

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 721**

51 Int. Cl.:

G01N 27/327 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2010** **E 10251846 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014** **EP 2317315**

54 Título: **Tira reactiva de multi-analito de cámara doble con electrodos opuestos y procedimiento de prueba de líquido corporal usando esta tira**

30 Prioridad:

27.10.2009 US 606467

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

11.12.2014

73 Titular/es:

LIFESCAN SCOTLAND LIMITED (100.0%)
Beechwood Park North Inverness
Inverness-shire IV2 3ED, GB

72 Inventor/es:

MACFIE, GAVIN;
WEBSTER, GRAEME;
CARDOSI, MARCO F.;
LEACH, CHRISTOPHER PHILIP;
SETFORD, STEVEN y
SAINI, SELWAYAN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 524 721 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).

Tira reactiva de multi-analito de cámara doble con electrodos opuestos y procedimiento de prueba de líquido corporal usando esta tira

DESCRIPCIÓN

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

La presente invención se refiere, en general, a dispositivos médicos y, en particular, a tiras reactivas de analito, controladores y procedimientos relacionados.

Descripción de la técnica relacionada

La determinación (por ejemplo, detección y/o medición de concentración) de un analito en una muestra de fluido es de particular interés en el campo médico. Por ejemplo, puede desearse determinar glucosa, cetonas, colesterol, acetaminofeno y/o concentraciones de HbA1c en una muestra de un fluido corporal tal como orina, sangre o líquido intersticial. Tales determinaciones pueden lograrse usando tiras reactivas de analito basadas en, por ejemplo, técnicas fotométricas o electroquímicas, junto con un controlador asociado.

Las tiras reactivas de analito basadas en electroquímica típicas emplean un electrodo de trabajo junto con un contraelectrodo/electrodo de referencia asociado y reactivo enzimático para facilitar una reacción electroquímica con un único analito de interés y así determinar la concentración de ese único analito. Por ejemplo, una tira reactiva de analito basada en electroquímica para la determinación de la concentración de glucosa en una muestra de sangre puede emplear un reactivo enzimático que incluye la enzima glucosa oxidasa y el mediador ferricianuro. Tales tiras reactivas de analito convencionales se describen en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 5.708.247; 5.951.836; 6.241.862; y 6.284.125.

El documento CN 1858591 A1 se refiere a una tira reactiva de parámetro doble para probar dos componentes en sangre completa que incluye un chip que lleva electrodos, en la que, una primera cámara de reacción está formada por una cubierta aislante, dicho chip y una pared entre ellos, y una segunda cámara de reacción está formada por una cubierta aislante, dicho chip y una pared entre ellos. La primera cámara de reacción incluye un orificio de ventilación y un orificio de alimentación y un primer reactivo de reacción de parámetros, la segunda cámara de reacción incluye un orificio de ventilación y un orificio de alimentación y un segundo reactivo de reacción de parámetros y las dos cámaras de reacción comparten un electrodo de referencia.

El documento US 2003/068666 A1 desvela un sensor doble de glucosa-hidroxibutirato tipo sándwich que comprende dos hojas planas de PVC que emparedan una capa de separación. La capa de separación está fabricada con una abertura para admitir sangre. Los sensores de los electrodos de NADH y H₂O₂ están impresos sobre una hoja de PVS, mientras que la otra hoja de PVC está provista de un electrodo de plata-cloruro de plata de referencia. Ambos sensores de NADH y H₂O₂ se mantienen próximos de forma que ambos puedan rehidratarse simultáneamente y activarse usando una única gota de sangre completa. Los niveles de glucosa y beta-hidroxibutirato detectados por estos sensores pueden entonces obtenerse al mismo tiempo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las novedosas características de la invención se exponen particularmente en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá un mejor entendimiento de las características y ventajas de la presente invención por referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en las que los principios de la invención se utilizan, y los dibujos adjuntos, en los que números similares indican elementos similares, de los que:

La FIG. 1 es una representación en perspectiva en despiece ordenado simplificada de una tira reactiva de multi-analito de cámara doble según una realización de la presente invención;
las FIG. 2A-2K son vistas desde arriba simplificadas de la primera capa aislante, primera capa eléctricamente conductora, primera capa de reactivos para el analito, primera capa de separación estructurada, primera capa de contraelectrodo/electrodo de referencia, contra-capas aislante/capa aislante de referencia, segunda capa de contraelectrodo/electrodo de referencia, segunda capa de separación estructurada, segunda capa de reactivos para el analito, segunda capa eléctricamente conductora y segunda capa aislante, respectivamente, de la tira reactiva de multi-analito de cámara doble de la FIG. 1;
la FIG. 3 es una vista desde arriba simplificada de la tira reactiva de multi-analito de cámara doble de la FIG. 1;
la FIG. 4A es una representación simplificada de la tira reactiva de multi-analito de cámara doble de las FIG. 1-3 en uso con un controlador según una realización de la presente invención;
la FIG. 4B es una representación simplificada de una vista desde el extremo de la tira reactiva de multi-analito de cámara doble y conectores eléctricos del controlador de la FIG. 4A;
la FIG. 5 es una gráfica de corriente (en amperios) frente al tiempo (en segundos) obtenida durante la prueba de una tira reactiva de multi-analito de cámara doble según una realización de la presente invención; y

la FIG. 6 es un diagrama de flujo que representa etapas en un procedimiento de determinación de múltiples analitos en una única muestra de fluido corporal aplicada a una tira reactiva de multi-analito de cámara doble según una realización de la presente invención

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES ILUSTRATIVAS

La siguiente descripción detallada debe leerse con referencia a los dibujos, en los que elementos similares en diferentes dibujos se enumeran idénticamente. Los dibujos, que no están necesariamente a escala, representan realizaciones a modo de ejemplo con el fin de explicación solo y no pretenden limitar el alcance de la invención. La descripción detallada ilustra a modo de ejemplo, no a modo de limitación, los principios de la invención. Esta descripción permitirá claramente que un experto en la materia haga y use la invención, y describe varias realizaciones, adaptaciones, variaciones, alternativas y usos de la invención, que incluyen lo que se cree presentemente que es el mejor modo de llevar a cabo la invención.

Las tiras reactivas de multi-analito de cámara doble (también denominadas en el presente documento simplemente tiras reactivas) según realizaciones de la presente invención incluyen una primera capa aislante, una primera capa eléctricamente conductora (con un primer electrodo de trabajo y una primera almohadilla de contacto con el analito) dispuesta sobre la primera capa aislante y una primera capa de separación estructurada. La primera capa de separación estructurada está posicionada sobre la primera capa eléctricamente conductora y tiene una primera cámara receptora de muestra, con primera y segunda aberturas del extremo, definidas en su interior. La primera cámara receptora de muestra recubre el primer electrodo de trabajo. La tira reactiva también incluye una primera capa de contraelectrodo/electrodo de referencia que está expuesta a la primera cámara receptora de muestra y está configurada en una relación opuesta (es decir, co-facial) con el primer electrodo de trabajo. La primera capa de contraelectrodo/electrodo de referencia tiene una primera contra-almohadilla de contacto/almohadilla de contacto de referencia.

La tira reactiva incluye adicionalmente una contra-capa aislante/capa aislante de referencia dispuesta sobre la primera capa de contraelectrodo/electrodo de referencia y una segunda capa de contraelectrodo/electrodo de referencia (con una segunda contra-almohadilla de contacto/almohadilla de contacto de referencia) dispuesta sobre la contra-capa aislante/capa aislante de referencia. También está incluida en la tira reactiva una segunda capa de separación estructurada que está posicionada sobre la segunda capa de contraelectrodo/electrodo de referencia. La segunda capa de separación estructurada tiene una segunda cámara receptora de muestra, con primera y segunda aberturas del extremo, definidas en su interior. La tira reactiva tiene adicionalmente una segunda capa eléctricamente conductora (con un segundo electrodo de trabajo y una segunda almohadilla de contacto con el analito), dispuesta sobre la segunda capa de separación estructurada, una segunda capa aislante dispuesta sobre la segunda capa eléctricamente conductora, una primera capa de reactivos para el analito dispuesta sobre el primer electrodo de trabajo dentro de la primera cámara receptora de muestra, y una segunda capa de reactivos para el analito dispuesta sobre el segundo electrodo de trabajo dentro de la segunda cámara receptora de muestra. La segunda capa de contraelectrodo/electrodo de referencia está expuesta a la segunda cámara receptora de muestra y está en una relación opuesta (co-facial) con el segundo electrodo de trabajo.

Las tiras reactivas de multi-analito de cámara doble según las realizaciones de la presente invención son beneficiosas porque, por ejemplo, puede determinarse una pluralidad de analitos no idénticos (por ejemplo, el analito glucosa y el analito de cetona 3-hidroxibutirato) en una única muestra de fluido corporal (tal como una única muestra de sangre completa) aplicada a las tiras reactivas. Además, como las tiras reactivas de multi-analito de cámara doble tienen dos cámaras receptoras de muestra separadas, se elimina la posibilidad de contaminación cruzada perjudicial entre reactivos de analito, contaminación cruzada de productos de reacción y/o subproductos y/o interferencia eléctrica cruzada durante la determinación de los dos analitos. Además, como el primer contraelectrodo/electrodo de referencia está en una relación opuesta (es decir, co-facial) con el primer electrodo de trabajo y la segunda capa de contraelectrodo/electrodo de referencia también está en una relación opuesta (es decir, co-facial) con el segundo electrodo de trabajo, las tiras reactivas de multi-analito de cámara doble son de tamaño global beneficiosamente pequeño y tienen pequeñas cámaras receptoras de muestra. Además, las tiras reactivas de multi-analito de cámara doble según realizaciones de la presente invención pueden fabricarse usando técnicas basadas en bandas continuas convencionales, simples y relativamente económicas.

La FIG. 1 es una representación en despiece ordenado en perspectiva simplificada de una tira reactiva de multi-analito de cámara doble 100 según una realización de la presente invención. Las FIG. 2A-2K son vistas desde arriba simplificadas de una primera capa aislante 102, primera capa eléctricamente conductora 104, primera capa de reactivos para el analito 106, primera capa de separación estructurada 108, primera capa de contraelectrodo/electrodo de referencia 110, contra-capa aislante/capa aislante de referencia 112, segunda capa de contraelectrodo/electrodo de referencia 114 (debe observarse que para simplicidad las capas 110, 112, y 114 se muestran como una única capa en la FIG. 1 y más con exactitud como capas separadas en las FIG. 2E-2G), segunda capa de separación estructurada 116, segunda capa de reactivos para el analito 118, segunda capa eléctricamente conductora 120 y segunda capa aislante 122 de tira reactiva de multi-analito de cámara doble 100. La FIG. 3 es una vista desde arriba simplificada de la tira reactiva de multi-analito de cámara doble 100.

Con referencia a la FIG. 1, las FIG. 2A a 2K y la FIG. 3, tira reactiva de multi-analito de cámara doble 100 está configurada para su uso con un controlador (descrito adicionalmente en el presente documento, por ejemplo, con respecto a la realización de las FIG. 4A y 4B) y tiene un eje longitudinal 124 (representado por una línea discontinua en la FIG. 3), un borde lateral izquierdo 126 y un borde lateral derecho 128.

La tira reactiva de multi-analito de cámara doble 100 incluye la primera capa aislante 102, con la primera capa eléctricamente conductora 104 dispuesta sobre la misma. La primera capa eléctricamente conductora 104 incluye un primer electrodo de trabajo 130 con una primera almohadilla de contacto con el analito 132 (véase la Fig. 2B en particular). La primera capa de separación estructurada 108 de la tira reactiva de multi-analito de cámara doble 100 está dispuesta sobre la primera capa eléctricamente conductora 104 (véase la FIG. 1 en particular), definiendo la capa de separación estructurada una primera cámara receptora de muestra 134 en su interior que recubre el primer electrodo de trabajo 130. Además, la primera cámara receptora de muestra 134 tiene una primera abertura del extremo 134a y una segunda abertura del extremo 134b.

La primera capa de contraelectrodo/electrodo de referencia 110 de la tira reactiva de multi-analito de cámara doble 100 recubre, y está expuesta a, la primera cámara receptora de muestra 134 y está configurada en una relación opuesta con el primer electrodo de trabajo 130 (véase la FIG. 1). Además, la primera capa de contraelectrodo/electrodo de referencia 110 tiene una almohadilla de contacto del contraelectrodo/electrodo de referencia 136 (véase la FIG. 2E en particular).

La tira reactiva de multi-analito de cámara doble 100 también incluye una contra-capa aislante/capa aislante de referencia 112 dispuesta sobre primera capa de contraelectrodo/electrodo de referencia 110. La segunda capa de contraelectrodo/electrodo de referencia 114 está dispuesta sobre la contra-capa aislante/capa aislante de referencia 112 y tiene una segunda contra-almohadilla de contacto/almohadilla de contacto de referencia 138 (véanse las FIG. 2G y 3 en particular). La contra-capa aislante/capa aislante de referencia 112 proporciona aislamiento eléctrico entre la primera capa de contraelectrodo/electrodo de referencia 110 y la segunda capa de contraelectrodo/electrodo de referencia 114.

La tira reactiva de multi-analito de cámara doble 100 incluye adicionalmente una segunda capa de separación estructurada 116 que está posicionada sobre la segunda capa de contraelectrodo/electrodo de referencia 114 y que tiene una segunda cámara receptora de muestra 140 definida en su interior. La segunda cámara receptora de muestra 140 tiene una primera abertura del extremo 140a y una segunda abertura del extremo 140b.

Una segunda capa eléctricamente conductora 120 de tira reactiva de multi-analito de cámara doble 100 está dispuesta sobre la segunda capa de separación estructurada 116. La segunda capa eléctricamente conductora 120 incluye un segundo electrodo de trabajo 142 con una segunda almohadilla de contacto con el analito 144 (véase la FIG. 2J).

Una segunda capa aislante 122 de tira reactiva de multi-analito de cámara doble 100 está dispuesta sobre la segunda capa eléctricamente conductora 120. La tira reactiva de multi-analito de cámara doble 100 también tiene una primera capa de reactivos para el analito 106 (tal como una capa de reactivo de glucosa) dispuesta sobre al menos una porción del primer electrodo de trabajo 130 dentro de la primera cámara receptora de muestra 134 y una segunda capa de reactivos para el analito 118 (por ejemplo, una capa de reactivo de cetona) dispuesta sobre al menos una porción de segundo electrodo de trabajo 142 dentro de la segunda cámara receptora de muestra 140.

En la tira reactiva de multi-analito de cámara doble 100, la segunda cámara receptora de muestra 140 recubre el segundo electrodo de trabajo 142 y la segunda capa de contraelectrodo/electrodo de referencia 114 está expuesta a la segunda cámara receptora de muestra 140 y está configurada en una relación opuesta (es decir, co-facial) con el segundo electrodo de trabajo 142.

La tira reactiva de multi-analito de cámara doble 100 está configurada de forma que la primera abertura del extremo 134a de la primera cámara receptora de muestra 134 y la primera abertura del extremo 140a de la segunda cámara receptora de muestra 140 estén alineadas sobre el borde lateral derecho 128. En otras palabras, la primera abertura del extremo 134a está directamente por debajo de la primera abertura del extremo 140a y las dos aberturas están solo separadas por el espesor de la primera y segunda capas de contraelectrodo/electrodo de referencia y contra-capa aislante/capa aislante de referencia. Este alineamiento proporciona que una única muestra de fluido corporal aplicada sobre el borde lateral derecho 128 entre fácilmente (mediante acción capilar) tanto en la primera como la segunda cámaras receptoras de muestra, sirviendo la segunda abertura del extremo 134b y la segunda abertura del extremo 140b de ventilaciones. Sin embargo, como la segunda abertura del extremo 134b está alineada con la segunda abertura del extremo 140b sobre el borde lateral izquierdo 126, una única muestra de fluido corporal de sangre puede aplicarse alternativamente al borde lateral izquierdo y así entrar (mediante acción capilar) en la primera y segunda cámaras receptoras de muestra mediante la segunda abertura del extremo 134b y la segunda abertura del extremo 140b, actuando la primera abertura del extremo 134a y la primera abertura del extremo 140a de ventilaciones.

En la realización de las FIG. 1, 2A-2K y 3, la primera almohadilla de contacto con el analito 132, primera contra-

almohadilla de contacto/almohadilla de contacto de referencia 136, segunda almohadilla de contacto con el analito 144 y segunda contra-almohadilla de contacto/almohadilla de contacto de referencia 138 están configuradas para el contacto operacionalmente eléctrico con conectores eléctricos de un controlador. Una conexión a modo de ejemplo, pero no limitante, de tales almohadillas y conectores eléctricos se ilustra y describe en cualquier parte en el presente documento con respecto a las FIG. 4A y 4B.

La primera capa aislante 102, contra-capas aislante/capa aislante de referencia 112 y la segunda capa aislante 122 pueden estar formadas, por ejemplo, de un plástico eléctricamente aislante adecuado (por ejemplo, PET, PETG, poliimida, policarbonato, poliestireno), silicona, cerámica o material de vidrio. Por ejemplo, la primera y segunda capas aislantes y contra-capas aislante/capa aislante de referencia pueden estar formadas de un sustrato de poliéster de 7 milésimas de pulgada.

En la realización de las FIG. 1, 2A-2K y 3, el primer electrodo de trabajo 130 y la primera capa de contraelectrodo/electrodo de referencia 110, junto con la primera capa de reactivos para el analito 106, están configurados para la determinación electroquímica de una primera concentración de analito en una muestra de fluido corporal (tal como glucosa en una muestra de sangre completa) usando cualquier técnica basada en electroquímica adecuada conocida para un experto en la materia. Además, el segundo electrodo de trabajo 142 y la segunda capa de contraelectrodo/electrodo de referencia 114, junto con la segunda capa de reactivos para el analito 118, están configuradas para la determinación electroquímica de una segunda concentración de analito en la misma muestra de fluido corporal (tal como la concentración de la cetona 3-hidroxibutirato). En este escenario, el primer analito se determina en una porción de la única muestra de fluido corporal que entra en la primera cámara receptora de muestra y el segundo analito se determina en una porción de la única muestra de fluido corporal que entra en la segunda cámara receptora de muestra.

La primera capa eléctricamente conductora 104 y la segunda capa eléctricamente conductora 120 pueden estar formadas de cualquier material conductor adecuado tal como, por ejemplo, oro, paladio, carbono, plata, platino, óxido de estaño, iridio, indio, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, óxido de estaño dopado con indio). Además, puede emplearse cualquier técnica adecuada para formar la primera capa eléctricamente conductora 104 y la segunda capa eléctricamente conductora 120 que incluye, por ejemplo, pulverización, evaporación, chapado sin corriente eléctrica, serigrafía, impresión por contacto o impresión en hueco. Por ejemplo, la primera capa eléctricamente conductora 104 y la segunda capa eléctricamente conductora 120 pueden ser una capa de paladio formada pulverizando Pd sobre la primera capa aislante 102 y la segunda capa aislante 122, respectivamente. Tal capa de Pd puede tener, por ejemplo, una resistencia de la hoja eléctrica en el intervalo de 8-12 ohm/cm² y un espesor de aproximadamente 60 nm.

La primera capa de contraelectrodo/electrodo de referencia 110 puede ser, por ejemplo, una capa de oro que se recubre por pulverización sobre la parte inferior de la contra-capas aislante/capa aislante de referencia 112 usando técnicas convencionales conocidas en la técnica. Similarmente, la segunda capa de contraelectrodo/electrodo de referencia 114 puede ser, por ejemplo, una capa de oro que se recubre por pulverización sobre la parte superior de la contra-capas aislante/capa aislante de referencia 112 usando técnicas convencionales conocidas en la técnica. Tal capa de oro puede tener, por ejemplo, una resistencia de la hoja eléctrica en el intervalo de 8 a 12 ohm/cm² y un espesor de aproximadamente 30 nm.

La primera capa de separación estructurada 108 de la tira reactiva de multi-analito de cámara doble 100 está configurada para unirse junto con la primera capa aislante 102 (con la primera capa eléctricamente conductora 104 sobre la misma) y la contra-capas aislante/capa aislante de referencia 112 (con primera capa de contraelectrodo/electrodo de referencia 110 sobre la parte inferior de la misma y la segunda capa de contraelectrodo/electrodo de referencia 114 sobre la parte superior de la misma). La segunda capa de separación estructurada 116 de la tira reactiva de multi-analito de cámara doble 100 sirve para unirse junto con la segunda capa aislante 122 (con la segunda capa eléctricamente conductora 120 sobre la misma) y la segunda capa de contraelectrodo/electrodo de referencia 114.

Las capas de separación estructuradas 108 y 116 pueden ser, por ejemplo, capas de adhesivo sensible a la presión de doble cara de 95 µm de espesor, capas de adhesivo activado por calor o capas de plástico de adhesivo termoendurecible. Las capas de separación estructuradas 108 y 116 pueden tener, por ejemplo, un espesor en el intervalo de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 400 micrómetros, y más preferentemente entre aproximadamente 40 micrómetros y aproximadamente 200 micrómetros.

La primera capa de reactivos para el analito 106 de la tira reactiva de multi-analito de cámara doble 100 puede ser cualquier mezcla adecuada de reactivos conocidos para aquellos expertos en la materia que reaccione selectivamente con un primer analito, tal como, por ejemplo, glucosa, en una muestra de fluido corporal para formar una especie electroactiva, que puede entonces medirse cuantitativamente en el primer electrodo de trabajo de tiras reactivas de multi-analito de cámara doble según realizaciones de la presente invención. Por tanto, la primera capa de reactivos para el analito 106 incluye al menos una enzima y un mediador. Ejemplos de mediadores adecuados incluyen, por ejemplo, ferricianuro, ferroceno, derivados de ferroceno, complejos de osmio-bipiridilo y derivados de

quinona. Ejemplos de enzimas adecuadas incluyen glucosa oxidasa, glucosa deshidrogenasa (GDH) usando un co-factor de pirroloquinolínaquinona (PQQ), GDH usando un co-factor de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y GDH usando un co-factor de flavina adenina dinucleótido (FAD). La primera capa de reactivos para el analito 106 puede aplicarse usando cualquier técnica adecuada.

La segunda capa de reactivos para el analito 118 de la tira reactiva de multi-analito de cámara doble 100 puede ser cualquier mezcla adecuada de reactivos conocidos para aquellos expertos en la materia que reaccione selectivamente con un segundo analito tal como, por ejemplo, la cetona 3-hidroxibutirato, en una muestra de fluido corporal para formar una especie electroactiva, que puede entonces medirse cuantitativamente en el segundo electrodo de trabajo de tiras reactivas de multi-analito de cámara doble según realizaciones de la presente invención. Por tanto, la segunda capa de reactivos para el analito 118 incluye al menos una enzima y un mediador. La segunda porción de reactivos para el analito 118 puede aplicarse usando cualquier técnica adecuada. Debe observarse que el primer y segundo analitos son distintos. En otras palabras, el primer y segundo analitos no son la misma especie química. Por tanto, se determinan dos analitos diferentes por tiras reactivas de multi-analito de cámara doble según la presente invención.

Cuando el segundo analito es la cetona 3-hidroxibutirato, el mediador puede ser, por ejemplo, una mezcla de ferricianuro de potasio y NAD y la enzima puede ser, por ejemplo, una mezcla de diaforasa e hidroxibutirato deshidrogenasa.

Una vez informado de la presente invención, un experto en la materia reconocerá que la primera capa de reactivos para el analito 106 y la segunda capa de reactivos para el analito 118 también pueden contener, si se desea, tampones adecuados (tales como, por ejemplo, tampones Tris-HCl, citraconato, citrato y fosfato), tensioactivos (por ejemplo, tensioactivos de Triton X100, Tergitol NP &, Pluronic F68, betaína e Igepal), espesantes (incluyendo, por ejemplo, espesantes de hidroxietilcelulosa, HEC, carboximetilcelulosa, etilcelulosa y alginato) y otros aditivos como se conocen en el campo.

Debe observarse que en la realización de las FIG. 1-3, la primera almohadilla de contacto con el analito 132 y la segunda almohadilla de contacto con el analito 144 están expuestas sobre lados opuestos de la tira reactiva de multi-analito de cámara doble 100. En otras palabras, en la perspectiva de la FIG. 1, la primera almohadilla de contacto con el analito 132 está expuesta desde el lado superior de la tira reactiva de multi-analito de cámara doble 100 y la segunda almohadilla de contacto con el analito 144 está expuesta desde el lado inferior de tira reactiva de multi-analito de cámara doble 100. Tal configuración facilita el establecimiento de una conexión eléctrica segura y robusta por conectores eléctricos de un controlador.

Controladores para su uso con una tira reactiva de multi-analito de cámara doble según realizaciones de la presente invención incluyen un módulo receptor de la tira reactiva y un módulo de procesamiento de señales. El módulo receptor de la tira reactiva tiene un primer conector eléctrico configurado para poner en contacto una primera almohadilla de contacto con el analito de un primer electrodo de trabajo de la tira reactiva; un segundo conector eléctrico configurado para poner en contacto una segunda almohadilla de contacto con el analito de un segundo electrodo de trabajo de la tira reactiva, un tercer conector eléctrico configurado para poner en contacto una primera contra-almohadilla de contacto/almohadilla de contacto de referencia de una primera capa de contraelectrodo/electrodo de referencia de la tira reactiva y un cuarto conector eléctrico configurado para poner en contacto una segunda contra-almohadilla de contacto/almohadilla de contacto de referencia de una segunda capa de contraelectrodo/electrodo de referencia de la tira reactiva.

El módulo de procesamiento de señales del controlador está configurado para recibir una primera señal mediante el primer conector eléctrico y el tercer conector eléctrico y emplean la primera señal para la determinación de un primer analito (tal como glucosa) en una muestra de fluido corporal (por ejemplo, una muestra de sangre completa) aplicada a la tira reactiva de multi-analito de cámara doble. Además, el módulo de procesamiento de señales también está configurado para recibir una segunda señal mediante el segundo conector eléctrico y cuarto conector eléctrico y emplean la segunda señal para la determinación de un segundo analito (por ejemplo, un analito de cetona) en la muestra de fluido corporal aplicada a la tira reactiva de multi-analito de cámara doble. Además, el tercer conector eléctrico está configurado para poner en contacto la primera contra-almohadilla de contacto/almohadilla de contacto de referencia de una manera opuesta con respecto al contacto del cuarto conector eléctrico y la segunda contra-almohadilla de contacto/almohadilla de contacto de referencia.

La FIG. 4A es una representación simplificada de la tira reactiva de multi-analito de cámara doble 100 en uso con un controlador 200 según una realización de la presente invención. En la FIG. 4A, líneas discontinuas indican ciertas características escondidas de la vista en la perspectiva de la FIG. 4A. La FIG. 4B es una representación simplificada de la vista desde el extremo de la tira reactiva de multi-analito de cámara doble 100 y conectores eléctricos del controlador de controlador 200. El controlador 200 incluye un módulo receptor de la tira reactiva 202 y un módulo de procesamiento de señales 204 dentro de un alojamiento 206.

El módulo receptor de la tira reactiva 202 tiene un primer conector eléctrico 208 configurado para poner en contacto la primera almohadilla de contacto con el analito de la tira reactiva, un segundo conector eléctrico 210 configurado

para poner en contacto una segunda almohadilla de contacto con el analito de la tira reactiva, un tercer conector eléctrico 212 configurado para poner en contacto una primera contra-almohadilla de contacto/almohadilla de contacto de referencia de la tira reactiva y un cuarto conector eléctrico 214 configurado para poner en contacto una segunda contra-almohadilla de contacto/almohadilla de contacto de referencia de la tira reactiva.

El módulo de procesamiento de señales 204 está configurado para recibir una primera señal mediante el primer conector eléctrico 208 y el tercer conector eléctrico 212 y emplean la primera señal para la determinación de un primer analito en una muestra de fluido corporal aplicada a la tira reactiva de multi-analito de cámara doble. Además, el módulo de procesamiento de señales 204 también está configurado para recibir una segunda señal mediante el segundo conector eléctrico 210 y cuarto conector eléctrico 214 y emplean la segunda señal para la determinación de un segundo analito en la muestra de fluido corporal aplicada a la tira reactiva de multi-analito de cámara doble.

El controlador 200 está configurado de forma que el tercer conector eléctrico ponga en contacto la primera contra-almohadilla de contacto/almohadilla de contacto de referencia de la tira reactiva de un modo opuesto con respecto al contacto del cuarto conector eléctrico y la segunda contra-almohadilla de contacto/almohadilla de contacto de referencia. En otras palabras y como se representa en las FIG. 4A y 4B, el tercer contacto eléctrico hace contacto desde el lado inferior de la tira reactiva y el cuarto contacto eléctrico hace contacto desde el lado superior de la tira reactiva. Además, el primer conector eléctrico está configurado para poner en contacto la primera almohadilla de contacto con el analito de la tira reactiva de un modo opuesto con respecto al contacto del segundo conector eléctrico con la segunda almohadilla de contacto con el analito de la tira reactiva. Estas configuraciones de contacto opuestas proporcionan que el controlador sea de tamaño beneficiosamente pequeño mientras que todavía proporciona las conexiones eléctricas necesarias para la operación del controlador con una tira reactiva de multi-analito de cámara doble. Estas configuraciones también minimizan la complejidad mecánica del controlador mientras que proporcionan la conexión con la tira reactiva.

En la realización de las FIG. 4A y 4B, el módulo de procesamiento de señales 204 incluye, por ejemplo, un componente receptor de señales, un componente de medición de señales, un componente de procesador y un componente de memoria (no mostrada cada una en las FIG. 4A y 4B). El controlador 200 puede medir, por ejemplo, resistencia eléctrica, continuidad eléctrica u otra característica eléctrica entre un primer electrodo de trabajo y una primera capa de contraelectrodo/electrodo de referencia y entre un segundo electrodo de trabajo y una segunda capa de contraelectrodo/electrodo de referencia. Un experto en la materia apreciará que el controlador 200 también puede emplear una variedad de sensores y circuitos que no están representados en la FIG. 4A simplificada durante la determinación de un primer analito y un segundo analito.

La operación satisfactoria de una tira reactiva de multi-analito de cámara doble según una realización de la presente invención se verificó del siguiente modo. La tira reactiva de multi-analito de cámara doble se fabricó a partir de los siguientes materiales:

Primera y segunda capas aislantes y contra-capas aislante/capa aislante de referencia - Película de poliéster con un espesor de ~178 µm (comercialmente disponible bajo el nombre comercial Melinex 329 de Dupont Teijin Films, Hopewell, Virginia, EE.UU.);

Primera y segunda capas conductoras - Paladio

Primera y segunda contra-capas/capa de referencia - Oro

Primera y segunda capas de separación estructuradas - Aproximadamente 95 µm de espesor total (que consiste en una capa de PET de aproximadamente 50 µm de espesor que está recubierta sobre ambas superficies principales con un adhesivo activado por calor termoplástico de aprox. 22,5 µm de espesor)

Primera capa de reactivos para el analito (para la determinación de glucosa):

Tampón Tris 100 mM, pH 7,4;

% en peso/volumen de hidroxietilcelulosa;

10 % en peso/volumen de hexacianoferrato de potasio (III);

1 % en peso/volumen de glucosa oxidasa.

Segunda capa de reactivos para el analito (para la determinación de cetona)

Tampón Tris 100 mM, pH 7,4;

% en peso/volumen de hidroxietilcelulosa;

10 % en peso/volumen de hexacianoferrato de potasio (III);

1 % en peso/volumen de hidroxibutirato deshidrogenasa

1 % en peso/volumen de diaforasa.

Se fabricó una tira reactiva de multi-analito de cámara doble usando laminación térmica convencional y aplicación de capas de reactivos y técnicas de secado. La tira reactiva resultante se probó en un bipotenciostato convencional. Los electrodos de referencia y contraelectrodos del bipotenciostato se conectaron a la primera y segunda contra-almohadilla de contacto/almohadilla de contacto de referencia de la tira reactiva. Los electrodos de trabajo del bipotenciostato se conectaron a la primera y segunda almohadillas de contacto con el analito de la tira reactiva. Las

conexiones se hicieron de un modo eléctricamente equivalente a las representadas en la FIG. 4A.

Se aplicó una disolución patrón de glucosa y cetona a la tira reactiva de multi-analito de cámara doble. Tras una secuencia de acondicionamiento previo de 3 segundos (equivalente a un circuito abierto que se aplica a la tira reactiva durante 3 segundos), se aplicó un potencial de 0,4 V a la tira reactiva durante siete segundos. La FIG. 5 muestra la salida de corriente para la tira reactiva de multi-analito de cámara doble durante la duración del potencial aplicado de 0,4 V. La FIG. 6 indica que se genera una corriente suficientemente estable para la muestra de disolución de control que se ha entrado en tanto la primera como la segunda cámaras receptoras de muestra de la tira reactiva, que indica que la tira reactiva puede emplearse satisfactoriamente para la detección de tanto glucosa como de cetona y que no hubo contaminación cruzada evidente en ninguna determinación.

La FIG. 6 es un diagrama de flujo que representa etapas en un procedimiento 300 para determinar múltiples analitos (por ejemplo, el analito glucosa y el analito de cetona 3-hidroxibutirato) en una única muestra de fluido corporal (tal como una muestra de sangre completa) aplicada a una tira reactiva de multi-analito de cámara doble según una realización de la presente invención.

En la etapa 310 del procedimiento 300, una tira reactiva de multi-analito de cámara doble se inserta en un controlador. La inserción de la tira reactiva en el medidor es de forma que (i) un primer conector eléctrico del controlador se pone en contacto con una primera almohadilla de contacto con el analito de un primer electrodo de trabajo de la tira reactiva; (ii) un segundo conector eléctrico del controlador se pone en contacto con una segunda almohadilla de contacto con el analito de un segundo electrodo de trabajo de la tira reactiva; (iii) un tercer conector eléctrico del controlador se pone en contacto con una primera almohadilla de contacto del contraelectrodo/electrodo de referencia de la tira reactiva; y (iv) un cuarto conector eléctrico del controlador se pone en contacto con una segunda almohadilla de contacto del contraelectrodo/electrodo de referencia de la tira reactiva.

El procedimiento también incluye determinar al menos un primer analito y un segundo analito en una única muestra de fluido corporal aplicada a la tira reactiva usando un módulo de procesamiento de señales del controlador (véase la etapa 320 de la FIG. 5), habiendo entrado la única muestra de fluido corporal en una primera cámara receptora de muestra y una segunda cámara receptora de muestra de la tira reactiva de multi-analito de cámara doble tras la aplicación de la muestra de fluido corporal a la misma.

Durante la etapa de determinación, el módulo de procesamiento de señales recibe una primera señal mediante el primer conector eléctrico y el tercer conector eléctrico y emplea la primera señal para la determinación del primer analito. Durante la etapa de determinación, el módulo de procesamiento de señales también recibe una segunda señal mediante el segundo conector eléctrico y el cuarto conector eléctrico y emplea la segunda señal para la determinación del segundo analito. En el procedimiento 300, la primera capa de contraelectrodo/electrodo de referencia está configurada en una relación opuesta con el primer electrodo de trabajo; y la segunda capa de contraelectrodo/electrodo de referencia está configurada en una relación opuesta con el segundo electrodo de trabajo.

Una vez informado de la presente divulgación, un experto en la materia reconocerá que el procedimiento 300 puede modificarse fácilmente para incorporar cualquiera de las técnicas, beneficios y características de las tiras reactivas de multi-analito de cámara doble según realizaciones de la presente invención y descritas en el presente documento, además de aquellas de controladores según realizaciones de la presente invención descritas en el presente documento. Además, la muestra de fluido corporal puede aplicarse a la tira reactiva de multi-analito de cámara doble tanto antes de la etapa de inserción como después de la etapa de inserción.

REIVINDICACIONES

1. Una tira reactiva de multi-analito de cámara doble (100) que comprende:

- 5 una primera capa aislante (102);
una primera capa eléctricamente conductora (104) dispuesta sobre la primera capa aislante (102), incluyendo la capa eléctricamente conductora (104) un primer electrodo de trabajo (130) con una primera almohadilla de contacto con el analito (132);
una primera capa de separación estructurada (108) posicionada sobre la capa eléctricamente conductora (104),
10 definiendo la capa de separación estructurada (108) una primera cámara receptora de muestra (134) en su interior que recubre el primer electrodo de trabajo (130), teniendo la primera cámara receptora de muestra (134) una primera abertura del extremo (134a) y una segunda abertura del extremo (134b);
una primera capa de contraelectrodo/electrodo de referencia (110) que recubre y expuesta a la primera cámara receptora de muestra (134), la primera capa de contraelectrodo/electrodo de referencia (110) configurada en una relación opuesta con el primer electrodo de trabajo (130) y que tiene una primera contra-almohadilla de contacto/almohadilla de contacto de referencia (136);
15 una contra-capas aislante/capa aislante de referencia (112) dispuesta sobre la primera capa de contraelectrodo/electrodo de referencia (110),
una segunda capa de contraelectrodo/electrodo de referencia (114) dispuesta sobre la contra-capas aislante/capa aislante de referencia (112) teniendo la segunda capa de contraelectrodo/electrodo de referencia (114) una segunda contra-almohadilla de contacto/almohadilla de contacto de referencia (138),
20 una segunda capa de separación estructurada (116) posicionada sobre la segunda capa de contraelectrodo/electrodo de referencia (114), definiendo la segunda capa de separación estructurada (116) una segunda cámara receptora de muestra (140) en su interior con una primera abertura del extremo (140a) y una segunda abertura del extremo (140b);
25 una segunda capa eléctricamente conductora (120) dispuesta sobre la segunda capa de separación estructurada (116), incluyendo la segunda capa eléctricamente conductora (120) un segundo electrodo de trabajo (142) con una segunda almohadilla de contacto con el analito (144);
una segunda capa aislante (122) dispuesta sobre la segunda capa eléctricamente conductora (120);
30 una primera capa de reactivos para el analito (106) dispuesta sobre al menos una porción del primer electrodo de trabajo (130) dentro de la primera cámara receptora de muestra (134); y
una segunda capa de reactivos para el analito (118) dispuesta sobre al menos una porción del segundo electrodo de trabajo (142) dentro de la segunda cámara receptora de muestra (140);
35 en la que la segunda cámara receptora de muestra (140) recubre el segundo electrodo de trabajo (142),
en la que la segunda capa de contraelectrodo/electrodo de referencia (114) está expuesta a la segunda cámara receptora de muestra (140) y está configurada en una relación opuesta con el segundo electrodo de trabajo (142), y
en la que la primera (134a, 140a) y segunda (134b, 140b) aberturas en cada una de la primera (134) y segunda (140) cámaras receptoras de muestra están localizadas sobre bordes laterales opuestos de la tira reactiva (100).

2. La tira reactiva de multi-analito de cámara doble (100) de la reivindicación 1, en la que la tira reactiva de multi-analito de cámara doble (100) tiene un eje longitudinal, y los bordes laterales opuestos de la tira reactiva de multi-analito de cámara doble comprenden un borde lateral izquierdo y un borde lateral derecho, y
45 en la que la primera abertura del extremo (134a) de la primera cámara receptora de muestra (134) y la primera abertura del extremo (140a) de la segunda cámara receptora de muestra (140) están sobre el borde lateral derecho, y
en la que la segunda abertura del extremo (134b) de la primera cámara receptora de muestra (134) y la segunda abertura del extremo (140b) de la segunda cámara receptora de muestra (140) están sobre el borde lateral izquierdo.

3. La tira reactiva de multi-analito de cámara doble (100) de la reivindicación 1, en la que la primera abertura del extremo (134a) de la primera cámara receptora de muestra (134) y la primera abertura del extremo (140a) de la segunda cámara receptora de muestra (140) están alineadas sobre el borde lateral derecho, y
50 en la que la segunda abertura del extremo (134b) de la primera cámara receptora de muestra (134) y la segunda abertura del extremo (140b) de la segunda cámara receptora de muestra (140) están alineadas sobre el borde lateral izquierdo.

4. La tira reactiva de multi-analito de cámara doble (100) de la reivindicación 1, en la que la tira reactiva de multi-analito de cámara doble (100) tiene un lado inferior y un lado superior y
60 en la que la primera contra-almohadilla de contacto/almohadilla de contacto de referencia (136) está expuesta sobre el lado inferior, y
en la que la segunda contra-almohadilla de contacto/almohadilla de contacto de referencia (138) está expuesta sobre el lado superior.

5. La tira reactiva de multi-analito de cámara doble (100) de la reivindicación 4,
65 en la que la primera almohadilla de contacto con el analito (132) está expuesta sobre el lado superior, y

en la que la segunda almohadilla de contacto con el analito (144) está expuesta sobre el lado inferior.

6. La tira reactiva de multi-analito de cámara doble (100) de la reivindicación 1, en la que la muestra de fluido corporal es una muestra de sangre completa.

7. La tira reactiva de multi-analito de cámara doble (100) de la reivindicación 1, en la que la primera capa de reactivos para el analito (106) no es idéntica en comparación con la segunda capa de reactivos para el analito (118).

8. La tira reactiva de multi-analito de cámara doble (100) de la reivindicación 1, en la que la primera capa de reactivos para el analito (106) es tanto una capa de reactivos para el analito glucosa como una capa de reactivos para el analito cetona, por ejemplo, en la que la cetona es 3-hidroxibutirato.

9. Un procedimiento de determinación de múltiples analitos en una única muestra de fluido corporal, comprendiendo el procedimiento:

insertar la tira reactiva de multi-analito de cámara doble (100) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en un controlador (200) de forma que:

un primer conector eléctrico (208) del controlador (200) se pone en contacto con una primera almohadilla de contacto con el analito (132) de un primer electrodo de trabajo (130) de la tira reactiva de multi-analito de cámara doble (100);

un segundo conector eléctrico (210) del controlador (200) se pone en contacto con una segunda almohadilla de contacto con el analito (144) de un segundo electrodo de trabajo (142) de la tira reactiva de multi-analito de cámara doble (100);

un tercer conector eléctrico (212) del controlador (200) se pone en contacto con una primera almohadilla de contacto del contraelectrodo/electrodo de referencia (136) de la tira reactiva de multi-analito de cámara doble (100); y

un cuarto conector eléctrico (214) del controlador (200) se pone en contacto con una segunda almohadilla de contacto del contraelectrodo/electrodo de referencia (138) de la tira reactiva de multi-analito de cámara doble (100);

determinar un primer analito y un segundo analito en una única muestra de fluido corporal aplicada a cualquier borde lateral de la tira reactiva de multi-analito de cámara doble (100) usando un módulo de procesamiento de señales (204) del controlador (200), habiendo entrado la única muestra de fluido corporal en una primera cámara receptora de muestra (134) y una segunda cámara receptora de muestra (140) de la tira reactiva de multi-analito de cámara doble (100) tras la aplicación de la muestra de fluido corporal,

en el que, durante la etapa de determinación, el módulo de procesamiento de señales (204) recibe una primera señal mediante el primer conector eléctrico (208) y el tercer conector eléctrico (212) y emplea la primera señal para la determinación del primer analito; y

en el que, durante la etapa de determinación, el módulo de procesamiento de señales (204) recibe una segunda señal mediante el segundo conector eléctrico (210) y el cuarto conector eléctrico (214) y emplea la segunda señal para la determinación del segundo analito; y

en el que la primera capa de contraelectrodo/electrodo de referencia (110) está configurada en una relación opuesta con el primer electrodo de trabajo (130); y

en el que la segunda capa de contraelectrodo/electrodo de referencia (112) está configurada en una relación opuesta con el segundo electrodo de trabajo (142).

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el primer analito no es idéntico en comparación con el segundo analito.

11. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que la etapa de determinación incluye la unidad de procesamiento de señales (204) que recibe la primera señal y la segunda señal de una manera secuencial.

12. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que la etapa de determinación incluye la unidad de procesamiento de señales (204) que recibe la primera señal y la segunda señal simultáneamente.

13. El procedimiento de la reivindicación 9, en la que la muestra de fluido corporal se aplica a la tira reactiva de multi-analito de cámara doble (100) antes de la etapa de inserción.

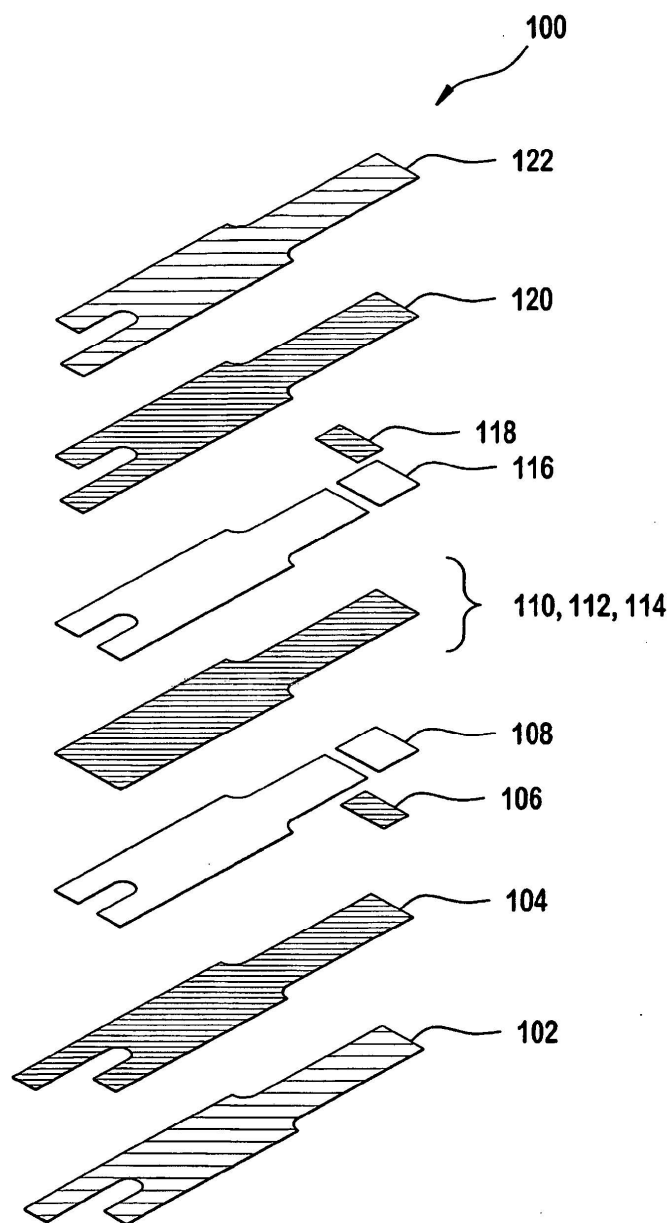


FIG. 1

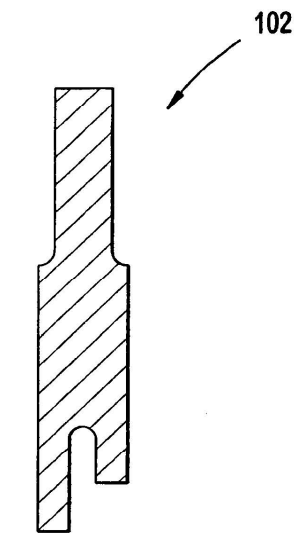


FIG. 2A

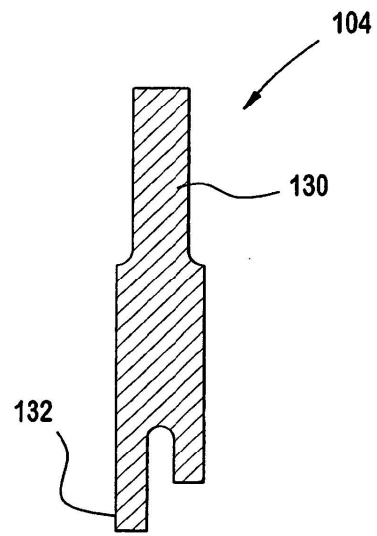


FIG. 2B

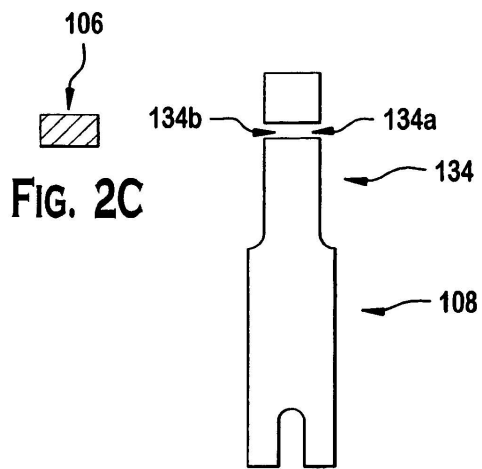


FIG. 2C

FIG. 2D

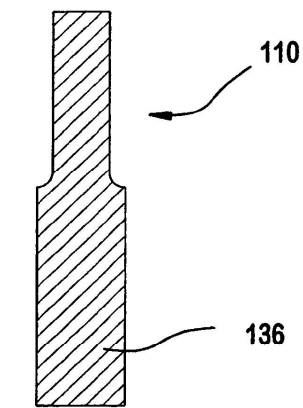


FIG. 2E

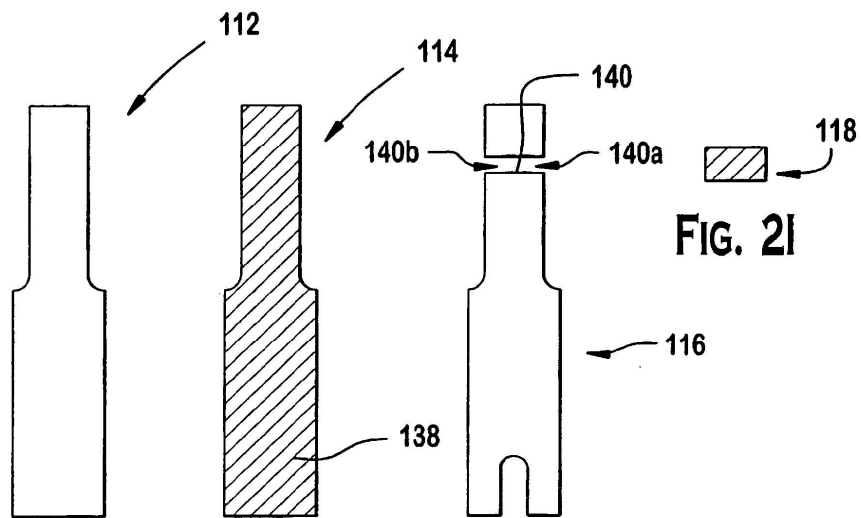


FIG. 2F

FIG. 2G

FIG. 2H

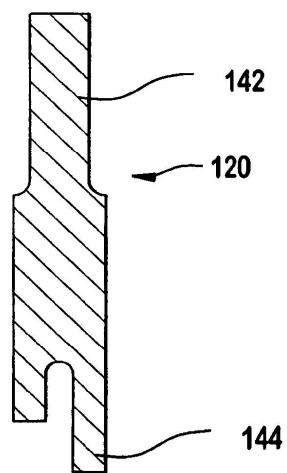


FIG. 2J

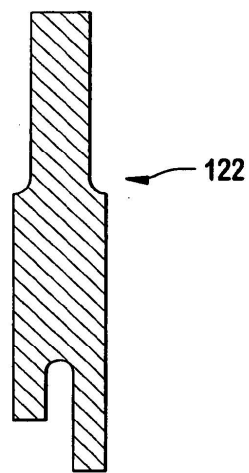


FIG. 2K

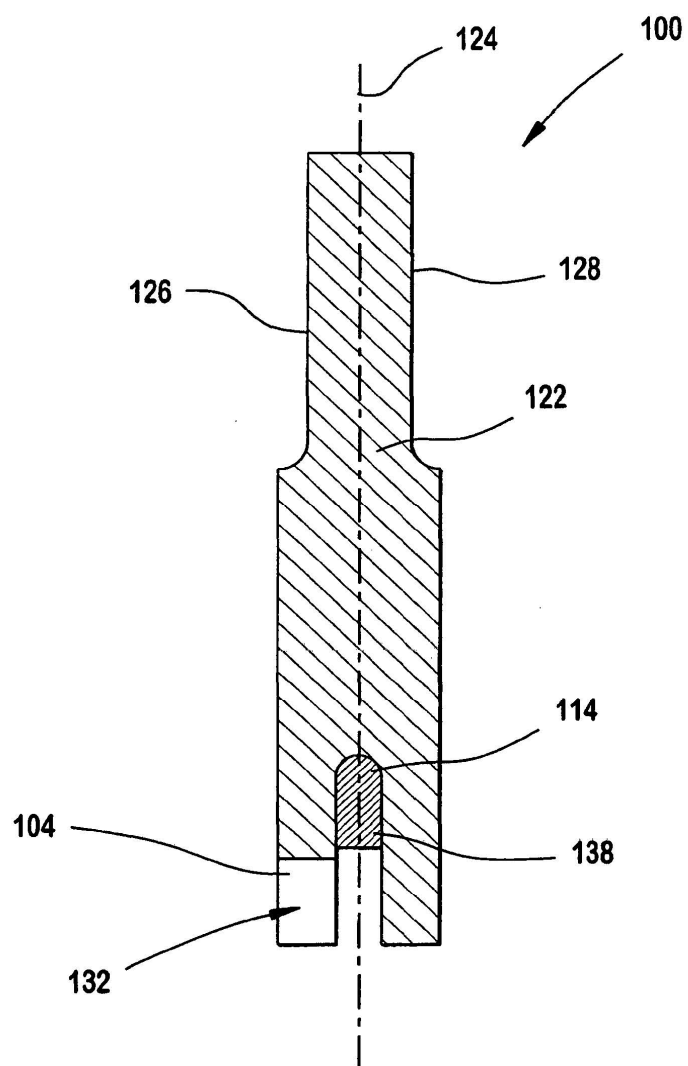
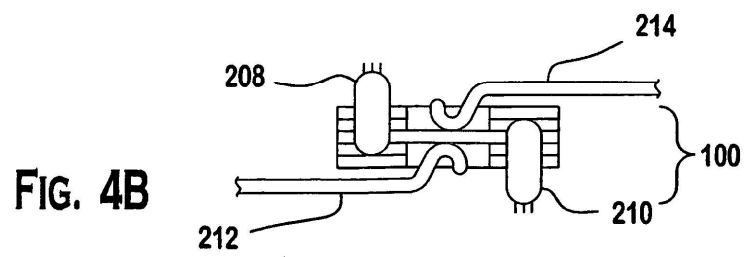
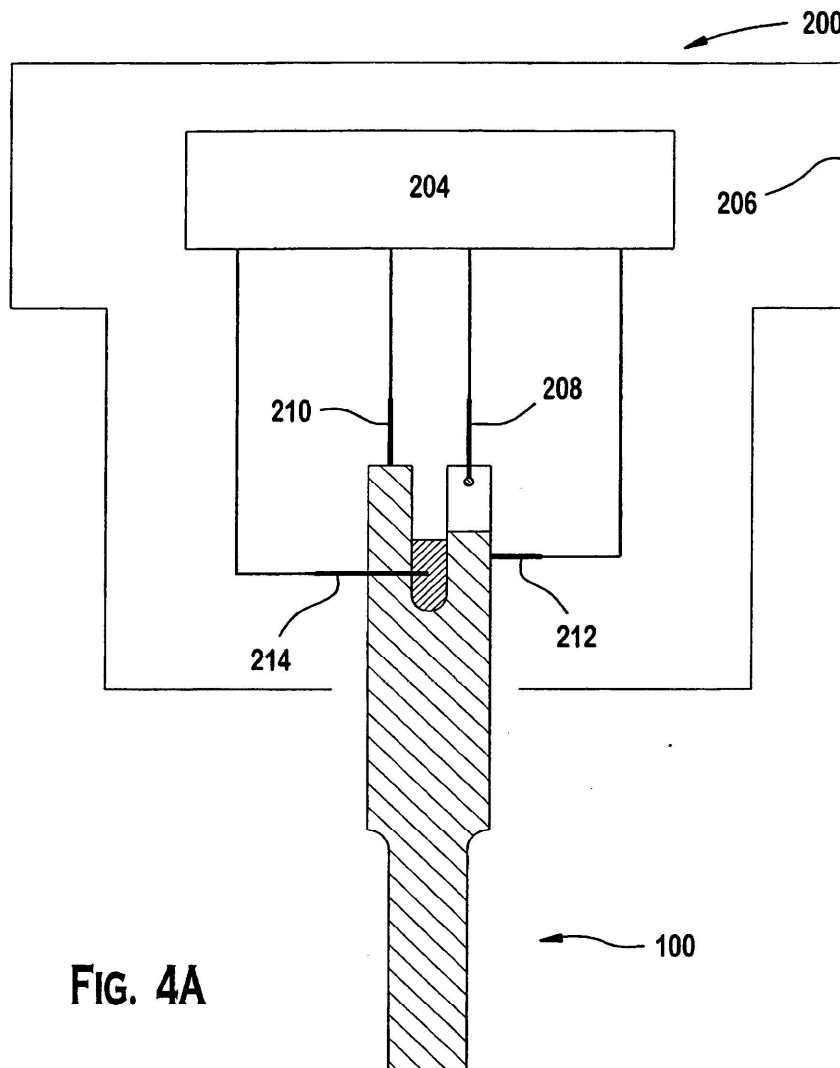


FIG. 3



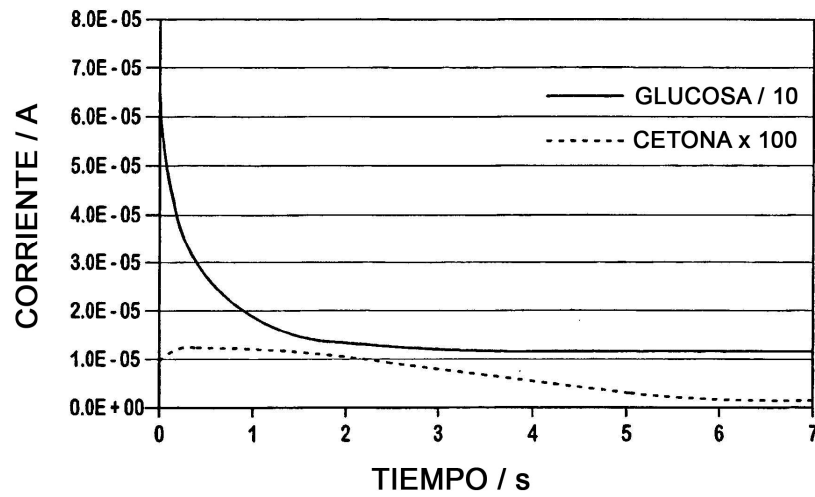


FIG. 5

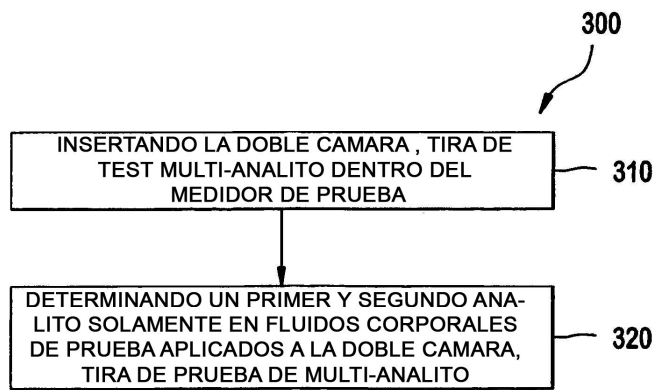


FIG. 6