

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 709**

51 Int. Cl.:

G01N 27/403 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2012 PCT/US2012/026884**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.09.2012 WO12118784**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2012 E 12714103 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2681543**

54 Título: **Aparato para medir el potencial oxidación-reducción**

30 Prioridad:

28.02.2011 US 201161447568 P

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

12.03.2018

73 Titular/es:

**AYTU BIOSCIENCE, INC. (100.0%)
373 Inverness Parkway, Suite 206
Englewood, CO 80112, US**

72 Inventor/es:

**BAR-OR, RAPHAEL;
BAR-OR, DAVID y
RAEL, LEONARD, T.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 658 709 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aparato para medir el potencial oxidación-reducción

Campo

5 La presente invención se refiere a métodos y aparatos para medir el potencial oxidación-reducción de una muestra de un fluido. Los ejemplos de aparatos de esta naturaleza se conocen por el documento de patente de los EE. UU. con el número US4053381.

Antecedentes

10 La sangre entera y los hemoderivados —tales como el plasma y el suero— tienen potenciales de oxidación-reducción (ORP, *oxidation-reduction potentials*). Clínicamente, el ORP de la sangre, del plasma y del suero constituye una prueba de diagnóstico del estado oxidante de un animal. Más en particular, los investigadores han determinado que el ORP de la sangre, del plasma y del suero se relaciona con la salud y la enfermedad.

Un sistema de oxidación-reducción, o sistema redox, implica la transferencia de electrones desde un reductor hacia un oxidante, según la siguiente ecuación:



15 en la que ne^- equivale al número de electrones transferidos. En el equilibrio, el potencial redox (E) o el potencial oxidación-reducción (ORP), se calcula según la ecuación de Nemst-Peters:

$$E(\text{ORP}) = E_0 - RT/nF \ln [\text{reductor}]/[\text{oxidante}] \quad (2)$$

20 en la que R (constante de gas), T (temperatura en grados Kelvin) y F (constante de Faraday) son constantes. E_0 es el potencial estándar de un sistema redox medido con respecto a un electrodo de hidrógeno, al que se le asigna arbitrariamente un E_0 de 0 voltios, y n es el número de electrones transferidos. Por consiguiente, el ORP depende de las concentraciones totales de reductores y oxidantes, y el ORP es una medida integrada del equilibrio entre los oxidantes y los reductores totales en un sistema particular. En tal sentido, el ORP provee una medida del estado oxidante en general de un fluido corporal o tejido de un paciente.

25 Una medición del ORP que sea sensiblemente superior a lo normal indica la presencia de estrés oxidante. El estrés oxidante se ha relacionado con varias enfermedades, y se halló que se produce en todo tipo de patologías críticas. En consecuencia, un nivel de ORP significativamente mayor que los valores normales indica la presencia de una enfermedad y tal vez, una enfermedad crítica. Una medición de ORP que sea igual o inferior a los valores normales indica la ausencia de estrés oxidante y la ausencia de una enfermedad o patología crítica. De este modo, el nivel de ORP de un paciente puede ser utilizado por un médico o veterinario como elemento auxiliar para diagnosticar o descartar la presencia de una enfermedad, en particular, una enfermedad grave. Las mediciones secuenciales del ORP con el correr del tiempo se pueden utilizar para hacer un seguimiento del avance de una enfermedad y la eficacia o falta de eficacia del tratamiento de la enfermedad. Si el ORP de un paciente no se reduce después del tratamiento o, especialmente, si aumenta pese al tratamiento, puede ser un indicio de un mal pronóstico y de la necesidad de recurrir a tratamientos más agresivos y/o adicionales y/o diferentes. En caso de una medición realizada por un paciente, por ejemplo, de un paciente que tiene síntomas de infarto de miocardio, el nivel de ORP puede indicar la necesidad de que el paciente haga una consulta con un médico o acuda de inmediato a una sala de emergencias para recibir un tratamiento.

40 El estrés oxidante es la consecuencia de una mayor producción de especies de oxígeno reactivo y nitrógeno reactivo o una reducción en la capacidad antioxidante protectora endógena. El estrés oxidante se ha vinculado con diversas enfermedades y con el envejecimiento, y se descubrió que se produce en todo tipo de patologías críticas. Véase, por ejemplo, Veglia y colaboradores, *Biomarkers*, **11(6)**: 562-573 (2006); Roth y colaboradores, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, **7**:161-168 (2004); documento de patente de los EE. UU. número 5.290.519 y publicación de documento de patente de los EE. UU. número 2005/0142613. Varias investigaciones demostraron una estrecha asociación entre el estado oxidante de un paciente que padece una enfermedad crítica y los resultados en el estado de ese paciente. Véase Roth y colaboradores, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, **7**:161-168 (2004).

50 El estrés oxidante en los pacientes se ha evaluado midiendo varios marcadores individuales. Véase, por ejemplo Veglia y colaboradores, *Biomarkers*, **11(6)**: 562-573 (2006); Roth y colaboradores, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, **7**:161-168 (2004); documento de patente de los EE. UU. número 5.290.519 y publicación documento de patente de los EE. UU. N° 2005/0142613. Sin embargo, estas mediciones a menudo no son confiables y arrojan mediciones conflictivas y variables del estado oxidante de un paciente. Véase Veglia y colaboradores, *Biomarkers*, **11(6)**: 562-573 (2006); Roth y colaboradores, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, **7**:161-168 (2004). Se ha desarrollado la medición de múltiples marcadores que se usan para brindar un puntaje u otra evaluación del estado oxidante en general de un paciente para subsanar los problemas de usar las mediciones de marcadores individuales. Véase Veglia y colaboradores, *Biomarkers*, **11(6)**: 562-573 (2006); Roth y

colaboradores, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 7:161-168 (2004). Pese a que estas metodologías son más fiables y sensibles que las mediciones de un único marcador, son muy complejas y demandan mucho tiempo. Por lo tanto, existe la necesidad de hallar un método más simple y más rápido para medir de un modo confiable el estado oxidante en general de un paciente.

- 5 El potencial oxidación/reducción puede medirse electroquímicamente. Los dispositivos electroquímicos para medir el ORP de la sangre y de los hemoderivados por lo general requieren grandes volúmenes de muestra (es decir, de diez a cientos de mililitros) y períodos de equilibrio prolongados. Asimismo, los dispositivos electroquímicos tienen electrodos, grandes y voluminosos, que requieren de una limpieza entre las mediciones de las muestras. Tales dispositivos electroquímicos son poco prácticos para las pruebas de diagnóstico clínico de rutina. Se ha sugerido el uso de electrodos que se hayan sometido a un tratamiento para evitar las incrustaciones biológicas. Sin embargo, tales dispositivos necesariamente implican técnicas complejas de fabricación. Por otra parte, los dispositivos electroquímicos convencionales no han provisto un formato que sea conveniente para usar en un entorno clínico.

- 15 Las características oxidantes y radicales del plasma de la sangre humana y sus componentes (tales como lipoproteínas de baja densidad, albúmina sérica y aminoácidos) también se pueden determinar a partir de la fotoquimioluminiscencia, con y sin generación de radicales libres termoiniciados. Un sistema fotoquimioluminiscente, por lo general, incluye un generador de radicales libres y un detector que mida los cambios quimioluminométricos en presencia de un antioxidante. Más específicamente, la muestra de plasma sanguíneo (o uno de sus componentes) que contiene una cantidad de antioxidante se pone en contacto y se hace reaccionar con una cantidad conocida de radicales libres. Los radicales libres que quedan después de poner en contacto la muestra de plasma sanguíneo se determinan por medios quimioluminométricos. Este tipo de medición y sistema de detección no es adecuado para mediciones rápidas, y a gran escala de las muestras de plasma sanguíneo en un entorno clínico.

Sumario

- La invención consiste en un dispositivo según la reivindicación 1 y en un sistema según la reivindicación 12. Las realizaciones de la presente invención se dirigen a solucionar estos y otros problemas y desventajas de la técnica anterior, además de ofrecer sistemas y métodos para medir el potencial oxidación-reducción (ORP), que son adecuados para las pruebas de diagnóstico clínicas, rápidas y de rutina. Por lo general, el sistema incluye una tira reactiva y un dispositivo de lectura. Más en particular, el sistema de las realizaciones de la presente invención puede determinar el ORP de un fluido corporal de un paciente —lo cual incluye la sangre, el plasma y el suero— o un fluido proveniente de una fuente *in vitro*, tales como, aunque no taxativamente, los fluidos extracelulares e intracelulares (como por ejemplo, el humor acuoso, el humor vítreo, la leche materna, el líquido cefalorraquídeo, el cerumen, la endolinfa, la perilinfa, el jugo gástrico, el moco, el fluido peritoneal, el fluido pleural, la saliva, el sebo, el semen, el sudor, las lágrimas, la secreción vaginal, el vómito y la orina). La tira reactiva, por lo general, incluye un sustrato, uno o más conductores de prueba, un conductor de referencia, una celda de referencia y un puente. En una realización preferida, el o los conductores de prueba, el conductor de referencia, la celda de referencia y el puente se ubican entre una sobrecapa y el sustrato. Una cámara de muestras normalmente comprende al menos una porción del puente y una porción de cada uno de los conductores de prueba o más. El o los conductores de prueba pueden comprender un electrodo de trabajo y un contraelectrodo. En una realización, una región de la muestra que comprende la cámara de muestras se define mediante una abertura; la abertura está contenida dentro de la sobrecapa. De manera alternativa o adicional, la cámara de muestras incluye una depresión o cavidad dentro del sustrato, o una abertura o una cavidad en una capa intermedia. La cámara de muestras, por lo general, se configura de modo tal que contenga una muestra de un fluido, como por ejemplo sangre y/o un hemoderivado. La muestra de fluido, por lo general, comprende un volumen inferior a 1 ml aproximadamente. Con preferencia, el volumen de la muestra de un fluido es aproximadamente una gota de sangre (por ejemplo, 0,05 ml) o menos. De acuerdo con realizaciones de la presente invención, la muestra de un fluido moja el puente, para poner al puente y por lo menos algunas porciones de la cámara de muestras en contacto eléctrico con la celda de referencia.

El sustrato puede comprender un material dieléctrico y puede tener una superficie sustancialmente plana. De acuerdo con realizaciones de la presente invención, la sobrecapa puede comprender un material dieléctrico. La sobrecapa puede estar adherida al sustrato o laminada sobre él.

- Los conductores generalmente comprenden un material transmisor de la electricidad, que tiene una composición sustancialmente continua y/o uniforme. Más en particular, los conductores pueden comprender un metal noble u otro material conductor de la electricidad. A modo de ejemplo, los conductores pueden comprender una tinta conductora de la electricidad que se dispone en el sustrato en un proceso de impresión. El o los conductores de prueba generalmente se extienden desde la cámara de muestras hasta una región de lectura, y el conductor de referencia generalmente se extiende desde la celda de referencia hasta la región de lectura. La región de lectura contiene contactos eléctricos asociados con los conductores y, por lo general, está adaptada para interconectarse operativamente con el dispositivo de lectura y formar un contacto eléctrico entre el dispositivo de lectura y el conductor de prueba o el conductor de referencia, al menos uno de ellos.

- La celda de referencia generalmente provee un potencial de voltaje conocido. Sin limitación, la celda de referencia puede comprender uno de los siguientes: una media celda de plata/cloruro de plata, una media celda de cobre/sulfato de cobre, una media celda de mercurio/cloruro mercurioso y una media celda de hidrógeno estándar.

El puente se provee para establecer un contacto eléctrico entre una muestra de un fluido que está en la cámara de muestras y la celda de referencia. El puente puede incluir una solución electrolítica, un gel iónico, un filtro, o cualquier material que provea el efecto mecha con el agua o que la transporte, como por ejemplo, el papel. El puente generalmente se ubica entre la cámara de muestras y la celda de referencia. En la práctica, el contacto eléctrico se establece entre los conductores cuando se coloca una muestra adecuada de un fluido en la cámara de muestras, y el puente está operativo para poner la muestra de un fluido y la celda de referencia en contacto eléctrico entre sí. Por ejemplo, cuando el puente comprende un material que transporta el agua, el puente está operativo para establecer el contacto eléctrico entre la muestra de un fluido y la celda de referencia cuando el puente está lo suficientemente mojado como para establecer un contacto eléctrico con la celda de referencia y la muestra de un fluido. Asimismo, se establece un circuito eléctrico cuando una muestra de un fluido se coloca en la cámara de muestras 120 y dos o más de los conductores están interconectados operativamente con el dispositivo de lectura.

El dispositivo de lectura generalmente comprende un voltímetro, un galvanostato, un potenciómetro u otro dispositivo que sea capaz de leer una potencial diferencia que comprenda o represente al ORP de la muestra de un fluido mediante la interconexión eléctrica con el electrodo de trabajo, el contraelectrodo y/o el conductor de referencia de la tira reactiva. Los ejemplos de dispositivos de lectura adecuados incluyen, sin limitación, voltímetros analógicos, voltímetros digitales, voltímetros analógicos de balance nulo, galvanostatos y potenciómetros. En algunas realizaciones, el dispositivo de lectura puede tener un procesador que incluya una memoria —y/o que esté asociado a ella— para controlar uno o más aspectos opcionales del dispositivo de lectura. Sin limitación, el procesador puede ejecutar instrucciones almacenadas en la memoria, puede implementar un proceso según el voltaje medido y/o puede implementar un proceso según un intervalo de tiempo. El dispositivo de lectura puede incluir, asimismo, una entrada para un usuario o una salida para un usuario o ambos. Los ejemplos de salida para un usuario incluyen, sin limitación, una salida digital que muestre un valor de potencial oxidación/reducción, una o más lámparas indicadoras, mensajes de voz generados por una máquina y una secuencia de tono audible. Los ejemplos de entrada para un usuario incluyen, sin limitación, botones, interruptores, un teclado numérico, un teclado completo y/o una interfaz de pantalla táctil para recibir los datos introducidos por el usuario. La entrada para el usuario puede recibir una entrada para controlar uno o más de los siguientes aspectos: encender y apagar el dispositivo de lectura, realizar diagnósticos relacionados con la operación apropiada del dispositivo de lectura, recibir una entrada relacionada con diversos parámetros operativos o controlar otras operaciones o funciones.

El método generalmente incluye las siguientes etapas: a) obtener una muestra de un fluido; b) colocar la muestra del fluido en la cámara de muestras de la tira reactiva; c) usar un puente para establecer sustancialmente el contacto eléctrico entre la cámara de muestras [y] la celda de referencia; d) interconectar un electrodo de prueba y un electrodo de referencia de la tira reactiva con un dispositivo de lectura; e) determinar el ORP después de un intervalo seleccionado. En una configuración, la etapa b) incluye, asimismo, separar un componente del plasma de una muestra de sangre entera de un fluido, donde el plasma se recoge en la cámara de muestras. En otra configuración, la etapa d) incluye, asimismo, la interconexión de un contraelectrodo con el dispositivo de lectura, pasar una corriente entre el electrodo de trabajo y el contraelectrodo, y leer un potencial de voltaje entre el electrodo de referencia y el electrodo de trabajo.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa un sistema para medir el potencial oxidación-reducción de un fluido, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

La figura 2 ilustra los componentes de una tira reactiva, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

La figura 3 representa un componente de la sobrecapa de la tira reactiva, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

La figura 4 ilustra la relación de los componentes en una tira reactiva ensamblada, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

La figura 5 ilustra una tira reactiva en una vista en planta.

La figura 6 es un corte transversal de la tira reactiva ilustrada en la figura 5, tomada por la línea A-A de la sección.

La figura 7 es un corte transversal parcial de la tira reactiva que se ilustra en la figura 6, tomada desde dentro del área detallada B.

La figura 8 es una vista desarrollada de la tira reactiva que se ilustra en la figura 5.

La figura 9 es una vista en planta superior del sustrato de la tira reactiva que se muestra en la figura 5.

La figura 10 es una vista en planta inferior del sustrato de la tira reactiva que se muestra en la figura 5.

La figura 11 es una vista del sustrato de la tira reactiva que se muestra en la figura 5 en alzada.

La figura 12 es una vista desarrollada de una tira reactiva.

La figura 13 es un diagrama de bloques que representa los componentes de un dispositivo de lectura de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

5 La figura 14 es un cuadro de flujo que representa los aspectos de un procedimiento para medir el potencial oxidación-reducción de una muestra de un fluido de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

La figura 15 es una vista desarrollada en alzada de una tira reactiva, de acuerdo con otras realizaciones de la presente invención.

La figura 16 es una vista en planta superior de la tira reactiva, según la figura 15.

10 La figura 17 es una vista en planta superior de una tira reactiva, de acuerdo con otras realizaciones de la presente invención.

La figura 18 representa los componentes de los medios electrónicos de lectura 1304 y una tira reactiva interconectada 104, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

La figura 19 es un cuadro de flujo que representa los aspectos de un procedimiento para medir el potencial oxidación-reducción de una muestra de un fluido de acuerdo con otras realizaciones de la presente invención.

15 Y las figuras 20A-B son gráficos que representan valores ORP ejemplares para el plasma normal y traumático, que usa una tira reactiva y un aparato de lectura de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

Descripción detallada

20 La figura 1 representa un sistema 100 para medir el potencial oxidación-reducción de una muestra de un fluido de acuerdo con las realizaciones de la presente invención. En general, el sistema 100 incluye una tira reactiva 104 y un dispositivo de lectura 108. Como parte del sistema 100 también se ilustra una muestra de una fuente de fluido 112 para proveer una muestra de un fluido 116.

La tira reactiva 104 generalmente incluye una cámara de muestras 120. La cámara de muestras 120 puede corresponder a una sobrecapa de la abertura 124 de la tira reactiva formada en una sobrecapa 128 de la tira reactiva.

25 La sobrecapa 128 de la tira reactiva puede interconectarse con un sustrato 132 de la tira reactiva. Puede proveerse una serie de contactos eléctricos 136 en una región de lectura 140. Los contactos eléctricos 136 pueden asociarse con varios conductores y otros componentes de la tira reactiva 104, según se describirá en mayor detalle en otras partes de este documento.

30 El dispositivo de lectura 108 puede incluir un conjunto de contactos del dispositivo de lectura 144. Los contactos del dispositivo de lectura 144 generalmente se configuran para establecer una conexión eléctrica entre el dispositivo de lectura 108 y los contactos eléctricos 136 de la tira reactiva 104. Tal como se muestra en el sistema ejemplar 100, los contactos del dispositivo de lectura 144 pueden asociarse con una abertura de lectura 148 que recibe la región de lectura 140 de la tira reactiva 104 cuando la tira reactiva 104 se une con el dispositivo de lectura 108, de modo que el dispositivo de lectura 108 pueda leer una señal eléctrica de los contactos eléctricos 136 de la tira reactiva 104. De manera alternativa, los contactos del dispositivo de lectura 144 pueden comprender dos o más cables flexibles o conductores que se puedan poner en contacto con los contactos eléctricos 136 de la tira reactiva 104.

35 En general, el dispositivo de lectura 108 comprende un voltímetro. Más en particular, el dispositivo de lectura 108 opera para leer un voltaje entre dos contactos de lectura. En consecuencia, los contactos del dispositivo de lectura 144 operan para leer un potencial eléctrico o un voltaje entre dos contactos eléctricos 136 cualesquiera de la tira reactiva 104. De acuerdo con otras realizaciones, el dispositivo de lectura 108 puede llevar a cabo una medición galvanostática, como se describe en mayor detalle en otras partes de este documento. De manera alternativa, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención, más que proveer tres contactos eléctricos 136, una tira reactiva 104 puede incluir dos contactos eléctricos 136. De un modo similar, el dispositivo de lectura 108 puede incluir dos contactos del dispositivo de lectura 144. Además, la disposición particular de los contactos del dispositivo de lectura 144 y/o de la abertura de lectura 148 puede variar para adaptarse a diferentes disposiciones de contactos eléctricos 136 y de regiones de lectura 140 de diferentes tiras reactivas 104.

40 El dispositivo de lectura 108 puede incluir, adicionalmente, una salida para un usuario 152. Por ejemplo, la salida para un usuario 152 puede comprender una pantalla de visualización para suministrar a un profesional la información sobre el potencial oxidación-reducción, con relación a la muestra de un fluido 116. De manera alternativa o adicional, la salida para un usuario 152 puede comprender un altavoz u otra fuente de datos de salida audibles. Además, es posible proveer una entrada para un usuario 156, a fin de permitir que un profesional controle los aspectos de la operación del dispositivo de lectura 108.

De acuerdo con las realizaciones de la presente invención, la muestra de un fluido 116 puede comprender sangre o un hemoderivado. Por ejemplo, la muestra de un fluido 116 puede incluir sangre entera o plasma humanos. La muestra de una fuente de fluido 112 puede comprender cualquier receptáculo o aparato adecuado para colocar un volumen apropiado del fluido de muestra 116 en la cámara de muestras 120 de la tira reactiva 104. En consecuencia, los ejemplos de un aparato para fluidos de muestra 112 incluyen una jeringa, una lanceta, una pipeta, un vial u otro receptáculo o dispositivo.

La figura 2 ilustra los componentes de una tira reactiva 104 en la que se ha retirado la sobrecapa 128 de la tira reactiva. En general, el sustrato 132 lleva y/o tiene formado sobre sí varios conductores que transmiten la electricidad 204 que terminan en los contactos de lectura 136 de la tira reactiva. El sustrato 132 en sí puede comprender un material dieléctrico. Además, el sustrato 132 puede comprender una superficie sustancialmente plana sobre la que pueden interconectarse o formarse diversos componentes de la tira reactiva 104. De acuerdo con otras realizaciones, el sustrato 132 de la tira reactiva 104 puede comprender una depresión o cavidad 206 en un área que corresponde a la cámara de muestras 120 de la tira reactiva 104.

Al menos uno de los conductores 204 es un primer conductor de prueba o electrodo de trabajo 208 que se extiende entre una primera área 212, que corresponde a la cámara de muestras 120 de la tira reactiva 104 o que está dentro de ella, y una segunda área 216, que corresponde al contacto de lectura 136 del electrodo de trabajo 208. De acuerdo con las realizaciones de la presente invención, al menos la primera área 212 del electrodo de trabajo 208 se forma a partir de un material conductor de la electricidad que tenga una composición sustancialmente continua y/o uniforme. Debe entenderse que, como se usa aquí, una composición sustancialmente continua y/o uniforme se refiere a que el material que comprende el electrodo de trabajo 208 tiene la misma composición química y/o la misma estructura molecular en cualquier punto en una sección transversal de una porción del electrodo de trabajo 208 que en cualquier otro punto de la sección transversal del electrodo de trabajo 208. Más en particular, el material conductor de la electricidad del electrodo de trabajo 208 preferiblemente no está recubierto o no lo está sustancialmente con una sustancia seleccionada para que interactúe químicamente con respecto al fluido de muestra 116.

Como ejemplos, y sin imponer limitaciones necesariamente en las reivindicaciones, el electrodo de trabajo 208 puede comprender una tinta conductora de la electricidad depositada sobre el sustrato 132 en una operación de impresión. De acuerdo con otras realizaciones ejemplares, el electrodo de trabajo 208 puede comprender una capa eléctricamente conductora laminada o unida de otro modo al sustrato 132.

Una tira reactiva 104 de acuerdo con las realizaciones de la presente invención incluye adicionalmente un conductor 204, que comprende un conductor o electrodo de referencia 220. El conductor de referencia 220, generalmente, se extiende entre una celda de referencia 224 y una región de lectura 228 del conductor de referencia. De acuerdo con realizaciones ejemplares de la presente invención, el conductor de referencia 220 puede formarse usando el mismo procedimiento u otro similar que con respecto al electrodo de trabajo.

La celda de referencia 224 se selecciona para proveer un potencial de voltaje conocido. Por ejemplo, la celda de referencia 224 puede comprender una media celda de plata/cloruro de plata, cobre/sulfato de cobre, mercurio/cloruro mercurioso, electrodo de hidrógeno estándar u otra media celda electroquímica de referencia.

Un puente 232 se extiende entre la celda de referencia 224 y la cámara de muestras 120. De acuerdo con las realizaciones de la presente invención, el puente 232 comprende un filtro. Por ejemplo, el puente 232 puede formarse a partir de un papel de filtro. Tal como lo apreciará un experto en la técnica tras considerar la presente descripción, cuando una muestra de un fluido 116 se coloca en la cámara de muestras 120, el papel de filtro se moja, estableciendo un puente conductor de la electricidad 232 entre la muestra de un fluido 116 en la cámara de muestras 120 y la celda de referencia 224.

Una tira reactiva 104 de acuerdo con las realizaciones de la presente invención también puede incluir un segundo conductor de prueba o contraelectrodo 236. El contraelectrodo 236 generalmente puede estar en espejo respecto del electrodo de trabajo 208. En consecuencia, el contraelectrodo 236 puede formarse a partir de una sustancia sustancialmente continua o uniforme conductora de la electricidad que se extiende desde una primera área 240 que coincide con la cámara de muestras 120, hasta una segunda área 244 que corresponde a la porción de lectura 136 del contraelectrodo 236.

Con referencia ahora a la figura 3, se ilustra una sobrecapa 128 de la tira reactiva 104 de acuerdo con las realizaciones de la presente invención en una vista en planta. La sobrecapa 128 de la tira reactiva 104 incluye una abertura 124 de la tira reactiva que corresponde a la cámara de muestras 120 de la tira reactiva 104 ensamblada. De acuerdo con las realizaciones de la presente invención, la sobrecapa 128 de la tira reactiva puede comprender una pieza plana de un material dieléctrico que está adherida al sustrato 132 o laminada sobre él, de modo que los conductores 204, la celda de referencia 224 y el puente 232 se mantengan entre el sustrato 132 y la sobrecapa 128. De acuerdo con otras realizaciones de la presente invención, un filtro o elemento de filtro 304 puede extenderse a través de la abertura 124 de la tira reactiva. El filtro 304 puede comprender una membrana que funciona para permitir que el plasma contenido en una muestra de un fluido 116 que comprende sangre entera pase a través de la abertura de la tira reactiva a la cámara de muestras 120. De acuerdo con al menos algunas de las realizaciones de

la presente invención, el filtro 304 puede comprender papel de filtro. Además, de acuerdo con otras realizaciones de la presente invención, el filtro 304 puede extenderse entre la cámara de muestras 120 y la celda de referencia 224, para formar un puente 232, al menos cuando el filtro 304 se moja.

5 La figura 4 ilustra una tira reactiva 104 ensamblada de acuerdo con las realizaciones de la presente invención en una vista en planta. Además, las diversas características de la tira reactiva 104 que está bajo la sobrecapa 128 de la tira reactiva en la tira reactiva 104 ensamblada se muestran con líneas punteadas, para ilustrar sus ubicaciones relativas. Tal como puede apreciarlo un experto en la técnica después de considerar la presente invención, ante la ausencia de una muestra de un fluido 116 adecuada en la cámara de muestras 120, los diversos conductores 204 no están en contacto eléctrico entre sí. En particular, no se establece un contacto eléctrico entre los conductores 204 hasta que se coloca una muestra de un fluido 116 adecuada en la cámara de muestras 120, y hasta que el puente 232 se haya mojado lo suficiente para poner al conductor de referencia 220 en contacto eléctrico con el electrodo de trabajo 208 y/o con el contraelectrodo 236, mediante la muestra de un fluido 116. Asimismo, un circuito eléctrico que incluya cualquiera de los dos conductores 204 no se completa sino hasta que la tira reactiva se interconecta operativamente con el dispositivo de lectura 108.

15 La figura 5 ilustra una tira reactiva 104 en una vista en planta. La tira reactiva 104, generalmente, incluye un sustrato 132 con una sobrecapa 128 de la tira reactiva que cubre al menos una porción del sustrato 132. La sobrecapa 128 de la tira reactiva incluye una abertura 124 de la tira reactiva, en un área que corresponde a una cámara de muestras 120. Tal como se muestra, una primera área 212 de un conductor de prueba 208 se extiende hacia la cámara de muestras 120. Una segunda área 216 del conductor de prueba 208, que corresponde al contacto de lectura 136, está sobre una porción del sustrato 132 que corresponde a la región de lectura 140 de la tira reactiva 104, y no está cubierta por la sobrecapa 128 de la tira reactiva.

20 La figura 6 es un corte transversal de la tira reactiva 104 que se ilustra en la figura 5, tomada por la línea de la sección A-A. En esta realización, la celda de referencia 224 está contenida dentro de un volumen de gel 604. El volumen de gel 604 está definido por una abertura 608 formada en el sustrato 132. La base del volumen de gel 604 está limitada por una placa portadora de la celda de referencia 612. La parte superior del volumen de gel 604 está parcialmente cerrada por la sobrecapa 128 de la tira reactiva.

25 La figura 7 es un corte transversal parcial de la tira reactiva 104 que se ilustra en la figura 6, tomada dentro del área detallada B. Tal como se muestra en la figura 7, una muesca 704 en la abertura 608 formada en el sustrato 132 se superpone al menos parcialmente con la abertura 124 de la tira reactiva formada en la sobrecapa 128 de la tira reactiva. En consecuencia, el volumen de gel 604 está en comunicación con la cámara de muestras 120. Como resultado de ello, al menos una porción de una muestra de un fluido 116 colocada en la cámara de muestras 120 puede ingresar al volumen de gel 604, de manera tal que la muestra de un fluido 116 entre en contacto con un gel 708. Más en particular, el gel 708 llena al menos parcialmente el volumen de gel 604. El gel 708 puede comprender una solución iónica o electrolítica. En consecuencia, el gel 708 funciona de modo tal de poner la muestra de fluido en contacto eléctrico con la celda de referencia 224.

30 Nuevamente con referencia a la figura 5, puede observarse que la muesca 704 en la abertura 608 formada en el sustrato 132 y la abertura 124 de la tira reactiva formada en la sobrecapa 128 de la tira reactiva coopera para poner la cámara de muestras 120 en comunicación con el volumen de gel 604.

35 También puede verse en la figura 7 un filtro 304 que cubre la cámara de muestras 120. El filtro 304 puede ser una membrana que separa el plasma sanguíneo de la sangre entera que se encuentra en o sobre la cámara de muestras 120, de modo tal que el plasma sanguíneo entre en contacto con la primera área 212 del conductor de prueba 208 y el gel 708 en el volumen de gel 604. El conductor de referencia 220 está sobre un costado del sustrato 132, opuesto al costado que lleva el conductor de prueba 208. El conductor de referencia 220 puede ponerse en contacto eléctrico con la celda de referencia 224, mediante contacto eléctrico con una placa portadora conductora de la electricidad 612.

La figura 8 es una vista desarrollada de la tira reactiva 104 que se ilustra en la figura 5. En esta vista desarrollada, se puede observar que el electrodo de trabajo 208 está formado sobre el sustrato 132 y se extiende desde la primera área 212 hasta la segunda área 216. Además, en esta realización la celda de referencia 224 está centralizada sobre una placa portadora conductora de la electricidad de la celda de referencia 612.

40 La figura 9 es una vista en planta superior del sustrato 132 de la tira reactiva 104 que se muestra en la figura 5. La figura 10 es una vista en planta inferior de ese sustrato de la tira reactiva 132, y la figura 11 es una vista de ese sustrato de la tira reactiva 132 en alzada. Tal como se muestra en la figura 9, la abertura 608 en el sustrato 132 puede ser circular, con una muesca 704 formada en su periferia. La figura 10 muestra el conductor de referencia 220 que está formado sobre un costado del sustrato 132 opuesto al costado que lleva el conductor de trabajo 208. En particular, el conductor de referencia 220 puede incluir una porción circular que rodea un área fuera del volumen de gel 604. Asimismo, el conductor de prueba 208 y el conductor de referencia 220 pueden formarse sobre costados opuestos del sustrato 132 (véase la figura 11).

Con referencia ahora a la figura 12, [se muestra] una vista desarrollada de una tira reactiva 104. En particular, esto incluye una cápsula 1204 que contiene un gel iónico u otro electrólito. Una pieza con capacidad de absorción 1208 se coloca debajo de la cápsula 1204. La pieza con capacidad de absorción 1208 incluye una lengüeta 1212 que se comunica con la cámara de muestras 120. Durante el uso, la cápsula 1204 se rompe, mojando la pieza con capacidad de absorción 1208 y estableciendo así un puente de sal entre la celda de referencia 224 y un fluido de muestra 116 en la cámara de muestras 120. En la tira reactiva 104 ensamblada, la cápsula de gel 1204 y la pieza con capacidad de absorción 1208 se mantienen dentro de la abertura 608 formada en el sustrato 132, entre la sobrecapa 128 de la tira reactiva y la placa portadora de la celda de referencia 612.

La figura 13 es un diagrama de bloques que ilustra los componentes de un dispositivo de lectura 108. En general, el dispositivo de lectura 108 incluye una pluralidad de contactos del dispositivo de lectura 144. Los contactos del dispositivo de lectura 144 pueden asociarse con una estructura receptora, tales como la abertura 148 ilustrada en la figura 1, para la interconexión mecánica del dispositivo de lectura 108 a una tira reactiva 104, a fin de facilitar una interconexión eléctrica entre al menos dos contactos del dispositivo de lectura 144 y al menos dos contactos eléctricos 136 de la tira reactiva 104. De manera alternativa o adicional, los contactos del dispositivo de lectura 144 pueden comprender conductores que transmiten la electricidad o sondas que se pueden poner selectivamente en contacto con los contactos eléctricos 136 de una tira reactiva 104.

El dispositivo de lectura 108 también incluye o comprende un voltímetro o una porción electrónica de lectura 1304. Tal como puede apreciarlo un experto en la técnica, la electrónica de lectura 1304 puede implementarse de diversas maneras. Por ejemplo, la electrónica de lectura 1304 puede comprender un galvanostato. Como otro ejemplo, la electrónica del punto final puede comprender un potencióstato. A modo de ejemplo adicional, la electrónica de lectura 1304 puede comprender un voltímetro digital que incluya un conversor integrador. La electrónica de lectura 1304 puede comprender un voltímetro analógico o un voltímetro de balance nulo digital o analógico. Un procesador 1308 que incluye una memoria 1312 y/o que está asociado con ella se puede proveer para controlar los diversos aspectos de la operación del dispositivo de lectura 108. El procesador 1308 —por ejemplo, las instrucciones de ejecución almacenadas en la memoria 1312— puede implementar un procedimiento de acuerdo con el cual se hace un seguimiento del voltaje entre el electrodo de trabajo 208 (o de manera alternativa, del contraelectrodo 236) y el electrodo de referencia 220 con el correr el tiempo, mediante la electrónica de lectura 1304. Además, este voltaje puede monitorizarse mientras la electrónica de lectura 1304 aplica una corriente a través del contraelectrodo 236 o del electrodo de trabajo 208, de al menos uno de ellos. El procesador 1308 puede accionarse, además, para calcular y presentar una lectura indicativa del potencial de oxidación-reducción de una muestra de un fluido 116 mantenido en la cámara de muestras 120 a partir del voltaje leído por la electrónica de lectura 1304.

Para suministrarle información referida al potencial oxidación-reducción determinado de una muestra de un fluido 116 en la cámara de muestras 120 a un usuario, se provee un salida para un usuario 152. La salida para un usuario 152, puede comprender un dato de salida digital que presente un valor del potencial oxidación-reducción. De manera alternativa o adicional, la salida para un usuario 152 puede incluir lámparas indicadoras, un dato de salida analógico u otro dato de salida visualmente discernible. La salida para un usuario 152 puede incluir un dato de salida audible, tales como un tono o una secuencia de tonos seleccionados o un mensaje de voz generado por una máquina.

Es posible incluir una entrada para un usuario 156 para recibir información de control de un usuario. Por ejemplo, la entrada para un usuario 156 puede recibir un dato para encender o apagar el dispositivo de lectura 108, para realizar un diagnóstico relacionado con la operación apropiada del dispositivo de lectura 108, para recibir un dato de entrada referido a varios parámetros operativos u otros datos introducidos por un usuario. A modo de ejemplo, la entrada para un usuario 156 puede incluir botones, interruptores, teclados numéricos y/o una interfaz de una pantalla táctil integrada con una pantalla de visualización, como la que se puede incluir en el salida para un usuario 152.

El dispositivo de lectura 108 puede incluir, de manera adicional, una interfaz de comunicaciones 1316. La interfaz de comunicaciones 1316, si se provee, puede respaldar las interconexiones entre el dispositivo de lectura 108 y otros sistemas o dispositivos. Por ejemplo, la interfaz de comunicaciones 1316 puede comprender una conexión a Ethernet por cable o inalámbrica, un puerto USB o un puerto IEEE 1394, para interconectar el dispositivo de lectura 108 con un ordenador personal o red informática.

Además, pese a que se ha descrito un dispositivo de lectura 108 ejemplar, que comprende un dispositivo independiente dedicado, que puede o no interconectarse con otros dispositivos, las realizaciones de la presente invención no tienen tantas limitaciones. Por ejemplo, un dispositivo de lectura 108 puede implementarse como un voltímetro estándar. El dispositivo de lectura 108 puede comprender un sistema eléctrico de prueba o de diagnóstico, tales como un potencióstato y/o galvanostato configurables por un usuario, operados solos o en combinación con un ordenador personal. Un dispositivo de lectura 108 puede implementarse como un ordenador personal que ejecute una programación adecuada y provea una interfaz capaz de detectar un voltaje entre un electrodo de trabajo 208 y un electrodo de referencia 220 de una tira reactiva 104.

La figura 14 ilustra los aspectos de un método para determinar el potencial oxidación-reducción de una muestra de un fluido 116. Inicialmente, en la etapa 1404, se obtiene una muestra de un fluido 116 a partir de un sujeto o paciente de prueba. La muestra de un fluido 116 comprende sangre entera o un hemoderivado, tales como plasma. Según puede apreciarlo un experto en la técnica, una muestra de un fluido 116 que comprende sangre entera o un

hemoderivado se puede obtener de un sujeto de prueba, por ejemplo, usando una jeringa y una aguja o una lanceta. De acuerdo con otras realizaciones, la muestra de un fluido puede incluir cualquier fluido de un sujeto de prueba vivo. Además, un sujeto de prueba puede incluir un ser humano o cualquier otro mamífero o animal.

5 En la etapa 1408, la muestra de un fluido 116 se coloca en la cámara de muestras 120 de una tira reactiva 104. Cuando la muestra de un fluido 116 comprende plasma, el plasma se puede separar de la sangre entera en un procedimiento aparte. De manera alternativa, cuando el fluido de muestra 116 comprende sangre entera, puede operarse un filtro 304 sobre la cámara de muestras 120 para filtrar otros componentes de la sangre entera de un componente del plasma. Luego se permite que el componente del plasma de la muestra de un fluido 116 se acumule en la cámara de muestras 120 o en una porción de la cámara de muestras 120.

10 En la etapa 1412, se establece un puente conductor de la electricidad 232 entre la celda de referencia 224 y la cámara de muestras 120. Esto se puede lograr mojando un puente 232 que se ha formado usando al menos una porción de un filtro 304 que comprende una tira de papel de filtro, estableciendo así una conexión de un puente de sal entre la cámara de muestras 120 y la celda de referencia 224. Esto se puede lograr poniendo la muestra de un fluido 116 en contacto con un gel electrolítico que también está en contacto con la celda de referencia 224, ya sea directamente o en conexión con un filtro 304 y/o un puente 232.

15 En la etapa 1416, el conductor de prueba 208 y el conductor de referencia 220 están interconectados con los contactos eléctricos 144 de un dispositivo de lectura 108. En la etapa 1420, se determina el voltaje o potencial eléctrico entre el electrodo de trabajo o conductor de prueba 208 y el electrodo de referencia 220. Después de que ha transcurrido un intervalo seleccionado, se toma una lectura posterior del voltaje entre el electrodo de trabajo o conductor de prueba 208 y el electrodo de la celda de referencia 220 (etapa 1424). En la etapa 1428, se determina si la tasa de cambio entre las dos lecturas indica que el sistema ha alcanzado el equilibrio y por ende, que se ha obtenido una lectura confiable. Si se determina que el sistema no ha alcanzado el equilibrio, el sistema vuelve a la etapa 1424, y se toma otra lectura del voltaje entre el electrodo de trabajo 208 y el electrodo de la celda de referencia 220. Si en la etapa 1428 se determina que el sistema se ha estabilizado, se le puede dar salida a la medición del potencial oxidación-reducción de la muestra de un fluido 116 en la cámara de muestras 120 (etapa 1432). Por ejemplo, a una indicación del potencial oxidación-reducción de la muestra de un fluido 116 se le puede dar salida a través del salida para un usuario 152 y/o de la salida a otro dispositivo mediante una interfaz de comunicaciones 1316.

20 Es posible llevar a cabo un procedimiento de adecuación de curva, para determinar el potencial oxidación-reducción de la muestra 116. Por ejemplo, el voltaje entre el electrodo de trabajo 208 y el electrodo de la celda de referencia 220 pueden tomarse al menos en tres momentos diferentes, los datos obtenidos de esta manera se pueden aplicar a un algoritmo de adecuación de curva para llegar a una lectura del potencial de oxidación-reducción. El algoritmo de adecuación de curva puede comprender una ecuación de difusión, un algoritmo de adecuación de curva de polinomios o cualquier otro algoritmo de adecuación de curva.

30 Puede formarse una tira reactiva 104 usando un sustrato 132 que comprenda cualquier material dieléctrico capaz de proveer un soporte mecánico a los conductores 204 y otros componentes. En consecuencia, el sustrato 132 puede comprender plástico, cerámico, vidrio u otro material. Además, el sustrato 132 puede comprender una lámina plana de material. Los conductores 204 pueden formarse por diversos medios. Por ejemplo, los conductores 204 pueden depositarse como una tinta conductora sobre el sustrato 132. Los ejemplos de tintas conductoras adecuadas incluyen las tintas de grafito y los metales nobles, tales como oro, platino o iridio. Los conductores 204 también se pueden formar mediante otros procedimientos de depósito y/o mordentado. Asimismo, la celda de referencia 224 y el puente 232 pueden aplicarse colocando los materiales apropiados sobre el sustrato 132.

35 La sobrecapa 128 de la tira reactiva puede comprender el mismo material como sustrato 132 u otro similar. Por otra parte, la sobrecapa 128 de la tira reactiva puede incluir una abertura 124 de la tira reactiva, que corresponde a la cámara de muestras 120. La sobrecapa 128 de la tira reactiva puede estar adherida al sustrato 132, de modo que parte de los demás componentes o todos ellos —tales como los conductores 204, la celda de referencia 224 y el puente 232— se mantengan al menos parcialmente entre una superficie superior sustancialmente plana del sustrato 132 y una superficie inferior sustancialmente plana de la sobrecapa 128 de la tira reactiva.

40 La celda de referencia 224 puede comprender cualquier media celda química o electrodo que sea capaz de proveer un voltaje de referencia conocido. En consecuencia, la celda de referencia 224 puede comprender un electrodo de hidrógeno estándar, un electrodo de plata/cloruro de plata, un electrodo de calomelano, un electrodo de sulfato mercurioso, un electrodo de óxido mercúrico o un electrodo de cobre/sulfato de cobre. En realizaciones de una tira reactiva 104 que incorpora un gel 708, ese gel 708 puede comprender cualquier líquido iónico, solución electrolítica o gel iónico. Los ejemplos de geles 708 adecuados incluyen los polímeros catiónicos, los líquidos iónicos y los electrólitos gelificados.

45 La continuación se describe otra realización de la presente invención con referencia a las figuras 15 y 16. La figura 15 ilustra una vista desarrollada de una tira reactiva 104, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención. La figura 16 ilustra la tira reactiva 104 de la figura 15 en una vista en planta superior. La tira reactiva 104 incluye un sustrato 132. Más en particular, el sustrato 132 en esta realización ejemplar incluye una capa de sostén estructural

1504 y una capa de barrera 1508. La capa de barrera 1508 puede comprender una capa que sea impermeable a los líquidos. Por ejemplo, la capa de barrera 1508 puede comprender una película de poliéster orientada, como por ejemplo, aunque no taxativamente, un tereftalato de polietileno biaxialmente orientado, tal como Mylar™. La capa de sostén estructural 1504 puede comprender una capa de fibra o polimérica que sea lo suficientemente rígida como para proveer un sostén mecánico para las capas subsiguientes, como por ejemplo, aunque no taxativamente, un material de poliéster.

La capa de barrera 1508 sostiene a los conductores que transmiten la electricidad 204. A modo de ejemplo y sin limitación, los conductores que transmiten la electricidad 204 pueden depositarse sobre la superficie de la capa de barrera 1508 mediante un procedimiento de pulverización, impresión, mordentado, estarcido o estencil o chapado. Los conductores que transmiten la electricidad 204 pueden fabricarse con cualquier material conductor de la electricidad. Los ejemplos de materiales conductores de la electricidad adecuados incluyen platino, oro y carbono adulterado. Los conductores que transmiten la electricidad 204 pueden formarse con varios patrones. En general, los conductores que transmiten la electricidad 204 incluyen un electrodo de trabajo 208, un electrodo de referencia 220 y un contraelectrodo 236.

Una celda de referencia 224 puede ubicarse dentro de un gel 708 depositado sobre la capa de barrera 1508. Además, al menos parte del gel 708 se coloca sobre o en contacto con una porción del conductor de referencia o un electrodo 220. Una capa dieléctrica 1512 puede ubicarse o formarse sobre las porciones de la capa de barrera 1508. Por ejemplo, la capa dieléctrica 1512 puede cubrir porciones de los diversos conductores que transmiten la electricidad 204, dejando descubiertas al mismo tiempo porciones de los conductores que transmiten la electricidad 204 que corresponde a un región de lectura 140 de los conductores que transmiten la electricidad 204. Además, la capa dieléctrica 1512 puede incluirse una primera abertura 1516 que deja una primera área 212 del electrodo de trabajo 208 y una primera área 240 del contraelectrodo 236 descubiertas y exponerse a un volumen que corresponde a una cámara de muestras 120. La capa dieléctrica 1512 puede incluirse adicionalmente una segunda abertura 1520. La segunda abertura 1520 puede corresponder a la celda de referencia 224 y/o al gel 708. A modo de ejemplo, la capa dieléctrica 1512 puede formarse a partir de una película dieléctrica o un material dieléctrico (por ejemplo, un impreso) depositado.

Se provee un filtro 304 que se extiende desde un área que abarca al menos parte de la primera abertura 1516 y la segunda abertura 1520 de la capa dieléctrica 1512. Al igual que con otras realizaciones aquí descritas, el filtro 304 puede funcionar, cuando está mojado, como un puente 232 para conectar eléctricamente una porción de una muestra 116 dentro de la cámara de muestras 120 con la celda de referencia 224, directamente o a través del gel 708.

Una capa espaciadora 1524 está interconectada con la capa dieléctrica 1512. La capa espaciadora 1524 incluye una abertura 1528 de la capa espaciadora. La abertura 1528 de la capa espaciadora puede tener un área que sea igual o superior a un área del filtro 304. En consecuencia, la abertura 1528 de la capa espaciadora puede definir el perímetro de un volumen que está total o sustancialmente ocupado por el filtro 304.

Luego, una sobrecapa 128 de la tira reactiva puede interconectarse con la capa espaciadora 1524. La sobrecapa 128 de la tira reactiva generalmente incluye una abertura 124 de la sobrecapa. En general, la abertura 124 de la sobrecapa coopera con la abertura 1528 de la capa espaciadora 1524, para definir porciones de una cámara de muestras 120.

De acuerdo con las realizaciones de la presente invención, la capa de sostén estructural 1504 y la capa de barrera 1508 tienen largos y anchos iguales o sustancialmente similares, y se adhieren o pegan entre sí para formar el sustrato laminado 132.

La capa dieléctrica 1512, la capa espaciadora 1524 y la sobrecapa 128 de la capa de la tira reactiva tienen largos y anchos iguales o similares entre sí, y una longitud que es menor que la longitud del sustrato laminado 132. En consecuencia, la capa dieléctrica 1512, la capa espaciadora 1524 y la sobrecapa 128 de la capa de la tira reactiva dejan descubierta una región de lectura 140 de los conductores que transmiten la electricidad 204 de la tira reactiva 104.

Una tira reactiva 104 de acuerdo con las realizaciones de la presente invención puede incluir, además, una capa protectora 1532. La capa protectora 1532 puede tener un largo y ancho iguales o similares al largo y ancho del sustrato 132, para cubrir la superficie superior de la tira reactiva 104 (es decir, la superficie de la tira reactiva 104 opuesta al sustrato 132) en su totalidad. En consecuencia, la capa protectora 1532 se retira de la tira reactiva 104 antes de usar. La capa protectora 1532 puede comprender una película selladora, como por ejemplo, un material polimérico.

Al menos uno de los conductores 204 es un electrodo de trabajo o un primer conductor de prueba 208, que se extiende entre un primera área 212 que corresponde a la cámara de muestras 120 o que está dentro de ella, y una segunda área 216, que corresponde al contacto de lectura 136 del electrodo de trabajo 208. Otro conductor 204 comprende un conductor de referencia 220. El conductor de referencia 220 se extiende entre la celda de referencia 224 y una región de lectura del conductor de referencia 228. Además, de acuerdo con las realizaciones de la

presente invención la tira reactiva 104 puede incluir, opcionalmente, un segundo conductor de prueba o contraelectrodo 236. El contraelectrodo 236 puede estar generalmente en espejo respecto del electrodo de trabajo 208.

5 De acuerdo con las realizaciones de la presente invención, al menos parte, sino su mayoría o totalidad, de los conductores 204 se forman por impresión de un material conductor de la electricidad. Los ejemplos no limitativos de los materiales conductores de la electricidad son carbono (tales como, negro de carbón, nanotubos de carbono, láminas de grafeno, grafito y buckminsterfullerenos), materiales metálicos (tales como formas en polvo de cobre, plata, oro y otros materiales metálicos conductores conocidos) y polímeros conductores. Asimismo, el material conductor está impreso en forma de una composición sustancialmente continua y/o uniforme, según se ha descrito antes. De acuerdo con otras realizaciones, los conductores 204 se forman por pulverización con oro, platino o algún otro metal.

10 Una vista en planta superior de la tira reactiva 104 que se ilustra en la figura 15 es la que se muestra en la figura 16. En esta vista, la película selladora 1532, la sobrecapa 128 de la tira reactiva, el espaciador 1524, el filtro 304 y la capa dieléctrica 1512 se ilustran como transparentes, de modo que puedan verse las posiciones relativas de diversos componentes de la tira reactiva 104.

15 La tira reactiva 104 forma una celda de prueba electroquímica. En particular, cuando una muestra de sangre se ha colocado en la celda de muestra 120, por ejemplo a través de la abertura 124 de la sobrecapa 128 de la capa de la tira reactiva, la celda de prueba electroquímica comprende el plasma separado, contenido dentro de la cámara de muestras 120 y el filtro 304 mojado, el gel 708 y la celda de referencia 224. El potencial eléctrico de la celda de prueba puede leerse entonces interconectando el electrodo de trabajo 208 o el contraelectrodo 236, al menos uno de ellos, y el conductor de referencia 220 a un aparato o dispositivo de lectura 108.

20 La figura 17 ilustra un ejemplo de una tira reactiva 104 de acuerdo con otras realizaciones de la presente invención en una vista en planta superior. En este ejemplo, la película selladora 1532, la sobrecapa 128 de la tira reactiva, el espaciador 1524, el filtro 304 y la capa dieléctrica 1572 se ilustran como transparentes, de manera que se puedan ver las posiciones relativas de diversos componentes de la tira reactiva 104. El filtro 304 se extiende desde la cámara de muestras 120 hasta un área que incluye un gel 708. La celda de referencia 224, en esta realización, comprende una media celda de Ag/AgCl que está rodeada por un gel de hidroxietil-celulosa 708. Además, al menos una porción de la celda de referencia 224 puede hallarse en contacto directo con el conductor de referencia 220. Los conductores que transmiten la electricidad 204 pueden comprender oro pulverizado y/o platino pulverizado. El uso de metal pulverizado puede ofrecer una superficie más uniforme que una tinta conductora. De manera alternativa, los conductores que transmiten la electricidad 204 pueden formarse a partir de una tinta conductora de la electricidad. A modo de ejemplo, los conductores que transmiten la electricidad 204 pueden depositarse en una capa que tiene un espesor aproximado de 5000 Angstroms.

25 De acuerdo con las realizaciones de la presente invención, es posible controlar el procedimiento para aplicar el gel 708 sobre la celda de referencia 224 para obtener resultados más congruentes. Por ejemplo, el gel 708 puede secarse en condiciones que limitan o reducen la formación de microgrietas u otras discontinuidades. En consecuencia, el secado del gel 708 puede llevarse a cabo a temperaturas y presiones ambientales, mientras se aplica calor, al vacío y similares. Como alternativa a un gel seco 708, es posible que haya un gel 708 dentro de una cápsula, que se rompe inmediatamente antes de usar la tira reactiva 104. De manera alternativa o adicional, es posible usar diferentes composiciones del gel 708. Por ejemplo, un gel que comprenda un material de hidroxietil-celulosa puede mezclarse con un polímero para promover la consistencia del gel 708 en las tira reactivas 104 terminadas.

30 La figura 18 representa componentes de un dispositivo de lectura 108 operativamente interconectados con una tira reactiva 104, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención. Más en particular, se ilustran las características de un voltímetro o de una porción electrónica de lectura 1304 de un dispositivo de lectura 108 interconectado a una tira reactiva 104 que contiene una muestra de un fluido 116. Tal como puede apreciarlo un experto en la técnica luego de considerar la presente invención, la tira reactiva 104 que contiene una muestra de un fluido 116 comprende una celda electroquímica 1828. La celda electroquímica 1828 incluye la muestra de un fluido 116, el gel electrolítico 708 (si se provee) y la celda de referencia 224. Además, la muestra de un fluido 116, por ejemplo, al mojar un puente 232 y/o un filtro 304, pone las porciones del electrodo de trabajo 208, del electrodo de referencia 220 y del contraelectrodo 236 en contacto eléctrico entre sí.

35 En general, la electrónica de lectura 1304 incluye un amplificador de potencia 1804. La salida 1808 desde el amplificador de potencia 1804 comprende una corriente que tiene un punto de consigna determinado por el voltaje V_{set} 1812 provisto como entrada al amplificador de potencia 1804. La corriente de salida 1808 desde el amplificador de potencia 1804 se hace pasar a un conversor corriente-potencial (IE) 1816. La corriente 1808 proveniente del amplificador de potencia 1804 puede suministrarse, mediante un resistor 1820 a la entrada negativa del conversor IE 1816. El conversor IE 1816, a su vez, provee una corriente de salida 1824 que se suministra al contraelectrodo 236. La entrada negativa del conversor IE 1816 se conecta, además, al electrodo de trabajo 208. Tal como puede apreciarlo un experto en la técnica después de considerar la presente invención, la resistencia entre el contraelectrodo 236 y el electrodo de trabajo 208 puede variar, dependiendo de la composición y de las

características de una muestra de un fluido 216 ubicado en la tira reactiva 104. Sin embargo, el amplificador de potencia 1804 y el convertor IE 1816, en combinación, proveen una corriente constante que se suministra al contraelectrodo 236, y que se hace pasar a través de celda electroquímica 1828.

5 En tanto que la corriente se aplica a través del contraelectrodo 236 y del electrodo de trabajo 208, el potencial de voltaje entre el electrodo de trabajo 208 y el electrodo de referencia 220 se monitoriza mediante un amplificador diferencial o electrómetro 1832. Más en particular, el amplificador diferencial 1832 provee una salida de voltaje 1836 que es indicativa del potencial oxidación-reducción de la muestra 116 situada dentro de la cámara de muestras 120. Esta salida de voltaje 1836 puede presentarse a un usuario, por ejemplo mediante la salida 152 del dispositivo de lectura 108 asociado.

10 Con referencia ahora a la figura 19, se ilustran los aspectos de un método para medir el potencial oxidación-reducción (ORP) de un fluido de muestra 116. En general, el método incluye las etapas de obtener una muestra de un fluido 116 (etapa 1904), colocar la muestra de un fluido 116 en la cámara de muestras 120 de una tira reactiva 104 (etapa 1908), y establecer un puente conductor de la electricidad 232 entre la celda de referencia 224 y la cámara de muestras 120 de la tira reactiva 104, por ejemplo, mojando un filtro 304 con el fluido de muestra 116 (etapa 1912). En consecuencia, las etapas 1904 a 1912 son etapas iguales o similares a las etapas 1404 a 1412 descritas con relación a la figura 14 antes mencionadas.

En la etapa 1916, el electrodo de trabajo 208, el electrodo de referencia 220 y el contraelectrodo 236 están interconectados con los contactos del dispositivo de lectura 144. Por ejemplo, el contraelectrodo 236 puede interconectarse con la salida de corriente 1824 de la electrónica de lectura 1304, el electrodo de trabajo 208 puede conectarse con las entradas negativas del convertor IE 1816 y el electrómetro diferencial 1836 de la electrónica de lectura 1304 y el electrodo de referencia 220 pueden interconectarse con una entrada del amplificador diferencial 1832. La electrónica de lectura 1304 luego se opera para proveer una corriente que se hace pasar a través de la celda de referencia 1828, entre el contraelectrodo 236 y el electrodo de trabajo 208 (etapa 1920). A modo de ejemplos, y sin limitación, la cantidad de corriente pasada entre el contraelectrodo 236 y el electrodo de trabajo 208 por la electrónica de lectura 1304 puede variar entre 10^{-12} amp y alrededor de 10^{-9} amp. De acuerdo con otras realizaciones, la magnitud de la corriente pasada a través de la celda electroquímica 1828 puede variar entre aproximadamente 1×10^{-14} amp y alrededor de 1×10^{-6} amp. A modo de ejemplos adicionales, la corriente aplicada puede fluctuar con el tiempo. Por ejemplo, puede seguirse una función gradual, según la cual la corriente aplicada cambia después de cierto momento, de un primer valor (por ejemplo, 10^{-9} amp) a un segundo valor (por ejemplo, 10^{-11} amp). En tanto que la corriente se aplica entre el contraelectrodo 236 y el electrodo de trabajo 208, la diferencia potencial entre el electrodo de trabajo 208 y el electrodo de referencia 220 se provee como la salida 1836 del amplificador diferencial 1832 (etapa 1924).

La salida 1836 del amplificador diferencial 1832 puede monitorizarse con el correr del tiempo (etapa 1928). En la etapa 1932, puede hacerse una determinación respecto de si se ha alcanzado el equilibrio. La determinación de que se ha alcanzado el equilibrio puede incluir monitorizar la tasa de cambio en la señal de salida 1836 del amplificador diferencial 1832, hasta que la tasa de cambio haya caído a un nivel predeterminado. De manera alternativa, el voltaje de salida 1836 se puede medir en diferentes momentos, y se puede usar una representación lineal o curva del cambio en la salida de voltaje 1836 para llegar a una lectura de potencial oxidación-reducción. Si se ha alcanzado el equilibrio, el valor determinado de potencial oxidación-reducción se le presenta a un usuario del dispositivo de lectura 108 (etapa 1936). Por ejemplo, el valor determinado de potencial oxidación-reducción puede presentarse como un voltaje medido. Si no se ha alcanzado el equilibrio, el procedimiento puede volver al paso 1920. Una vez que se ha dado salida al valor ORP, el procedimiento puede terminar.

La figura 20A es un gráfico que ilustra valores de ORP ejemplares para el plasma normal según se leen usando una cantidad de tiras reactivas de muestra de acuerdo con las realizaciones de la presente invención. La figura 20B es un gráfico que ilustra valores de ORP ejemplares para el plasma traumático, usando una cantidad de diferentes tiras reactivas de muestra. La tira reactiva 104 empleada para obtener los valores de ORP se configura como la tira reactiva 104 ejemplar que se ilustra en la figura 17. Además, cada tira reactiva 104 incorporaba un gel 708 de $10 \mu\text{l}$ de Agarosa al 4 % /3M KCl, un pequeño puente de sal 232, un punto central que comprendía la celda de referencia 224 y conductores que transmitían la electricidad pulverizados con platino 204. Los valores ORP se leyeron usando electrónica de lectura 1302, que comprendía un galvanostato, como el que se muestra en la figura 18. La corriente de lectura aplicada por la electrónica de lectura 1302 era de 1×10^{-9} amp. Tal como se muestra en las figuras, el potencial (el eje vertical en los gráficos) disminuye con el tiempo (el eje horizontal). Además, una comparación de las figuras 20A y 20B revela que el valor de ORP, según se expresa por el potencial medido en milivoltios, es mayor que el plasma traumático (es decir, el plasma tomado de un animal que ha sufrido un traumatismo), en comparación con el valor medido de ORP para el plasma de un paciente normal. Más en particular, después de tres minutos, el ORP medido del plasma traumático era un promedio de $218,3 \text{ mV} \pm 6,4$, en tanto que el ORP promedio para el plasma normal era de $171,6 \text{ mV} \pm 3,6$. De acuerdo con las realizaciones de la presente invención, el valor de ORP usado con fines diagnósticos sería el valor al que se llega después de que ha transcurrido un tiempo suficiente para que el ORP se haya asentado de modo que la tasa de cambio en los valores de ORP medidos sea menor que una cierta cantidad seleccionada. De manera alternativa o adicional, puede usarse un procedimiento de adecuación de curva para extrapolar a un valor de ORP informado a un clínico u otro usuario como un valor de ORP medido o inferido.

5 El debate que antecede sobre la invención se ha presentado con fines ilustrativos y descriptivos. Además, la descripción no pretende limitar la invención a la forma que se describe aquí. En consecuencia, las variaciones y modificaciones conmensuradas con las enseñanzas anteriores, dentro de las habilidades o del conocimiento de la técnica relevante, se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Las realizaciones descritas con anterioridad en la presente pretenden explicar, además, el mejor modo que se conoce actualmente para llevar a la práctica la invención y permitir que un experto en la técnica utilice la invención en estas u otras realizaciones y con las diversas modificaciones requeridas por la aplicación o uso particulares de la invención. Se pretende que las reivindicaciones adjuntas sean interpretadas de modo tal que incluyan realizaciones alternativas en la medida permitida por la técnica anterior.

10

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de prueba del potencial oxidación-reducción, que comprende:
 - un sustrato (132);
 - una cámara de muestras (120);
 - 5 un primer conductor de prueba (204) sustentado por el sustrato, donde el primer conductor de prueba incluye:
 - un primera área (212) que se extiende hacia la cámara de muestras;
 - una segunda área (216) que se extiende desde la cámara de muestras;
 - 10 un segundo conductor de prueba (236) sustentado por el sustrato, donde el segundo conductor de prueba incluye:
 - una a primera área (240) que se extiende hacia la cámara de muestras;
 - una segunda área (244) que se extiende desde la cámara de muestras;
 - una celda de referencia (224);
 - un conductor de referencia (220), que incluye:
 - 15 una primera área que está en contacto eléctrico con la celda de referencia;
 - una segunda área (220) que se extiende desde la celda de referencia;
 - un puente (232), en el que una muestra de un fluido presente en la cámara de muestras se pone en contacto eléctrico con la celda de referencia mediante el puente, donde el puente comprende un filtro (304).
2. El dispositivo según la reivindicación 1, que comprende, asimismo:
 - 20 una sobrecapa (128), en la que al menos una porción de cada uno de los siguientes: el primer conductor de prueba, el segundo conductor de prueba, la celda de referencia, al menos una porción del conductor de referencia y el puente se mantienen entre el sustrato y la sobrecapa cuando la sobrecapa está interconectada con el sustrato.
3. El dispositivo según la reivindicación 2, en el que la cámara de muestras reside dentro de una región de muestras y está definida por lo menos por una de las siguientes: (i) la sobrecapa, que incluye una abertura, y donde la abertura corresponde por lo menos a una porción de la cámara de muestras cuando la sobrecapa está interconectada con el sustrato, y/o (ii) la cámara de muestras que incluye una depresión o cavidad dentro el sustrato y/o (iii) una abertura o cavidad en una capa intermedia.
4. El dispositivo según la reivindicación 1, en el que un gel cubre al menos una porción de la celda de referencia.
- 30 5. El dispositivo según la reivindicación 1, en el que la celda de referencia incluye una celda de referencia de plata/cloruro de plata.
6. El dispositivo según la reivindicación 1, en el que el filtro está configurado para formar, cuando está mojado, un puente conductor entre una muestra y las primeras áreas (212, 240) del primer y del segundo conductores de prueba (204, 236) que se extienden hacia la cámara de muestras.
- 35 7. El dispositivo según la reivindicación 1, en el que el primer conductor de prueba se forma a partir de un material conductor de la electricidad que tiene una composición constante.
8. El dispositivo según la reivindicación 1, en el que el primer conductor de prueba, el segundo conductor de prueba y el conductor de referencia incluyen una porción de lectura (136), y en el que la porción de lectura del primer conductor de prueba, del segundo conductor de prueba y del conductor de referencia son accesibles a un dispositivo de prueba cuando la sobrecapa está interconectada con el sustrato.
- 40 9. El dispositivo según la reivindicación 4, en el que el gel está en contacto con una porción del filtro.
10. El dispositivo según la reivindicación 1, en el que el primer conductor de prueba, el segundo conductor de prueba y el conductor de referencia se forman a partir de platino o de carbono adulterado, a partir de al menos uno de ellos.
11. Un sistema para determinar el potencial oxidación-reducción de un hemoderivado, que comprende:

- una tira reactiva, donde la tira reactiva incluye:
- un sustrato, donde una primera superficie del sustrato define un primer plano;
- 5 una sobrecapa, donde se forma una abertura de la cámara de muestras que define al menos parcialmente una cámara de muestras en la sobrecapa, donde una primera superficie de la sobrecapa define un segundo plano, y donde el primer y el segundo planos son paralelos entre sí;
- un electrodo de trabajo y un contraelectrodo, que incluyen, respectivamente:
- un primer conductor de prueba (204) sustentado por el sustrato, donde el primer conductor de prueba incluye:
- una primera área (212) que se extiende hacia la cámara de muestras;
- 10 una segunda área (216) que se extiende desde la cámara de muestras;
- un segundo conductor de prueba (236) sustentado por el sustrato, donde el segundo conductor de prueba incluye:
- una primera área (240) que se extiende hacia la cámara de muestras;
- 15 una segunda área (244) que se extiende desde la cámara de muestras, donde las porciones de lectura de los conductores están situadas entre el primer plano definido por la primera superficie del sustrato y el segundo plano definido por la primera superficie de la sobrecapa;
- una celda de referencia, donde la celda de referencia contiene un material que tiene un potencial eléctrico conocido;
- 20 un componente de puente que tiene un filtro, donde el componente del puente está en comunicación con la cámara de muestras y se interconecta eléctricamente con la celda de referencia, y el filtro se extiende a través de la abertura (124) desde la abertura hacia la cámara de muestras;
- un conductor de referencia, que incluye:
- una primera porción que está en contacto eléctrico con la celda de referencia; y una porción de lectura;
- 25 un hemoderivado, donde la celda de referencia se interconecta eléctricamente con el primer conductor de prueba cuando el hemoderivado se coloca in la cámara de muestras;
- un voltímetro, donde el voltímetro lee el potencial eléctrico entre el conductor de referencia y el electrodo de trabajo o el contraelectrodo, al menos uno de ellos.
12. El sistema según la reivindicación 11, en el que el electrodo de trabajo y el contraelectrodo comprenden un material que tiene una composición sustancialmente continua y/o uniforme.
- 30 13. El sistema según la reivindicación 11, en el que el electrodo de trabajo y el contraelectrodo carecen de potencial oxidación-reducción y agentes anti-incrustaciones biológicas, de al menos uno de ellos.

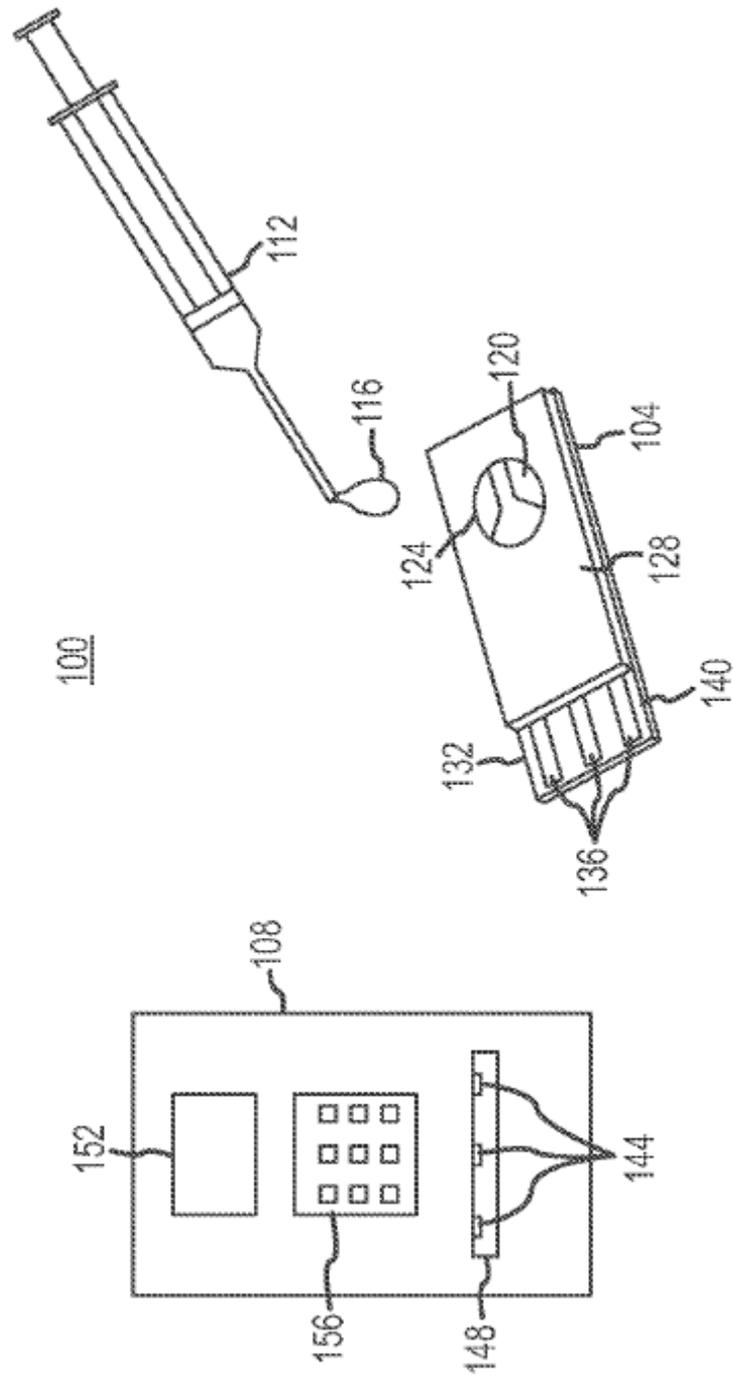


FIGURA 1

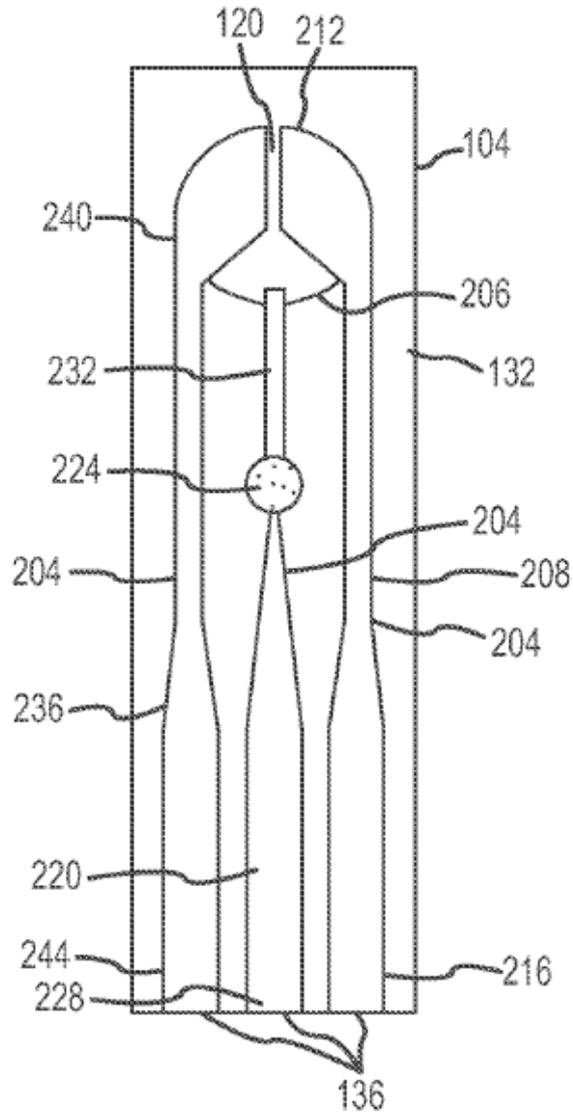


FIGURA 2

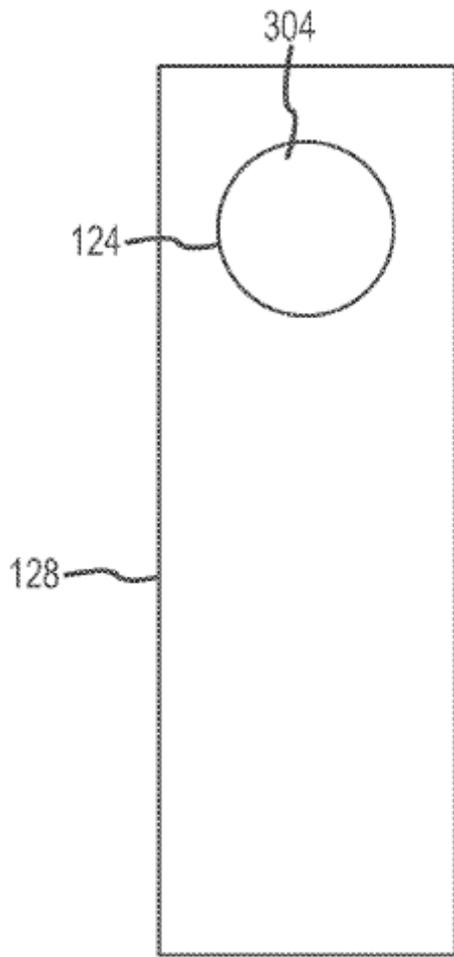


FIGURA 3

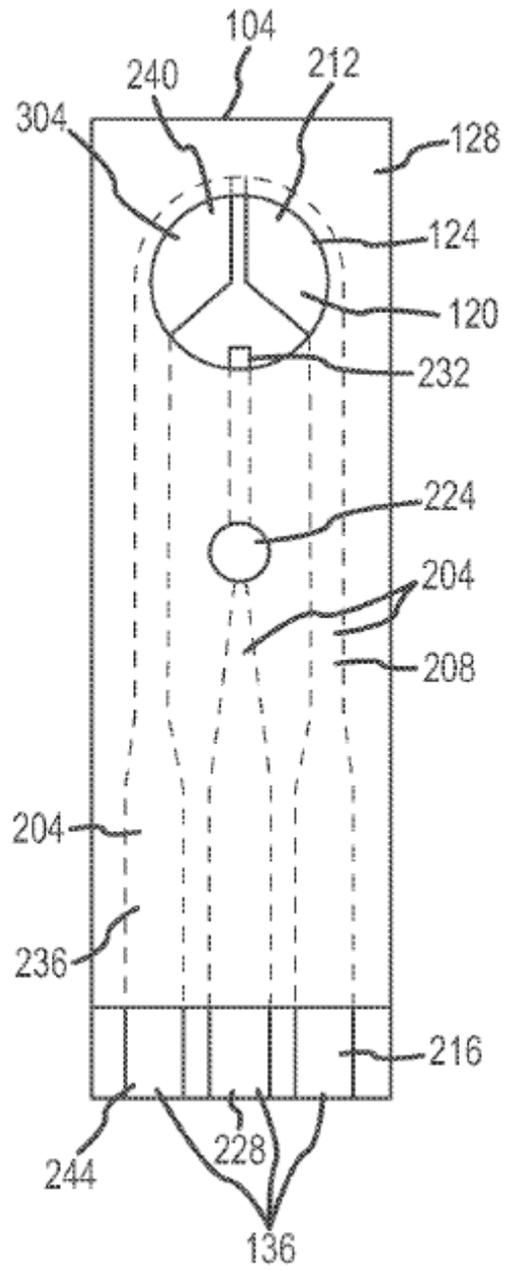


FIGURA 4

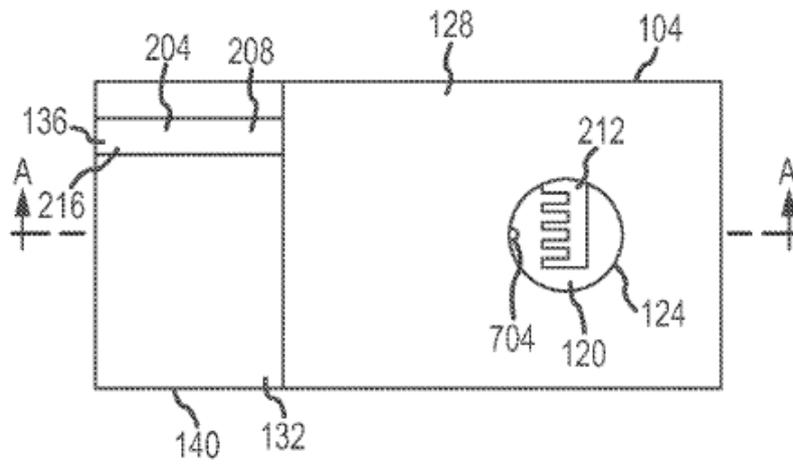


FIGURA 5

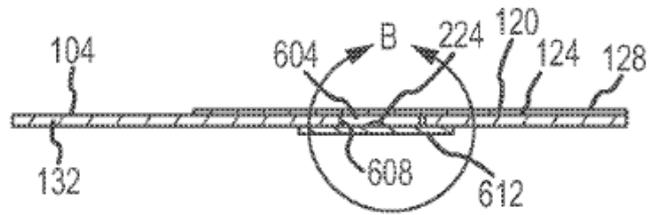


FIGURA 6

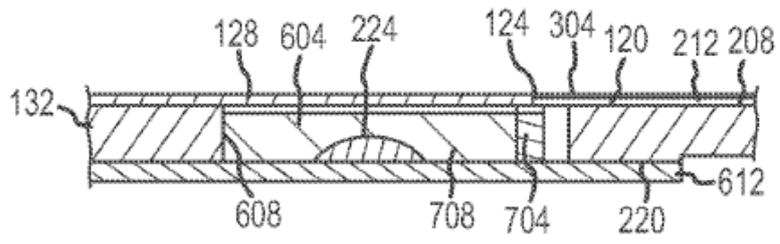


FIGURA 7

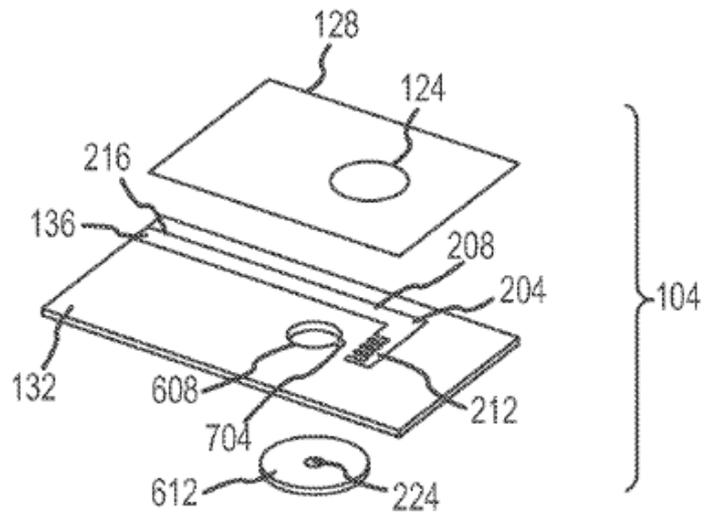


FIGURA 8

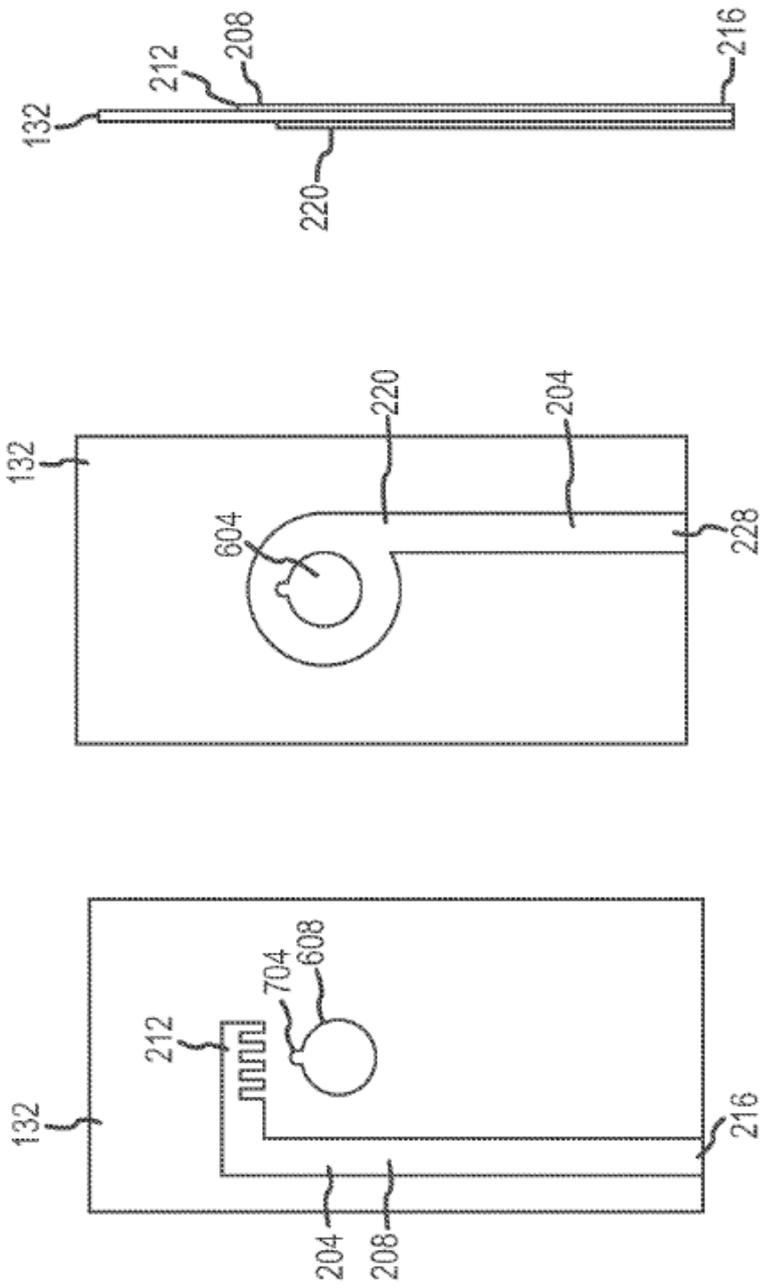


FIGURE 11

FIGURE 10

FIGURE 9

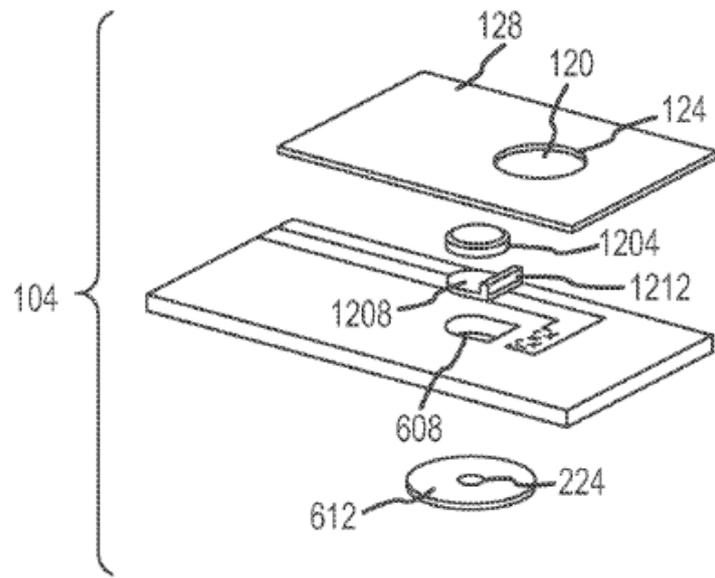


FIGURA 12

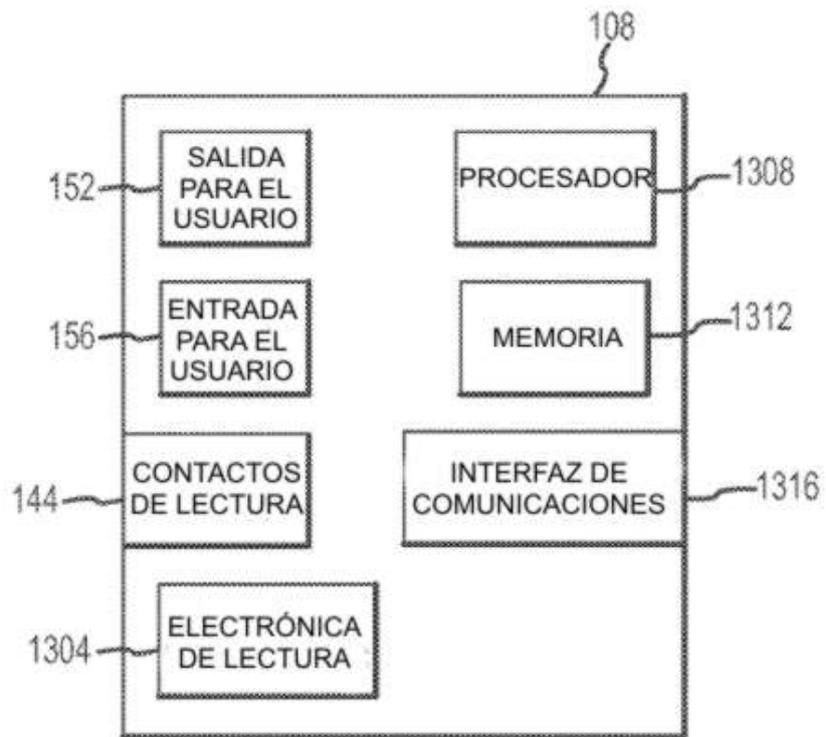


FIGURA 13

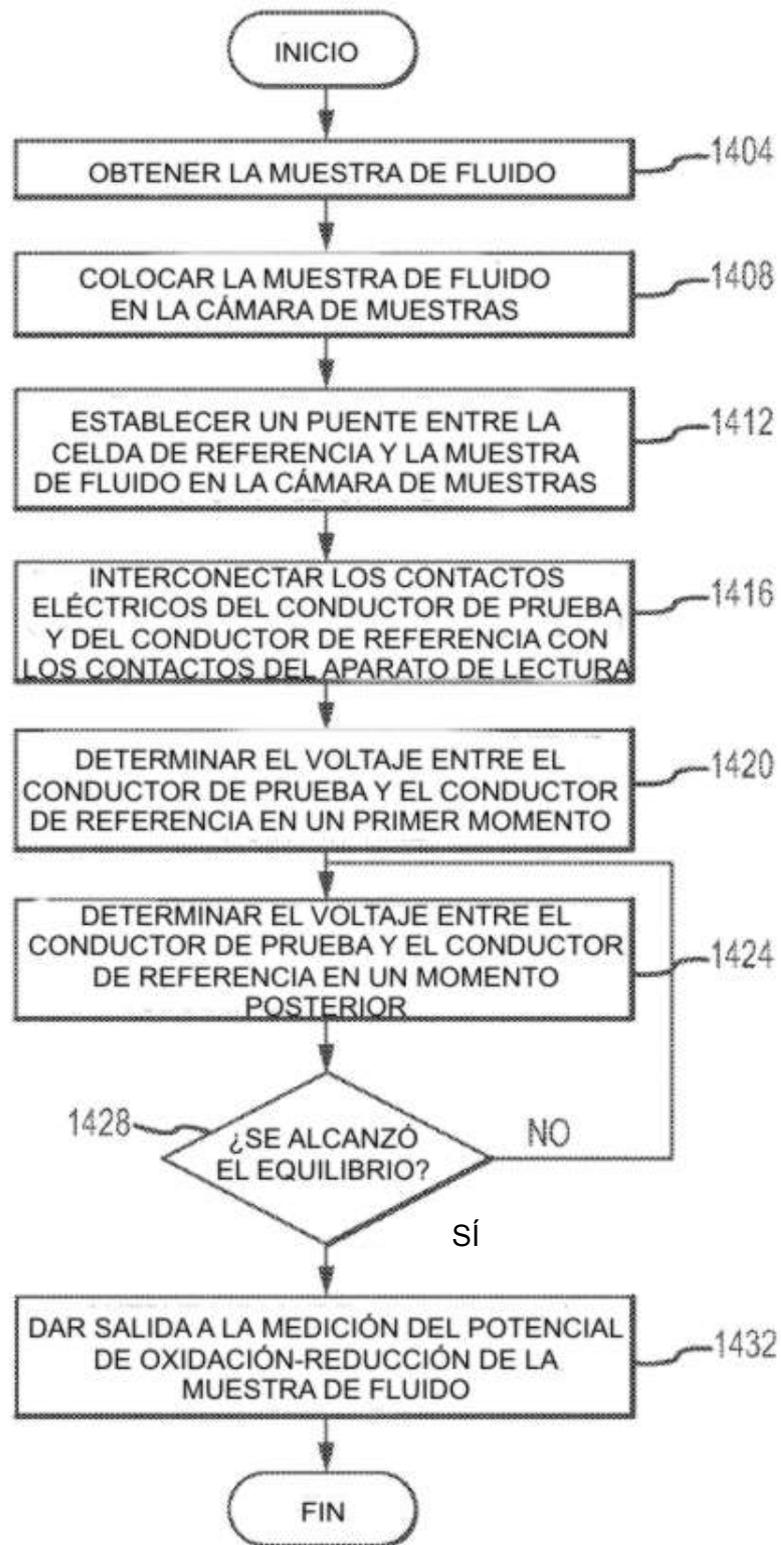


FIGURA 14

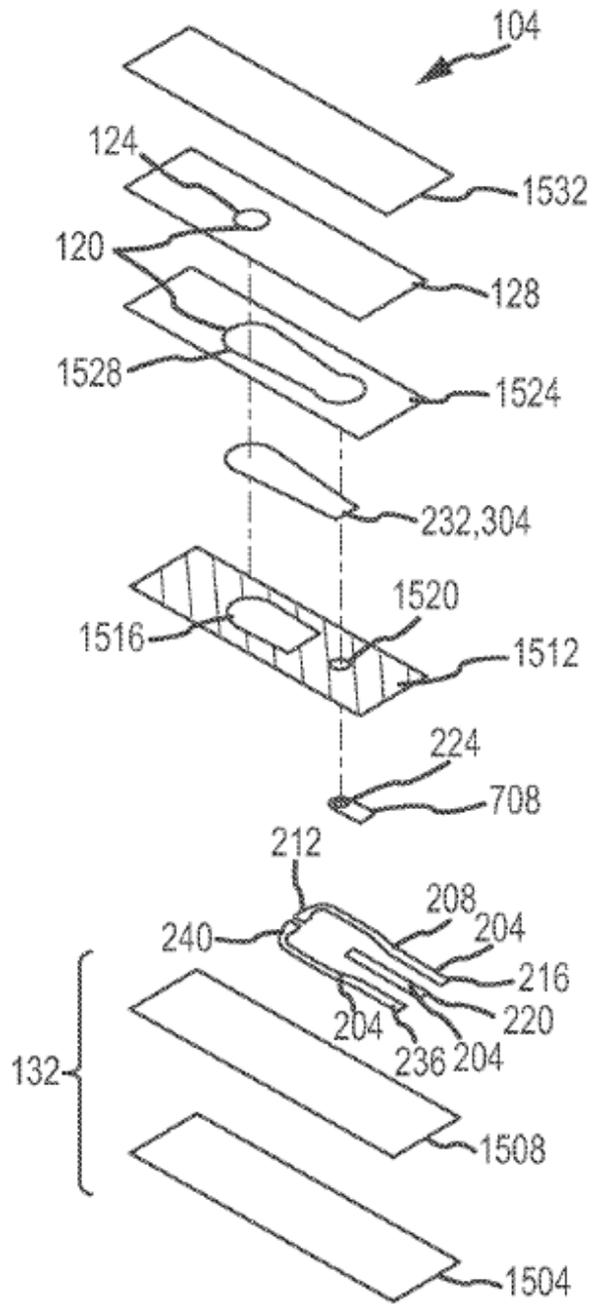


FIGURA 15

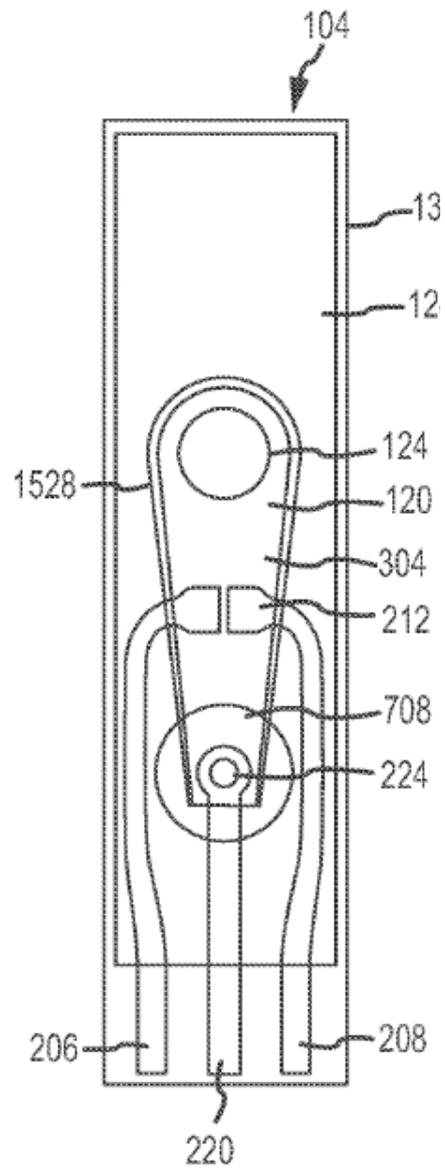


FIGURA 16

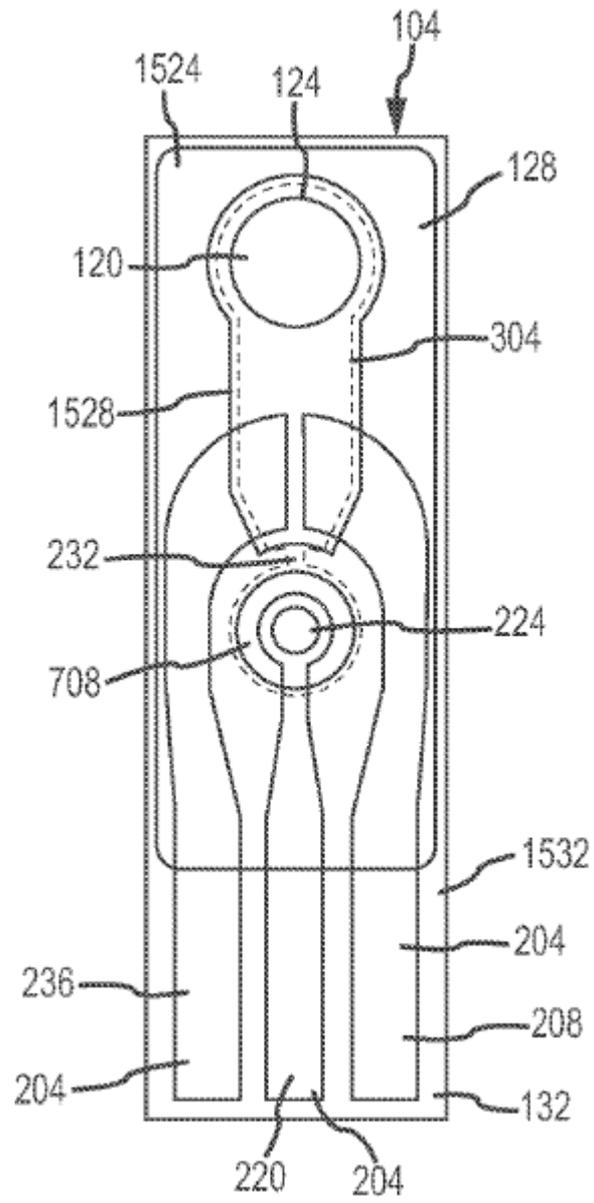


FIGURA 17

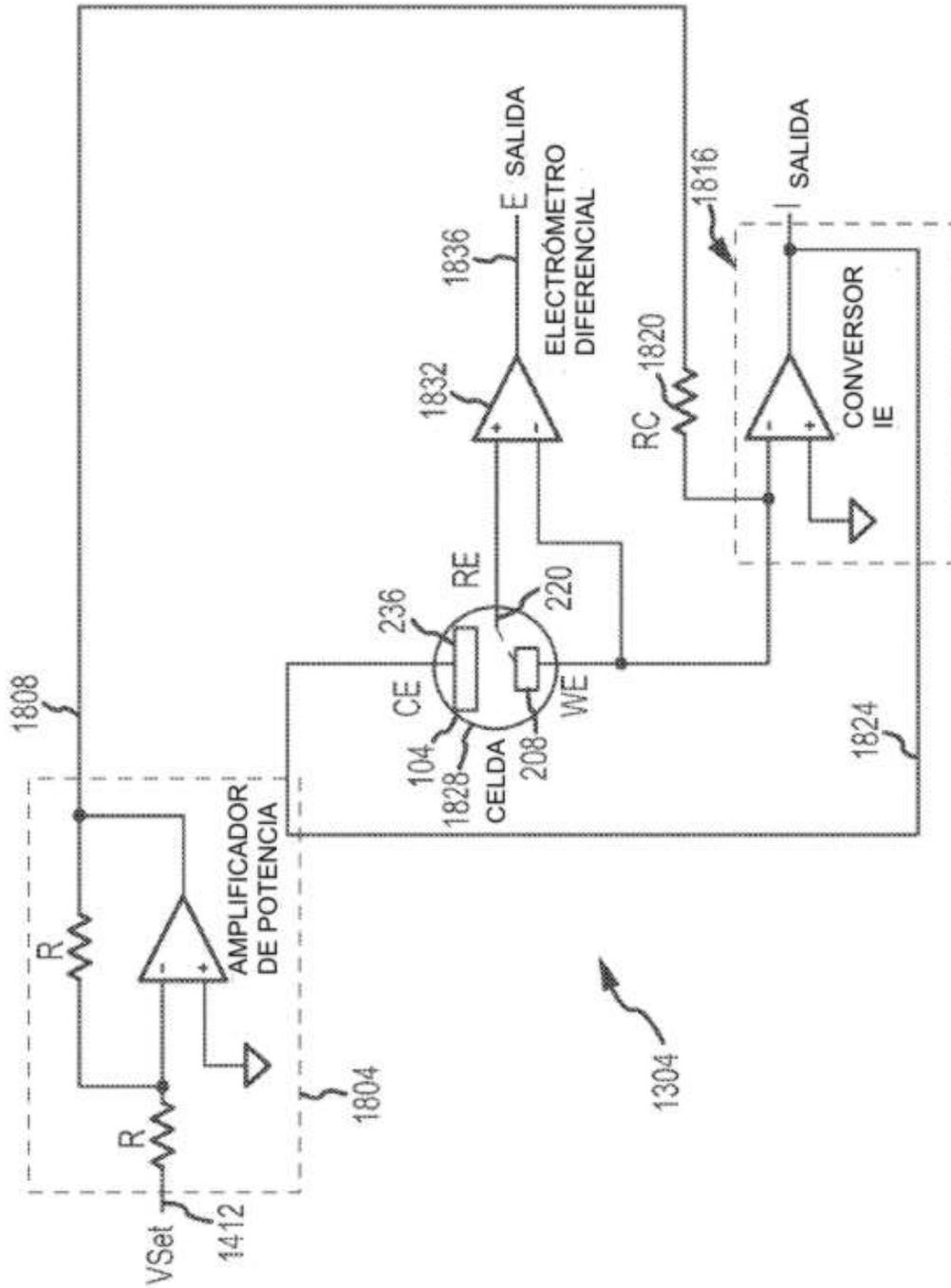


FIGURA 18

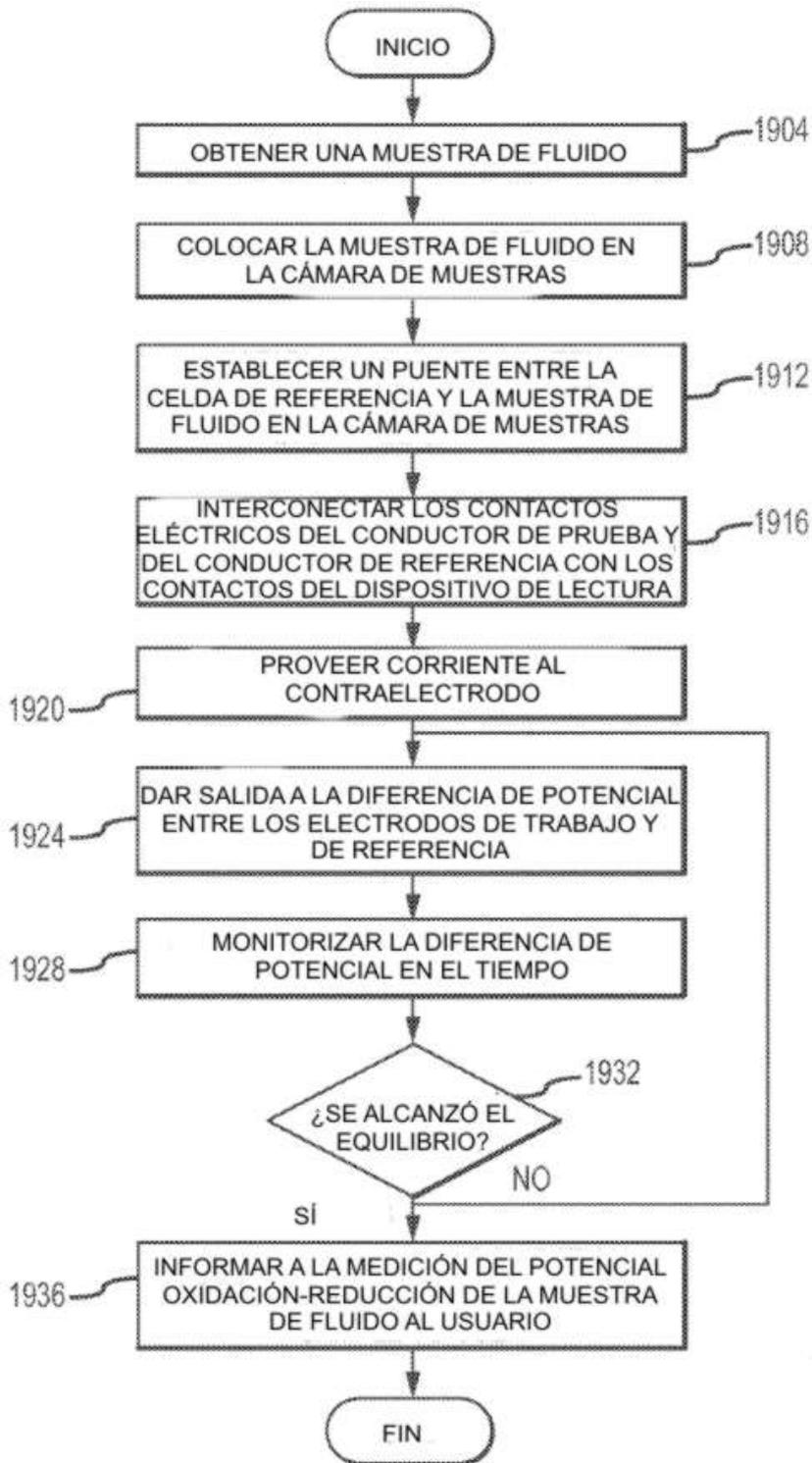


FIGURA 19

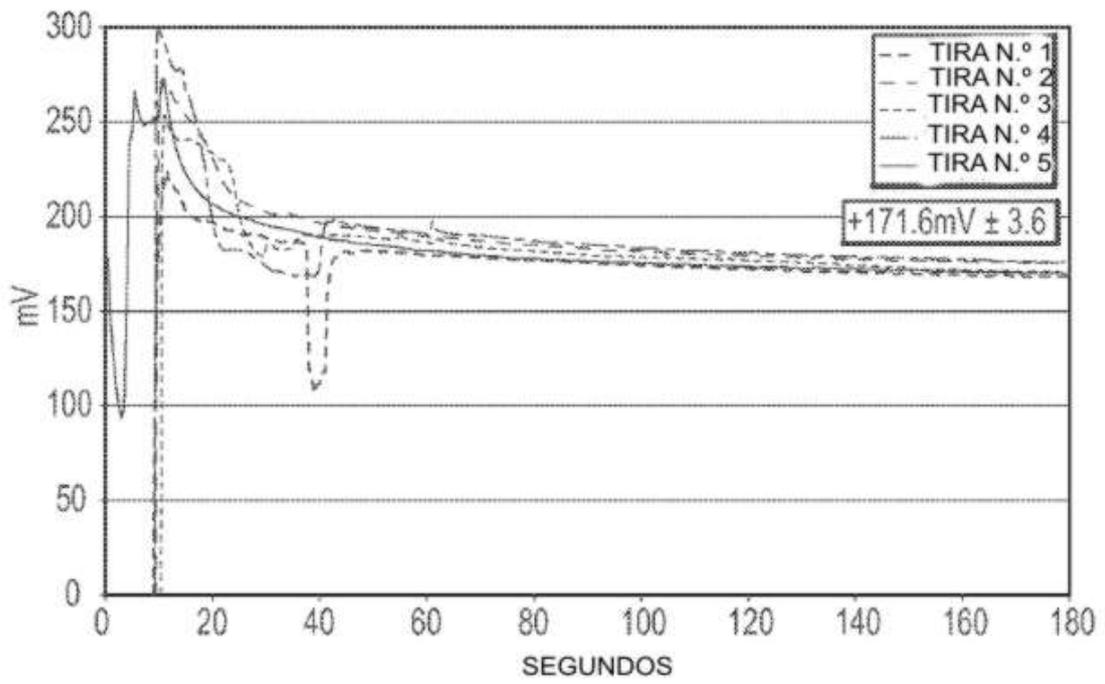


FIGURA 20A

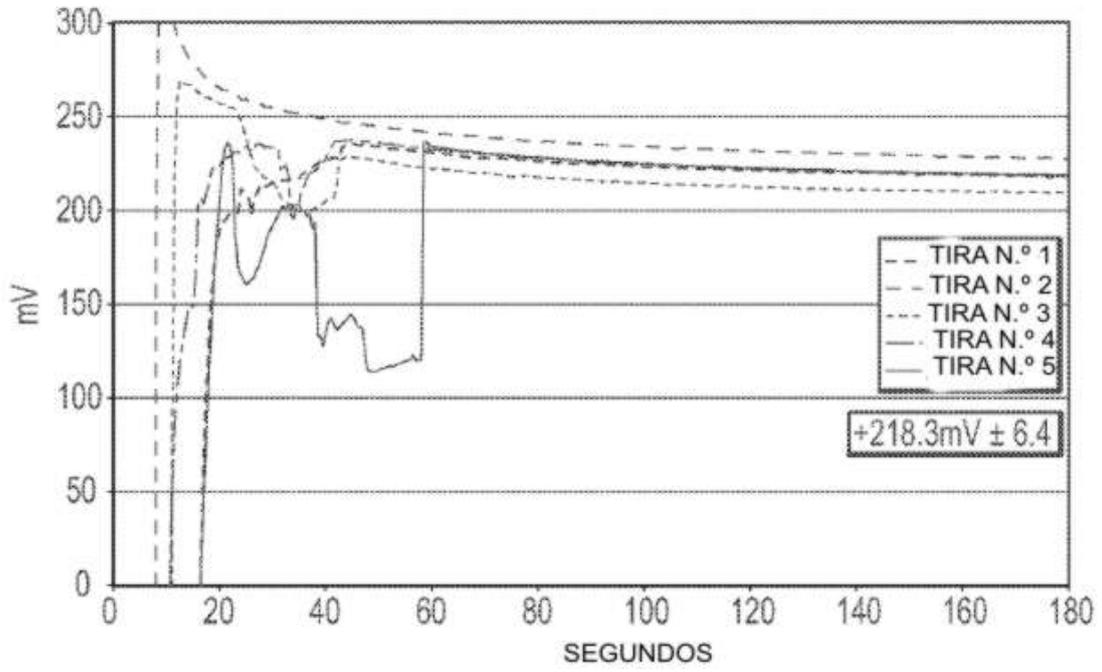


FIGURA 20B