

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 377 048**

(51) Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)
B01J 3/00 (2006.01)
G01N 21/86 (2006.01)
G01N 33/487 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **09742081 .4**

(96) Fecha de presentación: **06.05.2009**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2299899**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **30.03.2011**

(54) Título: **Unidad de cinta diagnóstica y sistema de medición diagnóstica**

(30) Prioridad:

06.05.2008 EP 08155742

(73) Titular/es:

**F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.03.2012

(72) Inventor/es:

**SEELIG, Peter y
LEININGER, Helmut**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.03.2012

(74) Agente/Representante:

Isern Jara, Jorge

ES 2 377 048 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

Unidad de cinta diagnóstica y sistema de medición diagnóstica

- 5 La presente invención se refiere a una unidad de cinta diagnóstica, concretamente a casetes para la prueba de azúcar en sangre, que llevan una cinta de ensayo enrollada o enrollable sobre un carrete formada por una cinta transportadora sobre la cual hay aplicados una serie de elementos de ensayo consistentes en una capa de reactivo analítico, una lámina soporte que lleva encima la capa de reactivo y un fragmento de cinta adhesiva que une la lámina soporte con la cinta transportadora, de modo que la cara anterior de la capa de reactivo, opuesta a la lámina soporte, está prevista para la aplicación de una muestra de análisis. La presente invención también se refiere a un sistema de medición para el uso de una unidad de cinta de este tipo.

Estas unidades de cinta fueron diseñadas especialmente para pruebas de azúcar en sangre, a fin de mejorar el empleo de los sistemas de tiras reactivas del mercado de modo que resultara más cómodo para el usuario. Así, para facilitar el manejo, sobre una cinta transportadora enrollable puede disponerse de manera compacta un gran número de elementos de ensayo que una vez usados se pueden eliminar igualmente mediante la cinta transportadora. Una unidad de cinta de este tipo puede emplearse de manera funcional en forma de un casete desechable montado en un aparato manual, para permitir que el usuario lleve a cabo su propia prueba de forma ampliamente automática.

- 20 En las tiras de ensayo convencionales las áreas de reactivos químicos secos están aplicadas sobre unos soportes relativamente gruesos. Este tipo de sistema monocapa facilita bastante la medición óptica por reflexión. Por tanto no puede confeccionarse con él una cinta con múltiples áreas de ensayo enrollada en forma de bobina.

25 Partiendo de ahí, la presente invención tiene por objeto perfeccionar los diseños de cintas conocidos del estado técnico, p.ej. a través de la patente WO-A-2004/056269, y proponer una unidad de cinta del tipo descrito al principio, diseñada como producto masivo para una medición fiable, así como un sistema de medición de la misma.

30 Para resolver esta tarea se propone la combinación de características aludida en las reivindicaciones independientes de la patente. De las reivindicaciones secundarias se desprenden formas de ejecución y variantes ventajosas de la presente invención.

35 La presente invención parte de la idea de hacer posible una aplicación de muestra sobre la cara anterior y una medición por la cara posterior de una cinta de ensayo con áreas de prueba espaciadas entre sí. Conforme a ello la presente invención propone que los elementos de ensayo, junto con la cinta transportadora transparente, formen respectivamente un sistema óptico multicapa para una medición reflectofotométrica de la capa reactiva por la cara posterior. La estructura multicapa permite integrar en un rollo de cinta soportes de ensayo prefabricados de espesor relativamente delgado, de forma que con el compuesto óptico unitario multicapa se pueda medir técnicamente la remisión en un fragmento descubierto de la cinta de ensayo, independientemente de la cara manipulada.

40 Con el fin de obtener una señal de medición que tenga la calidad necesaria para usos diagnósticos hay que ajustar entre sí, dentro de determinadas tolerancias, los índices de refracción y/o la transmisión y/o la turbidez de las capas del sistema compuesto formadas por la lámina soporte, el trozo de cinta adhesiva y la cinta transportadora. Sobre todo es conveniente en este sentido que el índice de refracción de la cinta transportadora, de la cinta soporte y del trozo de cinta adhesiva esté comprendido respectivamente entre 1,4 y 1,7, preferiblemente entre 1,5 y 1,6.

45 Se pueden reducir aún más las perturbaciones haciendo que la diferencia del índice de refracción entre las capas individuales del sistema multicapa sea como máximo de 0,2 y preferiblemente menor de 0,1.

50 En cuanto a la optimización de los parámetros globalmente factibles mediante el sistema multicapa es conveniente que el índice de refracción total sea de aproximadamente 1,5. Para mantener los efectos de reflexión en un margen no crítico, la desviación del índice de refracción debería ser sobre todo inferior a 0,1.

55 Se pueden lograr otras mejoras haciendo que la cinta transportadora, el trozo de cinta adhesiva y la lámina soporte tengan respectivamente en la región de longitud de onda visible una transmisión superior a 80%, preferiblemente de 85% hasta 92% y que la transmisión global del sistema multicapa en la región de longitud de onda visible sea como mínimo del 80%.

60 Para que la medición sea reproducible es además de especial importancia que la tolerancia de la transmisión de la totalidad de los elementos de ensayo de la cinta esté por debajo del 5%.

65 Para reducir de manera suficiente las pérdidas por dispersión es ventajoso que la turbidez óptica de la cinta soporte y del trozo de cinta adhesiva en la región de longitud de onda visible sea menor del 10%, sobre todo igual a 8% aproximadamente. También es ventajoso que la turbidez óptica de la cinta transportadora en la región de longitud de onda visible sea menor del 3%, sobre todo igual a 2,5% aproximadamente y que la turbidez óptica de todo el sistema multicapa en la región de longitud de onda visible sea menor del 20%, sobre todo igual a 15% aproximadamente.

Teniendo en cuenta las posibles perturbaciones causadas por el proceso de elaboración, la turbidez del sistema multicapa debería inspeccionarse durante un periodo de tiempo - en particular 1 hasta 2 semanas después de su elaboración - y encontrarse un valor relativamente constante.

- 5 Para limitar suficientemente las varianzas en una unidad de cinta determinada, la tolerancia de la turbidez de todo el sistema multicapa de una cinta de ensayo debería ser inferior al 5%.

Se utiliza ventajosamente un trozo de cinta adhesiva multicapa formada por un substrato laminar transparente que lleva por ambas caras un recubrimiento de adhesivo.

- 10 Para el uso previsto es también conveniente que la cinta transportadora y la lámina soporte sean de film de PET. En general pueden emplearse ventajosamente láminas poliméricas. Por ejemplo, además del polietilentereftalato (PET), cabe mencionar como materiales ventajosos el poli(fluoruro de vinilo) (PVF), el polietileno (PE), el polipropileno (PP), el poli(fluoruro de vinilideno) (PVDF), el polí(cloruro de vinilo) (PVC), el poliestireno (PS), los copolímeros de eteno/tetrafluoroetileno (ETFE), el policarbonato y el carbonato de propileno.

15 Para una ejecución práctica también es conveniente que el grosor de la lámina soporte esté comprendido entre 20 y 25 µm, el de la cinta transportadora entre 10 y 15 µm y el del trozo de cinta adhesiva entre 30 y 50 µm.

- 20 Para una ejecución práctica también es conveniente que el grosor de la lámina soporte esté comprendido entre 20 y 25 µm, el de la cinta transportadora entre 10 y 15 µm y el del trozo de cinta adhesiva entre 30 y 50 µm.

- 25 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un sistema de medición diagnóstica, en concreto para pruebas de azúcar en sangre, con una unidad de cinta diagnóstica según la presente invención y un dispositivo de medición reflectofotométrica, que consta de una fuente luminosa y un fotodetector, dirigido hacia la cara posterior de la capa reactiva del elemento de ensayo situado en posición de medida, de manera que el detector está colocado fuera del camino directo de reflexión de la luz de medición irradiada por la fuente luminosa sobre la capa reactiva a través del sistema multicapa.

30 En este sentido, para optimizar la iluminación es ventajoso que la fuente luminosa genere un punto de luz de menos de 1 mm² sobre la cara posterior de la capa reactiva, sirviendo la granulación de la capa reactiva de cuerpo difusor.

- 35 A continuación se explica con más detalle la presente invención mediante el ejemplo de ejecución representado esquemáticamente en el dibujo. Las figuras muestran:

Fig. 1 una unidad de cinta diagnóstica en forma de un casete cortado en perspectiva;

Fig. 2 un corte longitudinal de la cinta de ensayo del casete en la zona de un elemento de ensayo; y

Fig. 3 un diagrama de un dispositivo de medición reflectométrica dirigido hacia la cinta de ensayo.

- 40 El casete de cinta 10 representado en la fig. 1 se puede usar como unidad consumible en un aparato manual, no representado, para efectuar una serie de autopuebas de azúcar en sangre. El casete comprende una cinta de ensayo 12, un carrete 14 para desenrollar la cinta de ensayo no utilizada y un carrete 16 para enrollar la cinta de ensayo usada. La cinta de ensayo 12 consta de una cinta transportadora enrollable 18 sobre la cual hay una serie de elementos de ensayo 20 distanciados entre sí.

45 La cinta de ensayo no utilizada se mantiene protegida de los agentes ambientales en forma de rollo bobinado sobre el carrete 14. La cinta de ensayo 12 se puede mover mediante un accionamiento que hace girar el carrete 16 para hacer avanzar sucesivamente el elemento de ensayo 20 hacia un lugar de aplicación 22 del usuario. Ahí, en esta parte delantera descubierta 24 del correspondiente elemento de ensayo activo 20, se puede depositar de manera sencilla una gota de sangre, mientras por la cara posterior tiene lugar una medición reflectofotométrica mediante un dispositivo del aparato que actúa en la cámara de medición 26 del casete 10. El fragmento de cinta de ensayo usado se retira enrollándolo sobre el carrete 16. De este modo se podrían realizar unas 50 pruebas sin que el usuario tenga que manipular el aparato o hacer operaciones complicadas.

- 55 Como se ilustra en la fig. 2 la cinta transportadora 18 forma con los elementos de ensayo 20 aplicados sobre ella un compuesto estratificado o sistema multicapa fácil de elaborar, tal como está descrito en la patente EP-A 1 593 434, la cual se toma aquí a este respecto como referencia. Los elementos de ensayo 20 se pegan en cierto modo como etiquetas de ensayo sobre la cinta transportadora 18 mediante un trozo de cinta adhesiva de doble cara 28. Para ello el trozo de cinta adhesiva 28 comprende una lámina 30 dotada de una capa de adhesivo 32, 32' por ambas caras. La reacción de detección tiene lugar en una delgada capa de reactivo 34 aplicado como sustancia seca sobre una lámina soporte 36 pegada sobre el trozo de cinta adhesiva 28. La intensidad de una variación de color del reactivo depende funcionalmente de la concentración del analito medido (en este caso glucosa en sangre). Con una capa de extensión 38 en forma de red sobre la capa de reactivo 34 se consigue que el líquido corporal depositado se reparta por toda la superficie.

- La determinación de la concentración de glucosa tiene lugar por fotometría de remisión, calculándose un valor de remisión relativa como cociente entre el valor final y el valor inicial del elemento de ensayo 20, al tener en cuenta las magnitudes de perturbación constantes. Para ello, antes de depositar la muestra se mide el valor inicial de remisión del elemento de ensayo y después de depositar la muestra sobre la capa reactiva se mide de nuevo la remisión tras un intervalo de tiempo. Tanto la primera medición como las siguientes incluyen magnitudes perturbadoras que contribuyen a la señal de medición, independientemente de la señal útil. El cálculo de la concentración de muestra se efectúa luego mediante una regla (curva funcional) almacenada en el aparato. Esta curva funcional se puede establecer calibrando el sistema de medición. De esta manera se tienen en cuenta las magnitudes de perturbación constantes en la calibración del sistema.
- De todos modos, para que la remisión medida sea fiable las perturbaciones ópticas deben ser pequeñas respecto a la señal de medición. Así como en las tiras de ensayo corrientes solo se mide a través de un soporte monocapa de reactivo, en el compuesto multicapa según la fig. 1 hay que tener en cuenta las diversas láminas y capas adhesivas. En este contexto hay que advertir que todas las láminas existentes en el mercado presentan tolerancias respecto a sus especificaciones ópticas, basadas en los procesos de fabricación. Así, el camino óptico del rayo está influido por la transparencia, la absorción, el índice de refracción y los parámetros de dispersión de cada componente individual y de la combinación de los componentes empleados.
- Por tanto, para que una medida de remisión tenga la exactitud que requieren las mediciones de azúcar en sangre no pueden emplearse láminas de cualquier tipo, sino que en la cinta de estructura multicapa descrito anteriormente hay que adoptar las precauciones y ajustes especiales de las propiedades ópticas resumidas en la siguiente tabla I.
- Al disminuir la transparencia o la transmisión de las láminas decrece la magnitud de la señal útil. Paralelamente la dispersión superficial y volumétrica también tiene influencia en la calidad de la señal. Ambas pueden registrarse conjuntamente mediante una medición de turbidez. Los citados parámetros se pueden determinar con un método de medición estandarizado según la norma ASTM-D 1003-61 método A (método de ensayo normalizado para medir la turbidez y la transmitancia lumínica de los plásticos transparentes). Para ello se mide la dispersión de la luz continua en sentido directo mediante un turbidímetro, como por ejemplo el que se comercializa con la marca comercial "BYK Gardner Haze-Gard Plus". El funcionamiento de este aparato se basa en hacer incidir centralmente un haz de luz colimado en la entrada de una esfera de Ulbricht, a través de una muestra laminar. En la salida de la esfera opuesta diametralmente a la entrada hay una trampa de luz y la luz dispersa se detecta bajo un ángulo de 90° respecto al centro del eje de irradiación. De este modo se puede distinguir entre luz no dispersa y luz dispersada en sentido directo por la turbidez de la lámina. Para medir la transmisión se solapa una zona de la esfera con un patrón de dispersión.
- Sorprendentemente se ha demostrado que mediante estas mediciones de turbidez en sentido directo se obtiene una magnitud de influencia registrable con aparatos normalizados que también puede servir para mediciones de turbidez en sentido inverso. Para una estructura multicapa se halló una relación lineal entre el valor en blanco de la remisión registrado en el sistema de medición diagnóstica y los parámetros del material registrados en el turbidímetro según el grosor de capa (turbidez H). De este modo, una oscilación de la dispersión que sea aceptable para la verdadera señal de medición se puede trasladar a un margen de tolerancia definido de la señal de turbidez, lo cual permite garantizar la calidad de las láminas empleadas. Entonces debe tenerse en cuenta que si aumenta la turbidez también hay que reducir los márgenes de oscilación y tolerancia.
- La cinta trasportadora larga y flexible 18 es ventajosamente de PET y tiene un grosor d de aproximadamente 12 µm. El índice de refracción n es de 1,6. Debería ser muy translúcida y transparente, con una transmisión espectral T mayor del 85% en la región de longitud de onda comprendida entre 400 y 900 nm. Por conveniencia la turbidez debería ser de un 2,5% aproximadamente (turbidez H). Como se ha dicho arriba, el mantenimiento de márgenes de tolerancia es de especial importancia para garantizar en el marco de una producción masiva que la precisión de la medida esté dentro de los límites permitidos. Para la cinta trasportadora 18, cortada según la longitud necesaria, la tolerancia de la transmisión ΔT debería ser menor del 2% y la turbidez debería variar menos del 0,5%.

Las demás capas del sistema multicapa también están especialmente adaptadas una sobre otra según la tabla I.

55	Tabla I:						
	d	n	T	ΔT	H	ΔH	
Cinta trasportadora 18	12 µm	1,6	> 88%	< 2%	2,5%	< 0,5%	
Trozo de cinta adhesiva 28	42 µm	1,5	> 85%	< 3%	8,0%	< 3%	
Lámina soporte de PET 36	23 µm	1,6	> 88%	< 2%	8,0%	< 1%	
Sistema total 18, 28, 36	77 µm	1,5	> 80%	< 5%	15%	< 5%	

En las últimas filas de la tabla se indican los valores medidos unitariamente para todo el conjunto, formado por la cinta trasportadora 18, el trozo de cinta adhesiva 28 y la lámina soporte 36. Para el sistema total se observó como problemática especial en cuanto a la constancia de los valores medidos, que en la primera hasta la segunda semana posterior a la elaboración se producía un descenso de los valores de turbidez. Despues los valores medidos quedan prácticamente constantes durante el tiempo. Los componentes individuales no muestran este comportamiento antes

de juntarlos. Ello se explica porque la mayor turbidez inicial es causada por la inclusión de burbujas de aire al juntar los componentes para formar el sistema total y por la mayor dispersión que esto produce. El descenso de los valores de turbidez medidos posteriormente es debido al escape por difusión del aire atrapado.

- 5 La fig. 3 ilustra un sistema de medición diagnóstica como el que se realiza en un aparato portátil de medición de azúcar en sangre que lleva incorporado un casete de cinta 10. La medición por la cara posterior de la capa reactiva 34 se efectúa mediante un dispositivo reflectofotométrico 40 situado en el aparato, el cual comprende una fuente luminosa (LED 42) y un detector óptico (fotodiodo 44). El haz de luz incidente 46 se enfoca mediante una óptica (lente convexa 48) hacia un punto de luz sobre la cara posterior de la capa reactiva 34, cuya granulación sirve de cuerpo dispersor. El detector 44 está fuera del ángulo de reflexión de la porción de luz directamente reflejada, de manera que solo se capta básicamente la luz dispersada.
- 10

Por tanto el sistema está diseñado de manera que el área de prueba formada por la capa de reactivo 34 se ilumine con gran intensidad. La luz de medición interactúa con el reactivo y se dispersa en función de la absorción y de la transmisión. La luz útil 50 cae según el ángulo sólido de detección sobre el detector 44. No obstante ahí también se mide la luz interferente 52 dispersada o reflejada por los demás componentes 18, 28, 36 (en la fig. 3 el camino de la radiación está simplificado simbólicamente). Por lo tanto la calidad de la señal de medición es el resultado de la relación de luz útil a luz interferente. Con el citado ajuste de las propiedades ópticas de los elementos que se hallan en el camino de la radiación, respecto a índice de refracción, transmisión, absorción y poder de dispersión dentro de la región de longitud de onda de la iluminación, se consigue que la señal de medición tenga la calidad exigida.

20

La relación funcional entre la remisión medida y la concentración del analito puede describirse mediante una curva de calibración. Por consiguiente el aparato medidor, regulado por un sistema microelectrónico, puede asignar cada medida de remisión al valor de concentración correcto e indicarlo en una pantalla. La curva de calibración se hace con los mismos reactivos de las áreas de prueba descritas. La porción de luz interferente resultante de cada sistema específico puede tenerse en cuenta para la calibración. Las oscilaciones de los diversos factores de perturbación debidas al proceso se incluyen dentro de una determinada tolerancia. La tolerancia permitida para estos factores de perturbación se desprende de los límites prefijados o admitidos para la concentración del respectivo analito.

25

REIVINDICACIONES

1. Unidad de cinta diagnóstica, concretamente un casete (10) para la prueba de azúcar en sangre, que lleva una cinta de ensayo (12) enrollada o enrollable sobre un carrete, formada por una cinta transportadora (18) sobre la cual hay aplicados una serie de elementos de ensayo (20) que constan de una capa de reactivo analítico (34), una lámina soporte (36) que lleva encima la capa de reactivo (34) y un trozo de cinta adhesiva (28) que une la lámina soporte (36) con la cinta transportadora (18), de manera que la cara anterior (24) de la capa de reactivo (34), opuesta a la lámina soporte (36), está prevista para la aplicación de una muestra de análisis y los elementos de ensayo (20) forman respectivamente con la cinta transportadora transparente (18) un sistema óptico multicapa para una medición reflectofotométrica por la cara posterior de la capa de reactivo (34), **caracterizada porque** el índice de refracción y/o la transmisión y/o la turbidez del sistema multicapa constituido por la lámina soporte (36), el trozo de cinta adhesiva (28) y la cinta transportadora (18) se ajustan recíprocamente dentro de determinadas tolerancias.
2. Unidad de cinta diagnóstica según la reivindicación 1, **caracterizada porque** el índice de refracción de la cinta transportadora (18), de la lámina soporte (36) y del trozo de cinta adhesiva (28) está comprendido entre 1,4 y 1,7, con preferencia entre 1,5 y 1,6 respectivamente.
3. Unidad de cinta diagnóstica según la reivindicación 1 o 2, **caracterizada porque** las capas individuales del sistema multicapa tienen una diferencia de índice de refracción de 0,2 como máximo, preferiblemente menor de 0,1.
4. Unidad de cinta diagnóstica según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada porque** el índice de refracción global del sistema multicapa es de 1,5.
5. Unidad de cinta diagnóstica según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada porque** la cinta transportadora (18), el trozo de cinta adhesiva (28) y la lámina soporte (36) tienen respectivamente una transmisión mayor del 80%, preferiblemente del 85% hasta el 92%, en la región de longitud de onda visible.
6. Unidad de cinta diagnóstica según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada porque** la transmisión total del sistema multicapa en la región de longitud de onda visible es como mínimo del 80%.
7. Unidad de cinta diagnóstica según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada porque** la tolerancia de la transmisión para todos los elementos de ensayo (20) de una cinta de ensayo (12) es inferior al 5%.
8. Unidad de cinta diagnóstica según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada porque** la turbidez óptica de la lámina soporte (36) y del trozo de cinta adhesiva (28) en la región de longitud de onda visible es menor del 10%, sobre todo menor del 8%.
9. Unidad de cinta diagnóstica según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada porque** la turbidez óptica de la cinta transportadora (18) en la región de longitud de onda visible es menor del 3%, sobre todo menor del 2,5%.
10. Unidad de cinta diagnóstica según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada porque** la turbidez óptica total del sistema multicapa en la región de longitud de onda visible es menor del 20%, con preferencia menor del 15% aproximadamente.
11. Unidad de cinta diagnóstica según una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada porque** la tolerancia de la turbidez para todo el sistema multicapa de una cinta de ensayo (12) es inferior al 5%.
12. Unidad de cinta diagnóstica según una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada porque** el trozo de cinta adhesiva multicapa (28) consta de un substrato laminar transparente (30) recubierto por ambas caras con una capa de adhesivo (32, 32').
13. Unidad de cinta diagnóstica según una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizada porque** la cinta transportadora (18) y la lámina soporte (36) son de film de PET.
14. Sistema de medición diagnóstica, concretamente para pruebas de azúcar en sangre, con una unidad de cinta diagnóstica (10) según una de las reivindicaciones anteriores y un dispositivo reflectofotométrico (40), dirigido hacia la cara posterior de la capa reactiva (34) del elemento de ensayo (20) situado en una posición de medición, el cual comprende una fuente luminosa (42) y un fotodetector (44) que queda fuera del camino directo de reflexión de la luz de medición irradiada por la fuente luminosa (42) sobre la capa reactiva (34) a través del sistema multicapa.
15. Sistema de medición diagnóstica según la reivindicación 14, **caracterizado porque** la fuente luminosa (42) genera un punto de luz de menos de 1 mm² sobre la cara posterior de la capa reactiva (34) y la granulación de la capa reactiva (34) sirve como cuerpo difusor.

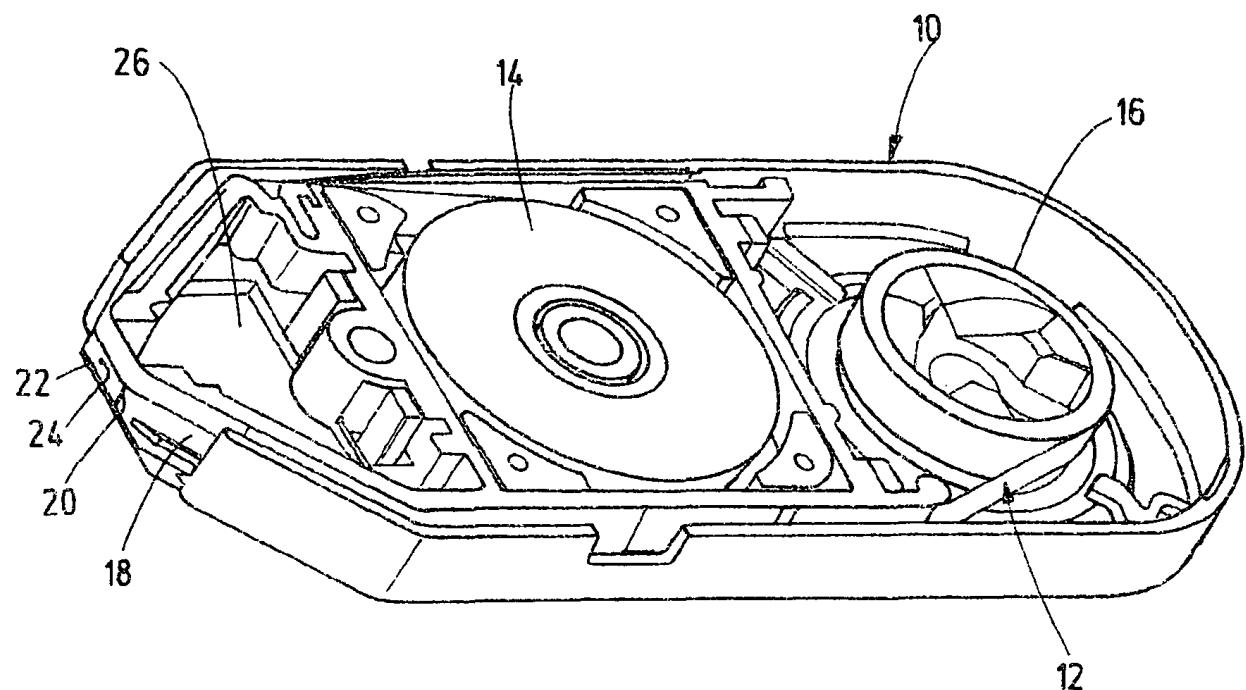


Fig.1

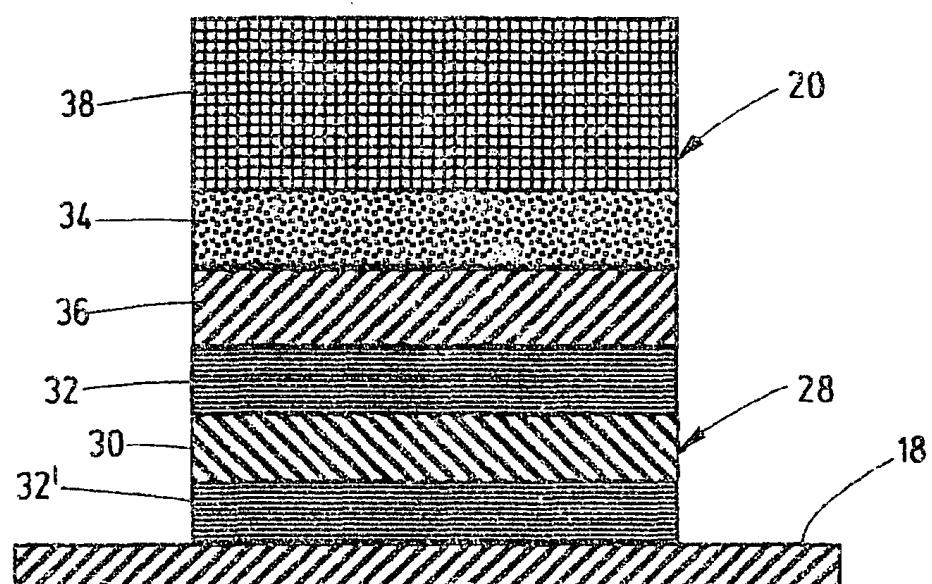


Fig.2

