

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

① Número de publicación: **2 250 007**

② Número de solicitud: 200402373

⑤ Int. Cl.:
A61M 5/00 (2006.01)
A61J 1/05 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **30.09.2004**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2006**

Fecha de la concesión: **27.04.2007**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **16.05.2007**

⑯ Fecha de publicación del folleto de la patente:
16.05.2007

⑰ Titular/es: **Universidad de Sevilla
Pabellón de Brasil
Paseo de las Delicias, s/n
41012 Sevilla, ES**

⑱ Inventor/es: **Quero Reboul, José Manuel;
García Ortega, Juan y
Aracil Fernández, Carmen**

⑳ Agente: **No consta**

⑳ Título: **Microsistema para la extracción e inyección controlada de fluido de un solo uso.**

㉑ Resumen:

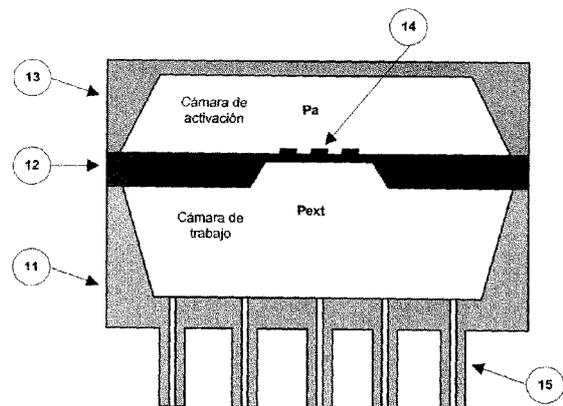
Microsistema para la extracción e inyección controlada de fluido de un solo uso.

El objeto de la presente invención es un microsistema diseñado para la extracción e inyección de fluido de manera controlada y de un solo uso que consta de una cámara de trabajo abierta al exterior mediante unas microagujas y una cámara de activación que contiene un gas con una diferencia de presión relativa a la presión exterior. Dependiendo de si el microsistema se utiliza para succionar o inyectar fluido, la presión de la cámara de activación será menor o mayor que la presión exterior. Estas cámaras están separadas por una membrana que es destruida para la activación del dispositivo haciendo pasar corriente por una resistencia situada en la membrana consiguiendo debilitar el material de manera que la diferencia de presiones rompa la membrana.

El control de la activación del microsistema permite activar el dispositivo en cualquier momento, independientemente de cuando se haya realizado su instalación. El proceso de extracción o inyección se realiza de forma irreversible, permitiendo simplificar el diseño y abaratar costes de fabricación. Como consecuencia de esto, el dispositivo será de un solo uso. Se puede conseguir un funcionamiento continuo, agrupando una cierta cantidad de estos dispositivos en una matriz y activándolos secuencialmente.

Una de las aplicaciones de este dispositivo sería la medida de concentración de glucosa en líquido intersticial así

como la inyección de insulina, ambas de forma controlada, continua e indolora. De igual forma, se podría usar para la medida de cualquier otra sustancia química disuelta en el líquido intersticial así como el suministro de cualquier otro tipo de droga.



ES 2 250 007 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Microsistema para la extracción e inyección controlada de fluido de un solo uso.

Objeto de la invención

El objeto de la presente invención es un microsistema diseñado para la extracción e inyección de fluido de manera controlada y de un solo uso que consta de una cámara de trabajo abierta al exterior mediante unas microagujas y una cámara de activación que contiene un gas con una diferencia de presión relativa a la presión exterior. Dependiendo de si el microsistema se utiliza para succionar o inyectar fluido, la presión de la cámara de activación será menor o mayor que la presión exterior. Estas cámaras están separadas por una membrana que es destruida para la activación del dispositivo haciendo pasar corriente por una resistencia situada en la membrana consiguiendo debilitar el material de manera que la diferencia de presiones rompa la membrana.

El control de la activación del microsistema permite activar el dispositivo en cualquier momento, independientemente de cuando se haya realizado su instalación. El proceso de extracción o inyección se realiza de forma irreversible, permitiendo simplificar el diseño y abaratar costes de fabricación. Como consecuencia de esto, el dispositivo será de un solo uso. Se puede conseguir un funcionamiento continuo, agrupando una cierta cantidad de estos dispositivos en una matriz y activándolos secuencialmente.

Una de las aplicaciones de este dispositivo sería la medida de concentración de glucosa en líquido intersticial así como la inyección de insulina, ambas de forma controlada, continua e indolora. De igual forma, se podría usar para la medida de cualquier otra sustancia química disuelta en el líquido intersticial así como el suministro de cualquier otro tipo de droga.

Estado de la técnica

En la medicina actual, el control de la medida de la concentración de sustancias químicas en sangre es fundamental para aumentar la calidad de vida de los pacientes. Por ejemplo, el control de la medida de glucosa previene las complicaciones futuras debidas a la diabetes. Esta medida debe ser indolora para interferir lo menos posible en la vida del paciente. También es importante realizar esta medida de forma continua, con objeto de controlar en todo momento el nivel de glucosa, y poder corregir de forma anticipada una crisis glucémica introduciendo insulina de forma controlada.

Hasta ahora, esta labor viene haciéndola el paciente de forma manual. Varias veces al día se extrae una gota de sangre mediante un dispositivo que, de forma dolorosa perfora la piel. La medida de glucosa se realiza aplicando esta gota sobre una tira reactiva, que da lugar a una señal eléctrica o colorimétrica que indica su concentración. Ejemplos de este método son las patentes EP0078636, EP127958, US5288636.

En la actualidad están apareciendo otras soluciones que intentan mejorar la técnica de medida. Para realizar la extracción de fluido de manera indolora se encuentran soluciones como por ejemplo la que se presenta en la patente EP1174078, que desarrolla un microsistema en forma de parche. Este dispositivo está compuesto por un depósito comunicado con el exterior a través de una matriz de microagujas. La extracción de líquido se realiza mediante tensión superficial y por tanto, sin control alguno.

Otras soluciones van encaminadas a conseguir una medida continua, y en la actualidad se encuentran técnicas como la microdiálisis (US6706009). En esta patente se utiliza una aguja de pequeñas dimensiones y doble conducto. Mediante uno de los conductos se inyecta líquido dentro de la piel. El líquido es recogido de forma simultánea por el otro conducto, llevando en disolución la sustancia química a analizar. Este tipo de técnicas invasivas suele ser dolorosa y conlleva un cierto grado de incomodidad para el paciente.

Una alternativa a la utilización de agujas es la microporación de la piel. En la patente US6142939 se utiliza esta técnica para abrir poros en la piel de forma indolora mediante un láser. La extracción de fluido intersticial se realiza posteriormente mediante la utilización de otro dispositivo auxiliar que contiene una cámara de vacío y que es colocada encima de las perforaciones. Ambos dispositivos son de dimensiones macroscópicas y requieren de la intervención del paciente para su funcionamiento, pudiéndose equiparar su uso al de las tiras reactivas mencionadas anteriormente.

De la misma manera, el problema de introducir drogas y medicamentos a través de la piel debe realizarse de forma indolora y controlada, e idealmente de forma continua. La patente US6589202 desarrolla un dispositivo dispensador de dosis de medicamento que es accionado de forma manual. El dispositivo contiene una serie de dispensadores formados por un pequeño depósito y una matriz de microagujas. Cuando el paciente acciona el mecanismo, el líquido del depósito es inyectado en la piel a través de las microagujas y gracias a la presión ejercida por el propio paciente. Este dispositivo es de uso manual y de grandes dimensiones.

La patente US6132755 desarrolla un microsistema parecido al de la patente EP1174078, pero incluye además un sistema más complejo de inyección de líquidos a través de las microagujas. Este sistema está basado en la acción de un pistón sobre el líquido que se quiere inyectar. El pistón es accionado a su vez mediante un gas a presión. La fabricación de este dispositivo es complicada y hará que su coste se incremente debido a su gran complejidad.

De todo lo anteriormente expuesto se deduce que es necesario el desarrollo de un dispositivo que realice la medida de la concentración de glucosa y posterior inyección de insulina si fuese necesario. Se presenta en esta patente un dispositivo que puede realizar estas funciones de manera indolora, continua y de forma controlada.

Para optimizar la fabricación de nuestro dispositivo, ya sea en la reducción de tamaño y coste como en la integración con otras tecnologías se incorporan elementos simples como la válvula de un solo uso. Otras válvulas irreversibles del mercado son US5368704, US6527003 o Miniature one-shot valve (L.J.Guérin).

Descripción de las figuras

Figura 1.- Diseño del microsistema objeto de la invención, que consta de:

11. Módulo que contiene una cámara de trabajo con presión exterior y microagujas huecas (15).
12. Módulo que contiene la membrana separadora y una resistencia calentadora.

13. Módulo que contiene la cámara de activación con presión Pa.
14. Resistencia calentadora.
15. Microagujas huecas.

Figura 2.- Diseño del microsistema donde se incluyen dos electrodos metálicos y el agente reactivo.

14. Resistencia calentadora.
15. Microagujas huecas.
18. Cámara de trabajo
19. Cámara de activación
20. Electrodos metálicos
21. Agente reactivo.

Descripción de la invención

Se presenta un microsistema diseñado para la extracción o inyección de fluido de manera controlada y de un solo uso.

El microsistema está compuesto por dos cámaras, la cámara de activación y la de trabajo. La cámara de trabajo está abierta al exterior mediante unas microagujas, y la de activación contiene un gas con una diferencia de presión relativa a la exterior. Estas cámaras están separadas por una membrana que es destruida para la activación del dispositivo.

La presión de la cámara de activación se denominará Pa. Dependiendo de si el microsistema se utiliza para succionar o inyectar fluido, la presión Pa será menor o mayor que la presión exterior y se actuará sobre el microsistema de la misma forma. Para succionar se deben poner las microagujas en contacto con el fluido que se pretende extraer. Para el caso de la inyección se sitúa el fluido en la cámara de trabajo.

El mecanismo de succión e inyección es el mismo y se basa en la diferencia de presión que existe entre las dos cámaras que lo forman y a su activación controlada debido al paso de corriente por uno de los elementos.

Para producir la succión se hace pasar corriente por la resistencia calentadora de manera que se aumenta la temperatura de la membrana separadora, debilitándola. Si a esto se une la diferencia de presión que soporta, el resultado es su rotura. El hecho de que se rompa la membrana separadora hace que se tienda al equilibrio de presiones en estas cámaras de forma que parte del gas que se encuentra en la cámara de trabajo pasa a la cámara de actuación y se produce la succión del fluido con el que está en contacto las microagujas.

Si se trata de inyectar fluido la única diferencia es que al equilibrarse las presiones, parte del gas que se encuentra en la cámara de actuación pasa a la cámara de trabajo y por tanto se producirá una inyección de fluido (en este caso Pa es mayor que la presión exterior).

La presente invención realiza la extracción e inyección de fluido de manera controlada. Se compone de los siguientes módulos: cámara de activación con presión Pa, cámara de trabajo con presión exterior, membrana separadora, resistencia calentadora y microagujas huecas. Según el microsistema que se trate, de todos los que se han especificado anteriormente, se incluye además de estos módulos un par de electrodos y una serie de sustancias químicas.

Como se puede apreciar en la Figura 1 tanto la

estructura como su fabricación son muy sencillas de manera que se trata de un dispositivo de bajo coste. Se fabrican los distintos módulos por separado y luego se unen para crear la estructura completa. Los tres bloques que se unirán serán: el sustrato en el que se han fabricado las microagujas, la membrana separadora en la cuál se ha depositado una resistencia y la tapa superior.

En el proceso de soldadura de los módulos 12 y 13 se fija la presión de la cámara de activación, ya que esta unión se hace en un ambiente a la presión deseada Pa. Este diseño permite dimensionar esta presión para garantizar la extracción o inyección de fluido que nos sea necesario. La presión de la cámara de trabajo viene fijada por el exterior, a través de las microagujas.

La dimensión de la membrana separadora de las dos cámaras es crítica para el correcto funcionamiento del microsistema. El espesor se diseña de manera que soporte la diferencia de presión entre las cámaras en condiciones normales, pero que al aumentar la temperatura se debilite y se produzca su rotura.

Las microagujas pueden tener distintas formas y tamaños. Dado que la tensión superficial no es el motor por el que el fluido se introduce en el microsistema se pueden relajar las especificaciones de las dimensiones de las microagujas. Por la misma razón, la difusión del fluido extraído es despreciable, aunque se pueden incluir válvulas pasivas antirretorno para eliminar cualquier pérdida.

Modo de realización de la invención

En primer lugar se estudia el caso de la extracción de fluido por parte de este dispositivo. En este caso la presión Pa debe ser menor que la presión exterior (en ciertos casos el vacío). Se sitúa el dispositivo de manera que las microagujas estén en contacto con el fluido que se va a extraer. El proceso comienza haciendo pasar una corriente por la resistencia calentadora (14). Esta resistencia está situada como se puede apreciar en la Figura 1 entre ambas cámaras. Al hacer pasar corriente por esta resistencia, se aumenta de manera importante la temperatura y la membrana separadora comienza a disminuir su resistencia mecánica. Teniendo en cuenta que el grosor de esta membrana se ha escogido de forma que no soporte la diferencia de presión entre ambas cámaras a altas temperaturas, se produce como consecuencia su rotura. Al equilibrarse las presiones parte del gas que se encuentra en la cámara de trabajo pasa a la cámara de activación y se produce la succión del fluido con el que están en contacto las microagujas.

Una de las aplicaciones para las que se ha diseñado este dispositivo es la extracción y sensado de fluido intersticial. El microsistema se fijaría sobre la piel del paciente mediante un parche de manera que se atraviesa la capa más exterior de la piel. Como esta capa denominada *Stratum Corneum* no contiene terminaciones nerviosas las microagujas actuarían de manera indolora. Una vez en contacto con el líquido intersticial se realizaría la extracción de este fluido de manera controlada tal como se ha explicado anteriormente. Una vez realizada la extracción se produciría la reacción y tras ella la medida, por ejemplo de la concentración de glucosa. Para ello se habría incluido la sustancia adecuada para producir una reacción electroquímica generadora de electrones. La señal eléctrica resultante se mediría mediante los electrodos que incorporaría este diseño (Figura 2). Otra manera de realizar esta medida es llevando a cabo una reacción

colorimétrica. En este caso, la diferencia radicaría en las sustancias químicas que se habrían escogido para realizar la reacción que son distintas a las que producen una reacción electroquímica y que al menos parte del microsistema debe ser transparente (módulos 12 y 13). Al realizarse la medida de color mediante un instrumento externo, los electrodos en este caso no estarían incluidos en el diseño.

En el caso de utilizar el dispositivo para la inyección de algún fluido la presión de la cámara de activación será mayor que la presión exterior. El fluido que se debe inyectar se encuentra inicialmente alojado en la cámara de trabajo. El proceso es exactamente el mismo que el que se ha explicado para la extracción, sólo que en este caso la diferencia de presión provoca que parte del gas de la cámara de activación se introduzca en la cámara de trabajo y se produzca por tanto la inyección del fluido a través de las microagujas. Una aplicación natural de este dispositivo sería la inyección de manera indolora y controlada de alguna droga vía transdermal.

Otra aplicación de estos microsistemas sería una matriz bidimensional formada por inyectores y/o extractores de fluido en función de las necesidades del usuario.

Caso de que se trate de una matriz de microsistemas del mismo tipo, es decir, todos inyectores o extractores, el diseño final correspondería a una repetición de cada uno de los bloques. Se fabricarían en un mismo sustrato todos los bloques superiores, en otro todas las membranas separadoras y por último en otro todas las microagujas y luego se unirían los tres bloques a la vez. Si se trata de un microsistema que es

la unión de microsistemas de distinto tipo, es decir, inyectores y extractores en una misma matriz, habría que fabricar todos los de cada tipo a la vez pero de manera independiente a los de otro tipo. Esto es debido a que en el proceso de fabricación se fija la presión de la cámara de activación y es distinta para cada tipo de microsistemas, y a que las sustancias químicas también son distintas según el tipo de microsistema de que se trate. Al realizarse los dispositivos a la vez se reducirían los costes radicalmente.

Realización preferente de la invención

La aplicación preferente de este microsistema es como medidor de concentración de glucosa en el líquido intersticial. En este caso, el microsistema se fijaría a la piel del paciente mediante un parche para inmovilizarlo. Como se ha perseguido que el dispositivo actúe de manera indolora la profundidad de las microagujas sería de 20 micras. Una vez que se haya fijado el dispositivo se activaría en el momento adecuado para la extracción de fluido intersticial. La cantidad de fluido deseada sería de 1 microlitro por lo que un conjunto de valores posibles del microsistema sería: 2 mm x 0.25 mm x 2 mm (anchura, altura y profundidad). Las sustancias químicas que deben introducirse en el microsistema para obtener la reacción electroquímica son, glucosa oxidasa y ferrocianida de potasio. La reacción química que se produciría al entrar en contacto el fluido intersticial con estas sustancias daría lugar a una señal eléctrica. Para capturar esta señal deben incluirse unos electrodos de platino. A partir de esta señal se puede obtener la concentración de glucosa en el fluido intersticial que es el objetivo de esta aplicación.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Microsistema para la extracción e inyección controlada de fluido de un solo uso **caracterizado** porque consta de los siguientes módulos, una cámara a presión Pa, otra cámara a presión exterior Pext, una membrana separadora, una resistencia calentadora y microagujas huecas siendo la activación controlada y de un solo uso porque se lleva a cabo haciendo pasar una corriente por la resistencia calentadora en el momento que se desee, de manera que este hecho y la diferencia de presión que soporta la membrana separadora produce la rotura de ésta y por tanto la activación del proceso de extracción o inyección.

2. Microsistema para la extracción e inyección controlada de fluido de un solo uso según reivindicación 1, **caracterizado** porque en la extracción las micro agujas están en contacto con el fluido que se pretende extraer y la presión de la cámara de activación es menor que la presión exterior Pext, de manera que al hacer pasar corriente por la resistencia se aumenta la temperatura produciéndose la rotura de la membrana y al equilibrarse las presiones parte del gas que se encuentra en la cámara de trabajo pasa a la cámara de activación y se produce la succión del fluido.

3. Microsistema para la extracción e inyección controlada de fluido de un solo uso según reivindicación 1, **caracterizado** porque en la inyección el fluido se encuentra alojado en la cámara de trabajo siendo la presión de la cámara de activación mayor que la presión exterior Pext, de manera que al hacer pasar corriente por la resistencia se aumenta la temperatura produciéndose la rotura de la membrana y al equilibrarse las presiones parte del gas de la cámara de ac-

tivación se introduzca en la cámara de trabajo produciéndose la inyección del fluido a través de las micro agujas.

4. Microsistema para la extracción e inyección controlada de fluido de un solo uso según reivindicación 2, **caracterizado** porque en la cámara de trabajo se incorporan dos electrodos y una cantidad de agente reactivo que permite la obtención de medidas electroquímicas.

5. Microsistema para la extracción e inyección controlada de fluido de un solo uso según reivindicación 2, **caracterizado** porque en la cámara de trabajo se introduce una cantidad de agente reactivo que permite la obtención de medidas colorimétricas.

6. Microsistema para la extracción e inyección controlada de fluido de un solo uso según reivindicación 5, **caracterizado** porque parte del microsistema debe ser transparente.

7. Microsistema para la extracción e inyección controlada de fluido de un solo uso según reivindicaciones 4 a 6, **caracterizado** porque se usa como medidor de concentración de sustancias químicas y como medidor de glucosa en el líquido intersticial.

8. Microsistema para la extracción e inyección controlada de fluido de un solo uso según reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el microsistema está formado por una matriz bidimensional de cualquiera de los microsistemas de las reivindicaciones anteriores o de una conjunción de ellos en un mismo sustrato y con capacidad de actuación de manera selectiva de los distintos microsistemas que lo componen (con temporizadores en la actuación mediante circuitería externa de control.

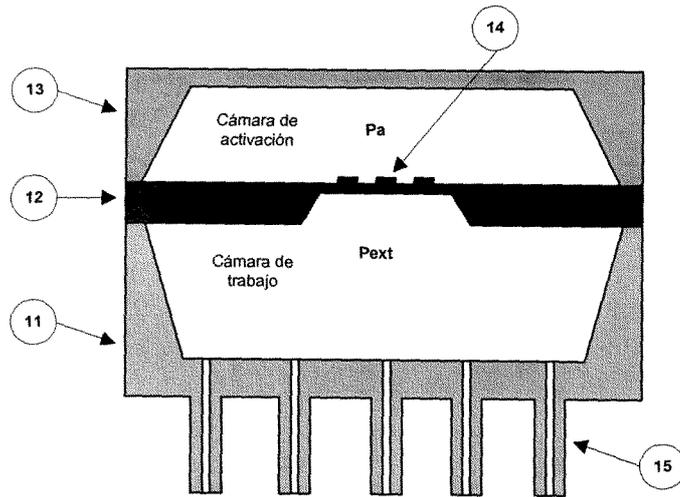


Figura 1

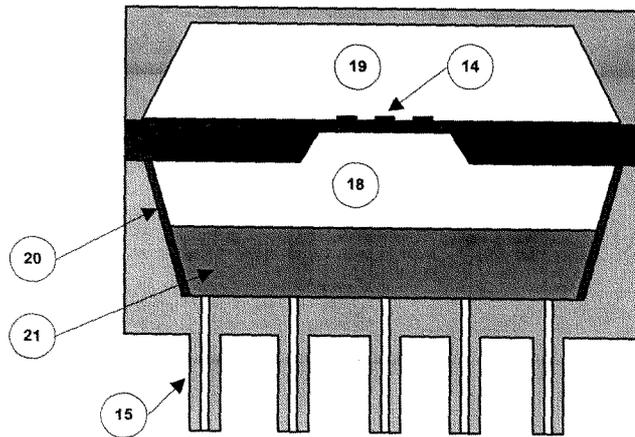


Figura 2



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 250 007

② N° de solicitud: 200402373

③ Fecha de presentación de la solicitud: 30.09.2004

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: **A61M 5/00** (2006.01)
A61J 1/05 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 6611707 B1 (GEORGIA TECH RESEARCH CORPORATION) 26.08.2003, resumen; columna 1, líneas 48-65; columna 2, líneas 8-19,49-61; columna 5, líneas 3-8,38-57; columna 6, líneas 45-50,65-68; columna 7, líneas 11-13; reivindicaciones 1,11.	1,3,9
A	EP 1174078 A2 (BAYER CORPORATION), 23.01.2002, resumen; párrafos [0001],[0008],[0011]-[0015],[0020],[0021]; reivindicaciones 1-4.	1,2,4-8
A	WO 0205889 A1 (BECTON, DICKINSON AND COMPANY) 24.01.2002, resumen; página 1, líneas 2-6; página 3, líneas 6-11; página 4, líneas 1-5,10-14; página 7, líneas 10-13; página 9, líneas 14-18; página 11, líneas 27-31; página 12, líneas 19-21; reivindicaciones 1,9.	1,3
A	US 20030187394 A1 (BRADLEY M. WILKINSON et al.) 02.10.2003, resumen; párrafos [0001],[0009]-[0013],[0044],[0047],[0058]; reivindicaciones 1,21-25.	1

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

12.01.2006

Examinador

B. Pérez Esteban

Página

1/1