



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 420**

51 Int. Cl.:
G01N 33/49 (2006.01)
B05D 3/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02258168 .0**
96 Fecha de presentación : **27.11.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1324038**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.07.2003**

54 Título: **Procedimiento de producción de una tira analítica revestida con reactivo.**

30 Prioridad: **28.11.2001 US 996631**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.04.2011

73 Titular/es: **LIFESCAN, Inc.**
1000 Gibraltar Drive
Milpitas, California 95035, US

72 Inventor/es: **Dick, Kenneth W.;**
Otake, Gary y
Jessen, Aaron

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 357 420 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

La invención se refiere al campo de las composiciones químicas de secado depositadas sobre un sustrato en forma de solución. La invención está especialmente indicada para una solución desecante para obtener unas tiras analíticas reactivas para su uso en pruebas de determinación de analitos, especialmente para la determinación electroquímica de analitos de la sangre.

Las pruebas de detección de analitos se utilizan en diversas aplicaciones, incluyendo pruebas clínicas de laboratorio, pruebas en domicilios particulares, etc., en las que los resultados de dichas pruebas juegan un papel prominente en el diagnóstico y tratamiento de diversas dolencias. Los analitos más habituales incluyen la glucosa, alcohol, formaldehído, ácido L-glutámico, glicerol, galactosa, glucoproteínas, la creatinina, cuerpos cetónicos, ácido ascórbico, ácido láctico, leucina, ácido málico, ácido pirúvico, ácido úrico, y esteroides, etc. La detección de analitos se lleva a menudo a cabo en conexión con fluidos fisiológicos, como por ejemplo lágrimas, saliva, sangre y productos derivados de la sangre. En respuesta a la importancia creciente de la detección de analitos, han aparecido diversos protocolos y dispositivos de detección de analitos para su empleo tanto clínico como doméstico. Muchos protocolos de detección emplean una tira analítica reactiva para detectar un analito en una muestra.

Paralelamente al incremento de la demanda de las tiras analíticas reactivas, ha aumentado la demanda de unas técnicas de fabricación cada vez más eficaces y flexibles. Sin embargo, han sido escasas las mejoras efectuadas con respecto al manejo del material reactivo incorporado en las tiras analíticas.

La publicación internacional nº WO01/73109 divulga un proceso continuo para la fabricación de un sensor electroquímico desechable en el que se hace pasar un sustrato a través de un desecante después de que varias capas han sido impresas sobre él.

El documento US-A-5 437 999 divulga un procedimiento de fabricación de electrodos mediante la fijación de un material eléctricamente conductor sobre un sustrato aislante, la fijación de un segundo sustrato visulante sobre el material eléctricamente conductor y la modelación del segundo sustrato visulante. Un reactivo puede ser aplicado sobre el material eléctricamente conductor mediante un vaciado que se practique dentro del segundo sustrato visulante.

En la fabricación de tiras analíticas reactivas, un revestimiento de un reactivo biológico, el cual generalmente incluye unos componentes biológicos termolábiles o sensibles a la humedad (y hasta su caducidad) en una solución acuosa de baja viscosidad es aplicado típicamente sobre un sustrato para obtener una o más tiras. Muchos sistemas actuales diseñados para desecar dichos reactivos biológicos utilizan técnicas de impacción por aire de alta velocidad para desecar el revestimiento aplicado de forma gaseosa sobre un sustrato. Aunque eficaces, hasta cierto punto, existen inconvenientes asociados con estas técnicas actualmente empleadas, típicamente debido al insuficiente calor que puede ser aplicado y a las elevadas tasas de impacción por aire necesarias para el secado en un periodo razonable de tiempo.

Por lo tanto, existe un gran interés en el desarrollo de nuevas técnicas en el secado de una composición con unas viscosidad y tensión superficiales bajas que haya sido aplicada sobre un sustrato. La presente invención satisface esta necesidad mediante la provisión de un procedimiento mejorado para desecar un revestimiento o composición líquida aplicada a un sustrato. Concretamente, la presente invención soslaya los problemas habitualmente asociados con el secado por impacción de aire de alta velocidad, tales como la escasa eficacia, la lenta desecación, la alteración de la solución debida al flujo de aire. Diversas características distintivas de la invención ofrecen una eficacia de fabricación incrementada, una reducción conmutitante del coste de fabricación y / o una calidad mejorada de las tiras analíticas.

El procedimiento de la presente invención se define en la reivindicación 1 e incluye unos procedimientos de desecado de una solución, con una viscosidad típica de menos de 100 centipoises (cP), en la mayoría de los casos de alrededor de 1,5 cP, que se aplica sobre la superficie de un sustrato, especialmente para su uso en la obtención de tiras analíticas reactivas. Típicamente, el producto se presentará bajo la forma de tiras analíticas completas. Alternativamente, pueden considerarse como el producto del procedimiento de la presente invención, los precursores de las tiras analíticas que incluyen al menos un material de sustrato con una solución química desecada sobre éste.

La invención emplea energía radiante para desecar la solución aplicada a un sustrato. Puede aportarse para potenciar la velocidad de secado. Un sustrato con un revestimiento químico desecado sobre aquél, de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, puede ser utilizado en una diversidad de tipos de tiras analíticas. El sustrato procesado de acuerdo con el procedimiento de la presente invención incluye una superficie metálica. Dicho revestimiento incrementa drásticamente la virtualidad de la aplicación de energía. Así mismo, un sustrato revestido de metal se incorpora fácilmente en las tiras analíticas de tipo electroquímico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Cada una de las figuras subsecuentes ilustran de forma esquemática aspectos de la presente invención. Se contemplan variantes de la invención a partir de las figuras mostradas.

La Figura 1 muestra una panorámica general de un sistema que emplea el procedimiento de la invención desde el lado frontal.

La Figura 2 muestra una vista desde arriba del material que es revestido por una sección de revestimiento con una solución de secado en una sección de secado por IR.

5 Las Figuras 3A y 3B muestran unas vistas desde abajo y lateral, respectivamente, de un panel calefactor utilizado en la sección de secado por IR.

La Figura 4 muestra una vista desde abajo de un montaje de panel calefactor utilizado en la sección de secado por IR.

La Figura 5 muestra una vista en primer plano de la sección de secado por IR desde el lado trasero.

10 La Figura 6 muestra el producto del sistema en una etapa de fabricación intermedia.

La Figura 7 muestra una vista en perspectiva en despiece ordenado de una tira analítica fabricada utilizando el procedimiento de la presente invención.

15 Al describir la invención, con mayor detalle, en el Sumario ofrecido con anterioridad, el procedimiento de secado de la presente invención se ofrece antes con mayor detalle, seguido por un recorrido de los precursores de las tiras analíticas reactivas que pueden ser fabricados mediante la utilización del procedimiento, así como las tiras fabricadas mediante los precursores de las tiras analíticas y los procedimientos de utilización de estas tiras analíticas en aplicaciones para la detección de analitos.

20 Dirigiendo ahora la atención a la figura 1, en ella se muestran los elementos utilizados para poner en práctica el procedimiento de la presente invención en el sistema de fabricación (2). El sistema mostrado es un sistema del modelo TM - MC3 fabricado por Hirano Tecseed Co. Ltd. (Nara, Japón) adaptado para poner en práctica la presente invención.

25 La figura 2 muestra una vista desde arriba de características distintivas del sistema de revestimiento utilizado de manera preferente en conexión con el sistema o sección de secado de energía radiante (6). En la figura 2, un sustrato o material de banda (8) está siendo revestido con una solución (10) alimentada sobre una matriz (12) por medio de una o más bombas (14) que se depositan en forma de tiras o bandas. Un rodillo de soporte (16) se utiliza para fijar la banda a medida que avanza por delante de la matriz en la dirección indicada por las flechas en negrita.

30 Tal y como se muestra en la figura 1, el sustrato (8) es suministrado en forma de banda por medio de un carrete alimentador (18) y un sustrato con un revestimiento reactivo aplicado sobre él es acumulado sobre un carrete enrollador (20) después de pasar por diversos rodillos de guía y por una sección de secado (6). Una o más secciones de secado auxiliares (22) pueden estar dispuestas también en línea con la sección de secado (6). Dichas secciones pueden incluir dichos elementos característicos como sobre la sección de secado (6) o emplear técnicas de secado por impacción de aire.

35 De modo preferente, las diversas secciones de secado se disponen detrás de una cubierta o dentro de una carcasa, tal y como se muestra. Una(s) fuerza(s) puede(n) incluirse para facilitar el acceso. Cuando se emplea en una sección de secado con energía radiante, la estructura incorporará un escudo protector contra la exposición indebida a la energía radiante y que actuará como las paredes de un horno, reirradiando la energía absorbida y acelerando el secado en el interior de aquél. Cando se empleen secciones de secado auxiliares utilizando aire a presión de secado (especialmente aire a presión caliente), la estructura proporciona un entorno confinado.

40 El sustrato o banda (8) comprende, de modo preferente, un material semirrígido que es capaz de ofrecer un soporte estructural a una tira analítica dentro del cual puede ser incorporada. El sustrato puede comprender un material inerte como un plástico (por ejemplo, PET, PETG, poliimida, policarbonato, polistireno o silicio), un material cerámico, vidrio, papel, o papel plástico laminado.

45 Al menos la superficie del sustrato que da cara a un área de reacción de la tira comprende un metal, siendo los metales de interés paladio, oro, platino, plata, iridio, carbono, óxido de indio - estaño corregido, acero inoxidable y diversas aleaciones de estos metales. En muchas formas de realización, se utiliza un metal noble, como por ejemplo oro, platino o paladio.

50 El grosor del soporte revestido de metal empleado como sustrato o material de banda (8) oscilará típicamente entre 51 y 356 μm , generalmente entre 102 y 178 μm , mientras que el grosor de la capa de metal oscilará entre 10 y 300 nm y generalmente entre 20 y 40 nm. Un revestimiento de oro o paladio puede resultar preferente para la finalidad indicada. Para facilitar la fabricación, puede ser preferente que la entera superficie del sustrato (8) esté revestida de metal.

El procedimiento de la invención puede ser empleado para desecar una diversidad de tipos de composiciones de revestimiento diferentes aplicados a la superficie de metal del sustrato. En muchas formas de realización, el revestimiento (10) comprende uno o más agentes reactivos de un sistema de producción de señal. Un "sistema de

producción de señal” es un sistema en el que uno o más reactivos actúan en combinación para proporcionar una señal detectable en presencia de un analito, que pueden ser utilizados para determinar la presencia y / o la concentración de un analito. El sistema de producción de señal puede ser un sistema de producción de señal que genere un color que puede estar relacionado con la presencia o la concentración de un analito o puede ser un sistema de generación de señal que genere una corriente eléctrica que pueda estar relacionada con la presente concentración de un analito. También pueden ser utilizados otros tipos de sistemas.

Se conocen diversos sistemas de producción de señal de color. Sistemas representativos de interés de producción de señal incluyen sistemas de producción de señal de oxidación de analitos. Un “sistema de producción de señal de oxidación de analito” es un sistema que genera una señal colorimétrica detectable a partir de la cual se deriva la concentración de analito existente en la muestra, siendo el analito oxidado por una enzima apropiada para producir una forma oxidada del analito y una correspondiente o proporcional cantidad de peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno se emplea, a su vez, para generar a continuación el producto detectable a partir de uno o más compuestos indicadores, y la cantidad de producto detectable producida por el sistema de producción de señal, (esto es, la señal) es a continuación relacionada con la cantidad de analito existente en la muestra inicial. Precisamente, los sistemas de producción de señal por oxidación del analito utilizables en las tiras analíticas objeto de la invención pueden, así mismo, caracterizarse correctamente como sistemas de producción de señal basadas en el peróxido de hidrógeno.

Tal y como se indicó con anterioridad, los sistemas de producción de señal basados en el peróxido de hidrógeno incluyen una enzima que oxida el analito y produce una correspondiente cantidad de peróxido de hidrógeno, refiriéndose dicha correspondiente cantidad a que la cantidad de peróxido de hidrógeno que se produce es proporcional a la cantidad del analito presente en la muestra. La naturaleza específica de esta primera enzima necesariamente depende de la naturaleza del analito que está siendo analizado pero que generalmente es una oxidasa. Concretamente, la primera enzima puede ser: glucosa oxidasa (en la que el analito es glucosa); colesterol oxidasa (en el que el analito es colesterol); alcohol oxidasa (en la que el analito es alcohol); lactato oxidasa (en el que el analito es lactato) y similares. Otras enzimas oxidantes de uso con estos y otros analitos de interés son conocidos por los expertos en la materia y pueden ser empleados. En aquellas formas de realización en las que la tira analítica reactiva esté diseñada para la detección de la concentración de glucosa, la primera enzima es glucosa oxidasa. La glucosa oxidasa puede ser obtenida a partir de cualquier fuente accesible (por ejemplo, una fuente natural como por ejemplo el negro *Aspergillus Niger* o el *Penicillium*), o producirse de forma recombinada.

La segunda enzima del sistema de producción de señal es una enzima que cataliza la conversión de uno o más compuestos indicadores en un producto detectable en presencia de peróxido de hidrógeno donde la cantidad del producto detectable que se produce mediante esta reacción es proporcional a la cantidad de peróxido presente. Esta segunda enzima es en términos generales una peroxidasa, incluyéndose como peroxidases apropiadas: la peroxidasa del rábano picante (HRP), la peroxidasa de la soja, la peroxidasa producida de manera recombinada y enzimas análogas sintéticas que presentan una actividad peroxidativa, y similares. Véase, por ejemplo, Y. Ci, F. Wang; Analytica Chimica Acta, 233 (1990), 299 - 302.

El compuesto o compuestos indicadores que o bien se forman o bien se descomponen mediante el peróxido de hidrógeno en presencia de la peroxidasa para producir un tinte indicador que absorbe luz en una amplitud de longitud de onda predeterminada. De modo preferente, el tinte indicador absorbe intensamente la luz a una amplitud de onda diferente a la que la muestra o a la que el reactivo analizado absorbe con intensidad la luz. La forma oxidada del indicador puede ser el producto final coloreado, débilmente coloreado o incoloro que evidencie un cambio de color. Es decir, el reactivo del análisis puede indicar la presencia de un analito (por ejemplo, glucosa) en una muestra mediante una decoloración de un área coloreada o, como alternativa, mediante una coloración de un área incolora.

Compuestos indicadores que son de utilidad incluyen sustratos colorimétricos tanto de uno como de dos componentes. Los sistemas de un componente incluyen aminas aromáticas, alcoholes aromáticos, acinas y bencidinas, como por ejemplo tetrametil bencidina - HCl. Sistemas apropiados de dos componentes incluyen aquellos en los que un componente es el MBTH, un derivado del MBTH (véanse, por ejemplo, los divulgados en el documento EP-A-0 781 350 o la 4 - aminoantipirina y el otro componente es una amina aromática, alcohol aromático, amina conjugada, alcohol conjugado o aldehído aromático o alifático. Sistemas ejemplares de dos componentes son el de 3 - metil - 2 - hidrocarburo de hidrazona de benzotiazolinona (MBTH) combinado con ácido 3 - diametilaminobenzoico (DMAB); MBTH combinado con ácido sulfónico de 3, 5 - dicloro - 2 - hidroxibenceno (DCHBS); y monosodio de 3 - metil - 2 - benzodiazolinona hidrazona N - sulfonil (MBTHSB) combinado con 8 - anilo - 1 naftaleno de amonio de ácido sulfónico (ANS). En determinadas formas de realización, es preferente el par de tintes MBTHSB - ANS.

Los sistemas de producción de señal que generan un producto detectable fluorescente (o una sustancia detectable no fluorescente, por ejemplo dentro de un fondo fluorescente) pueden, así mismo, ser empleados, como por ejemplo los descritos en Kiyoshi Zaitzu, Yosuke Ohkura, Nuevos sustratos fluorogénicos para la Peroxidasa del Rábano Picante: ensayo rápido y confidencial del peróxido de hidrógeno y de la Peroxidasa. Analytical Biochemistry (1980) 109, 109 - 113.

Los sistemas de producción de señal que generan una corriente eléctrica (por ejemplo, tal y como se emplean en tiras analíticas electroquímicas) son de particular interés. Dichos sistemas reactivos incluyen sistemas reactivos de

oxirreducción, sistemas que proporcionan la especie que es medida por el electrodo y, por consiguiente, es utilizada para derivar la concentración del analito en una muestra fisiológica. El sistema reactivo de oxirreducción presente en el área de reacción típicamente incluye al menos una(s) enzima(s) y un mediador. En muchas formas de realización, el (los) miembro(s) enzimático(s) del sistema reactivo de oxirreducción es una enzima o una pluralidad de enzimas que funcionan de consuno para oxidar el analito de interés. En otras palabras, el componente enzimático del sistema reactivo de oxirreducción está compuesto por una sola enzima oxidativa del analito o por una colección de una o más enzimas que operan de consuno para oxidar el analito de interés. Enzimas de interés incluyen las oxidasas; las dehidrogenasas, las lipasas, las finasas, las diforosas, las quinoproteínas y similares. La enzima específica presente en el área de reacción depende del analito concreto que la etapa de análisis químico está diseñada para detectar incluyendo las enzimas representativas: glucosa oxidasa, glucosa hidrogenasa, colesterol esterasa, colesterol oxidasa, lipoproteína lipasa, glicerolcínasa, glicerol - 3 - fosfato oxidasa, lactato oxidasa, lactato de hidrogenasa, piruvato oxidasa, alcohol oxidasa, bilirrubina oxidasa, uricase, y similares. En muchas formas de realización preferentes en las que el analito de interés es la glucosa, el componente enzimático del sistema reactivo de la oxirreducción es una enzima oxidativa de la glucosa por ejemplo glucosa, oxidasa o glucosa de hidrogenasa.

El segundo componente del sistema reactivo de oxirreducción es un componente mediador, el cual está compuesto por uno o más agentes mediadores. En la técnica es conocida una diversidad de agentes mediadores diferentes, e incluyen: ferriacianuro, etosulfato de fenacina, metosulfato de fenacina, cenilenediamina, metosulfato de 1 - metoxi - fenacina, 2, 6 - dimetil - 1, 4 - benzoquinona 2, 5 - dicloro - 1, 4 - benzoquinona, derivados del ferroceno, complejos de bipyridilo de osmio, complejos de rutenio, y similares. En aquellas formas de realización en las que la glucosa es el analito de interés y la glucosa oxidasa o la glucosa de dihidrogenasa son los componentes enzimáticos, los mediadores de particular interés son la ferricianida y similares.

Otros reactivos que pueden estar presentes en área de reacción incluyen agentes tamponadores, citraconato, citrato, málico, maleico, fosfato, tampones "Buenos" y similares. Otros agentes adicionales que pueden estar presentes incluyen: cationes divalentes, como por ejemplo cloruro de calcio y cloruro de magnesio; quinona de pirroloquinolina; tipos de agentes tensoactivos, como por ejemplo Triton, Macol, Tetronic, Silwet, Zonil, y Pluronic; agentes estabilizantes, como por ejemplo albúmina, sucrosa, trehalosa, manitol, y lactosa.

Para su empleo en la fabricación de tiras analíticas electromecánicas, un sistema de oxidorreducción que incluya al menos una enzima y un mediador de acuerdo con lo descrito con anterioridad, es utilizado de modo preferente como el revestimiento (10). En solución, el sistema comprende, de modo preferente, una mezcla de aproximadamente un 6% de proteínas, aproximadamente un 30% de sales y aproximadamente un 64% de agua. El fluido de máxima preferencia tiene una viscosidad de aproximadamente 1,5 cP. Sin embargo, debe entenderse que pueden someterse a secado numerosos tipos de soluciones con el procedimiento inventivo. Como máxima preferencia, la solución comprende una solución de tipo reactivo. Efectivamente, las ventajas del presente procedimiento se evidencian en grado máximo en conexión con una solución de secado en la que la actividad química debe mantenerse y con soluciones menos viscosas, especialmente soluciones con una viscosidad por debajo de los 100 cP.

En cuanto al hardware que debe ser utilizado, las Figuras 3A y 3B muestran un elemento calefactor preferente utilizado para administrar energía radiante dentro de la sección de secado (6). El aparato mostrado es un panel o una placa calorífica (24) fabricada por Radiant Energy Systems (Wayne, NY). Para cada placa (24), se disponen 8 calefactores resistivos (26) en conexión con un pocillo térmico (28) de material cerámico y con unas conexiones eléctricas asociadas (30). Los calefactores se ajustan para que emitan una energía de infrarrojos de longitud de onda media. En lugar de utilizar uno o más paneles caloríferos (24), puede disponerse en sucesión una pluralidad de calefactores individuales. Una unidad de secado por infrarrojos del tipo industrial adecuada se fabrica, así mismo, por Radiant Energy Systems, como modelo número SFA-24. Alternativamente, pueden ser utilizados uno o más calefactores de tubos de cuarzo para proporcionar energía radiante (especialmente de IR) para el secado de la solución sobre la banda continua de acuerdo con la presente invención. El calefactor Sun-Mite™ modelo número FH-912B de Fostoria (Comstock, MI) ha resultado ser eficaz a este respecto.

La Figura 4 muestra una disposición de máxima preferencia para los elementos calefactores. Tres placas calefactoras (24) se muestran en serie. Unas pantallas (32) están dispuestas delante de los elementos calefactores. Es preferente el empleo de una energía infrarroja de una longitud de onda media.

La Figura 5 muestra el aparato de la figura 4 en posición dentro de la sección de secado (6). Aunque se muestran seis placas calefactoras (24), la energía solo se aplica, de modo preferente, por los elementos situados por encima de la banda (8) que se desplaza de acuerdo con lo indicado por las flechas en línea. Los elementos calefactores (26) están situados, de modo preferente, a una altura de entre 25,4 y 127 mm por encima del sustrato sobre el cual ha sido depositado un revestimiento. De modo más preferente, la separación es de 50,8 y 101,6 mm. La cantidad de energía aplicada a lo largo de la banda o sustrato (8) es, de modo preferente, de 3,5 y 8 vatios por 6,45 cm².

Resulta especialmente factible aplicar dichas cantidades de energía elevadas a lo largo de la banda cuando la banda incluya una superficie que refleje buena parte de la energía radiante incidente. Utilizando un revestimiento reflectivo que ofrezca una emisividad baja, como por ejemplo platino o paladio (aproximadamente 0,1), unos niveles de energía elevados no destruyen el sustrato.

En cualquier caso, la solución (10) típicamente absorberá sin problemas la energía, esto es, ofrecerá una alta emisividad (aproximadamente 0,9). De acuerdo con ello la energía IR aplicada afecta a aquellas partes donde se necesita el secado, pero no a cualquier otra.

Incluso bajo condiciones de secado de alta densidad de acuerdo con la presente invención, es posible secar un revestimiento reactivo sin afectar de manera apreciable la actividad reactiva. Por ejemplo, cuando se incluyan en el revestimiento reactivos a base de proteínas, las condiciones de secado empleadas se ajustan para no desnaturalizar los reactivos proteínicos más allá de la utilidad perseguida. Más concretamente, cuando la solución aplicada a la superficie del sustrato incluya una enzima, la actividad de la composición del revestimiento enzimático después del secado, mediante la presente invención, no muestra una pérdida significativa de actividad de acuerdo con lo determinado por el procedimiento DCIP / PMS. La baja absorción del agua de revestimiento y el efecto del enfriamiento evaporativo sobre la solución tras la volatilización del agua protegen las proteínas de la desnaturalización.

Aunque este último efecto tendría alguna utilidad en el secado solo con aire caliente, las demás ventajas aplicables al secado con energía eléctrica no se manifiestan. El intento de obtener un secado rápido mediante técnicas de impacción de aire, en un esfuerzo por obtener el resultado que puede conseguirse con el actual procedimiento simplemente destruiría la actividad del revestimiento reactivo o fundiría la banda.

Uno o más sensores (34) de la temperatura pueden estar dispuestos dentro del secador (6). Pueden ser empleados unos termopares y / o unos sensores de la IR. Pueden ser utilizados para controlar la temperatura ambiente o del aire dentro de la sección de secado o de la temperatura de la banda. Incluso con un revestimiento reflectivo sobre la banda, la cual ofrezca una elevada reflectancia o una baja emisividad, el plástico sobre el cual el revestimiento es a menudo aplicado (de modo preferente una banda de poliéster) puede resultar afectado por temperaturas por encima de aproximadamente 150° C. La retroalimentación procedente de los sensores de la temperatura puede ser utilizada para establecer o ajustar la temperatura del secador para evitar daños a la banda o al material reactivo revestido sobre ella.

Con la presente invención, pueden conseguirse unas velocidades de procesamiento de la banda (esto es, la cadencia a la cual puede ser secada la solución sobre el sustrato) de hasta 0,51 ms⁻¹. Más típicamente, se consiguen velocidades de procesamiento de entre 0,025 y 0,13 - 0,25 metros de sustrato por segundo. Las velocidades de producción más elevadas pueden conseguirse en conexión con un sistema en el cual el (los) elemento(s) calefactores sean utilizados en conexión con uno o más ventiladores (36) que proporcionen un flujo de aire no perturbador para romper la barrera de vapor de la solución que está siendo secada dentro de la sección del secador (6) de energía radiante.

Como se hizo constar con anterioridad, pueden ser utilizadas una o más secciones de secador (22) auxiliares opcionales en el procedimiento de la presente invención. Típicamente cada una de ellas comprende un secador de impacción por aire que utiliza aire a presión calentado. Los secadores auxiliares (22) son de utilidad para acelerar el procesamiento de la banda completando el secado una vez que la forma de la gota de solución depositada sobre el sustrato haya sido sustancialmente fijada mediante el secado por energía radiante.

Normalmente, el secado de impacción de aire introduce muchísimos problemas, especialmente en el secado de una solución de baja viscosidad. El simple secado por impacción de aire introduce una falta de uniformidad de las cintas reactivas, tanto en el sentido transversal como en el vertical de la banda, en comparación con los procesos de la presente invención.

En el nivel más básico, fácilmente se comprende cómo la impacción por aire de alta velocidad sobre la solución produce arrugas, ya que se traduce en un producto secado desigual a lo largo de la extensión de una barra de solución. El efecto sobre la sección transversal del reactivo secado producida utilizando únicamente el secado por impacción de aire es, sin embargo, menos evidente. El revestimiento con una solución secado simplemente mediante técnicas de impacción por aire muestra una sección transversal con una forma exagerada de U. Dicho perfil se desarrolla debido a la migración por ósmosis del reactivo a lo largo del tiempo hacia los bordes que se secan con mayor rapidez.

Como evidencia la uniformidad mejorada de las tiras analíticas reactivas fabricadas con el revestimiento reactivo secado de acuerdo con la presente invención, se consigue una sección transversal más uniforme utilizando energía radiante. Se cree que la capacidad de secado rápido ofrecida por la presente invención mitiga la aparición de acumulación en los bordes mediante la reducción de tiempo disponible por migración mediante ósmosis.

Así mismo, resulta mejorada la uniformidad de la banda en sentido vertical, dado que la solución no resulta alterada cuando tiende al desplazamiento. Incluso cuando se utilizan secadores auxiliares (22) por impacción de aire el sistema (2), no resultan evidentes y las arrugas ni las alteraciones en el revestimiento reactivo secado, dado que la sección de energía radiante (6) aplica suficiente energía para regular de manera eficaz el perfil del revestimiento.

La fijación rápida del perfil con energía radiante contribuye, así mismo, a obtener un producto uniforme en otro sentido. Al emplear una solución de viscosidad baja o con una tensión superficial baja en un sustrato hidrofílico o que incluya un revestimiento hidrofílico (porque a menudo puede resultar preferente en una tira analítica electroquímica, véase el documento EP-A-1 254 365, la solución tiene tendencia a "empapar" rápidamente el sustrato. La solución tenderá a fluir a través del sustrato y a revestir más área de la deseada, más que a mantener una raya o una gota tras la

aplicación. El efecto de secado inmediato conseguido por la presente invención mediante la aplicación de energía radiante en concentraciones suficientes, detiene este proceso fijando los límites del reactivo. De esta forma, no se pierde por migración el costoso reactivo. Este sistema ofrece una mejora considerable en la exactitud de la anchura de la barra secada y en la precisión del emplazamiento.

Así mismo, puede conseguirse la aplicación de unas zonas de revestimiento del reactivo más gruesas sin que se requiera la aplicación de múltiples capas de solución. En los casos en que no es factible alterar la tensión superficial del reactivo o la energía superficial del sustrato que va a ser revestido, hay pocas alternativas para controlar la anchura y el grosor de la banda. La capacidad para fijar rápidamente el perfil de los revestimientos gruesos hace que esta aplicación resulte factible.

En una tira analítica electroquímica, el revestimiento con reactivo secado sirve como capa activa de la célula electroquímica. Se necesitan unas concentraciones suficientes de los componentes del reactivo para conseguir resultados satisfactorios. Se ha apreciado por los inventores de la presente que unas concentraciones bajas de reactivo producen unos resultados de prueba deficientes. La capacidad para aplicar un revestimiento reactivo relativamente más grueso sobre el sustrato para su inclusión en tiras analíticas ofrece, por tanto, la posibilidad de mejorar la precisión de las tiras analíticas.

Pueden obtenerse diversas formas del producto utilizando el procedimiento de la invención. La Figura 6 muestra un precursor (54) de una tira analítica dentro de una tarjeta para la fabricación de tiras analíticas electroquímicas. Comprende un sustrato o material de banda (8) tal y como se muestra en la Figura 4, cortado en dos entre las bandas de reactivo para constituir dos tarjetas de 5,4 cm de ancho modificadas a continuación con unas muescas (56), tal y como se muestra. El precursor, puede, así mismo, comprender una banda opuesta (58) y un separador (60) entre una y otra. Cada uno se muestra una vez cortado, perforado o estampado para definir los extremos (62) de la tira analítica.

Un proceso continuo (por ejemplo, uno en el que diversos rollos de tejido son agrupados para producir el precursor), como por ejemplo en un proceso de banda continua, o en un proceso discontinuo (por ejemplo uno en el que las porciones de tira sean primeramente cortadas y a continuación unidas entre sí) pueden ser empleados operando con las piezas precursoras. Pueden, así mismo ser empleados otros modos de fabricación de tiras de múltiples componentes.

El separador comprende, de modo preferente, un producto adhesivo de pegamento por las dos caras. Puede ser fabricado a partir de cualquier material pertinente, incluyendo como materiales representativos el PET, el PETG, la poliimida, el policarbonato y similares. La banda (8) es, de modo preferente, de plástico con paladio pulverizado con bombardeo iónico y funciona como electrodo de trabajo, mientras que la banda (58) es, de modo preferente de plástico revestido de oro y funciona como electrodo "de referencia". Cada porción de la banda puede ofrecer un grosor que oscile entre aproximadamente 127 μm y 254 μm .

El precursor de tiras analíticas puede consistir en una cinta continua o consistir en una tarjeta básica (por ejemplo un paralelogramo o una forma análoga de longitud más corta) antes de la introducción de la etapa mostrada en la figura 6. Concretamente, la longitud del precursor de tiras analíticas puede variar de manera considerable, dependiendo de si ofrece la forma de una cinta o presenta un perfil más corto (esto es, la forma de una tarjeta). La anchura del precursor de tiras analíticas puede, así mismo, variar dependiendo de la naturaleza de la tira analítica concreta que va a ser fabricada. En general, la anchura del precursor de tira analítica, o únicamente del sustrato revestido (puede oscilar entre aproximadamente de 13 a 114 mm). Puede, por consiguiente, ser más ancho, especialmente para adaptarse a bandas de solución adicionales.

Tal y como se apuntó con anterioridad, la anchura y la profundidad del revestimiento de solución aplicado al sustrato o la banda (8) puede, así mismo, variar dependiendo de la naturaleza del producto que va a ser fabricado. Para la fabricación de tiras analíticas, la anchura de las tiras oscilará típicamente entre aproximadamente 1,3 y 13 mm y su grosor oscilará entre aproximadamente 5 y 50 micrómetros. Especialmente para el uso en tiras analíticas electroquímicas, las listas o bandas de material reactivo acuoso son de máxima preferencia tendidas en anchuras de aproximadamente 1,7 a 5,1 mm de ancho y entre aproximadamente de 15 a 25 micrómetros de profundidad en estado húmedo.

Después de ser cortado en forma de tarjeta, como la mostrada en la figura 6, el precursor (54) es individualizado para producir las tiras analíticas individuales (62). Lo mismo que el precursor, las tiras analíticas pueden ser cortadas a mano o por medios mecánicos (por ejemplo, con un medio de individualización por láser, un medio de corte por matriz rotatoria, etc.). El precursor puede ser cortado por etapas tal y como se muestra y describe o en una operación única. Los patrones utilizados para el corte pueden regularse mediante un programa, guía, mapa, imagen u otro medio direccional que dirija o indique la forma en la que el precursor de la tira analítica debe ser cortado en las tiras analíticas reactivas. El patrón puede ser dirigible o no serlo sobre la pieza en tosco de tiras analíticas antes del corte / individualización. Cuando el patrón sea visible, la imagen puede ser perceptible a partir de un perfil completo, un perfil parcial, unos puntos o marcas designados de una tira, para mayores detalles acerca de la manera en que las tiras analíticas pueden ser fabricadas, véase el documento WO 02/057781.

La Figura 7 muestra una vista en despiece ordenado de una tira analítica electroquímica representativa (62). La tira analítica objeto de la invención comprende un electrodo de referencia (64) y un electrodo de trabajo (66) separados por un miembro separador (60) el cual es separado por corte para definir una zona o área de reacción (68) en comunicación con unos orificios laterales (70) definidos por una interrupción en el parche reactivo (72) adyacente a la cubierta del separador constituido a partir de una barra de solución secaad.

Para el empleo de dicha banda analítica electroquímica, una muestra líquida acuosa (por ejemplo, sangre) es situada dentro de la zona de reacción. La cantidad de muestra fisiológica que se introduce dentro del área de reacción de la tira analítica puede variar, pero generalmente oscila entre aproximadamente 0,1 y 10 μl , generalmente entre aproximadamente 0,3 y 0,6 μl . La mezcla puede ser introducida en el área de reacción utilizando cualquier protocolo pertinente, en el que la muestra sea inyectada dentro del área de reacción, dejando que se produzca el efecto de mecha dentro del área de reacción, o que sea introducida de cualquier otra manera a través de los orificios.

El componente que debe ser analizado se deja que reaccione con el revestimiento reactivo de oxidoreducción para constituir una sustancia oxidable (o reducible) en una cantidad correspondiente a la concentración del componente que debe ser analizado (esto es el analito). La cantidad de la sustancia oxidable presente es a continuación estimada mediante una medición electroquímica.

La medición que se efectúa puede variar dependiendo de la naturaleza concreta de la prueba y del dispositivo con el cual se emplea la tira analítica electroquímica (por ejemplo, dependiendo de si la prueba es colorimétrica, amperométrica o potenciométrica). La medición con la tira (62) se lleva a cabo, de modo preferente, por medio de un elemento y sonda métrica insertada entre los miembros de electrodo para poner en contacto sus respectivas superficies exteriores. Generalmente, la medición se prolonga durante un periodo determinado de tiempo después de la introducción de la muestra dentro del área de reacción. Los procedimientos para efectuar las mediciones electroquímicas, se describen con mayor detenimiento en las Patentes estadounidenses Nos. 4,224,125; 4.545,382; y 5,266,179; también en el documento WO 97/18465 y WO 99/49307.

Después de la detección de la señal electroquímica generada en la zona de reacción, la cantidad de analito presente en la muestra se determina típicamente mediante la relación de la señal electroquímica generada a partir de una serie de valores de control o estándar obtenidos con anterioridad. En muchas formas de realización, las etapas de medición de las señales electroquímicas y las etapas de derivación de la concentración del analito se llevan a cabo de manera automática mediante un dispositivo diseñado para funcionar con la tira analítica para producir un valor de la concentración del analito de una muestra aplicada sobre la tira analítica. Un dispositivo de lectura representativa para poner en práctica de manera automática estas etapas, de manera que el usuario solo necesite aplicar la muestra a la zona de reacción y entonces leer el resultado final de la concentración del analito mediante el dispositivo, se describe con mayor detalle en el documento EP-A-1 067 384.

La zona de reacción en la cual tiene lugar la actividad ofrece, de modo preferente, un volumen de al menos aproximadamente 0,1 μl , generalmente al menos de aproximadamente 0,3 μl y más generalmente de al menos aproximadamente 0,6 μl , pudiendo ser el volumen de hasta 10 μl o mayor. El tamaño de la zona se determina en términos generales mediante las características del separador (60). Aunque la tapa del separador se muestra definiendo un área de reacción rectangular en el cual se produce la actividad mencionada con anterioridad, son posibles otras configuraciones (por ejemplo, unas áreas de reacción cuadradas, triangulares, circulares, de forma irregular, etc.). El grosor de la capa del separador genéricamente oscila entre aproximadamente 25 y 500 μm , generalmente entre aproximadamente 76 y 127 μm . La manera en la cual el separador es cortado determina también las características de los orificios (70). El área en sección transversal de los orificios de entrada y salida puede variar siempre que sea lo suficientemente amplia para que proporcione una entrada o una salida eficaces del área de fluido desde el área de reacción.

Tal y como se representa, los electrodos de trabajo y de referencia están genéricamente configurados bajo la forma de tiras alargadas. Típicamente la longitud de los electrodos oscila entre 1,9 y 5,1 cm, generalmente entre 2,0 y 2,8 cm. La anchura de los electrodos oscila entre 0,38 y 0,36 cm, generalmente entre 0,51 y 0,67 cm. En determinadas formas de realización, la longitud de uno de los electrodos es mucho más corta que la del otro, siendo en determinadas formas de realización 3,5 mm más corta. De modo preferente, la anchura de los electrodos y del separador coincide en el punto en el que los elementos se superponen. En una forma de realización de máxima preferencia, el electrodo (64) tiene 35 cm de largo, el electrodo (66) tiene 3,8 cm de largo, y cada uno de ellos tiene 6,4 mm de ancho en su parte máxima y 2,6 mm de ancho en su parte mínima, la zona de reacción (68) y los orificios (70) son de 1,65 mm de ancho y la zona de reacción tiene un área de aproximadamente 0,041 cm^2 . Los electrodos típicamente tienen un grosor que oscila aproximadamente de 10 a 100 nm, de modo preferente entre aproximadamente 18 y 22 nm. El separador incorporado en la tira está retranqueado 7,6 mm respecto del electrodo terminal (66), dejando una abertura entre electrodos de 4,2 mm de profundidad.

Las tiras analíticas pueden estar dispuestas en una combinación empaquetada con unos medios para la obtención de una muestra fisiológica y / o un elemento de medición o lectura, de acuerdo con lo significado con anterioridad. Cuando la muestra fisiológica que va a ser analizada por una tira sea la sangre, los kits pueden incluir un instrumento, como por ejemplo una lanceta para perforar un dedo, un medio de accionamiento de la lanceta, y similares.

5 Así mismo los kits de tiras analíticas pueden incluir una solución de control o estándar (por ejemplo, una solución de control de la glucosa que contenga una concentración estandarizada de glucosa). Finalmente, un kit puede incluir unas instrucciones para la utilización de las tiras analíticas de acuerdo con la invención en la determinación de la concentración del analito de una muestra fisiológica. Estas instrucciones pueden estar situadas en uno o más recipientes, compartimento, o etiqueta insertada o elementos similares que acompañen a las tiras analíticas objeto de la invención.

Aunque la invención ha sido descrita por referencia a un único ejemplo, que incorpora opcionalmente diversos elementos característicos, la invención no está limitada al sistema descrito y únicamente queda limitada por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de un sustrato revestido con reactivo, en el que dicho sustrato (8) es un material de refuerzo inerte que incorpora un revestimiento metálico, comprendiendo el procedimiento:

revestir el revestimiento metálico de dicho sustrato con un reactivo en solución (10), y

5

exponer dicha solución (10) a una energía radiante suministrada por al menos un calefactor de energía radiante (24).

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que un flujo de aire no perturbador, suficiente solo para romper una barrera de la solución (10), es dirigido hacia dicha solución mientras está expuesta a la energía radiante.

10

3. El procedimiento de las reivindicaciones 1 o 2, en el que dicho sustrato está provisto de un rodillo (18), y es alimentado delante de dicha fuente de energía (24).

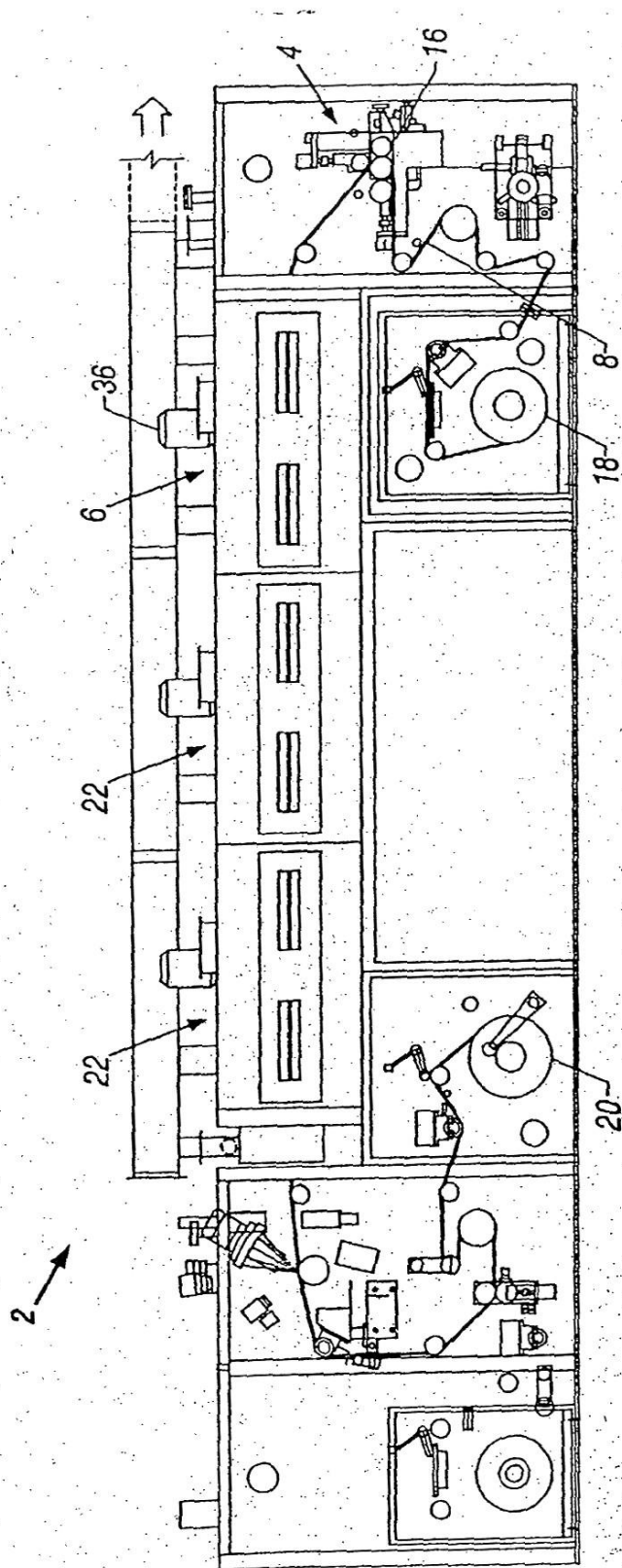


FIG. 1

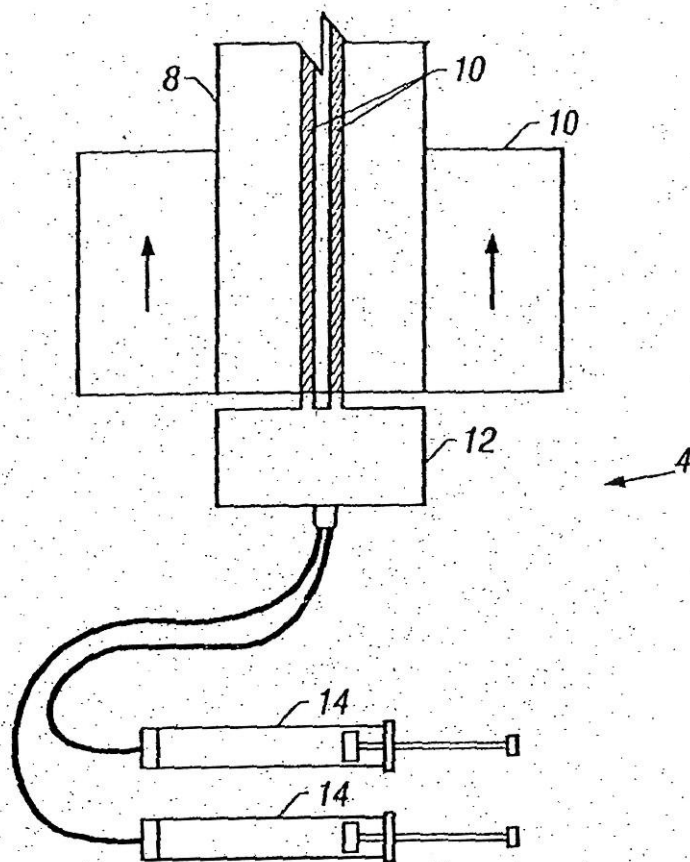


FIG. 2

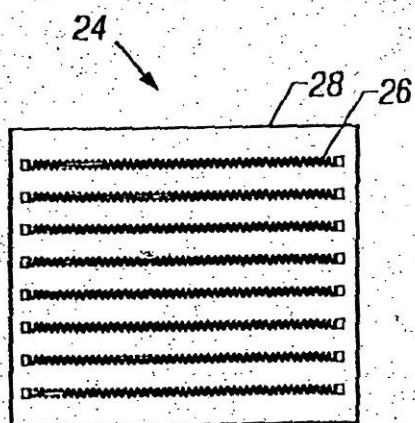


FIG. 3A

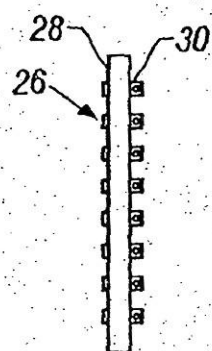


FIG. 3B

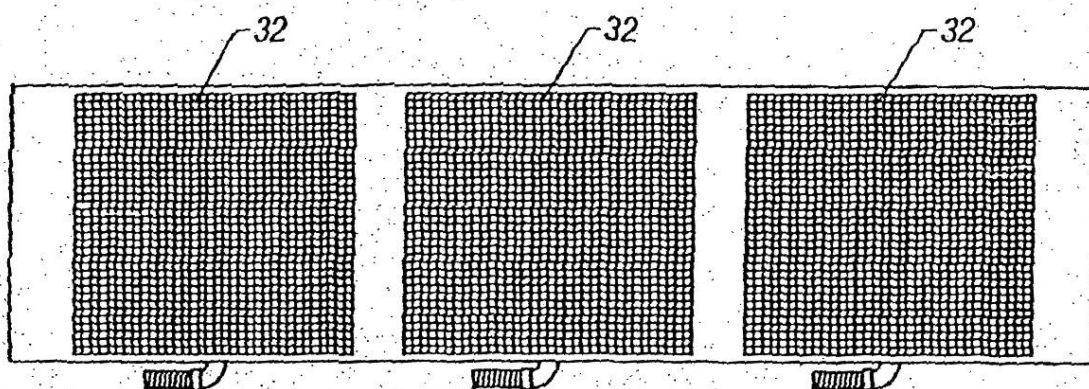


FIG. 4

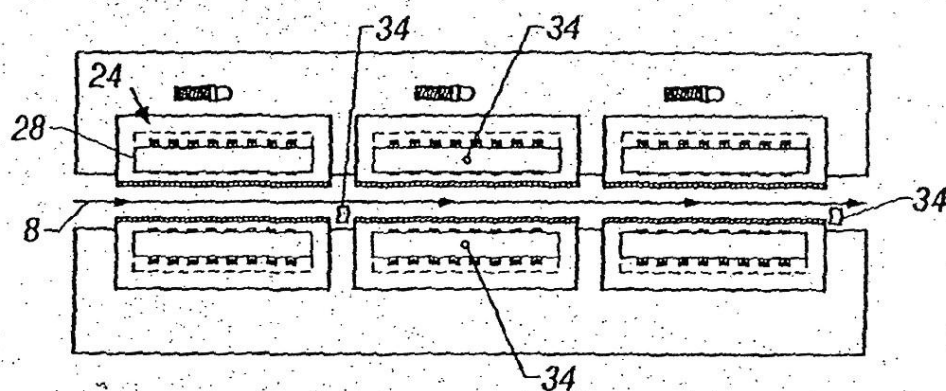


FIG. 5

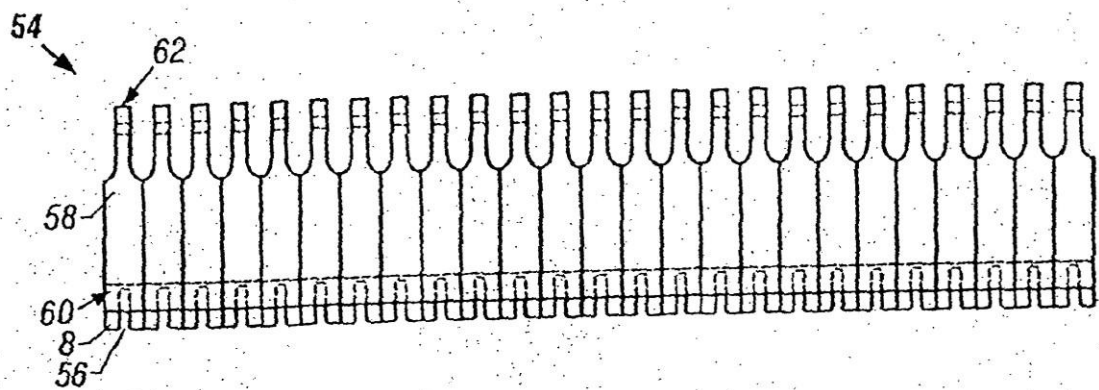


FIG. 6

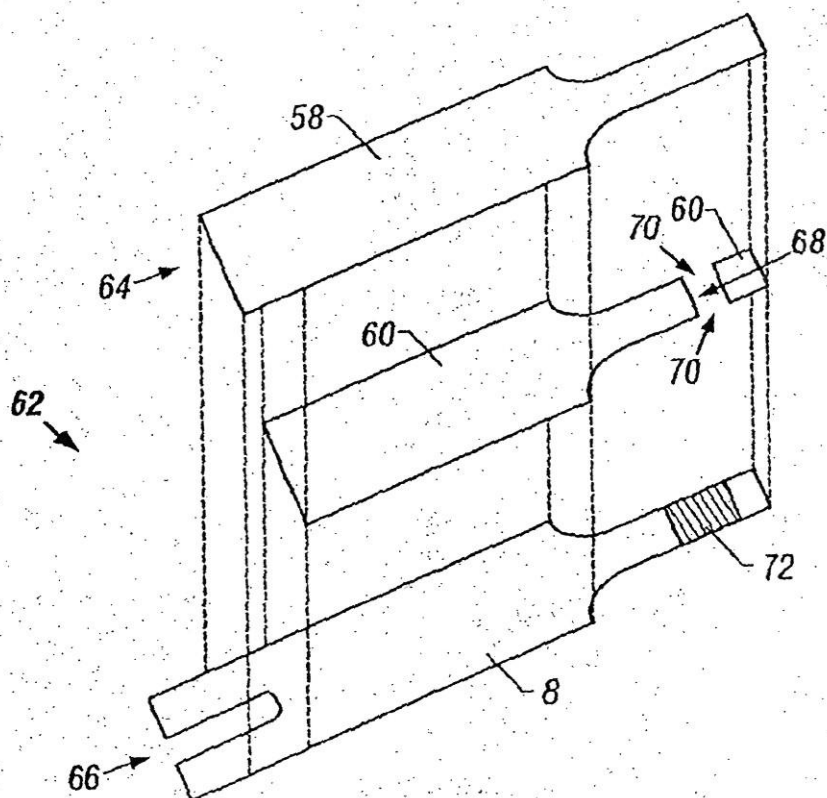


FIG. 7