

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 723**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2013 PCT/US2013/046518**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13192289**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2013 E 13734895 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 2864047**

54 Título: **Carcasas de cartuchos integrados para análisis de muestras**

30 Prioridad:

22.06.2012 US 201213530501

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

11.11.2020

73 Titular/es:

**ABBOTT POINT OF CARE, INC. (100.0%)
400 College Road East
Princeton, NJ 08540, US**

72 Inventor/es:

**DOYLE, KEVIN JOHN;
WILKINS, PAUL;
WITHERS, MICK;
COOPER, ADRIAN y
NOELL, JOHN OAKLEY**

74 Agente/Representante:

VIDAL GONZÁLEZ, Maria Ester

ES 2 792 723 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

Carcasas de cartuchos integrados para análisis de muestras

5 Campo de la invención

La invención se refiere a dispositivos médicos. Específicamente, la invención se refiere a cartuchos integrados para realizar análisis médicos mediante diversas técnicas de ensayo que incluyen inmunoensayos para determinar el contenido o la concentración de analito, entre otros análisis y pruebas médicas.

10

Antecedentes de la invención

Tradicionalmente, las pruebas de sangre u otros fluidos corporales para evaluación y diagnóstico médico eran dominio exclusivo de laboratorios centrales grandes y bien equipados. Si bien dichos laboratorios ofrecen pruebas eficientes, confiables y precisas de un alto volumen de muestras de fluidos, no pueden ofrecer resultados rápidos para permitir una toma de decisiones médicas más inmediata. Un médico generalmente debe recolectar muestras, transportarlas a un laboratorio, esperar a que las muestras sean procesadas y luego esperar a que se comuniquen los resultados. Incluso en entornos hospitalarios, el manejo de una muestra desde la cama del paciente hasta el laboratorio del hospital produce retrasos significativos. Este problema se agrava por la carga de trabajo variable y la capacidad de rendimiento del laboratorio y la compilación y comunicación de datos.

La introducción de los sistemas de análisis de sangre inmediato permitió a los profesionales obtener resultados de análisis de sangre inmediatos mientras examinaban a un paciente, ya sea en el consultorio del médico, en la sala de emergencias del hospital o al lado de la cama del paciente. Para ser efectivo, un dispositivo de análisis inmediato debe proporcionar una operación libre de errores para una amplia variedad de pruebas en manos relativamente sin entrenamiento. Para una eficacia óptima, un sistema en tiempo real requiere una capacidad mínima para operar, al tiempo que ofrece la velocidad máxima para las pruebas, la precisión adecuada y la confiabilidad del sistema, así como una operación rentable.

Un notable sistema inmediato (The i-STAT® System, Abbott Point of Care Inc., Princeton, NJ) se describe en la patente de Estados Unidos No. 5,096,669, que comprende un dispositivo desechable, que funciona junto con un analizador portátil, para realizar una variedad de mediciones en sangre u otros fluidos. El dispositivo desechable, reproducido en la Figura 1, está construido para cumplir una multiplicidad de funciones, incluida la recolección y retención de muestra, la calibración y medición del sensor. En funcionamiento, el dispositivo desechable se inserta en un lector o instrumento portátil, que proporciona las conexiones eléctricas a los sensores y controla automáticamente la secuencia de medición sin intervención del operador. El dispositivo desechable incluye una pieza superior 90 y una pieza de plástico inferior 12 en la que están montados una pluralidad de sensores 66 con contactos eléctricos y una bolsa 60 que contiene un fluido de calibración o estandarización del sensor. Los sensores generan señales eléctricas basadas en la concentración de especies químicas específicas en la muestra de fluido. Una lámina adhesiva de doble cara 74 está situada entre la pieza superior 90 y la pieza inferior 12 para unir las y definir y sellar varias cavidades y conductos dentro del dispositivo.

En la descripción de '669, una cavidad 18 está ubicada en el centro del dispositivo que tiene una bolsa sellada 60 que contiene fluido de calibración. Un primer conducto 24 conduce desde esta cavidad 18 hacia los sensores 66. Un segundo conducto 92 tiene un orificio en un extremo para recibir una muestra mientras que el otro extremo del tubo termina en una rotura capilar 96. Un tercer conducto 94 conduce desde la rotura capilar 96 a través de los sensores 66 hasta una segunda cavidad 20, que sirve como sumidero. El primer conducto 24 se une al tercer conducto 94 después de la rotura capilar 96 y antes de los sensores 66. Una tercera cavidad 22 funciona como una vejiga de aire. Cuando se acciona la vejiga de aire, el aire se fuerza hacia abajo por un cuarto conducto (véase la Figura 2 de la patente '669) y dentro del segundo conducto 92.

En funcionamiento, se arrastra una muestra de fluido al segundo conducto 92 por acción capilar poniendo el orificio en un extremo del segundo conducto en contacto con la muestra. Después de que la muestra llena el segundo conducto, el orificio se sella. La bolsa 60 que contiene el fluido de calibración se perfora y el fluido de calibración fluye desde la cavidad a través del primer conducto 24 al tercer conducto 94 y a través de los sensores 66, momento en el que se realiza la calibración del sensor. A continuación, la vejiga de aire es accionada por el instrumento que fuerza el aire hacia abajo por el cuarto conducto hasta un extremo del segundo conducto 92, lo que obliga a la muestra a salir del otro extremo del conducto, más allá de una rotura capilar 96, y dentro del tercer conducto 94 y a través de los sensores 66 donde se realizan las mediciones. Cuando se hace esto, el fluido de calibración es forzado a salir del tercer conducto 94 hacia la segunda cavidad 20 donde se mantiene. Una vez que se realizan las mediciones, el dispositivo desechable se puede desechar.

El lector portátil incluye una abertura en la que se recibe el dispositivo desechable. Después de que el dispositivo desechable se inserta en el lector, el lector conecta los contactos eléctricos en el dispositivo desechable, rompe la bolsa, calibra los sensores, activa la vejiga de aire para forzar la muestra de fluido a través de los sensores, registra las señales eléctricas producidas por los sensores, calcula la concentración de las especies químicas probadas y

65

muestra la información. Al finalizar el proceso, el usuario retira el dispositivo del lector y simplemente lo desecha. El lector está listo para realizar otra medición, que se inicia mediante la inserción de otro dispositivo desechable. Tenga en cuenta que los sistemas de fluidos de cartucho alternativos que permiten realizar inmunoensayos y mediciones de coagulación usando un formato de instrumento similar se describen en la patente de Estados Unidos No. 7,419,821, la patente de Estados Unidos 6,750,053 y la patente de Estados Unidos 5,447,440, todas las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

Si bien el uso de la invención '669, descrita anteriormente, es particularmente ventajoso en el entorno médico del punto de atención, sigue existiendo la necesidad de dispositivos de análisis de sangre de un solo uso que sean más fáciles de fabricar, ensamblar y usar. Los documentos US2011150705 A1 y US2005054078 A1 son ejemplos adicionales de dispositivos de inmunoensayo.

Resumen de la invención

La presente invención, en una realización, está dirigida a una carcasa de cartucho para formar un cartucho capaz de medir un analito o propiedad de una muestra líquida. La carcasa de cartucho comprende una porción superior que tiene una primera zona sustancialmente rígida y una zona sustancialmente flexible. La carcasa de cartucho comprende además una porción inferior separada de la porción superior que incluye una segunda zona sustancialmente rígida. El cartucho comprende además al menos un rebaje del sensor que contiene un sensor. La porción superior y la porción inferior están unidas para formar el cartucho que tiene un conducto sobre al menos una porción del sensor.

Además, la carcasa de cartucho puede comprender una junta que está situada entre la porción superior y la porción inferior para formar el cartucho. La junta une la porción superior y la porción inferior, y define y sella el conducto. La junta cubre sustancialmente un área completa entre la porción superior y la porción inferior de la carcasa. En una realización, la junta es una lámina adhesiva de doble cara que forma un sello hermético a los líquidos.

En otra realización, la invención se dirige a un método para fabricar un cartucho de prueba para medir un analito o propiedad de una muestra líquida. El método comprende moldear una carcasa que comprende (i) una porción superior que incluye una primera zona sustancialmente rígida y una zona sustancialmente flexible, y (ii) una porción inferior que incluye una segunda zona sustancialmente rígida. La segunda zona sustancialmente rígida comprende al menos un rebaje del sensor. El método comprende además insertar un sensor en el rebaje del sensor, colindando la porción superior con la porción inferior, y sellando la carcasa en una posición cerrada. El sellado forma el cartucho, y el cartucho comprende un conducto sobre al menos una porción del sensor.

Además, el método puede comprender insertar una junta entre la porción superior y la segunda porción antes de sellar la carcasa en una posición cerrada. La junta cubre sustancialmente un área completa entre la porción superior y la porción inferior de la carcasa. En una realización, la junta es una lámina adhesiva de doble cara que forma un sello hermético a los líquidos.

En otra realización, la invención se dirige a un cartucho de análisis de muestra. El cartucho de análisis de muestra comprende una carcasa que tiene porciones de carcasa opuestas separadas que comprenden (i) una porción superior que incluye una primera zona sustancialmente rígida y una zona sustancialmente flexible, y (ii) una porción inferior que incluye una segunda zona sustancialmente rígida. El cartucho comprende además un orificio de entrada de muestra para recibir una muestra de fluido y una cámara de retención dispuesta entre el orificio de entrada de muestra y un tope capilar para formar una muestra medida entre ellos. El tope capilar está formado por las porciones de carcasa opuestas y la porción sustancialmente flexible dispuesta entre ellas para sellar las porciones de carcasa opuestas de manera impermeable a los líquidos. El cartucho comprende además un conducto dispuesto entre el tope capilar y un sensor y está configurado para suministrar la muestra medida desde el tope capilar al sensor y una junta configurada para unir al menos una porción de la porción superior y una porción de la porción inferior juntas.

Además, el cartucho de análisis de muestra puede comprender una región inclinada en la que el área de la sección transversal lateral disminuye en una dirección distal desde el orificio de entrada de muestra al tope capilar. En una realización, las paredes laterales de la cámara de retención se estrechan en el tope capilar.

En otra realización, la invención se dirige a un cartucho capaz de medir un analito o propiedad de una muestra líquida. El cartucho comprende un orificio de entrada de muestra para recibir la muestra líquida y una porción de carcasa superior que define una porción superior de un conducto. El cartucho comprende además una porción de carcasa inferior que define una porción inferior del conducto. La porción superior y la porción inferior están selladas juntas con uno o más elementos de acoplamiento para formar el conducto y al menos una de la porción superior o la porción inferior incluye un reborde de sellado flexible para sellar porciones opuestas del conducto. El cartucho comprende además un sensor para detectar el analito o la propiedad de la muestra líquida.

En otra realización más, la invención se dirige a una carcasa moldeada que comprende una zona sustancialmente rígida, una zona sustancialmente flexible y una junta. La carcasa está unida con la junta para formar un canal de fluido y al menos una porción de la junta forma un sello de canal.

En otra realización más, la invención se dirige a un cartucho que comprende porciones superior e inferior separadas, al menos una de las cuales comprende una zona sustancialmente rígida y una zona sustancialmente flexible. Las porciones están unidas entre sí para formar un canal de fluido, y al menos una porción de la zona sustancialmente flexible forma un sello de canal.

En otra realización más, la invención se dirige a un método para formar un cartucho. El método comprende proporcionar una carcasa moldeada que tiene dos porciones separadas, al menos una de las cuales comprende una zona sustancialmente rígida y una zona sustancialmente flexible. El método comprende además proporcionar una junta entre las dos porciones separadas y unir las dos porciones usando la junta para formar un canal de fluido. Al menos una porción de la junta forma un sello de canal.

En otra realización más, la invención se dirige a un método para formar un cartucho. El método comprende proporcionar una carcasa moldeada que comprende dos porciones separadas, al menos una de las cuales comprende una zona sustancialmente rígida y una zona sustancialmente flexible. El método comprende además unir las dos porciones para formar un canal de fluido. Al menos una porción de la zona sustancialmente flexible forma un sello de canal.

Breve descripción de los dibujos

La presente invención se entenderá mejor a la vista de las figuras no limitantes adjuntas, en las que:

La Figura 1 es una vista despiezada del dispositivo desechable descrito en la patente de Estados Unidos No. 5,096,669;

La Figura 2 es una vista isométrica de un dispositivo sensor y lector desechables de acuerdo con una realización de la invención;

Las Figuras 3A y 3B son vistas en despiece de un cartucho de acuerdo con una realización de la invención;

Las Figuras 4A-4E son vistas superior, inferior, lateral y en perspectiva del cartucho en la posición cerrada de acuerdo con una realización de la invención;

La Figura 5 proporciona vistas en perspectiva de cartuchos en diversas etapas de construcción de acuerdo con una realización de la invención;

Las Figuras 6A-6C ilustran tres mecanismos de cierre opcionales que pueden emplearse para sellar el cartucho en una posición cerrada;

Las Figuras 7A-7E son vistas superior, inferior, lateral y en perspectiva de una porción inferior del cartucho de acuerdo con una realización de la invención;

Las Figuras 8A-8E son vistas superior, inferior, lateral y en perspectiva de una porción superior del cartucho de acuerdo con una realización de la invención;

La Figura 9A proporciona una vista en perspectiva de la región del sensor del cartucho de acuerdo con una realización de la invención;

La Figura 9B es una vista en perspectiva ampliada del orificio de entrada de muestra y la región de la cámara de retención del cartucho de acuerdo con una realización de la invención; y

La Figura 10 es una vista en perspectiva ampliada de una región de parada capilar según un aspecto de la invención.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Cartuchos de inmunoensayo

Con referencia a la Figura 2, el sistema 100 de la presente invención comprende un dispositivo sensor autónomo o cartucho 101 y un lector o instrumento 102 desechables. Una muestra de fluido a medir se extrae en un orificio de entrada de muestra o puerto 103 en el dispositivo y el dispositivo se inserta en el lector a través de una abertura ranurada 104. Las mediciones realizadas por el lector se envían a una pantalla 105 u otro dispositivo de salida, como una impresora o un sistema de gestión de datos 107 a través de un puerto en el lector 108 a un puerto de computadora 109. La transmisión puede ser a través de Wifi, enlace Bluetooth, infrarrojos y similares. Tenga en cuenta que cuando los sensores se basan en principios electroquímicos de funcionamiento, los sensores 110 en el cartucho 101 hacen contacto eléctrico con el instrumento 102 a través de un conector eléctrico 111. Por ejemplo, el conector puede ser del diseño descrito en la patente de Estados Unidos No. 4,954,087, incorporada aquí como referencia en su totalidad. El instrumento 102 también puede incluir un método para la compensación automática del flujo de fluido en el cartucho 101, como se describe en la patente de Estados Unidos No. 5,821,399, que también se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

La presente invención se ve mejor como una mejora con respecto a un cartucho de análisis de sangre basado en dos partes plásticas separadas (una base y una cubierta) unidas por un adhesivo de doble cara. Ver, por ejemplo, la patente de Estados Unidos No. 5,096,669 y la patente de Estados Unidos No. 7,419,821, los cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad. Sin embargo, en contraste con los dispositivos descritos en las descripciones de las patentes '669 y '821, la presente invención se basa en dispositivos que tienen dos partes plásticas separadas

(una base y una cubierta) hechas de dos materiales diferentes, preferiblemente formados en un proceso de moldeo de dos disparos. En una realización, las dos partes plásticas separadas pueden estar hechas del mismo material, por ejemplo, tereftalato de polietileno modificado con glicol (PETG). Las dos partes de plástico separadas se unen en una posición cerrada para formar un cartucho. En una realización preferida, las dos partes plásticas separadas se mantienen juntas mediante un adhesivo de doble cara. Los cartuchos que tienen secciones sustancialmente rígidas y flexibles se describen en el documento US20110150705A1 de propiedad mancomunada. El cartucho descrito en la solicitud '705 es de construcción unitaria con una bisagra que conecta las partes superior e inferior. Por el contrario, las porciones de cubierta/superior y de base/inferior de la presente invención preferiblemente no están conectadas entre sí con una bisagra, lo que permite el uso de una junta separada por elementos pequeños que son más difíciles de renderizar usando un elemento termoplástico moldeado mientras se retiene la membrana de bomba desplazable moldeada y el elemento de sellado moldeado integrados en el puerto de sangre.

Como se muestra en la Figura 3A, el cartucho 200 comprende una porción superior 201 (por ejemplo, una cubierta) y una porción inferior 202 (por ejemplo, una base) en la que están montados al menos un sensor 205 con contactos eléctricos y una bolsa 206 que contiene un fluido, por ejemplo, un fluido de calibración o estandarización del sensor. El al menos un sensor 205 genera señales eléctricas basadas en una concentración de especies químicas específicas en una muestra de fluido, por ejemplo, una muestra de sangre de un paciente. Una lámina adhesiva de doble cara 210 o material de junta está situada entre la cubierta 201 y la base 202 para unirlos y definir y sellar varias cavidades y conductos dentro del dispositivo.

La lámina adhesiva de doble cara 210 o junta forma un sello hermético a los líquidos y/o al aire y puede formarse a partir de un material de cinta estándar, por ejemplo, poliéster, que se distingue porque el material adhesivo se aplica a ambos lados de la cinta. La lámina adhesiva de doble cara generalmente se fabrica en un rollo y los elementos (agujeros) cortados en la cinta están formados por una matriz de corte o un láser. Una porción o porciones de lámina adhesiva de doble cara 210 pueden estar formadas por un elastómero termoplástico (TPE) en una etapa de moldeo, o alternativamente por un cordón de pegamento, un perímetro de resina moldeable, por ejemplo, epoxi, una grasa dieléctrica o un reborde de sellado periférico formada del material sustancialmente flexible. En una realización preferida, se emplea la junta de cinta completa 210. La junta cubre toda el área entre la cubierta 201 y la base 202 del cartucho 200, como se muestra en la Figura 3A, o puede estar localizado sobre y entre solo elementos estructurales predeterminados, por ejemplo, el al menos un sensor 205, del cartucho 200, como se muestra en la Figura 3B. La junta incluye las aberturas 211 para permitir la comunicación física, de fluidos y/o de gases entre los elementos estructurales de la cubierta 201 y la base 202. La junta puede tener o no una superficie adhesiva, y puede tener una superficie adhesiva en ambos lados de la misma, es decir, formando una capa adhesiva de doble cara.

En una realización alternativa, un reborde de sellado periférico de la zona sustancialmente flexible moldeada se puede usar como una junta para formar uno o más conductos cuando se acopla contra una zona o porción sustancialmente rígida complementaria de la carcasa. Una ventaja de esta realización alternativa es que el uso de la zona sustancialmente flexible como la junta simplifica sustancialmente la fabricación al eliminar parcial o totalmente un componente, es decir, la lámina adhesiva de doble cara 210.

Como se muestra en las Figuras 4A-4E, el cartucho 200 incluye una carcasa que comprende dos mitades complementarias de un cartucho (por ejemplo, la cubierta 201 y la base 202), que se pueden unir para hacer colindar y acoplar las dos superficies interiores complementarias de las dos mitades en una posición cerrada. Como se ilustra en la Figura 5, la cubierta 201 y la base 202 están preferiblemente moldeadas por inyección, por ejemplo, mediante la máquina 215, como se discute en más detalle a continuación. Preferiblemente, la cubierta 201 se moldea por inyección donde se forma una primera zona 220 sustancialmente rígida en una primera etapa de moldeo por inyección y se forma una zona 222 sustancialmente flexible en una etapa adicional de moldeo por inyección. Preferiblemente, la base 202 está moldeada por inyección donde se forma una segunda zona sustancialmente rígida 224 en una primera etapa de moldeo por inyección. Mientras que la realización descrita anteriormente se ha descrito comprendiendo una cubierta formada usando un proceso de moldeo de dos disparos y una base formada usando un proceso de moldeo de un disparo, se debe entender que la cubierta podría formarse usando un proceso de moldeo de un disparo y la base formada usando un proceso de moldeo de dos disparos, o tanto la cubierta como la base podrían formarse usando un proceso de moldeo de dos disparos dependiendo de dónde se ubicarán la zona sustancialmente rígida y las zonas sustancialmente flexibles dentro de la carcasa de cartucho.

Como se muestra en las Figuras 4A-4E y 5, las zonas sustancialmente rígidas 220 y 224 de la cubierta 201 y la base 202 respectivamente son preferiblemente una zona contigua única; sin embargo, el proceso de moldeo puede proporcionar una pluralidad de zonas sustancialmente contiguas no contiguas. La zona 222 sustancialmente flexible es preferiblemente un conjunto de varias zonas no contiguas. Por ejemplo, la zona 222 sustancialmente flexible alrededor de una membrana desplazable 225 puede estar separada y ser distinta de la zona sustancialmente flexible en un miembro de sellado que se puede cerrar 228. Alternativamente, la zona sustancialmente flexible puede comprender una única zona contigua.

En una realización, la carcasa de cartucho comprende un rebaje del sensor 230 en una porción de la zona sustancialmente flexible. Una ventaja es que el sensor 205 (preferiblemente de un tamaño de aproximadamente 0,3 x 0,4 cm), que está dispuesto en el rebaje del sensor 230, está hecho preferiblemente sobre un sustrato de oblea de

silicio, que es relativamente frágil. Por lo tanto, proporcionar un rebaje 230 del sensor sustancialmente flexible da como resultado un soporte adecuado que puede proteger el sensor de grietas durante el montaje. Tenga en cuenta que se pueden usar otros sensores no basados en silicio, por ejemplo, aquellos fabricados en un sustrato de plástico; sin embargo, la realización preferida usa sensores del tipo descrito en la patente de Estados Unidos Nos. 5,200,051; 5,514,253 y 6,030,827, que se incorporan a la presente como referencia. Además de ser sustancialmente flexible, el rebaje del sensor 230 se selecciona mejor para formar un sello hermético a los líquidos y/o hermético al aire alrededor del perímetro del sensor, asegurando así que los líquidos no se salgan del conducto que cubre el sensor en el cartucho completamente ensamblado. En una realización alternativa, el rebaje 230 del sensor puede formarse en una porción de la zona sustancialmente rígida (como se muestra en la Figura 3A) de una o ambas de la cubierta o el fondo de la carcasa. En este aspecto, una junta adhesiva de doble cara 210 o junta puede formar opcionalmente un sello hermético a los líquidos y/o hermético al aire.

Con respecto a las dimensiones generales, la realización preferida de las partes moldeadas mostradas en las Figuras 4A-4E y 5 incluyen la cubierta 201 con dimensiones de aproximadamente 6,0 cm x 3,0 cm x 0,2 mm y la base 202 con dimensiones de aproximadamente 5,0 cm x 3,0 cm x 0,2 mm para proporcionar un cartucho 200 con dimensiones de aproximadamente 6,0 cm x 3,0 cm x 0,4 cm. En términos de intervalos, el cartucho 200 tiene opcionalmente una longitud de 1 a 50 cm, por ejemplo, de 5 a 15 cm, un ancho de 0,5 a 15 cm, por ejemplo, de 1 a 6 cm, y un espesor de 0,1 a 2 cm, por ejemplo, de 0,1 a 1 cm.

Si bien la presente invención se describe principalmente en términos de un cartucho que incluye un sensor, el método de usar una carcasa basada en una combinación de materiales sustancialmente rígidos y sustancialmente flexibles es más ampliamente aplicable a dispositivos de diagnóstico y monitoreo. Por ejemplo, una o más porciones de las zonas sustancialmente rígidas pueden estar hechas de un plástico ópticamente transparente para permitir que la luz generada por una reacción de ensayo alcance un detector incluido en el dispositivo lector. Alternativamente, porciones opuestas de las zonas sustancialmente rígidas pueden formar una "cubeta" en el canal, donde el lector mide la absorbancia a una o más longitudes de onda en la cubeta. Tenga en cuenta que la altura (o longitud de la trayectoria) de la cubeta y su reproducibilidad de dispositivo a dispositivo, puede controlarse mediante el proceso de moldeo repetible, el uso de elementos de replanteo de altura definida y el grado de deformabilidad del material sustancialmente flexible. Por ejemplo, dos zonas sustancialmente rígidas pueden colindar durante la unión y replanteo, con porciones adyacentes del material sustancialmente flexible formando un sello. Los ensayos ópticos pueden incluir, por ejemplo, ensayos de metabolitos, por ejemplo, glucosa y creatinina, inmunoensayos, por ejemplo, troponina y péptido natriurético de tipo B (BNP), y ensayos de nucleótidos, por ejemplo, ADN, ADNss, ARNm. Los principios del ensayo óptico pueden incluir fluorescencia, luminiscencia, absorbancia y emisión.

Como se muestra en las Figuras 6A-6C, para acoplar o unir las superficies interiores complementarias de las dos mitades, la carcasa incluye preferiblemente uno o más elementos de acoplamiento, por ejemplo, una pieza macho y una pieza hembra, en una o ambas mitades, por lo que al topar las dos superficies interiores complementarias en una posición cerrada, se enganchan los elementos de acoplamiento de manera segura. Alternativamente, se pueden usar partes simétricamente emparejadas. Preferiblemente, el acoplamiento de los elementos de acoplamiento hace que las mitades opuestas de uno o más conductos del cartucho estén selladas de forma fluida de modo que el fluido que pasa a través de uno o más conductos se vea limitado y fluya a lo largo de la trayectoria del conducto. En una realización preferida, el cartucho comprende un conducto primario que comienza en un orificio de entrada de muestra e incluye una cámara de retención de muestra entre el orificio de entrada de muestra y un tope capilar para formar una muestra dosificada. El conducto también incluye una región de detección que comprende uno o más sensores y en la que se analiza la muestra. El conducto opcionalmente comprende además una cámara de residuos.

La forma en que los elementos de acoplamiento se pueden unir puede variar ampliamente. En una realización preferida, mostrada en las Figuras 6A, 7A, 7C, 8A y 8D, cada elemento de acoplamiento comprende una punta 240 y un orificio de alineación correspondiente 241. Tenga en cuenta que cuando se usa cinta adhesiva de doble cara como junta en prácticamente toda el área de acoplamiento, el adhesivo puede ser suficiente solo para mantener los dos componentes juntos, por lo que la función principal de los elementos de acoplamiento es alinear la estructura formada correctamente. Cada orificio de alineación 241 está preferiblemente alineado con una punta 240 de tal manera que la punta 240 se inserta en el orificio 241 al cerrar la carcasa de cartucho, es decir, al tope de las dos mitades. Dependiendo del diseño deseado, cada par de punta/orificio de alineación puede ajustarse sin apretar (por ejemplo, si la punta se asegurará posteriormente como un remache) o puede tener un ajuste a presión. Las puntas pueden estar a cada lado, por ejemplo, partes superior o inferior del dispositivo. Una vez que la punta 240 de un lado de la carcasa de cartucho se inserta en el orificio de alineación correspondiente 241 en el lado opuesto de la carcasa de cartucho, los elementos de acoplamiento se pueden unir usando un yunque 245A y un pasador de remache 245B. El pasador de remache 245B comprende preferiblemente una cabeza cóncava, como se muestra en la Figura 6A, y es capaz de deformar la punta 240 para formar un remache y asegurar las dos mitades entre sí. En un proceso de replanteo en caliente, el pasador de remache 245B puede calentarse, por ejemplo, al menos a la temperatura de deflexión de la composición que forma la punta 240. En un aspecto preferido, se usa una máquina plegadora automática para actuar como el yunque 245A para aplicar una fuerza que se transfiere a un pasador de remache calentado 245B. Esto suaviza y deforma el extremo de la punta 240 para formar un remache que tiene un perfil exterior curvado, como se muestra.

Alternativamente, en un proceso de replanteo en frío, el pasador de remache 245A puede comprender un elemento mecanizado de replanteo en frío, que deforma la punta 240 bajo presión, pero sin calentamiento (o con un calentamiento mínimo resultante de la aplicación de presión). El proceso de replanteo en frío es sustancialmente el mismo que el proceso de replanteo en caliente, con la omisión de calentamiento. En este aspecto, el yunque 245A o el pasador de remache 245B opcionalmente es estacionario durante el proceso de remache.

El proceso de replanteo preferiblemente comprime ligeramente la lámina o junta adhesiva de doble cara, por ejemplo, elastómeros termoplásticos y/o el material sustancialmente flexible, uniformemente a través del cuerpo del cartucho proporcionando un sellado uniforme en todo y formando uno o más conductos estancos a los líquidos. Para lograr esto, las clavijas de replanteo están separadas idealmente para lograr una tensión sustancialmente uniforme en el área de sellado. Para acomodar la geometría requerida del conducto de fluido, se puede usar el análisis de elementos finitos para determinar el número de clavijas de replanteo y sus posiciones. Este análisis predice la distorsión del polímero rígido causada por la compresión de la lámina o junta adhesiva de doble cara. La distorsión del material sustancialmente rígido debe ser menor que la compresión prevista de la lámina o junta adhesiva de doble cara para garantizar la formación de un sellado adecuado. La altura y la sección de la lámina adhesiva de doble cara o la junta se pueden cambiar localmente para compensar la distorsión del material sustancialmente rígido con el fin de mantener un sellado deseado. La compresión de la lámina o junta adhesiva de doble cara en un cartucho preferiblemente es de 0,0005 a 0,050 pulgadas (12 μm a 1270 μm), por ejemplo, de aproximadamente 0,001 a 0,010 pulgadas (25 a 254 μm), o preferiblemente aproximadamente 0,005 pulgadas (aproximadamente 127 μm). Se pueden incluir topes rígidos en el diseño de las clavijas y protuberancias de replanteo para garantizar que la compresión no sea mayor que la cantidad deseada, por ejemplo, aproximadamente 0,005 pulgadas (127 μm).

En otro aspecto, los elementos de acoplamiento pueden unirse mediante soldadura ultrasónica. Por ejemplo, la carcasa puede comprender una o más regiones de soldadura en una o ambas mitades, por lo que al colindar las mitades complementarias esta se acopla a las regiones de soldadura complementarias. Es decir, el contacto se aplica a las regiones de soldadura de modo que estén configuradas de modo que puedan soldarse juntas de manera segura para formar el conducto. Las regiones de soldadura complementarias acopladas pueden soldarse entre sí en una etapa de soldadura para asegurarlas juntas. Cada pasador de remache 245B, por ejemplo, puede comprender una bocina ultrasónica. En este aspecto, el yunque 245A se alinea preferiblemente con la bocina ultrasónica 245B (pasador de remache), con el cartucho en el medio y colocado adyacente a la punta 240 y el orificio 241. La aplicación de energía ultrasónica por la bocina ultrasónica hace que la punta correspondiente se deforme, formando así un remache para asegurar las dos mitades.

En otra realización, mostrada en la Figura 6B, el yunque 247A y la bocina 247B alinean una primera pieza de la carcasa 250 y una segunda pieza de la carcasa 251 cuando están en la posición cerrada. Entre las dos piezas de la carcasa hay un enlace de unión 255, que, como se muestra, es una pequeña área de plástico que sobresale de la primera pieza de la carcasa 250. La aplicación de energía ultrasónica proporciona una soldadura 257, como se muestra. En diversas realizaciones opcionales, la soldadura puede comprender soldadura ultrasónica, láser o térmica.

La Figura 6C ilustra un cierre a presión en el que un lado (superior o inferior) de la carcasa incluye uno o más ganchos 260 que se alinean y penetran en un orificio de gancho correspondiente 261 en el otro lado (inferior o superior) de la carcasa durante la unión y, por lo tanto, se aseguran a uno al otro, como se muestra al pasar de la posición abierta a la cerrada. Opcionalmente, el material 265 de TPE puede rodear la superficie interna del orificio de gancho 261, como se muestra, para proporcionar una función de sellado adicional. Adicional o alternativamente, un material elastomérico de TPE puede rodear el uno o más ganchos 260.

En otra realización, la carcasa comprende uno o más elementos de acoplamiento que se puede pegar en una o ambas mitades. Haciendo colindar las mitades complementarias se enganchan los elementos de acoplamiento de manera segura después de aplicar el pegamento a una o ambas mitades del elemento de acoplamiento. Como se describió anteriormente, esta realización forma el cartucho que tiene la red de conductos deseada.

Volviendo a la Figura 3, en una realización preferida, el cartucho 200 comprende la bolsa sellada 206 que contiene un fluido. Generalmente, la composición del fluido en la bolsa 206 puede seleccionarse del grupo que consiste en agua, fluido de calibración, fluido reactivo, fluido de control, fluido de lavado y combinaciones de los mismos. Como se muestra en las Figuras 7A y 8A, la bolsa 206 está dispuesta en una región rebajada 266 y en comunicación de fluidos con un conducto 270 que conduce al rebaje del sensor 230, opcionalmente a través del conducto 275. La bolsa 206 puede ser del diseño descrito en la patente de Estados Unidos 5,096,669 o, más preferiblemente, en la solicitud de patente de Estados Unidos No. 12/211,095, los cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad. La región rebajada 266 incluye preferiblemente una punta 280 configurada para romper la bolsa 206, tras la aplicación de una fuerza sobre la bolsa 206, por ejemplo, por el lector o instrumento 102 (Figura 2). Una vez que la bolsa 206 se rompe, el sistema está configurado para suministrar el contenido de fluido desde la bolsa 206 al conducto 270. El movimiento del fluido dentro del conducto 270 y hacia la región del sensor 230 y/o dentro del conducto 275 puede realizarse mediante una bomba, por ejemplo, una bomba neumática conectada al conducto 275. Preferiblemente, la bomba neumática comprende la membrana desplazable 225 formada por una porción de la zona sustancialmente flexible 222 de la carcasa. En la realización mostrada en las Figuras 7A-7E y 8A-8E, al

presionar repetidamente la membrana desplazable 225, el dispositivo bombea a través de los conductos 275, 282, 283 y 284 haciendo que el fluido de la bolsa rota 206 fluya a través del conducto 270, dentro del conducto 275 y sobre el sensor región 230.

5 Como se muestra en las Figuras 8A-8E, el cartucho puede incluir una o más elementos 290 en la parte superior y/o inferior del cartucho para evitar el deslizamiento mientras el usuario lo llena. Estos elementos 290 podrían estar hechos del material sustancialmente rígido o del material sustancialmente flexible; alternativamente, podrían estar formados por ambos materiales. Estos elementos podrían incluir, por ejemplo, nervaduras, tachuelas o una superficie texturizada. Los elementos podrían concentrarse localmente en la parte inferior (por ejemplo, debajo del agarre del pulgar) o podrían separarse en toda la parte inferior. Como se muestra en las Figuras 8B, 8C y 8E, en una realización preferida, una porción de la zona sustancialmente flexible 222 forma un agujero ergonómico para el pulgar 291. El agujero para el pulgar 291 ayuda al usuario a manejar el cartucho, por ejemplo, sujetar el cartucho durante la etapa de llenado de la muestra y a enganchar el cartucho con el instrumento de lectura 102 (mostrado en la Figura 2).

15 Como se muestra en las Figuras 7A-7E y 8A-8E, en una realización preferida, el cartucho comprende un puerto de entrada de muestra sellable 295, el miembro de sellado que se puede cerrar 228 para cerrar el puerto de entrada de muestra 295, una cámara de retención de muestra 300 ubicada aguas abajo del puerto de entrada de muestra 295, un tope capilar 297, la región del sensor 230, y una cámara de residuos 305 ubicada aguas abajo de la región del sensor 230. Preferiblemente, el área de la sección transversal de una porción de la cámara de retención de muestra 300 disminuye distalmente con respecto al puerto de entrada de muestra 295, como se muestra por la rampa 307 en las Figuras 7C y 9B. La Figura 9B muestra una vista ampliada de la rampa 307, como se hace referencia por la región sombreada en la Figura 7C.

25 Con respecto al miembro de sellado que se puede cerrar 228, en una realización preferida, una porción de la zona sustancialmente rígida forma un miembro de sellado 309A, y una porción de la zona sustancialmente flexible forma un sello 309B, por lo que el miembro de sellado 309A puede girar alrededor de la bisagra 310 y enganchar el sello 309B con el puerto de entrada de muestra 295 cuando está en una posición cerrada, proporcionando así un sello hermético. Alternativamente, el sello hermético puede formarse por contacto de dos materiales flexibles, por ejemplo, TPE sobre TPE. Opcionalmente, el puerto de entrada de muestra sellable 295 también incluye un orificio de ventilación (no mostrado). En una realización alternativa, una porción de la zona sustancialmente rígida forma un miembro de sellado, y una porción de la zona sustancialmente flexible forma un sello perimetral alrededor del puerto de entrada de muestra, por lo que el miembro de sellado puede girar alrededor de una bisagra y engancharse al sello perimetral cuando en una posición cerrada, proporcionando así un sello hermético. Alternativamente, el sello perimetral puede formarse por contacto de dos materiales flexibles. En otra realización más, el miembro de sellado puede incluir un elemento de cierre deslizante como se describe en el documento US 20050054078 pendiente, cuya totalidad se incorpora aquí como referencia.

40 Otros elementos del cartucho, mostradas en las Figuras 7A-7E y 8A-8E, incluyen una porción de la zona sustancialmente flexible 315 colocada sobre el área de la bolsa o la región rebajada 266. En realizaciones alternativas, la zona sustancialmente flexible 315 puede incluir una descripción de símbolo genérico para indicar al usuario que el individuo no debe aplicar presión a la zona sustancialmente flexible 315. Por ejemplo, el símbolo puede comprender un círculo en relieve con una barra transversal para proporcionar una superficie que pueda acomodar un elemento actuador del instrumento 102 (mostrado en la Figura 2) para aplicar una fuerza y reventar la bolsa subyacente 206. El grosor del plástico en la zona sustancialmente flexible 315 es preferiblemente de aproximadamente 400 mm y preferiblemente de aproximadamente 200 a aproximadamente 800 mm. Esencialmente, la zona sustancialmente flexible 315 debería ser lo suficientemente delgada para flexionarse fácilmente, pero lo suficientemente gruesa para mantener la integridad física y no desgarrarse.

50 Con respecto al sensor o sensores usados en el cartucho, el rebaje 230 del sensor contiene preferiblemente una matriz de sensores que generalmente comprende una pluralidad de sensores para una pluralidad de diferentes analitos (o análisis de sangre). Por lo tanto, el cartucho puede tener una pluralidad de cavidades de sensor, cada una con al menos un sensor 205. La Figura 9A, por ejemplo, muestra tres cavidades de sensor 230A, 230B y 230C, que contienen tres chips de sensor, 205A, 205B y 205C, respectivamente. En la realización mostrada, el primer chip tiene cuatro sensores, los segundos tres sensores y los terceros dos sensores; así, la matriz de sensores comprende nueve sensores diferentes.

60 Los analitos/propiedades a los que responden los sensores generalmente se pueden seleccionar entre pH, pCO₂, pO₂, glucosa, lactato, creatinina, urea, sodio, potasio, cloruro, calcio, magnesio, fosfato, hematocrito, PT, APTT, ACT(c), ACT(k), dímero D, PSA, CKMB, BNP, TnI y similares y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, el analito se prueba en una muestra líquida que es completamente sangre, sin embargo, se pueden usar otras muestras que incluyen sangre, suero, plasma, orina, líquido cefalorraquídeo, saliva y formas modificadas de las mismas. Las enmiendas pueden incluir dilución, concentración, adición de reactivos tales como anticoagulantes y similares. Cualquiera que sea el tipo de muestra, puede ser acomodado por el puerto de entrada de muestra del dispositivo.

Como las diferentes pruebas pueden presentarse al usuario como diferentes combinaciones en varios tipos de cartuchos, puede ser conveniente proporcionar una indicación externa de estas pruebas. Por ejemplo, las tres pruebas de pH, pCO₂ y pO₂ se pueden combinar en un solo cartucho. Los médicos utilizan estas pruebas para determinar la composición de los gases en sangre y este tipo de cartucho generalmente se designa como G3+. Para facilitar el reconocimiento por parte del usuario, esta designación se puede grabar opcionalmente (durante o después del moldeo) en la región sustancialmente rígida o flexible del cartucho, por ejemplo, en el plástico en el área del agujero del pulgar 291. La etiqueta opcional de identificación del producto puede o no estar grabada o en relieve. Por ejemplo, en otras realizaciones, se puede aplicar una etiqueta adhesiva al cartucho para proporcionar la identificación deseada. En otros aspectos, el marcado láser, la impresión por transferencia térmica, la tampografía o la impresión por chorro de tinta se emplean para este propósito. Claramente, otras designaciones o símbolos pueden usarse opcionalmente para otras combinaciones de prueba y ubicarse en diferentes lugares en el exterior del cartucho. Tenga en cuenta también que se pueden usar diferentes colores de la porción de plástico flexible, por ejemplo, rojo para un G3+ y otro color para otro tipo. Alternativamente, el color puede usarse de una manera diferente para los cartuchos que requieren que la muestra de sangre tenga un anticoagulante específico agregado a la muestra cuando la muestra se extrae, por ejemplo, en un dispositivo Vacutainer™. Estos dispositivos de extracción de sangre de uso común utilizan tapas de plástico de diferentes colores para indicar el tipo de anticoagulante. Por ejemplo, el código de las tapas verdes para la heparina de litio y el código de las tapas moradas para el ácido etilendiaminotetraacético de potasio (EDTA). Por lo tanto, una prueba de BNP que requiere una muestra recolectada en un tubo con tapa de color púrpura también puede ser un cartucho con una porción moldeada flexible de color púrpura. Del mismo modo, una combinación verde sería apropiada para una prueba de TnI. Tales combinaciones hacen que los errores del usuario asociados con la recolección de muestras con un anticoagulante inapropiado sean menos probables.

Tenga en cuenta que los cartuchos pueden administrarse mediante un sistema de control de inventario inmediato, por ejemplo, mediante los procesos descritos en el documento US 7,263,501, que es de propiedad conjunta e incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad.

Generalmente, el cartucho de la presente invención comprende un dispositivo desechable de un solo uso que se usa junto con un instrumento portátil que lee las señales del sensor. Preferiblemente, los sensores están microfabricados, o al menos fabricados de una manera reproducible de alto volumen. Los principios operativos fundamentales del sensor pueden incluir, por ejemplo, electroquímico, amperimétrico, conductimétrico, potenciométrico, óptico, absorbancia, fluorescencia, luminiscencia, piezoeléctrico, onda acústica superficial y resonancia de plasmón superficial.

Además de la concepción de un dispositivo, la presente invención también incluye un método para fabricar un cartucho de prueba para medir un analito en una muestra líquida. Esto implica moldear una carcasa que comprende una porción de cubierta que incluye una primera zona sustancialmente rígida y una segunda zona sustancialmente flexible y una porción de base que incluye una segunda zona sustancialmente rígida, y cuando las mitades complementarias colindan, forman uno o más conductos. Durante el proceso de moldeo de dos disparos, el material flexible o rígido forma al menos un rebaje 230 del sensor. Una vez que la carcasa moldeada se retira del molde, se inserta al menos un sensor 205 en el al menos un rebaje 230, junto con otros elementos opcionales, por ejemplo, una bolsa de calibración y una junta, como se describió anteriormente. A continuación, se cierra la carcasa haciendo colindar las mitades complementarias, por ejemplo, la cubierta y la base, para oponerse a y sellar la carcasa. Este proceso de sellado forma un cartucho con un conducto sobre al menos una porción del al menos un sensor 205, permitiendo así que una muestra de fluido, por ejemplo, sangre u otro fluido, por ejemplo, fluido de lavado o calibrador, se mueva a través del uno o más conductos y en contacto con al menos un sensor 205.

Además, el cartucho completado también puede incluir una característica por la cual el acto de cerrar o abrir el puerto de entrada de muestra 295 por el usuario almacena o proporciona energía para accionamientos posteriores. Por ejemplo, el acto de cerrar o abrir el puerto de entrada de muestra 295 puede forzar la muestra o el fluido de calibración a una posición deseada en uno o más de los conductos. En una realización alternativa, la energía para los accionamientos posteriores puede generarse y/o almacenarse antes de que el cartucho se inserte en la carcasa del analizador presionando un botón o moviendo una palanca, que podría liberarse posteriormente en un momento posterior. Por ejemplo, el botón puede comprimir un fuelle para generar y/o almacenar una carga.

Zonas sustancialmente rígidas y sustancialmente flexibles

Una realización preferida de la invención se ilustra en las Figuras 4A-4E (el cartucho 200 en forma cerrada). El cartucho de prueba 200, que preferiblemente es capaz de medir un analito (o propiedad de la muestra) en una muestra líquida, comprende una carcasa moldeada que incluye la porción de cubierta 201 con la zona sustancialmente rígida 220 formada de un material sustancialmente rígido y una zona sustancialmente flexible 222 formada de un material sustancialmente flexible. Además, la carcasa moldeada incluye la porción de base 202 con la zona sustancialmente rígida 224 formada de un material sustancialmente rígido.

Como se usa en el presente documento, los términos "sustancialmente rígido" y "sustancialmente flexible" son relativos entre sí de manera que la zona o material sustancialmente rígido es más duro y exhibe menos elasticidad

con respecto a la zona o material sustancialmente flexible. En algunas realizaciones ejemplares, la zona o material sustancialmente rígido tiene un valor de dureza absoluta que es al menos un 25 % mayor que, por ejemplo, al menos un 50% mayor o al menos un 100% mayor que la dureza de la zona sustancialmente flexible o material. Como se usa en este documento, "dureza" se refiere a la dureza de indentación, ya sea determinada por un durómetro Shore A/D, por un probador de dureza Rockwell u otro detector de dureza de indentación. En términos de elasticidad, la zona o material sustancialmente rígido tiene preferiblemente un módulo de Young que es al menos 10 veces mayor que, al menos 100 veces mayor que o al menos 1000 veces mayor que el de la zona o material sustancialmente flexible.

La zona sustancialmente rígida está formada por un material sustancialmente rígido y preferiblemente está moldeada a partir de un plástico moldeable por inyección. La zona sustancialmente rígida, por ejemplo, puede moldearse a partir de PET, más preferiblemente a partir de un copolímero de PET capaz de moldearse por inyección, tal como PETG (Eastman Chemical o SK Chemicals). Alternativamente, las zonas sustancialmente rígidas pueden estar formadas por ABS, policarbonato (carbonato poliaromático o poli alifático, y preferiblemente policarbonato derivado de bisfenol A) o mezclas de los mismos. Del mismo modo, también se pueden usar poliestireno, topacio, polímeros acrílicos como PMMA.

Aunque las propiedades específicas del material sustancialmente rígido pueden variar, en realizaciones preferidas el material sustancialmente rígido tiene una dureza Shore D de al menos 50 Shore D, por ejemplo, al menos 80 Shore D, o al menos 90 Shore D. En términos de Rockwell Dureza R, el material sustancialmente rígido tiene preferiblemente una dureza de al menos 50, al menos 80 o al menos 100, por ejemplo, de aproximadamente 50 a 130, de 90 a 120 o de 100 a 110. El material sustancialmente rígido tiene preferiblemente una gravedad específica mayor de aproximadamente 1,0, por ejemplo, de 1,0 a 1,5, o de 1,2 a 1,3. Como se indicó anteriormente, el material sustancialmente rígido, preferiblemente, es sustancialmente no elástico, particularmente cuando se compara con el material sustancialmente flexible. El material sustancialmente rígido tiene opcionalmente un módulo de Young de al menos 2000 MPa, por ejemplo, al menos 2500 MPa o al menos 2800 MPa. En términos de intervalos, el material sustancialmente rígido tiene opcionalmente un módulo de Young de 1500 a 3500 MPa, por ejemplo, de 2000 a 3300 MPa, o de 2800 a 3100 MPa.

La zona sustancialmente flexible está formada por un material sustancialmente flexible y preferiblemente está moldeada a partir de un elastómero termoplástico moldeable por inyección, cuyos ejemplos incluyen varios cauchos, Mediprene™, Thermolast K™ y mezclas de los mismos. Mediprene™ (por ejemplo, Mediprene™ A2 500450M) es un elastómero termoplástico (TPE) VTC moldeable por inyección formado a partir de caucho de estireno-etileno-butileno-estireno (SEBS), aceite parafínico y polipropileno. Los materiales sustancialmente flexibles adicionales que se usan opcionalmente en la presente invención incluyen uno o más de nitrilo-butadieno (NBR), NBR hidrogenado, cloropreno, caucho de etileno propileno, fluorosilicona, perfluoroelastómero, silicona, fluorocarbono o poliacrilato. Si el material sustancialmente flexible es un caucho, el caucho se selecciona preferiblemente de una serie de cauchos de haber pasado USP Clase VI, el aceite parafínico es un aceite blanco medicinal preferiblemente que cumpla con la Farmacopea Europea para parafina líquida ligera, y el polipropileno es un grado médico que ha pasado USP Clase VI. Los TPE Thermolast K™ también son moldeables por inyección y están basados en copolímeros de bloque de estireno hidratado. Los TPE Thermolast K también tienen certificación USP Clase VI y se pueden usar, por ejemplo, en combinación con muchos materiales como ABS y PC.

Aunque las propiedades específicas del material sustancialmente flexible pueden variar, en realizaciones ejemplares, el material sustancialmente flexible tiene una dureza Shore A que varía de 30 a 90 Shore A, por ejemplo, de 40 a 60 Shore A o de 40 a 50 Shore A, como determinado por ASTM D2240 (4 mm), cuya totalidad se incorpora aquí como referencia. El material sustancialmente flexible tiene preferiblemente un módulo de elasticidad al 100% de deformación según lo determinado por ASTM D638, la totalidad de la cual se incorpora aquí como referencia, de 0,1 a 6 MPa, por ejemplo, de 0,5 a 3 MPa o de 1 a 2 MPa, y con una tensión del 300% de 0,2 a 8 MPa, por ejemplo, de 1 a 5 MPa o de 1 a 3 MPa. El material sustancialmente flexible tiene preferiblemente una gravedad específica determinada por ASTM D792, cuya totalidad se incorpora aquí como referencia, de aproximadamente 0,7 a 1,2, por ejemplo, de 0,8 a 1,2 o de 0,9 a 1,1.

Idealmente, el material utilizado para formar la zona sustancialmente flexible exhibe una buena adhesión al material sustancialmente rígido. Los dos materiales exhiben preferiblemente una fuerza de desprendimiento a 50 mm de al menos 4 N/mm, por ejemplo, al menos 6 N/mm o al menos 8 N/mm, según se determina de acuerdo con el estándar Renault D41 1916, cuya totalidad es incorporado aquí como referencia. En términos de intervalos, los materiales exhiben preferiblemente una fuerza de desprendimiento a 50 mm de 4 N/mm a 20 N/mm, por ejemplo, de 6 N/mm a 10 N/mm o de 8 a 10 N/mm. En el estándar Renault D41 1916, una muestra de material sustancialmente flexible de 130 x 20 x 2 mm se adhiere a una muestra de material sustancialmente rígido de 130 x 22 x 2 mm. Una máquina de prueba de tracción se asegura a una abrazadera en un borde corto (20 mm) del material sustancialmente flexible, que luego se despegar del material sustancialmente rígido subyacente, que se asegura a una abrazadera flexible. Se aplica una fuerza creciente sobre la máquina de ensayo de tracción hasta que el material sustancialmente flexible se haya desprendido del material sustancialmente rígido en 50 mm.

Fabricación de cartuchos

El moldeo por inyección de dos disparos se ha utilizado en el pasado para fabricar objetos de plástico como bolígrafos, cepillos de dientes y piezas de automóviles. En particular, la técnica se ha aplicado a los teclados de computadora (véase la Patente de los Estados Unidos Núm. 4,460,534) y otros componentes, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 6,296,796 y la patente de Estados Unidos No. 4,444,711. Este último aborda el moldeo de una parte con porciones de goma y que no son de goma. Mientras que la patente de Estados Unidos 7,213,720 describe un proceso de moldeo de dos disparos que utiliza dos plásticos diferentes en los que se forma un dispositivo plegando en una porción de bisagra, el concepto solo se ha aplicado a dispositivos para el envasado de artículos sensibles a la humedad. Véanse también las patentes de Estados Unidos No. 7,537,137 y pendiente WO 2008030920. El documento US 20080110894 describe un dispositivo moldeado de dos disparos con una bisagra que actúa como un vial para una pila de tiras de sensores y el documento WO 2007072009 es similar, pero se dirige a un contenedor con una etiqueta RFID. Finalmente, la patente de Estados Unidos 5,597,532 describe una tira de prueba plegada con una capa de separación de sangre que excluye los glóbulos rojos, por ejemplo, donde la capa de separación se trata con sales metálicas.

Como se muestra en la Figura 5, una realización preferida para fabricar un cartucho según la invención implica el moldeo de dos disparos de la carcasa de cartucho. En un primer paso, la porción sustancialmente rígida de la cubierta de la carcasa se moldea por inyección en una primera cavidad de molde usando un material sustancialmente rígido tal como PETG. Luego, esta parte se retira, preferiblemente automáticamente, de la primera cavidad del molde y se inserta en una segunda cavidad del molde con huecos correspondientes a la ubicación deseada del material sustancialmente flexible. Una vez sellado, un material sustancialmente flexible, por ejemplo, Mediprene™ termoplástico, puede moldearse por inyección durante un segundo paso para formar la cubierta completa. En un tercer paso, la porción sustancialmente rígida de la base de la carcasa se moldea por inyección en una primera cavidad de molde usando un material sustancialmente rígido tal como PETG. Si bien el proceso descrito anteriormente se ha descrito que comprende las primera y segunda etapas para formar una cubierta usando un proceso de moldeo de dos disparos y una tercera etapa de formar una base usando un proceso de moldeo de una solo disparo, debe entenderse que la cubierta podría formarse usando un proceso de moldeo de un disparo y la base formada usando un proceso de moldeo de dos disparos, o tanto la cubierta como la base podrían formarse usando un proceso de moldeo de dos disparos dependiendo de dónde se encuentren la zona sustancialmente rígida y las zonas sustancialmente flexibles estar ubicado dentro del cartucho.

Como apreciarían los expertos en la técnica, los materiales que están moldeados por inyección, por ejemplo, el material sustancialmente rígido y el material sustancialmente flexible, preferiblemente están sustancialmente libres de humedad para evitar el agrietamiento. En una realización preferida, el tiempo de ciclo para las primera y segunda etapa de inyección y liberación es del orden de aproximadamente cinco segundos para ambas etapas. El diseño real del molde de la primera y segunda etapa puede corresponder, por ejemplo, a las partes como se muestra en varias representaciones de las Figuras 4A-4E, 7A-7E y 8A-8E. Las dimensiones preferidas del molde también se infieren de las geometrías descritas anteriormente para las Figuras 4A-4E y 5.

Un proceso de moldeo preferido se denomina en la técnica como elevación y giro, rotación, secuenciación del núcleo hacia atrás o sobremoldeo. En una realización preferida, un molde de elevación y giro contiene dos cavidades separadas. El primer conjunto forma la zona sustancialmente rígida en la primera etapa antes de que se retire, gire e inserte en una segunda cavidad, que forma la zona sustancialmente flexible con el segundo disparo. Cada cavidad incluye una o más compuertas de inyección de plástico. El moldeo se completa en una prensa del tonelaje apropiado para la fuerza de sujeción y el tamaño del molde. Las prensas de moldeo de este tipo general son fabricadas por Nestal, Engles, Roboshot, entre otros.

La presente invención no se limita al moldeo de dos disparos. Por ejemplo, se puede emplear un molde de tres disparos que permita moldear tres materiales diferentes en una sola pieza. Específicamente, se pueden formar dos áreas separadas de la región flexible, por ejemplo, en diferentes colores para ayudar en la usabilidad. Alternativamente, el tercer disparo puede moldear un material plástico desecante en la carcasa. Como varios sensores son sensibles a la humedad, puede desearse la inclusión de un desecante directamente en el cartucho. Si bien está claro que se pueden usar múltiples cavidades, tanto el costo como la simplicidad de fabricación dictan que se usen la menor cantidad posible de etapas de moldeo por separado.

En un proceso automatizado preferido, el sistema de conjunto de cartucho orienta las carcasas de cartuchos desdoblados entrantes para su colocación en un motor principal automatizado, que atraviesa la carcasa a través del proceso de ensamblaje. En una primera posición, los chips sensores se pueden recoger de los bastidores de película tipo placa o bandejas de chip, orientados y colocados en los agujeros de chips dentro de la carcasa de cartucho. En una segunda posición, la inspección de daños puede completarse mediante un sistema inteligente de visión automática antes de mover la carcasa. En la siguiente etapa, la carcasa de cartucho se puede mover a la estación del paquete de calibración, que toma un paquete de calibración de un alimentador a granel y lo inserta en la carcasa de cartucho. En la siguiente estación, la carcasa puede colindar y cerrarse automáticamente (opcionalmente con una junta de cinta adhesiva de doble cara que interviene), y los pasadores de alineación pueden ser de replanteo en caliente o en frío para deformarlos en su posición de modo que las dos mitades de la carcasa están unidas o bloqueadas juntas, y así forman conductos entre ellos. Se pueden emplear otros medios de sujeción como

se describe anteriormente con referencia a las Figuras 6A-6C. En la etapa final, los cartuchos completos se inspeccionan preferiblemente antes de colocarlos en un transportador de cinta de alimentación continua para su entrega a una unidad de embalaje automatizada.

5 En una realización preferida, el motor principal transfiere múltiples partes a través de la línea al mismo tiempo con cada estación operando independientemente, pero sincronizado. El sistema completo funciona preferiblemente a una velocidad para proporcionar aproximadamente un cartucho completado cada 0,5 a 3,0 segundos. El motor principal, por ejemplo, puede ser un transportador, un motor lineal, un transportador de indexado, con control de circuito abierto o cerrado, o un dispositivo similar.

10 Los chips sensores se recogen y colocan preferiblemente en posición dentro de la carcasa con un brazo robótico articulado o un pórtico de precisión X, Y y Z. Alternativamente, el posicionamiento de los chips en los agujeros de los chips puede ser asistido por la visión o realizado por una colocación automatizada ciega. Debido al ajuste de compresión del chip en el agujero del chip, es decir, la ligera deformación de la porción sustancialmente flexible de la carcasa de plástico que recibe el chip, el mecanismo de colocación incluye preferiblemente un aparato de extensión para deformar el material sustancialmente flexible antes de insertar el chip. Después de esta etapa, una cámara en línea de exploración de línea o exploración de área puede inspeccionar el chip en busca de irregularidades o daños causados por la inserción automática. Si se detecta un defecto, la carcasa infractora se retira automáticamente de la línea de montaje y se designa como material que se puede procesar nuevamente o chatarra.

20 Con respecto al módulo de inserción de la bolsa sellada (paquete de calibración), la alimentación a granel y la orientación de las bolsas selladas son preferiblemente por medio de un sistema de tipo vibratorio, pero alternativamente puede basarse en un sistema de tipo centrífugo, escalera o cascada. Cuando la bolsa sellada se coloca en la región empotrada de la bolsa sellada dentro de la base, también se puede estacar o fijar en su lugar para evitar el movimiento.

30 En la presente invención, las puntas de alineación moldeadas integralmente mejoran la alineación de la cubierta a la base al tiempo que proporcionan la fuerza de sujeción necesaria para sellar la base mediante métodos tales como el replanteo en frío, el replanteo por calor, el estampado, la soldadura ultrasónica o la soldadura por láser. Estas puntas de alineación también se pueden modificar para incorporar un accesorio de alineación automática. En el proceso de fabricación preferido, la mitad de la cubierta del cartucho se apoya con la mitad de base complementaria enganchando las puntas de alineación con sus respectivos orificios de alineación, y el replanteo en frío deforma el extremo de las puntas de alineación que sujetan efectivamente la mitad de la cubierta y la mitad de la base. Opcionalmente, pero menos preferido, es el uso de un adhesivo o resina moldeable, por ejemplo, epoxi.

35 Después del proceso de replanteo, el cartucho puede empaquetarse en un recipiente resistente a la humedad, preferiblemente una bolsa formada de un material termoformable como PETG, poliestireno o un laminado plástico con una capa de aluminio. El paquete primario puede ser alimentado a una unidad de empaque secundario para su empaque y empaque.

40 Tope capilar

45 La Figura 10 muestra una vista ampliada de una región de parada capilar, como se hace referencia por la región sombreada 297 en la Figura 7A, de acuerdo con una realización alternativa de la invención. Las partes de la zona sustancialmente flexible 350 y 351 forman dos de las paredes de un conducto, por ejemplo, la cámara de retención de muestra 300 o el conducto 275. Además, una porción de la zona sustancialmente rígida 355 forma al menos una de las paredes del conducto. En una realización, cuando está en la posición cerrada y sellada, las zonas sustancialmente flexibles 350 y 351 forman una junta, que determina y define esencialmente la posición del conducto. Con respecto a las Figuras 4A-4E, la porción superior complementaria 201 de la carcasa (no mostrada) se apoya con la porción inferior 202 para contactar la superficie expuesta de las zonas sustancialmente flexibles 350 y 351, encerrando así el espacio inferior para formar el conducto. A este respecto, la junta define la geometría y las dimensiones del conducto. Tenga en cuenta que el área de la sección transversal puede cambiar a lo largo del conducto, pero generalmente está en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mm², y típicamente aproximadamente 1 mm x 2 mm en la región del conducto 275 por encima de la región 230 del sensor.

50 Obsérvese también que la junta comprende además un reborde de sellado compatible 360A que ayuda a prevenir la fuga de fluido y/o aire fuera del conducto durante la operación, es decir, asegurando que el conducto sea hermético y/o hermético. Tenga en cuenta que la porción de 360A que se estrecha a cada lado (véanse los rebordes 360B en la Figura 10) forma un tope capilar, es decir, un punto en el conducto donde la muestra, por ejemplo, muestra de sangre, se detiene cuando el cartucho se inyecta con sangre. muestra. La parada bien definida también permite la medición posterior de un volumen de muestra definido. Además, una porción rígida elevada 365 está ligeramente orgullosa de las porciones rígidas adyacentes. Esto también actúa para estrechar el área de la sección transversal del tope capilar. Para mover la sangre más allá del tope capilar se requiere el desplazamiento del aire desde una vejiga de aire 370 (mostrada en las Figuras 7A y 7C), que es accionada por el instrumento 102 (mostrado en la Figura 2) a través de la membrana desplazable 225 (mostrada en las Figuras 8A-8D). Esta combinación de elementos asegura que la muestra se mantenga separada de cualquier fluido de calibración durante el ciclo de análisis. En una realización alternativa, el tope capilar es provisto por una pequeña abertura en la junta 210, por

ejemplo, un orificio cortado con láser matriz, donde la abertura forma un estrechamiento entre dos porciones del conducto.

5 La invención descrita y descrita aquí tiene numerosos beneficios y ventajas en comparación con los dispositivos anteriores. Estos beneficios y ventajas incluyen, entre otros, la facilidad de uso y la automatización de la mayoría, si no todos, los pasos de fabricación. Si bien la invención se ha descrito en términos de diversas realizaciones preferidas, los expertos en la materia reconocerán que pueden realizarse diversas modificaciones, sustituciones, omisiones y cambios sin apartarse del espíritu de la presente invención. Por consiguiente, se pretende que el alcance de la presente invención esté limitado únicamente por el alcance de las siguientes reivindicaciones.

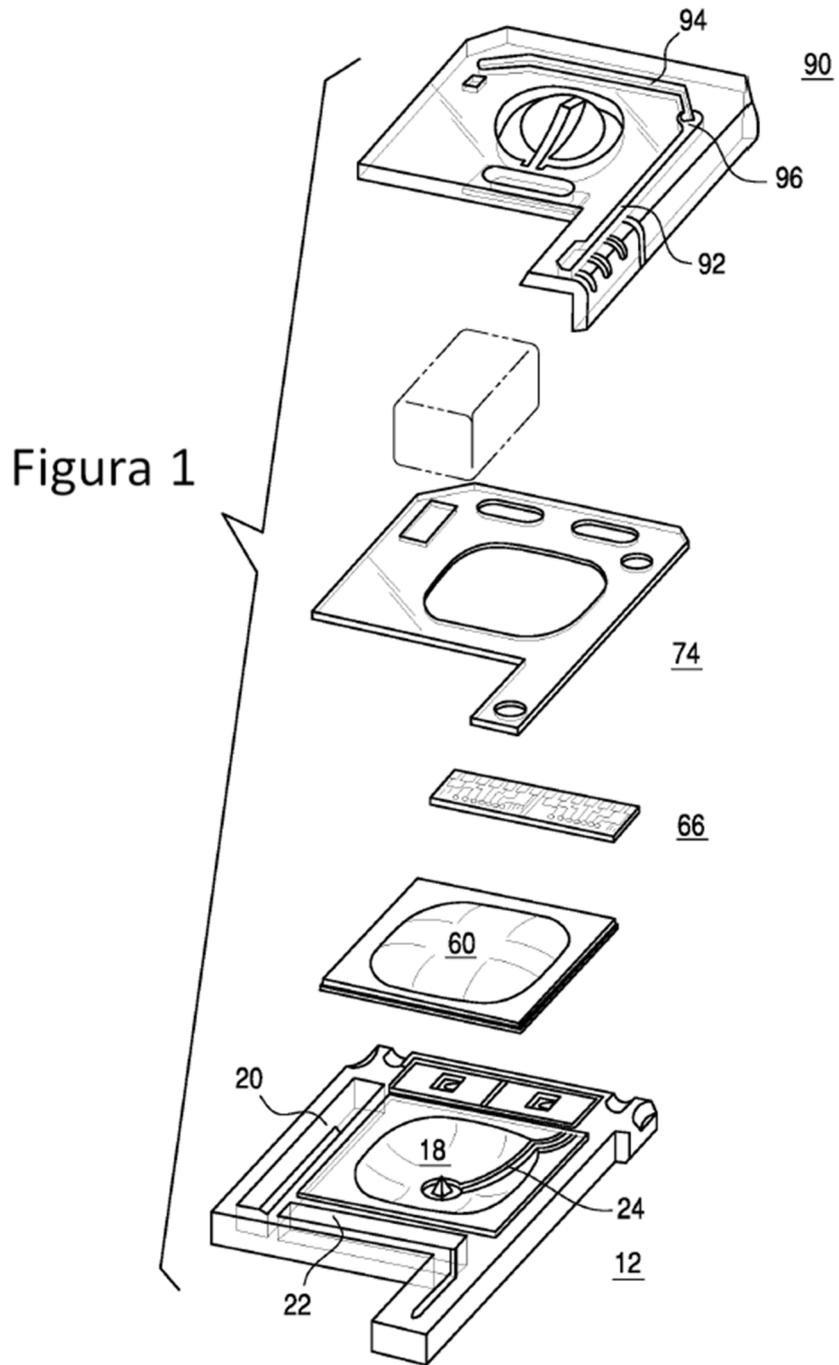
10

REIVINDICACIONES

1. Un cartucho (200) capaz de medir un analito o propiedad de una muestra líquida, el cartucho que comprende:
 - 5 una carcasa que comprende:
 - una porción superior (201) que incluye:
 - 10 una primera zona sustancialmente rígida (220) de un material sustancialmente rígido; y
 - una zona sustancialmente flexible (222) de un material sustancialmente flexible; y
 - una porción inferior (202) separada de la porción superior y que incluye una segunda zona sustancialmente rígida (224); en donde el material sustancialmente rígido tiene un módulo de Young al menos diez veces mayor que el material sustancialmente flexible y/o el material sustancialmente rígido tiene un valor de dureza absoluto que es al menos 25 % mayor que la dureza del material sustancialmente flexible; y
 - al menos un rebaje del sensor (230) que contiene un sensor (205), en donde dicho al menos un rebaje del sensor (230) está formado en dicha porción inferior (202); y
 - 20 una junta (210) situada entre dicha porción superior (201) y dicha porción inferior (202), en donde dicha porción superior (201) y dicha porción inferior (202) de dicha carcasa están unidas entre sí para formar un conducto (275) sobre al menos una porción de dicho sensor (205);
 - dicha junta (210) define y sella dicho conducto (275);
 - dicha junta (210) cubre un área completa entre dicha porción superior (201) y dicha porción inferior (202) de dicha carcasa; y
 - 25 dicha junta (210) incluye aberturas (211) para permitir la comunicación física, de fluidos y/o de gases entre los elementos estructurales de dicha porción superior (201) y dicha porción inferior (202).
2. El cartucho de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la porción superior (201) forma una porción superior del conducto (275) y la porción inferior forma una porción inferior del conducto (275), y en donde el conducto (275) se forma después de que dicha porción superior (201) colinda con dicha porción inferior (202).
3. El cartucho de acuerdo con la reivindicación 1, en donde al menos una de la primera zona sustancialmente rígida (220), la segunda zona sustancialmente rígida (224) y la zona sustancialmente flexible (222) es una zona contigua única o comprende una pluralidad de zonas contiguas.
- 35 4. El cartucho de acuerdo con la reivindicación 1, en donde una porción de dicha zona sustancialmente flexible (222) forma al menos dos de las paredes de dicho conducto (275); y una porción de dicha segunda zona sustancialmente rígida (224) forma al menos una de las paredes de dicho conducto (275).
- 40 5. El cartucho de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho conducto (275) comprende además un puerto de entrada de muestra sellable (295), una cámara de retención de muestra (300), una región de detección (230) y una cámara de residuos (305), en donde el área de sección transversal de una porción de la cámara de retención de muestra (300) disminuye distalmente con respecto al puerto de entrada de muestra (295).
- 45 6. El cartucho de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho conducto (275) comprende además un puerto de entrada de muestra sellable (295), en donde una porción de dicha primera zona sustancialmente rígida (220) forma un miembro de sellado y una porción de dicha zona sustancialmente flexible (222) forma un sello en dicho miembro de sellado, en donde dicho miembro de sellado con dicho sello se puede acoplar con dicho puerto de entrada de muestra sellable (295) para crear un sello hermético.
- 50 7. El cartucho de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho sensor (205) se selecciona del grupo que consiste en sensores electroquímicos, amperométricos, conductimétricos, potenciométricos, ópticos, de absorbancia, fluorescencia, luminiscencia, piezoeléctricos, ondas acústicas de superficie y resonancia de plasmón superficial.
- 55 8. El cartucho de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la porción superior (201) comprende además una superficie interior y la porción inferior (202) comprende además una superficie interior que es complementaria a la superficie interior de la porción superior (201); y la porción superior (201) y la porción inferior (202) están unidas entre sí para hacer colindar y unir las dos superficies interiores complementarias de la porción superior (201) y la porción inferior (202) en una posición cerrada.
- 60 9. El cartucho de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la primera zona sustancialmente rígida (220) y la segunda zona sustancialmente rígida (224) están moldeadas a partir de un material seleccionado del grupo que consiste en acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), policarbonato, poliestireno, topacio, polímeros acrílicos,
- 65

polimetilmetacrilato (PMMA) y combinaciones de los mismos, y tereftalato de glicol de polietileno (PETG); y/o en donde la zona sustancialmente flexible (222) se moldea a partir de un elastómero termoplástico.

- 5 10. Un método para hacer un cartucho de prueba (200) para medir un analito o propiedad de una muestra líquida, el método que comprende las etapas de:
- 10 (a) moldear una carcasa que comprende: (i) una porción superior (201) que incluye una primera zona sustancialmente rígida (220) de un material sustancialmente rígido; y una zona sustancialmente flexible (222) de un material sustancialmente flexible; y una porción inferior (202) separada de la porción superior y que incluye una segunda zona sustancialmente rígida (224), en donde dicha segunda zona sustancialmente rígida (224) comprende al menos un rebaje del sensor (230); en donde el material sustancialmente rígido tiene un módulo de Young al menos diez veces mayor que el material sustancialmente flexible y/o el material sustancialmente rígido tiene un valor de dureza absoluto que es al menos 25 % mayor que la dureza del material sustancialmente flexible; y
- 15 (b) proporcionar una junta (210) situada entre dicha porción superior (201) y dicha porción inferior (202);
- (c) insertar un sensor (205) en dicho rebaje del sensor (230);
- (d) hacer colindar dicha porción superior (201) con dicha porción inferior (202); y
- 20 (e) sellar dicha carcasa en una posición cerrada, en donde dicho sellado forma el cartucho, y el cartucho comprende un conducto (275) sobre al menos una porción de dicho sensor (205).
- en donde dicha junta (210) define y sella dicho conducto (275); dicha junta (210) cubre un área completa entre dicha porción superior (201) y dicha porción inferior (202) de dicha carcasa; y
- 25 dicha junta (210) incluye aberturas (211) para permitir la comunicación física, de fluidos y/o de gases entre los elementos estructurales de dicha porción superior (201) y dicha porción inferior (202).
- 30 11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la primera zona sustancialmente rígida (220) se forma en una primera etapa de moldeo por inyección y la zona sustancialmente flexible (222) se forma en una segunda etapa de moldeo por inyección.
- 35 12. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde al menos una de la primera zona sustancialmente rígida (220), la segunda zona sustancialmente rígida (224) y la zona sustancialmente flexible (222) se moldea como una zona contigua única o como una pluralidad de zonas flexibles no contiguas.
- 40 13. El método de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además moldear dicha porción inferior (202) para incluir una segunda zona sustancialmente flexible, en donde dicho rebaje del sensor (230) se moldea en una porción de dicha segunda zona sustancialmente flexible.
- 45 14. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la primera zona sustancialmente rígida (220) y la segunda zona sustancialmente rígida (224) se moldean a partir de un material seleccionado del grupo que consiste en acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), policarbonato, poliestireno, topacio, polímeros acrílicos., polimetilmetacrilato (PMMA) y combinaciones de los mismos, y tereftalato de glicol de polietileno (PETG); y/o en donde la zona sustancialmente flexible (222) se moldea a partir de un elastómero termoplástico.
- 50 15. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde una porción de dicha zona sustancialmente flexible (222) forma al menos dos de las paredes de dicho conducto (275); y una porción de dicha segunda zona sustancialmente rígida (224) forma al menos una de las paredes de dicho conducto (275).



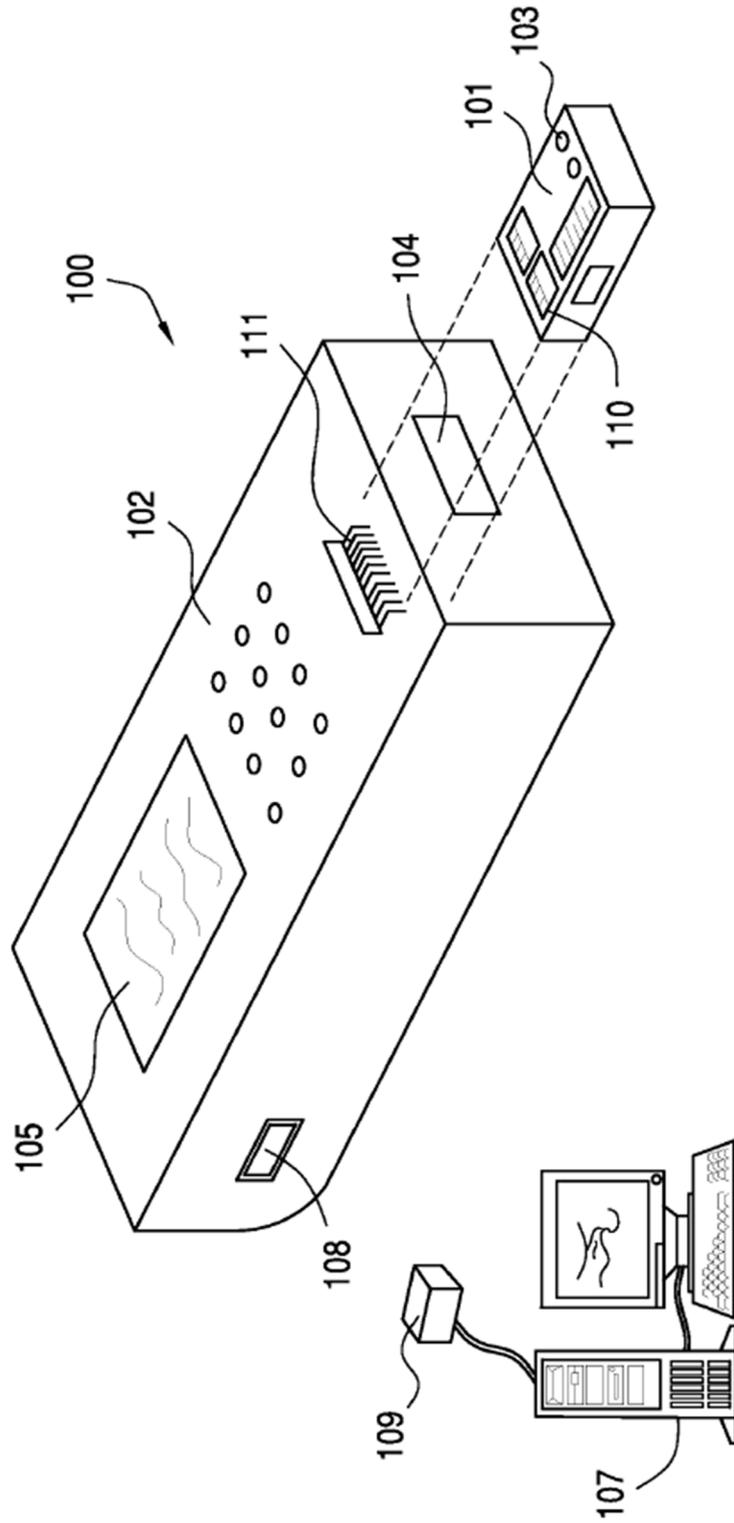


Figure 2

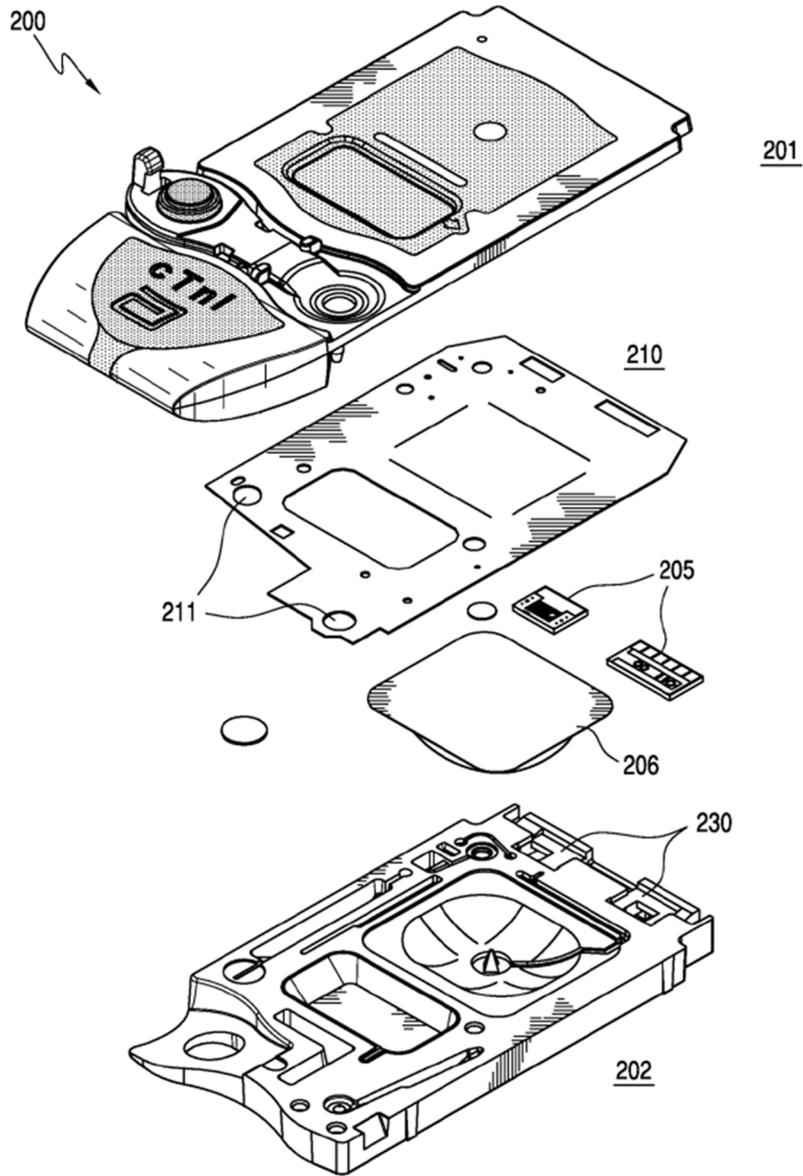


Figura 3A

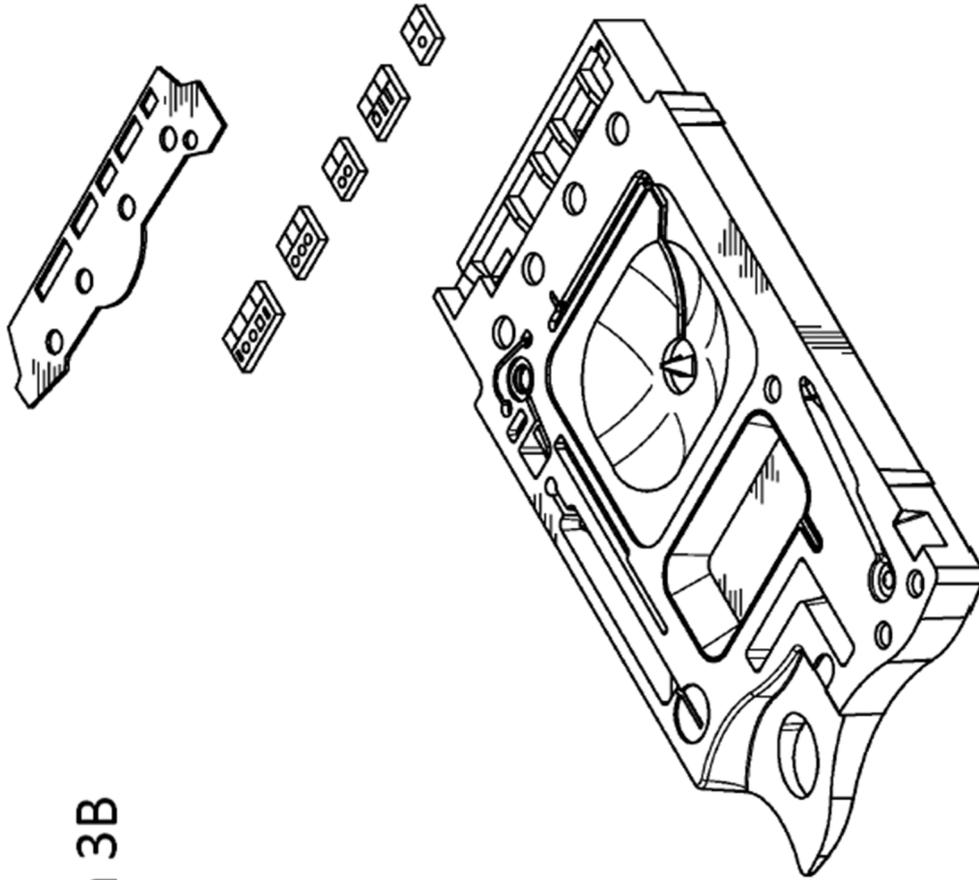


Figura 3B

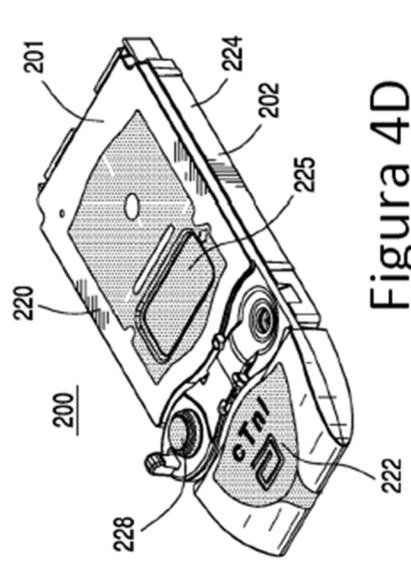


Figura 4D

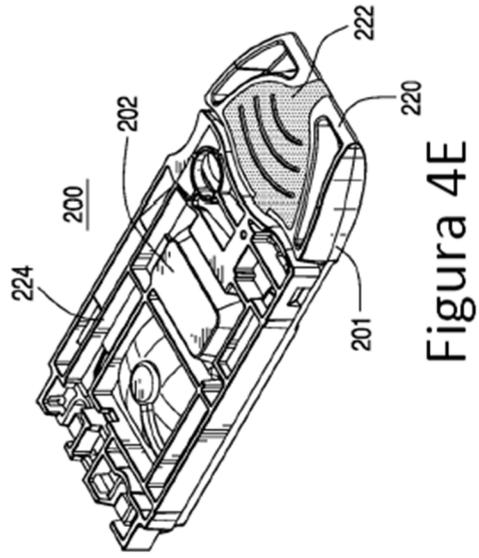


Figura 4E

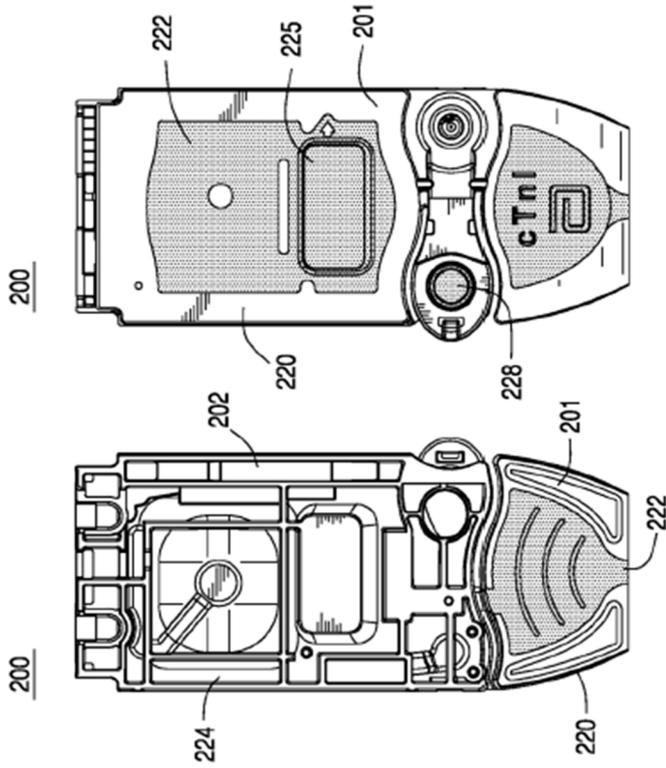


Figura 4B

Figura 4A

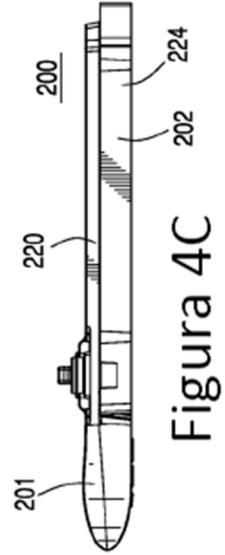


Figura 4C

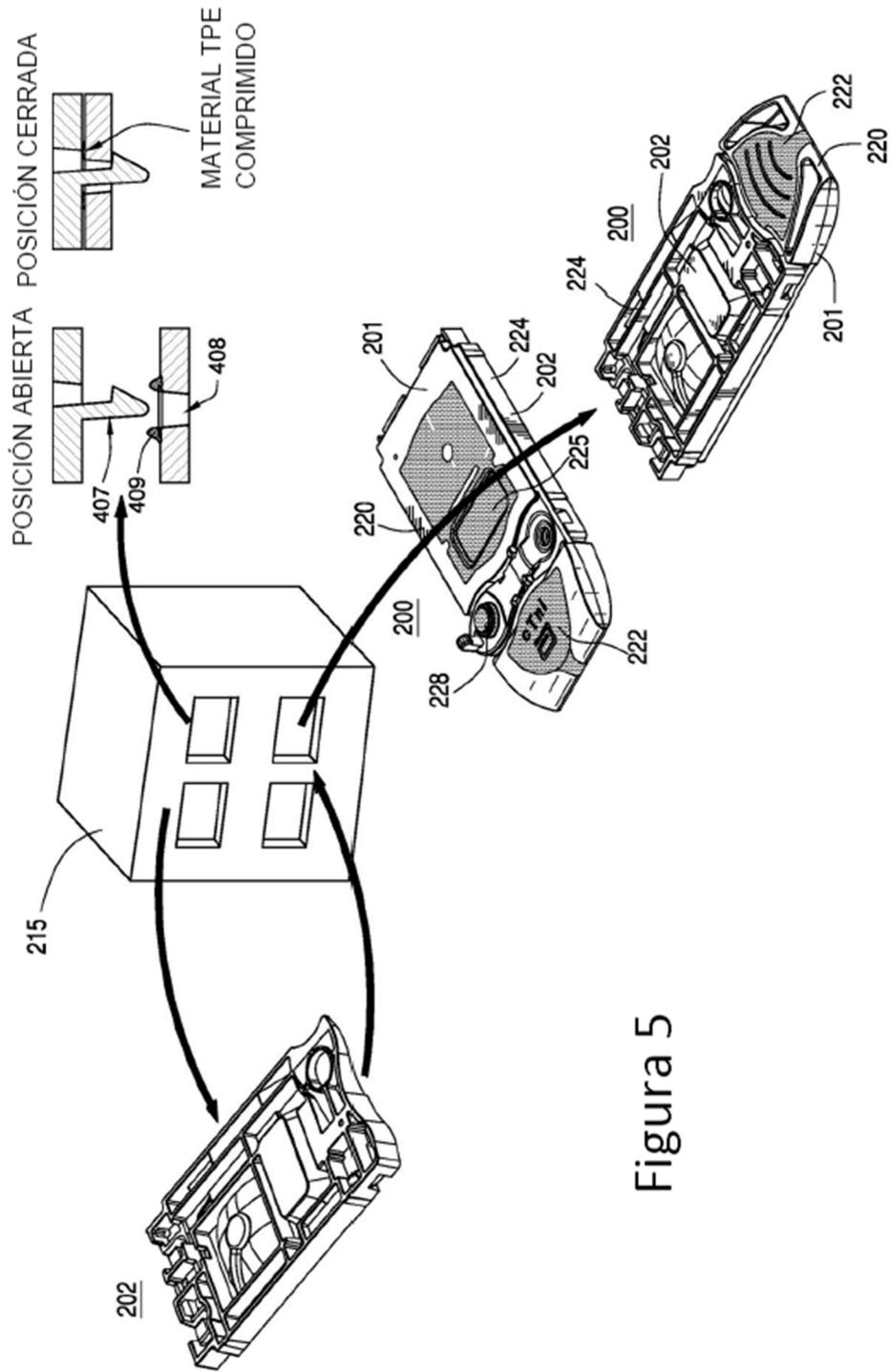


Figura 5

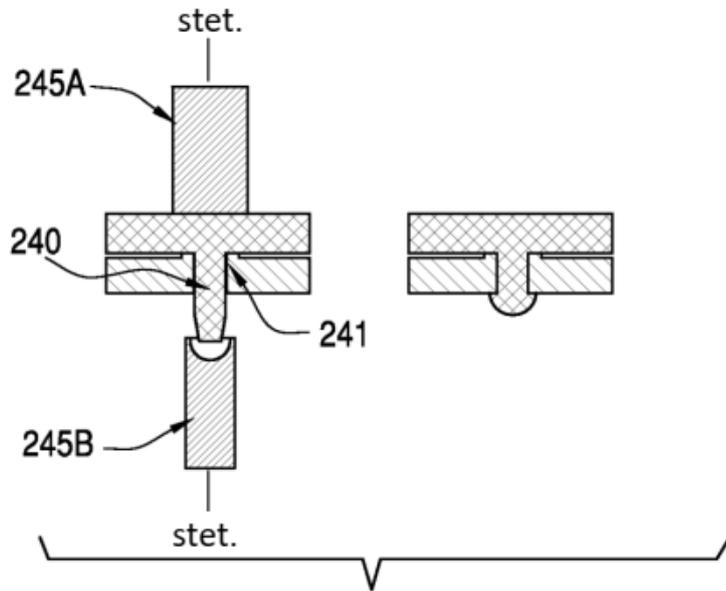


Figura 6A

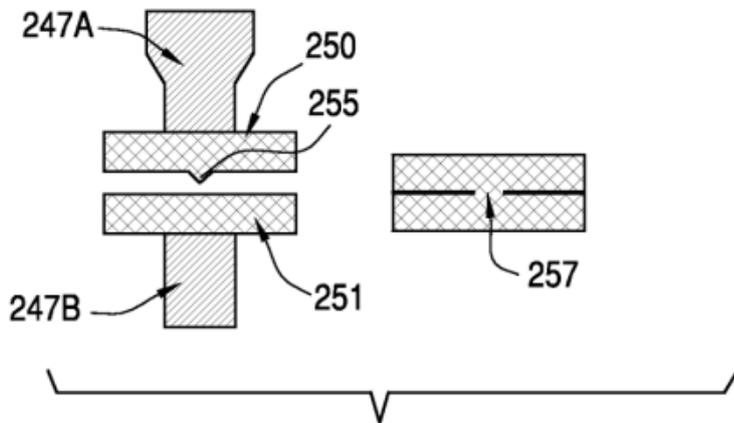


Figura 6B

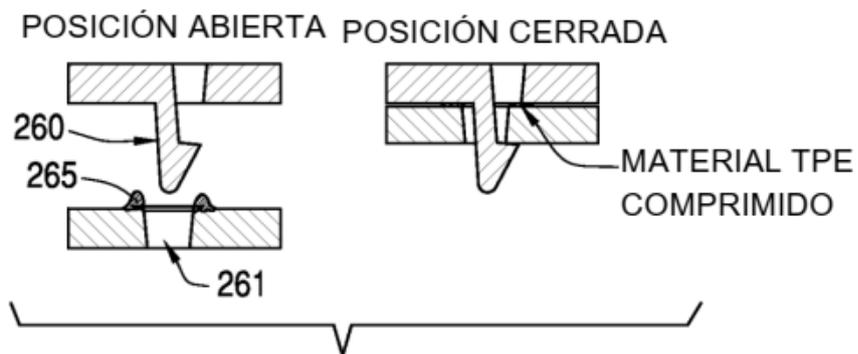


Figura 6C

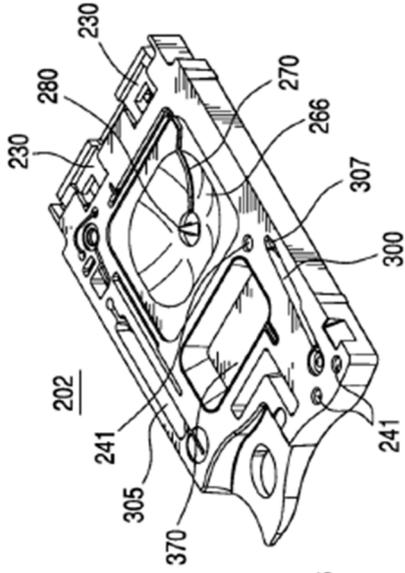


Figura 7C

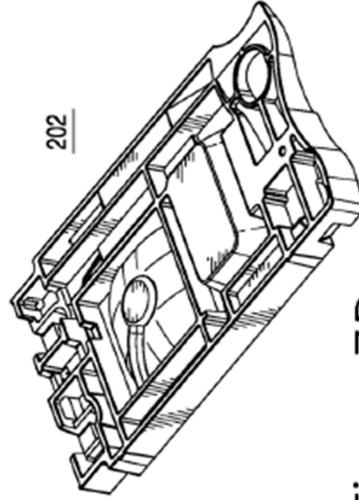


Figura 7D

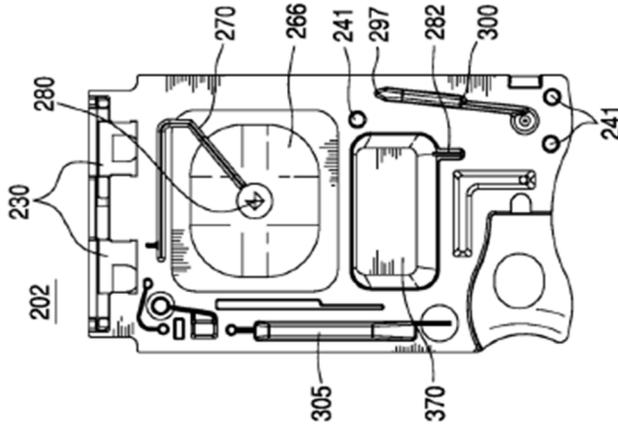


Figura 7A

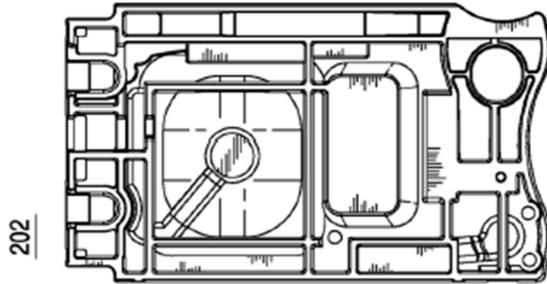


Figura 7B



Figura 7E

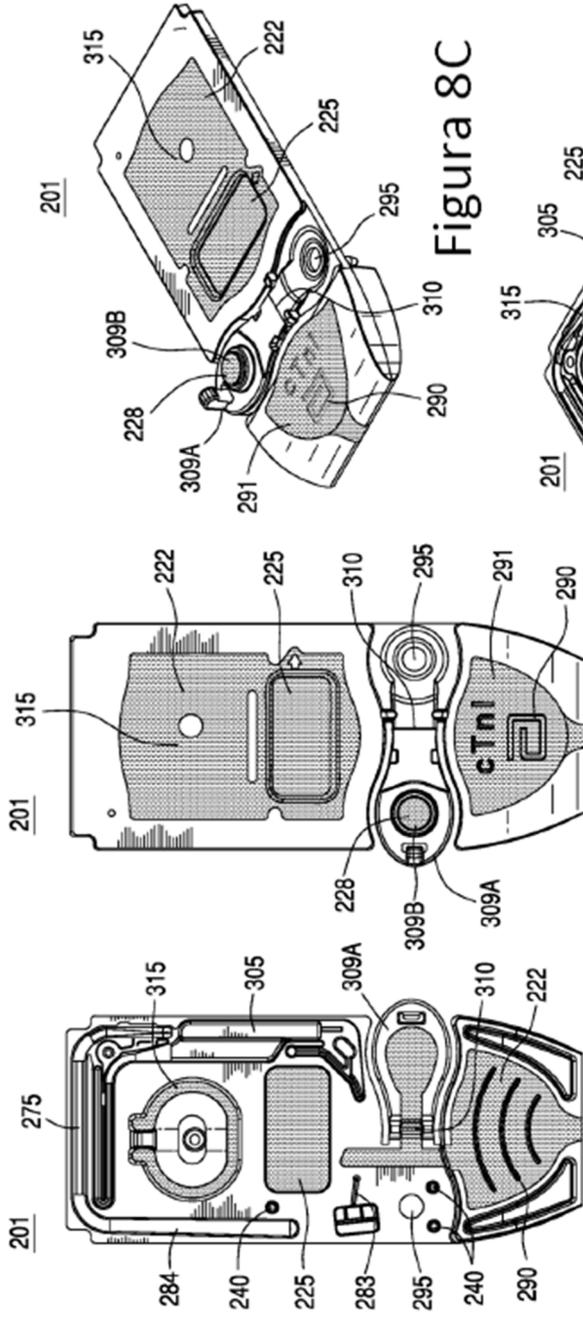


Figura 8C

Figura 8B

Figura 8A

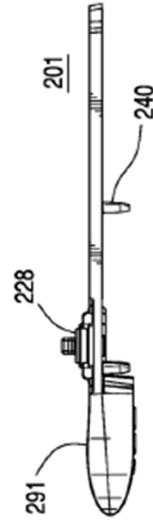


Figura 8E

Figura 8D

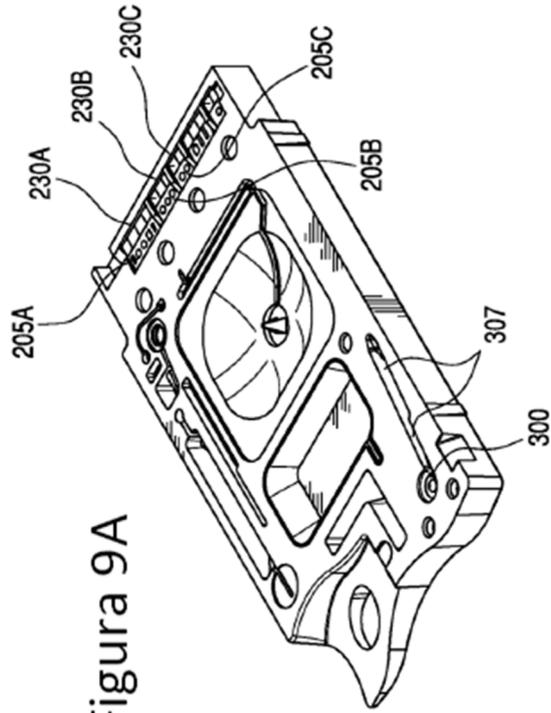


Figura 9A

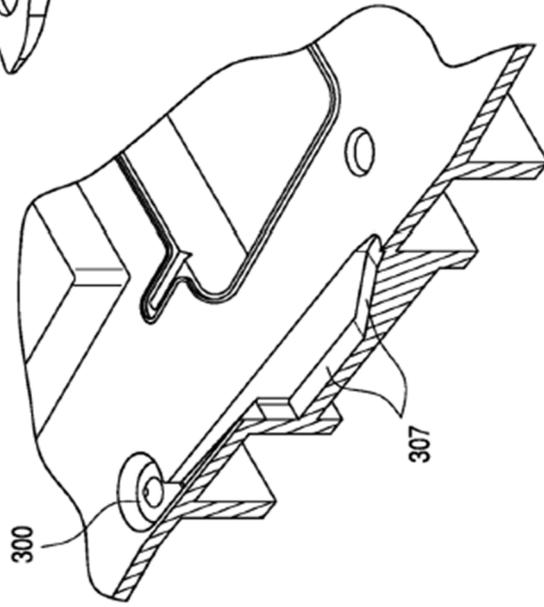


Figura 9B

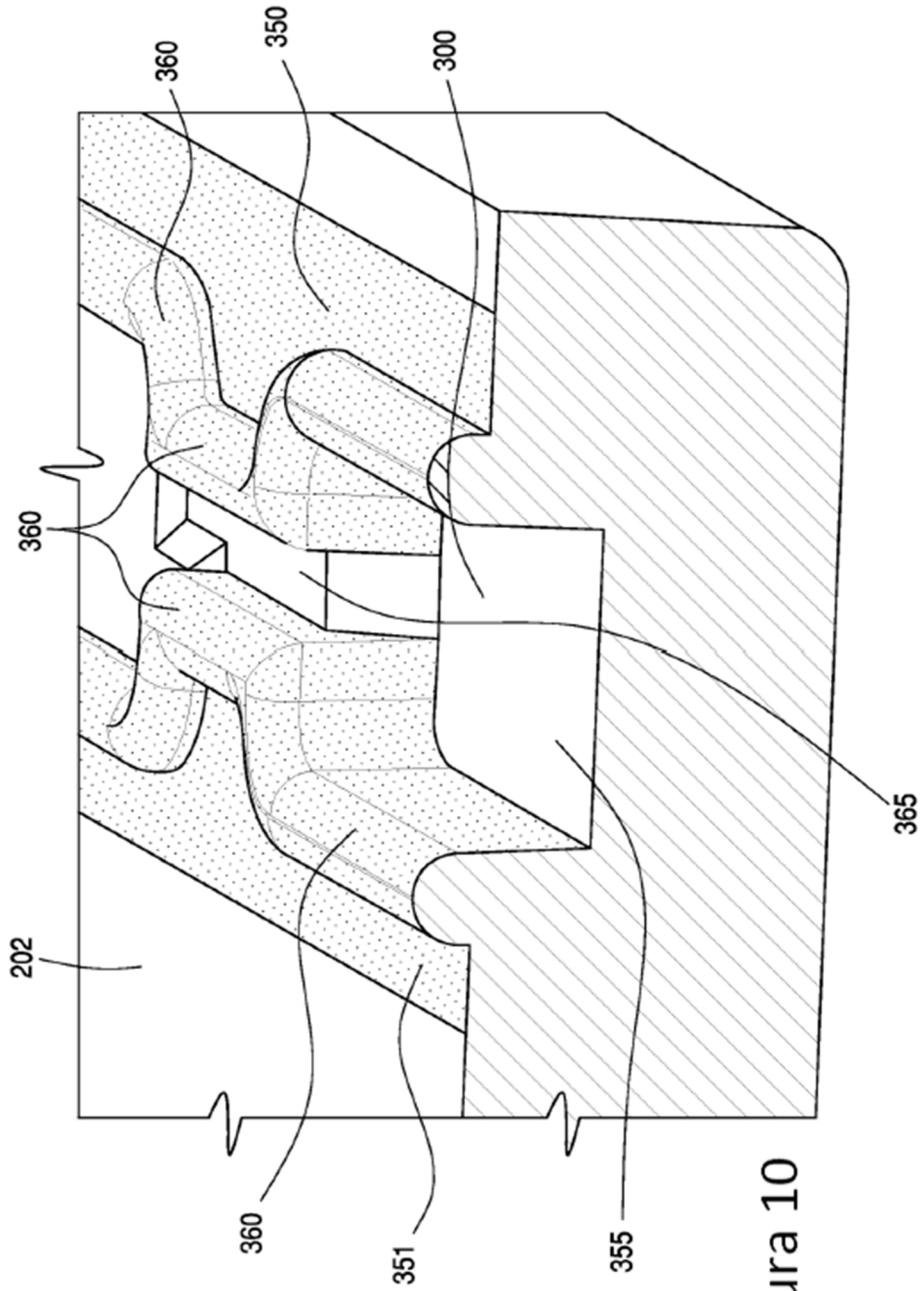


Figura 10