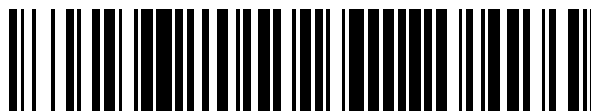


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 577**

51 Int. Cl.:

G01N 33/49 (2006.01)

G01N 33/487 (2006.01)

G01N 27/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2011 E 13171920 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015 EP 2647992**

54 Título: **Tira de ensayo analítica con un electrodo que tiene áreas electroquímicamente activas e inertes de un tamaño y distribución predeterminados**

30 Prioridad:

19.05.2010 US 783437

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

05.02.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**REDPATH, CRAIG;
RODGERS, JAMIE IAIN;
WHITEHEAD, NEIL y
MACFIE, GAVIN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 558 577 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 de ensayo analítica con un electrodo que tiene áreas electroquímicamente activas e inertes de un tamaño y distribución predeterminados

Descripción

5

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere, en general, a dispositivos médicos y, en particular, a tiras de ensayo analíticas, medidores asociados y métodos relacionados.

Descripción de la técnica relacionada

15 La determinación (por ejemplo, detección y/o medición de concentración) de un analito en una muestra de fluido corporal es de particular interés en el campo médico. Por ejemplo, puede ser deseable determinar la glucosa, cetonas, colesterol, acetaminofeno y/o concentraciones de HbA1c en una muestra de un fluido corporal tal como orina, sangre o fluido intersticial. Tales determinaciones pueden conseguirse usando tiras de ensayo analítico, basándose en, por ejemplo, técnicas visuales, fotométricas o electroquímicas. Tiras de ensayo analíticas con base electroquímica convencionales se describen en, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos 5.708.247, y 6.284.125.

20 Más tiras de ensayo electroquímicas y métodos para usarlas se desvelan en WO 2005/045414, WO 2004/113910, US 2007/0227907, US 6241862, US 2009/0310743, US 2006/0144704 y US 2004/0031682.

25 La publicación "Votametría en electrodos espacialmente heterogéneos" de Trevor J. Davies eta al. J. Solid State Electrochem. (2005) 9, p. 797-808, describe electrodos parcialmente bloqueados, donde los discos inertes están dispuestos en una disposición regular cúbica o hexagonal.

Breve descripción de los dibujos

30 Los dibujos acompañantes ilustran las realizaciones preferentes en el presente y, y, junto con la descripción general dada anteriormente y la descripción detallada dada a continuación, sirven para explicar características de la invención, donde:

35 La FIG. 1 es una vista simplificada en despiece de una tira de ensayo analítica con base electroquímica de acuerdo con una realización de la presente invención con líneas discontinuas que indican la alineación de varios elementos de la tira de ensayo analítica con base electroquímica; y

40 La FIG. 2 es una vista superior simplificada de la tira de ensayo analítica con base electroquímica de la FIG. 1;

45 La FIG. 3 es una representación simplificada de una disposición regular en red cuadrada de áreas electroquímicamente activas y áreas electroquímicamente inertes de un electrodo como se puede emplear en realizaciones de la presente invención;

50 La FIG. 4 es una representación simplificada de otra disposición regular en red cuadrada de áreas electroquímicamente activas y áreas electroquímicamente inertes de un electrodo como se puede emplear en realizaciones de la presente invención;

55 La FIG. 5 es una representación simplificada de un medidor asociado para su uso en combinación con tiras de ensayo analíticas con base electroquímica de acuerdo con realizaciones de la presente invención;

La FIG. 6 es un diagrama de bloques esquemático en vista superior que ilustra una capa conductora estampada de una tira de ensayo analítica con base electroquímica de acuerdo con la presente invención conectada al medidor asociado de la FIG. 5;

60 La FIG. 7 es un gráfico que representa un ejemplo de la dependencia de la corriente de pico en el grosor de capa de difusión para la reducción de cloruro de hexamina de rutenio en 1M KCl en electrodos de carbono serigrafados no tratados (esto es, sin plasma) y tratados con plasma en comparación con corriente de pico teóricamente predicha;

65 La FIG. 8 es un gráfico que representa un ejemplo de la dependencia de la separación de picos en el grosor de capa de difusión para la reducción de cloruro de hexamina de rutenio en 1 M KCl en electrodos de carbono serigrafados no tratados (esto es, sin plasma) y tratados con plasma;

La FIG. 9 es un gráfico que representa los resultados experimentales de un análisis voltamétrico de tamaño de un carbono serigrafiado, un electrodo de oro simulado y un electrodo de oro con una red regular de 128 micrones de de áreas electroquímicamente activas y áreas electroquímicamente inertes creados a través de la ablación láser de un electrodo de oro depositado; y

FIG. 10 es un diagrama de flujo que representa fases en un método para determinar un analito en una muestra de fluido corporal de acuerdo con una realización de la presente invención.

Descripción detallada de realizaciones ilustrativas

La siguiente descripción detallada debería leerse con referencia a los dibujos, en los que los elementos similares en diferentes dibujos están numerados de forma idéntica. Los dibujos, que no están necesariamente a escala, representan realizaciones ejemplares con fines explicativos solamente y no pretenden limitar el alcance de la invención. La descripción detallada ilustra a modo de ejemplo, y no a modo de limitación, los principios de la invención. Esta descripción permitirá claramente a un experto en la materia realizar y usar la invención, y describe varias realizaciones, adaptaciones, variaciones, alternativas y usos de la invención, incluyendo lo que se cree actualmente que es el mejor modo de llevar a cabo la invención.

Como se usa en este documento, los términos "sobre" o "aproximadamente" para cualquier valor o intervalo numérico indican una tolerancia dimensional adecuada que permite que la parte o el conjunto de componentes funcionen para el fin que se describe en este documento.

En general, una tira de ensayo analítica con base electroquímica para la determinación de un analito (por ejemplo, glucosa) en una muestra de fluido corporal (tal como una muestra de sangre total) de acuerdo con realizaciones de la presente invención se define en la reivindicación 1.

Debería señalarse que una superficie de electrodo que incluye áreas electroquímicamente activas y electroquímicamente inertes es referido como un electrodo electroquímicamente heterogéneo. Los electrodos empleados en realizaciones de la presente invención son no evidentes y novedosos en que, por ejemplo, sus características electroquímicamente heterogéneas están predeterminados a través del tamaño y la distribución de las áreas electroquímicamente activas e inertes de tal manera que se obtiene una respuesta electroquímica predeterminada (por ejemplo, respuesta de corriente de pico, de corriente de separación, respuesta transitoria, respuesta transitoria temprana después de 500 milisegundos de la aplicación de un potencial para la tira de ensayo analítica con base electroquímica, y/o respuesta electroquímica interferente) durante su uso.

Las tiras de ensayo analíticas con base electroquímica acuerdo con la presente invención son beneficiosas en que, por ejemplo, el electrodo de la tira de ensayo puede estar "sintonizado" (es decir, modificado o ajustado en comparación con un electrodo donde el tamaño y la distribución de áreas electroquímicamente inertes y electroquímicamente activas no están predeterminados o controlados) para proporcionar respuestas electroquímicas predeterminadas deseables. Tal sintonización se consigue mediante la selección de un tamaño predeterminado apropiado y una distribución predeterminada de las áreas electroquímicamente activas y electroquímicamente inertes. Una vez valorada la presente divulgación, un experto en la técnica reconocerá que tal selección puede basarse en la experimentación de rutina y modelado (por ejemplo, el modelado matemático basado en resultados experimentales obtenidos a través de un rango de tamaños y distribuciones predeterminadas), el uso de técnicas de dimensionamiento voltamétrico como se describe aquí, o cualquier otra técnica adecuada conocida para un experto en la técnica.

Un ejemplo no limitativo de una tira de ensayo analítica con base electroquímica de acuerdo con la presente invención es una tira de ensayo analítica con base electroquímica con un electrodo de trabajo de oro que tiene un tamaño predeterminado y una distribución de áreas electroquímicamente activas y electroquímicamente inertes que proporciona una respuesta electroquímica esencialmente equivalente a un electrodo de trabajo de carbono convencional serigrafiado. Se prevé que tal tira de ensayo analítica con base electroquímica podría emplearse con una base establecida de medidores que emplean algoritmos de determinación del analito diseñados para las tiras de ensayo analíticas con electrodos de trabajo de carbono serigrafiados y, por tanto, no requeriría el gasto y el esfuerzo de un nuevo medidor. En otras palabras, las tiras de ensayo analíticas con base electroquímica de acuerdo con realizaciones de la presente invención pueden ser, si se desea, fácilmente compatibles con medidores establecidos. Además, se prevé el uso del oro para el electrodo de trabajo para proporcionar una mayor precisión y reproducibilidad debido a la inherente reproducibilidad de eficiencia electroquímica de electrodos de oro.

La FIG. 1 es una vista simplificada en despiece de una tira de ensayo analítica con base electroquímica 10 de acuerdo con una realización de la presente invención. La FIG. 2 es una vista superior simplificada de tira de ensayo analítica con base electroquímica 10. La FIG. 3 es una representación simplificada de una disposición regular en red cuadrada 30 de áreas electroquímicamente activas y áreas electroquímicamente inertes de un electrodo como se puede emplear en realizaciones de la presente invención. La FIG. 4 es una representación simplificada de otra disposición regular en red cuadrada de las áreas 40 de áreas electroquímicamente activas y electroquímicamente inertes de un electrodo como se puede emplear en realizaciones de la presente invención.

Haciendo referencia a las FIGs. 1 a 4, la tira de ensayo analítica con base electroquímica 10 de acuerdo con la presente invención incluye un sustrato eléctricamente aislante 12, una capa conductora estampada 14, una capa de aislamiento estampada 16, una capa de reactivo enzimático 18, una capa adhesiva estampada 20, una capa hidrofílica 22 y una capa superior 24.

La disposición y alineación del sustrato eléctricamente aislante 12, capa conductora estampada 14 (incluyendo el electrodo de referencia 14a, primer electrodo de trabajo 14b y segundo electrodo de trabajo 14b), capa de aislamiento estampada 16 (con ventana de exposición del electrodo 17 que se extiende a través del mismo), capa de reactivo enzimático 18, capa adhesiva estampada 20, capa hidrofílica 22 y capa superior 24 de la tira de ensayo analítica con base electroquímica 10 son tales que la cámara que recibe la muestra está formada dentro de la tira de ensayo analítica con base electroquímica 10.

En la realización de las FIGs. 1 y 2, la capa conductora estampada 14 incluye un electrodo contador 14a (también referido como un electrodo de referencia), un primer electrodo de trabajo 14b, y un segundo electrodo de trabajo 14c. Aunque la tira de ensayo analítica con base electroquímica 10 se representa incluyendo tres electrodos, las realizaciones de tiras de ensayo analíticas con base electroquímica, incluyendo realizaciones de la presente invención, pueden incluir cualquier número adecuado de electrodos.

El electrodo contador 14a, el primer electrodo de trabajo 14b y el segundo electrodo de trabajo 14c pueden estar formado de cualquier material adecuado incluyendo, por ejemplo, oro, paladio, platino, indio, aleaciones de titanio-paladio y materiales con base de carbono eléctricamente conductores. La formación de electrodos de metal (por ejemplo electrodos de oro) mediante métodos convencionales típicamente da como resultado un electrodo de metal con un área de superficie lisa, uniforme y esencialmente electroquímicamente activa por completo. Sin embargo, en realizaciones de la presente invención que incluyen una tira de ensayo analítica con base electroquímica 10, al menos uno de los electrodos (por ejemplo, el primero y segundo electrodo de trabajo 14b y 14c) tiene áreas electroquímicamente inertes 26 y áreas electroquímicamente activas 28 (véase la FIG. 2 en particular donde las áreas electroquímicamente inertes están representadas, por simplicidad, como cuadrados abiertos y la(s) área(s) electroquímicamente activa(s) como líneas sólidas). Además, las áreas electroquímicamente inertes y las áreas electroquímicamente activas tienen un tamaño predeterminado y una distribución predeterminada de tal manera que la respuesta electroquímica del electrodo durante el uso de la tira de ensayo analítica con base electroquímica es esencialmente equivalente a una respuesta electroquímica predeterminada. Los detalles de dichas áreas electroquímicamente activas y electroquímicamente inertes se describen con más detalle a continuación con respecto a las FIGs. 3 y 4.

Tales áreas electroquímicamente inerte y electroquímicamente activas se pueden configurar como una disposición regular, incluyendo, por ejemplo, una disposición regular en red cuadrada, disposición regular rectangular, disposición regular triangular, disposición regular de áreas circulares electroquímicamente inertes, o disposición regular de polígonos. Ejemplos de disposiciones regulares en red cuadrada se representan en las FIGs. 3 y 4. La disposición regular en red cuadrada de la FIG. 3 incluye cuarenta y cinco (45) área electroquímicamente inertes 32 y un área electroquímicamente activa eléctricamente continua 34. Las áreas electroquímicamente inertes 32 están configuradas como cuadrados eléctricamente aislados de 128 μm por cada lado (dimensión A en la FIG. 3). El área electroquímicamente activa 34 está configurada como una red con una anchura de 10 μm (dimensión B en la FIG. 3). El área electroquímicamente activa 34 está separada de cada una de las cuarenta y cinco áreas electroquímicamente inertes por las regiones fronterizas no conductoras 36 creadas, por ejemplo, mediante ablación láser de una capa de oro depositada. Por lo tanto, en la realización de la FIG. 3, hay cuarenta y cinco (45) regiones fronterizas no conductoras 36. El área electroquímicamente activa 34 es aproximadamente el 6,3% del área geométrica total de la disposición regular en red cuadrada 30.

La disposición regular en red cuadrada 40 de la FIG. 4 incluye doscientos cuarenta (240) áreas electroquímicamente inertes 42 y un área electroquímicamente activa eléctricamente continua 44. Las áreas electroquímicamente inertes 42 están configuradas como cuadrados eléctricamente aislados de 48 μm por cada lado (dimensión C en la FIG. 4). El área electroquímicamente activa 44 está configurada como una red con una anchura de 10 μm (dimensión D en la FIG. 4). El área electroquímicamente activa 44 está separada de cada una de las doscientos cuarenta áreas electroquímicamente inertes por las regiones fronterizas no conductoras 46 creadas, por ejemplo, mediante ablación láser de una capa de oro depositada. Por lo tanto, en la realización de la FIG. 3, hay doscientos cuarenta (240) regiones fronterizas no conductoras 46. El área electroquímicamente activa 44 es aproximadamente el 17,5% del área geométrica total de la disposición regular en red cuadrada 40.

El tamaño predeterminado y distribución predeterminada de las áreas electroquímicamente activas y electroquímicamente inertes dependerá de la respuesta electroquímica predeterminada deseada, ya sea la respuesta electroquímica una corriente de pico, una separación de pico, respuesta transitoria, respuesta transitoria temprana, respuesta interferente, respuesta de ruido o combinación de las mismas. Una anchura típica, aunque no limitativa, de la al menos un área electroquímicamente activa está en el rango de 3 μm a 50 μm , mientras que una anchura típica, aunque no limitativa, de las áreas electroquímicamente inertes está en el rango de 20 μm a 200 μm .

Las disposiciones regulares de áreas químicamente inertes pueden formarse, por ejemplo, por el bloqueo físico de la superficie de un electrodo o físicamente aislando eléctricamente las áreas de una manera física. Tal aislamiento físico se puede lograr, por ejemplo, usando técnicas convencionales de ablación láser que son conocidas para un experto en la técnica. El bloqueo físico de la superficie puede lograrse, por ejemplo, mediante deposición estampada de un material eléctricamente aislante que es insoluble durante el uso de la tira de ensayo analítica con base electroquímica. Tal deposición estampada puede emplear cualquier técnica adecuada incluyendo, por ejemplo, una técnica de impresión por chorro de tinta.

El sustrato eléctricamente aislante 12 puede ser cualquier sustrato adecuado eléctricamente aislante conocido para un experto en la técnica, incluyendo, por ejemplo, un sustrato de nailon, un sustrato de policarbonato, un sustrato de poliimida, un sustrato de cloruro de polivinilo, un sustrato de polietileno, un sustrato de polipropileno, un sustrato de poliéster glicolado (PETG), o un sustrato de poliéster. El sustrato eléctricamente aislante puede tener cualquier dimensión adecuada incluyendo, por ejemplo, una dimensión de anchura de aproximadamente 5 mm, una dimensión de longitud de aproximadamente 27 mm y una dimensión de grosor de aproximadamente 0,5 mm.

El sustrato eléctricamente aislante 12 proporciona una estructura a la tira para facilitar la manipulación y también sirve como una base para la aplicación (por ejemplo, impresión o deposición) de las capas posteriores (por ejemplo, una capa conductora estampada). Debería señalarse que las capas conductoras estampadas empleadas en tiras de ensayo analíticas de acuerdo con realizaciones de la presente invención puede tomar cualquier forma adecuada y estar formadas de cualquier material adecuado, incluyendo, por ejemplo, materiales metálicos y materiales conductores de carbono.

La capa de aislamiento estampada 16 puede formarse, por ejemplo, a partir de una tinta aislante imprimible en pantalla. Dicha tinta aislante imprimible en pantalla está disponible en el mercado en Ercon de Wareham, Massachusetts, Estados Unidos, bajo el nombre de "Insulayer."

La capa adhesivo estampada 20 puede formarse, por ejemplo, a partir de un adhesivo sensible a la presión imprimible en pantalla disponible en el mercado en Apollo Adhesives, Tamworth, Staffordshire, Reino Unido. En la realización de las FIGs. 1-4, la capa adhesiva estampada 20 define las paredes exteriores de la cámara que recibe la muestra 26.

La capa hidrofílica 22 puede ser, por ejemplo, una película clara con propiedades hidrofílicas que promueven la humectación y el llenado de la tira de ensayo analítica con base electroquímica 10 por una muestra de fluido (por ejemplo, una muestra de sangre total). Tales películas claras están disponibles en el mercado, por ejemplo, en 3M de Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos.

La capa de reactivo enzimático 18 puede incluir cualquier reactivo enzimático adecuado, con la selección de reactivos enzimáticos que sean dependientes del analito a determinar. Por ejemplo, si la glucosa se va a determinar en una muestra de sangre, la capa de reactivo enzimático 18 puede incluir oxidasa o glucosa deshidrogenasa junto con otros componentes necesarios para la operación funcional. La capa de reactivo enzimático 18 puede incluir, por ejemplo, glucosa oxidasa, citrato de tri-sodio, ácido cítrico, alcohol polivinílico, acetato de celulosa hidroxilo, ferricianuro de potasio, antiespumante, Cabosil, PVPVA y agua. Más detalles con respecto a las capas de reactivo enzimático y tiras de ensayo analítica con base electroquímica en general están en la patente de Estados Unidos N° 6.241.862.

Los detalles relacionados con el uso de electrodos y capas de reactivo enzimático para la determinación de las concentraciones de analitos en una muestra de fluido corporal, aunque sin áreas electroquímicamente activas y electroquímicamente inertes de tamaño predeterminado y distribución predeterminada, están en la patente de Estados Unidos N° 6.733.655.

La capa superior 24 incluye una primera parte 24a (por ejemplo, una primera parte transparente o translúcida) y una segunda porción opaca 24b. La primera porción 24a y la segunda porción 24b opaca de la capa superior están configuradas y alineadas con el resto de la tira de ensayo analítica de tal manera que un usuario puede ver la cámara que recibe la muestra a través de la primera parte de la capa superior. La capa superior 24 puede ser, por ejemplo, una película clara, estando creada la segunda parte opaca 24b, por ejemplo, mediante la sobrepresión de la película clara con una tinta opaca y siendo la primera parte 24a simplemente una película clara sin sobrepresión. Una película clara adecuada está disponible en el mercado en Tape Specialities, Tring, Hertfordshire, Reino Unido.

La tira de ensayo analítica basada en electroquímica 10 puede fabricarse, por ejemplo, mediante formación alineada secuencial de capa conductora estampada 14, capa de aislamiento estampada 16 (con ventana de exposición del electrodo 17 que se extiende a través del mismo), capa de reactivo enzimático 18, capa adhesiva estampada 20, capa hidrofílica 22 y capa superior 24 sobre el sustrato eléctricamente aislante 12. Pueden usarse cualquier técnica adecuada conocida por un experto en la técnica para llevar a cabo tal formación alineada secuencial, incluyendo, por ejemplo, serigrafía, fotolitografía, fotograbado, deposición química de vapor, pulverización, técnicas de laminación de cinta de y combinaciones de las mismas.

5 Durante el uso de la tira de ensayo analítica con base electroquímica 10 para determinar una concentración de analito en una muestra de fluido (por ejemplo, concentración de glucosa en sangre en una muestra de sangre total), los electrodos 14a, 14b y 14c de la capa conductora estampada 14 se emplean, por ejemplo, con un medidor asociado para monitorizar una respuesta electroquímica de la tira de ensayo analítica con base electroquímica, por ejemplo una corriente inducida por una reacción electroquímica de interés. La magnitud de tal corriente puede después correlacionarse con la cantidad de analito presente en la muestra de fluido bajo investigación. Durante dicho uso, una muestra de fluido corporal se introduce en la cámara que recibe la muestra 25 de la tira de ensayo analítica con base electroquímica 10.

10 La FIG. 5 es una representación simplificada de un medidor 100 para su uso en combinación con tiras de ensayo analíticas con base electroquímica de acuerdo con realizaciones de la presente invención (también referido como un "medidor asociado"). La FIG. 6 es un diagrama de bloques esquemático en vista superior que ilustra una capa conductora estampada 14 de la tira de ensayo analítica con base electroquímica 10 conectada a un medidor asociado 100.

15 El medidor 100 incluye una pantalla 102, un armazón 104, una pluralidad de botones de la interfaz de usuario 106, una tecla de función opcional 107 y un conector de puerto de tira 108. El medidor 100 incluye además circuitos electrónicos dentro del armazón 104 tal como una memoria 110, un microprocesador 112, componentes electrónicos 114 y 116 para aplicar un voltaje de prueba, y también para medir una pluralidad de valores de corriente de prueba. La tira de ensayo analítica con base electroquímica 10 está configurada para la inserción operativa en el conector de puerto de tira 108.

20 La memoria 110 del medidor 100 incluye un algoritmo adecuado que determina un analito en base a la respuesta electroquímica de la tira de ensayo analítica con base electroquímica 10. El algoritmo, por lo tanto, acomoda la respuesta electroquímica de los electrodos dentro de tira de ensayo analítica con base electroquímica 10.

25 El medidor 100 también incluye un conector de electrodo de referencia 118, un conector del primer electrodo de trabajo 120 y un conector del segundo electrodo de trabajo 122. Los tres conectores anteriormente mencionados son parte del conector de puerto de tira 108. Cuando se realiza una prueba, una primera fuente de tensión de prueba 114 puede aplicar una pluralidad de tensiones de prueba V_i entre el primer electrodo de trabajo 14b y el electrodo de referencia 14a, donde i varía de 1 a n y más típicamente de 1 a 5. Como resultado de la pluralidad de tensiones de prueba V_i , el medidor 100 puede después medir una pluralidad de corrientes de prueba I_i . De una manera similar, la segunda fuente de tensión de prueba 116 puede aplicar una tensión de prueba V_E entre el segundo electrodo de trabajo 14c y el electrodo de referencia 14a. Como resultado de la tensión de prueba V_E , el medidor 100 puede después medir una prueba de corriente I_E . Las tensiones de prueba V_i y V_E puede aplicarse al primer y segundo electrodo de trabajo, respectivamente, secuencialmente o simultáneamente. Aquellos expertos en la técnica reconocerán que el electrodo de trabajo al que se aplican V_i y V_E puede cambiarse, es decir, que V_i puede aplicarse al segundo electrodo de trabajo y V_E puede aplicarse al primer electrodo de trabajo.

30 Como se ha mencionado anteriormente, la selección del tamaño predeterminado y distribución predeterminada para las áreas electroquímicamente inertes y al menos un área electroquímicamente activa del (de los) electrodo (s) empleado(s) en tiras de ensayo analíticas con base electroquímica de acuerdo con la presente invención pueden basarse en el uso de dimensionamiento voltamétrico para estimar el bloqueo de la superficie (es decir, el tamaño de las áreas electroquímicamente inertes).

35 Se ha determinado que las características de difusión de electrodos heterogéneos, y como consecuencia, la respuesta actual obtenida durante una medición electroquímica, se determinan en gran medida por el tamaño y la distribución de las áreas electroquímicamente inertes. Hay esencialmente cinco supuestos de interés con respecto al empleo de dimensionamiento voltamétrico: (1) un electrodo completamente desbloqueado en el que un experto en la técnica puede predecir la respuesta electroquímica teóricamente (por ejemplo, con la ecuación Randles Sevcik); (2) área(s) electroquímicamente activa(s) relativamente grande(s) con efectos secundarios insignificantes y difusión lineal; (3) áreas electroquímicamente activas de dimensiones relativamente pequeñas (como una anchura relativamente pequeña) con efectos secundarios dominantes y difusión no-lineal/radial; (4) área(s) electroquímicamente activa(s) de dimensiones relativamente pequeñas con efectos secundarios dominantes y difusión no- lineal/radial que se superpone parcialmente; y (5) área(s) electroquímicamente activa(s) de dimensiones relativamente pequeñas que están suficientemente cerca una de la otra de manera que sus capas de difusión se superponen por completo.

40 Para el supuesto 1, la corriente de pico y la separación de pico son como la teoría convencional lo predice. Para el supuesto 2, la corriente de pico es directamente proporcional al área geométrica del electrodo y la separación de pico es como la teoría convencional predijo. Para el supuesto 3, no hay corriente de pico, sino simplemente una corriente limitadora en estado estable. Para el supuesto 4, la corriente de pico es inferior a la teoría y la separación de pico es mayor que la teoría. Para el supuesto 5, la corriente de pico es como lo la teoría predijo y la separación de pico es mayor que la teoría.

Las observaciones anteriores con respecto a los cinco supuestos permiten el dimensionamiento voltamétrico (medición) de tamaño de bloqueo sobre un electrodo mediante el empleo de un rango de velocidades de exploración y concentraciones de solución, el grosor de la capa de difusión puede variar y la corriente de pico y la separación de pico se midieron como una función del grosor de capa de difusión.

La FIG. 7 es un gráfico que representa un ejemplo de la dependencia de la corriente de pico en el grosor de capa de difusión para la reducción de cloruro de hexamina de rutenio en 1 M KCl en electrodos de carbono serigrafiados no tratados (esto es, sin plasma) y tratados con plasma en comparación con corriente de pico teóricamente predicha. La FIG. 8 es un gráfico que representa un ejemplo de la dependencia de la separación de pico en el grosor de capa de difusión para la reducción de cloruro de hexamina de rutenio en 1M KCl en electrodos de carbono serigrafiados no tratados (esto es, sin plasma) y tratados con plasma. La FIG. 9 es un gráfico que representa resultados experimentales de un análisis de dimensionamiento voltamétrico de carbono serigrafiado, un electrodo de oro simulado, y un electrodo de oro (aproximadamente 35 nm de grosor y producido mediante pulverización catódica) con una red regular 128 micrones de áreas electroquímicamente activas y electroquímicamente inertes (véase la FIG. 3) creadas a través de ablación láser de un electrodo de oro depositado. Los datos de las FIGs. 7-9 se obtuvieron utilizando un electrodo de trabajo de $0,0056 \text{ cm}^2$, una configuración de 3 electrodos con electrodo contador de bobina Pt, electrodo de referencia Ag/AgCl, velocidades potenciales de exploración de 10 a 2000 mV/s y la concentración de hexamina de rutenio se redujo de 4,44 mM a 0,31 mM como la velocidad potencial de exploración aumentó de tal manera que la corriente de pico fue $1,87 \mu\text{A}$ en todas las mediciones.

La FIG. 7 indica que los electrodos de carbono serigrafiados (sin tratamiento de plasma) se desvían de la corriente de pico predicha con un grosor de capa de difusión de alrededor de $75 \mu\text{m}$. Similarmente, la FIG. 8 indica que la separación de pico de los electrodos tratadas con plasma y no tratados con plasma se desvían entre sí en grosores de capa de difusión de menos de aproximadamente $75 \mu\text{m}$. Estos dos resultados indican que los electrodos de carbono serigrafiados sin tratamiento de plasma tienen una dimensión de bloqueo superficie característica (es decir, anchura característica del área electroquímicamente inerte) de $75 \mu\text{m}$.

Se creó un electrodo de oro con disposición regular en red cuadrada de la FIG. 3 con el fin de demostrar que la respuesta electroquímica de tal electrodo de oro sería esencialmente equivalente a una respuesta electroquímica predeterminada (es decir, la respuesta electroquímica de un electrodo de carbono serigrafiado). La FIG. 9 representa los resultados del dimensionamiento voltamétrico e indica que la corriente de reducción de pico del electrodo de oro con áreas electroquímicamente activas predeterminadas y áreas electroquímicamente inertes predeterminadas proporcionan en efecto una respuesta electroquímica esencialmente equivalente a la respuesta predeterminada (es decir, la respuesta de un electrodo de carbono serigrafiado). La FIG. 9 también indica que un electrodo de oro convencional no proporcionaría una respuesta electroquímica que fuera equivalente a la de un electrodo de carbono serigrafiado.

Se plantea la hipótesis sin estar ligado a teoría alguna, que durante la respuesta transitoria en los electrodos con áreas electroquímicamente inertes y al menos un área electroquímicamente activa del tamaño apropiado predeterminado y distribución predeterminada tal como se describe aquí, se producirían las transiciones desde el supuesto 3 hasta el supuesto 5 y que las magnitudes relativas del analito, señales interferentes y ruidos variarían entre estos supuestos. En esta situación, el empleo de una pluralidad de electrodos, cada uno con un tamaño diferente predeterminado y la distribución predeterminada de las áreas electroquímicamente inertes y al menos un área electroquímicamente activa, la magnitud del analito, señales interferentes y ruidos podría escalonarse en el tiempo. Un algoritmo adecuado podría entonces emplearse para la deconvolución del analito, las señales interferentes y ruidos y producir una determinación del analito con una precisión mejorada en comparación con los electrodos convencionales.

Haciendo referencia a las FIGs. 1, 5 y 6 en particular, una tira de ensayo analítica con base electroquímica y medidor asociado para la determinación de un analito (por ejemplo, glucosa) en una muestra de fluido corporal (tal como una muestra de sangre total) incluye una tira de ensayo analítica con base electroquímica (tal como la tira de ensayo analítica con base electroquímica 10 descrita anteriormente) que tiene una capa base eléctricamente aislante de y una capa conductora estampada (por ejemplo, una capa conductora estampada de oro) dispuesta sobre la capa eléctricamente aislante. La capa conductora estampada incluye al menos un electrodo teniendo el electrodo áreas electroquímicamente inertes y al menos un área electroquímicamente activa. Además, las áreas electroquímicamente inertes y área(s) electroquímicamente activa(s) son de un tamaño predeterminado y una distribución predeterminada de tal manera que la respuesta electroquímica del electrodo durante el uso de la tira de ensayo analítica con base electroquímica es esencialmente equivalente a una respuesta electroquímica predeterminada.

También se incluye un medidor (por ejemplo, medidor 100 descrito anteriormente y representado en las FIGs. 5 y 6) con un algoritmo, estando configurados el medidor y el algoritmo para determinar un analito en una muestra de fluido corporal aplicada a la tira de ensayo analítica con base electroquímica en base a la respuesta electroquímica del electrodo.

Una vez valorada la presente descripción, un experto en la técnica reconocerá que las realizaciones de acuerdo con la presente invención que son una combinación de una tira de ensayo analítica electroquímica y medidor asociado pueden incorporar cualquiera de las técnicas, beneficios y características de tiras de ensayo analíticas con base electroquímica de acuerdo realizaciones de la presente invención y aquí descritas. Tales combinaciones pueden ser consideradas como un kit o un montaje.

5

Haciendo referencia a la FIG. 10, un método 900 para determinar un analito (tal como glucosa) en una muestra de fluido corporal incluye la aplicación de una muestra de fluido corporal (por ejemplo, una muestra de fluido corporal de sangre total) a una tira de ensayo analítica con base electroquímica que tiene una capa base eléctricamente aislante y una capa conductora estampada (por ejemplo, una capa conductora estampada de oro) dispuesta sobre la capa eléctricamente aislante (véase etapa 910 de la FIG. 9). La capa conductora estampada de la etapa 910 incluye al menos un electrodo con áreas electroquímicamente inertes y área(s) electroquímicamente activa(s). Además, las áreas electroquímicamente inertes y área(s) electroquímicamente activa(s) son de un tamaño predeterminado y una distribución predeterminada de tal manera que la respuesta electroquímica del electrodo durante el uso de la tira de ensayo analítica con base electroquímica es esencialmente equivalente a una respuesta electroquímica predeterminada.

10

15

En la etapa 920, el método incluye la medición de una respuesta electroquímica de la tira de ensayo analítica con base electroquímica y, en la etapa 930, la determinación del analito en base a la respuesta electroquímica medida. Una vez valorada la presente descripción, un experto en la técnica reconocerá que el método 900 puede modificarse fácilmente para incorporar cualquiera de las técnicas, beneficios y características de las tiras de ensayo de analitos de acuerdo con realizaciones de la presente invención y aquí descritas.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

- 5 1. Una tira de ensayo analítica con base electroquímica (10) para la determinación de un analito en una muestra de fluido corporal, comprendiendo la tira de ensayo analítica con base electroquímica:
- una capa base eléctricamente aislante (12); y
 una capa conductora estampada (14) dispuesta sobre la capa eléctricamente aislante (12), incluyendo la capa conductora estampada (14) al menos un electrodo (14b, 14c).
 donde el al menos un electrodo tiene áreas electroquímicamente inertes (26) y al menos un área electroquímicamente activa (28), teniendo las áreas electroquímicamente inertes (26) y la al menos un área electroquímicamente activa (28) un tamaño predeterminado y una distribución predeterminada de tal manera que la respuesta electroquímica del electrodo (14b, 14c) durante el uso de la tira de ensayo analítica con base electroquímica (10) es esencialmente equivalente a una respuesta electroquímica predeterminada; donde la tira de ensayo se **caracteriza porque**
 15 las áreas electroquímicamente inertes (26) y la al menos un área electroquímicamente activa (28) de tamaño predeterminado y distribución predeterminada están configuradas en una disposición regular de tal manera que la respuesta electroquímica de la tira de ensayo analítica con base electroquímica está dominada por capas de difusión superpuestas y difusión no lineal.
- 20 2. La tira de ensayo analítica con base electroquímica de la reivindicación 1 donde la capa conductora estampada (14) es una capa conductora estampada de oro, el al menos un electrodo (14b, 14c) es un electrodo de trabajo y la respuesta electroquímica predeterminada es una respuesta electroquímica de electrodo de trabajo serigrafiado.
- 25 3. La tira de ensayo analítica con base electroquímica de la reivindicación 1 que además incluye una capa de bloqueo de superficie y donde las áreas electroquímicamente inertes (26) se vuelven electroquímicamente inertes por la capa de bloqueo de superficie.
- 30 4. La tira de ensayo analítica con base electroquímica de la reivindicación 1 donde las áreas electroquímicamente inertes (26) se vuelven electroquímicamente inertes por el aislamiento eléctrico físico de al menos un área electroquímicamente activa (28).
- 35 5. La tira de ensayo analítica con base electroquímica de la reivindicación 4 donde el aislamiento eléctrico físico se consigue usando ablación láser.
- 40 6. La tira de ensayo analítica con base electroquímica de la reivindicación 1 donde la disposición regular es una disposición regular en red cuadrada.
7. La tira de ensayo analítica con base electroquímica de la reivindicación 6 donde la anchura de la al menos un área electroquímicamente activa (28) está en el rango de 3 μm a 50 μm .
- 45 8. La tira de ensayo analítica con base electroquímica de la reivindicación 6 donde la anchura de las áreas electroquímicamente inertes (26) está en el rango de 20 μm a 200 μm .
9. La tira de ensayo analítica con base electroquímica de la reivindicación 1 donde la tira de ensayo analítica (10) está configurada para la determinación de glucosa en una muestra de sangre total.
- 50 10. La tira de ensayo analítica con base electroquímica de la reivindicación 1 donde la capa conductora estampada (14) tiene un primer electrodo de trabajo (14b), un segundo electrodo de trabajo (14c), y un electrodo contador/referencia (14a) y donde cada uno del primer electrodo de trabajo (14b) y el segundo electrodo de trabajo (14c) tiene áreas electroquímicamente inertes (26) y al menos un área electroquímicamente activa (28), teniendo las áreas electroquímicamente inertes (26) y la al menos un área electroquímicamente activa (28) un tamaño predeterminado y una distribución predeterminada de tal manera que una respuesta electroquímica del electrodo durante el uso de la tira de ensayo analítica con base electroquímica es esencialmente equivalente a una respuesta electroquímica predeterminada.
- 55 11. La tira de ensayo analítica con base electroquímica de la reivindicación 1 donde la respuesta eléctrica predeterminada es una repuesta de corriente de pico, una respuesta de separación de pico, una repuesta de sensibilidad interferente, o una respuesta transitoria temprana que ocurre aproximadamente después de 500 milisegundos de una aplicación potencial a la tira de ensayo analítica con base electroquímica (10).
- 60 12. La tira de ensayo analítica con base electroquímica de la reivindicación 1, donde la tira de ensayo además incluye:
- una capa de reactivo enzimático (18) dispuesta al menos sobre al menos una parte de la capa conductora estampada (14);
 una capa superior (24) dispuesta sobre la capa de reactivo enzimático (18); y
- 65

una cámara que recibe la muestra (25) definida en la tira de ensayo analítica con base electroquímica.

5 **13.** La tira de ensayo analítica con base electroquímica de la reivindicación 1 donde la capa conductora (14) incluye una pluralidad de electrodos, teniendo cada uno de la pluralidad de electrodos un tamaño diferente predeterminado y una distribución predeterminada de áreas electroquímicamente inertes (26) y al menos un área electroquímicamente activa (28).

10 **14.** Un método para determinar un analito en una muestra de fluido corporal, comprendiendo el método:
aplicar una muestra de fluido corporal a una tira de ensayo analítica con base electroquímica (10) de
acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13;
medir una respuesta electroquímica de la tira de ensayo analítica con base electroquímica; y
determinar el analito en base a la respuesta electroquímica medida.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

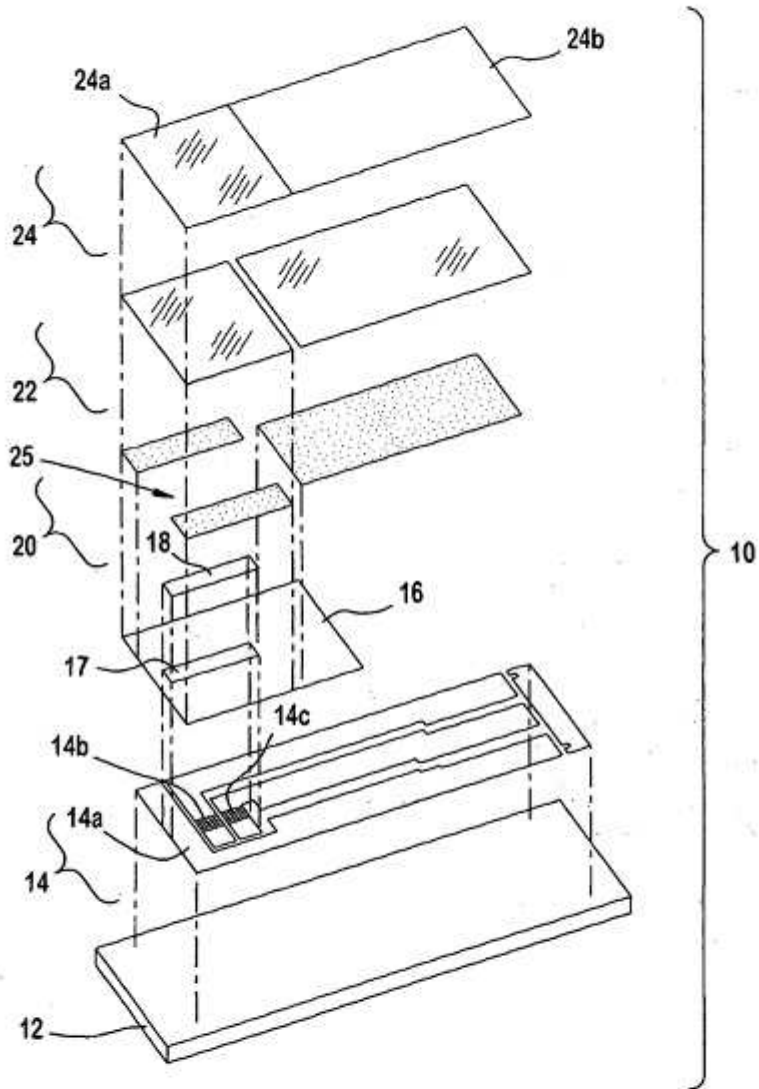


FIG. 1

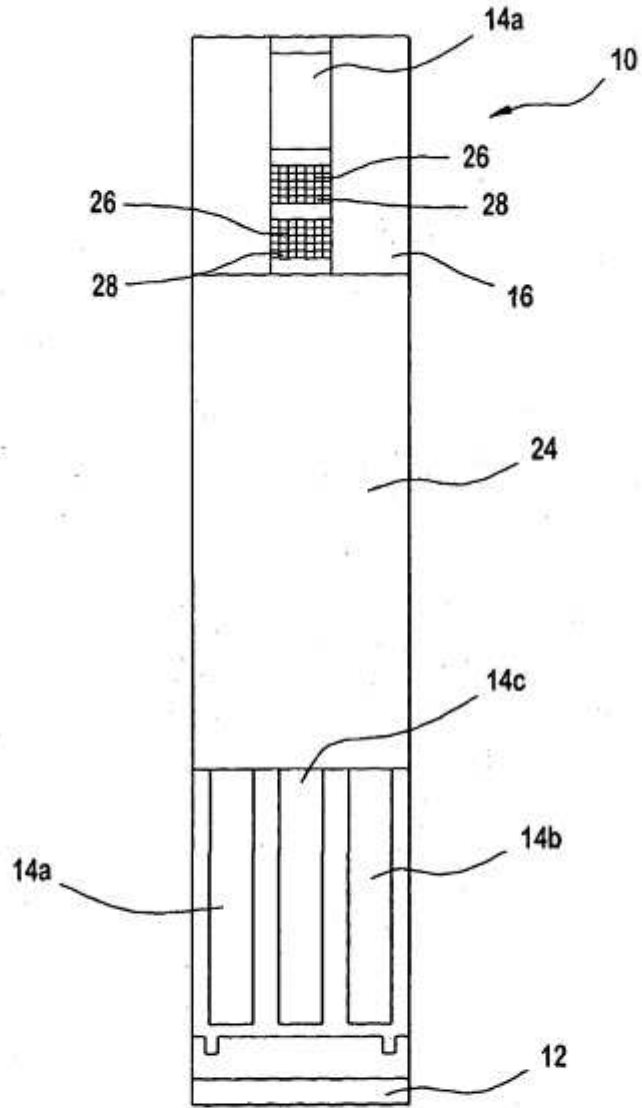


FIG. 2

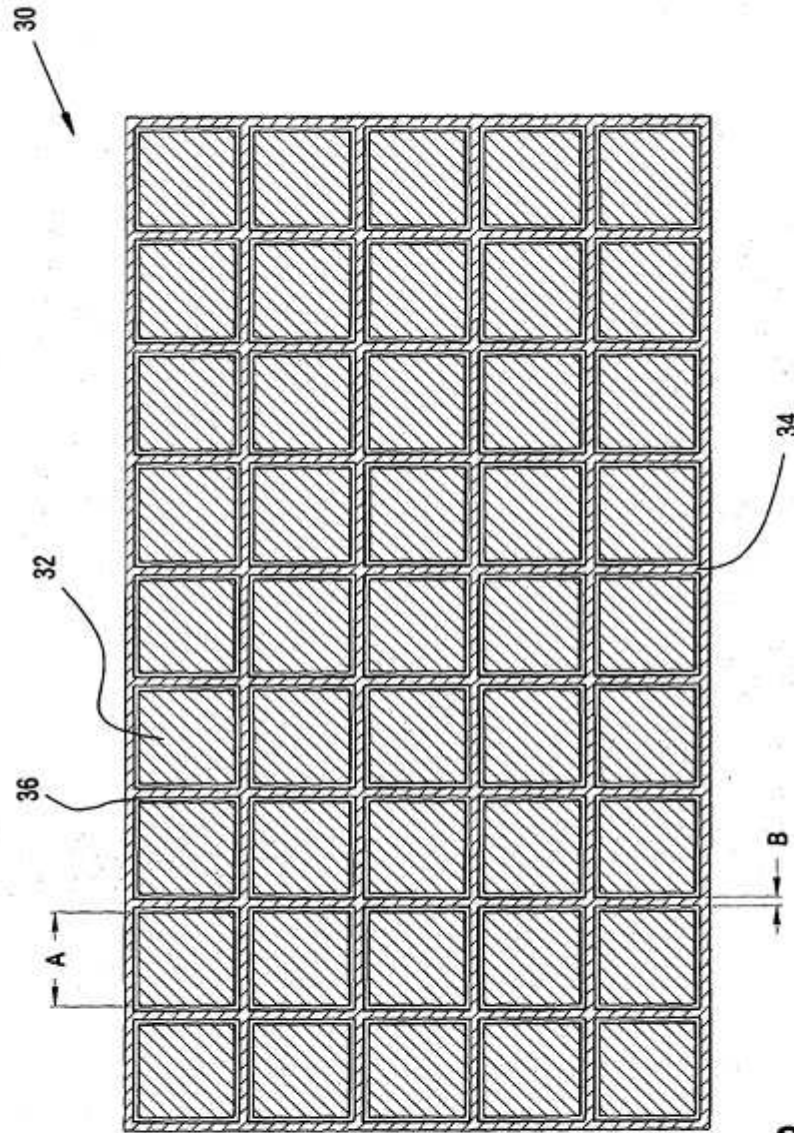


FIG. 3

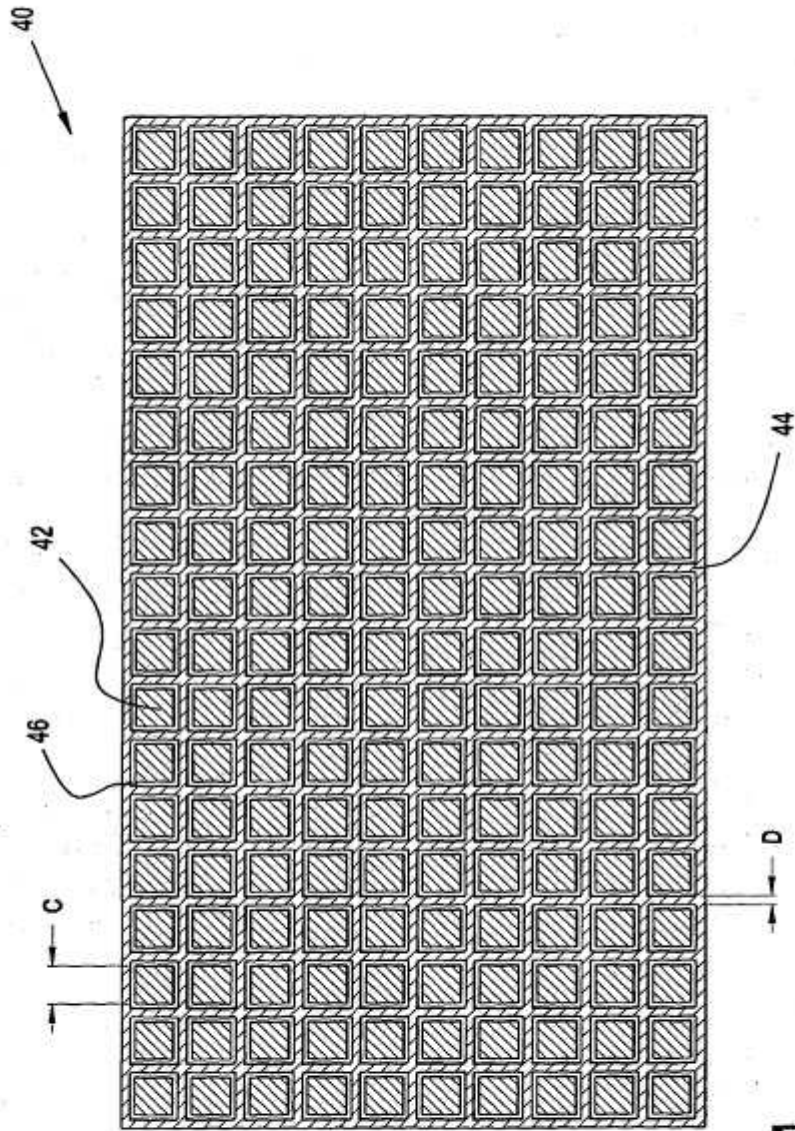


FIG. 4

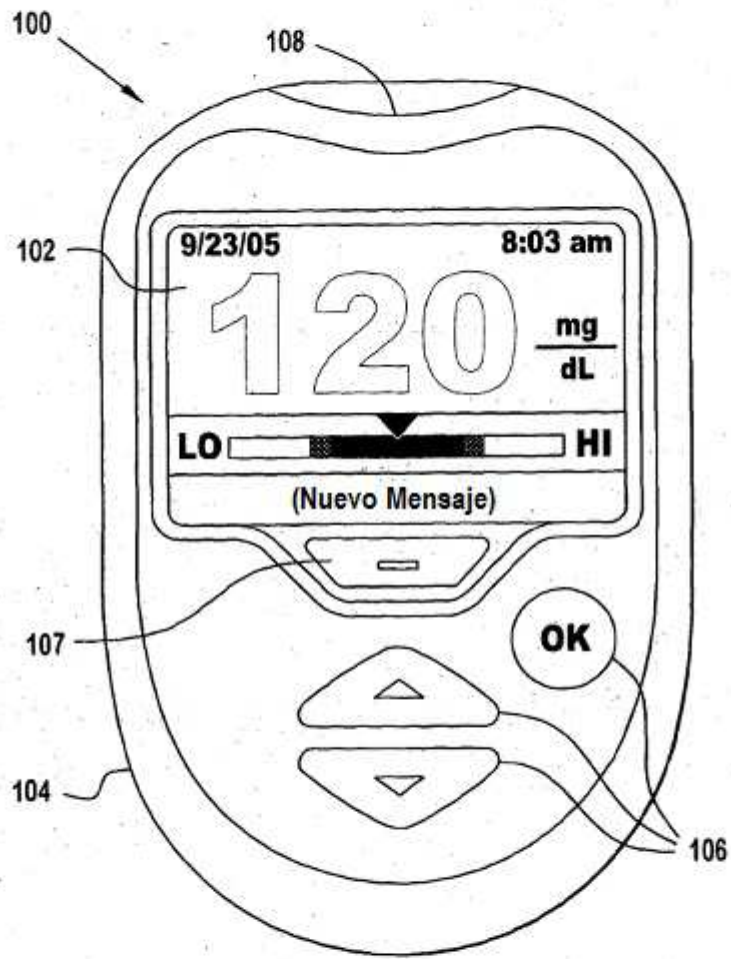


FIG. 5

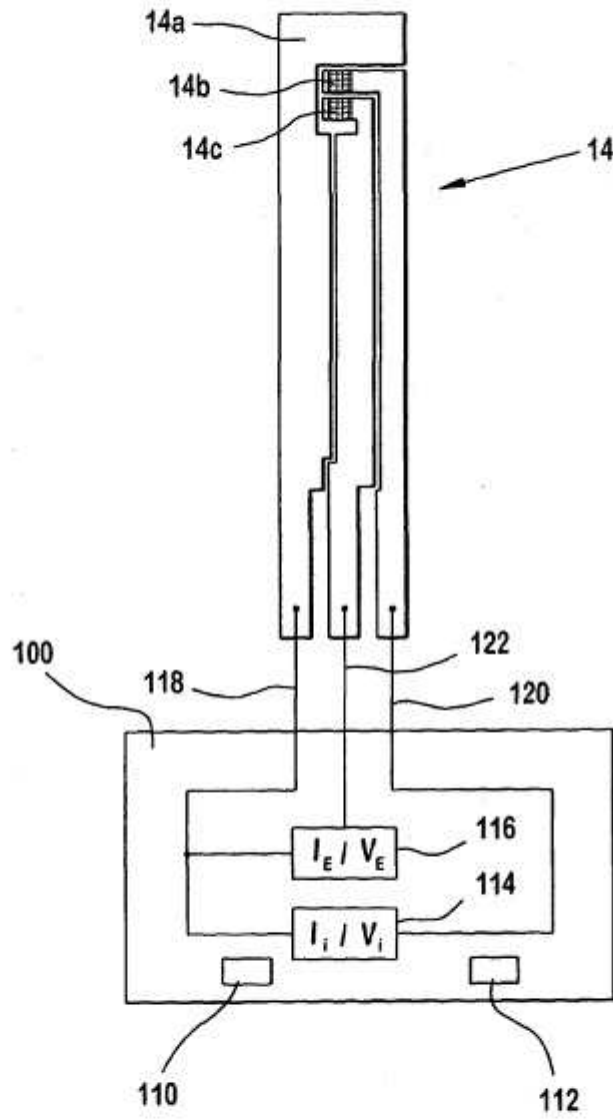


FIG. 6

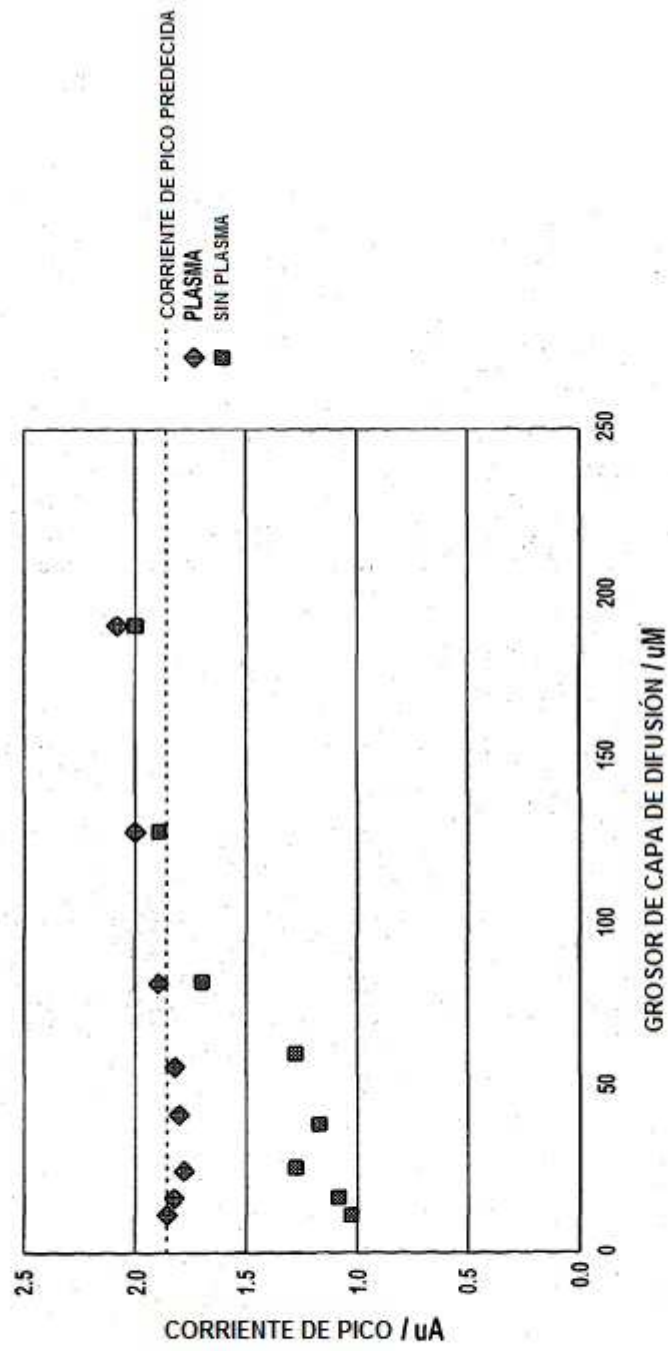


FIG. 7

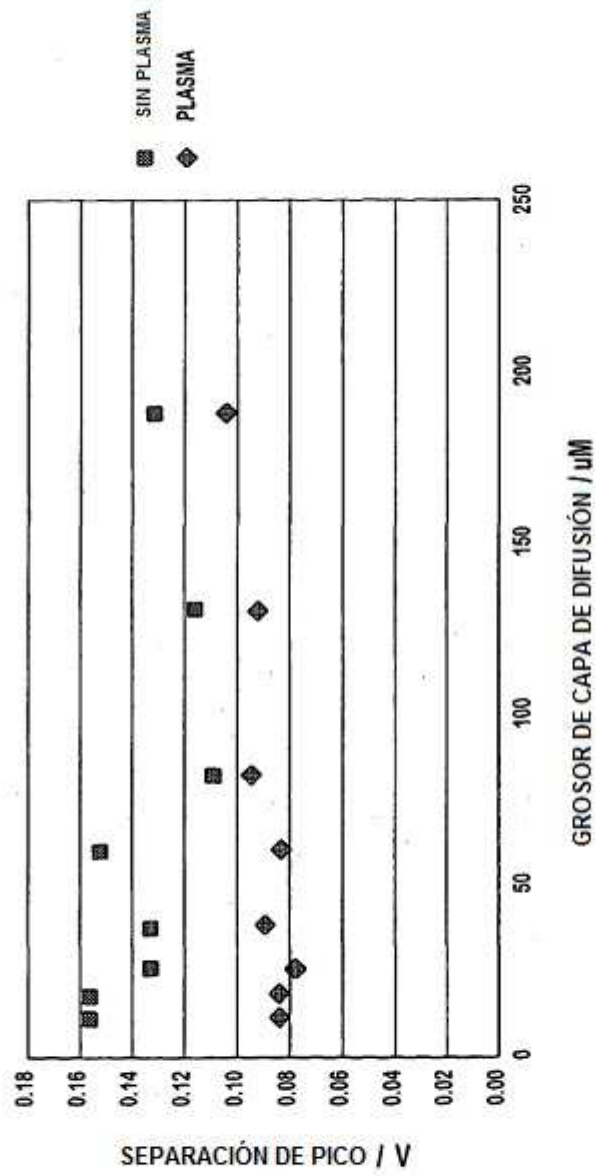


FIG. 8

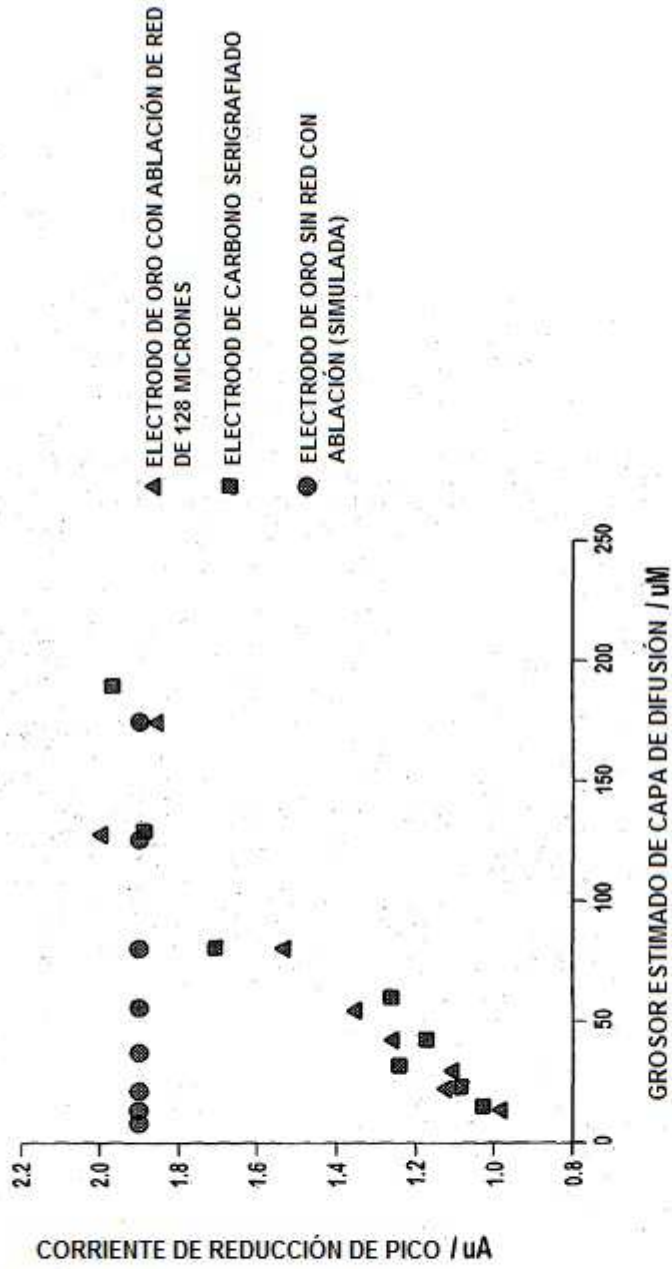


FIG. 9

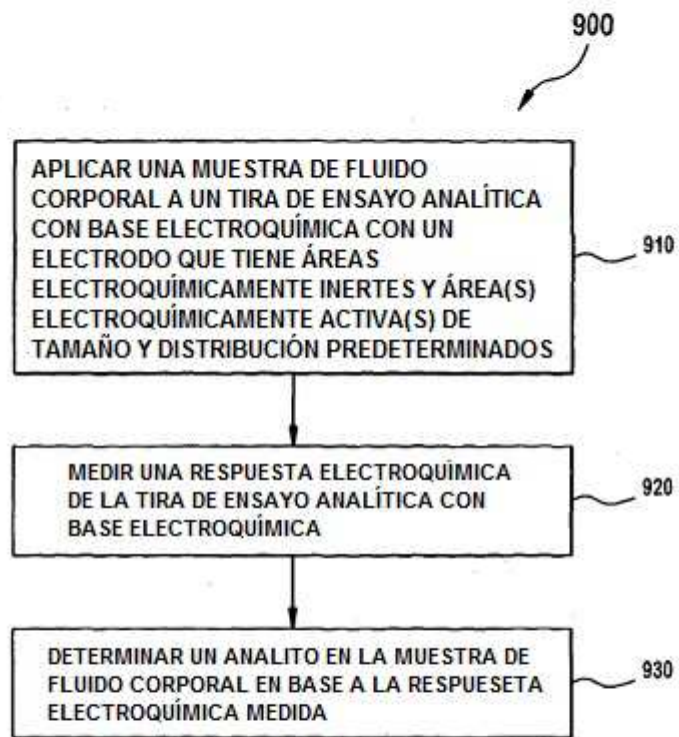


FIG. 10