



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 572**

51 Int. Cl.:  
**G01N 27/327** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08252946 .2**

96 Fecha de presentación : **04.09.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2034301**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.03.2009**

54 Título: **Tira reactiva para analito con deposición reactiva mejorada.**

30 Prioridad: **04.09.2007 US 849949**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.10.2011**

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

72 Inventor/es: **Teodorczyk, Maria;**  
**Dato, Remedios y**  
**Leong, Koon-Wah**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

**ES 2 365 572 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**

Tira reactiva para analito con deposición reactiva mejorada

**Antecedentes**

5 Los procedimientos y dispositivos electroquímicos para determinar concentraciones analíticas en muestras de fluidos encuentran una amplia aplicación en el tratamiento y la gestión de enfermedades médicas tales como la diabetes. Los individuos que sufren de diabetes monitorizan sus concentraciones de glucosa en la sangre usando tales procedimientos a menudo varias veces al día.

10 Los procedimientos electroquímicos generalmente dependen de la correlación entre una corriente, una carga potencial o acumulada y la concentración de analito, típicamente en conjunto con un reactivo que produce portadores de carga cuando es combinado con el analito. Los sensores biológicos electroquímicos para llevar a cabo las pruebas son típicamente tiras reactivas desechables con un reactivo dispuesto sobre las mismas que reacciona con un fluido biológico tal como la sangre. La tira reactiva está acoplada a un medidor reactivo de manera que el medidor reactivo pueda medir la reacción entre el analito y el reactivo para determinar la concentración del analito. En las tiras reactivas basadas en la electroquímica, la señal eléctrica es transferida al medidor a través de  
15 unas almohadillas de contacto eléctrico situadas sobre las tiras reactivas y de unos contactos dentro del conector.

Una técnica conocida para fabricar una tira reactiva implica usar una película polimérica metalizada y formar un patrón de electrodo conductivo sobre la película. El patrón de electrodo puede estar formado por un proceso de ataque adecuado, incluyendo la ablación por laser o el ataque químico, para eliminar material conductivo de la película dejando en el lugar un patrón de electrodo conductivo entrelazado con material de sustrato expuesto. Por lo tanto, el patrón de electrodo está definido por un espacio material expuesto de película o de sustrato entre el material conductivo.  
20

Los solicitantes han descubierto que en ciertos prototipos de tira fabricados mediante los procesos de ablación por laser, la deposición del reactivo sobre el patrón de electrodo no resulta uniforme. Los solicitantes también han descubierto que en tales prototipos de tira reactiva, la capacidad de una muestra de analito para llenar consistentemente la zona del reactivo y de detección del electrodo mediante el efecto capilar era baja. Los solicitantes creen que estos problemas generan un bajo rendimiento de la tira reactiva.  
25

El documento EP 1 783 486 A1 da a conocer una tira reactiva adecuada para su uso en un medidor reactivo. La tira reactiva incluye una capa conductiva que comprende porciones eléctricamente aisladas que están imprimidas convencionalmente sobre un sustrato. La capa conductiva incluye un primer contacto, un segundo contacto, un contacto de referencia, y una barra de detección de la tira. La capa conductiva también incluye un primer electrodo funcional, un segundo electrodo funcional y un electrodo de referencia que están eléctricamente conectados, respectivamente, al primer contacto, segundo contacto y contacto de referencia.  
30

El documento WO 99/30152 A1 da a conocer una tira reactiva con sensor biológico con unas pistas eléctricamente conductoras que forman un electrodo funcional, un electrodo contador, y un electrodo de referencia.  
35

**Sumario**

Los solicitantes han resuelto estos problemas mediante la implementación de diversas características técnicas para proporcionar diversas realizaciones de la presente invención hasta ahora no disponibles en la técnica. En particular, la presente invención proporciona una tira reactiva para analito y un procedimiento para fabricar una tira reactiva para analito según lo recitado en las reivindicaciones.  
40

Estas y otras realizaciones, características y ventajas serán aparentes para los expertos en la técnica al ser tomadas con referencia a la siguiente descripción más detallada de la invención en conjunto con los dibujos adjuntos, los cuales son primero descritos brevemente a continuación.

**Breve descripción de los dibujos**

Los dibujos adjuntos, que están incorporados al presente documento y constituyen parte de la presente memoria, ilustran las realizaciones actualmente preferidas de la invención, y, junto con la descripción general ofrecida anteriormente y la descripción detallada ofrecida a continuación, sirven para explicar las características de la invención (en donde los mismos números representan los mismos elementos), de los cuales:  
45

La FIG. 1A ilustra una realización ejemplar de la tira reactiva;

La FIG. 1B ilustra una vista en primer plano, de arriba abajo, de un extremo de la tira reactiva de la FIG. 1A;

50 La FIG. 1C es una vista en perspectiva despiezada de una tira reactiva de acuerdo con una realización ejemplar;

La FIG. 1D es una vista superior de la tira reactiva ilustrada en la FIG. 1C una vez que ha sido montada;

La FIG. 1E es una vista superior de la capa conductiva de la tira reactiva ilustrada en las FIGS. 1A y 1B de acuerdo con una realización ejemplar;

La FIG. 2A es una vista en perspectiva despiezada de una tira reactiva de acuerdo con otra realización ejemplar;

5 La FIG. 2B es una vista superior de la tira reactiva ilustrada en la FIG. 2A una vez que ha sido montada;

La FIG. 3A es una fotomicrografía en color de un prototipo generalmente de acuerdo con el diseño de la FIG. 1A, que ilustra la distribución favorable del reactivo sobre los electrodos de la tira reactiva;

La FIG. 3B es una fotomicrografía en color de otro prototipo que ilustra una distribución del reactivo muy poco favorable en la que el espacio que expone el sustrato es mayor que el aquí descrito; y

10 La FIG. 4 es una vista superior de un medidor ejemplar que puede usarse con la tira reactiva mostrada en las FIGS. 1A-1E y en las FIGS. 2A-2B.

### **Descripción detallada**

Las FIGS. 1A y 1B ilustran una realización ejemplar en la que una tira 90 reactiva está provista de un primer extremo 3 y un segundo extremo 4. El primer extremo 3, o extremo distal, incluye una porción de detección biológica mostrada en la FIG. 1B. El segundo extremo 4, o extremo proximal, incluye una porción de contacto eléctrico.

En la FIG. 1B la porción de detección biológica está provista de tres electrodos 10, 12, y 14, respectivamente. Los electrodos pueden ser generalmente del mismo material conductivo. Entre los electrodos 10 y 12 hay provisto un primer bloque 52 eléctricamente aislado. Similarmente, hay provisto un segundo bloque 54 eléctricamente aislado entre los electrodos 12 y 14. De manera similar, hay provisto un tercer bloque 56 eléctricamente aislado distalmente al tercer electrodo 14 y más cercano a la porción proximal 4. Cada uno de los bloques conductivos 52, 54, y 56 puede estar fabricado generalmente con el mismo material eléctricamente conductivo que uno o más de los electrodos. Adicionalmente, cada uno de los "bloques" pretende estar eléctricamente aislado de los electrodos 10, 12, y 14 de la tira 90 reactiva.

25 Tal como se muestra en la FIG. 1C, la tira 90 reactiva puede estar fabricada mediante capas de una pluralidad de componentes discretos sobre un sustrato. Específicamente, estas capas pueden incluir una capa conductiva 50, una capa reactiva 22, una capa separadora 60 y una capa superior o cubierta 80 con un recubrimiento adhesivo hidrófilo. La tira 90 reactiva puede ser fabricada mediante una serie de etapas en las que la capa conductiva 50 y la capa reactiva 22 son depositadas secuencialmente sobre el sustrato 5 usando, por ejemplo, un proceso de serigrafía como el descrito en la Publicación Preliminar Estadounidense N° US20050096409A1 y las Solicitudes Internacionales publicadas N° WO2004040948A1, WO2004040290A1, WO2004040287A1, WO2004040285A2, WO2004040005A1, WO2004039897A2, y WO2004039600A2. En una realización alternativa, puede usarse un proceso de chorro de tinta para depositar la capa reactiva 22 sobre el sustrato 5. En la Patente Estadounidense N° 6.179.979 se describe un ejemplo de proceso por chorro de tinta. Aún otro proceso alternativo para depositar el reactivo 22 sobre la capa conductiva 50 incluye un proceso de goteo por demanda. La capa separadora 60 y la capa superior 80 pueden ser tomadas de un rollo y laminadas sobre el sustrato 5. En una realización alternativa, se usa un proceso de pulverización catódica para aplicar una capa conductiva 50 y se crean patrones sobre la capa conductiva 50 mediante la ablación por laser, el grabado por laser o la trazado por medios mecánicos de manera que se elimine menos de un 10% o, más típicamente, menos de un 6% de la capa conductiva 50 de la superficie. La tira 90 reactiva incluye un extremo distal 3 y un extremo proximal 4 tal como se muestra en las FIGS. 1C y 1D.

La tira 90 reactiva completamente montada, tal como se muestra en la FIG. 1D, incluye una entrada 82 por la que puede introducirse una muestra de sangre en una cámara 84 de recepción de muestras. La entrada 82 puede formarse cortando a través de una porción distal 3 de la tira 90 reactiva. Puede aplicarse una muestra de sangre en la entrada 82 para llenar la cámara 84 de recepción de muestras de manera que pueda medirse la glucosa. Cada uno de los bordes laterales de un orificio en forma de U de la capa separadora 60 situada adyacente a la capa reactiva 22 define una pared de la cámara 84 de recepción de muestras. Una porción inferior o "suelo" de la cámara 84 de recepción de muestras incluye una porción de sustrato 5 y de capa conductiva 50. Una porción superior o "techo" de la cámara 84 de recepción de muestras incluye una capa superior distal 80.

En la tira 90 reactiva, tal como se muestra en las FIGS. 1A, 1B, 1C y 1D, la capa conductiva 50 incluye un electrodo 10 de referencia, un primer electrodo funcional 12, un segundo electrodo funcional 14, una almohadilla 11 de contacto de referencia, una primera almohadilla 13 de contacto, una segunda almohadilla 15 de contacto y una almohadilla 17 de contacto de detección de la tira. La almohadilla 11 de contacto de referencia, la primera almohadilla 13 de contacto, la segunda almohadilla 15 de contacto y la almohadilla 17 de contacto de detección de

la tira proporcionan conexión eléctrica a un medidor reactivo para permitir la recogida de datos y medidas.

La capa conductiva 50 también incluye una primera porción aislada 52, una segunda porción aislada 54 y una tercera porción aislada 56 opcional. La primera porción aislada 52 y la segunda porción aislada 54 facilitan un recubrimiento reactivo uniforme al minimizar el área de superficie expuesta del sustrato 5 que es hidrófila. La tercera porción aislada 54 puede tener cualquier forma (p. ej., triangular) y facilita el llenado de la tira 90 reactiva al proporcionar una fuerza capilar para atraer fluido dentro de la cámara 84 de recepción de muestras. La distancia entre el electrodo 10 de referencia y la primera porción aislada 52 está entre 2 micrómetros aproximadamente y 50 micrómetros aproximadamente, típicamente 20 micrómetros aproximadamente. En la Figura 1B, los espacios A1 y A2 están formados entre los bordes periféricos del electrodo 14 y los bordes periféricos de la porción aislada 56; los espacios A3 y A4 están formados entre los bordes de la porción aislada 54 y los bordes de los electrodos respectivos 12 y 14; los espacios "A5" y "A6" están formados entre los bordes periféricos de la porción aislada 5, y los bordes periféricos del electrodo 12, y miden entre 2 micrómetros aproximadamente y 50 micrómetros aproximadamente, típicamente 20 micrómetros aproximadamente. Cada uno de los espacios A1, A2, A3, A4, A5, A6 y en adelante mide entre 2 micrómetros aproximadamente y 50 micrómetros aproximadamente, típicamente 20 micrómetros aproximadamente. Aunque los espacios tienen preferiblemente la misma magnitud en la distancia de los espacios, otras realizaciones pueden utilizar una distancia de rebaje desigual siempre y cuando cualquiera de los espacios mida entre 2 micrómetros aproximadamente y 50 micrómetros aproximadamente.

La anchura de la primera porción aislada 52 y de la segunda porción aislada 54 es típicamente de entre 120 micrómetros aproximadamente y 200 micrómetros aproximadamente. Cuando se elimina una línea de material conductivo de aproximadamente 20 micrómetros de ancho mediante la ablación por láser para crear los patrones del electrodo y de la porción aislada sobre la capa conductiva 50, se elimina menos del 10% de la superficie de la capa conductiva 50 situada sobre el sustrato 5. Eliminar la menor cantidad posible de material conductivo como sea posible reduce la diferencia de energía superficial entre el sustrato 5 y la capa conductiva 50 sin cortocircuitar en los electrodos de la tira reactiva. La ventaja es que esto resulta en una mejor adherencia del reactivo 22 a la capa conductiva 50 de manera que el patrón de recubrimiento del reactivo y la durabilidad del reactivo seco 22 pueden ser controlados.

La capa conductiva 50 incluye adicionalmente una barra antiestática 58 en un extremo distal 3 de la tira 90 reactiva. La barra antiestática 58 ayuda a disipar la carga estática dentro de la capa conductiva 50 cuando la tira 90 reactiva está en contacto con el paciente durante el llenado de la tira 90 reactiva con sangre. La barra antiestática 58 también facilita el recubrimiento reactivo uniforme al minimizar el área de superficie expuesta del sustrato 5 que es hidrófila y facilita el llenado de la tira 90 reactiva al proporcionar una fuerza capilar para atraer un fluido dentro de la cámara 84 de recepción de muestras.

Con referencia nuevamente a la FIG. 1C, el electrodo 10 de referencia, el primer electrodo funcional 12 y el segundo electrodo funcional 14 están conectados a la almohadilla 11 de contacto de referencia, la primera almohadilla 13 de contacto, y la segunda almohadilla 15 de contacto, respectivamente, a través de unas extensiones del electrodo denominadas "trazas". La traza 8 del primer electrodo funcional proporciona una ruta eléctricamente continua desde el primer electrodo funcional 12 hasta la primera almohadilla 13 de contacto. De manera similar, una traza 9 del segundo electrodo funcional proporciona una ruta eléctricamente continua desde el segundo electrodo funcional 14 hasta la segunda almohadilla 15 de contacto y la traza 7 del electrodo de referencia proporciona una ruta eléctricamente continua desde el electrodo 10 de referencia hasta la primera almohadilla 11 de contacto de referencia.

Puede utilizarse cualquier material eléctricamente conductivo para las capas conductivas, tal como, por ejemplo, Au, Pd, Ir, Pt, Rh, acero inoxidable, óxido de estaño dopado, carbono, y similares. En una realización, el material para la capa conductiva puede ser tinta de carbono como las descritas en la patente Estadounidense 5.653.918. En otra realización, el material para la capa conductiva puede ser un metal pulverizado tal como oro o paladio con un grosor de entre 15 nanómetros aproximadamente y 35 nanómetros aproximadamente. En las realizaciones que usan oro como capa conductiva, la capa conductiva pulverizada está típicamente recubierta con un material hidrófilo para facilitar el recubrimiento reactivo, tal como se muestra y se describe en la Patente Estadounidense N° 6.716.577. Un material hidrófilo ejemplar incluye ácido 2-mercaptoetanol sulfónico, sal sódica, a una concentración de 0,05% aproximadamente a 0,2% aproximadamente. También puede añadirse a la solución de recubrimiento de oro un surfactante que contenga un material hidrófilo para facilitar un recubrimiento regular. Algunos surfactantes ejemplares incluyen Pluronic F87 a una concentración de 0,01% aproximadamente a 0,05% aproximadamente y Pluronic P103 a una concentración de 0,01% aproximadamente a 0,05% aproximadamente.

La capa reactiva 22 puede ser dispuesta sobre una porción de la capa conductiva 50 situada sobre la superficie del sustrato 5 tal como se muestra en la FIG. 1C. En una realización de la presente invención, la capa reactiva 22 puede incluir sustancias químicas tales como una enzima, que reacciona selectivamente con la glucosa, un mediador y un tampón para mantener un pH deseado. Algunos ejemplos de enzimas adecuadas para su uso con

esta invención pueden incluir tanto la glucosa oxidasa como la glucosa deshidrogenasa. Más específicamente, la glucosa deshidrogenasa puede tener un co-factor de pirroloquinolina quinona (abreviada como PQQ y que puede ser denominada con su nombre común de metoxatina). Otros co-factores de glucosa deshidrogenasa pueden ser la nicotinamida adenina dinucleótido (abreviada como NAD) o flavina adenina dinucleótido (abreviada como FAD).

5 Algunos ejemplos de mediador adecuado para su uso en la presente invención incluyen tanto el ferricianuro como el tricloruro hexamin de rutenio ( $[\text{Ru}^{\text{III}}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}$ ) que también puede denominarse simplemente hexamin de rutenio. Algunos ejemplos de tampones adecuados para su uso en diversas realizaciones pueden incluir fosfato o atracolato. Algunos ejemplos de formulaciones reactivas o de tintas adecuadas para su uso en las diversas realizaciones pueden encontrarse en las patentes Estadounidenses 5.708.247 y 6.046.051; y en las solicitudes internacionales publicadas WO01/67099 y WO01/73124.

10 En una realización, la formulación puede incluir un tampón de fosfato de 200 mM con un pH de 7 aproximadamente y un mediador de hexamin de rutenio con una concentración igual o superior al 5% aproximadamente, preferiblemente igual o superior al 10% aproximadamente, y aún más preferiblemente del 15% aproximadamente al 20% aproximadamente (porcentaje basado en peso de mediador / volumen de regulador). Se eligió un pH de 15 alrededor de 7 porque la glucosa oxidasa tiene una actividad lo suficientemente elevada con este pH cuando se usa rutenio como mediador. El rango superior para la hexamin de rutenio se basa en su solubilidad. Cuando la tinta enzimática es formulada con una concentración de hexamin de rutenio mayor del 20%, en la capa reactiva 22 hay presentes partículas sólidas de hexamin de rutenio que no se disuelven durante la prueba. La presencia de hexamin de rutenio no disuelto genera un descenso en la precisión entre tira reactiva y tira reactiva. Cuando la tinta 20 enzimática está formulada con una concentración de hexamin de rutenio inferior al 15%, la magnitud de los valores de la corriente de prueba disminuye con la concentración de hexamin de rutenio. En general, no resulta deseable que la magnitud de los valores de la corriente reactiva sea dependiente de la concentración de hexamin de rutenio debido a que los pequeños cambios en la concentración de hexamin de rutenio generarán una variabilidad en los valores de la corriente reactiva y, a su vez, aumentarán la variabilidad entre lotes.

25 En una realización, la formulación puede tener una actividad enzimática comprendida entre 1500 unidades/mL aproximadamente y 50000 unidades/mL aproximadamente, típicamente 18000 unidades/mL. El rango de la actividad enzimática puede ser seleccionado de manera que la corriente de glucosa no dependa del nivel de actividad enzimática en la formulación siempre y cuando el nivel de actividad enzimática esté dentro del rango mencionado anteriormente. La actividad enzimática debería ser lo suficientemente elevada como para asegurar que la corriente de glucosa resultante no será dependiente de las pequeñas variaciones en la actividad enzimática. Por 30 ejemplo, la corriente de glucosa dependerá de la cantidad de actividad enzimática en la formulación si la actividad enzimática es menor de 1500 unidades/mL. Por otro lado, para niveles de actividad enzimática mayores de 50000 unidades/mL, pueden aparecer problemas de solubilidad cuando la glucosa oxidasa no pueda ser suficientemente disuelta en la formulación. Adicionalmente, demasiada enzima en la formulación resultará en un coste elevado de la tira. La glucosa oxidasa está disponible comercialmente en Biozyme Laboratories International Limited (San Diego, California, U.S.A.). La glucosa oxidasa puede tener una actividad enzimática de 250 unidades/mg aproximadamente cuando las unidades de la actividad enzimática están basadas en una muestra de ensayo de o-dianisidina con pH 7 y a 25° C.

35 Opcionalmente, la capa reactiva 22 incluye un material de matriz que ayuda a retener la capa reactiva 22 sobre la superficie de la capa conductiva 50 en presencia de una muestra de fluido y que tiene dominio tanto hidrófobo como hidrófilo. Algunos materiales de matriz útiles incluyen arcilla hidrófila, caolín, talco, silicatos, tierra o sílices de diatomeas tales como Cab-o-Sil® TS-610 o Cab-o-Sil® TS-530 (Cabot Corporation, Boston, USA). Sin pretender ceñirse a ninguna teoría en particular, se cree que, en presencia de la muestra, el sílice forma una red de gel que mantiene de manera efectiva el recubrimiento sobre la superficie del electrodo. Otros materiales de matriz útiles 45 incluyen materiales poliméricos tales como alginato de sodio, glicol de polietileno, óxido de polietileno, alcohol de polivinilo, acetato de polivinilo, materiales de polímeros de látex, polietersulfonas, polímeros de ácido acrílico y metacrílico; polímeros derivados del almidón, celulosa y otros polisacáridos naturales, poliamidas o colágeno. En el Ejemplo 1 de la Patente Estadounidense Número 5.708.247 se da a conocer un ejemplo de una composición útil para recubrimiento. La capa reactiva 22 también puede incluir opcionalmente al menos un agente estabilizante tal como albúmina, sucrosa, trehalosa, manitol o lactosa, un agente tal como la hidroxietilcelulosa para ajustar la viscosidad, un agente antiespumante tal como el DC 1500, y al menos un agente humidificante tal como polivinilpirrolidona o acetato de polivinilo.

50 En realizaciones ejemplares, se aplica la capa reactiva 22 como una capa uniforme sobre la superficie expuesta de los electrodos. El grosor de la capa reactiva 22 previamente al contacto con la muestra de fluido no debería exceder los 50 micrómetros y normalmente no excede los 20 micrómetros. Para proporcionar un recubrimiento efectivo de la superficie del electrodo, el grosor de la capa no debería ser menor de 5 micrómetros aproximadamente y normalmente no es menor de 7 micrómetros aproximadamente.

Con referencia a la FIG. 1C, la capa separadora 60 está típicamente formada por un poliéster y está adherida a la

capa conductiva 50 mediante un adhesivo de sellado térmico o un adhesivo piezosensible.

La capa superior 80 está situada sobre el extremo distal 3 de la tira 90 reactiva de manera que una porción distal (es decir una porción situada corriente abajo del segundo electrodo funcional 14) de la cámara 84 de recepción de muestras está expuesta a la atmósfera, creando una ventilación en la tira 90 reactiva. En una realización, la capa superior 80 es un material de poliéster que está adherido a la capa separadora 60 con un adhesivo hidrófilo tal como, por ejemplo, el ARflow 90128 de Adhesives Research Inc. La capa superior 80 está formada con poliéster transparente para permitir a un/a usuario/a confirmar que la cámara 84 de recepción de muestras está suficientemente llena.

Con referencia ahora a la FIG. 2A, se ilustra otra realización ejemplar de una tira 100 reactiva en una vista en perspectiva despiezada. La tira 100 reactiva incluye múltiples capas dispuestas sobre un sustrato 105. Estas capas pueden incluir una capa conductiva 150, una capa reactiva 122, una capa separadora 160 y una capa superior 180 con un recubrimiento adhesivo hidrófilo. La tira 100 reactiva puede ser fabricada mediante una serie de etapas en las que la capa conductiva 150 y la capa reactiva 122 son depositadas secuencialmente sobre el sustrato 105 usando, por ejemplo, un proceso de serigrafía como el descrito en la Publicación Estadounidense Preliminar N° US20050096409A1 y las Solicitudes Internacionales publicadas N° WO2004040948A1, WO2004040290A1, WO2004040287A1, WO2004040285A2, WO2004040005A1, WO2004039897A2, y WO2004039600A2. En una realización alternativa, puede usarse un proceso de chorro de tinta para depositar la capa reactiva 122 sobre el sustrato 105. En la Patente Estadounidense N° 6.179.979 se describe un ejemplo de proceso por chorro de tinta. Aún otro proceso alternativo para depositar el reactivo 122 sobre la capa conductiva 150 incluye un proceso de goteo por demanda. La capa separadora 160 y la capa superior 180 pueden ser tomadas de un rollo y laminadas sobre el sustrato 105. En una realización alternativa, se usa un proceso de pulverización catódica para aplicar la capa conductiva 150 y se crean patrones sobre la capa conductiva 150 mediante la ablación por laser, el grabado por laser o la trazado por medios mecánicos de manera que se elimine menos de un 10% o, más típicamente, menos de un 6% de la capa conductiva 150. La tira 100 reactiva incluye un extremo distal 103 y un extremo proximal 104 tal como se muestra en las FIGS. 1A y 1B.

La tira 100 reactiva completamente montada, tal como se muestra en la FIG. 2B, incluye una entrada 182 por la que puede introducirse una muestra de sangre en una cámara 184 de recepción de muestras. La entrada 182 puede formarse cortando a través de una porción distal 103 de la tira 100 reactiva. Puede aplicarse una muestra de sangre en la entrada 182 para llenar la cámara 184 de recepción de muestras de manera que pueda medirse la glucosa. Cada uno de los bordes laterales de un orificio en forma de U de la capa separadora 160 situada adyacente a la capa reactiva 122 define una pared de la cámara 184 de recepción de muestras. Una porción inferior o "suelo" de la cámara 184 de recepción de muestras incluye una porción de sustrato 105 y de capa conductiva 150. Una porción superior o "techo" de la cámara 184 de recepción de muestras incluye una capa superior distal 180.

La tira 90 ó 100 reactiva se fabrica proporcionando un sustrato 5 sobre el que se deposita una capa generalmente uniforme de material conductivo, preferiblemente mediante deposición por pulverización, por toda la/s superficie/s del sustrato. Luego, se utilizó la ablación por laser para formar el patrón conductivo 150. En una técnica se controló el movimiento de un rayo laser para formar en la capa conductiva los patrones de electrodo que incluyen los espacios "A1"; "A2"; "A3"; "A4"; "A5"; "A6" y en delante de manera que estos espacios midan preferiblemente 50 micrómetros o menos y más preferiblemente 20 micrómetros aproximadamente. En otra realización, se interpuso una máscara con orificios, para definir el patrón de electrodo, entre el laser de ablación y el sustrato y la capa conductiva para erosionar la capa conductiva con una potencia y una densidad suficientes durante un tiempo adecuado tal como, por ejemplo, menos de 100 nanosegundos. Pueden utilizarse diversas técnicas para la ablación por láser tales como, por ejemplo, las descritas en "Técnicas de Fabricación y Sus Aplicaciones para Producir Dispositivos y Estructuras Micromaquinizados Novedosos Usando la Proyección por Láser Excimer", por Erol C. Harvey y otros, Exitech Ltd., Hanborough Park, Long Hanborough, Oxford, G.B., SPIE Vol. 3223, 1997. Independientemente de la técnica utilizada, la capa conductiva 150 incluye un electrodo 110 de referencia, un primer electrodo funcional 112, un segundo electrodo funcional 114, una almohadilla 111 de contacto de referencia, una primera almohadilla 113 de contacto, una segunda almohadilla 115 de contacto y una almohadilla 117 de contacto de detección de la tira, que pueden estar formados en la capa conductiva o de oro, tal como se muestra en la FIG. 2A y 2B. La almohadilla 111 de contacto de referencia, la primera almohadilla 113 de contacto, la segunda almohadilla 115 de contacto y la almohadilla 117 de contacto de detección de la tira proporcionan una conexión eléctrica con un medidor reactivo para permitir la recogida de datos y medidas.

La capa conductiva 150 también incluye una primera porción aislada 152, una segunda porción aislada 154 y una tercera porción aislada 156 opcional. La primera porción aislada 152 y la segunda porción aislada 154 facilitan un recubrimiento reactivo uniforme al minimizar el área de superficie expuesta del sustrato 5 que es hidrófoba. La tercera porción aislada 156 puede tener cualquier forma (p. ej., triangular) y facilita el llenado de la tira 100 reactiva al proporcionar una fuerza capilar para introducir un fluido dentro de la cámara 184 de recepción de muestras. La tercera porción aislada 156 también incluye un orificio que atraviesa la capa conductiva 150 y el sustrato 105. El

orificio 159 actúa como una ventilación para la tira 100 reactiva. El orificio 159 puede ser formado por perforación, ya sea mediante láser o mecánicamente. El orificio 159 puede ser formado tras la laminación de todos los componentes de la tira reactiva reduciendo de esta manera el coste y los fallos del montaje. El orificio 159 es preferiblemente un orificio circular de entre 40 micrómetros aproximadamente y 400 micrómetros aproximadamente.

5 La distancia entre el electrodo 110 de referencia y la primera porción aislada 152 es de entre 2 micrómetros aproximadamente a 50 micrómetros aproximadamente, típicamente 20 micrómetros aproximadamente. La distancia entre la porción aislada 152 y el primer electrodo funcional 112 es de 2 micrómetros aproximadamente a 50 micrómetros aproximadamente, típicamente 20 micrómetros aproximadamente. De la misma manera, la distancia entre el primer electrodo funcional 112 y la segunda porción aislada 154 y la distancia entre la segunda porción aislada 154 y el segundo electrodo funcional 114 es de 2 micrómetros aproximadamente a 50 micrómetros aproximadamente, típicamente 20 micrómetros aproximadamente. Además, la distancia entre el segundo electrodo funcional 114 y la tercera porción aislada 156 es de 2 micrómetros aproximadamente a 50 micrómetros aproximadamente, típicamente 20 micrómetros aproximadamente. La anchura de la primera porción aislada 152 y de la segunda porción aislada 154 es típicamente de 120 micrómetros aproximadamente a 200 micrómetros aproximadamente. Cuando se elimina una línea de material conductor de aproximadamente 20 micrómetros de ancho mediante la ablación por láser para crear los patrones del electrodo y de la porción aislada sobre la capa conductiva 150, se elimina menos del 10% de la superficie de la capa conductiva 150 situada sobre el sustrato 105. Eliminar la menor cantidad posible de material conductor como sea posible reduce la diferencia de energía superficial entre el sustrato 105 y la capa conductiva 150 sin cortocircuitar en los electrodos de la tira reactiva. La ventaja es que esto resulta en una mejor adherencia del reactivo seco a la capa conductiva 150 de manera que el patrón de recubrimiento del reactivo y la durabilidad de la almohadilla de reactivo seco pueden ser controlados.

La capa conductiva 50 ó 150 incluye adicionalmente una barra antiestática 158 en el extremo distal 103 de la tira 100 reactiva. La barra antiestática 158 ayuda a disipar la carga estática dentro de la capa conductiva 150 cuando la tira 100 reactiva está en contacto con el paciente durante el llenado de la tira 100 reactiva con sangre. La barra antiestática 158 también facilita el recubrimiento reactivo uniforme al minimizar el área de superficie del sustrato 105 expuesto que es hidrófila y facilita el llenado de la tira 100 reactiva al proporcionar una fuerza capilar para atraer un fluido dentro de la cámara 184 de recepción de muestras.

Con referencia nuevamente a la FIG. 2A, el electrodo 110 de referencia, el primer electrodo funcional 112 y el segundo electrodo funcional 114 están conectados a la almohadilla 111 de contacto de referencia, la primera almohadilla 113 de contacto, y la segunda almohadilla 115 de contacto, respectivamente, a través de unas extensiones del electrodo denominadas "trazas". La traza 108 del primer electrodo funcional proporciona una ruta eléctricamente continua desde el primer electrodo funcional 112 hasta la primera almohadilla 113 de contacto. De manera similar, una traza 109 del segundo electrodo funcional proporciona una ruta eléctricamente continua desde el segundo electrodo funcional 114 hasta la segunda almohadilla 115 de contacto y la traza 107 del electrodo de referencia proporciona una ruta eléctricamente continua desde el electrodo 110 de referencia hasta la primera almohadilla 111 de contacto de referencia.

Algunos materiales adecuados que pueden usarse para la capa conductiva son Au, Pd, Ir, Pt, Rh, acero inoxidable, óxido de estaño dopado, carbono, y similares. En una realización, el material para la capa conductiva puede ser tinta de carbono como las descritas en la patente Estadounidense 5.653.918. En otra realización, el material para la capa conductiva puede ser un metal pulverizado tal como oro o paladio con un grosor de entre 15 nanómetros aproximadamente y 35 nanómetros aproximadamente. En las realizaciones que usan oro como capa conductiva, la capa conductiva pulverizada está típicamente recubierta con un material hidrófilo para facilitar el recubrimiento reactivo. Un material hidrófilo ejemplar incluye ácido 2-mercaptoetanol sulfónico, sal sódica, a una concentración de 0,05% aproximadamente a 0,2% aproximadamente. También puede añadirse a la solución de recubrimiento de oro un surfactante que contenga un material hidrófilo para facilitar un recubrimiento regular. Algunos surfactantes ejemplares incluyen Pluronic F87 a una concentración de 0,01% aproximadamente a 0,05% aproximadamente y Pluronic P103 a una concentración de 0,01% aproximadamente a 0,05% aproximadamente.

La capa reactiva 122 puede ser dispuesta sobre una porción de la capa conductiva 150 situada sobre la superficie del sustrato 105 tal como se muestra en la FIG. 2A. En una realización de la presente invención, la capa reactiva 122 puede incluir sustancias químicas tales como una enzima, que reacciona selectivamente con la glucosa, un mediador y un tampón para mantener un pH deseado. Algunos ejemplos de enzimas adecuadas para su uso con esta invención pueden incluir tanto la glucosa oxidasa como la glucosa deshidrogenasa. Más específicamente, la glucosa deshidrogenasa puede tener un co-factor de pirroloquinolina quinona (abreviada como PQQ y que puede ser denominada con su nombre común de metoxatina). Otros co-factores de glucosa deshidrogenasa pueden ser la nicotinamida adenina dinucleótido (abreviada como NAD) o flavina adenina dinucleótido (abreviada como FAD). Algunos ejemplos de mediador adecuado para su uso en la presente invención incluyen tanto el ferricianuro como el tricloruro hexamin de rutenio ( $[\text{Ru}^{\text{III}}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}$ ) que también puede denominarse simplemente hexamin de rutenio. Algunos ejemplos de tampones adecuados para su uso en diversas realizaciones pueden incluir fosfato o

atraconato. Algunos ejemplos de formulaciones reactivas o de tintas adecuadas para su uso en las diversas realizaciones pueden encontrarse en las patentes Estadounidenses 5.708.247 y 6.046.051; y en las solicitudes internacionales publicadas WO01/67099 y WO01/73124.

5 En una realización, la formulación puede incluir un tampón de fosfato de 200 mM con un pH de 7 aproximadamente y un mediador de hexamin de rutenio con una concentración igual o superior al 5% aproximadamente, preferiblemente igual o superior al 10% aproximadamente, y aún más preferiblemente del 15% aproximadamente al 20% aproximadamente (porcentaje basado en peso de mediador / volumen de regulador). Se eligió un pH de alrededor de 7 porque la glucosa oxidasa tiene una actividad lo suficientemente elevada con este pH cuando se usa rutenio como mediador. El rango superior para la hexamin de rutenio se basa en su solubilidad. Cuando la tinta 10 enzimática es formulada con una concentración de hexamin de rutenio mayor del 20%, en la capa reactiva 22 hay presentes partículas sólidas de hexamin de rutenio que no se disuelven durante la prueba. La presencia de hexamin de rutenio no disuelto genera un descenso en la precisión entre tira reactiva y tira reactiva. Cuando la tinta enzimática está formulada con una concentración de hexamin de rutenio inferior al 15%, la magnitud de los valores de la corriente de prueba disminuye con la concentración de hexamin de rutenio. En general, no resulta deseable 15 que la magnitud de los valores de la corriente reactiva sea dependiente de la concentración de hexamin de rutenio debido a que los pequeños cambios en la concentración de hexamin de rutenio generarán una variabilidad en los valores de la corriente reactiva y, a su vez, aumentarán la variabilidad entre lotes.

20 En una realización, la formulación puede tener una actividad enzimática comprendida entre 1500 unidades/mL aproximadamente y 50000 unidades/mL aproximadamente, típicamente 18000 unidades/mL. El rango de la actividad enzimática puede ser seleccionado de manera que la corriente de glucosa no dependa del nivel de actividad enzimática en la formulación siempre y cuando el nivel de actividad enzimática esté dentro del rango mencionado anteriormente. La actividad enzimática debería ser lo suficientemente elevada como para asegurar que la corriente de glucosa resultante no será dependiente de las pequeñas variaciones en la actividad enzimática. Por ejemplo, la corriente de glucosa dependerá de la cantidad de actividad enzimática en la formulación si la actividad 25 enzimática es menor de 1500 unidades/mL. Por otro lado, para niveles de actividad enzimática mayores de 50000 unidades/mL, pueden aparecer problemas de solubilidad cuando la glucosa oxidasa no pueda ser suficientemente disuelta en la formulación. Adicionalmente, demasiada enzima en la formulación resultará en un coste elevado de la tira. La glucosa oxidasa está disponible comercialmente en Biozyme Laboratories International Limited (San Diego, California, U.S.A.). La glucosa oxidasa puede tener una actividad enzimática de 250 unidades/mg aproximadamente 30 cuando las unidades de la actividad enzimática están basadas en una muestra de ensayo de o-dianisidina con pH 7 y a 25° C.

Opcionalmente, la capa reactiva 122 incluye un material de matriz que ayuda a retener la capa reactiva 122 sobre la superficie de la capa conductiva 150 en presencia de una muestra de fluido y que tiene dominio tanto hidrófobo como hidrófilo. Algunos materiales de matriz útiles incluyen arcilla hidrófila, caolín, talco, silicatos, tierra o sílices de diatomeas tales como Cab-o-Sil® TS-610 o Cab-o-Sil® TS-530 (Cabot Corporation, Boston, USA). Sin pretender 35 ceñirse a ninguna teoría en particular, se cree que, en presencia de la muestra, el sílice forma una red de gel que mantiene de manera efectiva el recubrimiento sobre la superficie del electrodo. Otros materiales de matriz útiles incluyen materiales poliméricos tales como alginato de sodio, glicol de polietileno, óxido de polietileno, alcohol de polivinilo, acetato de polivinilo, materiales de polímeros de látex, polietersulfonas, polímeros de ácido acrílico y metacrílico; polímeros derivados del almidón, celulosa y otros polisacáridos naturales, poliamidas o colágeno. En el Ejemplo 1 de la Patente Estadounidense Número 5.708.247 se da a conocer un ejemplo de una composición útil para recubrimiento. La capa reactiva 22 también puede incluir opcionalmente al menos un agente estabilizante tal como albúmina, sucrosa, trehalosa, manitol o lactosa, un agente tal como la hidroxietilcelulosa para ajustar la viscosidad, un agente antiespumante tal como el DC 1500, y al menos un agente humidificante tal como 45 polivinilpirrolidona o acetato de polivinilo.

En realizaciones ejemplares, se aplica la capa reactiva 122 como una capa uniforme sobre la superficie expuesta de los electrodos. El grosor de la capa reactiva 122 previamente al contacto con la muestra de fluido no debería exceder los 50 micrómetros y normalmente no excede los 20 micrómetros. Para proporcionar un recubrimiento efectivo de la superficie del electrodo, el grosor de la capa no debería ser menor de 5 micrómetros 50 aproximadamente y normalmente no es menor de 7 micrómetros aproximadamente.

Con referencia a la FIG. 2A, la capa separadora 160 está típicamente formada por un poliéster y está adherida a la capa conductiva 150 mediante un adhesivo de sellado térmico o un adhesivo piezosensible.

La capa superior o cubierta 180 cubre por completo la capa separadora 160. En una realización, la capa superior 180 es un material de poliéster que está adherido a la capa separadora 160 mediante un adhesivo hidrófilo tal como, por ejemplo, el ARflow 90128 de Adhesives Research Inc. La capa superior 80 está formada con poliéster transparente para permitir a un/a usuario/a confirmar que la cámara 84 de recepción de muestras está 55 suficientemente llena.



Los solicitantes han descubierto que la distribución del reactivo en un prototipo (FIG. 3A) basado en un diseño similar al de la FIG. 1A tiende a ser más uniforme en comparación con un diseño alternativo (FIG. 3B) que permite una mayor exposición del sustrato 5 al reactivo 22, siendo mostrados ambos prototipos en las FIGS. 3A y 3B. Ambos prototipos respectivos de las FIGS. 3A y 3B fueron fabricados usando el mismo sustrato y material conductivo. En particular, se adquirieron rollos de película de CP Films de poliéster pulverizada con oro con un grosor de 0,18 milímetros aproximadamente. El grosor de la capa conductiva (oro en este caso) era de 15 nanómetros aproximadamente. La película fue cortada en tarjetas de 195 mm por 27,5 mm aproximadamente. En la capa conductiva 50 se formó el patrón de electrodo mediante trazado por láser o, preferiblemente, mediante la ablación por láser de campo amplio, es decir, ablación por láser usando un elemento de tipo máscara interpuesto entre el láser y el sustrato. Ambas superficies de los respectivos prototipos fueron tratadas con MESA y surfactante usando una técnica de aerógrafo previamente a la deposición del reactivo. Específicamente, para ambos tipos de tira reactiva, la capa conductiva 50 o no fue tratada o fue recubierta con 1, 2 ó 4 capas de una solución de 0,1% de sal sódica del ácido 2-mercaptoetanol sulfónico, (con una concentración dada en % basada en peso de compuesto químico por volumen de disolvente) y 0,025% de Pluronic F87 (o MESA/F87) para hacer que la superficie sea hidrófila. Una mezcla reactiva, tal como por ejemplo BioDot, que contenía 1% aproximadamente de hidroxietil celulosa, 10% aproximadamente de tricloruro hexamin de rutenio, 7,2% aproximadamente de glucosa oxidasa, 0,033% aproximadamente de Pluronic P103, 0,017% aproximadamente de Pluronic F87, y un regulador de fosfato de 0,2M aproximadamente con un pH de 6,9 fue depositada sobre la capa de electrodo por medio de un sistema sin contacto, de gota por demanda. A continuación se secó la tarjeta usando un calentador de Infrarrojos a unos 60° Celsius durante 3 minutos aproximadamente. Tras el secado, la tarjeta fue laminada con un separador y con una cinta hidrófila superior para formar un conjunto de sensores de glucosa.

En el primer prototipo de la FIG. 3A, el rebaje "A" entre los bordes de cualquiera de los electrodos 10, 12, ó 14 y los bordes de los bloques proximales, eléctricamente aislados, 52, 54, ó 56 es de 20 micrómetros aproximadamente. En contraste, el rebaje "B" del prototipo alternativo (FIG. 3B) es de 200 micrómetros aproximadamente, lo que permite exponer una mayor superficie del sustrato 5. La diferencia entre la separación A (~20 micrómetros) y B (~200 micrómetros) lleva a lo que se considera un resultado realmente sorprendente una vez que el reactivo es depositado sobre los patrones de electrodo en ambos prototipos. Comparando ambas FIGS. 3A y 3B, se puede observar este sorprendente resultado. En la FIG. 3A, puede observarse que el reactivo 22 es más uniforme que el reactivo 22' de la FIG. 3B. Los solicitantes creen que la menor cantidad de material conductivo eliminado del prototipo de la FIG. 3A permitió una mayor uniformidad en la superficie con menos exposición del sustrato subyacente en comparación con la FIG. 3B. También se descubrió que la deposición uniforme de reactivo condujo a una mayor uniformidad en la distribución del fluido analítico. Por consiguiente, se cree que la distribución uniforme del reactivo en el prototipo 3A permite una mayor precisión en el proceso de medición del analito.

### **Ejemplo – Estudio de Precisión**

Para validar esta premisa se llevó a cabo un estudio de precisión comparando un prototipo de la tira reactiva mostrada en las FIGS. 1A-1C con unos bloques eléctricamente aislados ("CI") 52 y 54 (o "tira reactiva CI") con prototipos de tiras reactivas que no incluyeran los bloques eléctricamente aislados 52 y 54 (o tira reactiva no CI). La anchura de los bloques eléctricamente aislados 52 y 54 en las tiras reactivas CI era de 140 micrómetros y la distancia entre los electrodos de referencia o funcionales 10 ó 12 y el bloque conductivo era de 30 micrómetros. En las tiras reactivas no CI la distancia entre los electrodos era de 200 micrómetros.

Para probar únicamente la corriente de fondo de las tiras reactivas, tanto las tiras reactivas CI como las tiras reactivas no CI fueron montadas con todas las capas menos con la capa reactiva 22. El procedimiento reactiva incluyó aplicar a la tira reactiva un circuito abierto durante 2 segundos seguido de un potencial de 400 mV durante 3 segundos. Durante dos segundos se aplicó una solución de 151 mM de ferricianuro potásico / 19 mM de ferricianuro potásico a cada tira reactiva y se midió la corriente media durante 5,0 segundos. Los resultados de la precisión (o CV% de corriente) se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Resultados de Precisión

Caso	Corriente Media durante 5,0 s	CV% de corriente	Número de réplicas
CI Oro sin Tratar	19,85	3,66	24
CI 1x MESA/F87	19,576	3,04	20
CI 2x MESA/F87	19,83	2,21	20
CI 4x MESA/F87	20,22	2,70	19

No CI Oro sin Tratar	19,185	6,04	19
No CI 1x MESA/F87	20,39	3,81	16
No CI 2x MESA/F87	20,66	5,47	21
No CI 4x MESA/F87	20,61	4,44	18

Los datos de la Tabla 1 indican que el CV% de corriente en las tiras reactivas CI ha mejorado significativamente en comparación con las tiras reactivas no CI.

- 5 Con referencia general a la FIG. 4, la tira 90 reactiva (o tira 100 reactiva) mostrada en las FIGS. 1A – 1C (o FIGS. 2A – 2B) está típicamente acoplada a un medidor 200 u otro dispositivo eléctrico a través de un conector eléctrico 202 que está configurado para acoplarse a, y estar en contacto con, el extremo de la tira 90 reactiva en las almohadillas de contacto 11, 13, 15 y 17. El medidor 200 incluye típicamente un potenciostato u otro componente para proporcionar un potencial y/o una corriente para los electrodos de la tira 90 reactiva. El medidor también incluye típicamente un procesador (p. ej. Un microprocesador o un hardware) para determinar la concentración de analito a partir de las señales de la tira reactiva. El medidor también incluye típicamente una pantalla 204 para
- 10 representar visualmente los resultados determinados a partir de las señales de la tira reactiva incluyendo, por ejemplo, la concentración del analito, la tasa de cambio de la concentración del analito, y/o la superación de un umbral de concentración del analito (que indique, por ejemplo, hipo o hiperglucemia).

## REIVINDICACIONES

1.- Una tira reactiva (90) para analito que comprende:

un sustrato (5) que tiene una superficie generalmente plana que se extiende desde un primer extremo (3) hasta un segundo extremo (4);

5 un material eléctricamente conductivo dispuesto sobre la superficie generalmente plana para definir una pluralidad de electrodos (10, 12, 14) separados entre sí; **caracterizada por:**

una primera porción de bloque (52) eléctricamente aislada de material conductivo, dispuesta entre al menos dos de la pluralidad de electrodos (10, 12) de manera que la primera porción de bloque (52) eléctricamente aislada no está en comunicación eléctrica con la pluralidad de electrodos (10, 12, 14); y

10 una capa reactiva (22) que cubre al menos parcialmente la pluralidad de electrodos (10, 12, 14) y la primera porción de bloque (52) eléctricamente aislada.

2.- La tira reactiva (90) de la reivindicación 1, en la que la distancia entre uno de la pluralidad de electrodos (10) y la primera porción de bloque (52) eléctricamente aislada y la distancia entre la primera porción de bloque (52) eléctricamente aislada y otro de la pluralidad de electrodos (12) es de 2 micrómetros aproximadamente a 50 micrómetros aproximadamente.

3.- La tira reactiva (90) de la reivindicación 1, en la cual se elimina menos del 10% del material conductivo para formar la pluralidad de electrodos (10, 12, 14).

4.- La tira reactiva (90) de la reivindicación 1, que incluye adicionalmente una segunda porción de bloque (54) eléctricamente aislada de material eléctricamente conductivo, distal tanto del primer extremo (3) como de uno de la pluralidad de electrodos (10) para asistir a la acción capilar durante el llenado de la tira reactiva con una muestra de fluido depositada sobre la tira reactiva.

5.- La tira reactiva (90) de la reivindicación 1, en la cual la pluralidad de electrodos (10, 12, 14) y la primera porción de bloque (52) eléctricamente aislada de material eléctricamente conductivo están recubiertas con un material hidrófilo.

25 6.- Un sistema de medición de un analito para medir la concentración de un analito en una muestra de fluido, comprendiendo el sistema:

una tira reactiva para analito de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la cual la pluralidad de electrodos incluye un electrodo de referencia (10) y un electrodo funcional (12) y la primera porción de bloque (52) eléctricamente aislada separa el electrodo de referencia (10) y el electrodo funcional (12) para asistir a la acción capilar durante el llenado de la tira reactiva con la muestra de fluido; y

un medidor que comprende:

un circuito electrónico para aplicar un voltaje reactiva entre el electrodo de referencia (10) y el electrodo funcional (12);

un procesador de señales.

35 7.- El sistema de la reivindicación 6, en el cual la anchura de la primera porción de bloque (52) eléctricamente aislada es de 120 micrómetros aproximadamente a 200 micrómetros aproximadamente, y en el cual la distancia entre el electrodo de referencia (10) y la porción de bloque (52) eléctricamente aislada y la distancia entre la porción de bloque (52) eléctricamente aislada y el electrodo funcional (12) es de 2 micrómetros aproximadamente a 50 micrómetros aproximadamente.

40 8.- La tira reactiva (90) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para medir la concentración de un analito en una muestra de fluido, en la cual la pluralidad de electrodos (10) comprende:

un electrodo de referencia (10) dispuesto sobre el sustrato (5);

un primer electrodo funcional (12) dispuesto sobre el sustrato (5) próximo al electrodo de referencia (10); y

un segundo electrodo funcional (14) dispuesto sobre el sustrato (5) próximo al primer electrodo funcional (12); y

45 estando la primera porción de bloque (52) eléctricamente aislada próxima a uno del primer y el segundo electrodos funcionales (12, 14) y distal al electrodo de referencia (10).

- 9.- La tira reactiva (90) de la reivindicación 8, que comprende adicionalmente una segunda porción de bloque (54) eléctricamente aislada de material eléctricamente conductor, en la cual la primera porción de bloque (52) eléctricamente aislada está situada entre el electrodo de referencia (10) y el primer electrodo funcional (12) y la segunda porción de bloque (54) eléctricamente aislada está situada entre el primer electrodo funcional (12) y el segundo electrodo funcional (14), y en la cual el electrodo de referencia (10), el primer electrodo funcional (12), el segundo electrodo funcional (14), la primera porción de bloque (52) eléctricamente aislada, y la segunda porción de bloque (54) eléctricamente aislada están recubiertos con un material hidrófilo.
- 10.- La tira reactiva (90) de la reivindicación 9, en la cual el material hidrófilo comprende sal sódica del ácido 2-mercaptoetanolsulfónico.
- 11.- La tira reactiva (90) de la reivindicación 8, que comprende adicionalmente una tercera porción de bloque (56) eléctricamente aislada que tiene una porción de forma sustancialmente triangular.
- 12.- La tira reactiva (90) de la reivindicación 11, que comprende adicionalmente un orificio de ventilación (159) a través de la tercera porción de bloque (56) eléctricamente aislada de material eléctricamente conductor y a través del sustrato (5).
- 13.- La tira reactiva (90) de la reivindicación 8 o el sistema de la reivindicación 6, en los cuales se elimina menos del 10% del material conductor para formar la pluralidad de electrodos (10, 12, 14).
- 14.- La tira reactiva (90) de la reivindicación 1 o la reivindicación 8, en la cual la anchura de la primera porción de bloque (52) eléctricamente aislada es de 120 micrómetros aproximadamente a 200 micrómetros aproximadamente.
- 15.- La tira reactiva (90) de la reivindicación 8, en la cual la distancia entre el electrodo de referencia (10) y la primera porción de bloque (52) eléctricamente aislada y la distancia entre la primera porción de bloque (52) eléctricamente aislada y el electrodo funcional (12) es de 2 micrómetros aproximadamente a 50 micrómetros aproximadamente.
- 16.- Un procedimiento para fabricar una tira reactiva (90) para analito, comprendiendo el procedimiento:  
depositar una capa (50) de un material conductor sobre el sustrato (5);  
eliminar porciones selectivas de la capa (50) de material conductor para definir una pluralidad de electrodos (10, 12, 14) y estando **caracterizado por**:  
eliminar porciones selectivas de la capa (50) de material conductor para definir al menos una primera porción de bloque (52) eléctricamente aislada del material conductor separada de cualquiera de la pluralidad de electrodos (10, 12, 14) por una distancia de 50 micrómetros o menos para aislar eléctricamente la al menos una porción de bloque (52) eléctricamente aislada de los electrodos (10, 12, 14); y  
depositar un agente reactivo (22) que cubra al menos parcialmente la pluralidad de electrodos (10, 12, 14) y la al menos una porción de bloque (52) eléctricamente aislada.
- 17.- El procedimiento de la reivindicación 16, en el cual el proceso de eliminación comprende la ablación de material conductor mediante un láser de campo amplio con una duración de menos de 100 nanosegundos.
- 18.- El procedimiento de la reivindicación 16, que comprende adicionalmente recubrir la pluralidad de electrodos (10, 12, 14) y la al menos una porción de bloque (52) eléctricamente aislada con una capa de material para hacer que tales superficies sean hidrófilas.
- 19.- El procedimiento de la reivindicación 16, que comprende adicionalmente pegar una capa de cubierta (60) a la capa (50) de material conductor.
- 20.- El procedimiento de la reivindicación 19, que comprende adicionalmente formar una cámara (84) definida por una superficie de la capa reactiva (22), una pared de la capa de cubierta (60) y una cubierta superior (80) sobre la cámara (84).
- 21.- El procedimiento de la reivindicación 20, en el cual la etapa de eliminación elimina menos del 10% de la capa (50) de material conductor para formar la pluralidad de electrodos (10, 12, 14) y el al menos un bloque (52) eléctricamente aislado.
- 22.- El procedimiento de la reivindicación 21, que comprende adicionalmente perforar un orificio (159) a través del sustrato (5) y la capa (50) de material conductor.

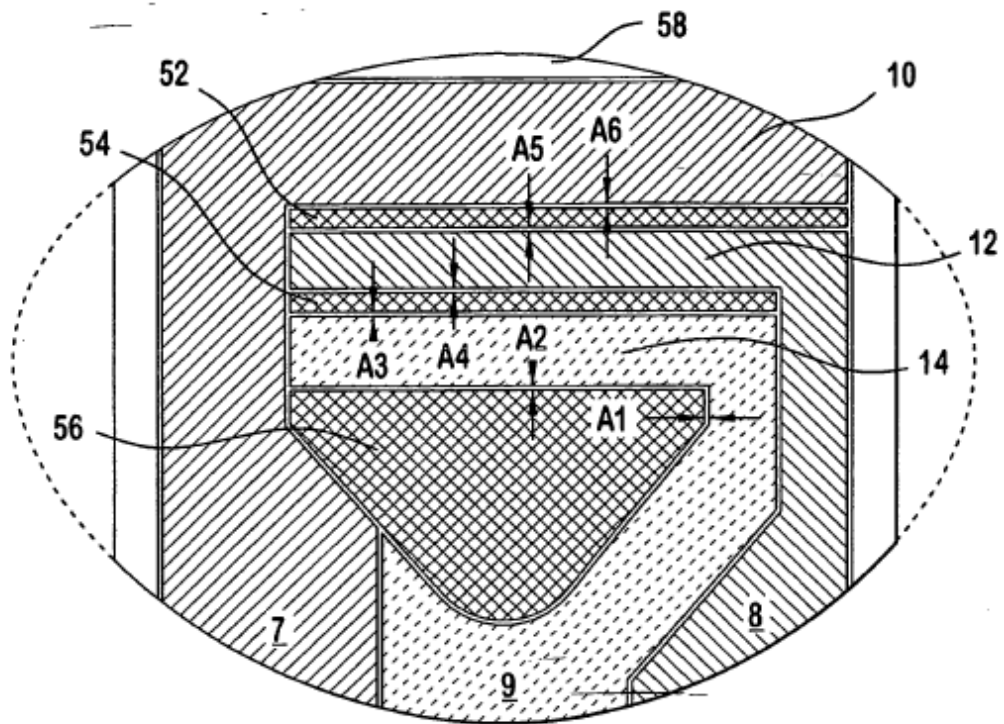


FIG. 1 B

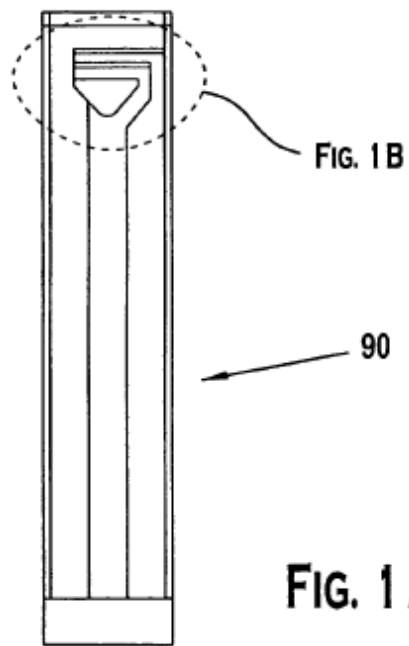


FIG. 1 A

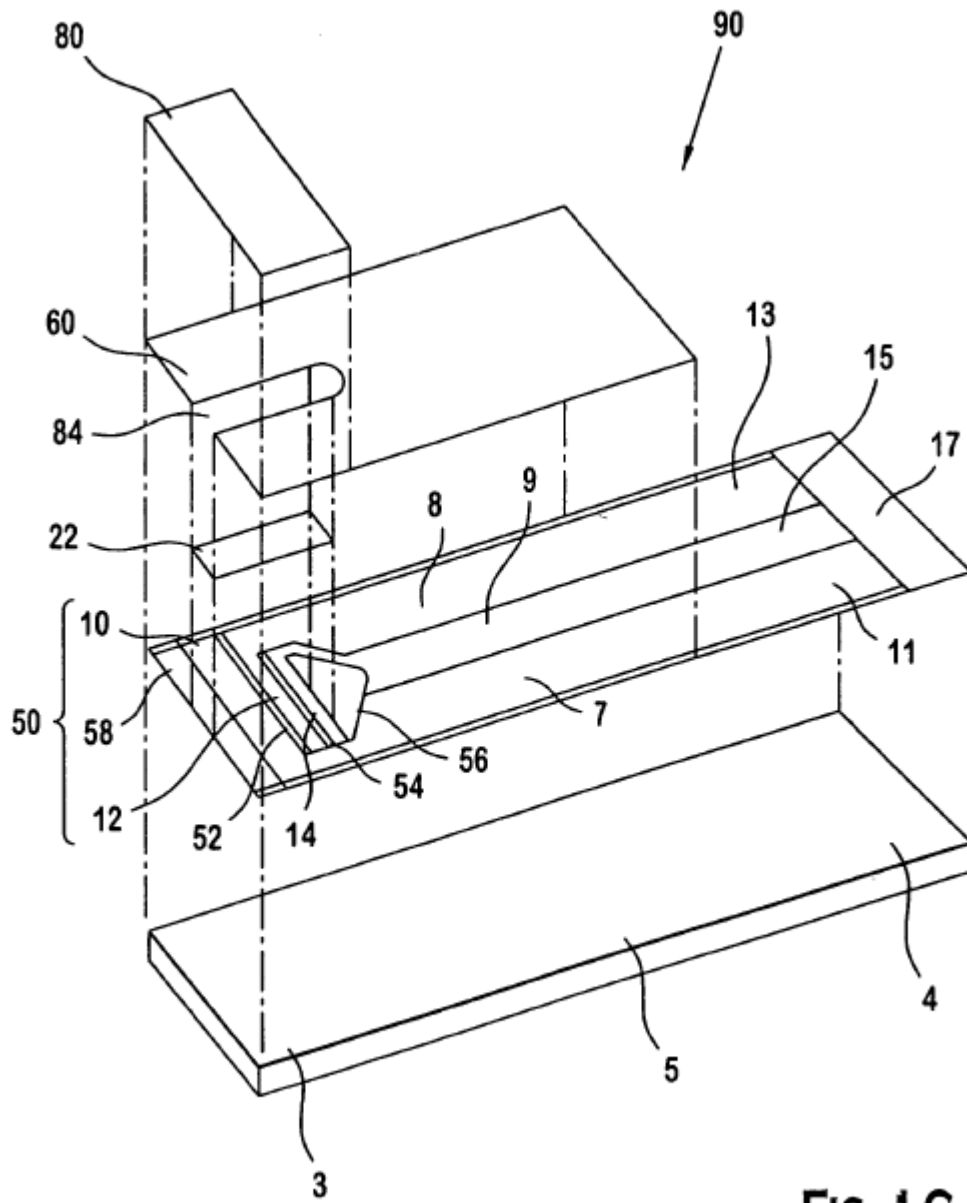


FIG. 1 C

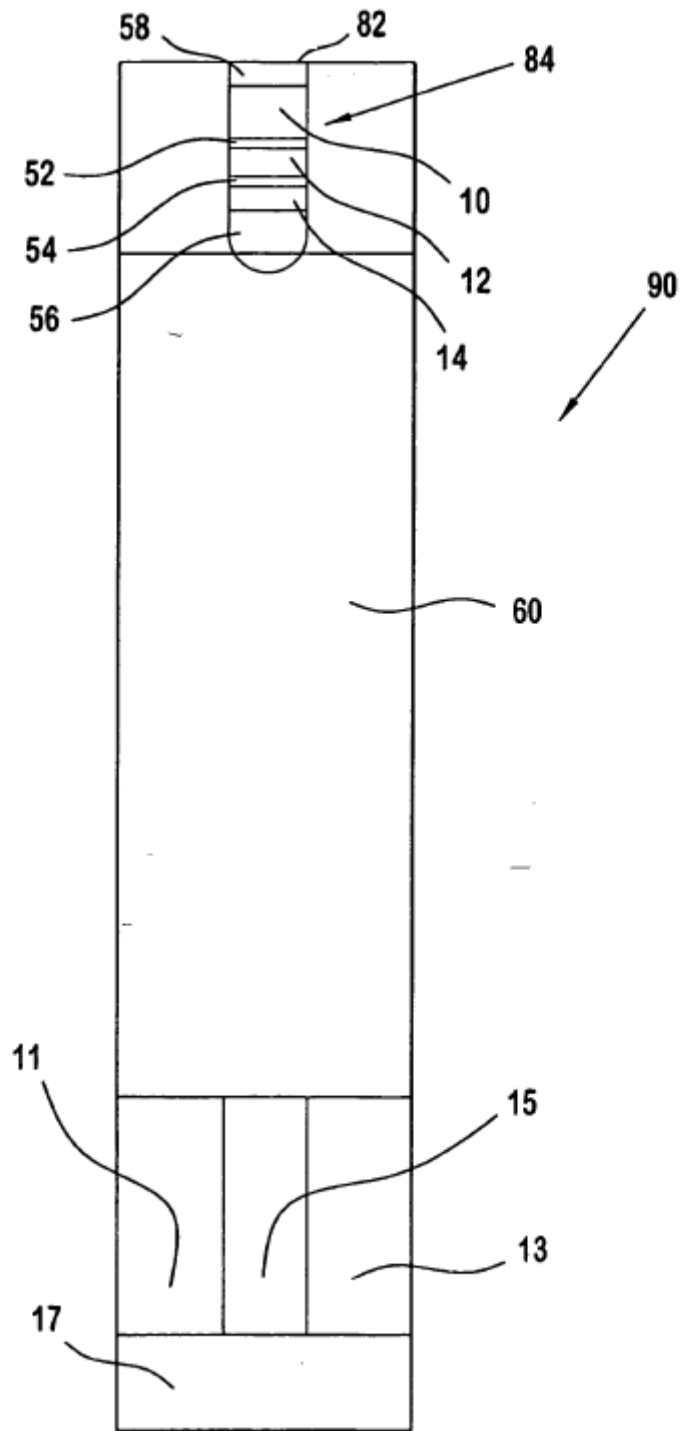


FIG. 1 D

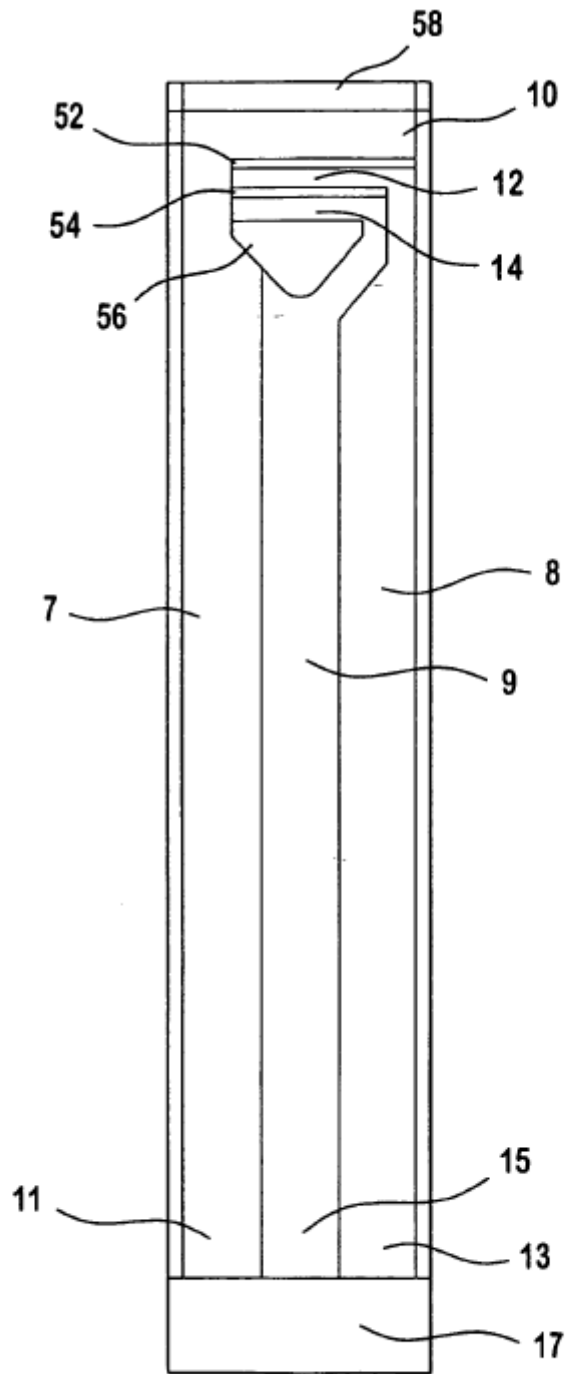


FIG. 1 E



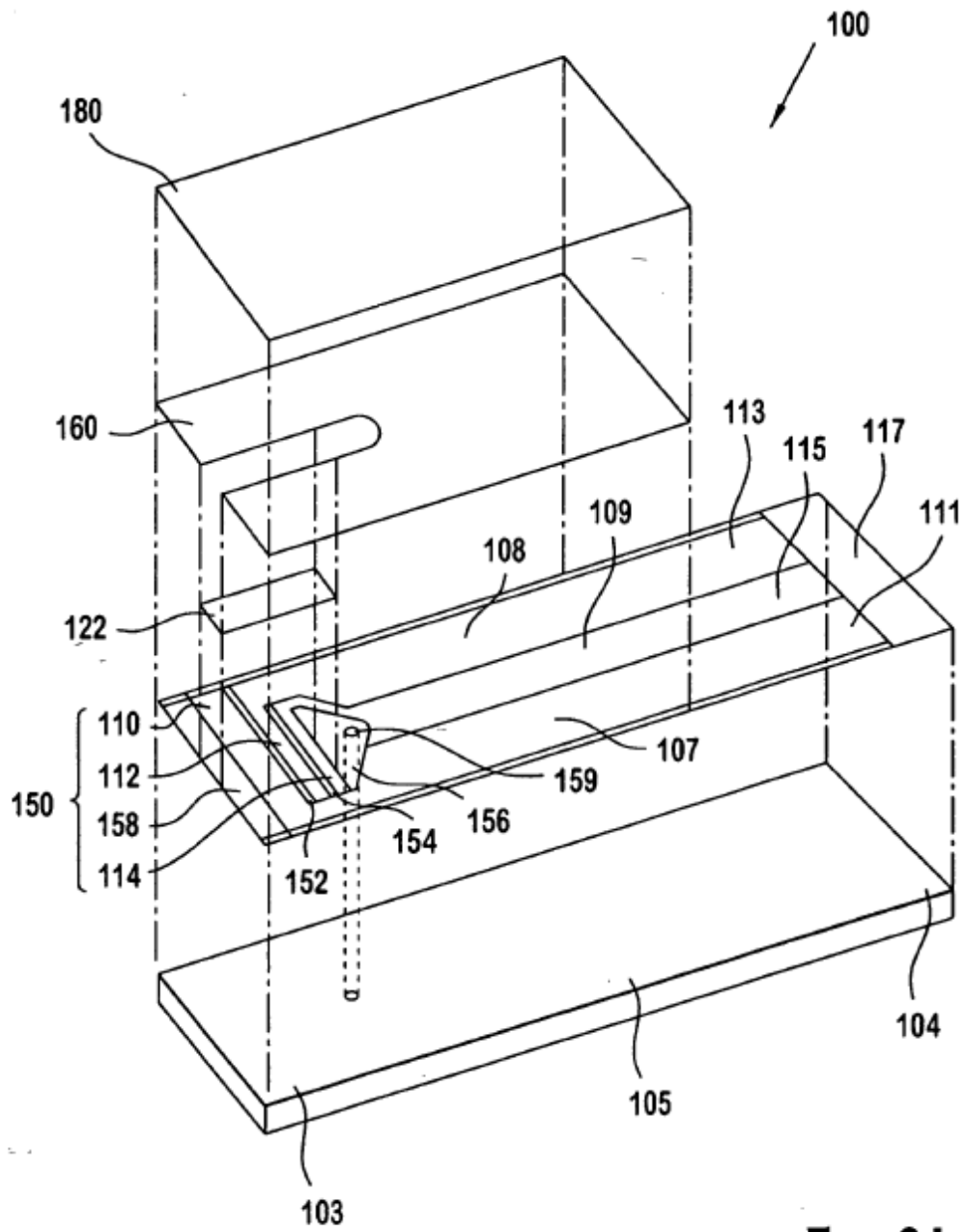


FIG. 2A

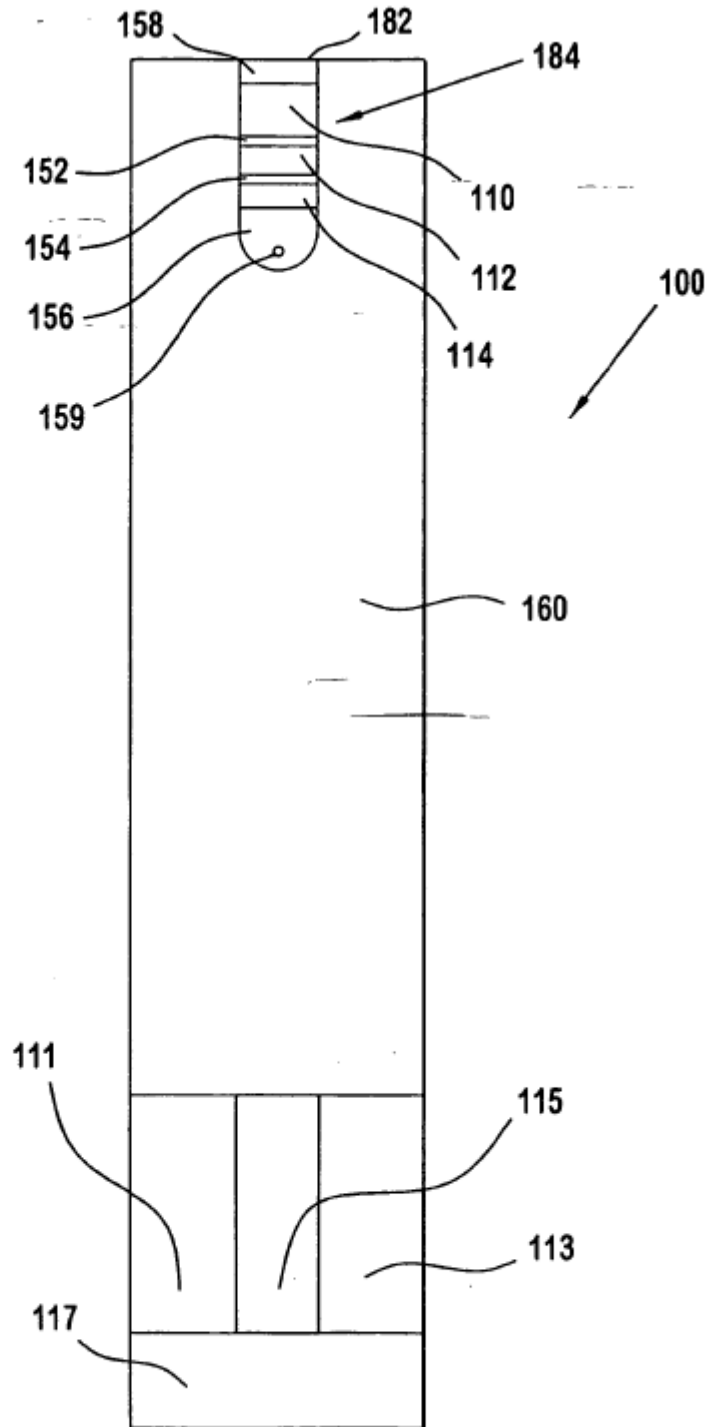
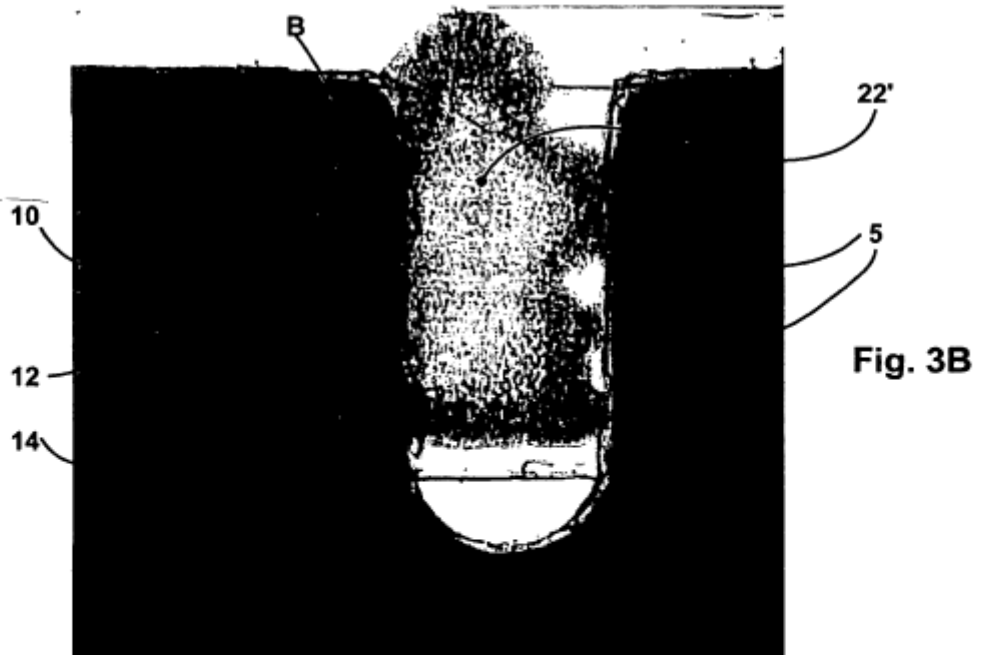
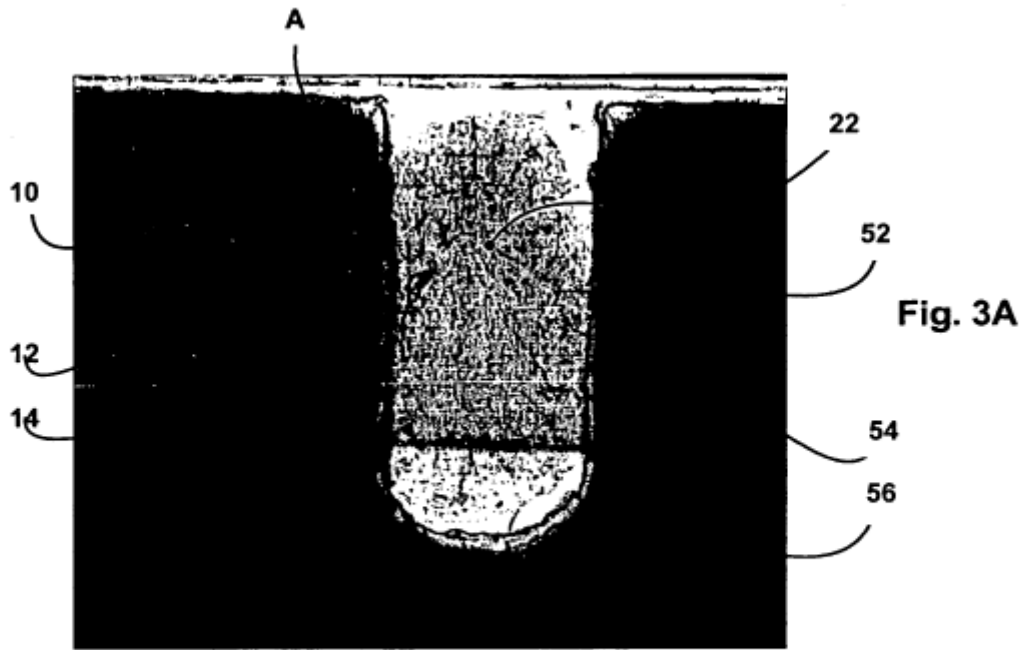
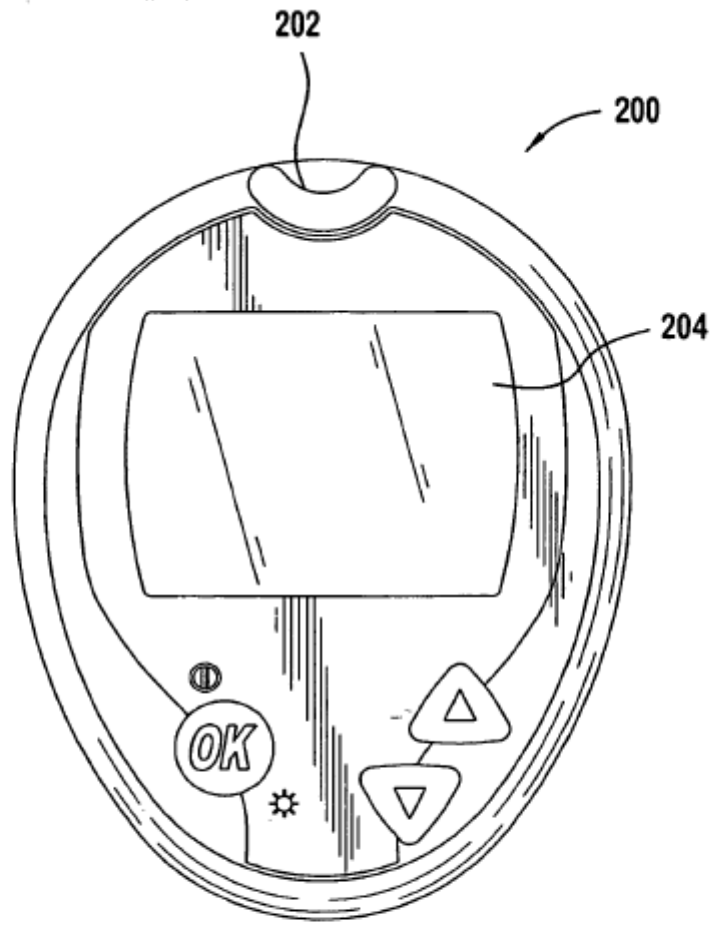


FIG. 2B





**FIG. 4**