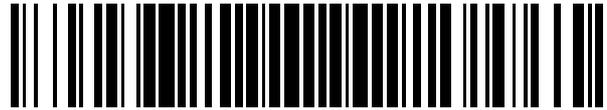


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 238**

51 Int. Cl.:

A61B 5/151 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2005 E 05764074 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 1781173**

54 Título: **Procedimiento para la esterilización selectiva de elementos de pruebas diagnósticos**

30 Prioridad:

09.07.2004 DE 102004033219

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.03.2013

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**SCHWIND, KARIN y
FIEDLER, WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 399 238 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

Procedimiento para la esterilización selectiva de elementos de pruebas diagnósticos

5 Sector técnico

La presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de elementos de pruebas diagnósticos para la detección de analitos en líquidos corporales.

10 Introducción General

La investigación de líquidos corporales posibilita, en el diagnóstico clínico, el reconocimiento anticipado y fiable de situaciones patológicas, así como el control seleccionado y fundado de estados corporales. Para análisis individuales que están dirigidos de manera seleccionada a un parámetro, se requieren en la actualidad, frecuentemente, desde unos pocos microlitros hasta menos de un microlitro de sangre. Para extraer sangre, se punciona habitualmente a través de la piel, por ejemplo en la yema de los dedos o en la oreja de la persona a investigar con ayuda de una lanceta aguda y estéril. Este procedimiento es apropiado en especial cuando el análisis de la muestra de sangre debe ser llevado a cabo directamente después de la extracción de la sangre.

20 Para el análisis químico y bioquímico de líquidos corporales, se han establecido en los laboratorios especializados en ello y también para la utilización fuera de laboratorios fijos, pruebas rápidas sobre soportes. Basándose en una química en seco de desarrollo propio, estas pruebas rápidas fijadas con un soporte, a pesar de las frecuentemente complejas reacciones con participación de reactivos sensibles, fáciles y simples de llevar a cabo, incluso para personas no conocedoras. Un ejemplo destacado de prueba rápida fijada a un soporte son las tiras de pruebas para la determinación de contenido de glucosa en sangre para diabéticos.

30 En las pruebas diagnósticas utilizadas en la actualidad para la detección de un analito (por ejemplo, glucosa en sangre) en un líquido corporal (por ejemplo, sangre) la función de la punción para producir una abertura en la piel y la función de detección están divididas habitualmente en varios elementos, por ejemplo, un dispositivo de punción para punccionar y producir una gota de sangre y un medio auxiliar analítico, por ejemplo, una tira de pruebas, para la recepción de la gota de sangre, la conducción posterior de la sangre desde el punto de recepción a la zona de detección y la detección de un analito, por ejemplo, glucosa en la sangre.

35 Sobre todo, en el campo del llamado "Home-Monitoring" (control doméstico), es decir, en los ámbitos en los que personas sin formación médica llevan a cabo por sí mismas análisis sencillos de la sangre y en los casos especialmente de extracción regular de sangre varias veces al día por diabéticos para el control de la concentración de glucosa en sangre, se requieren lancetas y aparatos adecuados que posibilitan una extracción de la sangre fiable y sin dolor. Como ejemplos de lanceta y elementos auxiliares de punción, se pueden citar los aparatos de tipo comercial (elementos auxiliares de punción) y las lancetas Glucolet[®] de Bayer AG y Softclix[®] de Roche Diagnostics GmbH. Estas lancetas y aparatos son, por ejemplo, el objeto de las patentes WO 98/48695, EP 0.565.970, US 4.442.836 o US 5.554.166.

45 La determinación de azúcar en sangre por medios propios es, en la actualidad, un método extendido a escala mundial para el control de la diabetes. Los aparatos para la comprobación de azúcar en sangre del estado de la técnica, tales como por ejemplo, el B. Accu-Chek Sensor[®] (de Roche Diagnostics) consisten en un aparato de medición en el que se introduce un elemento de prueba (tira de prueba). La tira de prueba es llevada a establecer contacto con una gota de sangre que se ha extraído previamente mediante un dispositivo de punción de la yema del dedo. Los múltiples componentes del sistema (lanceta, dispositivo de punción, tira de pruebas, y aparato de medición) requieren mucho espacio y condicionan una manipulación relativamente compleja. Entre tanto, existen también sistemas con un grado más elevado de integración y, por lo tanto, con una manipulación más simple. Pertenecen a este sector, por ejemplo, el Accu Chek Compact[®] (de Roche Diagnostics), el Glucometer Dex (de Bayer Diagnostics), así como, el Soft-Sense (de Medisense). En los dos sistemas mencionados en primer lugar, se almacenan las tiras de prueba en el aparato de pruebas y son puestas a disposición para la medición.

55 Otro paso en la miniaturización, se puede conseguir, por ejemplo, por la integración de varias funciones o bien elementos funcionales en un único elemento de pruebas diagnósticas. Mediante la combinación apropiada de proceso de punción y evaluación mediante sensores de la concentración del analito en un conjunto constructivo, se puede simplificar, por ejemplo, de manera sensible el proceso de manipulación. Los designados Stech-Mess Disponibles, que se designarán a continuación asimismo como elementos de pruebas integrados, no se encuentran todavía a disposición en el mercado pero, no obstante, se describen, por ejemplo, en los documentos DE 101 34 650, US 6.572.566, EP 0.199.484 y US 6.143.164.

Estado de la técnica

65 En la fabricación de los elementos de pruebas integrados explicados inicialmente, en el que se reúnen la zona de punción y la zona de detección en un conjunto constructivo, existe básicamente la problemática de que por una parte

la zona de punción debe ser estéril, puesto que entra en contacto con la piel, o bien se introduce en el cuerpo y, por otra parte, la sensible química de detección de la zona de detección no debe ser dañada por el proceso de fabricación.

5 El documento US 6.520.326 describe, por ejemplo, la esterilización de un elemento de pruebas integrado en el que el conjunto del sensor es esterilizado, en especial, la zona de punción y también la zona de detección. Por esta razón, se ha intentado reducir los daños de la química de detección en la zona de detección mediante una selección especial de la química de detección.

10 En el documento DE 101 42 232 se fabrican múltiples lancetas fijadas en forma de una banda y paralelamente se fabrica una segunda banda en la que se encuentran las zonas de comprobación. La banda de lancetas es esterilizada, a continuación es unida a la segunda banda y finalmente se individualizan los elementos de prueba.

15 El procedimiento descrito en el documento del estado de la técnica US 6.520.326 presenta la desventaja de que en la elección de la química de detección se debe garantizar insensibilidad con respecto a la esterilización. Es dudoso si este procedimiento es realizable en absoluto y hasta qué punto bajo estas circunstancias se puede alcanzar un rendimiento suficiente, es especial con respecto a la sensibilidad y capacidad de reproducción.

20 En el procedimiento de fabricación descrito en el documento DE 101 42 232 es necesario un coste adicional por la producción de dos bandas paralelas y por el acoplamiento muy preciso de la zona de punción y de la zona de detección.

25 Los documentos EP 1 402 812, US 6.315.738 y US 2004/106941 describen, de manera correspondiente, la fabricación de un elemento de pruebas integrado, en el que en principio, el elemento de aguja es esterilizado y solamente después tiene lugar el montaje del elemento de detección.

Objetivo

30 El objetivo de la presente invención consiste en solucionar los inconvenientes del estado de la técnica, así como los problemas explicados anteriormente. En especial, es objetivo de la presente invención dar a conocer un elemento de prueba de diagnóstico integrado que se puede fabricar en grandes cantidades y a precio económico, en el que la zona de punción es estéril y la química de detección tiene capacidad funcional en la zona de detección.

35 Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la esterilización de elementos de pruebas integrados que comprende, como mínimo, una zona de detección que será esterilizada y, como mínimo, una zona de punción que será protegida antes de la esterilización.

40 Los elementos de prueba integrados para la detección de una analito en un líquido corporal comprenden dos zonas con exigencias distintas: la zona de punción para la generación de una abertura en la piel y la zona de detección que, durante la punción no debe permitir el paso a gérmenes a través del elemento de prueba hacia el cuerpo del usuario, mientras que la zona de detección no debe ser sometida a esterilización, puesto que la esterilización produce daños en la química de detección que se encuentra en la zona de detección.

50 En relación con el desarrollo adicional de los sistemas de pruebas para conseguir una mayor comodidad de servicio, menor necesidad de líquido corporal para la detección y una detección más rápida, los elementos de prueba integrados presentan un considerable progreso. Por su aplicación se consigue un elevado aumento de la comodidad de servicio y una manipulación más sencilla, puesto que el usuario necesita solamente colocar el elemento de prueba en un punto del cuerpo y efectuar su propio punzonado. El analito será transportado a continuación a la zona de detección y medido en la misma.

55 Puesto que en los elementos de prueba integrados las zonas estéril y no estéril están integradas en un elemento de un solo uso, se ha descubierto que es especialmente ventajoso el producir los elementos de prueba de forma completa en el mayor grado posible y a continuación proteger la zona no estéril durante la esterilización. Esto simplifica el proceso de fabricación especialmente en los elementos de un solo uso de punción-medición, a los que se hace referencia.

60 Se conocen básicamente varios procedimientos para la esterilización de las zonas de punción, especialmente con lancetas metálicas o de plástico. Una posibilidad consiste en la radiación con rayos gamma. Otra posibilidad consiste en la esterilización mediante vapor, por ejemplo, mediante óxido de etileno (ETO). Se ha descubierto que, tanto la radiación con rayos gamma como la esterilización por ETO, presentan el inconveniente de que la zona de detección puede ser protegida contra la desactivación solamente con un coste elevado antes de la esterilización. Para proteger de modo suficiente la radiación con rayos gamma, se deben utilizar gruesas placas de plomo e incluso, en este caso, se tiene el problema de la desviación de la radiación, lo que conduce a la radiación incluso de los elementos

que se encuentran detrás de la protección. Una esterilización selectiva en la que las zonas que se deben radiar y las que no se deben radiar se encuentran muy próximas entre sí, tal como ocurre, en especial, en elementos de prueba integrados, es posible, por lo tanto, sólo con un coste muy elevado. Para la esterilización ETO se debe cerrar la zona de detección de forma estanca a los gases y además se debe estanqueizar el recinto de esterilización de forma estanca a los gases con respecto al espacio circundante, lo que especialmente en el caso de fabricación en una línea en desplazamiento continuo sólo es posible con costes muy elevados. Además, ambos procedimientos son de integración muy difícil en una línea de producción continua, tal como es habitual para elementos fabricados en elevadas cantidades.

Se ha descubierto que la irradiación con electrones es especialmente apropiada para la esterilización selectiva, según la invención, puesto que, por una parte, es apropiada para la esterilización de objetos metálicos, por ejemplo, lancetas, y por otra parte, se pueden proteger de manera relativamente sencilla, por ejemplo, para proteger la zona de detección. Así, por ejemplo, la radiación con electrones para esterilización permite proteger de forma prácticamente completa, preferentemente con un Factor 1000, partiendo de una chapa metálica con un grosor de 2 a 5 mm, por ejemplo, de acero, cobre, aluminio o plomo, y por otra parte, la radiación de esterilización atraviesa capas de material plástico de varios milímetros de grosor hasta prácticamente 100%. Además, la esterilización por radiación de electrones presenta la ventaja de que se puede realizar de manera rápida y a baja temperatura, en estado seco y fácilmente en una línea de producción continua. De esta manera se pueden fabricar elementos de prueba de forma económica y en elevadas cantidades.

De esta manera, en principio se pueden utilizar para la esterilización selectiva de elementos de prueba diagnósticos todas las variantes conocidas hasta el momento de zonas de detección y zonas de punción. Puesto que la zona de detección será protegida durante la esterilización antes de la irradiación, no es necesario añadir a la química de detección estabilizadores adicionales. Estas sustancias adicionales, reducen en la mayor parte de los casos, el rendimiento de la química de detección.

Además, la zona de punción puede estar dotada, en especial, antes de la esterilización, de una protección de material plástico, puesto que la radiación de electrones atraviesa el plástico de manera suficiente, y la lanceta que se encuentra por debajo será esterilizada y el plástico de la zona de punción será protegido contra una nueva contaminación. El procedimiento objeto de la invención presenta la ventaja de que se puede prescindir de la producción en un recinto estéril, lo cual reduce sensiblemente la complicación de la producción y los costes de la misma.

De esta manera, se puede, incluso para elementos de pruebas integrados, en los cuales la zona de punción y la zona de detección están unidas en un elemento constructivo o bien en una pieza constructiva, se puede esterilizar durante el proceso de fabricación la zona de punción y simultáneamente la química de detección de la zona de detección puede ser protegida contra la radiación de esterilización. Los elementos de prueba fabricados de acuerdo con el procedimiento de la invención, pueden ser, por lo tanto, miniaturizados de manera simple y son apropiados, por lo tanto, de manera especial para su utilización en sistemas de pruebas de diagnóstico de tipo compacto.

La esterilización selectiva en el ámbito de la presente invención describe procedimientos en los que zonas determinadas seleccionadas de un producto, en especial la zona de punción, son esterilizadas y simultáneamente otras zonas definidas de un producto, en especial la zona de detección, no son esterilizadas.

La esterilización selectiva significa, por lo tanto, una selección espacial en el sentido de una selección entre zonas irradiadas y no irradiadas, y no significa en especial que las zonas irradiadas con electrones serán esterilizadas solamente de forma selectiva, en el sentido de forma parcial, es decir, que solamente se eliminarán determinados gérmenes.

Dentro del término de elemento de prueba diagnóstico, se debe comprender toda forma de prueba rápida fijada a un soporte para el diagnóstico, especialmente dispositivos de prueba rápida en forma de tiras, por ejemplo, las llamadas tiras de prueba, en el presente caso, especialmente, para la determinación del contenido de glucosa en sangre en diabéticos.

El concepto de zona de punción comprende la zona del elemento de prueba con el que se genera una abertura en la piel por la que sale el líquido corporal, por ejemplo, sangre o flujos intersticiales. Una realización posible de la zona de punción es la parte de delante de una lanceta. La zona de punción se encuentra en contacto o bien en las proximidades inmediatas de la abertura realizada en la piel y debe ser estéril para impedir que puedan entrar gérmenes desde la zona de punción hacia dentro del cuerpo. La salida del líquido corporal puede ser forzado en caso deseado mediante medidas de refuerzo, por ejemplo, por la generación de una baja presión.

La zona de pruebas describe la zona en la que se encuentra la química de detección con la que se detecta un analito. Dentro de esta zona de pruebas se encuentra la zona de detección. Por zona de detección se designa la zona en la que el analito se mide realmente para la determinación de la concentración. Puesto que la química de detección resulta dañada normalmente por la radiación de electrones, se debe asegurar durante la esterilización selectiva, que la zona de detección no sea alcanzada por la radiación de electrones. Así, por ejemplo, la protección

puede ser escogida de manera tal que se irradian partes de la zona de pruebas, por ejemplo, para asegurar que la zona de punción y eventualmente también el elemento de transporte, se esterilizan de manera completa, pero que la zona de detección se irradia sustancialmente en menor medida. Preferentemente, la protección debe proteger la radiación de esterilización de manera prácticamente completa, preferentemente, según un Factor de 1000.

5 Con el término analito se indica una parte componente del líquido corporal que reacciona en la zona de detección con la química de detección, de manera que desde una cantidad determinada del analito se puede medir la reacción en un dispositivo de medición. Una forma de realización preferente, comprende la utilización de sangre como líquido de la probeta, y detectar la glucosa en la sangre como analito en la zona de detección, y de esta manera determinar la concentración de glucosa en la sangre.

10 Además de la sangre, son posibles también líquidos intersticiales y otros líquidos propios del cuerpo como líquidos corporales. De manera correspondiente, es posible detectar no solamente un analito, por ejemplo, glucosa en la sangre, sino también varios analitos, por ejemplo, HBA1C, y ello tanto en un corporal, por ejemplo sangre, como también de una mezcla de varios líquidos corporales, por ejemplo, sangre además de líquidos intersticiales.

15 La radiación de electrones utilizada se debe escoger especialmente con respecto a la longitud de onda o bien contenido de energía y dosis de radiación, de forma que se asegure la esterilización de la zona de punción del elemento de prueba.

20 Una forma de realización preferente del procedimiento de la invención para la esterilización selectiva de elementos de pruebas consiste en proteger la zona de detección contra la irradiación de electrones, mientras que el elemento de pruebas es irradiado con una radiación de electrones, de manera que la zona de punción será esterilizada.

25 Durante la esterilización, se puede irradiar, por ejemplo, la totalidad del elemento de prueba, incluyendo la protección con radiación de electrones. En todo caso, se debe garantizar que la zona de punción será irradiada de manera tan completa que después de la etapa de procedimiento será estéril.

30 Bajo el término de protección de la zona de detección se debe comprender cualquier medio que asegure que la zona de detección está protegida sobre el elemento de pruebas contra la radiación de electrones utilizada en medida tal que la química de detección que se encuentra en la zona de detección se encuentra en condiciones funcionales después de la etapa de esterilización. Una realización preferente de la protección consiste en chapas o pantallas de protección, preferentemente de un metal, en especial son materiales de protección adecuados el plomo, hierro, cobre y aluminio, así como aleaciones de los mismos. La protección se puede encontrar, por ejemplo, con gran proximidad cerca de la banda de transporte, dirigida sobre el elemento de pruebas en sentido longitudinal, entre la fuente de radiación de electrones y el elemento de prueba. No obstante, la protección puede quedar dispuesta también en las proximidades de la fuente de radiación de electrones, en especial, se puede utilizar la pantalla de la fuente de radiación de electrones de manera que la radiación procedente de la fuente de radiación es desviada solamente a la zona a esterilizar, especial sobre la zona de punción, mientras que la zona a proteger, especialmente la zona de detección, está protegida contra la radiación.

35 Otra forma de realización consiste en que la protección se encuentra directamente sobre la enzima del elemento de prueba, y en esta posición protege la zona de detección. Preferentemente, esta protección impide simultáneamente la salida de gérmenes de la zona de detección no estéril. Esta forma de realización presenta la ventaja adicional de que la zona de punción, después de la esterilización no debe ser sellada mediante una protección contra la contaminación a través de la zona de detección, por ejemplo, por vía aérea. En la esterilización mediante radiación de electrones, esta protección de la zona de detección puede estar constituida por una lámina metálica o de metal-plástico que, por ejemplo, es aplicada por soldadura de la lámina de plástico con el material plástico del elemento de pruebas con estanqueidad al aire. A continuación, la totalidad del elemento de pruebas será sometido, por ejemplo, a la radiación de esterilización, de manera que naturalmente, a causa de la protección local de la zona de detección, será esterilizado de manera selectiva.

45 Otra forma de realización, consiste en prever la zona de detección con una protección contra la entrada de gérmenes, por ejemplo, una lámina de material plástico que impide ciertamente que puedan llegar gérmenes de zonas no estériles, especialmente de la zona de detección, por vía aérea, a la zona de punción que, no obstante, no protege o no lo hace de manera suficiente, contra la radiación de esterilización. Esta protección será esterilizada en caso necesario, como mínimo, sobre el lado externo, preferentemente por tratamiento con plasma; después de ello, la zona de detección y la protección serán protegidas con una pantalla contra la radiación de electrones, por ejemplo, una chapa metálica, y la zona de punción será esterilizada mediante radiación de electrones. Esta forma de realización, presenta además la ventaja de que eventualmente se puede renunciar a una protección adicional de la zona de punción. Por ejemplo, la zona de detección será soldada sobre el elemento de pruebas mediante una lámina de material plástico, y los elementos de pruebas serán sellados sin protección adicional de la zona de punción individualmente en un envase, por ejemplo, un contenedor.

60 Las radiaciones de electrones pueden actuar desde uno o varios lados sobre el elemento de pruebas; de manera correspondiente, la protección comprende, en caso deseado, una o varias partes para proteger la radiación de todos

los lados que sea necesario. Si es necesaria una radiación desde varios lados, pueden actuar, o bien varias fuentes de radiación desde varios lados simultáneamente, o una después de otra sobre el elemento de prueba, o bien una fuente de radiación actúa desde varios lados sobre el elemento de prueba, o bien el elemento de prueba será desplazado en el recorrido de la radiación de manera tal que, por ejemplo, será girado o guiado en diferentes orientaciones por el recorrido de radiación, de manera que la zona de punción será completamente esterilizada.

La radiación con radiación de electrones puede tener lugar de manera tal que cada elemento de prueba será individualmente protegido y esterilizado, o de manera que una disposición de varios elementos de pruebas será protegida y, a continuación, se efectuará la radiación de la totalidad de dicha disposición.

Otra posibilidad de protección consiste en que los elementos de prueba están dispuestos en un envase de manera tal y el envase está constituido de forma que la zona de detección de los elementos de pruebas está protegida contra radiación de electrones teniendo lugar posteriormente la radiación de la totalidad del envase. Una forma de realización preferente del envase está constituido por un contenedor para el almacenamiento de los elementos de prueba, por ejemplo, un tambor, en el que múltiples elementos de prueba están dispuestos individualmente en cámaras en disposición simétrica, o bien una caja en la que los elementos de pruebas están apilados o dispuestos de forma similar a una disposición matricial. En la zona de detección, está dispuesta una protección en el envase, por ejemplo, una chapa metálica de forma integrada. Por ejemplo, un tambor de material plástico está dotado de un recubrimiento metálico en la zona inferior. En otra forma de realización preferente, el propio contenedor no presenta partición alguna, sino que se encuentra en un alojamiento que actúa como protección y en el que están realizados rebajes correspondientes, por ejemplo, una placa metálica con orificios redondos, en el que los tambores quedan colocados de manera tal que la zona de detección de los elementos de pruebas en el tambor son protegidos por el rebaje, y simultáneamente se pueden radiar las zonas de punción.

Si los elementos de pruebas durante la esterilización en un envase cerrado, el envase está constituido preferentemente de manera tal que el material del envase, preferentemente material plástico y cartón, es simultáneamente transparente a la radiación de electrones utilizada, y resistente de manera tal contra la radiación que, incluso después de la esterilización, cumple con las exigencias del envase, en especial la estabilidad y resistencia de la impresión.

En el envase utilizado para la esterilización selectiva, se puede tratar tanto del envase final como de un envase primario y de transporte que sirve durante la producción para transportar los elementos de prueba de una etapa de proceso a la siguiente.

Una forma de realización adicional de la invención consiste en que los elementos de pruebas son dispuestos mediante un dispositivo de alimentación en la zona de radiación de una fuente de radiación. Preferentemente, el dispositivo de alimentación comprende una banda o cinta transportadora sobre la que están dispuestos los elementos de pruebas, preferentemente en una orientación direccionada. El dispositivo de alimentación transporta los elementos de pruebas en la zona de esterilización, por ejemplo, una cámara de radiación de electrones o un túnel de radiación, y finalmente a la siguiente etapa de producción.

Otra posibilidad adicional del procedimiento consiste en disponer los elementos de prueba o sus envases de forma conectada y llevar los elementos de prueba por desplazamiento de la disposición conectada en la zona de radiación. Por ejemplo, el elemento de pruebas diagnóstico puede ser fabricado en forma de un material en banda, tal como se describe en el documento DE 101 42 232. En este caso, se preparan en una banda o bien una cinta zonas de punción conectadas, por ejemplo, lancetas, así como una banda con zonas de detección conectadas, por ejemplo, una tira de pruebas. Ambas bandas son unidas y la banda de zonas de punción es unida por medio de adhesivo a la banda de las zonas de detección. Después de la esterilización selectiva de las zonas de punción con protección de las zonas de detección, tiene lugar una individualización de las bandas unidas entre sí en elementos de prueba individuales, por ejemplo, por corte de los elementos de prueba sin fin.

En otra forma adicional de realización, las zonas de detección son aplicadas directamente sobre la banda de las zonas de punción, por ejemplo, mediante impresión. A continuación, las zonas de detección son protegidas y el elemento de prueba es esterilizado e individualizado selectivamente.

Un elemento de prueba puede presentar una zona de punción que está sellada, como mínimo, en la zona que entra en la piel mediante una protección que impide la entrada de gérmenes. Con el término protección se comprende en esta descripción cualquier medio adecuado que, por una parte, asegura que la zona de punción se puede esterilizar mediante radiación de electrones y que después de la esterilización permanece estéril, y por otra parte, impide el punzonado inadvertido del usuario en la manipulación del elemento de prueba. Una forma preferente de realización de una protección de la zona de punzonado está constituida en una protección conocida en el estado de la técnica por una caperuza, tal como existe, por ejemplo, en las lancetas Softclix. La caperuza encierra la zona de punción de manera completa e impide, por lo tanto, la entrada de gérmenes. Preferentemente, la caperuza es aplicada sobre la zona de punción antes de la esterilización, por ejemplo, mediante pulverización o pegado. Para asegurar en la esterilización siguiente que eventualmente en la zona de punción, o en la cara interna de la caperuza se inactivan los gérmenes existentes, es esencial en este proceso que el material de protección permita suficientemente el paso

de la radiación esterilizante de electrones.

La protección de la zona de punción puede ser realizada mediante un material penetrable o puede ser retirada antes de la utilización. Como material penetrable se puede utilizar en especial material elástico.

5 El documento WO 01/66010 describe, por ejemplo, una lanceta (15), que en la zona de punción (2), que en este caso es designada como punta de lanceta, está completamente envuelta (ver figura 7a) por una protección (6) de la zona de punción, un llamado cuerpo de lanceta, que está fabricado por un material elástico. Durante la punción, la punta de lanceta (2) atraviesa la protección de la zona de punción (6, figura 7b). Después de la punción, la punta de lanceta (2) retrocede y quedará envuelta nuevamente por la protección (6) de la zona de punción (figura 7c). Una forma de realización de este tipo del sellado de la zona de punción puede ser utilizada ventajosamente para los elementos de prueba integrados.

15 La protección de la zona de punción está constituida preferentemente de manera tal que la zona de punción, después de la utilización queda arrollada nuevamente por la protección. De esta manera, se pueden evitar heridas imprevistas del usuario o de otras personas.

20 Una forma de realización preferente describe una zona de punción, por ejemplo, una punta de lanceta, que en la operación de punción atraviesa la protección, por ejemplo, un elastómero termoplástico, y después de la punción retrocede nuevamente a la protección. En una forma de realización alternativa, la protección, por ejemplo, una caperuza de material plástico, es retirada antes de la punción de forma manual del aparato de prueba. Después de la utilización, la protección será colocada nuevamente sobre la zona de punción o bien el elemento de prueba será eliminado sin protección de la zona de punción.

25 Una característica opcional del elemento de pruebas a fabricar con el procedimiento según la invención se refiere a un elemento de transporte que está dispuesto entre la zona de punción y la zona de detección, y que es transportada con el analito de la zona de punción a la zona de detección. Después de que se ha realizado mediante la zona de punción del elemento de prueba una abertura en la piel, se extrae una muestra del líquido corporal, por ejemplo sangre, y el analito, por ejemplo, glucosa en la sangre, será transportado a la zona de detección y será analizado en ella. La función del elemento de transporte consiste, en este caso, en transportar el analito o también varios analitos, en caso de que se deben detectar varios analitos, desde la zona de punción a la zona de detección. Habitualmente, se utilizará como fuerza de activación para el transporte la fuerza de capilaridad. Para la estructura del elemento de transporte, son posibles diferentes formas de realización. Por ejemplo, el elemento de transporte puede presentar un elemento capilar. El elemento de transporte comprende preferentemente un canal capilar o bien un intersticio capilar, pero puede también ser utilizado un cierto tipo de mecha. El elemento de transporte puede ser un elemento propio, por ejemplo, un capilar adicional, o puede estar integrado en el elemento constitutivo de la zona de punción, o bien de la zona de detección, por ejemplo, en forma de una ranura en la lanceta o un canal capilar sobre una tira de prueba. Además, el elemento de transporte puede estar integrado evidentemente asimismo en otra pieza del elemento de prueba, especialmente también en la protección de la zona de punción.

40 En un elemento de prueba, según la invención, se puede reducir notablemente la necesidad de fluido corporal para la detección de un analito, puesto que por la integración de la punción y detección en una sola pieza se puede reducir notablemente el recorrido de transporte desde la zona de punción a la zona de detección. Puesto que una parte importante del líquido corporal se requiere para la reticulación del recorrido de transporte y solamente una parte pequeña para la detección real de un analito, mediante el acortamiento del trayecto de transporte, se consigue una reducción del líquido corporal necesario. Otra ventaja del acortamiento del trayecto de transporte consiste en que el fluido corporal a investigar, para igual velocidad de flujo, por ejemplo, en base a esfuerzos capilares, llega con mayor rapidez a la zona de detección, por lo que se acelera el conjunto del proceso para la detección de un analito.

50 La presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de un elemento de prueba diagnóstico, de acuerdo con las características explicadas mediante esterilización selectiva.

Descripción de las figuras

55 La invención será explicada a continuación con mayor detalle en base a las siguientes figuras:

La figura 1 muestra una esterilización selectiva de un elemento de prueba diagnóstico con protección de la zona de punción.

60 La figura 2 muestra una esterilización selectiva de un elemento de prueba diagnóstico con zona de pruebas irradiada parcialmente.

La figura 3 muestra un elemento de prueba diagnóstico como protección contra gérmenes.

65 La figura 4 muestra una esterilización selectiva de elementos de prueba diagnósticos conectados.

ES 2 399 238 T3

La figura 5 muestra una esterilización selectiva de elementos de pruebas diagnósticos en un envase.

La figura 6 muestra un principio de proceso en la esterilización selectiva de un elemento de prueba diagnóstico.

5 La figura 7 muestra una protección de la zona de punción de material penetrable.

La figura 8 muestra una utilización de la esterilización selectiva en un elemento de un solo uso Stech-Mess con una llamada zona de acumulación.

10 La figura 9 muestra una utilización de la esterilización selectiva en un elemento de prueba diagnóstico con intersticio de capilaridad anular.

La figura 10 muestra una utilización de la esterilización selectiva en un elemento de prueba diagnóstico con lámina flexible.

15 La figura 11 muestra una utilización de la esterilización selectiva en un elemento de prueba diagnóstico con protección separable manualmente de la zona de punción, y lanceta desplazable contra el cuerpo principal del elemento de prueba.

20 Los numerales de las figuras significan:

1 Elemento de pruebas diagnóstico

2 Zona de punción

25 3 Zona de detección

4 Radiación de electrones de esterilización

30 5 Pantalla de zona de detección

6 Protección de la zona de punción

35 7 Zona de pruebas

8 Protección contra gérmenes

9 Envase primario para elementos de pruebas

40 10 Contenedor para envases primarios

11 Hacia pieza de protección

12 Hacia pieza a irradiar

45 13 Envase envolvente

14 Cinta transportadora

50 15 Lanceta

16 Zona de acumulación

17 Canal o intersticio capilar

55 18 Canales inferiores

19 Hoja colectora

60 20 Piel

21 Abertura en la piel

22 Cuerpo principal del elemento de prueba

65 En la figura 1, se ha mostrado esquemáticamente una forma de realización del procedimiento para la esterilización

selectiva. La figura muestra un elemento de prueba diagnóstico (1) con una zona de punción (2) y una zona de detección (3), en el que el elemento de prueba (1) será esterilizado mediante radiación de electrones (4). En este caso, la pantalla (5) protege la zona de detección (3), de manera que la zona de detección (3) no será esterilizada para evitar que los elementos químicos de detección existentes en la zona de detección (3), especialmente enzimas, sean dañados por la esterilización. La zona de punción (2) está sellada mediante una protección (6) que impide la entrada de gérmenes. La protección (6) es permeable a la radiación de electrones de esterilización (4) y permite, por lo tanto, una esterilización segura de la zona de punción (2), incluso cuando la protección (6) está colocada, y asegura simultáneamente que la zona de punción (2) permanece estéril después de la esterilización hasta la utilización prevista.

La figura 2 muestra otra forma de realización del procedimiento objeto de la invención. En este caso, la zona de prueba (7), en la que se encuentran los elementos químicos de detección, es sensiblemente más grande que la zona de detección (3) que circunscribe la zona en la que será aplicado realmente el analito. La protección (5) recubre la zona de detección de manera completa, pero la zona de prueba (7) será protegida solamente de forma parcial. La zona de punción (2) está sellada por completo mediante una protección (6) que impide la entrada de gérmenes. Durante la esterilización siguiente mediante radiación de electrones (4) se irradiará de manera correspondiente, a parte de la zona de punción (2), también los elementos químicos de detección que se encuentran en la zona no protegida de la zona de prueba. No obstante, los daños que se producen en los elementos químicos de detección de esta zona son insignificantes para la detección del analito, puesto que para la medición, solamente se tendrá en cuenta la reacción del analito con los elementos químicos de detección en la zona de detección (3).

La figura 3 muestra otra forma de realización del procedimiento, según la invención. En este caso, la zona de detección (3) está dotada de una protección contra la salida de gérmenes (8), y para ello, la zona de punción (2) no está protegida. A continuación, el elemento de prueba (1), por ejemplo, de forma análoga a la figura 5b-d, será dispuesto en un envase primario (9), que protege las zonas de detección e irradia las zonas de punción. De manera preferente, los elementos de prueba dentro del envase primario están envasados individualmente, por ejemplo, en cámaras individuales dentro del envase, o soldados individualmente, de manera que cuando se retira un elemento de prueba, se garantiza la esterilidad de los elementos de prueba restantes.

La figura 4 muestra otra forma de realización del procedimiento objeto de la invención. En la figura 4a se muestran elementos de prueba (1) dispuestos de forma conectada con zonas de punción (2) y de detección (3), de manera que la zona de punción (2) está dotada de una protección (6). La figura 4b muestra la disposición representada en la figura 4a durante la esterilización selectiva. La radiación de electrones (4) irradia los elementos conectados (1), de manera que se protege la correspondiente zona de detección (3) mediante una pantalla (5) con respecto a la irradiación (4).

La figura 5 muestra otra forma de realización del procedimiento objeto de la invención. En la figura 5a se ha representado un elemento de prueba (1) con una zona de punción (2), una zona de detección (3), así como una protección de la zona de punción (6), que será envasado en la figura 5 conjuntamente con múltiples elementos de pruebas en un envase primario (9), por ejemplo, en un contenedor o un tambor. A continuación, varios envases primarios (9) son colocados en una envolvente (10) que presenta una pantalla (5) constituida de manera tal que en la irradiación subsiguiente mediante radiación de electrones (4), según la figura 5d, todas las zonas de detección (3) están protegidas contra la radiación (4) y simultáneamente todas las zonas de punción (2) son esterilizadas mediante la radiación de electrones (4).

La figura 6 representa el principio de esterilización selectiva. La figura 6a muestra un elemento de prueba (1) que presenta una parte a proteger (11) que no debe ser irradiada y una parte a irradiar (12) que debe ser esterilizada por la radiación de electrones. En la figura 6b se muestra un ejemplo de principio del proceso de irradiación en una instalación de irradiación de electrones. La irradiación (4) irradia la parte a irradiar (12) de una disposición de elementos de prueba (1) que se encuentran en un envase envolvente (13), mientras que la parte a proteger (11) está protegida mediante la pantalla (5). Los elementos de prueba son colocados en una cinta de transporte (14) en la zona de irradiación. La pantalla (5) puede estar fijada a la cinta (14) o al envase envolvente (13).

Las siguientes figuras ilustran la amplia capacidad de utilización del procedimiento, según la invención, con elementos de pruebas integrados de tipos distintos.

La figura 8 muestra la utilización del procedimiento, según la invención, en un elemento de un solo uso "Stech-Mess". El fluido corporal será reunido en este caso en una llamada zona de acumulación (16) durante la punción con la pieza de punzón (2) y transportado mediante el canal capilar (17) y canales inferiores (18) a la zona de detección (3). La zona de detección (3) será protegida durante la esterilización selectiva por una pantalla (5) dispuesta por encima.

La figura 9 muestra otra posible utilización del procedimiento objeto de la invención. Durante la punción, el fluido corporal será transportado en un intersticio capilar (17) de forma anular de la zona de punción (2) a la zona de detección (3). La zona de detección (3) será protegida durante la esterilización selectiva por la pantalla (5).

5 La figura 10 muestra otra utilización posible del procedimiento de la invención. El elemento de prueba integrado presenta además de la zona de punción (2), una hoja colectora hidrófila (19) que está suspendida libremente sobre la zona de punción y se inclina durante la punción hacia el lado, quedando dispuesta sobre la piel (20). Después de retirar la zona de punción (2) de la piel (20), el fluido corporal será transportado desde la abertura de la piel (21) a lo largo de la hoja colectora (19) en el canal de capilaridad (17) y desde allí continuará a la zona de detección (3). La zona de detección (3) quedará protegida durante la esterilización selectiva por la pantalla (5).

10 La figura 11 muestra otra posible utilización del procedimiento objeto de la invención. La caperuza de protección (6) protege de la zona de punción (2) contra la contaminación y será retirada manualmente antes de la utilización (figura 11a). La lanceta (15) con la zona de punción (2) se desplaza durante la punción con respecto al cuerpo principal (22) del elemento de prueba (figura 11b) y se introduce a continuación nuevamente en el cuerpo principal, de manera que el fluido corporal llega a través del canal capilar (17) a la zona de detección (3). La zona de detección (3) será protegida durante la esterilización selectiva en el proceso de fabricación de la pantalla (5).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la producción de elementos de pruebas de diagnóstico (1) integrados que comprenden una zona de punción (2) para la generación de una abertura en la piel, así como una zona de detección (3) para detectar un analito en un fluido corporal, en el que el procedimiento comprende las etapas
- protección de la zona de detección (3) contra la radiación de electrones (4) y, a continuación,
 - irradiación del elemento de prueba (1) con radiación de electrones (4)
- 10 en el que la zona de punción (2), pero no la zona de detección (3), será esterilizada por radiación de electrones (4).
- 15 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que una disposición de varios elementos de prueba (1) es protegida por un medio de pantalla, teniendo lugar una radiación del conjunto de la disposición.
3. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que los elementos de prueba (1) están dispuestos en un envase y el envase (9) o un contenedor para envases (10) está diseñado de manera tal que la zona de detección (3) de los elementos de prueba (1) está protegida contra radiación de electrones (4) y el conjunto del envase (9) es irradiado.
- 20 4. Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que la zona de detección (3) está dotada de protección contra el escape de gérmenes y la zona de punción (2) no está dotada de protección contra penetración de gérmenes.
5. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que los elementos de prueba (1) son llevados a la zona de radiación de una fuente de radiación por un dispositivo de alimentación.
- 25 6. Procedimiento, según la reivindicación 5, en el que el dispositivo de alimentación tiene una cinta de transporte sobre la que están dispuestos los elementos de prueba (1).
- 30 7. Procedimiento, según una de las reivindicaciones 3 ó 5, en el que los elementos de prueba (1) o sus envases (9) están diseñados para su conexión, y los elementos de prueba (1) son llevados a la zona de radiación por desplazamiento de la disposición conectada.
- 35 8. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que, como mínimo, una zona de la zona de punción (2) de los elementos de prueba (1) que penetran en la piel, está estanqueizada con una protección (6) que impide la penetración de gérmenes.
9. Procedimiento, según la reivindicación 8, en el que la protección (6) está realizada en un material que puede ser atravesado, o la protección (6) puede ser retirada de la zona de punción (2).
- 40 10. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el elemento de prueba (1) tiene un elemento de transporte entre la zona de punción (2) y la zona de detección (3) por medio del cual el analito es transportado desde la zona de punción (2) a la zona de detección (3).

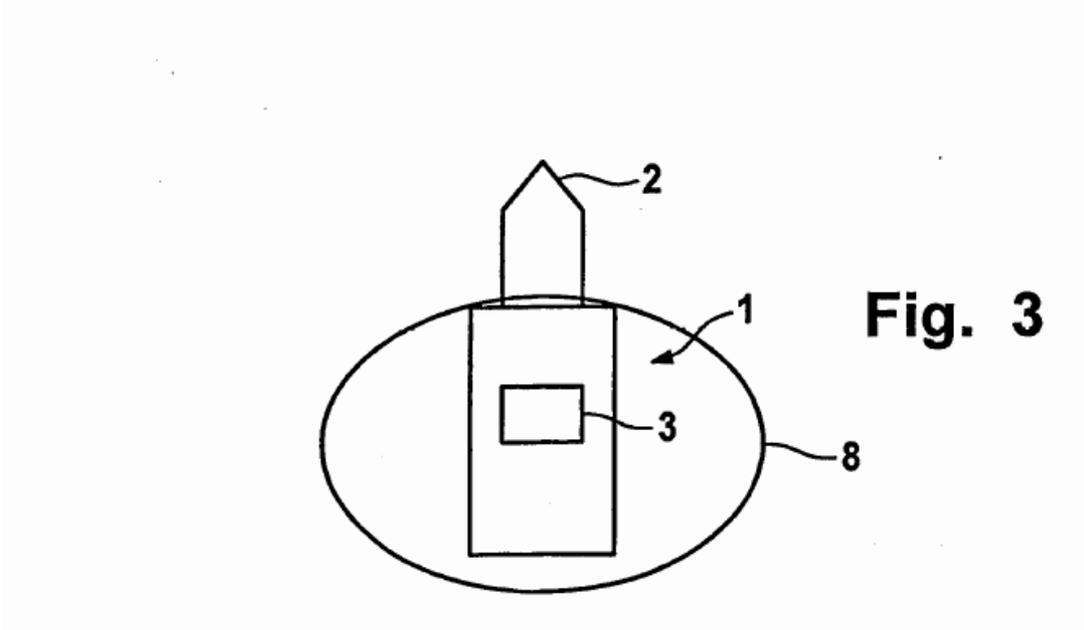
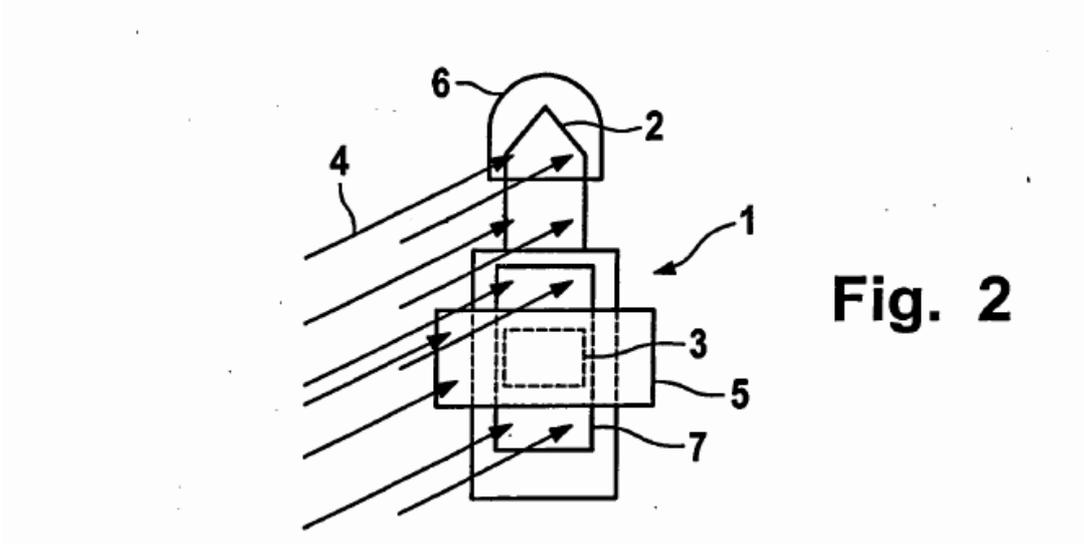
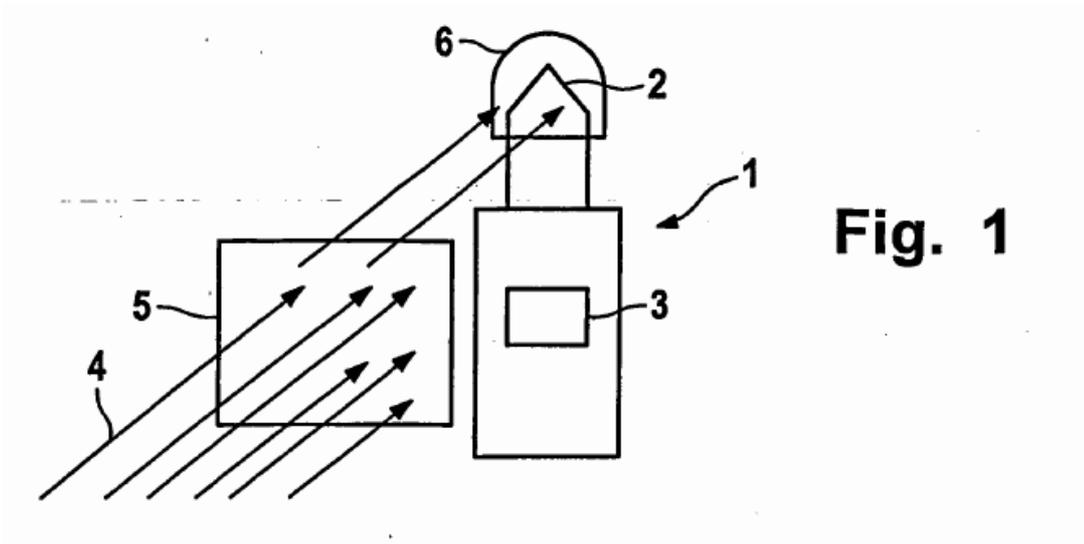


Fig. 4

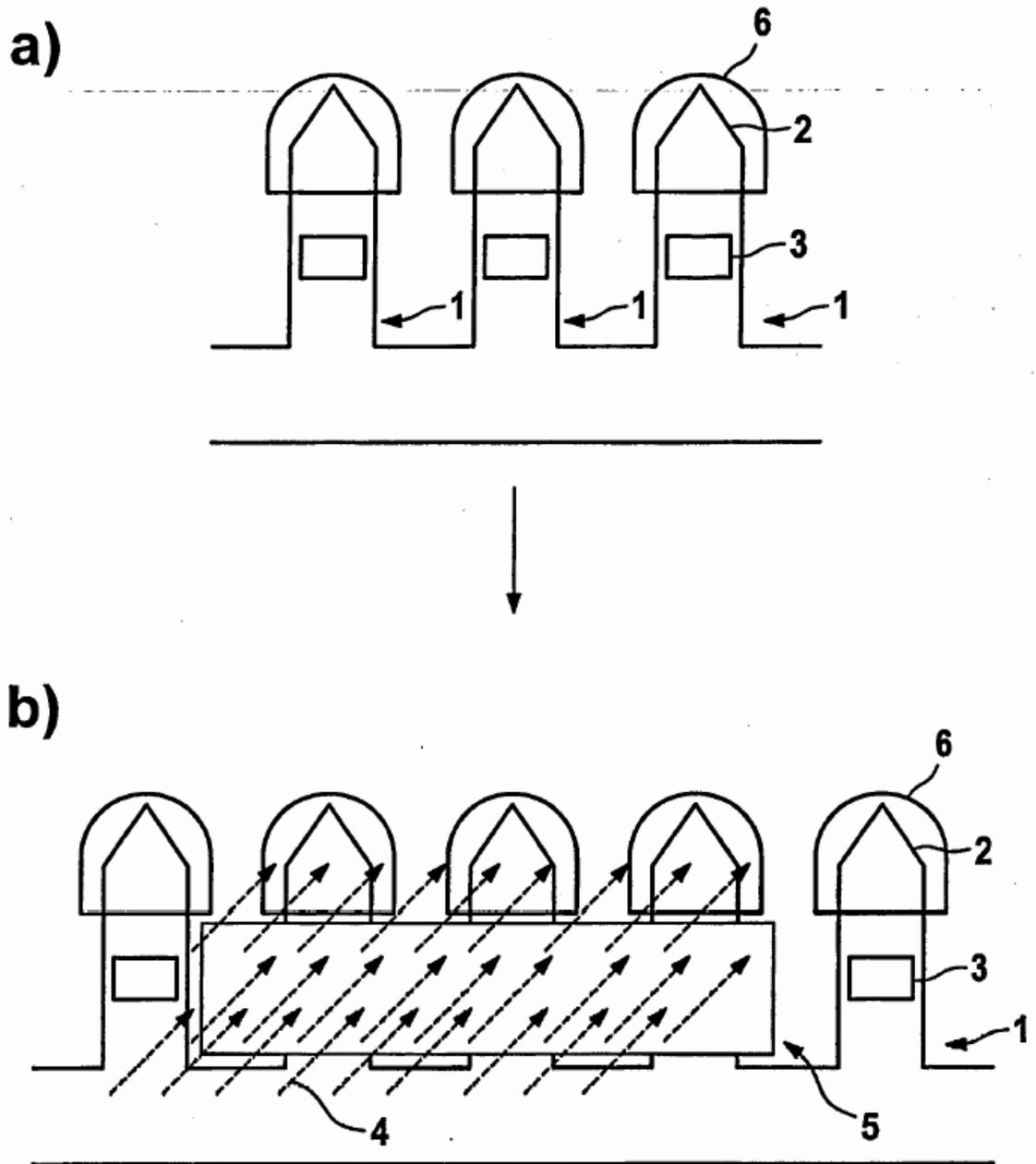
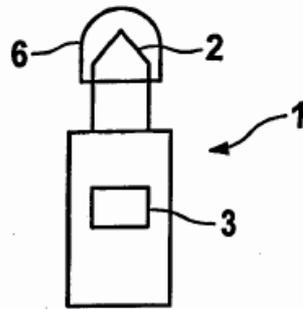
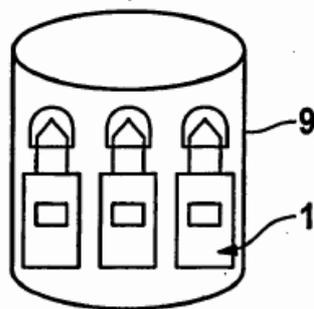


Fig. 5

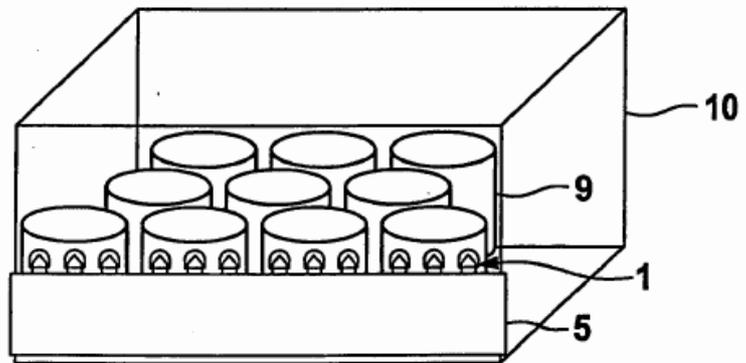
a)



b)



c)



d)

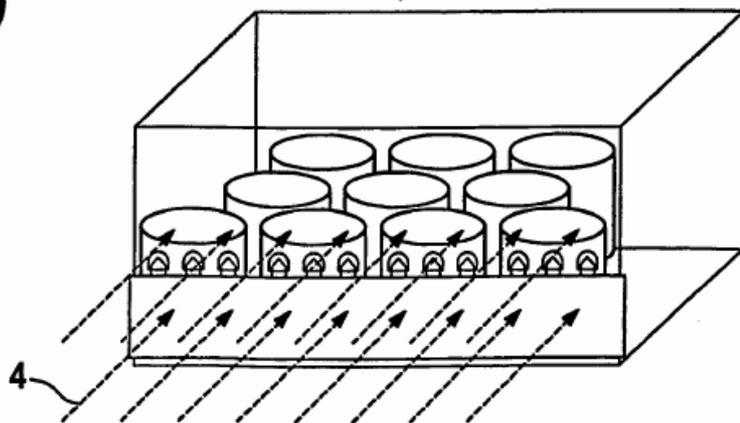


Fig. 6

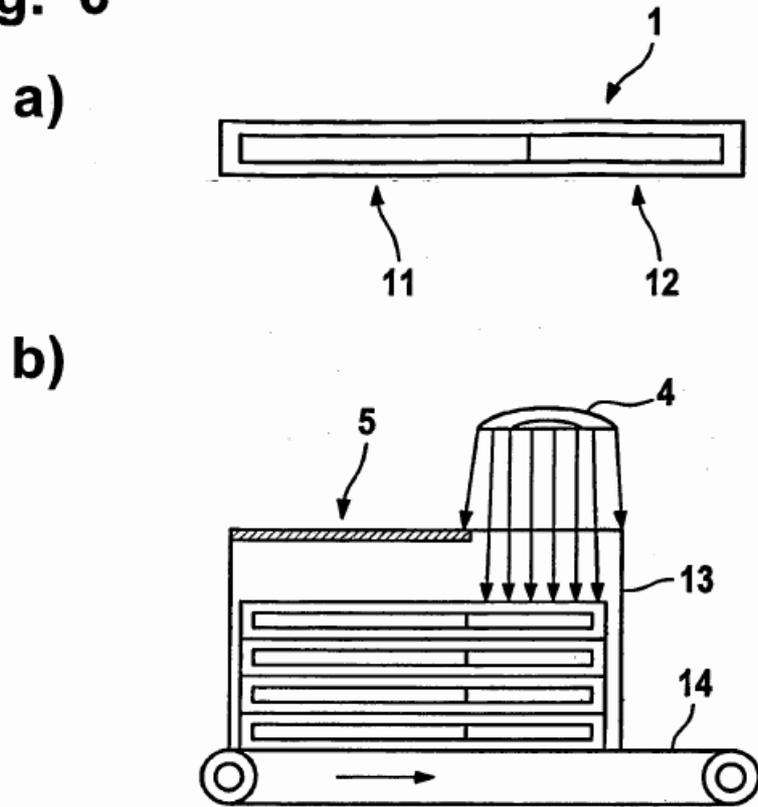


Fig. 7

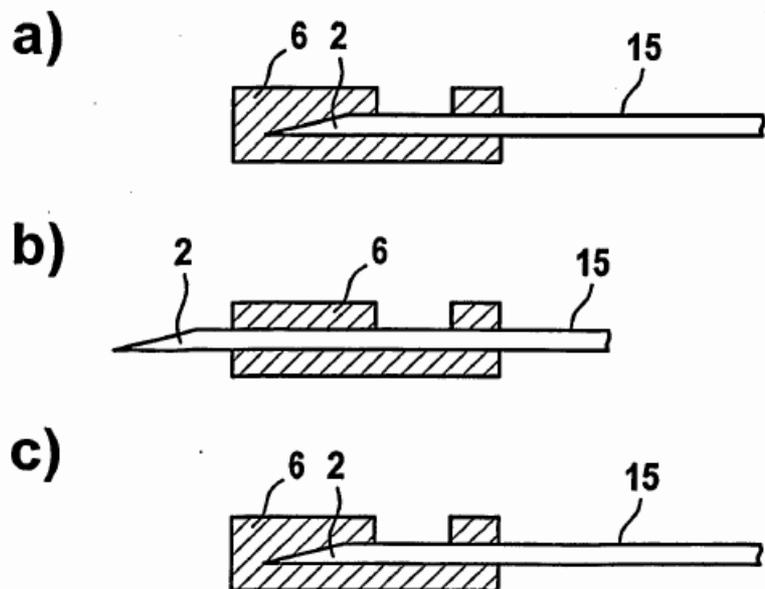


Fig. 8

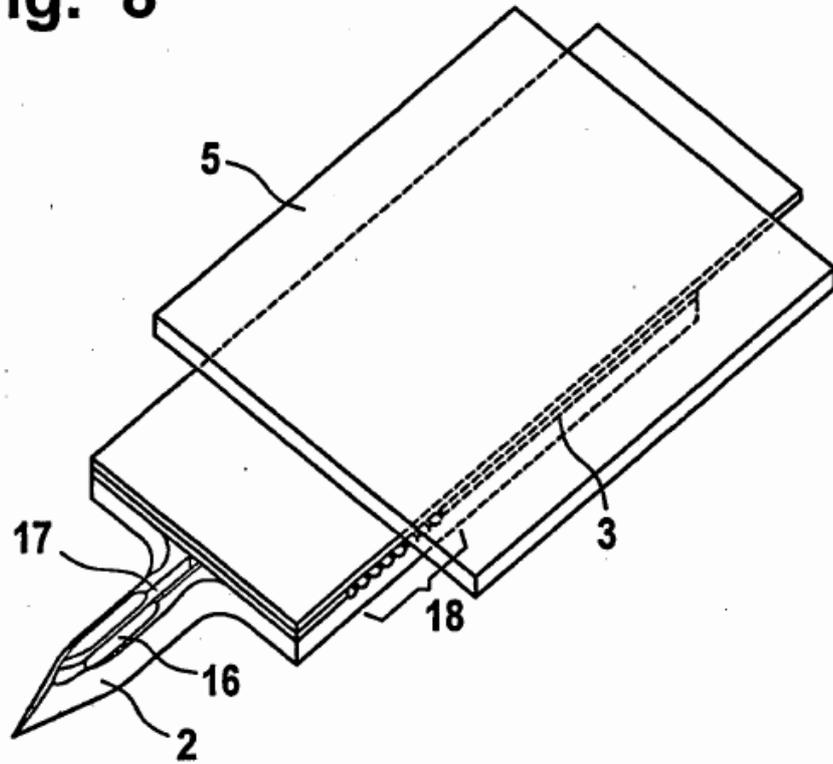


Fig. 9

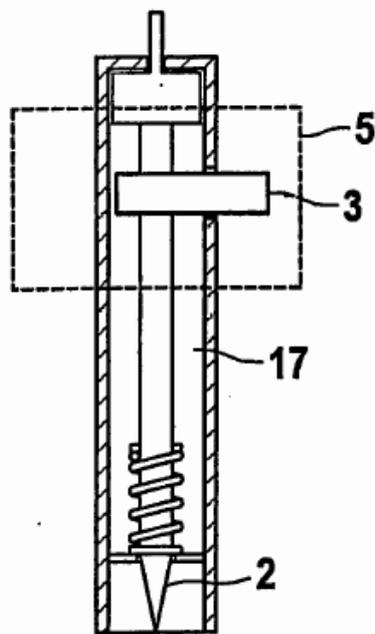


Fig. 10

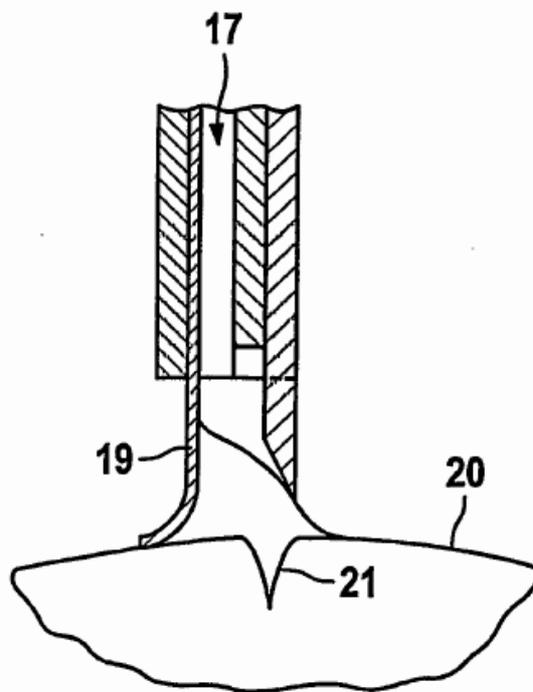
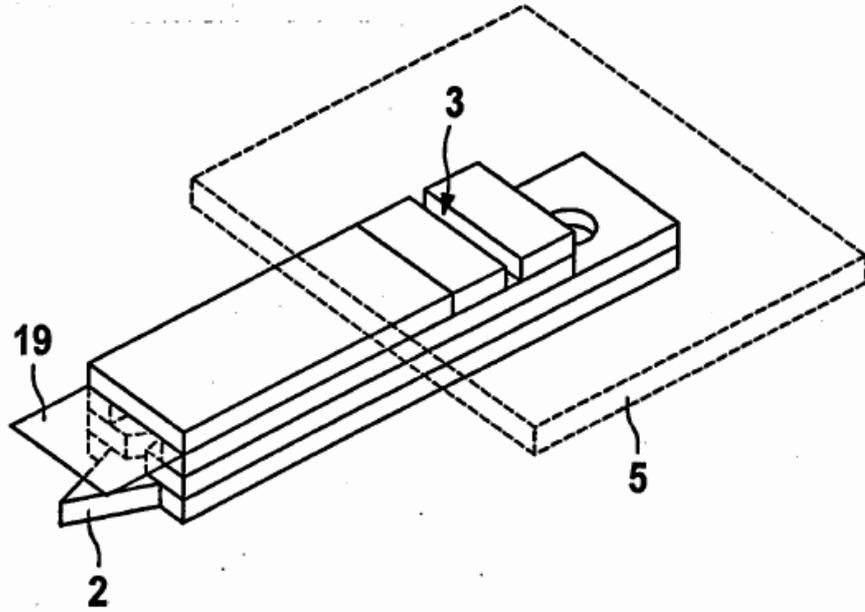
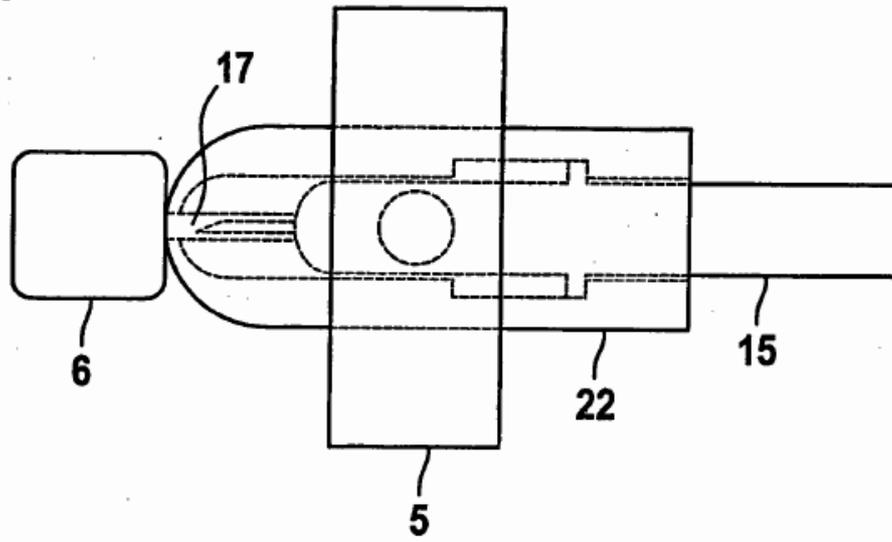


Fig. 11

a)



b)

