

De acuerdo con otra realización, el bastidor del dispositivo es de tamaño de bolsillo.

De acuerdo con una realización ejemplar, el dispositivo MHD de la presente invención se combina con otros enfoques, como sonoporación, laserporación, electroporación y presión hidráulica, para aumentar la permeabilidad de la piel. Los diferentes enfoques de mejora de permeabilidad se pueden utilizar para interrumpir las propiedades mecánicas de la capa superior de la piel (por ejemplo, el estrato córneo) de forma temporal o permanente. Esto puede facilitar la extracción de FI. Por ejemplo, se puede aplicar sonoporación antes o durante la extracción de FI con el dispositivo de la presente invención (por ejemplo, de forma constante o recurrente). En consecuencia, el dispositivo de la presente invención puede comprender uno o más medios 110 seleccionados de medios generadores de ultrasonidos, medios de generación de luz láser, medios generadores de electroporación, medios generadores de presión hidráulica.

Otro dispositivo 300 no limitativo ejemplar de acuerdo con la presente invención se muestra en la Figura 5. El bastidor del dispositivo tiene forma de pulsera 309. El dispositivo mostrado aquí comprende un primer electrodo 302a y un segundo electrodo 302b adaptados para colocarse adyacentes a la superficie de la piel. El primer electrodo y el segundo electrodo están separados por una distancia 303. El dispositivo también comprende una fuente de energía 304 adaptada para inducir una corriente eléctrica a través del primer electrodo, el fluido intersticial y el segundo electrodo cuando el dispositivo está en su posición operativa. El dispositivo también comprende un imán 305 adaptado para inducir un campo magnético al FI. La dirección del campo magnético y la dirección de la corriente eléctrica es tal que la fuerza de Lorentz se adapta para impulsar el FI desde la dermis sustancialmente hacia la superficie de la piel. El campo magnético también puede producirse mediante una pluralidad de imanes, tales como una matriz de imanes como se muestra en la Figura 4.

Con el fin de producir fuerza de Lorentz en el FI portador de corriente en la piel dentro de la distancia y bajo el electrodo negativo hacia la superficie de la piel, el imán 305 debe producir un campo magnético que esté sustancialmente en la dirección z del sistema de coordenadas 399. En consecuencia, el efecto MHD generado por el campo magnético producido por el imán 305 o la pluralidad de imanes y la corriente eléctrica establecida por la fuente de energía 304 dirige el FI que comprende el uno o más analitos desde la dermis sustancialmente hacia la superficie de la piel. En consecuencia, la dirección del flujo del FI está sustancialmente en la dirección y del sistema de coordenadas 399. La localización de la fuente de energía y el imán en la Figura 5 solo son ilustrativos.

Las ventajas de esta realización son que la pulsera puede ofrecer medios para colocar el primer electrodo y el segundo electrodo en contacto con la piel, por ejemplo, mediante el uso de materiales adhesivos, fuerza neumática y/o presión mecánica. De acuerdo con la realización mostrada en la figura, se dispone un imán permanente en la pulsera cerca del sitio diana de extracción de fluido intersticial, para que el campo magnético sea sustancialmente perpendicular a la superficie de la piel dentro de la distancia y sustancialmente perpendicular a la dirección del fluido desde la dermis a la superficie de la piel. Para lograr esto, la pulsera puede tener piezas móviles tales como un soporte de imán retráctil. Asimismo, la pulsera puede ofrecer medios para recoger, transportar, almacenar y/o analizar la muestra de fluido intersticial (no mostrada en la Figura 5). Asimismo, la pulsera puede estar provista de una interfaz de usuario electrónica o electromecánica que comprenda, por ejemplo, una pantalla 310, tal como una pantalla táctil, pulsadores, e indicadores mecánicos, visuales y/o auditivos (por ejemplo, diodos emisores de luz, altavoces y alarmas vibratorias). Asimismo, la pulsera puede tener medios para almacenar datos tales como un circuito electrónico y medios para enviar datos, preferentemente por vía inalámbrica, a otro dispositivo electrónico tal como un teléfono móvil, una tablet, un ordenador o una bomba de insulina. Asimismo, el dispositivo puede tener medios para conectarse a Internet. Un circuito electrónico en la pulsera también puede servir para controlar la corriente eléctrica y/o tensión aplicada a la piel para evaluar el contacto eléctrico de la piel del electrodo. La energía requerida para el funcionamiento del circuito electrónico puede proporcionarse, por ejemplo, mediante una batería recargable adaptada en la pulsera. En una realización particular de la invención, la pulsera abarca uno o más capilares hechos de materiales orgánicos o inorgánicos (por ejemplo, polifluorocarbono, polietileno, cloruro de polivinilo y vidrio de borosilicato) para recoger la muestra de líquido intersticial. La punta de los capilares se dispone cerca de, o en contacto con, el sitio de extracción. Por ejemplo, pueden disponerse en el hueco del electrodo y/o integrarse en el primer electrodo y/o en el segundo electrodo. Otros elementos adecuados para recoger las muestras de FI extraídas o compuestos en las muestras de FI incluyen materiales cargados eléctrica y/o magnéticamente, materiales hidrófobos y/o hidrófilos, y materiales absorbentes. En otra realización particular de la invención, los electrodos se revisten con una sustancia o mezcla que reacciona (por ejemplo, química o físicamente) o que se une a uno o más componentes de la muestra de FI. Revestimientos de electrodos ejemplares incluyen geles, tales como hidrogeles y geles poliméricos, en los que los geles pueden cargarse adicionalmente con reactivos tales como enzimas, por ejemplo, glucosa oxidasa. El revestimiento del electrodo puede servir para recoger la muestra de fluido intersticial o componentes particulares de la muestra y permitir un análisis de la muestra adicional, por ejemplo, para medir el contenido de glucosa, ácido láctico u otros compuestos en la muestra de FI aplicando tecnologías actuales o tecnologías desarrolladas en el futuro. Asimismo, en humanos, la presente invención también se puede implementar en diferentes partes del cuerpo, incluyendo (pero sin limitación) la cabeza, lóbulo de oreja, ojos, cuello, nariz, boca, pecho, abdomen, brazos, antebrazos, piernas, dedos (por ejemplo, como en un anillo), pies, y dedos de los pies. Asimismo, la invención se puede utilizar en cualquier organismo biológico vivo o muerto, incluyendo, sin limitación, seres humanos y animales (por ejemplo, en los oídos, patas, o en la cola de perros o ratas).

El dispositivo de la presente invención es adecuado para tomar muestras de uno o más analitos que pueden retirarse de la piel utilizando el fenómeno MHD. Analitos no limitativos ejemplares comprenden aminoácidos, azúcares, ácidos grasos, coenzimas, hormonas, neurotransmisores, ácido láctico, y medicamentos. Un analito particular es la glucosa. Otro analito particular es el ácido láctico.

**Ejemplos****Ejemplo 1**

La eficacia del dispositivo de acuerdo con la presente invención para extraer FI dérmico se comparó con la electroforesis. Se trataron muestras de piel porcina abdominal postmortem (3 cm x 3 cm) diseccionadas de tejido adyacente con 1) el dispositivo de acuerdo con la presente invención y 2) el dispositivo de acuerdo con la presente invención pero omitiendo el campo magnético. En consecuencia, en el experimento 1) y el experimento 2) la toma de muestras se realizó por MHD y electroforesis, respectivamente.

Los dos experimentos se llevaron a cabo simultáneamente y aplicando la misma parametrización y configuración de electrodo. En cada caso, el primer electrodo y el segundo electrodo estaban hechos de grafito. La superficie de contacto de todos los electrodos era plana y redonda (diámetro = 7 mm). Se usó una única fuente de corriente para establecer una corriente eléctrica directa de 0,4 mA en serie en los dos tratamientos. La densidad de corriente estimada en la interfaz de la piel del electrodo fue de 1 mA / cm<sup>2</sup>. La separación entre el primer electrodo y el segundo electrodo en ambos experimentos fue de 1 cm. Para el dispositivo de acuerdo con la presente invención exclusivamente, un imán de neodimio permanente con un campo magnético de 0,8 T en su superficie se dispuso a una distancia de 1 cm del lugar de extracción. El imán se dispuso de tal manera que el campo magnético se estableció en una dirección sustancialmente perpendicular a la superficie de la piel dentro de la distancia y sustancialmente perpendicular a la dirección deseada de desplazamiento del fluido desde la dermis a la superficie de la piel. En consecuencia, se generó una fuerza de Lorentz hacia la superficie de la piel en el fluido portador de corriente en la piel. Un tiempo de exposición al tratamiento de 1 hora reveló una clara diferencia en el volumen de FI dérmico extraído por los dos procedimientos. Como se observa en la Figura 6, el fluido extraído con el dispositivo de acuerdo con la presente invención forma una gota (marcada con una flecha en la Figura 6, a la izquierda) que puede verse a simple vista y cuyo volumen es sustancialmente mayor que el volumen de fluido extraído por electroforesis, que no es suficientemente grande para distinguirse a simple vista. Teniendo en cuenta que el fluido extraído está sujeto a evaporación, la acumulación de fluido observado en la muestra tratada con el dispositivo de acuerdo con la presente invención es un potente indicador de que este procedimiento es mucho más rápido que la electroforesis.

**Ejemplo 2**

La concentración de glucosa en fluido intestinal y sangre se midió utilizando un dispositivo de acuerdo con la presente invención y utilizando un instrumento de pinchazo en el dedo convencional en un grupo de humanos adultos sanos (n = 11).

Para cada medición, se obtuvieron simultáneamente muestras emparejadas de fluido intersticial y sangre utilizando el dispositivo de acuerdo con la presente invención o el instrumento de pinchazo en el dedo convencional (CareSensTMN; modelo GM505PAD, i-SENSm inc, Seúl, Corea), respectivamente. La concentración de glucosa en las muestras de fluido intersticial se midió utilizando un kit de ensayo comercial (AB65333, Abcam Cambridge, Reino Unido). Los resultados mostraron una relación directa entre la concentración de glucosa en las muestras de fluido intersticial y sangre. Los resultados confirman que la concentración de glucosa en las muestras extraídas con un dispositivo de acuerdo con la presente invención se puede usar para estimar la glucosa en sangre. Asimismo, el procedimiento de extracción no indujo dolor, reacciones cutáneas, ni alteraciones evidentes de la muestra.

La concentración de glucosa en el fluido intersticial está relacionada con la concentración de glucosa en sangre. En una realización preferida, una vez medida la concentración de glucosa en la muestra de fluido intersticial, se puede usar un algoritmo matemático o un modelo matemático para estimar el nivel correspondiente de glucosa en sangre. Este algoritmo matemático puede consistir en operaciones aritméticas, funciones estadísticas e incluso algoritmos de inteligencia artificial.

Los ejemplos específicos proporcionados en la descripción facilitada anteriormente no deberán interpretarse como limitativos del ámbito y/o la aplicabilidad de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (100, 300) para tomar muestras de fluido intersticial que comprende uno o más analitos desde la dermis (101a) hasta la superficie de la piel (101b), comprendiendo el dispositivo
  - 5 - un primer electrodo (102a, 302a) y un segundo electrodo (102a, 302b) adaptados para colocarse adyacentes a la superficie de la piel, el primer electrodo separado del segundo electrodo por una distancia (103, 303),
  - una fuente de energía (104, 304) adaptada para inducir una corriente eléctrica a través del primer electrodo, el fluido intersticial y el segundo electrodo, **caracterizado porque** el dispositivo comprende además
  - 10 - uno o más imanes (105, 205a, b, 305) adaptados para inducir el campo magnético al fluido intersticial, **y porque** la dirección del campo magnético producido por el uno o más imanes, y la dirección de la corriente eléctrica producida por la fuente de energía se adaptan para ser de tal manera que la fuerza de Lorentz producida por el campo magnético y la corriente eléctrica se adapte para dirigir el líquido intersticial desde la dermis sustancialmente hacia la superficie de la piel.
2. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el campo magnético se adapta para estar sustancialmente en la dirección z, el campo eléctrico se adapta para estar sustancialmente en la dirección x, y la superficie de la piel se adapta para ser sustancialmente perpendicular a la dirección y del sistema de coordenadas (199, 399), dentro de la distancia, el primer electrodo y el segundo electrodo, cuando el dispositivo está en su posición operativa.
3. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende un bastidor (109, 309) adaptado para colocar el primer electrodo, el segundo electrodo, la fuente de energía y el uno o más imanes.
4. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el primer electrodo y el segundo electrodo se adaptan para ser sustancialmente perpendiculares a la superficie de la piel cuando el dispositivo está en su posición operativa.
5. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la distancia es de 1 mm - 5 cm, preferentemente 5 mm - 3 cm.
6. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el dispositivo comprende medios (107) adaptados para recoger y/o almacenar el uno o más analitos muestreados de la dermis.
7. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el dispositivo comprende medios (108) adaptados para analizar el uno o más analitos.
8. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la superficie de contacto (106a) del primer electrodo y/o la superficie de contacto (106b) del segundo electrodo es elíptica.
9. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la superficie de contacto (106a) del primer electrodo y/o la superficie de contacto (106b) del segundo electrodo comprende protuberancias y/o salientes.
10. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el bastidor tiene forma de pulsera, anillo.
11. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el bastidor tiene forma de pulsera, y la pulsera comprende uno o más de: interfaz de usuario, medios adaptados para almacenar datos, medios adaptados para enviar y recibir datos, medios adaptados para proporcionar energía a la fuente de energía.
12. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende medios (110) seleccionados de uno o más de: medios generadores de ultrasonidos, medios de generación de luz láser, medios generadores de electroporación, y medios generadores de presión hidráulica.
13. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3, 10 u 11, en el que el bastidor comprende material adhesivo adaptado para colocarse en contacto con la piel.
14. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que el primer electrodo y/o el segundo electrodo están revestidos de una o más enzimas y/o uno o más catalizadores.
15. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que el dispositivo comprende una membrana y/o material eléctricamente conductor adaptado para colocarse entre el primer electrodo y la piel, y entre el segundo electrodo y la piel.

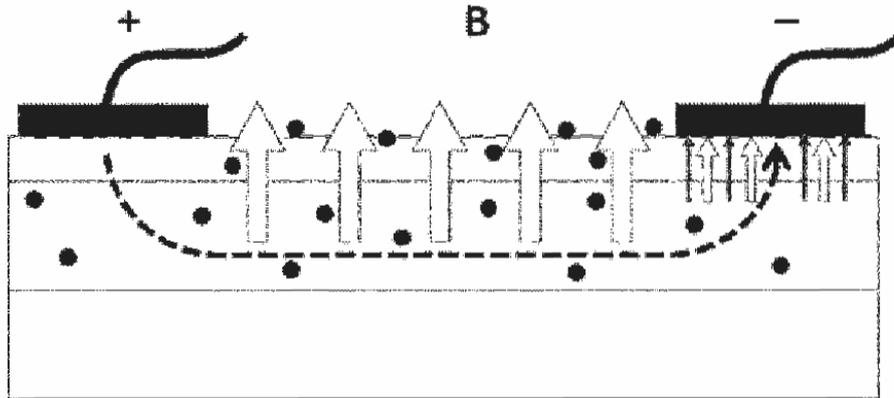


Figura 1

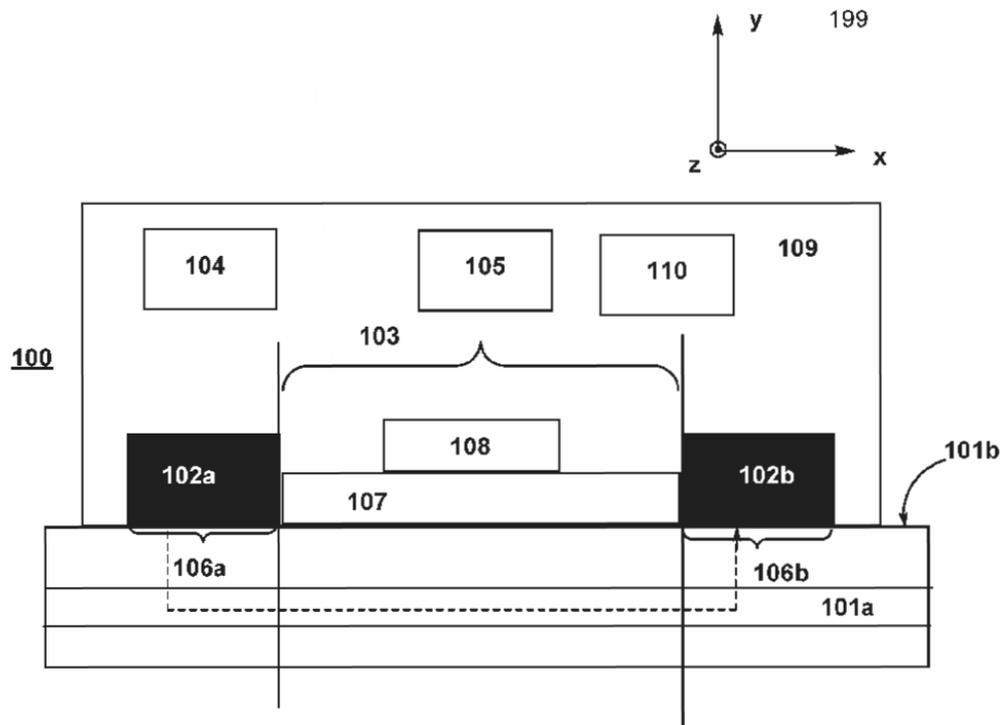


Figura 2

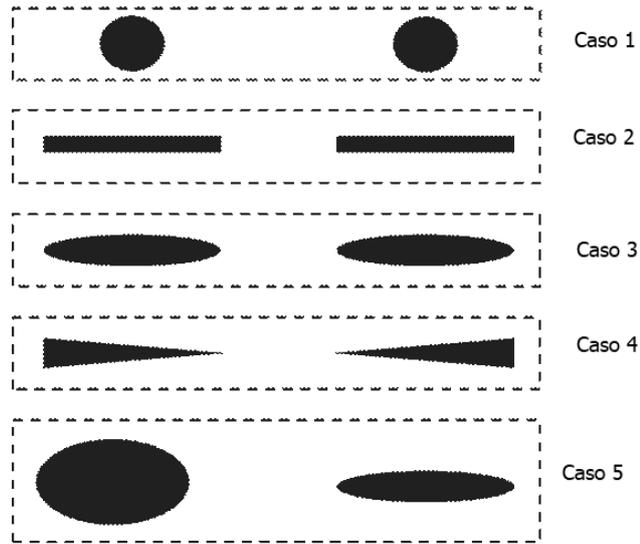


Figura 3

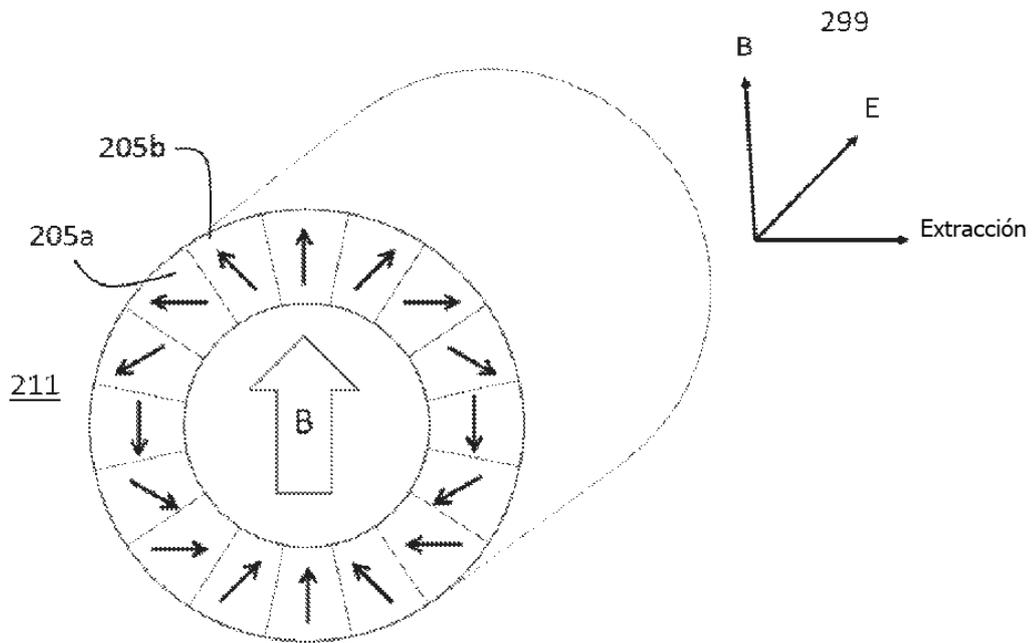


Figura 4

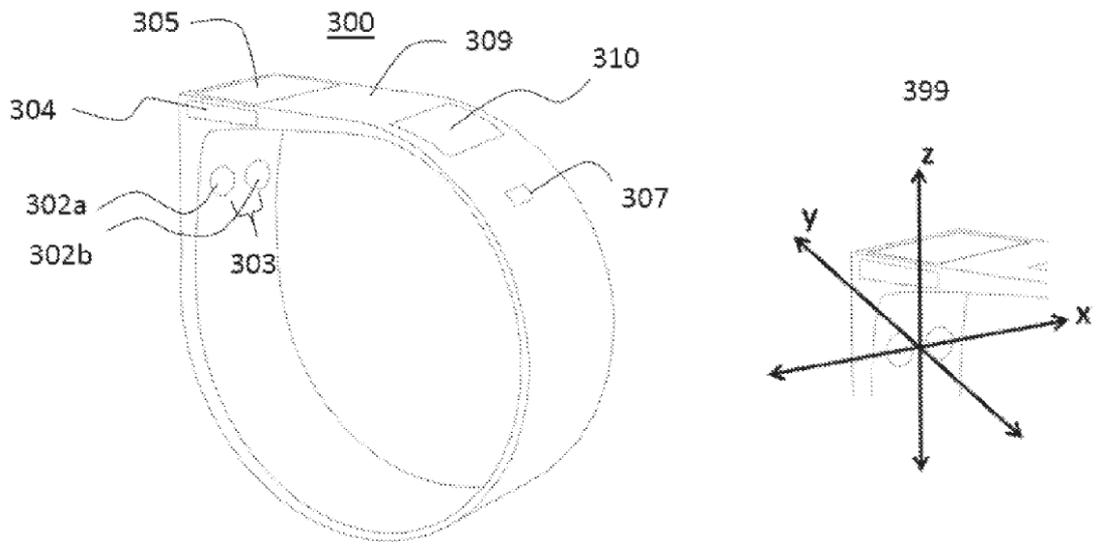


Figura 5

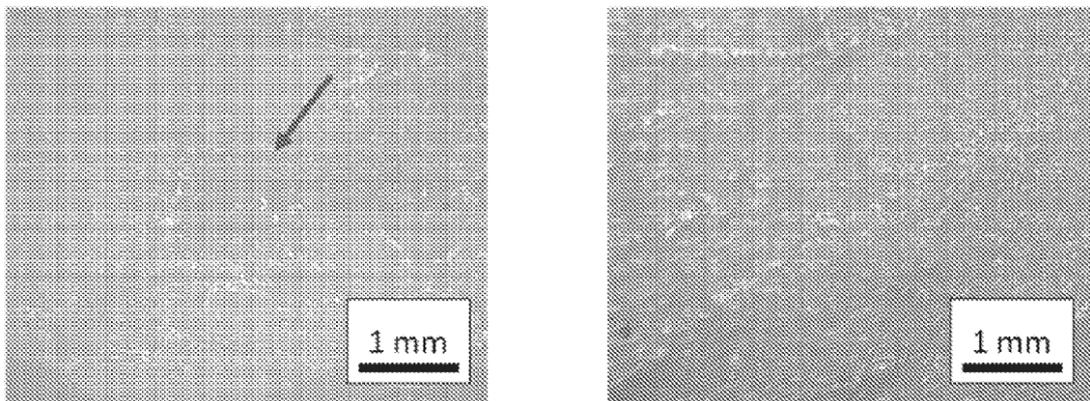


Figura 6