



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 367 102**

(51) Int. Cl.:
G01N 27/327 (2006.01)
C12Q 1/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02018986 .6**
(96) Fecha de presentación : **27.08.2002**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1288653**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **05.03.2003**

(54) Título: **Biosensor con código de barras.**

(30) Prioridad: **29.08.2001 US 942515**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.10.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.10.2011

(73) Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es: **Bhullar, Ragbir S.;**
Groll, Henning;
Austera, John T.;
Walling, Douglas P.;
Ranney, Timothy L. y
Pauley, James L., Jr.

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 367 102 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

Biosensor con código de barras

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un biosensor, más particularmente a un biosensor electroquímico con un código de barras en el mismo.

10 ANTECEDENTES Y RESUMEN DE LA INVENCION

Los biosensores electroquímicos son conocidos. Se han utilizado para determinar la concentración de diferentes analitos a partir de muestras biológicas, particularmente sangre. Se describen biosensores electroquímicos en las patentes USA números 5.413.690; 5.762.770; 5.798.031; y 5.997.817. También es conocido incluir un código en una tira de prueba que identifica el lote de fabricación de la tira (ver WO 99/22236) o el tipo de tira de pruebas (ver WO 00/33072).

El documento WO0033072 da a conocer biosensores con electrodos que tienen un recubrimiento eléctricamente conductor formado de manera que define electrodos. Un dispositivo realizado a base de un dibujo de material conductor para identificar el biosensor se encuentra presente en el lado opuesto de los electrodos.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se da a conocer un biosensor, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

25 El biosensor (10, 110, 210) comprende:

un sustrato de soporte (12), un recubrimiento eléctricamente conductor (13) dispuesto sobre la primera superficie (22) del sustrato de soporte (12), un recubrimiento (13) formado para definir electrodos (14, 16) sobre la primera superficie (22) del sustrato de soporte (12) y un dibujo de código discernible ópticamente o eléctricamente (40, 140, 240) sobre la primera superficie (22) del sustrato de soporte (12), de manera que los electrodos están aislados con respecto al resto de recubrimiento eléctricamente conductor sobre el sustrato por un intersticio y el dibujo de código está aislado de los electrodos y del resto del recubrimiento eléctricamente conductor sobre el sustrato mediante intersticios (42).

Además, se da a conocer un método para la formación de un biosensor, de acuerdo con la presente invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

El método de formación de un biosensor (10, 110, 210) comprende las siguientes etapas de:

40 disponer un sustrato de soporte (12) recubierto con un material eléctricamente conductor (13) sobre la primera superficie (22) del sustrato de soporte, recortando por ablación el material eléctricamente conductor para formar electrodos (14, 16), que están aislados con respecto al resto de recubrimiento eléctricamente conductor (20) sobre el sustrato por un intersticio y un dibujo de código discernible ópticamente o eléctricamente (40, 140, 240) que está aislado de los electrodos y del resto del recubrimiento eléctricamente conductor sobre el sustrato por intersticios y aplicar un reactivo (62), como mínimo, a uno de los electrodos.

45 Características adicionales de la invención quedarán evidentes para los técnicos en la materia después de tener en cuenta la siguiente descripción detallada de la realización preferente que es un ejemplo de la mejor forma de llevar a cabo la invención, tal como ésta se percibe actualmente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

50 La siguiente descripción detallada hace referencia en especial a las figuras adjuntas en las que:

La figura 1 es una vista en perspectiva de un biosensor, de acuerdo con la presente invención, que muestra el biosensor formado de manera que incluye un dibujo de código constituido sobre el mismo.

55 La figura 2 es una vista en perspectiva con las piezas desmontadas del biosensor de la figura 1, mostrando el biosensor que incluye un conjunto de electrodos dispuesto en un extremo, un sustrato separador que incluye una escotadura y una tapa formada de manera que se extiende sobre una parte de la escotadura

La figura 3 es una vista, según la línea de corte 3-3 de la figura 1.

60 La figura 4 es una vista, según la línea de corte 4-4 de la figura 1.

La figura 5 es una vista en planta y a mayor escala de código alternativo formado sobre un biosensor, de acuerdo con la presente invención.

65

La figura 6 es una vista en planta y a mayor escala de un dibujo de código alternativo formado sobre un biosensor, de acuerdo con la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a un biosensor y a un método de fabricación de un biosensor que tiene un código específico, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. El código está formado a partir del mismo material eléctricamente conductor y de la misma manera que los electrodos del biosensor, lo que reduce etapas en el proceso de fabricación. La ablación por láser se utiliza preferentemente en la formación del modelo de código generando simultáneamente la forma del electrodo. El modelo de código puede ser leído de varias maneras, entre cuyos ejemplos no limitativos se incluye las de tipo óptico o eléctrico dependiendo de las estructuras formadas sobre el biosensor. Las estructuras podrían mostrar contraste en su capacidad de reflexión óptica, su conductividad eléctrica o su resistencia, respectivamente. Las estructuras podrían consistir también en áreas de alta reflectividad rodeadas por áreas de baja reflectividad o viceversa o áreas de elevada conductividad eléctrica rodeadas por áreas de baja conductividad. Se presentan aspectos de la invención en las figuras 1-6 que no están dibujadas a escala y en los que los componentes iguales de las diferentes vistas se han numerado de la misma manera.

10

15

Las figuras 1-4 muestran un aspecto de la invención en forma de un biosensor 10 que tiene un sustrato 12 de soporte de electrodos, un conductor eléctrico 13 dispuesto sobre el sustrato 12 que está interrumpido para definir los electrodos 14,16, un sustrato separador 18 dispuesto sobre el sustrato 12 y un sustrato de recubrimiento o tapa 20 dispuesto sobre un sustrato separador 18. El biosensor 10 tiene, preferentemente, forma rectangular. Se observará, no obstante, que el biosensor 10 puede adoptar cualquiera de una serie de formas distintas de acuerdo con la presente descripción. El biosensor 10 es producido preferentemente a partir de rollos de material, no obstante, se comprenderá que el biosensor 10 puede ser fabricado a partir de láminas individuales de acuerdo con la presente descripción. De este modo, la selección de materiales para la fabricación del biosensor 10 requiere la utilización de materiales que son suficientemente flexibles para el proceso de rollos pero que son suficientemente rígidos para conseguir una rigidez utilizable para el biosensor terminado 10.

20

25

Haciendo referencia a la figura 4, el sustrato de soporte 12 comprende una primera superficie 22 dirigida hacia el sustrato separado 18 y una segunda superficie 24. Además, tal como se ha demostrado en la figura 2, el sustrato 12 tiene un primer y un segundo extremos opuestos 26, 28 y bordes opuestos 30, 32 que se extienden entre dichos primer y segundo extremos 26, 28. El sustrato 12 tiene forma general rectangular, pero se observará que el soporte puede ser formado en una serie de formas y dimensiones distintas de acuerdo con la presente descripción. El sustrato 12 está constituido a base de un polímero flexible y preferentemente a partir de un polímero flexible y de modo preferente un polímero tal como un poliéster o poliimida, polietileno tereftalato (PET). Un ejemplo no limitativo de un PET adecuado es KALADEX® que tiene un espesor de 5 milésimas de pulgada (125 µm), que es una película de material PET disponible comercialmente de la firma E.I. DuPont de Nemours, Wilmington, Delaware que está recubierto con oro por ROWO Coating, Henzbolzhelm, Alemania.

30

35

Los electrodos 14, 16 son creados o aislados del conductor 13 sobre la superficie 22 del sustrato 12. Entre los ejemplos no limitativos de un conductor eléctrico adecuado 13 se incluyen el aluminio, carbono (tal como grafito), cobalto, cobre, galio, oro, indio, iridio, hierro, plomo, magnesio, mercurio (como amalgama), níquel, niobio, osmio, paladio, platino, renio, rodio, selenio, silicio (tal como silicio policristalino altamente dopado) plata, tantalio, estaño, titanio, tungsteno, uranio, vanadio, zinc, circonio, mezclas de los mismos y aleaciones, óxidos o compuestos metálicos de estos elementos. Preferentemente, el conductor eléctrico 13 es seleccionado entre los materiales siguientes: oro, platino, paladio, iridio o aleaciones de estos metales dado que estos metales nobles y sus aleaciones no reaccionan en sistemas biológicos. Más preferentemente, el conductor eléctrico 13 es de oro.

40

45

Los electrodos 14, 16 están aislados del resto del conductor eléctrico 13 por ablación por láser. Ver figura 4. Se conocen técnicas para formar electrodos sobre una superficie utilizando ablación por láser. Ver por ejemplo la solicitud de patente USA número 09/411.940 presentada el 4 de octubre de 1999 titulada "LASER DEFINED FEATURES FOR PATTERNED LAMINATES AND ELECTRODE" ("Características definidas por láser para laminados conformados y electrodo") (que ha sido la base del documento WO 01/25775). Preferentemente, los electrodos 14, 16 son creados al retirar el conductor eléctrico 13 de un área que se extiende alrededor de los electrodos para formar un intersticio de sustrato de soporte expuesto 12. Por lo tanto, los electrodos 14, 16 son aislados del resto del sustrato 12 del material eléctricamente conductor por un intersticio que tiene una anchura de unos 25 µm hasta 500 µm, preferentemente, el intersticio tiene una anchura de unos 100 µm hasta unos 200 µm. De manera alternativa, se apreciará que los electrodos 14, 16 pueden ser creados por ablación por láser solamente sobre un sustrato 12. Se apreciará que si bien la ablación por láser es el método preferente para la formación de los electrodos 14, 16 dada su precisión y sensibilidad, se pueden utilizar otras técnicas tales como laminado, serigrafía o fotolitografía de acuerdo con la presente descripción.

50

55

60

Tal como se ha mostrado en la figura 2, los electrodos 14, 16 cooperan entre si definiendo un conjunto de electrodo 36. Además, cada uno de los electrodos 14, 16 incluye un contacto 34 y un conductor 38 que se extiende entre el contacto 34 y el conjunto 36. Se observará que los conductores 38 que se extienden desde dicho conjunto pueden

65

ser formados de manera que tengan muchas longitudes diferentes y que se extiendan a una serie de lugares del sustrato 12 de soporte de electrodos. Se observará que la configuración del conjunto de electrodos, el número de electrodos así como la separación entre los electrodos pueden variar de acuerdo con la materia de esta invención y que se puede constituir más de un conjunto, tal como se observará por los técnicos en la materia.

Haciendo referencia nuevamente a las figuras 2 y 3 se ha formado un rebaje 35 desde el conductor eléctrico 13 por ablación por láser, utilizando técnicas que se han descrito en lo anterior. Se crea un rebaje al eliminar el conductor eléctrico 13 para exponer la primera superficie 22 del sustrato de soporte 12 adyacente al primer extremo 26. Se observará que una parte de la primera superficie 22 puede ser retirada también para formar el rebaje 35 de acuerdo con la materia de esta invención.

Además, tal como se ha mostrado en las figuras 1, 2, y 4, el código discernible 40 está formado a partir del conductor eléctrico 13 por ablación láser utilizando técnicas, tal como se ha descrito en lo anterior, con referencia a los electrodos 14, 16. De manera específica, el modelo de código 40 es creado eliminando el conductor eléctrico 13 según el modelo o forma predefinida para exponer la primera superficie 22 del sustrato de soporte 12. Si bien, el modelo 40 se ha mostrado ilustrativamente en forma de código de barras, se observará que dicho modelo 40 puede adoptar cualquier número de formas y dibujos de los que se han mostrado ejemplos no limitativos en las figuras 5 y 6.

También se observará que el dibujo 40 puede ser dispuesto de forma por humanos legible, legible de forma óptica, o de forma eléctrica de acuerdo con la materia de la invención. Las estructuras podrían mostrar también un contraste en su reflectividad óptica, su conductividad eléctrica, o su resistividad, respectivamente. Para contribuir al contraste de la conductividad eléctrica del dibujo de código 40, el conductor eléctrico 13 de dicho dibujo 40 puede estar dotado de recubrimiento con un segundo material conductor (no mostrado) que es distinto del conductor eléctrico 13. Se incluyen entre los ejemplos no limitativos del segundo material conductor, el carbono y la plata. No obstante, se apreciará que se puede recubrir una amplia variedad de materiales sobre el conductor eléctrico 13 para cambiar las características eléctricas del dibujo de código 40.

También se apreciará que los electrodos 14, 16 podrían ser formados a partir de capas de materiales eléctricamente conductores que tienen diferentes colores, reflectividad, conductancia, etc. De este modo, el dibujo de código puede ser formado al eliminar una parte de las capas conductoras eléctricas, dejando áreas de alta reflectividad rodeadas por áreas de baja reflectividad, o viceversa, áreas de elevada conductividad eléctrica rodeadas por áreas de baja conductividad, o viceversa. También es posible grabar por láser un dibujo de código que tiene una resistencia conocida, y esta área puede ser leída electroquímicamente para identificar o reconocer el dibujo de código. Además, se observará que el dibujo de código puede ser una combinación de cualquiera de las formas legibles explicadas anteriormente de acuerdo con la presente invención.

Tal como se ha mostrado en la figura 4, el dibujo de código 40 está aislado del resto del material eléctricamente conductor 13 sobre el sustrato 12 por los intersticios 42. Los intersticios 42 pueden tener una amplia variedad de anchura de acuerdo con la materia de la invención, dependiendo del uso específico del dibujo de código 40. Ejemplos no limitativos de anchuras de los intersticios incluyen desde, aproximadamente, $1\mu\text{m}$ hasta unos $1000\mu\text{m}$. De manera alternativa, se apreciará que el dibujo de código 40 puede ser creado por ablación láser, sola, sobre el sustrato 12. Se apreciará que, si bien la ablación láser es el método preferente para formar el dibujo de código 40, dada su precisión y sensibilidad se pueden utilizar, de acuerdo con la materia de esta invención, otras técnicas, tales como laminación, serigrafía, o fotolitografía.

El fabricante del biosensor 10 puede mantener una base de datos central conteniendo un conjunto de dibujos de código, cada uno de los cuales identifica de manera única un biosensor individual, o un lote de biosensores. También, se puede asociar con cada dibujo de código un conjunto de datos de calibrado para el biosensor 10. Se observará que los dibujos de código pueden ser asociados con cualquier número de conjuntos de identificación o de datos de acuerdo con la presente invención.

El sustrato separador 18 del biosensor 10 comprende una superficie superior 44 en la inferior 46 dirigida al sustrato 12. Además, el sustrato separador 18 comprende primeros y segundos extremos opuestos 48, 50. El primer extremo 48 comprende una escotadura 52 que está definida por un borde 54. El borde incluye, de manera ilustrativa, tres lados generalmente lineales. Se observará que la escotadura puede adoptar una serie de formas y dimensiones de acuerdo con la materia de la invención. Cuando se efectúa el montaje del biosensor 10, el borde 54 se extiende, como mínimo, alrededor de una parte del conjunto 36, de manera que el conjunto 36 se encuentra, por lo menos parcialmente expuesto en la escotadura 52.

Su sustrato separador 18 está formado por un polímero flexible y, preferentemente, a partir de un polímero flexible y, preferentemente, a partir de un polímero tal como un poliéster de tereftalato de polietileno (PET) con recubrimiento adhesivo. Un ejemplo no limitativo de un PET adecuado es una película de PET blanca con un grosor de 3 mil ($75\mu\text{m}$), de la que ambas caras están dotadas de recubrimiento por un adhesivo sensible a la presión (Product # ARcare 8877) comercialmente disponible de Adhesives Research, Inc. Glen Rock, Pennsylvania. Se observará que

el sustrato separador 18 puede estar realizado a partir de una serie de materiales, y que puede estar acoplado al sustrato 12 y al sustrato 20, utilizando una amplia variedad de adhesivos disponibles comercialmente, o por soldadura (calor o ultrasonido) cuando están expuestas y no cubiertas por el conductor eléctrico 13, zonas grandes de la superficie 22 del sustrato 12 de soporte de electrodos.

5 El sustrato 20 está acoplado a la superficie superior 44 del sustrato separador 18. Ver figura 3. El sustrato 20 comprende un primer y segundo extremos opuestos 56, 58. El sustrato 20 está acoplado al sustrato separador 18, de manera que el primer extremo 56 está separado del extremo 48 del sustrato separador 18, y el segundo extremo 58 está separado del extremo 50 del sustrato separador 18. Cuando se monta el biosensor 10, el sustrato de recubrimiento 20 coopera con el soporte separador 20 y el soporte 12 de los electrodos para definir un canal capilar 60.

15 El sustrato de recubrimiento 20 tiene forma general rectangular; se observará, no obstante, que el sustrato de recubrimiento puede estar formado según una serie de formas y dimensiones de acuerdo con la materia de la invención. El sustrato de recubrimiento 20 está formado a partir de un polímero flexible y, preferentemente, un polímero tal como poliéster. Un ejemplo no limitativo de un polímero adecuado es una película de poliéster hidrofílica 3M con un grosor de 3,9 mil (99µm) (Producto 3M #9971), disponible comercialmente de 3M Healthcare, St. Paul, MN.

20 Haciendo referencia a continuación a las figuras 1 y 3, el canal capilar 60 tiene forma general lineal y está definido por el sustrato de recubrimiento 20, el sustrato 12 de soporte de electrodos, y el borde 54 del sustrato separador 18. Cuando se monta el biosensor 10, el canal 60 se extiende a través del conjunto de electrodos 36. El sustrato de recubrimiento 20 no se extiende a través de la totalidad de la escotadura 52, por lo tanto, una parte de la escotadura sirve como salida de aire de acuerdo con la materia de esta invención.

25 Un reactivo electroquímico 62 es dispuesto sobre el conjunto 36. El reactivo 62 proporciona sondas electroquímicas para analitos específicos. El término analito, utilizado en esta descripción, se refiere a la molécula o compuesto a determinar cuantitativamente. Se incluye entre los ejemplos no limitativos de analitos, los carbohidratos, proteínas tales como hormonas y otras proteínas de secreción, enzimas, y proteínas de la superficie de las células; glicoproteínas, péptidos, moléculas pequeñas, polisacáridos, anticuerpos (incluyendo Ab monoclonal o policlonal); ácidos nucleicos, medicamentos, toxinas, virus de partículas de virus; partes de una pared de células, y otros epítomos de proceso de compuestos. El analito de interés es, preferentemente, glucosa.

35 La elección del reactivo específico 62 depende del analito o analitos específicos a medir, y son bien conocidos por los técnicos en la materia. Un ejemplo de un reactivo que puede ser utilizado en el biosensor 10 de la presente invención es un reactivo para medir glucosa de una muestra de sangre entera. Un ejemplo no limitativo de un reactivo para la medición de glucosa en una muestra de sangre humana contiene 62,2 mg óxido de polietileno (peso molecular promedio de 100-900 kilo Daltons), 3,3 mg de NATROSOL 244M, 41,5 mg de AVICEL RC-591 F 89,4 mg de fosfato potásico monobásico, 157,9 mg de fosfato potásico dibásico, 437,3 mg de ferricianuro potásico, 40 46,0 mg de succinato sódico, 148,0 mg de trealosa, 2,6 mg de tensoactivo TRITON X-100, y de 2.000 a 9.000 unidades de actividad de enzima por gramo de reactivo. La enzima es preparada como solución de enzima a partir de 12,5 mg de coenzima PQQ y 1,21 millones de unidades de la apoenzima de quinoproteína glucosa dehidrogenasa. Este reactivo es descrito además en la patente USA No. 5.997.817.

45 Ejemplos no limitativos de enzima y mediadores que pueden ser utilizados en la medición de analitos específicos en el biosensor 10 están indicados en la siguiente tabla 1.

TABLA 1

Analito	Enzimas	Mediador (Forma Oxidada)	Mediador Adicional
Glucosa	Glucosa dehidrogenasa y diaforasa	Ferricianuro	
Glucosa	Glucosa dehidrogenasa (quinoproteína)	Ferricianuro	
Colesterol	Colesterol esterasa y Colesterol Oxidasa	Ferricianuro	2,6- Dimetil-1,4-Benzoquinona 2,5-Dicloro- 1,4 Benzoquinona o Etosulfato de Fenazina
Colesterol HDL	Colesterol esterasa y Colesterol Oxidasa	Ferricianuro	2,6- Dimetil-1,4-Benzoquinona 2,5-Dicloro- 1,4 Benzoquinona o Etosulfato de Fenazina
Trigliceridos	Lipoproteína lipasa, Glicerol quinasa, y Glicerol 3- Fosfato Oxidasa	Ferricianuro o Etosulfato de Fenazina	Metosulfato de Fenazina
Lactato	Lactato Oxidasa	Ferricianuro	2,6- Dicloro- 1,4 Benzoquinona
Lactato	Lactato dehidrogenasa y diaforasa	Ferricianuro, Etosulfato de Fenazina, o Metosulfato de Fenazina	
Lactato dehidrogenasa	Diaforasa	Ferricianuro	Etosulfato de Fenazina o Metosulfato de Fenazina
Piruvato	Piruvato Oxidasa	Ferricianuro	
Alcohol	Alcohol Oxidasa	Fenilendiamina	
Bilirubina	Bilirubina Oxidasa	1 Metoxifenazina Metosulfato	
Ácido Úrico	Uricasa	Ferricianuro	

En algunos de los ejemplos mostrados en la tabla 1, se ha utilizado, como mínimo, una enzima adicional como catalizador de reacción. Asimismo, algunos de los ejemplos mostrados en la tabla 1 pueden utilizar un mediador adicional que facilita la transferencia de electrones a la forma oxidada del mediador. El mediador adicional puede ser facilitado al reactor en una cantidad menor que la forma oxidada del mediador. Si bien, se han descrito los anteriores ensayos, se prevé que la corriente, carga impedancia, conductancia potencial, u otra propiedad indicada electroquímicamente de la muestra puede ser correlacionada de manera precisa con la concentración del analito de la muestra con el biosensor 10 de acuerdo con la materia de esta invención.

Una serie de biosensores 10 están envasados de manera típica en un vial, usualmente con un tapón constituido para cerrar el vial de forma estanca. Se apreciará, no obstante, que los biosensores 10 pueden ser envasados individualmente o, los biosensores pueden ser plegados unos sobre otros, arrollados en una bobina, apilados en un cassette, o envasados en un paquete "blister".

El biosensor 10 es utilizado conjuntamente con lo siguiente:

1. una fuente de potencia en conexión con los contactos 34 y capaz de suministrar una diferencia de potencial eléctrico entre los electrodos 14, 16 suficiente para provocar electro-oxidación de difusión limitada de la forma reducida del mediador en la superficie del electrodo de trabajo; y

2. un medidor en conexión eléctrica con los contactos 34 y capaz de medir la corriente limitada en cuanto a difusión producida por oxidación de la forma reducida del mediador cuando se aplica la diferencia de potencial eléctrico antes indicada.

El medidor es dotado de un lector del modelo o dibujo que es capaz de leer el dibujo de código 40 pasándolo a una memoria del medidor. El lector puede ser un lector eléctrico u óptico de acuerdo con la presente invención. El lector está formado para leer el dibujo de código 40 cuando el biosensor 10 está insertado en el medidor. No obstante, cuando el dibujo de código se encuentra en forma legible por humanos, se aprecia que el medidor puede incluir un interfaz que permite que el usuario pueda introducir la información del dibujo de código de forma manual. Existen muchas formas de leer ópticamente el dibujo de código 40, tal como escáneres láser, barritas tipo lápiz, y escáneres de dispositivo de acoplamiento por carga (CCD). Un ejemplo no limitativo de lector óptico adecuado apropiado para su utilización con la presente invención, incluye un diodo o diodos emisores de luz (LED), una lente, y un fotodiodo. Se observará que el lector puede ser un componente interno independiente del medidor.

El medidor puede estar constituido, además, para que transfiera el dibujo de código desde el medidor a una unidad de memoria en la que se almacena. Se observará que la unidad de memoria puede estar constituida para almacenar información con respecto a las cuestiones específicas del dibujo de código y también como información de paciente, incluyendo lecturas de medidor anteriores. El medidor será adaptado normalmente para aplicar un algoritmo a la medición corriente, de manera que se facilita una concentración de analito y se muestra visualmente. Mejoras en dicha fuente de potencia, medidor, y sistema biosensor son la materia de las patentes del mismo solicitante U.S. Pat. No. 4.963.814, concedida el 16 de octubre de 1990; U.S. Pat. No. 4.999.632, concedida el 12 de marzo de 1991; U.S. Pat. No. 4.999.582, concedida el 12 de marzo de 1991; U.S. Pat. No. 5.243.516, concedida el 7 de septiembre de 1993; U.S. Pat. No. 5.352.351, concedida el 4 de octubre de 1994; U.S. Pat. No. 5.366.609, concedida el 22 de noviembre de 1994; White y otros, U.S. Pat. No. 5.405.511, concedida el 11 de abril de 1995; y White y otros, U.S. Pat. No. 5.438.271, concedida el 1 de agosto de 1995.

Se pueden analizar muchas muestras de fluidos. Por ejemplo, se pueden medir fluidos corporales humanos, tales como sangre entera, plasma, sueros, linfa, bilis, orina, semen, fluido cerebro espinal, fluido espinal, fluido lacrimal, y muestras de excrementos, así como, otros fluidos biológicos fácilmente aparentes para un técnico en la materia. También se pueden ensayar preparaciones fluidas de tejidos junto con alimentos, productos de fermentación, y sustancias ambientales que potencialmente contienen contaminantes ambientales. Preferentemente, se ensaya con la presente invención sangre entera.

Para fabricar el biosensor 10, se alimenta un rollo de material de soporte de electrodo metalizado con intermedio de rodillos de guía a una estación de ablación/lavado y secado. Un sistema láser capaz de ablación del soporte 12 es conocido por los técnicos ordinarios en la materia. Se incluyen como ejemplos no limitativos de los mismos láseres excimer con el dibujo o modelo de ablación controlado por espejos, lentes, y máscaras. Un ejemplo no limitativo de dicho sistema adaptado al cliente es el LPX-300 o LPX-200, ambos disponibles comercialmente de la firma LPKF Laser Electronic GmbH, de Garbsen, Alemania.

En la estación de ablación por láser, la capa metálica de la película metalizada es sometida a ablación, según un dibujo predeterminado, para formar una tira de conjuntos de electrodos aislados sobre el material de soporte de los electrodos, dibujos de código, y un rebaje en la película adyacente a cada conjunto de electrodos. Para la ablación de los electrodos 14, 16, escotadura 35, y dibujos de código 40 en el conductor 13 de oro con un grosor de 50nm se aplica una energía de $90\text{mJ}/\text{cm}^2$. No obstante, se apreciará que la cantidad de energía requerida puede variar de un material a otro, de un metal a otro, o de un grosor a otro. La cinta se hace pasar a continuación por otros rodillos de guía con un bucle tensor y a través de un sistema de inspección óptica en el que se puede realizar inspección eléctrica y óptica. El sistema es utilizado para control de calidad a efectos de comprobar los defectos.

Después de salir de la estación de ablación por láser, la película metalizada es alimentada a una estación de dispensación de reactivo. Los reactivos que han sido combinados son alimentados en una estación de dispensación, en la que se aplica en forma líquida al centro del conjunto respectivo 34. Las técnicas de aplicación de reactivos son bien conocidas por los técnicos ordinarios de la materia, tal como se describe en la patente USA No. 5.762.770. Se observará que se pueden aplicar reactivos al conjunto 34 en forma líquida u otra, y se pueden secar o semisecar sobre el conjunto 34 de acuerdo con la materia de esta patente.

En un proceso separado, una película sensible a la presión, de doble cara, con recubrimientos dobles de protección, es alimentada a una unidad de punzonado de la ventana en la que se forman escotaduras. La película es alimentada a continuación a la estación de laminación y de corte por tangencia ("kiss-cutting"). Al mismo tiempo, se provoca la alimentación de un material de recubrimiento del sustrato sobre un rodillo de guía en la estación de laminación y corte por tangencia, en la que el revestimiento de protección es retirado de la superficie superior 44 y arrollado formando un rollo. La superficie superior 33 del material del sustrato separador es aplicada al material del sustrato de recubrimiento. A continuación, la película es cortada por tangencia, y una parte del material del sustrato de recubrimiento es retirada, dejando el material del sustrato de recubrimiento acoplado al material del sustrato separador, extendiéndose sobre una parte de la escotadura.

El subconjunto de material de recubrimiento/sustrato separador es alimentado a una estación de tensor de laminación corte/envasado. El material del sustrato de soporte de los electrodos recubiertos de reactivo es alimentado desde la estación de dispensación a la estación de laminado del sensor y corte/envasado. El

recubrimiento de protección restante es eliminado del sustrato separador, y el sustrato separador es colocado sobre el material del sustrato de soporte de electrodos, de manera que, como mínimo, una parte del conjunto de electrodos 36 es alineada con la escotadura 52. A continuación, el material ensamblado resultante es cortado para formar biosensores individuales 10, que son clasificados y envasados en viales, cada uno de ellos cerrado con un tapón para conseguir tiras de biosensor envasadas.

En su utilización, el medidor es puesto en marcha, y el biosensor es insertado en el medidor. Se observará que el usuario puede conectar el medidor o puede ser conectado automáticamente después de la inserción del biosensor. El LED emite una luz dirigida a través de una lente hacia el dibujo de código del biosensor. La luz es reflejada por el dibujo del código a través de la lente y hacia el fotodiodo. El fotodiodo mide la intensidad de la luz que es reflejada nuevamente desde el dibujo de código, y genera una forma de onda de voltaje correspondiente. Un decodificador descifra esta forma de onda y la traduce en una lectura del dibujo de código. Se observará que muchos lectores ópticos disponibles comercialmente pueden ser utilizados de acuerdo con la presente invención. Preferentemente, el lector óptico será un lector adaptado al cliente.

En su utilización, un usuario del biosensor 10 coloca el dedo, que tiene una incisión contra el rebaje 35, en la escotadura 52. La fuerza capilar aspira la muestra de sangre líquida que fluye desde la incisión a través del canal capilar 60 hacia el reactivo 62 y el conjunto 34. La muestra de sangre líquida se disuelve en el reactivo 62, y establece contacto con el conjunto 34, en el que tiene lugar la reacción electroquímica.

En su utilización, por ejemplo, después de terminar la reacción, una fuente de potencia (por ejemplo, una batería) aplica una diferencia de potencial entre los electrodos 14, 16, respectivamente. Cuando se aplica la diferencia de potencial, la cantidad de forma oxidada del mediador en el electrodo de referencia y la diferencia de potencial deben ser suficientes para provocar mediciones de electro-oxidación limitada en la difusión de la forma reducida del mediador en la superficie del electrodo de trabajo. Un medidor para la medición corriente (no mostrado), mide la corriente limitada en difusión, generada por la oxidación de la forma reducida del mediador en la superficie del electrodo de trabajo.

La corriente medida puede ser correlacionada con exactitud con la concentración del analito en la muestra cuando se satisfacen las siguientes exigencias:

1. La proporción de oxidación de la forma reducida del mediador es controlada por la velocidad de difusión de la forma reducida del mediador a la superficie del electrodo de trabajo.

2. La corriente producida es limitada por la oxidación de la forma reducida del mediador en la superficie del electrodo de trabajo.

Los procesos y productos descritos en lo anterior incluyen un biosensor de un solo uso 10, especialmente para uso en dispositivos de diagnóstico. No obstante, también se incluyen sensores electroquímicos para utilidades que no son de diagnóstico, tales como la medición de un analito en cualquier medio biológico, ambiental, u otra muestra. Tal como se ha explicado, el biosensor 10 puede ser fabricado según una serie de formas y tamaños, y puede ser utilizado para llevar a cabo una serie de ensayos, incluyéndose entre los ejemplos limitativos de los mismos, corriente, carga, impedancia, conductancia, potencial, u otras características indicadoras electroquímicas de la muestra aplicada al biosensor.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, el biosensor 110 se ha mostrado en la figura 5. El biosensor 110 está constituido de manera similar al biosensor 10 excepto que el biosensor 110 comprende un dibujo de código 140. El dibujo de código 140 comprende nueve zonas aisladas 160. Se observará que el número de zonas puede ser mayor o menor que nueve de acuerdo con esta invención. Cada una de las zonas 160 está separada con respecto al conductor eléctrico circundante por un intersticio 170.

El dibujo de código 140 es utilizado una vez que el biosensor 110 ha sido acoplado a un panel de circuito medidor (no mostrado) que incluye un conector. De manera general, el conector incluirá dos contactos por cada posible localización de zona sobre el biosensor 110. El dibujo de código 140 de la presente invención posibilita que el medidor compruebe la continuidad en cada localización de zona 160 o determine que una zona no existe en una localización predeterminada. Si existe una zona 160, el medidor reconocerá la presencia de una zona 160 mediante una comprobación de continuidad. Un técnico ordinario en la materia comprenderá métodos adecuados para llevar a cabo una comprobación de continuidad.

El dibujo de código 140 está formado a partir del conductor eléctrico por ablación por láser utilizando las técnicas que se han descrito en lo anterior con referencia a los electrodos 14, 16 mostrados en el ejemplo de la figura 1. De manera específica, retirando el conductor eléctrico en un dibujo predefinido para exponer la primera superficie del sustrato de soporte 12 crea el dibujo de código 140. El dibujo de código 140 puede ser también dotado de recubrimiento con un segundo conductor eléctrico (no mostrado) para modificar la resistividad eléctrica del dibujo 140. Si bien el dibujo 140 muestra de forma ilustrativa nueve zonas de forma general cuadrada separadas entre sí,

se observará que el dibujo 140 puede adoptar cualquier número de formas y dibujos de acuerdo con la presente descripción. Además, se observará que el dibujo 140 puede ser leído de forma óptica o eléctrica de acuerdo con la materia de esta invención.

- 5 En su utilización, cuando el usuario inserta el biosensor 110 en el medidor (no mostrado), el biosensor 110 establece contacto con el conector y la electrónica del medidor pregunta el número de zonas 160 que muestran continuidad. Se puede almacenar información predeterminada del conjunto en una unidad de memoria del medidor. Se observará que la unidad de memoria puede almacenar también una serie de informaciones de paciente incluyendo lecturas de medidor anteriores. Esta unidad de memoria está dotada de componentes de memoria, de la que un ejemplo no
10 limitativo se conoce como RAM, que es bien conocida en la técnica anterior. Los resultados de la consulta de continuidad pueden ser utilizados para disponer la información de código apropiada en el medidor, lo que posibilita que éste elimine variación de la química o de reactivos.

- 15 De acuerdo con otra realización de la presente invención, el biosensor 210 ha sido mostrado en la figura 6. El biosensor 210 está formado de manera similar al biosensor 210 excepto que el biosensor 10, incluye un dibujo de código 240. El dibujo de código 240 comprende nueve zonas 260 que están en comunicación entre si. Se observará que el número de zonas puede variar de acuerdo con la materia de la invención. Cada zona 260 está separada de los conductores eléctricos circundantes por intersticios 270.

- 20 El dibujo de código 240 está formado a partir del conductor eléctrico por ablación por láser usando las técnicas que se han descrito en lo anterior con referencia a los electrodos 14, 16 mostrados, por ejemplo, en la figura 1. De manera específica, retirando el conductor eléctrico en un dibujo predefinido para exponer la primera superficie del sustrato de soporte 12, crea el dibujo de código 240. El dibujo de código 240 puede ser también dotado de recubrimiento con un segundo conductor eléctrico (no mostrado) para modificar la resistividad eléctrica del dibujo
25 240.

- Si bien, el dibujo 240 incluye de manera ilustrativa nueve zonas de forma general cuadrada interconectadas, es evidente que el dibujo 240 puede adoptar cualquier número de formas y dibujos, de acuerdo con la materia de la invención, lo que proporcionaría diferentes niveles de resistencia. Estos diferentes niveles de resistencia pueden ser
30 correlacionados a un conjunto de reactivo. Por ejemplo, el dibujo 240 puede ser variado al desconectar los enlaces internos entre los dibujos 260. Esta desconexión puede ser realizada, por ejemplo, mediante un láser. Cambiando el número de zonas interconectadas, la resistencia de las zonas interconectadas restantes 260 será diferente. Además, se observará que el dibujo 240 puede ser leído ópticamente o eléctricamente de acuerdo con la materia de esta invención.

- 35 En su utilización, cuando el usuario inserta un biosensor 210 en el medidor (no mostrado), el biosensor 210 establece contacto con el conector y la electrónica del medidor consulta cuántas zonas 260 muestran continuidad. La información relativa a esta continuidad es similar a la previamente descrita con referencia al biosensor 110.

- 40 Además, el biosensor 210 establecerá contacto con la electrónica del medidor, la que determina la resistencia entre las zonas interconectadas. De esta manera, en realizaciones preferentes, el medidor determinará qué zonas existen en el biosensor 210 y la resistencia de las zonas interconectadas 260. La información puede ser almacenada en el medidor, tal como se ha descrito anteriormente con referencia a los biosensores 10 y 110.

REIVINDICACIONES

1. Biosensor (10, 110, 210) que comprende:
 un sustrato de soporte (12),
 5 un recubrimiento eléctricamente conductor (13) dispuesto sobre la primera superficie (22) del sustrato de soporte (12), estando constituido el recubrimiento (13) para definir
 - electrodos (14, 16) de la primera superficie (22) del sustrato de soporte (12); y
 - un dibujo de código discernible ópticamente o eléctricamente (40, 140, 240) sobre la primera superficie (22) del sustrato de soporte (12), en el que
 10 los electrodos están aislados del resto del recubrimiento eléctricamente conductor sobre el sustrato por un intersticio y el dibujo del código está aislado con respecto a los electrodos y el resto del recubrimiento eléctricamente conductor sobre el sustrato por intersticios (42).
2. Biosensor, según la reivindicación 1, que comprende además un recubrimiento (20) que coopera con el sustrato de soporte (12) para definir un canal (60) y, como mínimo, una parte de los electrodos están dispuestos en el canal.
3. Biosensor, según las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende además:
 como mínimo, un reactivo (62) dispuesto sobre, como mínimo, un electrodo.
4. Biosensor, según la reivindicación 3, en el que el dibujo de códigos es un código de barras.
5. Biosensor, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el recubrimiento conductor es de oro.
6. Biosensor, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprende además un segundo recubrimiento eléctricamente conductor dispuesto sobre el dibujo de código.
7. Biosensor, según la reivindicación 3, en el que el dibujo de código comprende rebajes formados en el recubrimiento conductor (13).
8. Biosensor, según la reivindicación 3, en el que el sustrato de soporte (12) comprende un primer y segundo extremos opuestos (26) y (28) y el dibujo del código está dispuesto adyacente al segundo extremo.
9. Biosensor, según la reivindicación 1, que comprende además un sustrato de recubrimiento (20) que se extiende sobre, como mínimo, una parte de los electrodos.
10. Biosensor, según la reivindicación 3, en el que el dibujo de código comprende zonas (160, 260) separadas con respecto al recubrimiento conductor eléctrico circundante.
11. Biosensor, según la reivindicación 10, en el que las zonas (160) están aisladas entre si.
12. Biosensor, según la reivindicación 10, en el que las zonas (260) están interconectadas.
13. Biosensor, según la reivindicación 8, en el que los electrodos cooperan para definir un conjunto dispuesto adyacente al primer extremo.
14. Biosensor, según la reivindicación 13, en el que el canal se extiende desde el primer extremo hacia el conjunto.
15. Método para la formación de un biosensor (10, 110, 210), el método comprende las etapas de:
 - 50 disponer un sustrato de soporte (12) recubierto con un material eléctricamente conductor (13) sobre la primera superficie (22) del sustrato de soporte,
 - efectuar ablación del material eléctricamente conductor para formar
 - electrodos (14, 16) que están aislados del resto del recubrimiento eléctricamente conductor sobre el sustrato por un intersticio, y
 - un dibujo de código (40, 140, 240) ópticamente o eléctricamente discernible que está aislado de los electrodos y del resto del recubrimiento eléctricamente conductor sobre el sustrato por intersticios (42), y
 - 60 aplicar un reactivo (62) a, como mínimo, uno de los electrodos.
16. Método, según la reivindicación 15, en el que la etapa de ablación incluye la etapa de ablación por láser del material eléctricamente conductor.
17. Método, según la reivindicación 16, en el que la etapa de ablación comprende la formación de un dibujo de

código conformado como código de barras.

18. Método, según la reivindicación 15, en el que la etapa de ablación comprende la formación de un dibujo de código que comprende zonas (160, 260) aisladas con respecto al material eléctricamente conductor circundante.

5

19. Método, según la reivindicación 18, en el que las zonas (260) están interconectadas.

10

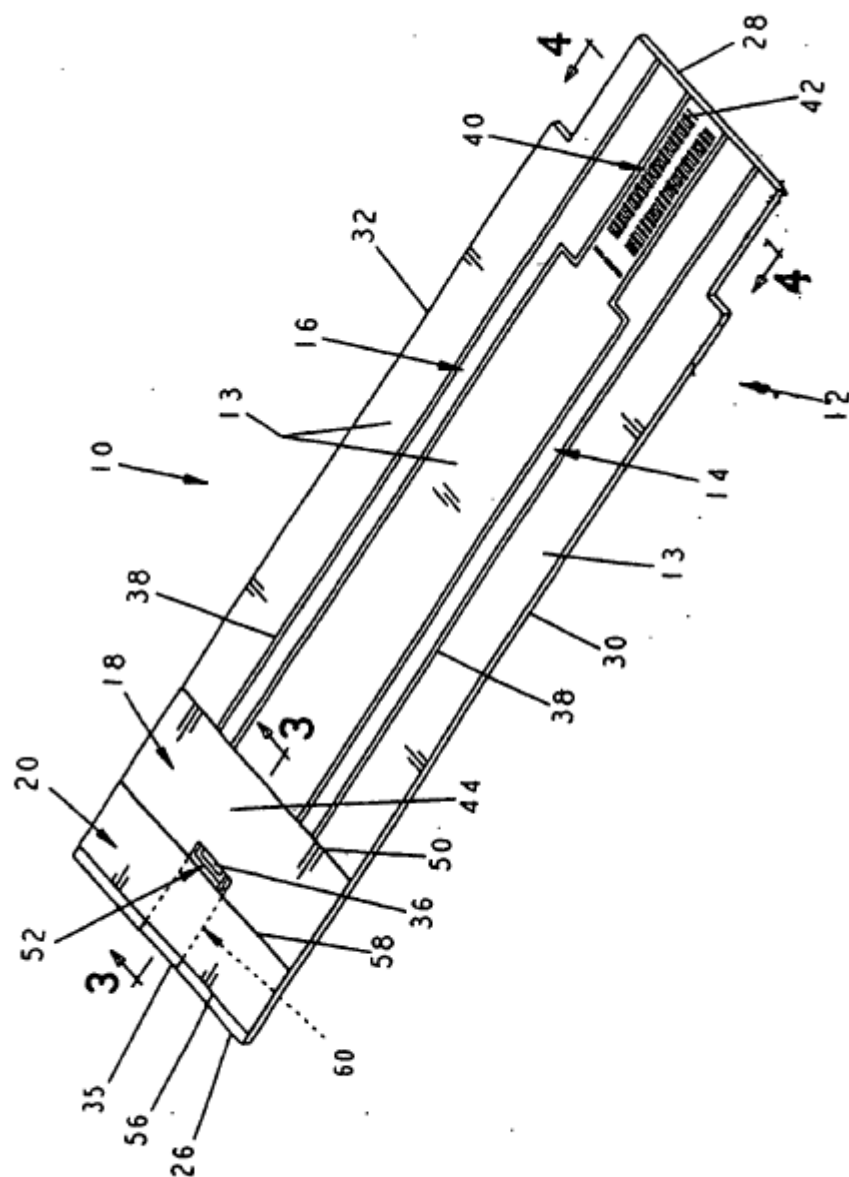


FIG. 1

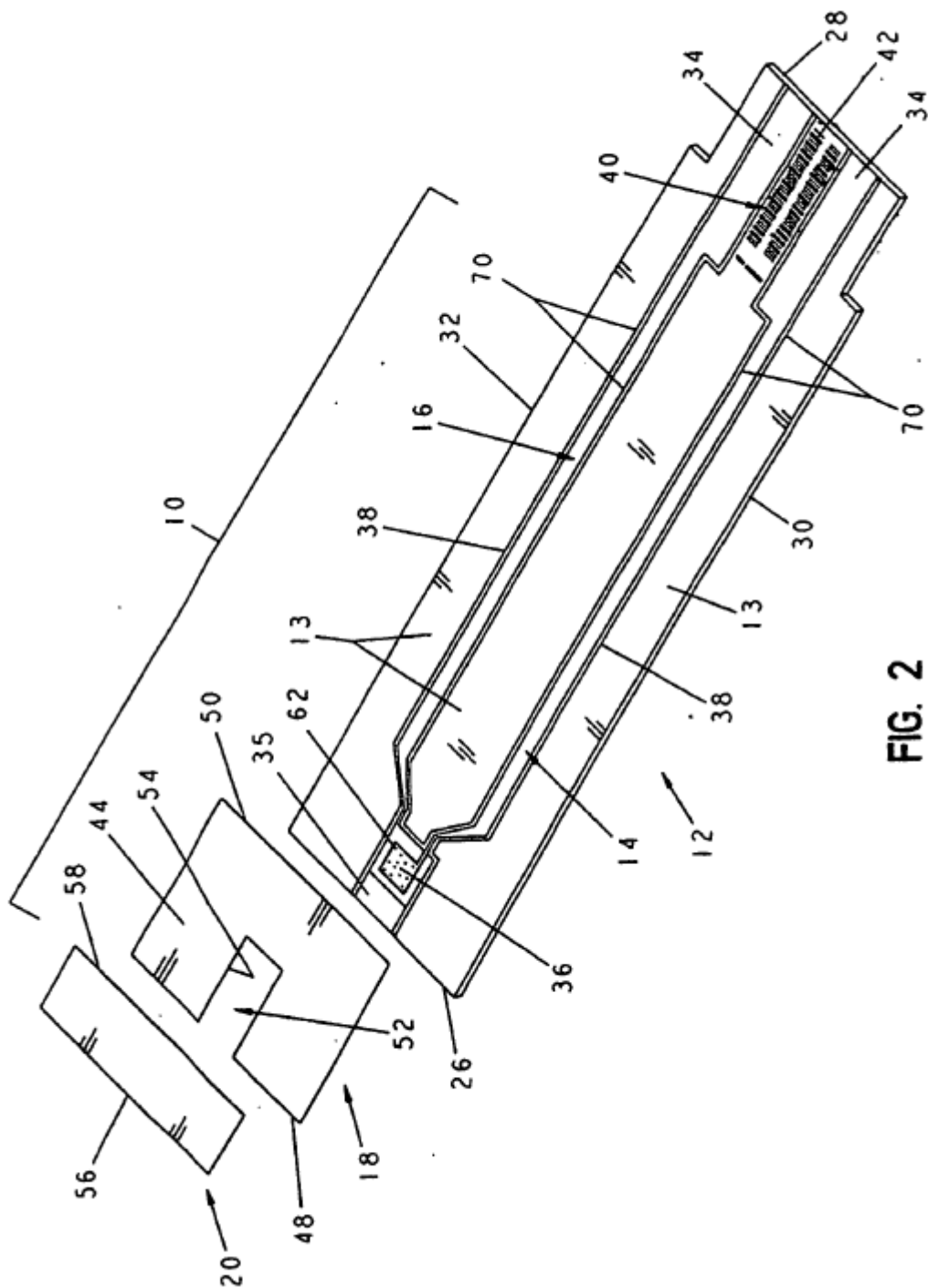
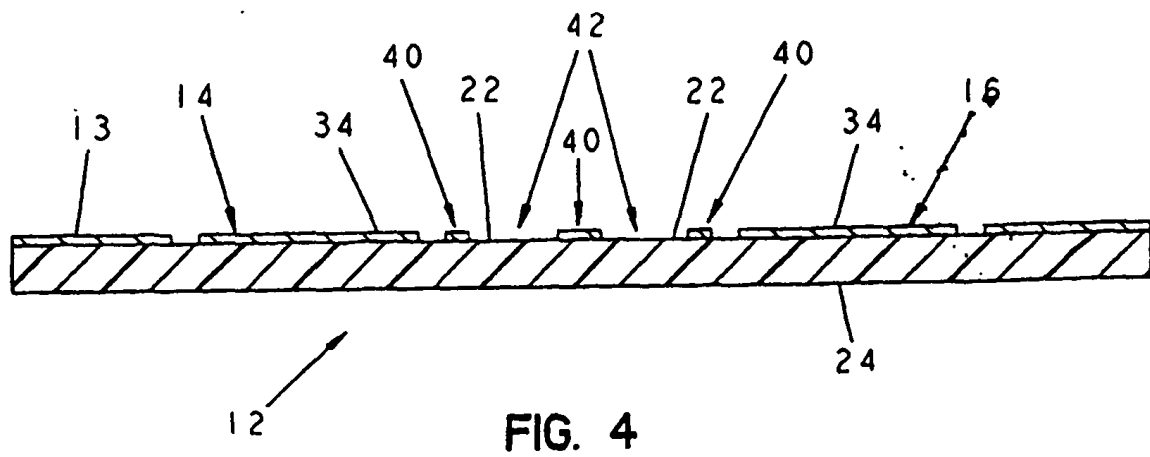
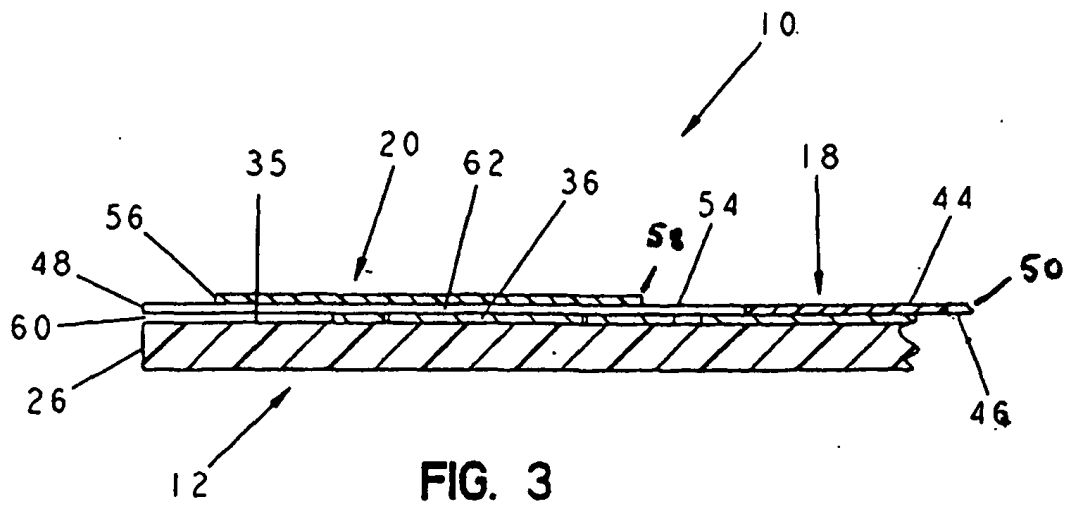


FIG. 2



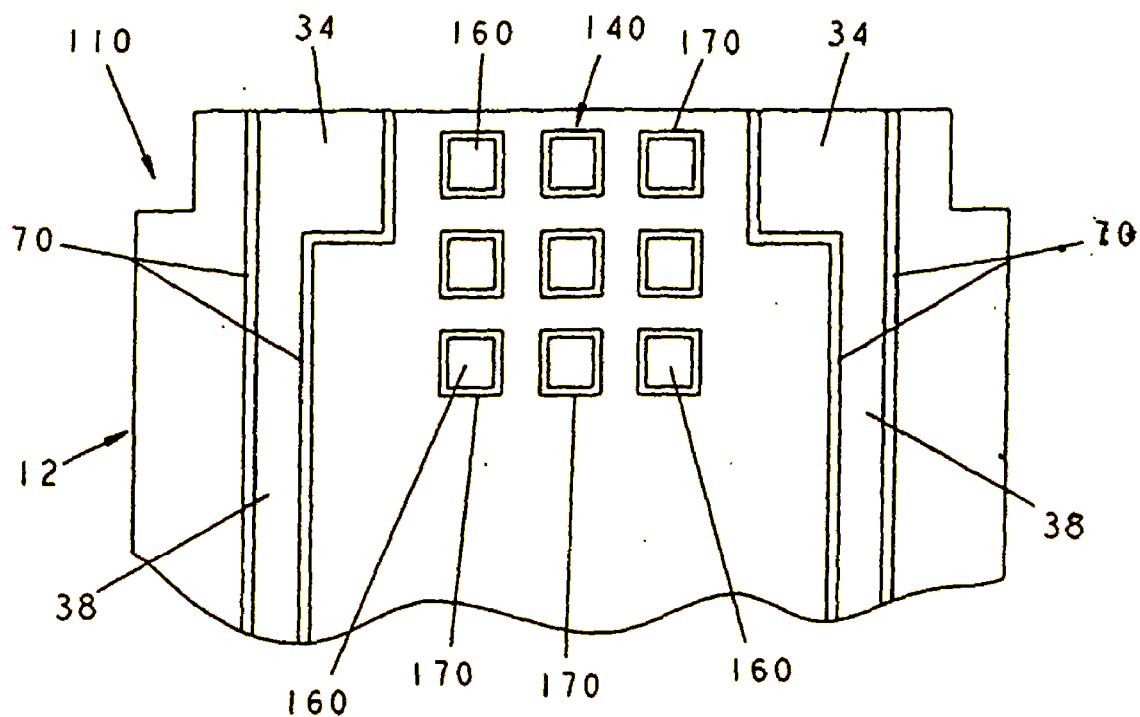


FIG. 5

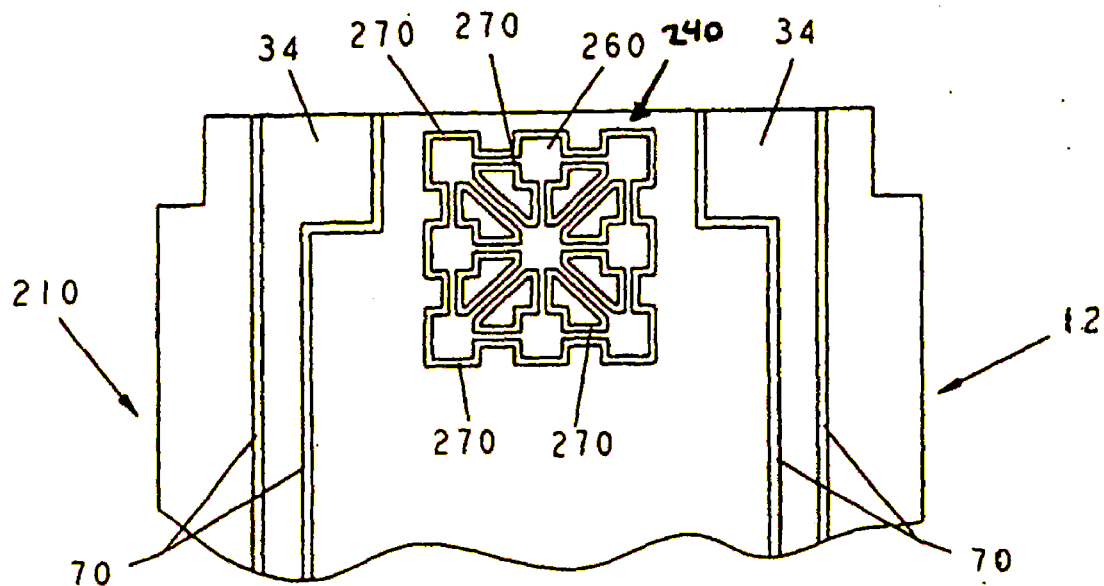


FIG. 6