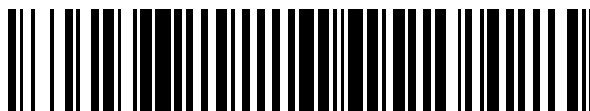


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 770**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/145** (2006.01)

**G01N 21/84** (2006.01)

**G01N 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2005 E 05024897 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2013 EP 1785730**

54 Título: **Sistema y procedimiento para el análisis de una muestra líquida**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.05.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KRÄMER, UWE, DR. y  
LIST, HANS**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 402 770 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**

Sistema y procedimiento para el análisis de una muestra líquida

5 La invención se refiere a un sistema para el análisis de una muestra líquida, en especial para la determinación de glucosa en sangre con una banda de pruebas que presenta múltiples elementos de prueba, preferentemente dispuestos en un cassette de la banda, un dispositivo de transporte de la banda que transporta los elementos de prueba con avance de la banda, de manera sucesiva, a un punto de suministro de las muestras y un elemento de prueba sobre el que actúa el líquido de la muestra en un punto de medición en la dirección de desplazamiento de la banda con separación del punto de suministro de la muestra. La invención se refiere también a su correspondiente procedimiento.

15 El documento WO 2004/056269 describe un sistema de prueba para líquidos corporales, con una banda de prueba para la preparación de múltiples unidades de prueba separadas por secciones de una banda de soporte, en un aparato manual compacto. De esta manera, los normalmente múltiples autocontroles de azúcar en sangre llevados a cabo diariamente por la persona afectada, requieren un número mínimo posible de manipulaciones manuales. Para poder dosificar una cantidad de sangre lo más pequeña posible, se prevé una desviación del elemento de prueba en una punta o extremo de desviación que constituye simultáneamente el punto de medición. De esta manera, se garantiza también que una posición de medición separada de la posición de recogida posibilita la disposición de la óptica de lectura o de la unidad de análisis electroquímico en el aparato, de manera separada.

25 El documento US 6.707.554 B1 describe un sistema de análisis fotométrico para elementos de pruebas que adopta la forma de tiras de pruebas, que son posicionadas mediante un aparato. Para permitir compensar tolerancias, se prevén múltiples puntos de luz para la iluminación de diferentes zonas de la zona de exploración sobre la banda de prueba, de manera que se puede llegar a una selección en base a las señales que se reciben.

30 Basándose en lo anterior, la presente invención se propone el objetivo de mejorar adicionalmente el sistema conocido en el estado de la técnica, en especial, la posibilidad de conseguir una construcción optimizada del aparato y posibilitar una medición fiable con cantidades de muestra lo más reducidas posible.

35 Para conseguir este objetivo, se recomiendan las combinaciones de características indicadas en las reivindicaciones independientes. Disposiciones ventajosas y desarrollos adicionales de la invención resultan de las reivindicaciones dependientes.

40 La invención se basa en el concepto de posibilitar la medición deseada del elemento de pruebas sin elementos de posicionamiento mecánicos. De manera correspondiente, se prevé, según la invención, un dispositivo de posicionamiento que reacciona ante la existencia de líquido de muestra sobre el elemento de prueba activo, que controla el dispositivo de transporte de la banda para suprimir el transporte de la banda para el posicionamiento de una zona de reticulación que soporta el líquido de la muestra del elemento de pruebas al punto de medición. De esta manera, es posible disponer una mayor superficie de prueba para la aportación de la muestra, sin que sea necesario el recubrimiento de toda la superficie. En especial, para mediciones de azúcar en la sangre, son suficientes cantidades de sangre microscópicas, las cuales se pueden conseguir sin dolor, de manera que se puede conseguir una comodidad adicional mediante una unidad integrada de punción porque el punto de recogida no está desplazado por una unidad de medición. Mediante el posicionamiento de transporte, la construcción del sistema se simplifica y se aprovecha mejor el espacio y se puede asegurar que incluso para aplicaciones de muestras variables siempre tenga lugar una exploración precisa.

50 De manera ventajosa, el dispositivo de posicionamiento comprende una unidad de control acoplada con el dispositivo de accionamiento de la válvula, especialmente, mediante una rutina de programa de un microprocesador para la detención deseada de la banda en el punto de medición. Una mejora adicional se consigue por el hecho de que el dispositivo de posicionamiento presenta, como mínimo, una unidad de exploración óptica que reacciona cuando tiene lugar el paso de la zona de humidificación.

55 Para asegurar un centrado preciso de la muestra, es ventajoso que el dispositivo de posicionamiento presente dos fuentes de luz sobre puntos de paso de la banda antes y después de una zona de exploración de señal activa del dispositivo de medición. Esto se puede conseguir de manera especialmente simple, puesto que el dispositivo de posicionamiento presenta varios diodos de luz en un dispositivo óptico conjunto en la dirección de desplazamiento de la banda, uno detrás de otro, sobre la banda de pruebas, constituidos como puntos de iluminación.

60 De manera ventajosa, el dispositivo de posicionamiento presenta, como mínimo, un fotosensor para la exploración, preferentemente reflectométrica, del elemento de prueba. En este caso, es ventajoso que el fotosensor efectúe la exploración de un valor en blanco en un campo de prueba no utilizado, y un valor objetivo distinto de aquél en una zona de humidificación.

65 Para cumplir las elevadas exigencias de calidad de la exploración de señal, es ventajoso que el dispositivo de medición presente un detector específico del dispositivo de posicionamiento para la exploración de la señal activa

para la indicación de un analito en el líquido de la muestra.

De manera ventajosa, los elementos de pruebas están constituidos, preferentemente, como campos de prueba superficiales constituidos por una capa de reactivo sobre la banda de prueba, de manera que los campos de prueba pueden presentar una zona de referencia que se mantiene libre del líquido de muestra mediante una barrera contra líquidos para una medición en vacío.

Se puede posibilitar también un posicionamiento preciso, de forma que la banda de pruebas esté dotada, como mínimo por secciones, por un marcado de la banda, en especial una línea de referencia, y que el dispositivo de posicionamiento presente un medio de exploración, en especial una barrera luminosa para la exploración del marcado de la banda durante el desplazamiento de la misma.

Para reducir la cantidad de muestra necesaria, se prevé que la zona de humidificación del elemento de pruebas presente un diámetro menor de 5 mm, en especial de 1 a 2 mm.

Para conseguir suficiente espacio libre para el dispositivo de medición, es ventajoso que el lugar de medición esté dispuesto con una separación de 5 mm a 5 cm, con respecto al punto de suministro de la muestra.

Otra mejora de la disposición del sistema, en especial para mediciones de azúcar en sangre, se consigue de manera que al punto de suministro de la mezcla esté dispuesto un dispositivo de punción para la punción de una parte del cuerpo, preferentemente, a través de la banda de prueba.

Con respecto al procedimiento de la invención, se consigue el objetivo anteriormente indicado de forma que mediante un dispositivo de posicionamiento que reacciona ante la existencia de un líquido de muestra sobre el elemento de prueba, se controla la banda de transporte para posicionar una zona humidificada que soporte líquido de muestra del elemento de prueba en el punto de medición.

A continuación, la invención se describirá en base a los ejemplos de realización mostrados esquemáticamente en los dibujos, en los que se muestra:

La figura 1, un sistema de banda para la determinación de glucosa en una representación esquemática;  
 La figura 2, un dispositivo de posicionamiento para posicionar la banda de pruebas en el punto de medición en forma de representación de bloques;  
 La figura 3 muestra una sección de una banda de prueba dotada de elementos de prueba;  
 La figura 4, el dispositivo de posicionamiento dispuesto sobre la banda de pruebas en dos vistas;  
 La figura 5, varias humidificaciones de un campo de prueba con las señales de reflexión; y  
 La figura 6, otra forma de realización del dispositivo de posicionamiento con una sección de banda de pruebas en diferentes posiciones de avance.

El sistema de pruebas mostrado en el dibujo comprende una banda de pruebas 12 dispuesta en forma de cassette en un aparato manual 10 con una serie de elementos de prueba 14 dispuestos en la misma, un dispositivo de transporte 16 para el transporte de la banda, un dispositivo de medición 18 para el análisis óptico de los elementos de prueba 14 y un dispositivo de posicionamiento 20 para el posicionamiento de los campos de prueba 14 en la zona de exploración del dispositivo de medición 180.

Tal como se muestra en las figuras 1 y 2, la banda de pruebas 12 puede ser desenrollada de una bobina de almacenamiento 22 con intermedio de varios rodillos de desviación 24 y un elemento en forma de punta de desviación 26 en la dirección de desplazamiento de la banda (flecha 28), siendo arrollada nuevamente sobre una bobina de arrollado 30. El desplazamiento de la banda tiene lugar mediante un dispositivo motorizado de accionamiento 32 de la banda, que actúa sobre la bobina 30 de arrollado. Mediante las paradas correspondientes de la banda, los elementos de prueba 14 pueden recibir la acción del líquido corporal (sangre) en la zona del elemento de desviación 26 como lugar de suministro de la muestra y, a continuación, en el interior del aparato, al punto de medición 36 donde se efectuará la exploración óptica del dispositivo de medición 18.

Tal como se aprecia mejor en la figura 3, los elementos de prueba 14 presentan campos de prueba superficiales de una capa de reactivo 38 que está aplicada sobre una banda delgada y transparente 40. En la aplicación de una gota de sangre, la capa de reactivo 38 reacciona con cambio de color a uno de los analitos contenidos en la sangre líquida (glucosa), de manera que es posible una indicación óptica mediante el dispositivo de medición 18.

Para el usuario, es deseable tener que aplicar la menor cantidad posible de sangre, pero también simultáneamente disponer de una zona grande de aplicación 38. Con esta condición, la zona 42 humedecida con sangre o bien líquido de muestra, puede variar de una medición a otra, de manera que se asegura mediante una unidad de posicionamiento 20 que comprende un microprocesador, que la zona humedecida 42 es explorada con precisión en el punto de medición 36 alejado del punto de suministro 34. Con este objetivo, el dispositivo de accionamiento 32 de la banda es controlado de forma correspondiente, de manera que el posicionamiento es conseguido mediante una interrupción del transporte sin que sean necesarios elementos mecánicos adicionales. Adicionalmente a la zona de

aplicación 38, el campo de pruebas 14 presenta una zona de referencia 46, separada mediante una barrera 44 contra líquidos, hidrofóbica, para una medición del valor en blanco.

La figura 4 muestra el posicionamiento preciso de la zona de humidificación 42 en el punto de medición 36 mediante un dispositivo de posicionamiento 20 que funciona de forma fotométrica. En la vista en alzado lateral, según la figura 4a, se muestran tres diodos de luz 48 dispuestos uno detrás de otro en la dirección 28 de desplazamiento de la banda, los cuales se han representado mediante una lente conectada 50 como zonas iluminadas correspondientes 52, una después de otra, sobre la banda en desplazamiento 12. La separación de los LED externos 48, se encuentra aproximadamente con el valor de la separación habitual de las zonas de humidificación 42, es decir, en una zona de unos pocos milímetros. Mediante la vista, según la figura 4b, en la dirección de desplazamiento de la banda, se observa que la luz 54, emitida por los diodos de luz 48 y recogida de los elementos de pruebas 14 sobre la banda de prueba 12 de forma difusa, es explorada lateralmente fuera de la reflexión directa, mediante un fotosensor 56 del dispositivo de posicionamiento 20 para posibilitar, mediante un sensor 56, solamente la interpretación de las señales conseguidas, los LED 48 pueden ser controlados separadamente uno de otro. Básicamente, es posible que el sensor 56 aparte del reconocimiento de la humidificación, sirva simultáneamente para la exploración de la señal activa. Para cumplir adecuadamente con las diferentes exigencias es aconsejable, no obstante, utilizar un detector específico para ello.

En la figura 5, se han representado diferentes señales de salida del sensor 56 en correspondencia local con las situaciones de humidificación mostradas del campo de pruebas 14. En caso de que el campo de pruebas se encuentre completamente seco, es decir, la zona de reacción 38 y la zona de referencia 46 no han recibido la acción de líquido de muestra, se evaluará en ambos casos una señal en blanco L (figura 5a). Para el caso mostrado en la figura 5b de humidificación de la parte media de la zona 38, en ella se medirá un valor de reflexión B más pequeño, correspondiente al cambio de color que ha tenido lugar en la capa de reacción. Las figuras 5c y d muestran la situación de una humidificación en el borde, al principio y al final de la zona de reacción 38, mientras que en la figura 5e se ha mostrado una humidificación de toda la superficie.

Se debe observar que la banda de prueba 12 puede presentar una abertura pasante 58 previamente realizada en el elemento de prueba 14 para una unidad de punción dispuesta en la zona del punto de suministro de las muestra 34. De esta manera, es posible con un aparato unitario conseguir sangre capilar mediante la unidad de punción, por ejemplo, de un dedo, mediante el avance de la banda, llevar la sangre al punto de suministro 34 de las muestras con un elemento de pruebas 14 y a continuación, mediante un avance adicional de la banda, posicionar el elemento de pruebas involucrado en el punto de medición 36.

En este caso, el posicionamiento preciso puede tener lugar mediante la alineación antes descrita de diodos luminosos 48, según la figura 4. Mediante el paso de las zonas de referencia 46 a través de la primera zona con punto iluminado 52 (generado por el diodo de luz 48 de la derecha de la figura 4a) se evaluará el valor en blanco L y se almacenará para su comparación. Si llega a continuación la zona de humidificación 42, la sangre aplicada se identificará mediante una zona rebajada o valor objetivo B, que es menor que L, pero mayor de cero. Cuando este valor varía otra vez, una unidad de control interrumpe una unidad de control del dispositivo de posicionamiento 20 el accionamiento 32 de la banda, de manera que la zona 42 humedecida con sangre, se encuentra en la zona de irradiación del LED intermedio 48 con el que se llevará a cabo a continuación la medición propiamente indicadora. Para aumentar adicionalmente la fiabilidad, se puede prever un tercer diodo de luz 48 (en la figura 4a, el LED de la izquierda), mediante el cual se asegura una reacción adicional a la sangre se asegura que la totalidad de la zona de exploración de señal activa iluminada por el LED intermedio, se encuentra en el campo de prueba 42 humedecido por la sangre.

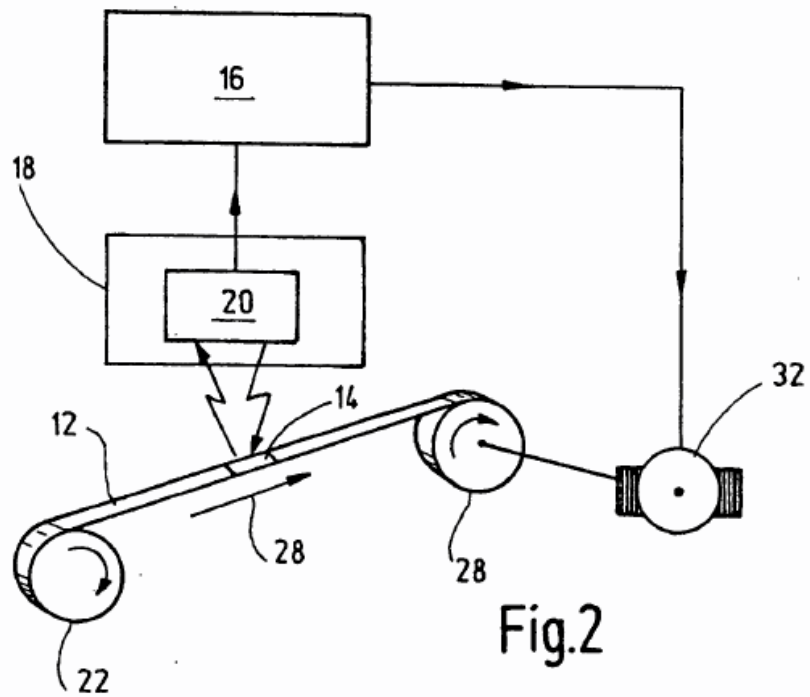
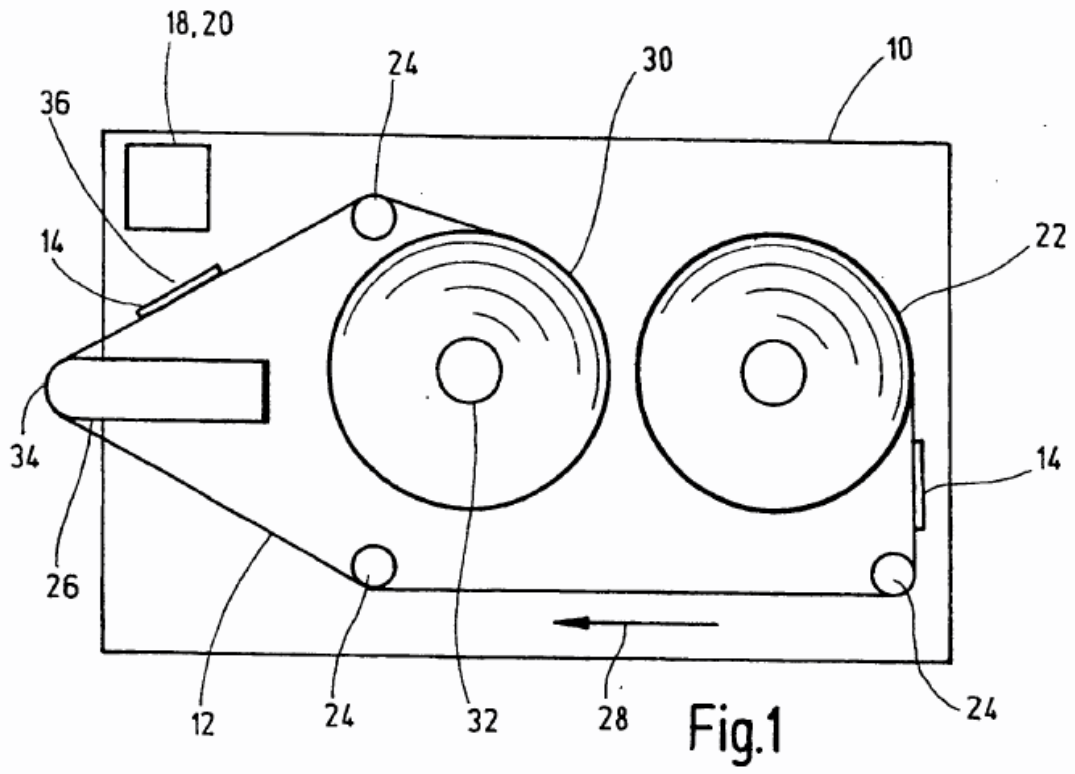
En el ejemplo de realización mostrado en la figura 6, se han asignado iguales señales de referencia a las piezas ya descritas anteriormente. Sobre la banda de pruebas 12 se ha dispuesto adicionalmente una zona de regla graduada 60, con una separación definida de un elemento de pruebas correspondiente 14. En este caso, la unidad de posicionamiento 20 comprende dos barreras de luz 62, 64 para la exploración de la banda de pruebas 12 que discurre sobre un borde 66 o junta de estanqueidad 68 del cuerpo envolvente. En el punto de suministro de la muestra, se captará sangre mediante la unidad de punción 70 (figura 6a) y a continuación, después del correspondiente avance de la banda, se llevará al campo de prueba 14 (figura 6b). Con respecto a otro avance adicional de la banda, se captará mediante la primera barrera de luz 62 el inicio de la zona de humedecimiento 42 (figura 6c). Simultáneamente se evaluará en la segunda barrera de luz 64, mediante la zona de línea 60, la correspondiente posición de la banda. Opcionalmente, de acuerdo con la figura 6d, se puede determinar también la posición final de la zona humedecida. En la unidad de control del dispositivo de posicionamiento 20, se calculará en base a las posiciones determinadas de la banda, el avance necesario para un posicionamiento exacto delante del dispositivo de medición 18 y mediante una exploración correspondiente adicional de la regla graduada 60 y el control del accionamiento 32 de la banda, de manera que en la posición alcanzada, según la figura 6e, es posible una medición precisa en un punto.

Básicamente, se pueden analizar, además de sangre, otros líquidos de muestra o líquidos corporales, en especial, líquidos intersticiales de la forma que se ha descrito.

**REIVINDICACIONES**

1. Sistema para el análisis de una muestra líquida, especialmente para la determinación de glucosa en sangre, que presenta las siguientes características:
- 5       - una banda de prueba (12) que tiene una serie de elementos de prueba (14), que está preferentemente almacenada en un cassette de la banda,
  - un dispositivo (16) de transporte de la banda que transporta sucesivamente los elementos de prueba (14) a un lugar (34) de aplicación de la muestra mientras se efectúa el avance de la banda,
  - 10       - un dispositivo de medición (18) que explora los elementos de prueba (14) dotados de la muestra líquida en un lugar de medición (36) en el que, el lugar de medición (36) está situado a una cierta distancia desde el lugar (34) de aplicación de la muestra en la dirección de avance de la banda, caracterizado por
  - un dispositivo de posicionamiento (20) que reacciona a la presencia de muestra líquida en los elementos de prueba (14) y controla el dispositivo (16) de transporte de la banda a efectos de interrumpir el transporte de la misma para posicionar un área humedecida (42) de los elementos de prueba (14) que lleva muestra líquida en el lugar de medición (36).
2. Sistema, según la reivindicación 1, caracterizado porque el dispositivo de posicionamiento (20) presenta una unidad de control acoplada con un dispositivo (32) de accionamiento de la banda para el paro previsto de la banda en el lugar de medición (36).
3. Sistema, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el dispositivo de posicionamiento (20) tiene, como mínimo, una unidad de exploración óptica (48, 56; 62) que reacciona cuando pasa el área humedecida (42).
- 25    4. Sistema, según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el dispositivo de posicionamiento (20) tiene dos fuentes de luz (48) alineadas con posiciones de paso de la banda antes y después de una zona de exploración de señales activas del dispositivo de medición (18).
- 30    5. Sistema, según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el dispositivo de posicionamiento (20) tiene varios diodos emisores de luz (48) representados, uno después de otro, sobre la banda de pruebas (12) por puntos luminosos, mediante una óptica colectora (50) en el sentido de avance de la banda.
- 35    6. Sistema, según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el dispositivo de posicionamiento (20) presenta, como mínimo, un foto-captador (56) para exploración preferentemente por reflectometría de los elementos de prueba (14).
- 40    7. Sistema, según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el dispositivo de posicionamiento (20) explora, en una zona de campo de prueba no humidificada (46) un valor en blanco (L) y, en la zona de humidificación, un valor objetivo (B) diferente de aquel.
- 45    8. Sistema, según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el sistema de medición (18) posee un detector distinto del dispositivo de posicionamiento (20) para la exploración de señales activas para la identificación de un analito en la muestra líquida.
- 50    9. Sistema, según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque los elementos de prueba (14) están formados por campos de prueba planos (38) configurados preferentemente como capa reactiva sobre la banda de prueba (12) y porque los campos de prueba (38) presentan una zona de referencia (46) mantenida, preferentemente sin muestra líquida por la acción de una barrera contra líquidos (44) para la medición de valor en blanco.
- 55    10. Sistema, según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque la banda de prueba (12) está dotada, como mínimo parcialmente, de un marcado de banda (60), en especial, una regla graduada, y porque el dispositivo de posicionamiento (20) presenta un medio de exploración (62), en particular una barrera luminosa, para explorar el marcado de banda (60) en el curso del avance de la banda.
- 60    11. Sistema, según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque la zona humidificada (42) de los elementos de prueba (14) presenta un diámetro inferior a 5 mm, en particular de 1 a 2 mm.
- 65    12. Sistema, según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque la zona de medición (36) se encuentra a una distancia de 5 mm a 5 cm del lugar de suministro de la muestra (34).
13. Sistema, según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque un sistema de punción (70) está dispuesto a nivel del punto de suministro (34) de la muestra para efectuar la punción de una parte del cuerpo, preferentemente a través de la banda de prueba (12).
14. Procedimiento de análisis de una muestra líquida, en particular para la determinación de glucosa en sangre, en el que una serie de elementos de prueba (14) son transportados sobre una banda de prueba (12), haciendo avanzar

5 sucesivamente la banda desde un punto de suministro de la muestra (34) hacia una zona de medición (36) que se encuentra a una cierta distancia de aquélla, caracterizado porque el transporte de la banda está controlado por la acción de un dispositivo de posicionamiento (20) que reacciona a la presencia de una muestra de líquido sobre un elemento de prueba (14) correspondiente, con la finalidad de posicionar al nivel de la zona de medición (36) una zona de humedecimiento (42) del elemento de pruebas (14) que lleva la muestra líquida.



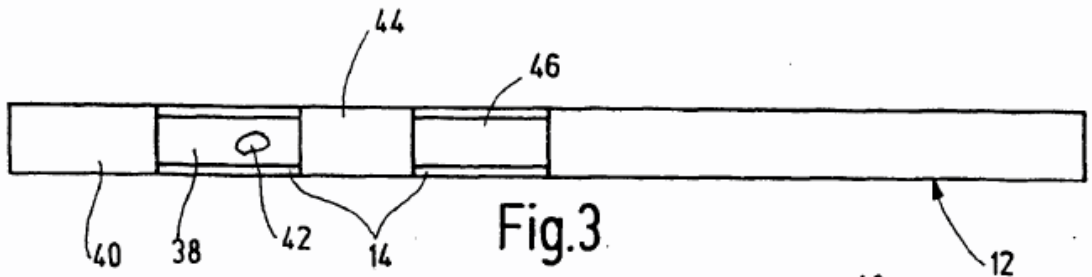


Fig.3

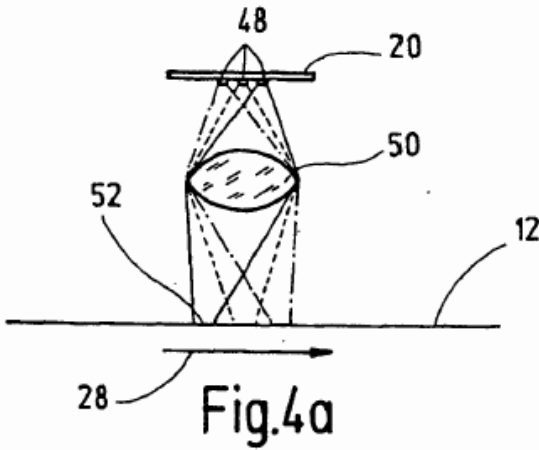


Fig.4a

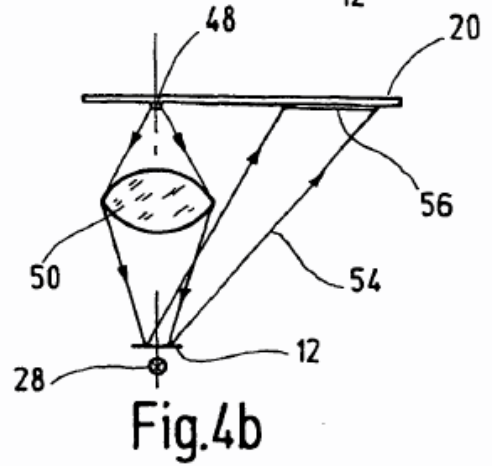


Fig.4b

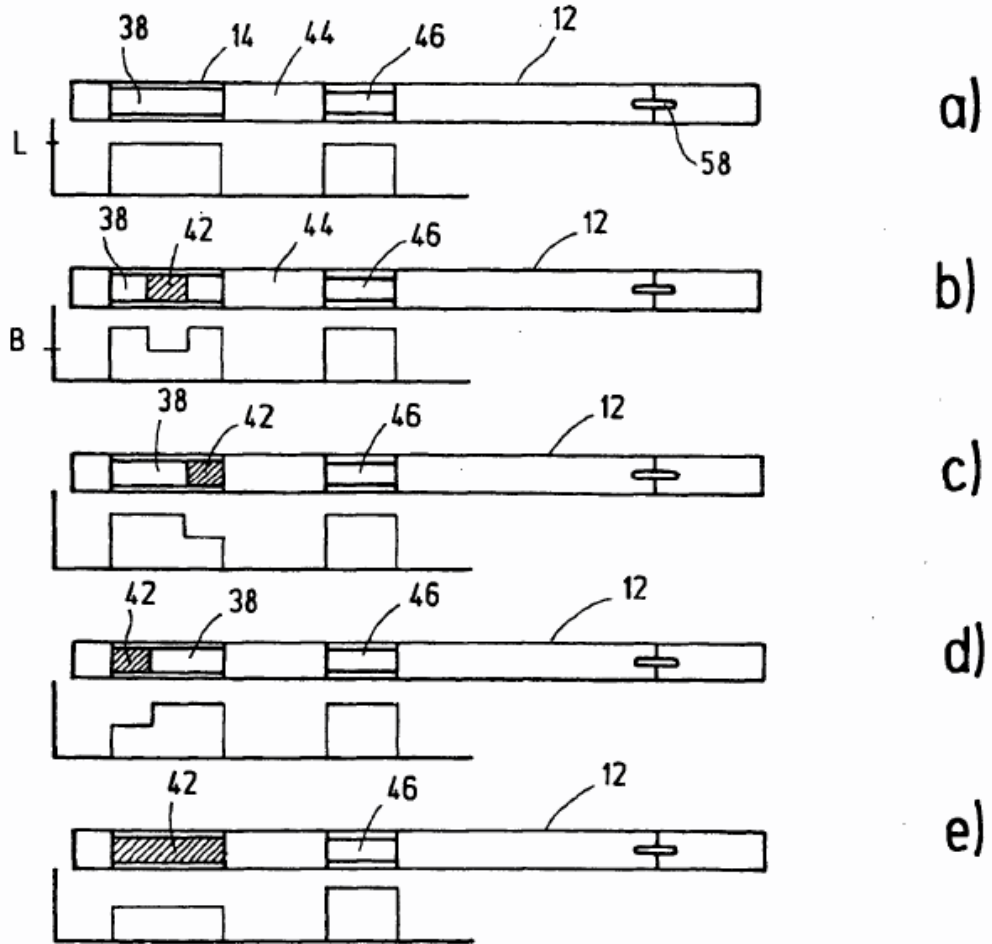


Fig.5



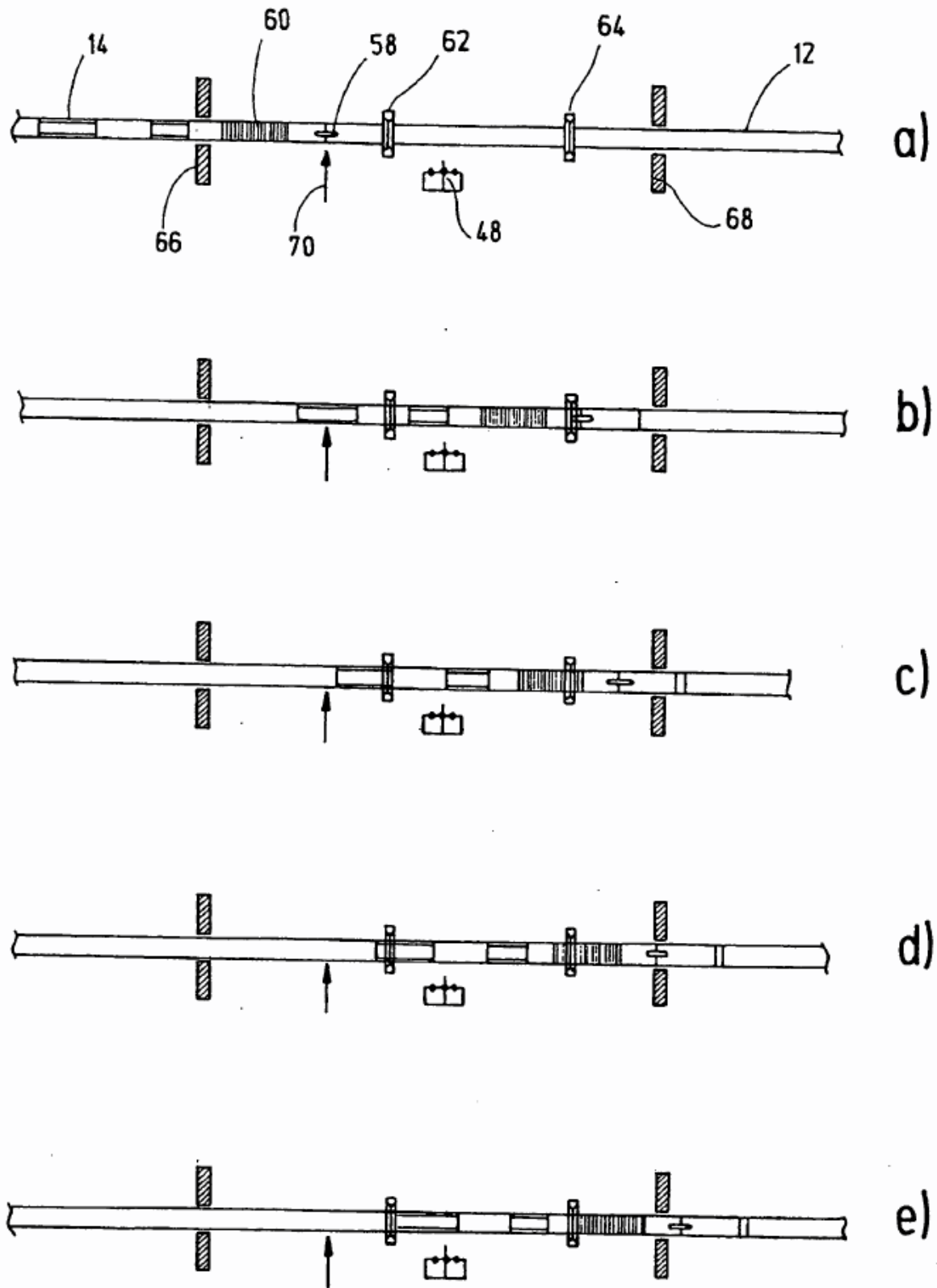


Fig.6