

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 367**

51 Int. Cl.:

A61B 5/1468 (2006.01)

A61B 5/151 (2006.01)

A61B 10/00 (2006.01)

A61B 10/02 (2006.01)

A61B 13/00 (2006.01)

C12M 1/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.07.2017** **PCT/US2017/042830**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.01.2018** **WO18017699**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2017** **E 17831778 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2024** **EP 3487407**

54 Título: **Métodos y sistemas para medir analitos utilizando tiras de prueba calibrables por lotes**

30 Prioridad:

19.07.2016 US 201662363971 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.11.2024

73 Titular/es:

BIOMETRY INC. (100.0%)
50 Milk Street, Floor 15
Boston, MA 02109, US

72 Inventor/es:

NOLAN, BRYAN;
MORGAN, THOMAS T. y
CARNAHAN, DAVID L.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 988 367 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).

DESCRIPCION

Métodos y sistemas para medir analitos utilizando tiras de prueba calibrables por lotes

Referencias a solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud se refiere a las siguientes solicitudes listadas: Solicitud de patente internacional número PCT/US15/00180, titulada *MINI POINT OF CARE GAS CHROMATOGRAPHIC TEST STRIP AND METHOD TO MEASURE ANALYTES*, presentada el 23 de diciembre de 2015, Solicitud de patente internacional número PCT/US15/34869, titulada *LOW COST TEST STRIP AND METHOD TO MEASURE ANALYTE*, presentada el 9 de junio de 2015.

10 Antecedente

Campo de invención

- 15 La invención puede utilizarse en el diagnóstico y vigilancia de la terapia para pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y trastornos digestivos, como intolerancias alimentarias o síndrome del intestino irritable, etc. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, hidrógeno, metano, dióxido de azufre, óxido nítrico, dióxido de nitrógeno, NOx, ozono, amoníaco, etc. Los autores han descrito previamente antecedentes adicionales.

Descripción de la técnica relacionada

- 20 Hay muchos tipos diferentes de sensores y tecnologías disponibles para la detección de gases y analitos conocidos en la técnica. Los problemas asociados a estos sensores y sistemas de detección han sido discutidos en las solicitudes relacionadas por los autores. Algunas de esas deficiencias incluyen el coste, la complejidad, la calibración, el control de calidad, la vida útil, la facilidad de uso, etc. Esta no pretende ser una lista exhaustiva.

- 25 Una de las deficiencias de los sensores de gas existentes es el coste y la complejidad de la calibración. Los sensores existentes pueden fabricarse en lotes, pero cada sensor individual requiere calibración. Frecuentemente, esto requiere construir una curva de calibración para múltiples concentraciones de analito, temperaturas y humedades. La calibración puede tardar horas o días dependiendo del sensor, lo que aumenta significativamente su coste. Los sensores también deben recalibrarse con frecuencia o controlarse su calidad, para compensar las desviaciones de la línea base y/o el envejecimiento, lo que también aumenta su coste. Un ejemplo de esto es un sensor semiconductor de óxido metálico (MOS o CMOS). Estos sensores se producen sobre una oblea individual en una instalación de fabricación de semiconductores. Después de la producción, la variabilidad en la resistencia inicial o de línea base puede ser 5x en toda la oblea y el elemento de calentamiento interno puede tardar hasta 24 horas con energía constante para alcanzar una línea base estable. La variabilidad combinada con una respuesta no lineal al analito de interés, requieren que cada sensor se calibre individualmente para calcular con precisión el cambio en la resistencia y correlacionar ese cambio con una concentración de analito. La capacidad de fabricar y calibrar por lotes los sensores de gas es una mejora significativa versus con la tecnología existente, porque reduce el coste asociado con la producción y la calibración, lo que permite desechar el sensor después de su uso.

- 35 Para abordar estos problemas, el solicitante ha descrito previamente en las solicitudes de patente PCT analizadas anteriormente, un sensor desechable, de un solo uso y un sistema de medición reutilizable.

- 40 El documento WO 2016105464 describe una minitira de prueba cromatográfica de gases para el punto de atención y un método para medir analitos. También se describe un sistema para determinar la concentración de al menos un analito en una muestra de fluido que tiene una pluralidad de analitos que incluye un sustrato base, un primer par de electrodos dispuestos sobre el sustrato base y una primera química de detección que responde a al menos un analito en la muestra. La primera química de detección está en comunicación eléctrica con el primer par de electrodos, y una primera capa cromatográfica está dispuesta sobre la al menos una química de detección. Al menos un analito de la pluralidad de analitos se mueve a través de la primera capa cromatográfica a una velocidad diferente en relación con el movimiento de otros analitos de la pluralidad de analitos.

Resumen de la invención

- 50 En un primer aspecto, la invención proporciona un sistema para determinar la concentración de al menos un analito en una muestra de fluido, comprendiendo el sistema: un sustrato base; un primer par de electrodos dispuesto sobre el sustrato; una cámara de conversión adaptada para alterar el estado químico del al menos un analito en la muestra de fluido, para producir un analito químicamente alterado; y una tira de prueba que comprende: un sustrato base; un primer par de electrodos dispuesto sobre el sustrato; una química de detección activa en comunicación eléctrica con el primer par de electrodos, en donde la química de detección tiene forma de anillo de café que hace puente con el primer par de electrodos, en donde la química de detección responde

al analito químicamente alterado, y en donde la química de detección forma un enlace químico irreversible con el analito químicamente alterado.

En un segundo aspecto, la invención proporciona un método para determinar la concentración de un analito en una muestra de fluido, comprendiendo dicho método los pasos de: proporcionar un sistema para determinar la concentración del analito en una muestra de fluido, comprendiendo el sistema: una cámara de conversión adaptada para alterar el estado químico del analito en la muestra de fluido, para producir un analito químicamente alterado; y una tira de prueba que comprende: un sustrato base; un primer par de electrodos dispuesto sobre el sustrato; una química de detección activa en comunicación eléctrica con el primer par de electrodos, en donde la química de detección tiene forma de anillo de café que hace puente con el primer par de electrodos, en donde la química de detección responde al analito químicamente alterado, y en donde la química de detección forma un enlace químico irreversible con el analito químicamente alterado; y medir al menos uno de un voltaje a través del primer par de electrodos, una resistencia a través del primer par de electrodos y un flujo de corriente a través del primer par de electrodos.

En una realización, se divulga un sistema para determinar la concentración de al menos un analito en una muestra de fluido, en el que el sistema comprende una tira de prueba y un medidor configurado para aceptar una muestra de fluido de un usuario humano, como lo describieron previamente los autores. El medidor contiene una cámara para convertir el analito de interés en otro analito que va a ser medido. El medidor contiene una cámara para alterar el estado químico del analito de interés. En una realización, la cámara convierte el monóxido de nitrógeno en dióxido de nitrógeno, que se medirá con la tira de prueba. En una realización de la invención, la cámara de conversión es desechable. En otra realización, la cámara de conversión está configurada como un cartucho retirable. En otra realización, la cámara de conversión tiene una vida limitada. En otra realización de la invención, la cámara de conversión es retirable y opcionalmente puede ser reemplazada por un usuario.

En algunas realizaciones, el medidor contiene válvulas para desviar al menos una parte de la trayectoria del flujo del aliento exhalado. En otras realizaciones, el medidor contiene válvulas para atrapar al menos una parte del aliento exhalado, para su análisis. En otras realizaciones, el medidor contiene sensores de presión o de flujo para medir el caudal de exhalación del usuario humano.

En algunas realizaciones, el medidor contiene otra cámara para alojar la tira de prueba. En algunas realizaciones, el medidor contiene otra cámara para amortiguar la muestra de analito antes de la medición. En algunas realizaciones, una bomba o bombas mueven la muestra entre la cámara de amortiguación y la cámara del sensor. En otra realización, la muestra se recircula mediante una bomba. Un ventilador o soplador puede ser una alternativa adecuada a una bomba.

En algunas realizaciones, el medidor está diseñado para limpiar, restablecer, volver a establecer la línea base o recalibrar la tira de prueba. En una realización, la cámara que contiene la tira de prueba también contiene una fuente de energía. En algunas realizaciones, la fuente de energía es UV, RF o IR (lista no exhaustiva). En otras realizaciones, la cámara contiene un campo magnético para cambiar las propiedades de unión del analito a la tira de prueba, o para limpiar, restablecer, volver a establecer la línea base o recalibrar la tira de prueba. En otras realizaciones, el medidor proporciona corriente o voltaje adicional para limpiar, restablecer, volver a establecer la línea base o recalibrar la tira de prueba. En algunas realizaciones, la energía aplicada está diseñada para retirar especies químicas antes de la detección. En algunas realizaciones, esto se hace para extender la vida útil o con fines de calibración. En otras realizaciones, esto se hace en múltiples puntos durante el análisis. En una realización, esto se hace mientras al menos una parte de la muestra se entrega a la tira de prueba.

En otras realizaciones, la fuente de energía está diseñada para alterar el estado químico de al menos un analito en la muestra. En aún otras realizaciones, el campo magnético está diseñado para alterar el estado químico de al menos un analito en la muestra.

En otras realizaciones, se utilizan combinaciones de válvulas, medidores, cámaras y mediciones de flujo, para medir con exactitud el analito de interés controlando la entrega de muestra a la tira de prueba.

En otras realizaciones, las cámaras contienen tanto una entrada como una salida para la muestra que se va a medir. En otras realizaciones, las cámaras solo contienen una entrada. En otras realizaciones, las cámaras contienen al menos una entrada para la muestra.

En otras realizaciones, el medidor retira del dispositivo la humedad y/o al menos una sustancia interferente. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, tubos de nafion, desecantes, fuentes de energía, materiales oxidantes o reductores, etc.

En otra realización, el sistema incluye un segundo par de electrodos dispuesto sobre el sustrato y una segunda química de detección en comunicación eléctrica con el segundo par de electrodos. En otra realización, la primera química de detección o la segunda química de detección pueden contener al menos uno o más grupos

carbonilo, nanoestructuras, tintes orgánicos funcionales, macrociclos heterocíclicos, óxidos metálicos o metales de transición.

- En otra realización, las moléculas de analito se unen a la química de detección, y el coeficiente de partición del analito unido es menor que 0.5 bajo las condiciones requeridas para la medición. En otra realización, el coeficiente de partición del analito unido que se convierte en el analito no unido es menor que 0.25 bajo las condiciones requeridas para la medición. En otra realización, el coeficiente de partición del analito unido es menor que 0.1 bajo las condiciones requeridas para la medición. En otra realización, el coeficiente de partición del analito unido es menor que 0.05 bajo las condiciones requeridas para la medición. En otra realización, el coeficiente de partición del analito unido es menor que 0.01 bajo las condiciones requeridas para la medición.
- En algunas realizaciones, el analito satura la química de detección después de una exposición individual al analito. En algunas realizaciones, el analito satura la química de detección después de múltiples exposiciones al analito. En algunas realizaciones, el analito satura la química de detección después de 365 exposiciones al analito. En algunas realizaciones, el analito satura la química de detección después de 52 exposiciones al analito. En algunas realizaciones, el analito satura la química de detección después de 12 exposiciones al analito. En algunas realizaciones, el enlace químico se selecciona del grupo que consiste en enlaces de coordinación, enlaces covalentes, enlaces de hidrógeno, enlaces iónicos y enlaces polares. En algunas realizaciones, la química de detección comprende uno o más de grupos carboxilo, nanoestructuras, tintes orgánicos funcionales, macrociclos heterocíclicos, óxidos metálicos o metales de transición.
- La química de detección tiene forma de anillo de café que hace puente con el par de electrodos.
- En algunas realizaciones, el sistema incluye una capa que define una ventana para exponer la química de detección a al menos un analito. En algunas realizaciones, la capa contiene un adhesivo. En algunas realizaciones, el adhesivo es un adhesivo sensible a la presión.
- En algunas realizaciones, el sistema está adaptado para detectar uno o más de dióxido de nitrógeno, monóxido de nitrógeno, hidrógeno, metano, acetona, dióxido de azufre, monóxido de carbono u ozono.
- En algunas realizaciones, el sistema incluye uno o más de un soplador, ventilador o bomba configurados para mover la muestra de fluido a la tira de prueba. En algunas realizaciones, la muestra de fluido se desplaza hacia la tira de prueba utilizando la fuerza del aliento exhalado.
- En algunas realizaciones, el sistema incluye una cámara de tira de prueba, para alojar la tira de prueba en comunicación mediante fluido con la cámara de conversión. En algunas realizaciones, la tira de prueba puede ser retirada de la cámara de tira de prueba. En algunas realizaciones, el sistema está adaptado para rastrear el número de usos de la cámara de conversión. En algunas realizaciones, uno o más de un soplador, una bomba, un ventilador o la fuerza del aliento exhalado para mover la muestra de fluido a través de la cámara de conversión. En algunas realizaciones, la muestra de fluido se recircula entre la cámara de conversión y la cámara de tira de prueba. En algunas realizaciones, el sistema incluye al menos un sensor para determinar uno o más de humedad, temperatura o presión.
- En algunas realizaciones, el sistema incluye un microprocesador adaptado para determinar o aceptar información sobre la calibración de una partida de fabricación o de un lote de tiras de prueba.
- En algunas realizaciones, el sistema incluye un deshumidificador adaptado para retirar la humedad de la muestra. En algunas realizaciones, el deshumidificador incluye un tubo de nafion. En algunas realizaciones, el deshumidificador incluye un desecante. En algunas realizaciones, el desecante incluye un gel de sílice. En algunas realizaciones, el desecante incluye un oxidante.
- En algunas realizaciones, el sistema incluye un filtro adaptado para retirar un gas de la muestra, del que se determina que interfiere con el sensor. En algunas realizaciones, el filtro comprende un tubo de nafion.
- En algunas realizaciones, la cámara de conversión es retirable. En algunas realizaciones, la cámara de conversión incluye uno o más de un agente oxidante, un agente reductor, un agente de transferencia de carga, un aducto o un agente de formación de complejos. En algunas realizaciones, la cámara de conversión está configurada para oxidar el monóxido de nitrógeno a dióxido de nitrógeno. En algunas realizaciones, la cámara de conversión incluye permanganato de potasio. En algunas realizaciones, el permanganato de potasio se suspende en un sustrato. En algunas realizaciones, el permanganato de potasio se suspende en un gel de sílice. En algunas realizaciones, la cámara de conversión comprende permanganato de sodio. En algunas realizaciones, el permanganato de sodio se suspende en un sustrato.
- En algunas realizaciones, la cámara de conversión comprende una o más de una fuente de UV, una fuente de infrarrojo, una fuente de radiofrecuencia o una fuente de descarga de corona. En algunas realizaciones, la cámara de conversión está adaptada para oxidar el monóxido de nitrógeno a dióxido de nitrógeno. En algunas realizaciones, la química de detección está configurada para responder al dióxido de nitrógeno.

El método para determinar la concentración de un analito en una muestra de fluido incluye los pasos de proporcionar un sistema para determinar la concentración de al menos un analito en una muestra de fluido, incluyendo el sistema una cámara de conversión para cambiar el estado químico de al menos un analito en la muestra; y una tira de prueba que incluye un sustrato base; un primer par de electrodos dispuesto sobre el sustrato; una química de detección activa en comunicación eléctrica con el primer par de electrodos, en donde la química de detección responde al analito químicamente alterado; y medir al menos uno de un voltaje a través del primer par de electrodos, una resistencia a través del primer par de electrodos y un flujo de corriente a través del primer par de electrodos. En algunas realizaciones, el fluido es un gas. En algunas realizaciones, las tiras de prueba están calibradas por al menos uno de una partida de fabricación, una partida de fabricación y una posición de sensor dentro del lote o partida. Algunas realizaciones incluyen el paso adicional de aceptar una calibración asociada con la tira de prueba. En algunas realizaciones, la calibración es aceptada por una o más de señal digital, óptica o manual. En algunas realizaciones, el sistema incluye un microprocesador en comunicación eléctrica con la tira de prueba. En algunas realizaciones, el microprocesador convierte el voltaje, la resistencia o la corriente analógicos en una concentración de analito basada en la calibración.

En una realización, el sistema incluye una pluralidad de tiras de prueba, incluyendo cada tira de prueba; un sustrato base; un primer par de electrodos dispuesto sobre el sustrato; y una química de detección activa en comunicación eléctrica con el primer par de electrodos, en donde la química de detección responde al analito y en donde la química de detección es suficientemente homogénea para permitir que la información de calibración de un subconjunto de la pluralidad de tiras de prueba se use para la pluralidad de tiras de prueba. En algunas realizaciones, la química de detección está dispuesta sobre el par de electrodos en un anillo de café, en donde una mayoría de la química de detección entre el par de electrodos está concentrada dentro del anillo de café.

El sistema incluye un sustrato base; un primer par de electrodos dispuesto sobre el sustrato; y una química de detección activa en comunicación eléctrica con el primer par de electrodos, en donde la química de detección responde al analito y en donde la química de detección forma un enlace químico con el analito que tiene un coeficiente de partición menor que 0.5 bajo las condiciones requeridas para la medición. En algunas realizaciones, el enlace químico se selecciona del grupo que consiste en enlaces de coordinación, enlaces covalentes, enlaces de hidrógeno, enlaces iónicos y enlaces polares. En algunas realizaciones, la química de detección contiene uno o más de grupos carboxilo, nanoestructuras, tintes orgánicos funcionales, macrociclos heterocíclicos, óxidos metálicos o metales de transición. En algunas realizaciones, el coeficiente de partición del analito unido es inferior a 0.25 bajo las condiciones requeridas para la medición. En algunas realizaciones, el coeficiente de partición del analito unido es menor que 0.1 bajo las condiciones requeridas para la medición. En algunas realizaciones, el coeficiente de partición del analito unido es menor que 0.05 bajo las condiciones requeridas para la medición. En algunas realizaciones, el coeficiente de partición del analito unido es menor que 0.01 bajo las condiciones requeridas para la medición.

Breve descripción de los dibujos

En los dibujos:

La Figura 1A muestra un ejemplo ilustrativo de un sistema que incluye una cámara de reacción/conversión, una cámara para la tira de prueba, válvulas y un dispositivo de medición de caudal de acuerdo con una realización de la invención.

La Figura 1B muestra configuraciones alternativas y secuencia de eventos para un sistema que incluye una cámara de reacción/conversión, una cámara de tira de prueba y bombas/ventiladores/sopladores para medir un analito.

La Figura 2 muestra un ejemplo ilustrativo de un sistema que incluye cámaras, válvulas y un dispositivo de medición de caudal de acuerdo con una realización de la invención.

La Figura 3 muestra un ejemplo ilustrativo de un sistema que incluye cámaras, válvulas y medidor de flujo en una configuración diferente de acuerdo con una realización de la invención.

La Figura 4 muestra un ejemplo ilustrativo de un sistema que incluye una cámara de reacción, una cámara de amortiguación, una cámara para la tira de prueba, válvulas y un dispositivo de medición de caudal de acuerdo con una realización de la invención.

La Figura 5 muestra un ejemplo ilustrativo de un sistema que incluye una cámara de reacción, una cámara para la tira de prueba, una bomba, válvulas y un dispositivo de medición de caudal de acuerdo con una realización de la invención.

Las Figuras 6A y 6B muestran ejemplos ilustrativos de sistemas que incluyen dos trayectorias de flujo de muestra de acuerdo con realizaciones de la invención.

La Figura 7 muestra un ejemplo ilustrativo de un sistema que incluye dos trayectorias de flujo de muestra de acuerdo con una realización de la invención.

La Figura 8 muestra un ejemplo ilustrativo de una cámara de reacción que incluye una cámara de tira de prueba que contiene un circulador y/o agitador de analito de acuerdo con una realización de la invención.

- 5 La Figura 9 muestra un ejemplo ilustrativo de un sistema que incluye una cámara de tira de prueba que contiene una fuente de energía o campo magnético de acuerdo con realizaciones de la invención.

La Figura 10 muestra un ejemplo ilustrativo de una cartucho/cámara de reacción de acuerdo con realizaciones de la invención.

- 10 La Figura 11 muestra ejemplos ilustrativos de configuraciones de cartucho/cámara de reacción desechable de acuerdo con realizaciones de la invención.

La Figura 12 muestra ejemplos ilustrativos de configuraciones de cartucho/cámara de reacción desechable de acuerdo con realizaciones de la invención.

La Figura 13 muestra un ejemplo ilustrativo de una configuración compacta de un sistema con una tira de prueba retirable y/o desechable y cartucho/cámara de reacción de acuerdo con una realización de la invención.

- 15 Las Figuras 14A y 14B muestran un ejemplo ilustrativo de un dispositivo con una tira de prueba retirable y un cartucho/cámara de reacción de acuerdo con realizaciones de la invención.

Las Figuras 15A y 15B muestran un ejemplo ilustrativo de un dispositivo con una tira de prueba retirable y una configuración de cartucho/cámara de reacción con una boquilla de acuerdo con una realización de la invención.

- 20 La Figura 16 muestra una lista no exhaustiva de técnicas de recubrimiento para la química de la tira de prueba y capas y aditivos de química de detección.

Las Figuras 17A-17D muestran configuraciones de la tira de prueba, química de detección y capas.

Las Figuras 18A-18C muestran ejemplos, no de acuerdo con la presente invención, de la química de detección configurada en una línea y en comunicación eléctrica con un par de electrodos.

- 25 La Figura 19 muestra un ejemplo, no de acuerdo con la presente invención, de la química de detección configurada en una línea y en comunicación eléctrica con un par de electrodos.

Las Figuras 20A-20B definen una configuración de anillo de café de la química de detección.

La Figura 21A demuestra la uniformidad de la señal inicial o de línea base de las químicas de detección fabricadas en una tira de prueba antes de la detección.

- 30 La Figura 21B demuestra la uniformidad y linealidad de la señal de la tira de prueba analógica de dos lotes de sensores dentro de la misma partida de fabricación.

La Figura 22A demuestra un ejemplo de una curva de calibración derivada de un lote de sensores dentro de una partida de fabricación.

- 35 La Figura 22B demuestra un ejemplo de la respuesta medida de un lote de sensores, en donde la señal analógica se convierte en una concentración utilizando una ecuación de calibración derivada de un lote diferente de sensores dentro de la misma partida de fabricación.

La Figura 23 representa múltiples tiras de prueba fabricadas sobre un sustrato individual.

La Figura 24 representa la adición de al menos una capa al sustrato que contiene múltiples sensores.

La Figura 25 representa ciertas realizaciones de un cuestionario.

- 40 La Figura 26 ilustra un ejemplo de combinación de datos similares de múltiples pacientes, envío de los datos a la nube para su análisis y generación de información significativa para múltiples partes, tales como: pagadores, proveedores, pacientes e industria, es decir, compañías farmacéuticas y de dispositivos médicos.

La Figura 27 representa ciertas realizaciones de una aplicación móvil que recopila datos en diversas formas y en diversas ubicaciones de un paciente individual. Los datos se envían a la nube para su almacenamiento y análisis.

- 45 La Figura 28 representa ciertas realizaciones de un profesional médico que vigila los datos recopilados de los pacientes.

La Figura 29 representa ciertas realizaciones de un sistema de software de vigilancia para alertar proactivamente a pacientes, profesionales médicos y/o cuidadores, sobre cambios de tendencia en el estado de salud.

5 La Figura 30 es un ejemplo de una tira de prueba con una capa cromatográfica que contiene una química de detección individual.

La Figura 31 es un ejemplo de una tira de prueba con una capa cromatográfica que contiene dos químicas de detección y capas estructurales adicionales.

La Figura 32 es un ejemplo de una tira de prueba con una capa cromatográfica que no está integrada con un sensor.

10 La Figura 33A es un ejemplo de una muestra de gas mezclado que llega a la tira de prueba, por encima de la capa cromatográfica, y comienza a pasar a través de la capa cromatográfica hacia el sensor.

La Figura 33B es una continuación del ejemplo de la figura 33A.

La Figura 34 muestra una explicación detallada de una mezcla de 7 gases y el porcentaje de gas difundido a través de la capa de separación cromatográfica versus el tiempo.

15 La Figura 35A demuestra un perfil individual de aliento versus el tiempo en una tira de prueba que utiliza una capa cromatográfica.

La Figura 35B muestra puntos en el tiempo donde se puede muestrear una señal de un perfil individual de aliento.

20 La Figura 36 demuestra la separación de gas de una capa cromatográfica de 200um de espesor, expresada como concentración de gas debajo de la capa versus el tiempo.

La Figura 37 demuestra la separación de gas de una capa cromatográfica de 100um de espesor, expresada como concentración de gas debajo de la capa versus el tiempo.

La Figura 38 demuestra la separación de gas de una capa cromatográfica de 50um de espesor, expresada como concentración de gas debajo de la capa versus el tiempo.

25 La Figura 39 demuestra la separación de gases de una capa cromatográfica de 20um de espesor, expresada como concentración de gas debajo de la capa versus el tiempo.

La Figura 40 muestra una señal de múltiples gases de la tira de prueba.

La Figura 41 muestra una señal de múltiples gases de la tira de prueba.

30 Las Figuras 42, 43 y 44 demuestran una señal de múltiples gases de la tira de prueba en respuesta al aliento humano.

Descripción detallada

La Figura 1A muestra una realización [100] de uso de un sistema para medir un analito en una muestra gaseosa en la que un paciente [101] inhala a través de una boquilla [102] conectada a un medidor [112]. La boquilla está en comunicación mediante fluido con una válvula [104] unidireccional y un depurador [103]. La válvula [104] unidireccional permite que el gas pase únicamente del ambiente exterior al paciente. El depurador [103] retira ciertos gases del aire ambiente entrante que pasa a los pulmones del paciente. En una realización, el depurador está configurado para retirar NO y NO₂ del aire ambiente. Un material de depuración adecuado es el carbón activado, pero son posibles muchos materiales dependiendo del retiro del analito deseado. Otro ejemplo es el permanganato de potasio o permanganato de potasio sobre sílice. Otro ejemplo es la alúmina activada. Luego, el paciente exhala a través de la boquilla [102] y hacia la trayectoria de fluido del medidor [105]. La trayectoria de flujo también puede incluir una estructura para deshumidificar la corriente de muestra o para retirar ciertas especies químicas. Algunos ejemplos adecuados incluyen carbón activado, alúmina activada, permanganato de potasio, desecantes, nafion o tubos de nafion, etc. Esta no pretende ser una lista exhaustiva. Una cámara de reacción (también denominada cámara 106 de conversión en este documento), descrita con más detalle a continuación, está en conexión mediante fluido con la boquilla. Aunque no se muestra, se incluye una válvula unidireccional en la trayectoria de flujo desde la boquilla [102] a la cámara [106] de reacción que permite el flujo solo hacia la cámara de reacción. Un dispositivo [107] de medición de caudal (por ejemplo, un medidor de flujo, un sensor de presión, un tubo de venturi, un tubo de flujo, un tubo de Pitot, etc.) se coloca en la trayectoria del fluido del medidor [105]. El dispositivo [107] de medición de caudal también puede ser una corriente lateral de la trayectoria de fluido principal. El dispositivo [107] de medición del caudal puede estar ubicado proximal o distalmente a la cámara [106] de conversión. Como se mencionó anteriormente, el dispositivo de medición de caudal puede medir la presión y/o el diferencial de presión a través de un orificio o un medidor de caudal. Esta

no pretende ser una lista exhaustiva. Una válvula [108] en conexión mediante fluido con la cámara de reacción y la cámara [109] de la tira de prueba permite que al menos una parte de la muestra se desvíe fuera del dispositivo (por ejemplo, evitando la tira [110] de prueba) o se utilice junto con otra válvula [111] para atrapar la muestra de analito en la cámara [109] de la tira de prueba. Son posibles muchos tipos de válvulas. Los tipos de válvulas y su función son conocidos en la técnica. En una realización, las válvulas [108] y [111] son válvulas solenoides moduladas por un controlador. En otra realización, la válvula [108] se abre a la atmósfera mientras la primera porción de la muestra exhalada pasa a través de la válvula [108]. En algunas realizaciones, la duración de la muestra ventilada a través de la válvula [108] está entre 0 y 10 segundos. En una realización, la duración es menor que o igual a 7 segundos. Una vez transcurrido el tiempo predeterminado, el controlador cierra la válvula [108] y la muestra pasa a la cámara [109] de la tira de prueba. La válvula [111] puede comenzar abierta o cerrada hacia la atmósfera. En una realización, el controlador abre la válvula [111] a la atmósfera cuando la válvula [108] comienza a dirigir el flujo de gas a la cámara [109]. Después de un período de tiempo predeterminado desde el comienzo de la exhalación, el controlador cierra ambas válvulas [108] y [111] para atrapar la muestra de gas en la cámara [109] con la tira [110] de prueba. En algunas realizaciones, el sistema puede estar configurado para hacer circular el gas atrapado sobre la tira de prueba durante un período de tiempo prescrito. En esta realización, el gas atrapado se puede hacer circular utilizando cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, un ventilador, una bomba o un soplador. En una realización, el sistema está configurado para atrapar al menos una parte de los últimos tres segundos de una exhalación de diez segundos. En otra realización más, la válvula [108] se abre bajo una presión establecida, lo que actúa para descargar la muestra cuando la válvula [111] está cerrada. En esta realización, el controlador modula la apertura de la válvula [111] para hacer que la muestra pase a través de la cámara de tira de prueba, lo que causa que la válvula [108] se cierre. En algunas realizaciones, no es necesario inhalar a través del medidor y el paciente solo puede exhalar a través del dispositivo. En estas realizaciones, [103] y [104] son opcionales. En algunas realizaciones, la cámara de tira de prueba no encierra completamente la tira de prueba. En esta realización, la cámara de tira de prueba asegura la comunicación eléctrica entre la tira de prueba y el medidor. En otra realización, la cámara de tira de prueba asegura que la muestra de fluido se dirija a la ubicación precisa de la química de detección en la tira de prueba.

La Figura 1B muestra configuraciones alternativas para las trayectorias de flujo y la secuencia de eventos entre la bomba o soplador o ventilador, la cámara de conversión y el sensor o cámara de sensor. La posición en el medidor de estos elementos puede estar en línea con la muestra [115] de fluido o con una corriente lateral de la trayectoria [114] principal de muestra de fluido. La muestra [113] de fluido ingresa al primer elemento [116] y luego pasa secuencialmente a través de [117] y [118]. [116], [117], [118] pueden consistir en una bomba/ventilador/soplador o una cámara de conversión o un sensor/cámara de sensor en diversas configuraciones. Opcionalmente, se pueden retirar uno o más de estos elementos. En algunas realizaciones, la muestra de fluido se recircula entre al menos dos de los elementos. En algunas realizaciones, se coloca un medidor de flujo y/o cualquier número de válvulas proximalmente y/o distalmente a los elementos y/o entre los elementos [116], [117], [118]. En algunas realizaciones, la cámara de conversión solo puede retirar la humedad de la muestra. La cámara de conversión puede contener uno o más de un agente oxidante, un reductor un agente de transferencia de carga, un aducto o un agente de formación de complejos. Ejemplos de estos materiales incluyen los siguientes.

- Agente oxidante

- o Sales de permanganato (por ejemplo, permanganato de potasio, permanganato de sodio)
- o Sales de perclorato (por ejemplo, perclorato de amonio, ácido perclórico)
- o Peróxidos (por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxido de magnesio)
- o Nitratos (por ejemplo, nitrato de hierro, nitrato de sodio, ácido nítrico)
- o Gas ozono
- o Peroxiácidos (ácido peroxi disulfúrico)
- o Hipocloritos (por ejemplo, hidrocloreto de sodio)

- Agente reductor

- o Hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio)
- o Gas hidrógeno
- o Compuestos de hierro (II) (por ejemplo, FeCl_2)
- o Ácido oxálico
- o Ácido ascórbico

- Agentes de transferencia de carga

- o Ácidos (por ejemplo, ácido cítrico, ácido clorhídrico)
- o Bases (por ejemplo, hidróxido de sodio, amoníaco)
- o Resinas de intercambio iónico

- Aductos

- o Ácidos de Lewis (por ejemplo, boranos)
- o Bases de Lewis (por ejemplo, tetrahidrofurano, amoníaco)
- Agentes de formación de complejos
- o Ácido etilendiaminotetraacético

o Macrocielos heterocíclicos
o Compuestos organometálicos

En una realización, el dispositivo está configurado para medir los niveles ambientales de dióxido de nitrógeno y monóxido de nitrógeno. En una realización preferida, la fuente del monóxido de nitrógeno es el aliento humano (es decir, una prueba de óxido nítrico exhalado fraccionado FeNO). En esta realización, una tira de prueba está sensibilizada al dióxido de nitrógeno y el cartucho de conversión está configurado para oxidar el monóxido de nitrógeno a dióxido de nitrógeno. Se puede suministrar un segundo cartucho de conversión para registrar los niveles de dióxido de nitrógeno ambiental. En esta realización, el cartucho de conversión no oxida el monóxido de nitrógeno a dióxido de nitrógeno. El cartucho puede configurarse como una cámara vacía (es decir, no ocurre ninguna alteración química del analito). En variaciones de esta realización, el cartucho de conversión contiene un desecante. En otras variaciones, el cartucho de conversión puede alterar algún estado químico de la muestra, pero no oxida el monóxido de nitrógeno a dióxido de nitrógeno. Una aplicación en la que esto sería adecuado es medir los niveles de contaminación ambiental en interiores o exteriores, de la que se sabe que causa síntomas respiratorios y exacerbaciones en pacientes con asma y EPOC, en el mismo dispositivo que mide el óxido nítrico exhalado, que es un indicador de riesgo de exacerbación del asma y la EPOC.

La Figura 2 muestra otra realización [200] de uso de un sistema para medir un analito en una muestra gaseosa, en el que una válvula [201] de desviación está dispuesta entre una cámara [202] de reacción y un dispositivo [203] de medición de caudal. Todos están en comunicación mediante fluido con la trayectoria del flujo del fluido de exhalación del medidor [204]. Una segunda válvula [205] está situada corriente abajo de la cámara [202] de reacción y corriente arriba de una tira [207] de prueba y de una cámara [206] de tira de prueba. Se puede utilizar otra válvula [208], que se encuentra corriente abajo de la cámara de tira de prueba, para atrapar el analito o una parte del analito en la cámara [206] de la tira de prueba. Son posibles muchas combinaciones sin desviarse del espíritu de la invención. Al igual que las realizaciones descritas en relación con la Figura 1A, las válvulas pueden modularse entre abiertas y cerradas mediante un controlador, o algunas pueden abrirse bajo una presión establecida y cerrarse cuando la presión cae por debajo de un umbral. De esta manera, las válvulas [205] y [208] atrapan la muestra en la cámara [206] de la tira de prueba.

La Figura 3 muestra otra realización [300] de uso de un sistema para medir un analito en una muestra gaseosa, en el que un dispositivo [301] de medición de flujo está corriente arriba de la cámara [302] de reacción. La medición del flujo se puede calcular o medir mediante diversos tipos de sensores de presión o medidores de flujo. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, medidores de flujo rotatorios, medidores de flujo térmicos, medidores de flujo acústicos, medidores de flujo Doppler, medidores de flujo de hilo caliente, sensores de presión diferencial, medidores de flujo másico y sensores de presión, todos los cuales son conocidos por los expertos en la técnica. Son posibles muchas configuraciones y números diferentes de cámaras de reacción. El caudal se puede medir en cualquier número de ubicaciones. En una realización, el sistema está configurado para que el paciente exhale a un caudal de 50 mL/seg más o menos 10%.

La Figura 4 muestra otra realización [400] de uso de un sistema para medir un analito en una muestra gaseosa, en el que el dispositivo [402] de medición de caudal se muestrea desde una cámara [401] de amortiguación. En algunas realizaciones, la cámara [401] de amortiguación es un acumulador para al menos una parte de la muestra entrante. La cámara [401] de amortiguación puede ser una cámara estática o puede ser expandible como se describe en las solicitudes a las que se hace referencia en este documento. El muestreo de la cámara de amortiguación puede ocurrir desviando al menos una parte de la muestra a un sensor de presión o un medidor de flujo. La cámara de amortiguación se diferencia de la cámara [403] de reacción, en que es inerte. La cámara de amortiguación puede colocarse corriente arriba o corriente abajo de la cámara de reacción. En algunas realizaciones, puede ser adecuado que la cámara de conversión también sirva como cámara de amortiguación.

La Figura 5 muestra otra realización [500] de uso de un sistema para medir un analito en una muestra gaseosa, en el que una bomba o soplador [503] está en comunicación mediante fluido con la cámara [504] de la tira de prueba y al menos otra cámara [501]. La bomba se puede utilizar para controlar el flujo de la muestra de una cámara [501] a otra [504]. La cámara [501] puede ser una cámara de amortiguación o una cámara de reacción. En otra realización, una segunda cámara (no mostrada) está ubicada corriente arriba o corriente abajo de la cámara [501], de modo que las dos cámaras contienen al menos una cámara de amortiguación y una cámara de reacción en comunicación mediante fluido. En algunas realizaciones, un controlador (no mostrado) controla la bomba [503] para proporcionar un caudal establecido de gas de muestra desde la cámara [501] a la cámara [504].

La Figura 6A muestra otra realización [600] de uso de un sistema para medir un analito en una muestra gaseosa, en el que una trayectoria de flujo de fluido de un medidor [601] se divide en más de una corriente. En una realización, la corriente exhalada se bifurca [602] con una corriente [603] que pasa a través de una cámara [604] de reacción en comunicación mediante fluido con una primera cámara [605] de tira de prueba, que contiene una tira [606] de prueba, y una segunda corriente [607] en comunicación mediante fluido con una segunda cámara [608] de tira de prueba que contiene una segunda tira [609] de prueba. En una realización, las dos corrientes de gas salen del medidor por caminos [610] y [611] separados. En una realización, la química

de detección presente en las dos tiras de prueba es la misma. En otra realización, la química de detección presente en las dos tiras de prueba es diferente una de otra. En algunas realizaciones, el propósito de la segunda corriente [607] es proporcionar una referencia para el análisis de señal, de modo que la tira [606] de prueba esté expuesta al analito convertido y la segunda tira de prueba [609] esté expuesta a la misma muestra sin el analito convertido. En una realización, el sistema está configurado para distribuir uniformemente el flujo entre las dos corrientes. En una realización, se utilizan una cámara de amortiguación (no mostrada) y bomba o bombas (no mostradas) para controlar el flujo a través de las dos cámaras. Alternativamente, se pueden utilizar sopladores, ya sean piezoeléctricos o de ventilador o de otro tipo, en lugar de bombas.

La Figura 6B muestra otra realización [612] de uso de un sistema para medir un analito en una muestra gaseosa que es similar al uso [600] mostrado en la Figura 6A, excepto que cada rama de la corriente [613] bifurcada pasa a través de una cámara de reacción separada (cámaras [614] y [615], respectivamente). En algunas realizaciones, las cámaras de reacción contienen diferentes materiales. En otras realizaciones, las cámaras de reacción contienen diferentes materiales. En un ejemplo, una cámara [614] contiene un agente oxidante y la cámara [615] no. En un ejemplo, la cámara [614] de reacción puede estar empacada con KMnO_4 sobre sílice y la cámara de reacción [615] puede estar empacada con sílice. En algunas realizaciones, los flujos hacia las dos corrientes se controlan como se establece en los ejemplos descritos en relación con la Figura 6A. En algunas realizaciones, la muestra gaseosa puede dividirse en un número n de trayectorias de flujo, para fluir a través de un número n de cámaras de reacción, que pueden contener o no diferentes materiales. En esta realización, las trayectorias de flujo divididas pueden fluir a un número n de cámaras de muestra, o pueden recombinarse o dividirse aún más en cualquier número de cámaras de muestra. En esta realización, las cámaras de muestra pueden contener el mismo tipo de tiras de prueba, o pueden contener diferentes tipos de tiras de prueba, o cualquier combinación de ellos. Un ejemplo de un dispositivo de trayectoria de flujo dual, sería un dispositivo que mide tanto el hidrógeno como el metano para evaluar la intolerancia a la lactosa.

La Figura 7 muestra otra realización [700] de uso de un sistema para medir un analito en una muestra gaseosa en la que una trayectoria de flujo de fluido del medidor [701] se divide en más de una corriente. En una realización, la corriente exhalada se bifurca [702] con una corriente [703] que pasa a través de una cámara [704] de reacción en comunicación mediante fluido con una primera cámara [705] de tira de prueba que expone la muestra de la corriente [703] a una primera química [707] de detección en una tira de prueba [708]. La segunda corriente [706] exhalada está en comunicación mediante fluido con una segunda cámara [709] de tira de prueba que expone la muestra de la corriente [706] a una segunda química [710] de detección en la misma tira [708] de prueba. En algunas realizaciones, las químicas de detección son idénticas. En otras realizaciones, las químicas de detección son diferentes. En algunas realizaciones, la muestra se une de nuevo [711] y sale del medidor. En algunas realizaciones, la muestra gaseosa puede dividirse en un número n de trayectorias de flujo, para fluir a través de un número n de cámaras de reacción, que pueden contener o no diferentes materiales. Son posibles ejemplos de muestra de fluido que pasa a través de múltiples cámaras de reacción, como se describió anteriormente. Las técnicas para controlar los flujos hacia cualquiera o ambas corrientes incluyen cualquiera de las descritas en el presente documento, para realizaciones de dos corrientes o de corriente individual.

La Figura 8 muestra otra realización [800] de uso de un sistema para medir un analito en una muestra gaseosa, en el que una cámara [801] que contiene una tira [802] de prueba, contiene un dispositivo motorizado controlado por ordenador para hacer circular, recircular, interrumpir, agitar o excitar o alterar de otro modo el estado energético o magnético de la muestra de gas [803]. Son posibles numerosos métodos. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, un ventilador, una fuente de energía ultravioleta (UV), una fuente de energía de radiofrecuencia (RF), una fuente magnética, un calentador, un enfriador, una bomba, un batidor, un aspirador, un ventilador piezoeléctrico o un soplador, etc. Cualquier combinación es posible (incluyendo más de uno del mismo artículo). En una realización, el dispositivo [803] acelera el tiempo de medición. En otra realización, la tira [802] de prueba consume o se une irreversiblemente al analito de interés y el dispositivo [803] está configurado para asegurar que la tira [802] de prueba esté expuesta a toda la muestra que está contenida o atrapada en la cámara [801] de la tira de prueba. En otra realización, el dispositivo proporciona energía suficiente para permitir que el analito reaccione. En otra realización, el dispositivo cambia el estado químico del analito para alterar la reactividad del analito con la tira de prueba.

La Figura 9 muestra otra realización [900] de uso de un sistema para medir un analito en una muestra gaseosa, en el que una cámara [901] que contiene la tira [902] de prueba contiene una fuente [903] de energía. En una realización, la fuente de energía se utiliza para limpiar el sensor. En una realización, la fuente de energía es una fuente de UV o RF. La limpieza del sensor puede tener como finalidad retirar especies químicas de la superficie o estabilizar una medición de línea base o para calibración o medición de analito. En otra realización, la fuente de energía se utiliza para alterar la muestra. En una realización, esto puede lograrse aplicando corriente o voltaje a una velocidad constante o variable. Se pueden utilizar realizaciones que incluyan una o más fuentes de energía junto con las realizaciones y técnicas divulgadas en las solicitudes a las que se hace referencia en este documento.

La Figura 10 muestra otra realización [1000] de uso de un sistema para medir un analito en una muestra gaseosa, en el que una cámara [1001] de reacción contiene una entrada [1002] de muestra y una salida [1003]

de muestra. La muestra pasa a través de la cámara de reacción para alterar y/o cambiar fundamentalmente las propiedades físicas, químicas o electroquímicas de la muestra. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, oxidación, reducción, reacciones de intercambio iónico, reacciones de coordinación, oligomerización, condensación de las fases gaseosa o líquida, volatilización de una fase sólida o líquida, disolución en un gas o líquido portador, adsorción en un componente secundario, formación de estados moleculares de alta energía (como estimulación mediante radiación electromagnética), polarización molecular del(de los) analito(s) (como mediante el uso de campos magnéticos), ionización de los analitos (como mediante el uso de radiación electromagnética, bombardeo con electrones o partículas u otros métodos conocidos por aquellos en el campo), etc. En otra realización, la cámara de reacción está diseñada para calentar la muestra. En otra realización, la cámara de reacción está diseñada para alterar la composición química de la muestra y calentarla. En una realización, la cámara de reacción está configurada para convertir NO en NO₂. La oxidación puede ocurrir por cualquier número de métodos. En otro cuerpo, la cámara de reacción también deshumidifica la corriente de muestra. En algunas realizaciones, la cámara de reacción (Figuras 10, 11 y 12) y la cámara de muestra (*por ejemplo*, Figura 8) pueden ser la misma cámara. La cámara de muestra y la cámara de tira de prueba se utilizan de forma intercambiable y hacen referencia a la misma estructura.

La Figura 11 muestra diferentes realizaciones de cámaras [1101], [1101a], [1101b], [1101c] de reacción y métodos potenciales para la oxidación. En una realización, una cámara [1101a] de reacción contiene un catalizador para alterar las propiedades químicas de la muestra. En otra realización, un sustrato en la cámara [1101a] de reacción se ha funcionalizado con un catalizador. En una realización, el catalizador es un oxidante. En una realización, la cámara de reacción contiene permanganato de sodio o de potasio como catalizador. En otra realización, el permanganato de potasio está sobre un sustrato de sílice. En otra realización, el permanganato de potasio está sobre un sustrato de alúmina activada. En otra realización, un catalizador se impregna sobre un sustrato poroso. La cámara de reacción también puede incluir un dispositivo para contener el catalizador. En una realización, un filtro, una malla o una malla metálica evita que el catalizador escape del puerto de entrada o salida durante una inhalación/exhalación del paciente. En otra realización, una cámara de reacción [1101b] contiene un catalizador de alambre o de perlas calientes. En otra realización, una cámara [1101c] de reacción incluye una fuente de energía controlada por ordenador para aplicar energía a la muestra, a medida que pasa a través de la cámara. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, UV, LED UV, Bombilla UV, infrarrojos (IR), RF, descarga de corona, etc. En una realización, se utiliza energía para producir ozono y oxidar NO a NO₂. Son posibles diferentes métodos de producción de ozono.

La Figura 12 muestra diversas configuraciones de cámaras [1200], [1202], [1204], [1205], [1206] de reacción. En una realización, las cámaras de reacción son cartuchos desechables con una vida limitada. En otra realización, el cartucho también puede incluir un dispositivo para gestionar o controlar el número de usos (no mostrado). Los ejemplos incluyen RFID, códigos de barras, circuitos o fusibles de quemado, memoria en el cartucho, etc. En un ejemplo, la vida del cartucho está diseñada para que coincida con la cantidad de sensores vendidos en un paquete. En cada una de estas realizaciones, el cartucho está configurado para permitir que la muestra de fluido entre y salga. En otra realización, la cámara de reacción es parte de la cámara de muestra. En una realización, la cámara de conversión/reacción contiene su propia calibración que puede ser aceptada por el medidor mediante al menos una de señal óptica, digital o física.

La Figura 13 demuestra un diseño compacto para un sistema para medir un analito en una muestra gaseosa de acuerdo con una realización de la invención. Un dispositivo [1300] contiene una cámara [1301] de reacción, múltiples válvulas [1302a], [1302b], [1302c], una tira [1303] de prueba y una cámara [1304] de tira de prueba y un filtro [1305], para retirar especies químicas del aire ambiente. En esta realización [1300], el paciente [1306] inhala a través de una boquilla [1307] aspirando aire [1309] ambiente a través de un filtro [1305] y una válvula [1302a] mecánica unidireccional. El paciente exhala [1308] a través de la boquilla [1307] y a través de una válvula solenoide controlada por ordenador [1302b] y la muestra se vierte al aire ambiente. El caudal de exhalación se mide como se describió anteriormente (no mostrado en esta realización). En una realización, el caudal es de 50ml/seg más o menos 10%. En una realización, la presión está entre 5-20cm de H₂O. Después de un período de tiempo predeterminado (por ejemplo, < 7 segundos), la válvula [1302b] se cierra al ambiente y el flujo se dirige a una cámara [1301] de reacción que contiene un material para oxidar el NO en la muestra a NO₂. La muestra oxidada pasa a través de la cámara [1304] de tira de prueba y sale del dispositivo a través de la válvula [1302c]. La válvula [1302c] puede ser una válvula mecánica unidireccional o una válvula solenoide controlada por ordenador. En el caso de una válvula solenoide, la posición inicial puede ser abierta o cerrada, pero la válvula [1302c] está en la posición abierta cuando la válvula [1302b] dirige el flujo a la cámara de reacción [1301].

Las mediciones de la tira de prueba se pueden tomar de forma continua o en cualquier punto o puntos en la medición. En una realización, las válvulas [1302b] y [1302c] se cierran después de 10 segundos atrapando una porción de la muestra en la cámara [1304] de tira de prueba. La válvula [1302c] puede cerrarse electrónicamente, como es el caso de una válvula solenoide, o mecánicamente debido a una caída de presión, como es el caso de una válvula mecánica unidireccional. Como alternativa, la válvula [1302b] se puede colocar corriente abajo de la cámara [1301] de reacción y corriente arriba de la cámara [1304] de tira de prueba. Como alternativa, se puede colocar una cámara de amortiguación (no mostrada) corriente arriba o corriente abajo de la cámara de reacción.

Las Figuras 14A y 14B muestran un dispositivo [1403] para medir un analito en una muestra gaseosa. El dispositivo [1403] contiene una tira [1401] de prueba retirable y un cartucho/cámara [1402] de reacción. El dispositivo [1403] también tiene una cubierta [1404] que cubre y sella la tira [1401] de prueba y el cartucho/cámara [1402] de reacción dentro del dispositivo [1403]. La Figura 14A ilustra la cubierta [1404] en una configuración abierta, mientras que la Figura 14B muestra la cubierta [1404] en una configuración cerrada. La cubierta [1404] se puede unir al dispositivo [1403] a través de una bisagra u otras técnicas conocidas. Los funcionamientos internos se describen en realizaciones anteriores (por ejemplo, [1300]).

Las Figuras 15A y 15B muestran una realización de un dispositivo [1500] que incluye una parte [1501] superior con bisagra para sellar la tira [1502] de prueba y el cartucho/cámara [1503] de reacción en el dispositivo [1500]. En esta realización, una boquilla [1504] separada también se conecta al dispositivo [1500]. La Figura 15A ilustra la cubierta [1501] en una configuración cerrada con la boquilla [1504] en su lugar, mientras que la Figura 15B muestra la cubierta [1501] en una configuración abierta con la boquilla [1504] retirada.

En algunas realizaciones de la invención, la salida del dispositivo se selecciona entre una pluralidad de puntos finales. En una realización, la medición de resistencia o voltaje corresponde al menos a uno de una pluralidad de intervalos de concentración de analito. En una realización, las salidas son cuantitativas o semicuantitativas. En otra realización, las salidas son cualitativas. En otra realización más, los puntos finales pueden determinarse a partir de la edad del paciente. El punto final para una edad de menos de 12 se correlaciona con tres intervalos de concentraciones de analito (i) menos de 20 partes por billón, (ii) entre 20 y 35 partes por billón, (iii) más de 35 partes por billón del analito. El punto final para una edad mayor de 12 se correlaciona con tres intervalos de concentraciones de analito (i) menos de 25 partes por billón, (ii) entre 25 y 50 partes por billón, (iii) más de 50 partes por billón del analito. En otra realización, el dispositivo puede determinar el tipo de salida basándose en la entrada recibida de una o de una pluralidad de fuentes. En algunas realizaciones, la salida está por encima o por debajo de una concentración de analito predeterminada. En algunas realizaciones, la concentración de analito preestablecida se selecciona de un intervalo de concentraciones entre 1 y 50 partes por billón. Cuando el analito es óxido nítrico, la concentración de analito preestablecida puede ser preferiblemente 20 partes por billón, 25 partes por billón, 30 partes por billón, 35 partes por billón, 40 partes por billón, 50 partes por billón. Cuando el analito es metano, la concentración de analito preestablecida preferible es 15 partes por millón o 20 partes por millón. Cuando el analito es hidrógeno, la concentración de analito preestablecida preferible es 15 partes por millón o 20 partes por millón.

Tira de prueba - General: En su nivel más básico, la tira de prueba se compone del sustrato/base, la química de detección activa y el primer par de electrodos dispuestos sobre el sustrato. Las realizaciones de la tira de prueba incluyen opcionalmente al menos una capa adicional. La configuración y el diseño pueden modificarse, dentro de los límites de las reivindicaciones, sobre la base del gas de interés y del ambiente en el que se colocará la tira de prueba. La química de detección se selecciona sobre la base del gas de interés y los electrodos están configurados para medir el cambio de propiedades de la química de detección que se produce durante la interacción con el analito. La capa, o capas, pueden cumplir múltiples propósitos, incluidos, pero sin limitarse a, soporte para los materiales y química de detección, detección del analito, enmascaramiento para la deposición de química, adhesión entre capas, protección contra sustancias interferentes, mejora de la selectividad y/o sensibilidad de la tira de prueba, protección de la química de detección y espaciamiento. Las capas pueden incluir rasgos como ventanas o agujeros para permitir que al menos una parte de la muestra de fluido pase a través de ellos. A continuación se describen detalles sobre el electrodo, la química y las capas.

En algunas realizaciones, la tira de prueba es de un solo uso. En algunas realizaciones, la tira de prueba es de usos múltiples. En algunas realizaciones, la tira de prueba tiene un uso limitado. En todavía otras realizaciones, la tira de prueba se puede utilizar para menos de o igual a tres usos.

En una realización, la tira de prueba puede contener electrodos en una configuración específica o de una resistencia específica que indica al dispositivo el tipo de salida que se va a mostrar. En otra realización, se utiliza un código de barras para determinar el tipo de salida que se va a mostrar. El código de barras puede estar ubicado en cualquier número de lugares. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, la tira de prueba o el empaque. En otra realización, se inserta un chip en el dispositivo para proporcionar información sobre al menos una de una pluralidad de salidas. En otra realización, el tipo de salida se ingresa manualmente en el dispositivo.

En otra realización, el código de barras o el chip también pueden permitir que el dispositivo utilice una tabla de calibración específica. En otra realización, el código de barras o chip puede contener información perteneciente a una tabla de calibración.

En otra realización, la información con respecto a la pluralidad de salidas o información con respecto a la calibración se recibe desde un dispositivo controlado por ordenador móvil emparejado.

Química de detección de tiras de prueba: Son posibles muchas químicas de detección. En una realización, la química de detección se compone de nanoestructuras funcionalizadas para unirse a un analito provocando un cambio de resistencia eléctrica a través de las nanoestructuras. En otras realizaciones, el analito provoca una

reacción redox en la superficie del sensor, que se mide. En otra realización, el analito provoca un cambio en el ambiente electrónico de la química de detección, lo que da como resultado cambios en las características ópticas, que se miden. Las nanoestructuras pueden incluir, pero no están limitadas a, nanotubos de carbono (de pared individual, de paredes múltiples o de pocas paredes), grafeno, óxidos de grafeno, nanocables, etc.

5 Las nanoestructuras se pueden ensamblar para formar rasgos macroscópicos, como papeles, espumas, películas, etc., o se pueden incrustar en o depositar sobre macroestructuras. Ejemplos de materiales de funcionalización incluyen:

Macrociclos heterocíclicos

i. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a: éteres corona, ftalocianinas, porfirinas, etc.

10 Óxidos metálicos

ii. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a: AgO, CeO₂, Co₂O₃, CrO₂, PdO, RuO₂, TiO₂

Metales de transición

iii. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a: Ag, Cu, Co, Cr, Fe, Ni, Pt, Ru, Rh, Ti

Grupos carbonilo

15 iv. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a: Ácidos carboxílicos, Amidas, Aldehídos, etc.

Tintes orgánicos funcionales

v. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a: Tintes azo, Cianinas, Fluoronas, tintes índigo, tintes fotocrómicos, Ftalocianinas, Xantenos, etc.

20 La nanoestructura funcionalizada, denominada en este documento química de detección, se dispone sobre un sustrato para formar los componentes básicos de una tira de prueba. Los electrodos están en comunicación con la química de detección como se describe a continuación.

La química de detección significa un compuesto o un conjunto de compuestos que cambian alguna propiedad física cuando se exponen a un analito. La propiedad física puede transducirse en una señal eléctrica y medirse como al menos una de una resistencia, un voltaje o una corriente. La química de detección es activa, es decir,

25 está diseñada para responder al analito o analitos de interés o a una química de detección de referencia. Una química de detección de referencia es un compuesto o un conjunto de compuestos que está protegido de la interacción con al menos un analito o que no responde al menos al analito de interés.

En otra realización, la química de detección es una nanoestructura no funcionalizada (es decir, no sensibilizada). Esta realización puede utilizarse junto con una nanoestructura funcionalizada o puede ser independiente.

30

Se pueden utilizar aditivos secundarios para afectar las características de secado y la capacidad de procesamiento de la química de detección para la deposición sobre un sustrato. En la Figura 16 se enumeran ejemplos no limitantes de métodos de deposición. Se pueden utilizar aditivos para cambiar la viscosidad, la tensión superficial, la humectabilidad, la adhesión, el tiempo de secado, la gelificación, la uniformidad de la película, etc. Estos aditivos incluyen, pero no están limitados a, solventes secundarios, espesantes, sales y/o tensioactivos. Estos aditivos pueden servir para uno o varios propósitos. Los ejemplos pueden incluir, pero no están limitados a, los de la Figura 16 y:

35

i. Espesantes poliméricos y no poliméricos

1. Glicerol

40 2. Polipropilenglicol

ii. Tensioactivos - iónicos y no iónicos

3. Dodecil sulfato de sodio

4. Tritón X-100

En algunas realizaciones, el volumen de química de detección dispuesta sobre el sustrato puede ser menor o igual que 1 mililitro de material.

45

En algunas realizaciones, la química de detección se une irreversiblemente al analito de interés bajo las condiciones especificadas para la medición. Los ejemplos de interacciones irreversibles incluyen, pero no están limitados a, enlaces covalentes, interacciones ion-ion o interacciones no covalentes con grandes constantes de equilibrio, como enlaces de coordinación, interacciones dipolo-dipolo, reacciones de intercambio iónico o redes con enlaces de hidrógeno. Tal como se utiliza en este documento, un enlace se considera irreversible si hay poca o ninguna recuperación de señal durante una escala de tiempo relevante, dentro de un intervalo relevante de condiciones de operación después de que el sensor suspende su exposición al analito (es decir, el coeficiente de partición es <0.5). Se espera que tras una exposición adicional al nuevo analito, el sensor conserve cierto grado de sensibilidad. En algunas realizaciones, el intervalo de condiciones incluye aquellas a las que está expuesto el sensor durante operaciones normales, por ejemplo, niveles operativos normales de temperatura, presión, humedad, exposición a la luz, etc. Respecto a las escalas de tiempo relevantes, idealmente, un sistema irreversible nunca se recupera al 100% de vuelta a la línea base original. En una implementación, un sensor recupera menos del 10% en el doble del tiempo de detección, después de que el sensor ya no está expuesto al analito. Por lo tanto, si el tiempo de detección es de 3 días, la señal del sensor

50

55

para un sistema de unión irreversible disminuiría menos del 10% en 6 días después de que el sensor ya no esté expuesto al analito y nunca se recuperaría completamente a su línea base original. Del mismo modo, si el tiempo de detección es de 10 segundos, la señal disminuiría menos del 10% en 20 segundos después del retiro del analito y nunca se recuperaría completamente a su línea base original. Otra forma de expresar la unión irreversible es que la unión nunca alcanza un equilibrio de estado estable, hasta el punto en que el número de sitios de unión ha sido saturado por el analito. Más bien, el analito se acumula en el sensor con cada exposición adicional.

En algunas realizaciones, se considera que un analito está unido irreversiblemente a la química de detección cuando la fracción de moléculas unidas que dejan la superficie del sensor es, por ejemplo, menor que 0.5. Esta fracción se denomina en el presente documento como coeficiente de partición. El coeficiente de partición se define como la proporción de moléculas de analito unidas que dejan la superficie del sensor después de que se retira la exposición al analito a la temperatura de uso de la aplicación. En una realización, el coeficiente de partición es menor que 0.5. En otra realización, el coeficiente de partición es menor que 0.25. En otra realización, el coeficiente de partición es menor que 0.1. En otra realización, el coeficiente de partición es menor que 0.05. En todavía otra realización, el coeficiente de partición es menor que 0.01.

Debido a la naturaleza irreversible de la química, en algunas realizaciones, cada vez que se utiliza una tira de prueba, la mayor parte del analito de la medición anterior permanece en la tira de prueba. De esta forma, antes de cada medición se toma una medición de línea base. En algunas realizaciones, la línea base inicial también se toma en el punto de atención o el punto de uso, porque las condiciones ambientales como la temperatura, la humedad y la presión pueden influir en algunos tipos de mediciones. Después de la medición de la línea base, el sensor se expone al analito y se toma una medición. La señal puede medirse como un cambio absoluto o relativo en comparación con la línea base.

En algunas realizaciones, la tira de prueba es de uso individual, lo que significa que la química de detección se satura después de una exposición individual al analito. En algunas realizaciones, la tira de prueba es de uso múltiple, lo que significa que la química de detección no se satura después de una exposición individual al analito. En cambio, la química de detección acumula analito con cada exposición y no se satura hasta que ha sido sometida a múltiples exposiciones. En algunas realizaciones, el analito satura la química de detección después de 365 exposiciones al analito. En algunas realizaciones, el analito satura la química de detección después de 52 exposiciones al analito. En algunas realizaciones, el analito satura la química de detección después de 12 exposiciones al analito.

Tira de prueba: sustrato, electrodo, configuración química de detección y capas:

Son posibles diversas configuraciones o combinaciones del sustrato, electrodo y deposición de química, dentro de los límites de las reivindicaciones. Las configuraciones están determinadas por las características de la química de detección, el analito de interés y el ambiente en el que se colocará la unidad. Las químicas de detección también pueden recubrirse o cubrirse para evitar interacciones específicas (como aquellas con el analito), a fin de proporcionar una referencia, como en un circuito puente quimiorresistivo. Se pueden utilizar múltiples químicas de detección, o se puede depositar la misma química más de una vez, para que sirva como referencia, para un análisis múltiple o para promediar señales. La figura 17A muestra ejemplos de varias configuraciones de sustrato, electrodo, químicas de detección y capas de la tira de prueba. En una realización [1709], la tira de prueba consiste en un sustrato [1701] base, al menos un par de electrodos [1702] y al menos una química [1703] de detección en comunicación eléctrica con el par de electrodos [1702] y opcionalmente una capa [1704] adicional con una ventana o agujeros [1705] para exponer al menos la química de detección cuando se ensambla [1707]. La capa [1704] adicional puede servir como espaciado o como capa protectora. Opcionalmente, la tira de prueba puede contener una segunda química [1706] de detección. Opcionalmente, la tira de prueba puede no contener una segunda capa [1708]. Se pueden incorporar capas adicionales a la tira de prueba por diversas razones, dependiendo de la química de detección, la configuración del electrodo, las sustancias que interfieren y el proceso de fabricación. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a: enmascaramiento para la deposición de química, soporte para la deposición de química, protección frente a sustancias interferentes, mejora de la selectividad y/o sensibilidad de la tira de prueba, actuación como química de detección, espaciado, protección de la química de detección, formación de cámara(s) de gas, rigidez de la tira de prueba o configuración estructural. Las capas pueden estar compuestas de polímeros porosos y no porosos, materiales compuestos, materiales fibrosos como papel o fibra de vidrio, textiles tejidos y no tejidos, membranas, polímeros, adhesivos, películas, geles, etc. Las capas pueden modificarse, por ejemplo, en algunas realizaciones, mediante tratamiento o recubrimiento químico y/o alteración mecánica. Las capas pueden servir a uno o más de un propósito. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una capa puede servir como un componente estructural (por ejemplo, para mejorar la rigidez o como espaciador) y una membrana permeable al gas de modo selectivo. En otro ejemplo, una capa puede servir como un componente estructural (por ejemplo, un espaciador o una capa protectora) y definir además una ventana para permitir que el analito de interés alcance la química de detección y/o de referencia. Las capas se pueden utilizar en conjunto entre sí para proporcionar una permeación selectiva del gas de interés, mientras protegen la tira de prueba de sustancias que interfieren. En algunas realizaciones, hay una capa dieléctrica dispuesta encima de los electrodos.

La Figura 17B y la Figura 17C muestran ejemplos [1701 a 1712 y 1722 a 1726] de diversas configuraciones de sustrato, electrodo y químicas de detección en una capa de la tira de prueba.

En una realización [1701] un sustrato [1713] contiene electrodos [1714] y una química de detección [1715] depositada a lo largo de los electrodos [1714] en un lado. El lado del reverso del sustrato [1716] también contiene electrodos y una química de detección. El lado del reverso del sustrato [1716] puede ser simétrico o asimétrico. La asimetría puede incluir diferentes químicas de detección, configuraciones de química o de electrodos, etc. La segunda química de detección [1717] puede ser la misma o diferente de la primera química de detección [1715]. Esto se puede utilizar para ajustar la sensibilidad y selectividad al analito de interés. En otra realización [1708], se fabrican dos tiras [1732] [1731] de prueba por separado y luego se ensamblan sobre un sustrato [1718] separado, para formar una tira de prueba terminada. Esto se puede hacer para aumentar la facilidad de aptitud de fabricación, si las químicas de detección son diferentes. En otra realización en la que las químicas de detección están una al lado de la otra [1709], una de las dos químicas de detección está cubierta [1721]. Otra, realización, [1710] tiene química en línea. En otra realización [1711], el sustrato [1722] permite el paso de gas [1721a] a través de él hacia la química de detección. Esto permite que la tira de prueba se coloque orientada en dirección opuesta a la corriente de gas, como se describe. Se muestran ejemplos de configuraciones [1722] y [1723] adicionales con dos químicas desplazadas en la tira de prueba, que comparten un electrodo. En un ejemplo [1723] se cubre una de las dos químicas. En otra realización [1724], se muestran químicas de detección múltiple. En este ejemplo, las químicas pueden compartir al menos un electrodo. En otra realización [1725], al menos una de las químicas está cubierta. En otra realización [1726], se muestra una química que hace puente con los tres electrodos. En esta realización, los tres electrodos pueden representar un electrodo de trabajo, uno de referencia y un contraelectrodo.

La Figura 17D muestra realizaciones de configuraciones más complejas. En ciertas realizaciones, [1727], [1728] y [1729], un calentador [1731], [1733], [1734] integrado se incorpora en la tira de prueba ya sea en la misma capa que la química [1732a], [1732b], [1732c] de detección (como se muestra en [1728]) o en una capa diferente (como se muestra en [1727]). En otras realizaciones [1729], la tira de prueba tiene elementos [1735] sensores adicionales y electrónica [1736] integrada en al menos una capa. Los ejemplos de elementos [1735] sensores adicionales pueden incluir, pero no están limitados a, sensores de temperatura y/o humedad. Los ejemplos de electrónica [1736] integrada pueden incluir, pero no están limitados a, resistencias, fusibles, condensadores, interruptores, etc. La tira de prueba también puede incluir un medio para manejar o controlar el número de usos (no mostrado). Los ejemplos incluyen RFID, códigos de barras, circuito o fusible de quemado, memoria en la tira de prueba, número de serie, interruptor, etc.

La Figura 18A muestra ejemplos de una tira de prueba con múltiples capas. Se pueden incorporar capas a la tira de prueba por diversas razones, dependiendo de la química de detección, la configuración del electrodo, las sustancias que interfieren y el proceso de fabricación. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a: enmascaramiento para la deposición de química, soporte para la deposición de química, protección contra sustancias interferentes, mejora de la selectividad y/o sensibilidad de la tira de prueba, actuación como química de detección, espaciado, formación de cámara(s) de gas, rigidez de la tira de prueba o configuración estructural. Las capas pueden estar compuestas de polímeros porosos y no porosos, materiales compuestos, materiales fibrosos como papel o fibra de vidrio, textiles tejidos y no tejidos, membranas, polímeros, adhesivos, películas, geles, etc. Las capas pueden modificarse, por ejemplo, en algunas realizaciones, mediante tratamiento o recubrimiento químico y/o alteración mecánica. Las capas pueden servir para uno o más de un propósito. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una capa puede servir como un componente estructural (por ejemplo, para mejorar la rigidez o como espaciador) y una membrana permeable al gas de modo selectivo. Las capas se pueden utilizar en conjunto entre sí para proporcionar una permeación selectiva del gas de interés, mientras protegen la tira de prueba de sustancias que interfieren. En algunas realizaciones, hay una capa dieléctrica dispuesta encima de los electrodos.

Como se muestra en el ejemplo [1821] de cámara dual, las capas [1825] espaciadoras también se pueden utilizar para crear una sola cámara o múltiples cámaras [1826]. La capa [1825] espaciadora está dispuesta encima del sustrato con el electrodo y la química [1827] de detección. Las cámaras pueden estar cubiertas [1835] de manera uniforme o diferencial. En una realización, las cámaras revestidas diferencialmente permiten que diferentes gases se difundan en las diferentes cámaras, para ser detectados por la química de detección. En otra realización [1822], una capa [1830] selectiva de gas se dispone sobre el sustrato con el electrodo y la química [1827] de detección. La capa [1825] espaciadora que contiene una cámara [1829] pequeña individual está dispuesta encima de la capa [1830] selectiva de gas. Se dispone una barrera contra la humedad encima de la capa espaciadora y cubre la cámara [1828] pequeña. En otra realización [1823] se utilizan dos capas [1825] espaciadoras. Las dos capas espaciadoras se pueden utilizar para crear una cámara más grande para que el gas se acumule en la superficie del sensor o para separar múltiples capas de difusión. Las capas espaciadoras también pueden servir como soporte estructural para la tira de prueba y sus capas. Se dispone una capa [1833] de Nafion sobre el sustrato con el electrodo y la química [1827] de detección. Una capa [1825] espaciadora está dispuesta encima de la capa [1833] de Nafion. Una capa [1832] de difusión selectiva está dispuesta encima de la primera capa [1825] espaciadora. Una segunda capa [1825] espaciadora está dispuesta encima de la capa [1832] de difusión selectiva. Se dispone una barrera [1831] de lámina encima de la segunda capa [1825] espaciadora. En otra realización [1824] se utiliza una combinación diferente de capas. Se dispone

una capa [1833] permeable de modo selectivo sobre el sustrato con el electrodo y la química [1827] de detección. Dos capas [1832] de difusión selectiva y un tapón [1834] están dispuestos encima de la capa [1825] espaciadora. En una realización, el tapón [1834] funciona como un mecanismo de sellado cuando se inserta una tira de prueba en una cámara.

- 5 Las capas pueden diseñarse para que reaccionen a ciertos gases.

Las capas se pueden aplicar mediante diversos métodos de recubrimiento, incluyendo, pero sin limitarse a, los ilustrados en la Figura 16.

- 10 Los ejemplos de interferencias pueden incluir, pero no están limitados a: gases, líquidos condensados, sólidos disueltos, material particulado, humedad, variaciones de temperatura, etc. En el ejemplo de medición de óxido nítrico en el aliento exhalado, los ejemplos de interferencias pueden incluir:

Sustancias que interfieren en la medición del óxido nítrico en el aliento exhalado

CO ₂	H ₂ O
C ₂ H ₃ N	H ₂ O ₂
C ₂ H ₄ O	H ₂ S
C ₂ H ₆ O	NH ₃
C ₃ H ₆ O	NO ₂
C ₅ H ₈	O ₂
CO	pH
H ₂	

- 15 La Figura 18B demuestra una realización. En este ejemplo [1800], la tira de prueba incluye un sustrato base [1801] con electrodos [1806] y una química [1808] de detección y una química [1807] de referencia, una capa [1802] dieléctrica opcional, una capa para cubrir la química [1803] de referencia y exponer la química [1810] de detección, una capa [1804] de membrana y una capa [1805] protectora. La capa [1805] protectora emplea un medio [1811] para permitir que el gas fluya hacia la capa [1804] de membrana. En una realización, la capa [1804] de membrana contiene silicona.

- 20 La Figura 18C demuestra ejemplos de tiras de prueba ensambladas. [1812] representa una tira de prueba completamente ensamblada. La realización [1813] representa una tira de prueba con una barrera de lámina para punción con un dispositivo complementario. La realización [1814] muestra una tira de prueba con una barrera de lámina que tiene una pestaña de retiro manual. La realización [1815] muestra una tira de prueba con electrodos en la unidad de medición en lugar de en la tira de prueba misma. En esta última realización, los electrodos dispuestos en un dispositivo complementario entran en contacto con las químicas de detección en la tira de prueba cuando el dispositivo y la tira de prueba se acoplan.

En otras realizaciones, el calentador, los elementos sensores adicionales y la electrónica integrada descritos en este documento se incorporan al medidor lector.

En otras realizaciones, el calentador, los elementos sensores adicionales y la electrónica integrada descritos en este documento se incorporan al lector y/o a la cámara en la que se coloca la tira de prueba.

- 30 Otros ejemplos (no mostrados) pueden incluir una configuración de electrodo adecuada para medir una reacción electroquímica (es decir, electrodo de trabajo, contraelectrodo, electrodo de referencia).

- 35 En una realización, la tira de prueba puede estar compuesta por un sustrato, al menos un electrodo, al menos una química de detección y, opcionalmente, al menos una capa para proteger la química de detección de sustancias interferentes. El área de detección puede consistir en al menos dos nanoredes en comunicación eléctrica con uno o más contactos eléctricos. Una red actuará como química de detección activa y será sensible a un conjunto particular de analitos (por ejemplo, óxido nítrico o dióxido de nitrógeno). Las redes adicionales actuarán como referencia, como sensores para diferentes analitos o para el mismo analito para promediar la señal. La referencia puede ser sensible a un conjunto diferente de analitos, de modo que la señal diferencial entre la química de detección activa y la referencia resulte en una sensibilidad de señal hacia un analito individual, un conjunto pequeño de analitos o un subconjunto de analitos hacia los cuales la tira de prueba es sensible. En el caso del análisis múltiple, puede haber más de una referencia.

En otra realización, la tira de prueba puede estar compuesta por un sustrato, al menos un electrodo, al menos una química de detección y, opcionalmente, al menos una capa para proteger la química de detección de sustancias interferentes. El área de detección puede consistir en al menos dos nanorredes depositadas entre dos o más electrodos. Una red actuará como química de detección activa y será sensible a un conjunto particular de analitos (por ejemplo, óxido nítrico, dióxido de nitrógeno, dióxido de carbono, hidrógeno o metano). La segunda red actuará como una referencia. La referencia puede consistir en la misma química de detección que la nanorred activa y puede estar cubierta o descubierta. La tira de prueba y las químicas se pueden configurar como un circuito resistivo o un circuito puente.

En algunas realizaciones, la química activa y la química de detección se premezclan antes de la deposición sobre el sustrato. En algunas realizaciones, la química activa y de detección se depositan en menos de o igual a cuatro pasos.

En algunas realizaciones de la invención, la tira de prueba contiene una capa cromatográfica. Una capa cromatográfica permite que al menos uno de los analitos en la muestra se mueva a través de la capa cromatográfica a una velocidad diferente, en relación con el movimiento de otros analitos en una pluralidad de analitos (por ejemplo, el aliento o el aire ambiente).

En una realización, la invención proporciona un sistema para determinar la concentración de al menos un analito en una muestra de fluido que tiene una pluralidad de analitos, comprendiendo el sistema un sustrato base, un primer par de electrodos dispuesto sobre el sustrato base, una primera química de detección que responde a al menos un analito en la muestra, en donde la primera química de detección está en comunicación eléctrica con el primer par de electrodos, y una primera capa cromatográfica dispuesta sobre la al menos una química de detección, en donde al menos un analito de la pluralidad de analitos se mueve a través de la primera capa cromatográfica a una velocidad diferente, en relación con el movimiento de otros analitos de la pluralidad de analitos.

En otra realización, el sistema comprende además al menos una de una capa de bloqueo y una segunda capa cromatográfica dispuesta sobre la segunda química de detección, en donde la capa de bloqueo inhibe el contacto entre la segunda química de detección y al menos un analito en la muestra de fluido, y en donde al menos un analito de la pluralidad de analitos se mueve a través de la segunda capa cromatográfica a una velocidad diferente, en relación con el movimiento de otros analitos de la pluralidad de analitos. Otros aspectos de la invención pueden contener cualquier número de capas cromatográficas.

Un aspecto de la invención proporciona un método para determinar la concentración de al menos un analito en una muestra de fluido, comprendiendo el método el suministro de un sistema que comprende un sustrato base, un primer par de electrodos dispuesto sobre el sustrato base, una primera química de detección que responde a al menos un analito en la muestra, en donde la primera química de detección está en comunicación eléctrica con el primer par de electrodos, y una primera capa cromatográfica dispuesta sobre la al menos una química de detección, en donde al menos un analito de la pluralidad de analitos se mueve a través de la primera capa cromatográfica a una velocidad diferente en relación con el movimiento de otros analitos de la pluralidad de analitos, y la medición de al menos uno de un voltaje a través del primer par de electrodos, una resistencia a través del primer par de electrodos y un flujo de corriente a través del primer par de electrodos.

La Figura 30 demuestra una realización de una tira [3009] de prueba configurada para detectar gas o gases utilizando una capa de separación cromatográfica. La tira de prueba consiste en un sustrato [3001], electrodos [3002], al menos una química [3003] de detección y una capa [3004] que contiene un material [3006] de separación cromatográfica. En una realización preferida, el material [3006] de separación cromatográfica está dispuesto sobre una química [3003] de detección que hace puente con un par [3002] de electrodos. El material de separación cromatográfica puede estar integrado en otra capa o puede constituirse como su propia capa. Si se integra, la capa [3004] puede proporcionar soporte estructural para un material cromatográfico, por ejemplo, al definir una ventana [3005] para permitir que el analito alcance la capa cromatográfica [3008] y la química [3003] de detección. Se muestra una tira de prueba completamente ensamblada con una capa [3007] cromatográfica. En el presente documento, una capa cromatográfica significará cualquier capa que contenga un material cromatográfico que permita que al menos uno de los analitos en una muestra se mueva a través del material cromatográfico a una velocidad diferente, en relación con el movimiento de otros analitos de la pluralidad de analitos. El material cromatográfico y cualquier capa adicional pueden procesarse de muchas maneras antes de su integración. Los ejemplos de procesamiento incluyen, pero no están limitados a, troquelado, corte por láser, corte superficial, modificación de la energía superficial (radiación UV, descarga de plasma y corona o mediante tratamientos con llama o ácido u otras técnicas conocidas en la técnica), tratamiento por atomización con adhesivo, laminación con o sin un adhesivo sensible a la presión, etc.

La Figura 31 demuestra una realización de una tira [3109] de prueba configurada para detectar gas o gases utilizando una capa de separación cromatográfica. La tira de prueba consiste en un sustrato [3101], electrodos [3102], opcionalmente una capa dieléctrica (no mostrada), dos químicas [3103] de detección, una capa diseñada para cubrir una de las químicas de detección y exponer la segunda química [3104] de detección, una capa [3106] de separación cromatográfica, una capa [3107] protectora con una ventana [3108] para exponer el

sensor al gas o mezcla de gases. Las capas [3104] y [3107] se pueden procesar de muchas maneras para crear aberturas [3108] y [3105] que exponen una de las químicas para la detección. Los ejemplos de procesamiento incluyen, pero no están limitados a, troquelado o corte por láser. Las capas [3104], [3106], [3107] se pueden procesar de muchas maneras antes de ensamblarlas juntas en una tira de prueba. Los ejemplos de procesamiento incluyen, pero no están limitados a, troquelado, corte por láser, corte superficial, modificación de energía superficial (radiación UV, descarga de plasma y corona o mediante tratamientos de llama o ácido u otras técnicas conocidas en la técnica), tratamiento por atomización con adhesivo, etc.

En otra realización, la tira de prueba solo sirve como una capa cromatográfica y no contiene un elemento sensor (Figura 32). En esta realización, la tira de prueba con capa [3213] cromatográfica se utiliza junto con otro sensor [3214]. Además de las tiras de prueba, otros sensores pueden incluir óxido metálico (MOS, CMOS, etc.), electroquímicos, ópticos, MEMS, FET, MOSFET, ChemFET u otro tipo de sensor conocido en la técnica. La tira [3213] de prueba puede ser de un solo uso, de uso múltiple o de uso limitado. Puede ser desechable o reutilizable. También puede ser utilizada por un solo paciente. Se muestra una realización de una tira de prueba que solo sirve como capa cromatográfica [3220]. En esta realización, la capa [3217] cromatográfica es colocada como capa entre dos sustratos [3216] y [3218]. Los sustratos pueden contener ventanas [3215] y [3219] para permitir que el gas pase a través de la capa [3217] cromatográfica. Son posibles otras configuraciones de sustrato. Un ejemplo sería un material [3217] cromatográfico y una capa [3216] estructural. Otros ejemplos incluyen, pero no están limitados a, sustratos que proporcionan soporte estructural para la capa cromatográfica o se utilizan para integrar la capa cromatográfica con un sensor o dispositivo.

En algunas implementaciones, la capa de difusión y/o permeación cromatográfica puede consistir en un impregnante, puede estar compuesta de polímeros porosos y no porosos, materiales compuestos, materiales fibrosos tales como papel o fibra de vidrio, textiles tejidos y no tejidos, membranas, polímeros, adhesivos, películas, geles, etc. En algunas implementaciones, la capa o capas pueden modificarse, por ejemplo, en algunas realizaciones, mediante tratamiento o recubrimiento químico y/o alteración mecánica de su superficie. Se incorporan en el presente documento otros ejemplos de materiales adecuados para capas cromatográficas (Capas de Tiras de Prueba). En algunas implementaciones, la capa puede contener materiales adicionales o sufrir un procesamiento adicional para hacerla adecuada para la fabricación.

En una realización, la capa cromatográfica está compuesta de silicona o una membrana o película que contiene silicona. En una realización, su espesor está entre $1\mu\text{m}$ y $200\mu\text{m}$ para un análisis rápido. En otra realización, el espesor es mayor a $200\mu\text{m}$ para análisis retardado (horas o días). En otra realización, el espesor es mayor a 1 pulgada para el análisis durante un período de días, semanas o años.

En otra realización, la capa cromatográfica se trata con un material para retirar selectivamente productos químicos y/o agua (incluido vapor de agua). El tratamiento incluye, pero no está limitado a, recubrimiento, atomización, unión química, etc.

En otra realización, la capa cromatográfica está diseñada para evitar que el vapor de agua se condense en la química de detección.

En otra realización, la capa cromatográfica se trata con Nafion.

En otra realización, la capa cromatográfica se trata con un ácido sulfónico.

En otra realización, la capa cromatográfica contiene silicona y Nafion.

En otra realización, la capa cromatográfica contiene silicona y ácido sulfónico.

En otra realización, una de las capas de la tira de prueba contiene ácido sulfónico o Nafion.

En otra realización, la capa cromatográfica puede contener partículas sorbentes para modificar las propiedades cromatográficas, tales como carbón activado, sílice funcionalizada, alúmina, arcillas, tierra de diatomeas, carbonatos minerales, polímeros y otros materiales de relleno conocidos por los expertos en la técnica.

En otra realización, la capa cromatográfica puede contener componentes emulsificados para modificar las propiedades cromatográficas, tales como agua emulsificada, aceites, gases, solventes orgánicos, polímeros, moléculas orgánicas y otros productos químicos bifásicos conocidos por los expertos en la técnica.

Detección cromatográfica

El método de detección de gas al que se hace referencia a continuación se basa en las propiedades de difusión y/o permeación selectiva de una capa cromatográfica. El método utiliza al menos uno de los siguientes métodos para separar y analizar la concentración de un gas individual o de varios gases: las propiedades físicas y químicas del material, el espesor del material, el tiempo, la temperatura, la presión, la intensidad/magnitud de la señal y/o la pendiente de la señal, el cambio con respecto a una línea base individual y/o el cambio versus múltiples líneas base, el sobreimpulso y/o el subimpulso versus un punto fijo (por ejemplo, la línea base), el

cambio en la primera o segunda derivada de la señal, el cambio en la forma de una señal (por ejemplo, el ancho completo en la mitad del máximo de un pico, la posición del pico, la modalidad de la curva, etc.), las relaciones de dos o más propiedades de la señal o los cambios en cualquiera de las características de la señal o las características de la capa cromatográfica mencionadas anteriormente. También es posible utilizar múltiples métodos en combinación. El método mejora la sensibilidad y selectividad del sensor y permite una multiplicación compleja a partir de una química individual. El gas, incluido el vapor de agua, que pasa a través de la capa cromatográfica incorporará en adelante este método.

En una realización, la tira de prueba está calibrada para el gas o los gases de interés. La tira de prueba también se puede calibrar versus gases que tienen el potencial de interferir con el gas de interés. La calibración puede incluir la conversión en lineal de la señal del sensor para uno o varios gases, para convertir la señal en una cantidad (por ejemplo, parte por billón o parte por millón) de analito.

En una realización, el sensor y/o la química de detección están diseñados para tener una respuesta diferencial al gas de interés y a los gases que interfieren.

En otra realización, la capa cromatográfica está diseñada para proporcionar tanto separación como especificidad al sensor y/o a la química de detección.

La Figura 33A representa una tira [3302] de prueba con su capa [3301] cromatográfica separada con fines ilustrativos, con una mezcla [3303] de moléculas de gas por encima de la capa cromatográfica. Se representan dos moléculas, pero es posible cualquier número de moléculas. A medida que pasa el tiempo, el gas que está por encima de la capa cromatográfica comienza a pasar a través de la capa. Las propiedades de la capa cromatográfica crean una separación basada en el tiempo, de modo que el gas pasa de manera selectiva y predictiva a través de la capa hacia la química de detección, para su detección. En una realización, mostrada en la Figura 33A, el Gas 1, representado por círculos oscuros, y el Gas 2, representado por círculos claros (colectivamente [3303]) llegan a la tira [3302] de prueba por encima de la capa [3301] cromatográfica. A los cero segundos, la condición inicial, el 0% del Gas 1 y el 0% del Gas 2 están en un lado de la capa cromatográfica. Después de 1 segundo, ~43% del Gas 1 [3305] y [3308] necesario para alcanzar el equilibrio ha pasado a través de la capa [3307] cromatográfica, mientras que el 0% del Gas 2 [3306] necesario para alcanzar el equilibrio ha pasado. A los 2 segundos (Figura 33B), el Gas 1 [3312] y [3315] están en una concentración de equilibrio del 71% en el lado del sensor de la capa [3314] cromatográfica y el Gas 2 [3313] y [3316] están en un equilibrio de ~40%. En algún punto en el tiempo, 100 segundos en este ejemplo, tanto el Gas 1 [3319] y [3324] como el Gas 2 [3320] y [3323] están al 100% de su valor de equilibrio por debajo de la capa [3321] cromatográfica al nivel de la tira [3325] de prueba. En este contexto, el equilibrio se refiere al equilibrio de la difusión del gas a través de la membrana, y no al equilibrio con la superficie del sensor. Lo que en esta figura se representa como un gas también podría ser cualquier fluido, incluido un líquido.

La Figura 34 muestra la separación gas-tiempo proporcionada por la capa cromatográfica que contiene silicona de 100µm de espesor. En este ejemplo, cada gas se grafica individualmente a partir de la mezcla de gases y se expresa en relación con su propia concentración de equilibrio (es decir, en el tiempo 0, el 100% del gas individual está por encima de la capa cromatográfica y en el tiempo > 0, un cierto porcentaje del gas individual ha pasado a través de la capa cromatográfica para aproximarse al valor de equilibrio). En la figura 34, el gas llega por encima de la capa cromatográfica de la tira de prueba en el tiempo 0 [3406]. A los 0.75 segundos [3401] las primeras moléculas del Gas 1 pasan a través de la capa cromatográfica y llegan a la superficie del sensor. En el segundo 1 [3402], las primeras moléculas del Gas 2 pasan a través de la capa cromatográfica y llegan al sensor. A los 2 segundos [3403] el Gas 5 comienza a pasar a través de la capa cromatográfica. A lo largo de distintos intervalos de tiempo entre 2 y 3 segundos, los gases restantes comienzan a pasar a través de la capa cromatográfica. Finalmente, después de que transcurra suficiente tiempo, todos los gases alcanzarán el 100% de su concentración de equilibrio debajo de la capa cromatográfica (no mostrado en la Figura 34). Es posible cualquier número de gases.

El sensor o detector colocado adyacente a la capa cromatográfica puede ser cualquier número de aparatos de detección de gas o líquido dentro de los límites de las reivindicaciones, por lo que la señal puede ser, pero no se limita a, óptica, acústica, mecánica o electrónica. Son posibles otras realizaciones, tales como las que se exponen en otras partes del presente documento.

La señal producida por el sensor en el 1 segundo [3402] es el 20% de la concentración de equilibrio del Gas 1 versus 0% de los Gases 2 a 7. A los 2 segundos [3403] la señal producida por el sensor es el 35% de la concentración de equilibrio del Gas 1 versus el 25% de la concentración de equilibrio del Gas 2 versus el 0% de los Gases 3, 4, 5, 6 y 7. A los 4.25 segundos [3404] la señal producida por el sensor es aproximadamente el 58% del Gas 1 versus el 50% del Gas 2 versus menos del 40% del Gas 3 al 7, y así sucesivamente. Es posible cualquier número de gases.

En una realización, las concentraciones de Gas 1 y Gas 2 se pueden determinar comparando la señal con una tabla de calibración en un tiempo dado, antes de que otros gases hayan pasado a través de la capa

cromatográfica. La señal puede determinarse a partir de una lectura de línea base a medida que la tira de prueba se aclimata a su ambiente.

5 En otra realización, la concentración de Gas 2 se puede determinar mejorando la química de detección, para responder más favorablemente al Gas 2 que al Gas 1. El sistema puede calibrarse para detectar una señal de Gas 2 frente a una mezcla de Gas 1 u otros gases que pasan a través de la capa cromatográfica, antes del Gas 2. En un tiempo dado, por ejemplo 2 segundos en la Figura 34, la señal representa el 25% de la concentración total de Gas 2 contra un fondo de solo Gas 1. La concentración total de Gas 2 se puede determinar comparando la señal al 25% con una salida lineal del 100% de la señal en una tabla de calibración.

10 En una realización, la tira de prueba y el sistema de detección están calibrados para los gases que se encuentran en el aliento humano exhalado.

En una realización, la tira de prueba y la química de detección se calibran frente a un fondo de al menos uno de los gases que se encuentran en el aliento humano exhalado, incluido el vapor de agua.

En otra realización, la tira de prueba y la química de detección están diseñadas para tener una respuesta diferencial al vapor de agua y al gas de interés.

15 La Figura 35A y la Figura 35B muestran un perfil individual del aliento versus el tiempo, tal como lo registró y graficó el sensor con una capa cromatográfica de 100 μm . La señal representa una medición relativa (por ejemplo, un cambio expresado en milivoltios vs. tiempo) a partir de una medición de línea base. La señal de milivoltios se compara con una tabla de calibración para el análisis cuantitativo y/o cualitativo (por ejemplo, la señal es igual a 10 partes por billón de óxido nítrico o la señal es < 20 partes por billón de óxido nítrico). En este ejemplo, la mezcla de gases que contiene los gases que se encuentran en el aliento humano, llega a la tira de prueba en el Tiempo 0. El gas del que se tiene interés en detectar es el óxido nítrico. Al 1 segundo [3501], el óxido nítrico comienza a pasar a través de la capa cromatográfica. A los dos segundos [3502], la señal es de 4.75mv, que puede traducirse en una cantidad de partes por billón. En una realización, se toman muestras de las mediciones de la señal en diversos tiempos [3501], [3502], [3503], [3504] para determinar la cantidad de un segundo gas o gases y/o confirmar la señal inicial muestreada.

En una realización, el monóxido de nitrógeno se convierte en dióxido de nitrógeno y la capa cromatográfica y el sensor están configurados para permitir que el dióxido de nitrógeno pase y sea detectado.

En una realización, se toma una línea base para confirmar la exactitud (por ejemplo, verificación de control de calidad) de la tira de prueba antes de la introducción de la muestra de gas.

30 En una realización, la muestra de gas interactúa con la tira de prueba y la química de detección, descrita con más detalle en este documento, cambiando la resistencia u otra propiedad eléctrica del sensor que se mide y se muestra, por ejemplo, en milivoltios.

En una realización, se pasa una corriente conocida a través de los electrodos de la tira de prueba para realizar las mediciones de resistividad o voltaje.

35 En una realización, la resistencia se mide directamente.

En una realización, la corriente que pasa a través de los electrodos de la tira de prueba es pulsada.

En una realización, la señal se convierte al dominio de frecuencia.

En otra realización, la tira de prueba y el sistema de detección miden líquidos.

En otra realización, la tira de prueba y el sistema de detección miden fluidos biológicos.

40 En otra realización, la tira de prueba y el sistema de detección miden los condensados del aliento.

En otra realización, el sistema está calibrado para cada uno de los gases en la corriente de gas esperada individualmente y en relación mutua. Las señales de cada gas se transforman en lineales y en un punto de tiempo dado se puede determinar la concentración o concentraciones.

45 En otra realización, un gas que pasa lentamente a través de la capa cromatográfica es el gas de interés. Por ejemplo, en la Figura 34, el Gas 3 es el gas de interés y la señal del Gas 1 y el Gas 2 se resta o se vuelve a establecer como línea base, en cada punto en el tiempo hasta que un porcentaje determinado del Gas 3 haya pasado a través de la capa cromatográfica. En algunas realizaciones, la información utilizada para volver a establecer la línea base en cada punto en el tiempo se determina empíricamente en mezclas de gases que tienen concentraciones conocidas de gases conocidos.

50 En otra realización, se utiliza el aumento o la disminución de la temperatura del ambiente en o cerca de la tira de prueba, para cambiar las propiedades de separación de gas.

En otra realización, la propia tira de prueba se calienta o se enfría.

En otra realización, la concentración de un gas se determina antes de que otros gases lleguen al sensor (es decir, pasen a través de la capa cromatográfica).

5 Es posible medir cualquier gas en la mezcla de gases, independientemente de cuándo pasa a través de la capa cromatográfica.

Las Figuras 36, 37, 38, 39 demuestran la separación temporal de la capa cromatográfica en diversos espesores. Las figuras muestran la concentración de gases individuales, expresada como porcentaje difundido a través de la capa cromatográfica, graficada versus el tiempo. En estas figuras, el gas o los gases llegan por encima de la capa cromatográfica en el tiempo 0.

10 La Figura 40 representa la salida de señal de una realización de una tira de prueba con capa cromatográfica. El sensor se coloca en una corriente de nitrógeno y luego se expone a una corriente de gas mixto que consiste en humedad y óxido nítrico. La humedad es el primer gas que pasa a través de la capa cromatográfica y provoca un aumento de la resistencia del sensor. Luego sigue óxido nítrico y causa una aguda disminución de la resistencia, hasta que se reintroduce el nitrógeno. En este ejemplo, N₂ también podría ser aire ambiente y
15 el óxido nítrico puede oxidarse a dióxido de nitrógeno.

La Figura 41 demuestra otra realización de la salida de señal de la tira de prueba con capa cromatográfica. El sensor se coloca en una corriente de nitrógeno y luego se expone a una corriente de gas mixto que consiste en humedad, óxido nítrico y dióxido de carbono. La humedad es el primer gas que pasa a través de la capa cromatográfica y causa un aumento de la resistencia del sensor. Luego sigue óxido nítrico y causa una aguda
20 disminución de la resistencia. El dióxido de carbono es el tercer gas que pasa a través de la capa causando un cambio en la pendiente, hasta que se reintroduce el nitrógeno.

La Figura 42 es un ejemplo de la respuesta de una realización de la tira de prueba con capa cromatográfica a un aliento humano. El sensor y la capa cromatográfica están configurados para ser sensibles y específicos al monóxido de nitrógeno. La humedad es el interferente primario conocido en el aliento humano, sobre la base
25 de la química de detección específica y la configuración de la tira de prueba. El sensor tiene como línea base el aire ambiente. Se introduce la corriente de aliento, y la humedad es el primer gas que pasa a través de la capa cromatográfica, causando un agudo aumento inicial de la resistencia. La capa cromatográfica está diseñada para excluir los demás gases conocidos en el aliento exhalado. El óxido nítrico es el segundo gas que llega al sensor, causando una disminución de la resistencia. Luego, se expone de nuevo el sensor al aire ambiente. Los ejemplos de características de señal que son de interés incluyen, pero no están limitados a, la
30 pendiente inicial de la exposición al gas, la pendiente durante la exposición al gas, la pendiente inicial de la señal de retorno, la pendiente al final de la exposición al gas, los cambios en la pendiente en diversos tiempos, los cambios absolutos en las propiedades del sensor (físicas, electrónicas ópticas, etc.), el sobreimpulso o el subimpulso desde la línea base antes y después de la exposición al gas, el sobreimpulso o el subimpulso desde
35 una curva de calibración y las líneas de regresión en puntos en el tiempo, cuando los gases pasan a través de la capa cromatográfica.

La Figura 43 es un ejemplo de la respuesta de una realización de la tira de prueba con capa cromatográfica a un aliento humano. El sensor está configurado para ser sensible al óxido nítrico. La capa cromatográfica está diseñada para excluir todas las sustancias interferentes excepto la humedad, que se adsorbe y desorbe de
40 manera predecible del sensor. El sensor tiene línea base en el aire ambiente. Se introduce la corriente de aliento y tanto la humedad como el óxido nítrico pasan a través de la capa cromatográfica, lo que causa un agudo aumento inicial de la resistencia, debido al componente de humedad. Luego, se expone de nuevo el sensor al aire ambiente y la línea base secundaria se compara con la línea de base inicial, para determinar la cantidad de gas que ha interactuado con el sensor. Otros ejemplos de características de señal que son de
45 interés incluyen, pero no están limitados a, la pendiente inicial de la exposición al gas, la pendiente durante la exposición al gas, la pendiente inicial de la señal de retorno, la pendiente al final de la exposición al gas, los cambios en la pendiente en diversos tiempos, los cambios absolutos en las propiedades del sensor (físicas, electrónicas ópticas, etc.), el sobreimpulso o subimpulso desde la línea base antes y después de la exposición al gas, el sobreimpulso o subimpulso desde una curva de calibración y las líneas de regresión en puntos en el
50 tiempo cuando los gases pasan a través de la capa cromatográfica.

La Figura 44 es otro ejemplo de la respuesta de una realización de la tira de prueba con capa cromatográfica a un aliento humano. La química de detección, el sensor y la capa cromatográfica están configurados para ser sensibles al dióxido de nitrógeno y la cámara de conversión en el dispositivo está diseñada para oxidar el
55 monóxido de nitrógeno a dióxido de nitrógeno. La humedad es el interferente primario conocido en el aliento humano, sobre la base de la química de detección específica y la configuración de la tira de prueba. El sensor tiene línea base en el aire [4401] ambiente. Se introduce la corriente de aliento y la humedad [4403] es el primer gas que pasa a través de la capa cromatográfica causando un aumento inicial en la resistencia. La capa cromatográfica está diseñada para excluir los demás gases conocidos en el aliento exhalado. El dióxido de nitrógeno es el segundo gas que llega al sensor [4404], lo que causa un cambio en la pendiente versus la

humedad [4403]. En otras realizaciones, una capa en la tira de prueba oxida el monóxido de nitrógeno [4404] a dióxido de nitrógeno. En otras realizaciones, el sensor es sensible al monóxido de nitrógeno. Otros ejemplos de características de señal que son de interés incluyen, pero no están limitados a, la pendiente inicial de la exposición al gas, la pendiente durante la exposición al gas, la pendiente inicial de la señal de retorno, la pendiente al final de la exposición al gas, los cambios en la pendiente en diversos tiempos, los cambios absolutos en las propiedades del sensor (físicas, electrónicas ópticas, etc.), el sobreimpulso o subimpulso desde la línea base antes y después de la exposición al gas, el sobreimpulso o subimpulso desde una curva de calibración y las líneas de regresión en puntos en el tiempo cuando los gases pasan a través de la capa cromatográfica.

En otra realización, la tira de prueba y el lector pueden estar configurados para medir una concentración de gas en el aliento o flatulencia que es el resultado de la interacción entre una sustancia (por ejemplo, fructosa, lactasa, sacarosa, isótopos, etc.) y un cuerpo humano o animal. Las sustancias pueden insertarse, ingerirse, digerirse, inhalarse, inyectarse o transmitirse a través de la dermis (es decir, parche transdérmico). Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, la Prueba de Aliento con Hidrógeno (que también puede incluir la medición de metano y/o monóxido de carbono y/o dióxido de carbono) o la Prueba de Aliento con Urea. Otros ejemplos pueden incluir sustancias que interactúan con cánceres, tumores, sangre, virus, bacterias, priones, parásitos, etc. para producir un gas que se mide. En estas realizaciones, un dispositivo de suministro de gas es opcional.

Tira de Prueba: Deposición de Química de Detección, Formación de Secado y Calibración de Lote

Ejemplos no limitantes de métodos de deposición son enumerados en la Figura 16. En una realización preferida, se selecciona el método apropiado de deposición y secado, de modo que la química de detección forme una trayectoria eléctrica homogénea entre los dos electrodos. En algunas realizaciones, la trayectoria puede ser un conjunto concentrado compuesto por al menos el material de detección y, posiblemente, cualquier aditivo no volátil para la solución química de detección. La geometría de la trayectoria no es importante, siempre que la homogeneidad de la deposición sea lo suficientemente uniforme entre las tiras de prueba, para dar como resultado un rendimiento del sensor que cumpla con las pautas requeridas de precisión y reproducibilidad. En la práctica, las películas no logran suficiente uniformidad del material de detección, lo que genera variabilidad en la resistencia de línea base y en la respuesta del sensor, lo que requiere que cada sensor se calibre individualmente. Una geometría ideal es la formación de una línea homogénea (no dentro del alcance de la presente invención) o anillo de café. Las líneas (no dentro del alcance de la presente invención) y los anillos de café concentran el material de detección en un área pequeña y se pueden fabricar de manera reproducible, lo que permite la calibración por lotes de los sensores de tira de prueba. Por ejemplo, en algunas realizaciones, en el caso de un anillo, la porción del anillo que cruza la brecha de electrodos debería tener >80% del material entre los electrodos concentrado dentro de <20% del área de la brecha de electrodos que está delimitada por el anillo. De manera similar, una línea (no dentro del alcance de la presente invención) debería tener el material dispuesto concentrado sobre un área a través de la brecha que sea, por ejemplo, menor que 0.5mm de ancho, y cruce la totalidad de la brecha entre los electrodos. En cualquier caso, se puede disponer material adicional sobre la superficie del electrodo (es decir, fuera de la brecha de electrodos) de cualquier forma deseada, ya que este material no juega un papel en la detección del analito. Los pares de electrodos pueden tener cualquier geometría, por ejemplo, pueden ser paralelos o estar dispuestos en forma interdigitada.

En una realización de la invención, un procesador utiliza información de calibración para convertir la señal analógica (por ejemplo, milivoltios, resistencia, corriente, etc.) en una concentración de analito. En una realización, la señal analógica se envía a un dispositivo móvil controlado por ordenador, en donde el software del dispositivo móvil controlado por ordenador u otro dispositivo controlado por ordenador contiene la información de calibración para convertir la señal analógica en una concentración de analito. El procesador puede recibir la información de calibración desde la memoria interna, un chip externo, una tarjeta SIM, una unidad USB, un dispositivo móvil controlado por ordenador emparejado o a través de una red móvil o inalámbrica. En una realización, la tira de prueba puede contener electrodos en una configuración específica o de una resistencia específica, que indican al dispositivo la calibración de la tira de prueba. En otra realización, se utiliza un código de barras para determinar la calibración de la tira de prueba. El código de barras puede estar ubicado en cualquier número de lugares. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, la tira de prueba o el empaque. En otra realización, una etiqueta RFID contiene la información de calibración. La etiqueta RFID puede ubicarse en cualquier número de lugares. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, la tira de prueba o el empaque. En otra realización, se inserta un chip o una fuente de memoria externa en el dispositivo para proporcionar la información de calibración necesaria. En otra realización, la calibración o un código que representa una calibración se ingresa manualmente en el dispositivo.

La Figura 19 demuestra una configuración que queda fuera del alcance de la presente invención, de una tira [1901] de prueba y una línea de química [1902] de detección en comunicación eléctrica con un par de electrodos [1903] y [1904] mostrados bajo magnificación. Una línea se diferencia de una película en que tiene bordes claramente definidos que hacen puente con el par de electrodos. Por ejemplo, la intensidad del píxel mostrada como un valor [1902a] gris corresponde con la línea de química [1902] de detección. La intensidad de [1902a] se puede distinguir del sustrato [1905] base con la intensidad [1905a] correspondiente y [1906] con la intensidad

[1906a] correspondiente. Las líneas proporcionan una ruta conductora altamente uniforme para transportar la corriente de detección a través de los electrodos y a través del material del sensor.

La Figura 20A demuestra otra realización de una tira [2001] de prueba y una química de detección configurada en un anillo [2006] de café. Un anillo de café tiene un borde [2002], [2003], [2004] bien definido y distinguible versus una película [2005], en donde el borde no es distinguible del centro. Existe un continuo de rasgos de borde entre un anillo de café ideal y una película ideal. A medida que el espesor del centro aumenta en relación con el espesor del borde, el anillo de café se aproxima a una película. Se logra un mejor rendimiento mediante la formación de anillos que se aproximan a un anillo de café ideal que tiene todo el material de detección en un borde infinitamente estrecho, sin material depositado en el centro del sitio. El perfil de altura de una línea o borde de anillo muestra un pico formado rápidamente sin meseta o mínimo local en el pico.

La Figura 20B demuestra una realización de una tira [2007] de prueba y una química de detección configurada como un anillo [2008] de café. La química [2008] de detección está en comunicación eléctrica con un par de electrodos [2009] y [2010]. Un anillo de café se diferencia de una película en que tiene bordes claramente definidos haciendo puente con el par de electrodos. Por ejemplo, la intensidad del píxel que se muestra como un valor [2008a] gris corresponde con el anillo de café de la química [2008] de detección donde hace puente con el par de electrodos [2009] y [2010]. La intensidad de [2008], mostrada en [2008a], es distinguible de la del sustrato [2011], [2012] y [2013] base con intensidades [2011a], [2012a] y [2013a] correspondientes respectivamente. En otras realizaciones, una película puede ser una configuración adecuada para la química de detección. Una película tiene una intensidad casi uniforme en toda la porción que hace puente con el par de electrodos. Un ejemplo en el que se prefiere una película a una línea o un anillo de café, puede incluir una medición cualitativa o semicuantitativa para determinar la presencia o ausencia de un analito.

La Figura 21A demuestra la señal de línea base inicial, medida en milivoltios, de dos lotes de sensores fabricados en la misma partida. En este ejemplo, la partida de fabricación contiene una pluralidad de sensores/tiras de prueba en donde las materias primas, la química de detección y la geometría de la química de detección son suficientemente homogéneas como para que la información de calibración de un subconjunto de la pluralidad de tiras de prueba (por ejemplo, lote dentro de una partida) se aplique a la pluralidad de tiras de prueba. En este ejemplo [2101], el eje x representa los 10 sensores individuales de una partida de fabricación que se ha subdividido en Lote 1 y Lote 2 y el eje y es la señal analógica de línea base correspondiente, en mV. La estadística [2103] descriptiva correspondiente demuestra un coeficiente de variación (CV) del 8.87% en toda la línea base de los dos lotes. La Figura 21B es la salida analógica correspondiente en milivoltios de los 10 sensores en la partida de fabricación que se han dividido en Lote 1 y Lote 2 graficados en el eje y versus la concentración real medida por quimioluminiscencia graficada en el eje x. Este ejemplo muestra que la señal analógica de sensores no calibrados de la misma partida de fabricación tiene una fuerte correlación ($r^2 > 0.983$) con la concentración real del analito medida por quimioluminiscencia. En este ejemplo, el analito de interés es óxido nítrico o dióxido de nitrógeno. Sin embargo, no es el tipo particular o la configuración de la química, sino la alta uniformidad / homogeneidad entre los sensores lo que permite la calibración del lote.

La calibración por lotes implica seleccionar una cantidad predeterminada de sensores de una partida de fabricación y/o lote, y crear una curva estándar basada en la respuesta de los sensores a concentraciones conocidas a través de un intervalo relevante. La ecuación que define la curva estándar convierte con exactitud la señal analógica del sensor en una concentración, cuando se desconoce la concentración de entrada. La curva estándar o ecuación de calibración es válida al menos para un grupo de sensores de una partida de fabricación o lote. Por ejemplo, la partida de fabricación de la Figura 21A se divide en dos lotes de 5 sensores (Lote 1 y Lote 2). Se seleccionan sensores del Lote 1 para crear una curva de calibración para el Lote 2. Cuando el Lote 2 se expone a una concentración de analito desconocida, se utiliza la ecuación de calibración del Lote 1 para convertir la señal analógica del Lote 2 en una concentración de analito medida. La Figura 22A demuestra la calibración del lote utilizando 4 de los 5 sensores del Lote 1 para construir una curva estándar de 4 puntos. Se puede utilizar cualquier número de sensores para construir la curva estándar. El eje y representa la señal analógica medida en milivoltios de cuatro sensores del Lote 1 versus la concentración real medida por quimioluminiscencia graficada en el eje x. La regresión lineal produce un ajuste de $Y = -1.67 + 0.1889 \cdot X$ y un coeficiente de correlación de 1. La ecuación se reorganiza porque la concentración real (eje x) es desconocida en un entorno del mundo real. La curva de calibración correspondiente es $\text{Concentración Desconocida} = (\text{Señal Analógica} - \text{Intercepto}) / \text{Pendiente}$. Son posibles otras ecuaciones de calibración no lineales, así como ecuaciones de calibración que tienen en cuenta parámetros ambientales como la temperatura, la presión y/o la humedad. La Figura 22B demuestra la aplicación de la curva de calibración derivada del Lote 1 (Figura 22A) a los 5 sensores restantes en la partida de fabricación (previamente subdividida en Lote 2 en la Figura 21A y la Figura 21B). En este ejemplo, los sensores del Lote 2 no se han calibrado individualmente y están expuestos a una concentración desconocida del analito. La curva de calibración derivada del Lote 1 se utiliza para convertir la señal analógica en una concentración medida para los sensores del Lote 2. En este ejemplo, la concentración medida se grafica en el eje y versus la concentración real, medida por quimioluminiscencia, graficada en el eje x. La ecuación de regresión resultante es $Y = 0.3598 + 1.098 \cdot X$ con un coeficiente de correlación de 0.999.

En otra realización, una partida de fabricación contiene una pluralidad de sensores/tiras de prueba, en donde las materias primas, la química de detección y la geometría de la química de detección son suficientemente

homogéneas, de modo que la información de calibración de un subconjunto de la pluralidad de tiras de prueba (por ejemplo, lote dentro de dentro de una partida) aplique a la pluralidad de tiras de prueba. En este ejemplo, se fabrican 40 sensores y se dividen en 4 sublotes que contienen 10 sensores cada uno. Se seleccionan 5 de los sensores de cada sublote para crear una curva de calibración utilizando el mismo método descrito anteriormente.

5

	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4
Total de sensores en Lote	10	10	10	10
Sensores Seleccionados para Calibración	5	5	5	5
Ecuaciones de Regresión	$Y=1.908+0.2943*X$	$Y=0.1156+0.3594*X$	$0.1689+0.3311*X$	$-8.031+0.5673*X$
r-cuadrado	0.997	0.977	0.99	0.974
Ecuación de calibración: Concentración = (Señal analógica - Intercepto)/Pendiente	$X = (Y - 1.908) / 0.2943$	$X = (Y - 0.1156) / 0.3584$	$X = (Y - 0.16689) / 0.3311$	$X = (Y - (-8.031)) / 0.5673$

La ecuación de calibración derivada de los 5 sensores seleccionados en cada sublote se aplica luego a los 5 sensores restantes en el sublote correspondiente. Los 5 sensores restantes de cada lote, que no han sido calibrados individualmente, están expuestos a una concentración de analito desconocida. La señal analógica se convierte en una concentración medida, utilizando la ecuación de calibración correspondiente (por ejemplo, los sensores del Lote 1 utilizan $X = (Y - 1.908) / 0.2943$). El análisis de regresión resultante de la concentración medida graficada versus la concentración real se describe mediante la ecuación $Y = 0.7114 + 0.9859*X$ y tiene un coeficiente de correlación de 0.986 para los 20 sensores restantes en la partida de fabricación original. Otras realizaciones de la invención incluyen coeficientes de correlación mayores que 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 0.96, 0.97, 0.98, 0.99. Por ejemplo, con respecto a algunos sistemas de realizaciones, la geometría de la trayectoria de química de detección de cada una de una pluralidad de tiras de prueba es suficientemente homogénea para que la información de calibración de un primer subconjunto de tiras de prueba calibradas de la pluralidad de tiras de prueba, aplique a un segundo subconjunto de tiras de prueba no calibradas de la pluralidad de tiras de prueba, con un coeficiente de correlación de al menos 0.9, en donde la información de calibración asocia señales eléctricas de las tiras de prueba con concentraciones medidas del analito y el coeficiente de correlación mide una exactitud de las concentraciones medidas del analito en relación con las concentraciones reales del analito.

La Figura 23 muestra un diseño de las tiras de prueba para producción en masa. Se suministra un sustrato continuo a partir de un rollo o una lámina [2301] para la deposición de química. El sustrato puede ya incluir electrodos [2302] o los electrodos pueden crearse durante el proceso de fabricación (es decir, serigrafía o ablación láser). La química [2303] se deposita sobre el sustrato utilizando cualquier número de métodos y técnicas de recubrimiento enumerados en la Figura 16. Esta no pretende ser una lista exhaustiva. Las tiras [2304] de prueba individuales se cortan utilizando métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, troquelado, corte rotatorio, corte láser, etc.). También se pueden depositar dos químicas (no mostradas) sobre un sustrato desde un rollo o una lámina. Es posible cualquier número de filas. Se alimenta una lámina que contiene electrodos a una máquina diseñada para depositar la química. Luego, las láminas con la química se secan mediante diversos métodos. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, secado al aire, convección, calor, infrarrojo, ultravioleta, etc. Un experto en la técnica apreciaría que las capas adicionales contienen materiales sensibles a la presión o al calor esas capas también pueden aplicarse. Las láminas se pueden cortar en tiras [2304] más pequeñas mediante cualquier número de métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, troquelado).

La Figura 24 muestra una capa [2401] dispuesta encima de la química de detección [2404], el par de electrodos [2403] y el sustrato [2402]. La capa tiene una ventana [2405] para permitir que el analito de interés llegue a la química de detección. En algunas realizaciones, la capa contiene un adhesivo. En una realización preferida, la capa contiene un adhesivo sensible a la presión.

- 5 En algunas realizaciones, una capa que cubre la química de detección es sustancialmente permeable al analito de interés. En algunas realizaciones, una de las capas es una capa de bloqueo que cubre la química de detección de referencia y tiene una ventana que expone la química de detección activa. En algunas realizaciones, la capa de bloqueo puede incluir un adhesivo. Un experto en la técnica entendería que cualquiera de varios adhesivos sería adecuado, incluyendo, pero sin limitarse a, un adhesivo sensible al calor o un
10 adhesivo sensible a la presión.

- En algunas realizaciones, una capa puede ser una capa de membrana que es selectivamente permeable a al menos un analito. Un experto en la técnica entendería que una capa de membrana podría comprender varios materiales diferentes, incluyendo, pero sin limitarse a, polímeros porosos, polímeros no porosos, materiales compuestos, materiales fibrosos, textiles tejidos, textiles no tejidos, polímeros, adhesivos, películas, geles, PTFE y silicona. En algunas realizaciones, se puede utilizar una capa de transferencia de silicona para unir la
15 capa de membrana a al menos otra capa.

- Los ejemplos incorporados en este documento se relacionan principalmente con la detección de gases sin embargo, los conceptos, las químicas y los diseños de sensores descritos también pueden aplicarse a la detección de otros fluidos, analitos, etc. Los conceptos, las químicas y los diseños de sensores descritos en
20 esta invención también pueden aplicarse a la detección de otros gases, fluidos, analitos, etc. La siguiente lista proporciona ejemplos de dichas aplicaciones. La lista no pretende ser exhaustiva. Industrias (lista no exhaustiva): Industrial, Automotriz, Ambiental, Militar, Agrícola, Veterinaria y Médica. Dentro de la industria Médica, algunos ejemplos específicos (lista no exhaustiva) incluyen: 1) Diagnósticos de salud relacionados con las siguientes áreas (lista no exhaustiva): Química clínica & inmunoensayos, Análisis del aliento, Hematología y hemostasia, Análisis de orina, Diagnóstico molecular, Diagnóstico de tejidos, Diagnóstico en el punto de
25 atención, Aliento Exhalado y/o Condensado, Virología, Análisis de proteínas y/o Anticuerpos, ADN/ARN, Oncología, Cardiología & metabolismo, Enfermedades infecciosas, Inflamatorias & autoinmunes, Salud de la mujer, Cuidados intensivos y Toxicología; 2) Técnicas (lista no exhaustiva) que incluyen Reacción en cadena de la polimerasa (PCR & qPCR), Amplificación de Ácidos Nucleicos, ELISA y Fluorescencia; y 3) Enfermedades Específicas (lista no exhaustiva) que incluyen ETSS, Pruebas de aliento, Trastornos Digestivos, LTE4 Urinario, MRSA, Influenza, Detección de virus y Detección de bacterias.

- Las técnicas, dispositivos y sistemas anteriores se han descrito con referencia a la detección de un analito en el aliento exhalado de un paciente. Sin embargo, las técnicas, dispositivos y sistemas también son útiles en cualquier aplicación en la que sea deseable detectar la presencia y/o cantidad de compuestos particulares en
35 una corriente gaseosa, tales como los campos industrial, automotriz, ambiental, militar, de incendios y seguridad, agrícola y veterinario.

- Los ejemplos de aplicaciones industriales incluyen, pero no están limitados a, industrias tales como petróleo y gas, procesos de fabricación, generación de energía, productos químicos, materiales básicos, minería, construcción comercial, etc. Una realización del dispositivo se utiliza para detectar gases peligrosos en minas de carbón y la usan los mineros. En otra realización, la tira de prueba está configurada para medir gases con
40 fines de control de calidad en procesos de fabricación que requieren gases de alta pureza.

Los ejemplos de aplicaciones automotrices incluyen, pero no están limitados a, la vigilancia de la calidad del aire en la cabina del automóvil y/o la vigilancia de la corriente de escape del motor.

- Los ejemplos de aplicaciones ambientales incluyen seguridad del hogar, contaminación del aire y calidad del
45 aire. En una realización, la tira de prueba y el lector se colocan en múltiples ubicaciones en un área urbana y los datos se transmiten a una ubicación central para vigilar la calidad del aire.

- Los ejemplos en la industria agrícola incluyen, pero no están limitados a, la producción agrícola y la industria de empaque y procesamiento de alimentos. En una realización, la tira de prueba y el Lector se empaquetan con los alimentos para vigilar su deterioro. En otra realización, la tira de prueba es parte de una etiqueta RFID que
50 se empaqueta con el alimento para vigilar el deterioro y leer de forma remota. En otra realización, la tira de prueba y el Lector están configurados para medir concentraciones de metano u otros gases en desechos del ganado.

En una realización en la industria militar y de seguridad contra incendios, la tira de prueba se combina con un robot/dron u otro medio, como una pelota que se puede lanzar. Luego, la tira de prueba se envía a un área sin necesidad de presencia humana, para detectar los gases de interés.

- 55 En otra realización para uso médico, los médicos pueden utilizar la invención para monitorear la efectividad de su terapia prescrita y buscar las terapias más efectivas basadas en las características del paciente individual. El sistema proporciona esta información mediante el seguimiento de las tendencias en los datos recopilados (es decir, síntomas, biomarcadores, etc.) y correlacionando esa información con las terapias prescritas. El

- sistema puede comparar la efectividad de las terapias entre un grupo de pacientes o de un paciente individual. El sistema permitiría a un médico ingresar las características de un paciente individual y las implementaciones de la invención encontrarían pacientes similares y mostrarían terapias que fueron exitosas y no exitosas. Esto permite al médico ingresar características sobre un paciente determinado y acceder a protocolos de tratamiento exitosos de la población, en la colección para reducir la necesidad de prueba y error.
- Los médicos también pueden utilizar la invención para identificar las causas fundamentales de los síntomas de los pacientes. En esta realización, el sistema puede comparar tendencias en los síntomas y datos biológicos, correlacionarlos con la terapia prescrita, revisar contra datos ambientales y/o el uso de la prescripción.
- Para evitar dudas, las referencias a métodos de tratamiento o métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal, se refieren al uso de sistemas de la invención en dichos métodos.
- Otras realizaciones utilizan la información recopilada para comparar la efectividad del medicamento, vigilar la adherencia a la terapia, crear informes de riesgo (es decir, para fines de seguro) o establecer pagos basados en resultados.
- Otras realizaciones utilizan la información recopilada para determinar la dosis óptima de un fármaco o fármacos, sobre la base de la respuesta del paciente al tratamiento, de acuerdo con lo determinado por los valores de biomarcadores o una combinación de información recopilada por la invención. Los ejemplos de biomarcadores incluyen, pero no están limitados a, perioxígeno sérico, óxido nítrico exhalado, DPP4, eosinófilos en sangre, neutrófilos en sangre, eosinófilos en esputo, IgE u otros biomarcadores indicativos de la presencia o ausencia de inflamación eosinofílica, neutrofílica, paucigranulocítica, granulocítica mixta, de tipo Th2 o Th1.
- Otras realizaciones utilizan un biomarcador o una combinación de biomarcadores para predecir la respuesta al fármaco. Las mediciones de biomarcadores pueden tomarse en un solo punto en el tiempo o en múltiples puntos. Se han descrito anteriormente ejemplos de biomarcadores, aunque esta no pretende ser una lista exhaustiva. Los ejemplos de respuesta a un fármaco pueden definirse como una mejoría en la función pulmonar, una reducción de las exacerbaciones, una reducción en la necesidad de esteroides o medicamentos de rescate. Los fármacos pueden incluir aquellas terapias diseñadas para tratar enfermedades respiratorias crónicas.
- Otras realizaciones utilizan la información recopilada para determinar el cumplimiento o la adherencia del paciente a la terapia. El cumplimiento se puede determinar tomando una o varias mediciones de uno o varios biomarcadores a lo largo del tiempo y comparando esas mediciones con los umbrales de línea base o conocidos de los biomarcadores del paciente. Las mediciones por debajo de la línea base indican cumplimiento de la terapia. Las mediciones por encima de la línea base pueden indicar incumplimiento de la terapia. Anteriormente se han descrito ejemplos de biomarcadores. Esta no pretende ser una lista exhaustiva.
- Otras realizaciones de la invención utilizan la información recopilada para diagnosticar o identificar asma refractaria a esteroides y/o insensible a esteroides. En una realización, el asma refractaria o insensible a los esteroides puede determinarse por un paciente que continúa mostrando síntomas de asma, a pesar de una dosis alta de esteroides y la confirmación del cumplimiento mediante un biomarcador o grupo de biomarcadores. Esta realización también puede incluir la documentación del uso de un biomarcador o grupo de biomarcadores, para predecir la respuesta y/o vigilar la adherencia a los esteroides, a medida que aumenta la dosis durante el curso del tratamiento. Estos datos pueden combinarse con otra información recopilada por la invención.
- Se pueden utilizar otras realizaciones de la invención para diagnosticar o identificar un fenotipo de asma específico.
- Se pueden utilizar otras realizaciones de la invención para diagnosticar o identificar la presencia o ausencia de inflamación eosinofílica de las vías respiratorias.
- Se pueden utilizar otras realizaciones de la invención para determinar la probabilidad de respuesta a una terapia biológica, oral o inhalada. Los ejemplos de terapias biológicas incluyen, pero no están limitadas a, aquellas dirigidas a la inflamación Th2 alta o Th2 baja. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, IL-13, IL-4, IL-5, IgE, TLR9, TSLP, etc. Los ejemplos de terapias orales e inhaladas incluyen CrTH2, modificadores de leucotrienos, corticosteroides, teofilina, antagonistas muscarínicos, tiotropio o terapias de combinación que contienen múltiples ingredientes activos (por ejemplo, corticosteroide inhalado/agonista beta2 de acción prolongada o corticosteroide inhalado/agonista beta2 de acción prolongada/antagonistas muscarínicos de acción prolongada, etc.). Los tratamientos terapéuticos pueden ser de acción corta o prolongada.
- Otras realizaciones de la invención pueden utilizar la información recopilada para determinar el nivel de control de la enfermedad en un paciente o en una población de pacientes.
- Se pueden utilizar otras realizaciones de la invención para identificar la falla del tratamiento con corticosteroides inhalados.

En otra realización de la invención, la información recopilada puede usarse para determinar la eficacia de la terapia o la falla de la terapia. La eficacia puede determinarse por la capacidad de un fármaco de mantener uno o varios biomarcadores en o por debajo de una lectura de línea base. La ineficacia o la falla de la terapia pueden determinarse mediante una medición de un biomarcador, que esté por encima de una lectura de línea base para un paciente en particular.

En una realización de la invención, la información recopilada se puede utilizar para determinar la técnica de inhalación adecuada. En esta realización, se puede(n) utilizar un biomarcador o biomarcadores para confirmar la deposición del fármaco en el pulmón o el efecto farmacodinámico.

En una realización, el óxido nítrico exhalado se utiliza como un biomarcador para predecir la respuesta y vigilar la adherencia y la eficacia a los corticosteroides inhalados. Esta información puede combinarse con otros datos recopilados por la invención.

Otras realizaciones utilizan los datos para generar datos para investigación y desarrollo farmacéutico y de tecnología médica, identificar pacientes para ensayos clínicos y comunicarse con pacientes y médicos con fines de mercadeo.

Los pacientes pueden utilizar implementaciones de la invención para ver la información sobre el estado y la progresión de su condición a lo largo del tiempo e ingresar información sobre sí mismos y encontrar terapias efectivas basadas en la población en la base de datos.

Bajo otra realización de la invención, un profesional médico capacitado puede trabajar en combinación con el software de vigilancia del sistema, para identificar tendencias e intervenir proactivamente antes de que los pacientes tengan problemas de salud o consuman recursos médicos costosos, como visitas a salas de emergencia.

La Figura 25 es un ejemplo del tipo de información que se recopila del paciente.

La Figura 26 ilustra una implementación ilustrativa de la invención que recopila datos [2601, 2602, 2603] de pacientes [2604, 2605, 2606] individuales en una aplicación [2607] móvil y envía los datos [2608] a una base [2609] de datos remota, donde pueden ser analizados y consultados por pagadores, proveedores, pacientes e industria [2610].

La Figura 27 ilustra ejemplos de diferentes tipos de datos recopilados para cada paciente, ya sea mediante recopilación manual o automática. Los datos [2701] biológicos se recopilan de un paciente [2711] individual en su domicilio, en el consultorio del médico o en la farmacia. Los biomarcadores, como la medición del óxido nítrico exhalado a partir de una prueba [2704] de aliento y la perióstina de la sangre [2705] y la función pulmonar, es decir, la espirometría [2706], se pueden recopilar desde un dispositivo conectado a un dispositivo controlado por ordenador (es decir, teléfono, ordenador, tableta, etc.) o el resultado de la prueba se puede ingresar manualmente. Otros biomarcadores sanguíneos adecuados incluyen los eosinófilos sanguíneos. Es posible recopilar biomarcadores adicionales. Los datos recopilados sobre el historial médico y la terapia [2702] prescrita pueden recopilarse en el hogar y/o en el consultorio del médico y son supervisados por el médico [2707]. Estos datos pueden ingresarse manualmente o extraerse automáticamente de un registro médico. Los datos ambientales y de síntomas [2703] se recopilan de forma automática y manual. Los datos [2708] ambientales pueden incluir el clima, la contaminación del aire y/o el índice de alérgenos. Los datos de ubicación pueden ser proporcionados por sensores dentro de los teléfonos inteligentes y superpuestos a datos ambientales. La materia particulada se puede sincronizar mediante un dispositivo con un sensor incorporado ubicado en el domicilio del paciente. Los datos de los síntomas [2709] se recopilan preguntando al paciente entre visitas sobre la frecuencia y la gravedad de sus síntomas y sobre el grado en que la afección está afectando su vida diaria. Toda esta información se envía a servidores remotos para su almacenamiento y análisis [2710].

La Figura 28 ilustra un sistema de vigilancia para enfermedades respiratorias crónicas. Los datos se recopilan y transmiten [2804] de los pacientes [2802] mediante diversos métodos como se describe en la invención. La información se almacena de forma remota [2803] y es vigilada por un profesional [2801] de la salud, como un servicio. El profesional de la salud es capaz de comunicarse [2805] con los pacientes por una variedad de razones relacionadas con su estado de salud.

La Figura 29 ilustra un sistema de monitoreo basado en software para enfermedades respiratorias crónicas. Datos recopilados y transmitidos de pacientes [2902], [2903] mediante diversos métodos como se describe en la invención. Los datos se almacenan y vigilan de forma remota [2905] y se activa [2906] un sistema de alerta cuando la información de los pacientes tiende a o supera un umbral predeterminado. Por ejemplo, cuando los niveles de óxido nítrico de un paciente aumentan entre 10-20% versus una medición anterior o superan los 25 o 50ppb. Los umbrales pueden basarse en pautas clínicas predeterminadas y/o en las características de un paciente (por ejemplo, edad, altura, peso, etc.). Los niveles de contaminación ambiental también pueden activar una alerta. Cuando se activa una alerta, se puede alertar al profesional médico y/o al cuidador [2901] y al paciente [2908] individual. El profesional de la salud y/o cuidador es capaz de comunicarse [2907] con los pacientes por una variedad de razones relacionadas con su estado de salud.

Los aspectos de las técnicas y sistemas relacionados con la medición de la concentración de un analito en una muestra de fluido y/o la realización de una calibración en los dispositivos como se describe en este documento, se pueden implementar como un producto de programa de ordenador para su uso con un sistema de ordenador o un dispositivo electrónico controlado por ordenador, utilizando, por ejemplo, un procesador / microprocesador.

5 Estas implementaciones pueden incluir una serie de instrucciones para ordenador, o lógicas, fijadas en un medio tangible / no transitorio, como un medio legible por ordenador (por ejemplo, un disquete, CD ROM, ROM, memoria instantánea u otra memoria o disco fijo) o transmisibles a un sistema de ordenador o un dispositivo, a través de un módem u otro dispositivo de interfaz, como un adaptador de comunicaciones conectado a una red a través de un medio.

10 El medio puede ser un medio tangible (por ejemplo, líneas de comunicaciones ópticas o analógicas) o un medio implementado con técnicas inalámbricas (por ejemplo, WiFi, celular, microondas, infrarrojos u otras técnicas de transmisión). La serie de instrucciones de ordenador incorpora al menos parte de la funcionalidad descrita en el presente documento respecto al sistema. Los expertos en la técnica deberían apreciar que dichas instrucciones de ordenador pueden escribirse en varios lenguajes de programación, para su uso con muchas arquitecturas de ordenador o sistemas operativos.

15 Dichas instrucciones pueden almacenarse en cualquier dispositivo de memoria tangible, tal como semiconductor, magnético, óptico u otro dispositivo de memoria, y pueden transmitirse utilizando cualquier tecnología de comunicaciones, tal como tecnologías de transmisión óptica, infrarrojas, de microondas u otras.

20 Se espera que dicho producto de programa de ordenador pueda distribuirse como un medio retirable, con documentación impresa o electrónica adjunta (por ejemplo, software envuelto en plástico), precargado con un sistema de ordenador (por ejemplo, en una ROM del sistema o un disco fijo), o distribuido desde un servidor o un tablero de boletín electrónico a través de la red (por ejemplo, Internet o World Wide Web). Por supuesto, algunas realizaciones de la invención pueden implementarse como una combinación de software (por ejemplo, un producto de programa de ordenador) y hardware. Otras realizaciones de la invención se implementan completamente en hardware o completamente en software (por ejemplo, un producto de programa de ordenador).

30 Como será evidente para una persona con conocimientos ordinarios en la técnica a partir de una lectura de esta divulgación, la presente divulgación puede incorporarse en formas distintas a las específicamente divulgadas anteriormente. Las realizaciones particulares descritas anteriormente deben considerarse, por tanto, como ilustrativas y no restrictivas. Los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar, usando no más que experimentación de rutina, numerosos equivalentes a las realizaciones específicas descritas en este documento.

REIVINDICACIONES

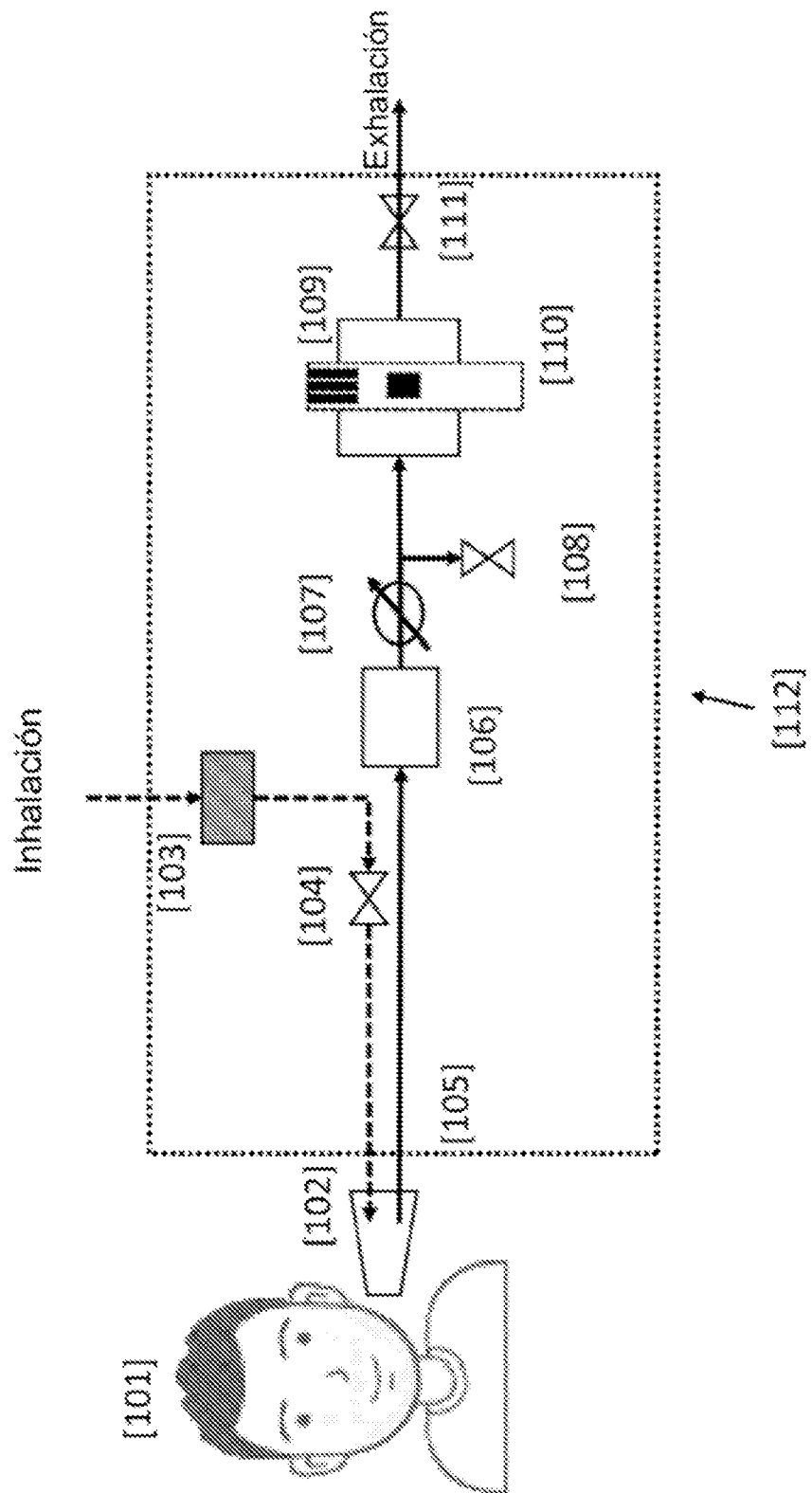
1. Un sistema para determinar la concentración de al menos un analito en una muestra de fluido, comprendiendo el sistema:
5 una cámara de conversión adaptada para alterar el estado químico del al menos un analito en la muestra de fluido, para producir un analito químicamente alterado;
y una tira de prueba que comprende:
un sustrato base;
un primer par de electrodos dispuesto sobre el sustrato;
una química de detección activa en comunicación eléctrica con el primer par de electrodos, en donde la química
10 de detección es una forma de anillo de café que hace puente con el primer par de electrodos,
en donde la química de detección responde al analito químicamente alterado, y en donde la química de detección forma un enlace químico irreversible con el analito químicamente alterado.
2. El sistema de la reivindicación 1 comprendiendo además un segundo par de electrodos dispuesto sobre el sustrato y una segunda química de detección en comunicación eléctrica con el segundo par de electrodos.
- 15 3. El sistema de la reivindicación 2 en donde una o más de las químicas de detección activas o la segunda química de detección contienen uno o más de grupos carbonilo, nanoestructuras, tintes orgánicos funcionales, macrociclos heterocíclicos, óxidos metálicos o metales de transición.
4. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, comprendiendo además al menos un sensor para determinar uno o más de humedad, temperatura o presión.
- 20 5. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, comprendiendo además un deshumidificador adaptado para ajustar la humedad en la muestra; opcionalmente
en donde el deshumidificador comprende tubo de nafion; y/o
en donde el deshumidificador comprende un desecante; además
opcionalmente en donde el desecante comprende un gel de sílice; y/o
25 en donde el desecante comprende además un oxidante.
6. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además un filtro adaptado para retirar un gas de la muestra, del que se determina que interfiere con el sensor; opcionalmente en donde el filtro comprende un tubo de nafion.
7. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde la cámara de conversión es retirable.
- 30 8. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en donde la cámara de conversión comprende permanganato de potasio; opcionalmente
en donde el permanganato de potasio está suspendido sobre un sustrato; además
opcionalmente en donde el permanganato de potasio está suspendido sobre un gel de sílice;
y/o
35 en donde la cámara de conversión comprende permanganato de sodio;
opcionalmente en donde el permanganato de sodio está suspendido sobre un sustrato.
9. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en el que la cámara de conversión comprende una o más de una fuente UV, una fuente de infrarrojo, una fuente de radiofrecuencia o una fuente de descarga de corona.
- 40 10. Un método para determinar la concentración de un analito en una muestra de fluido, comprendiendo dicho método los pasos de:
proporcionar un sistema para determinar la concentración del analito en una muestra de fluido, comprendiendo el sistema:
45 una cámara de conversión adaptada para alterar el estado químico del analito en la muestra de fluido para producir un analito químicamente alterado; y
una tira de prueba que comprende:
un sustrato base;
50 un primer par de electrodos dispuesto sobre el sustrato;
una química de detección activa en comunicación eléctrica con el primer par de electrodos,
en donde la química de detección es una forma de anillo de café que hace puente con el primer par de electrodos,

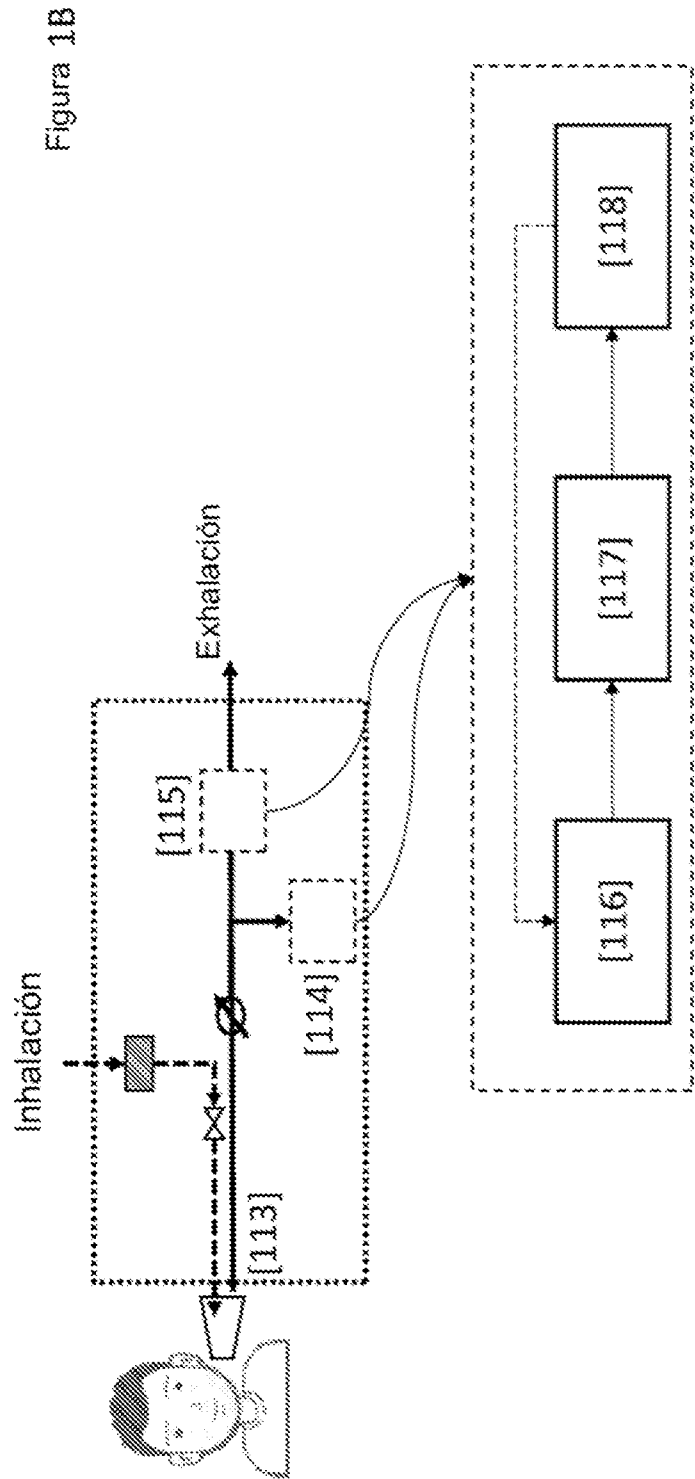
en donde la química de detección responde al analito químicamente alterado, y en donde la química de detección forma un enlace químico irreversible con el analito químicamente alterado; y medir al menos uno de un voltaje a través del primer par de electrodos, una resistencia a través del primer par de electrodos y un flujo de corriente a través del primer par de electrodos.

- 5 11. El método de la reivindicación 10, en donde el sistema comprende además una cámara de tira de prueba para alojar la tira de prueba en comunicación mediante fluido con la cámara de conversión, y donde la muestra de fluido se recircula entre la cámara de conversión y la cámara de tira de prueba.
- 10 12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, en donde el sistema comprende además un segundo par de electrodos dispuesto sobre el sustrato y una segunda química de detección en comunicación eléctrica con el segundo par de electrodos.
13. El método de la reivindicación 12, en donde una o más de las químicas de detección activas o la segunda química de detección contienen uno o más de grupos carbonilo, nanoestructuras, tintes orgánicos funcionales, macrociclos heterocíclicos, óxidos metálicos o metales de transición.
14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 10-13, comprendiendo además los pasos de:
 - 15 saturación de la química de detección con el analito químicamente alterado, después de una exposición individual al analito, o saturación de la química de detección con el analito químicamente alterado, después de múltiples exposiciones al analito.
 - 20 15. El método de la reivindicación 14, en donde el analito químicamente alterado satura la química de detección después de 365 exposiciones al analito, o en donde el analito químicamente alterado satura la química de detección después de 52 exposiciones al analito, o en donde el analito químicamente alterado satura la química de detección después de 12 exposiciones al analito.
 - 25 16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 10-15, donde el enlace químico irreversible es un enlace de coordinación, un enlace covalente, un enlace de hidrógeno, un enlace iónico o un enlace polar.

Figura 1A

[100]





Configuración 1	Bomba/Ventilador/Soplador	Cámara de Conversión	Sensor o cámara de sensor
Configuración 2	Bomba/Ventilador/Soplador	Sensor o cámara de sensor	Cámara de Conversión
Configuración 3	Cámara de Conversión	Sensor o cámara de sensor	Bomba/Ventilador/Soplador
Configuración 4	Cámara de Conversión	Bomba/Ventilador/Soplador	Sensor o cámara de sensor
Configuración 5	Sensor o cámara de sensor	Cámara de Conversión	Bomba/Ventilador/Soplador
Configuración 6	Sensor o cámara de sensor	Bomba/Ventilador/Soplador	Cámara de Conversión

Figura 2

[200]

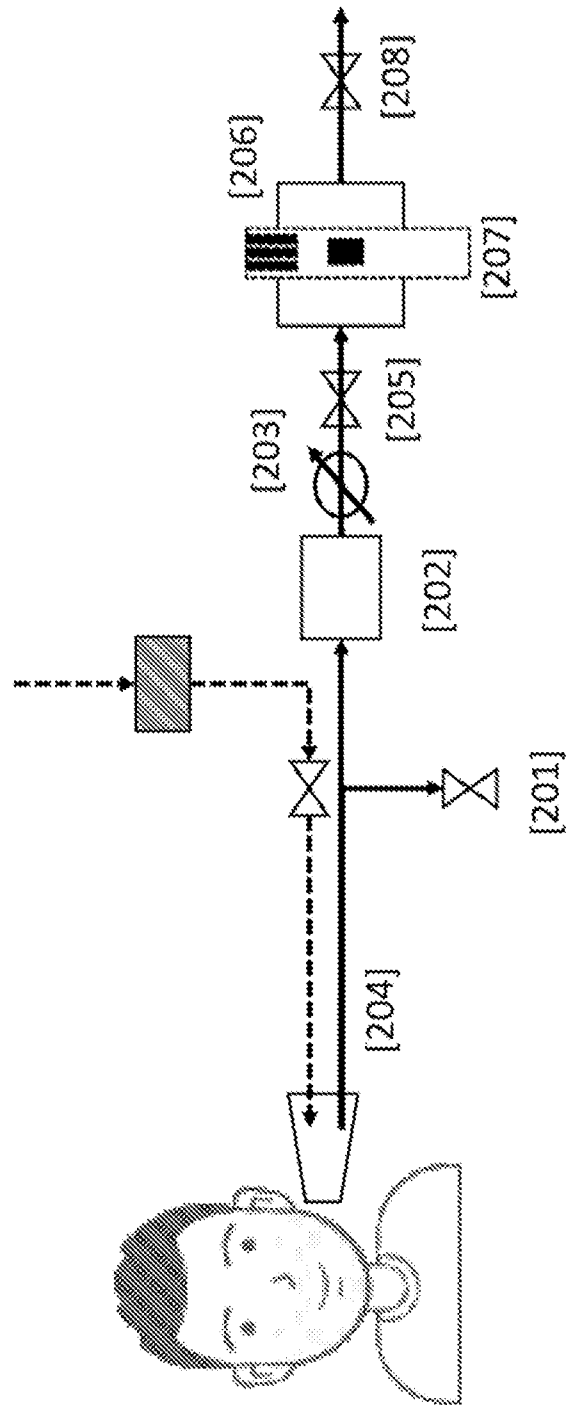
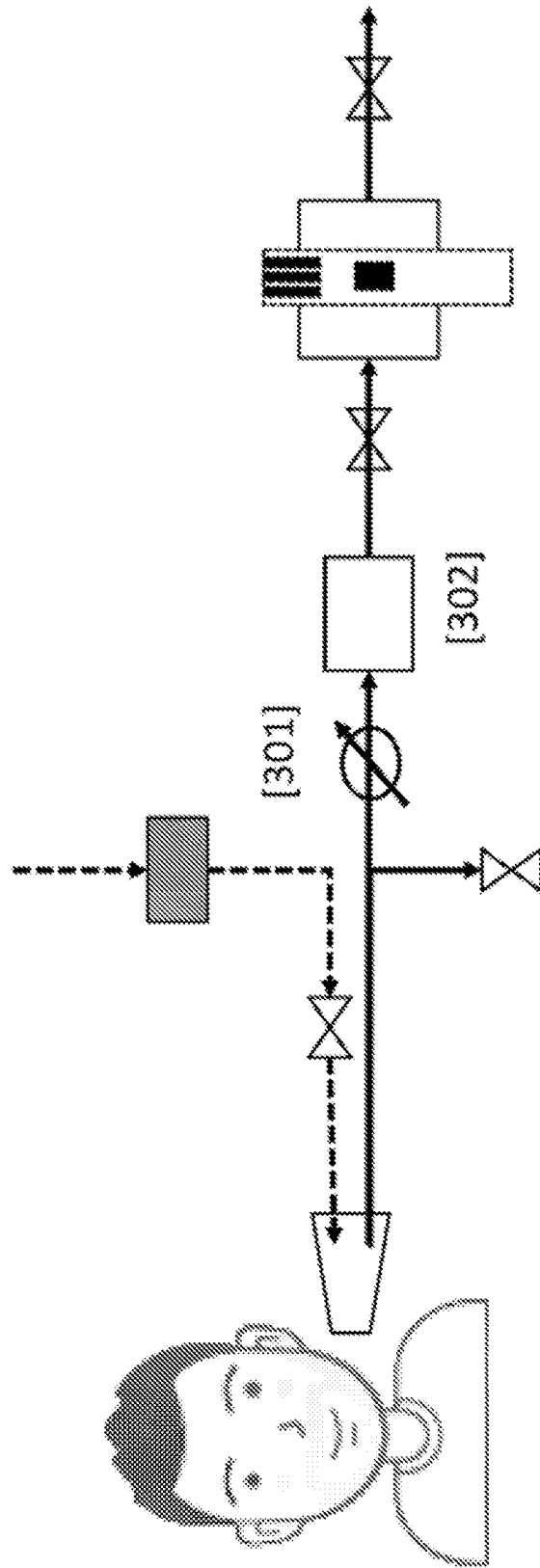


Figure 3



[300]

Figura 4

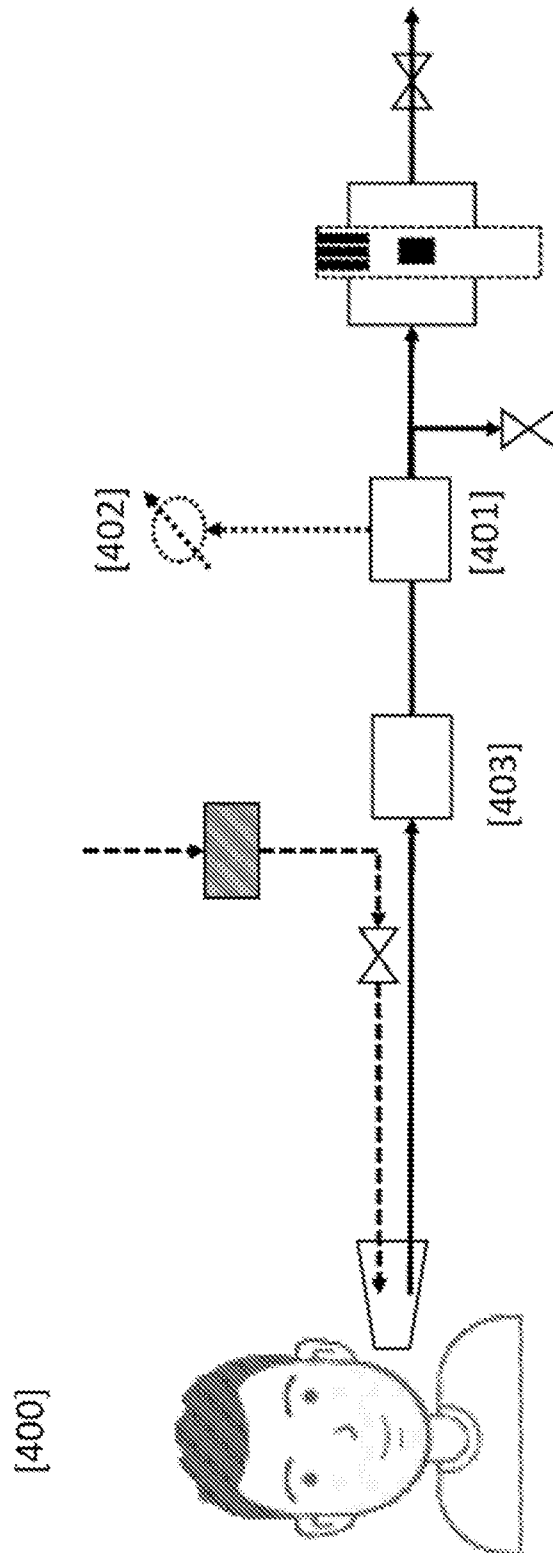


Figure 5

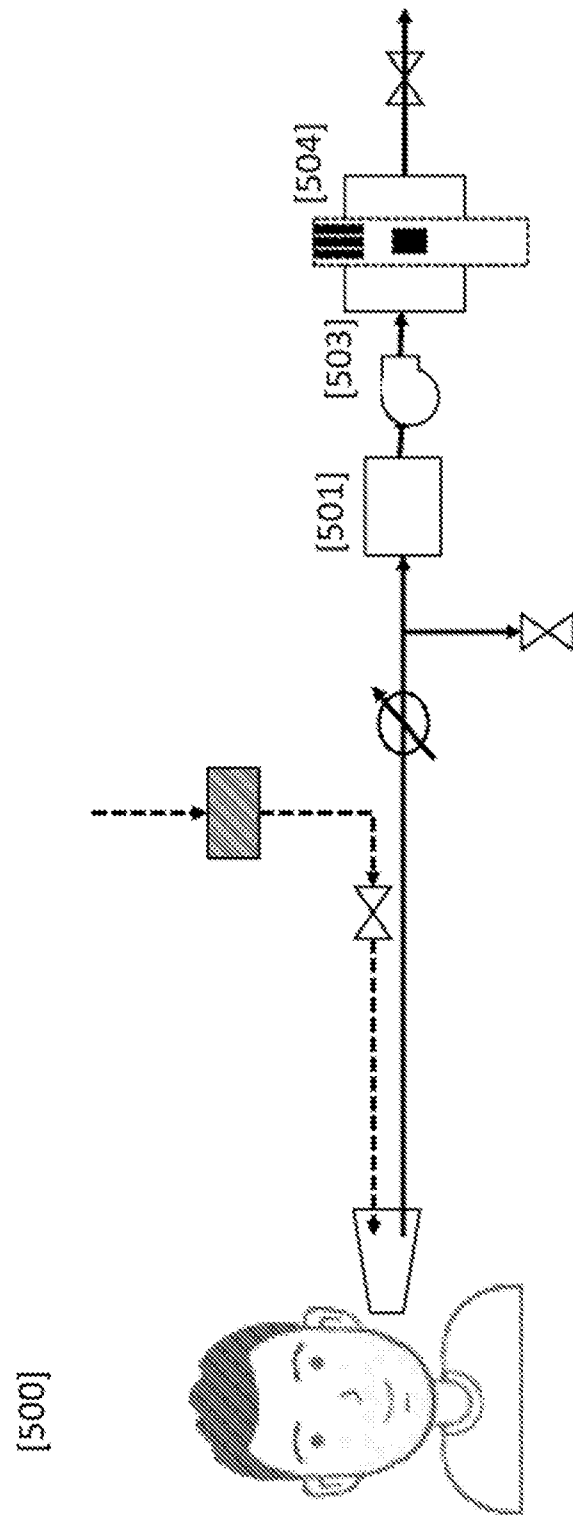


Figura 6A

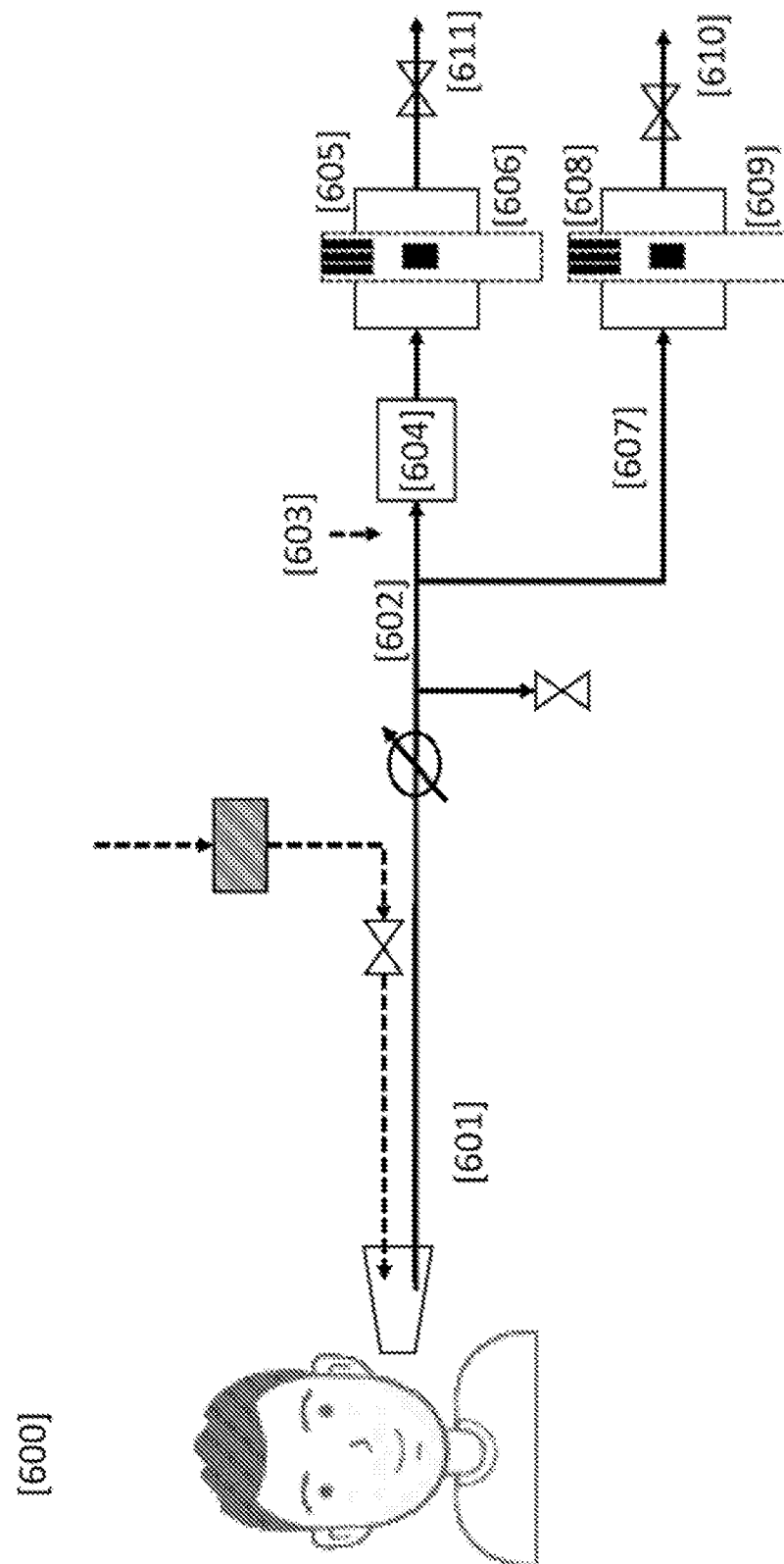
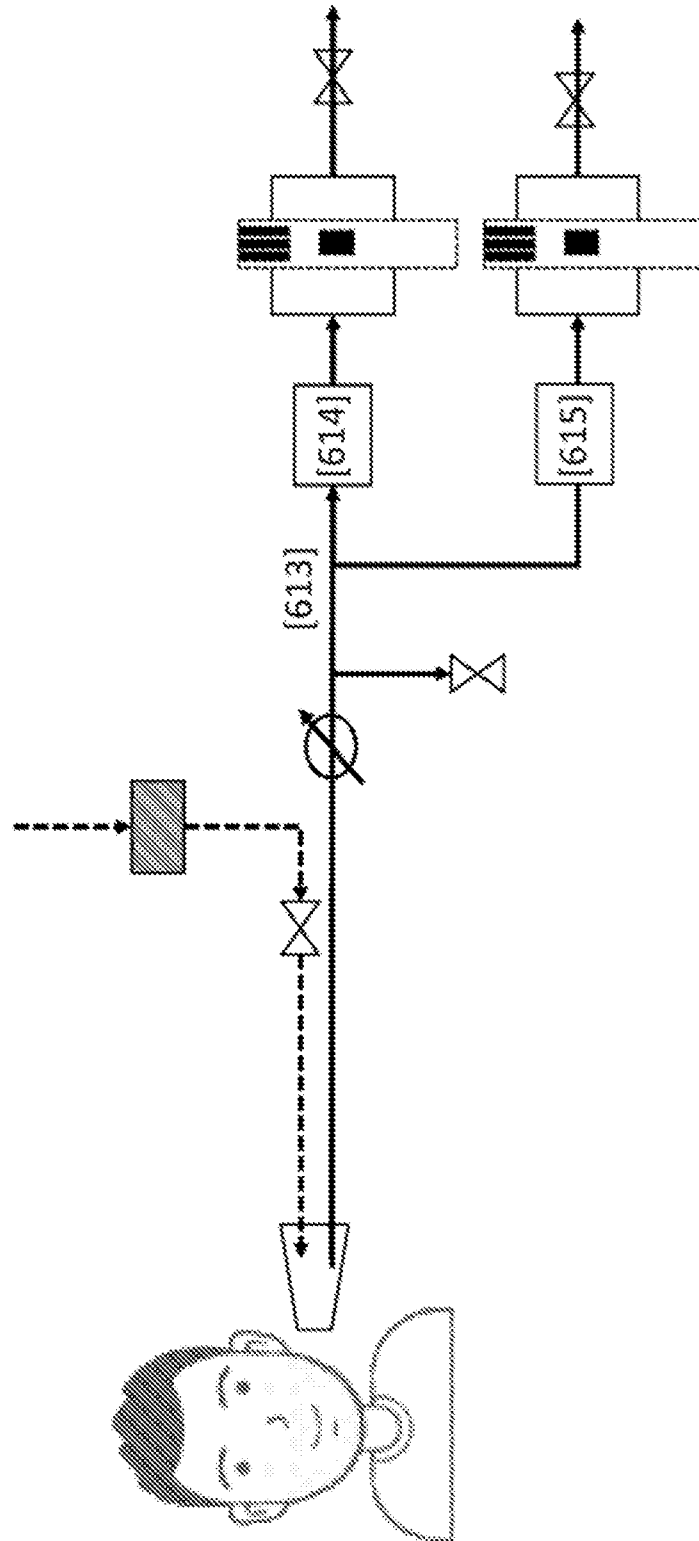
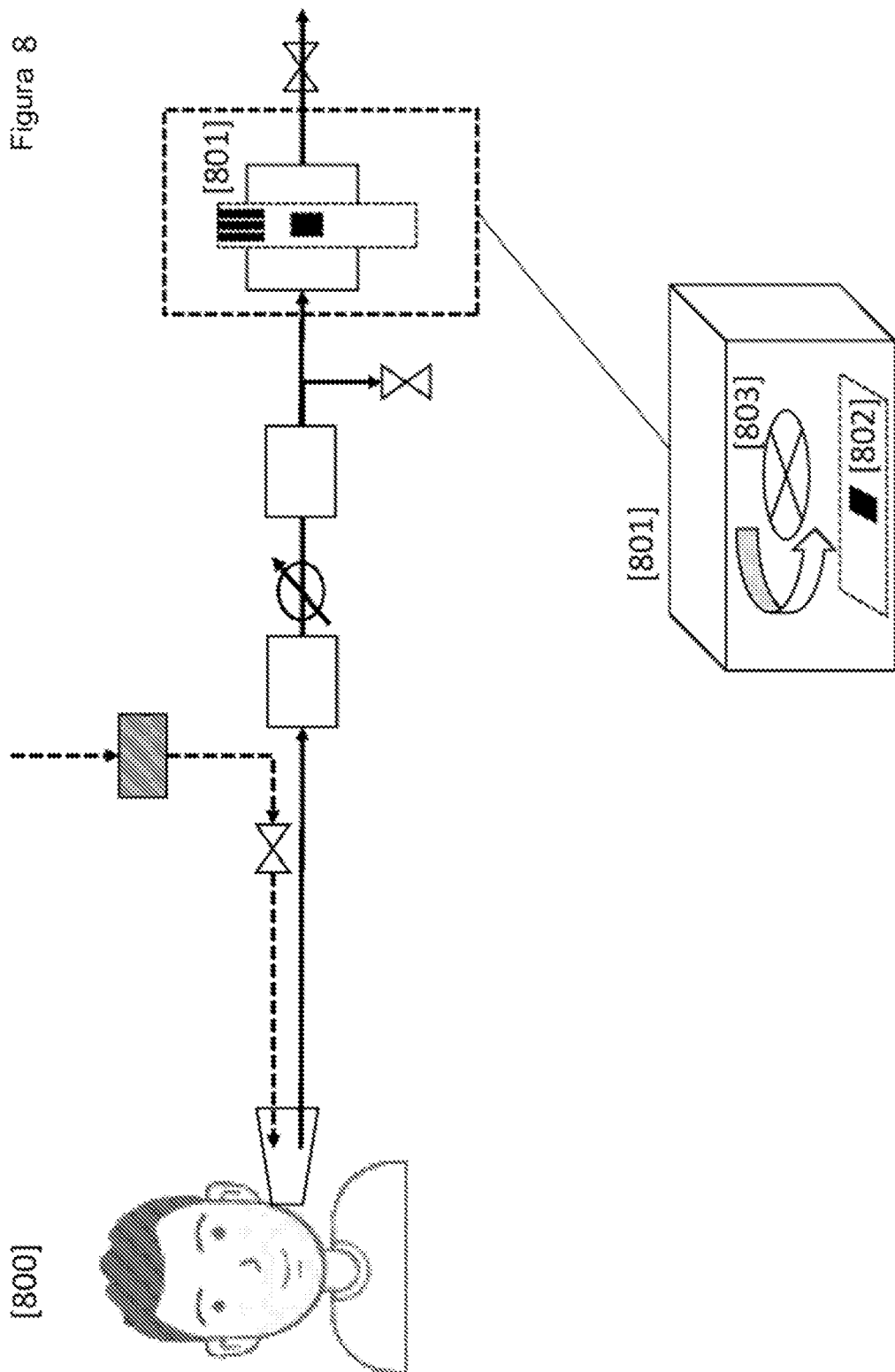
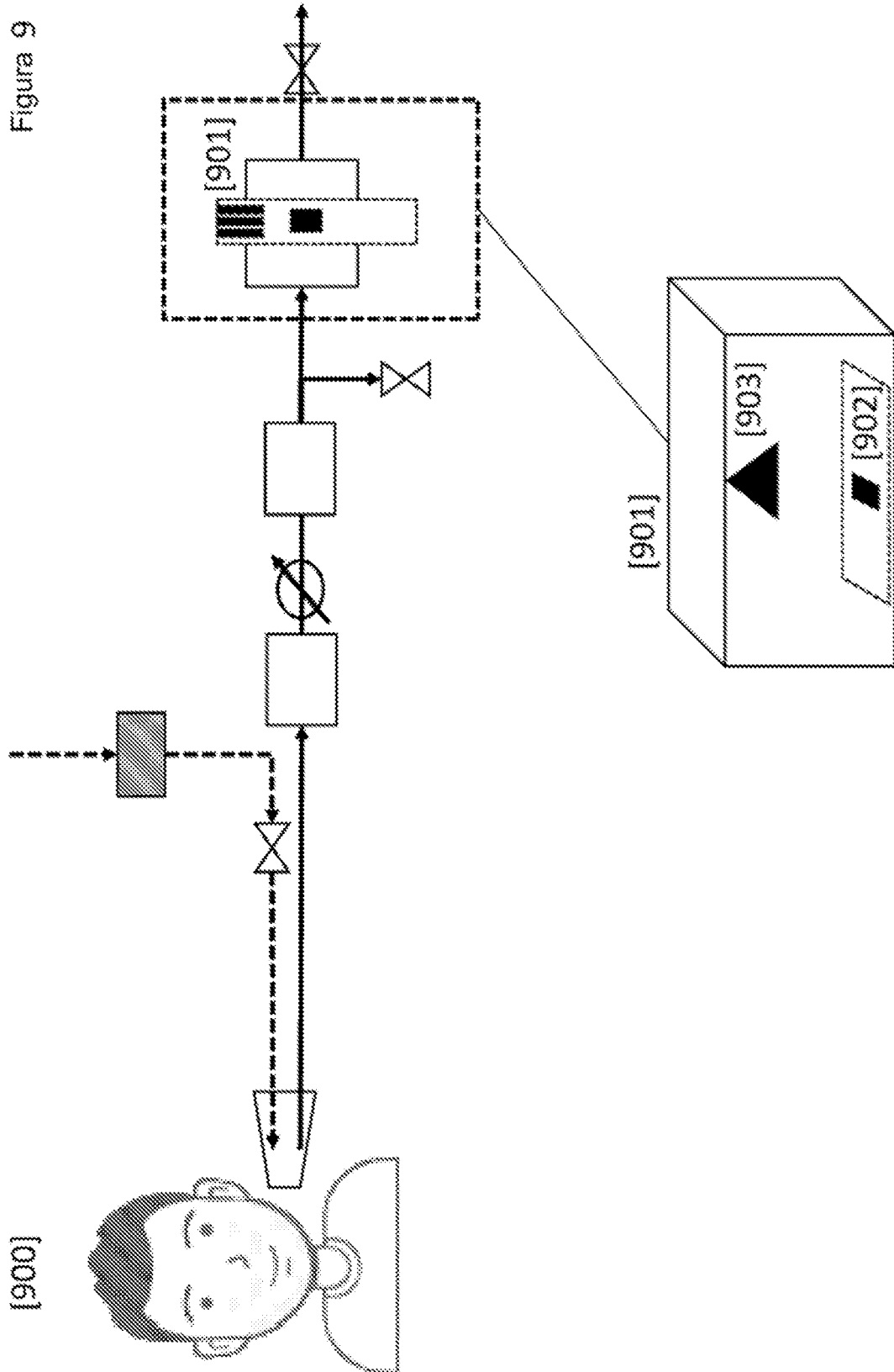


Figura 6B

[612]







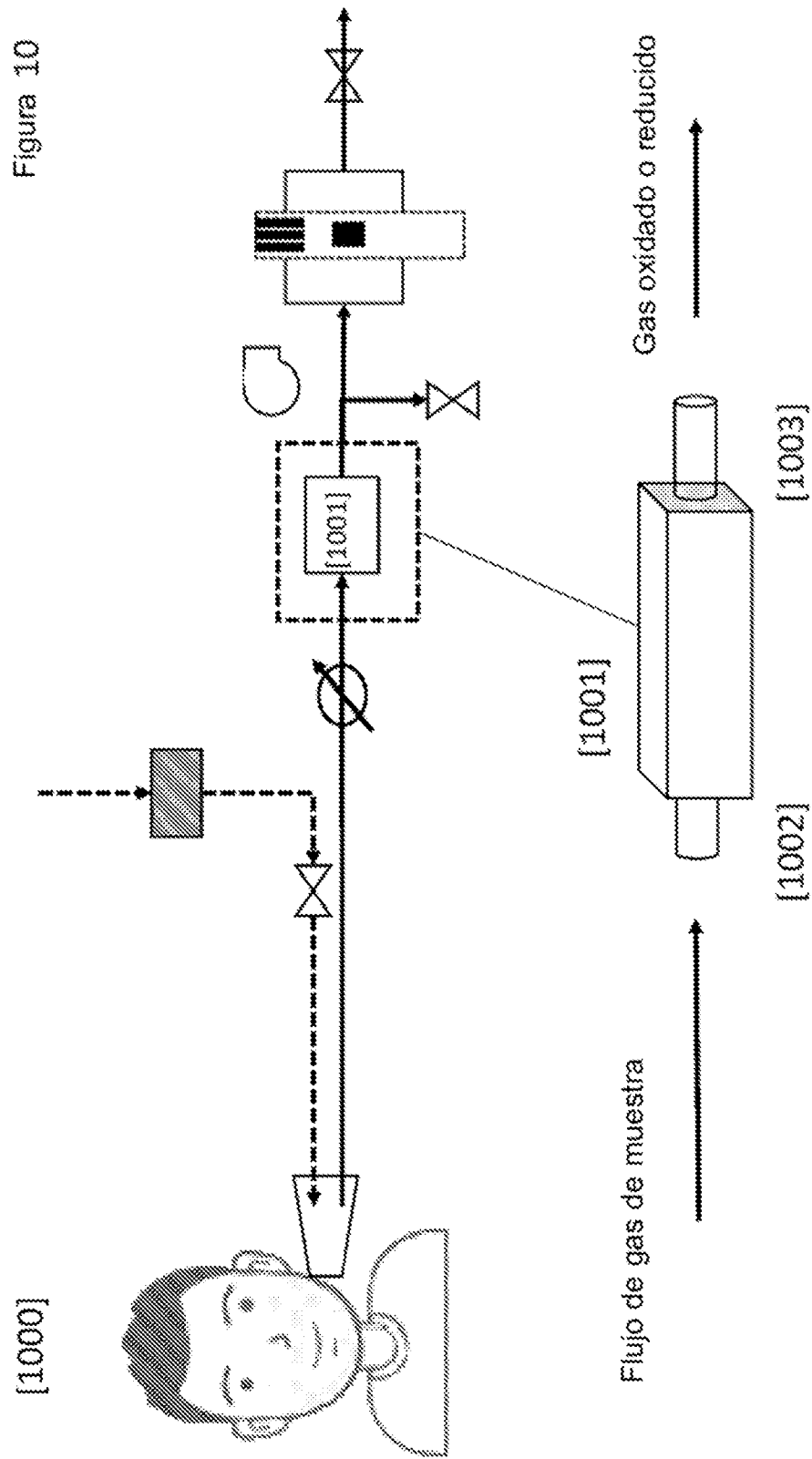


Figura 11

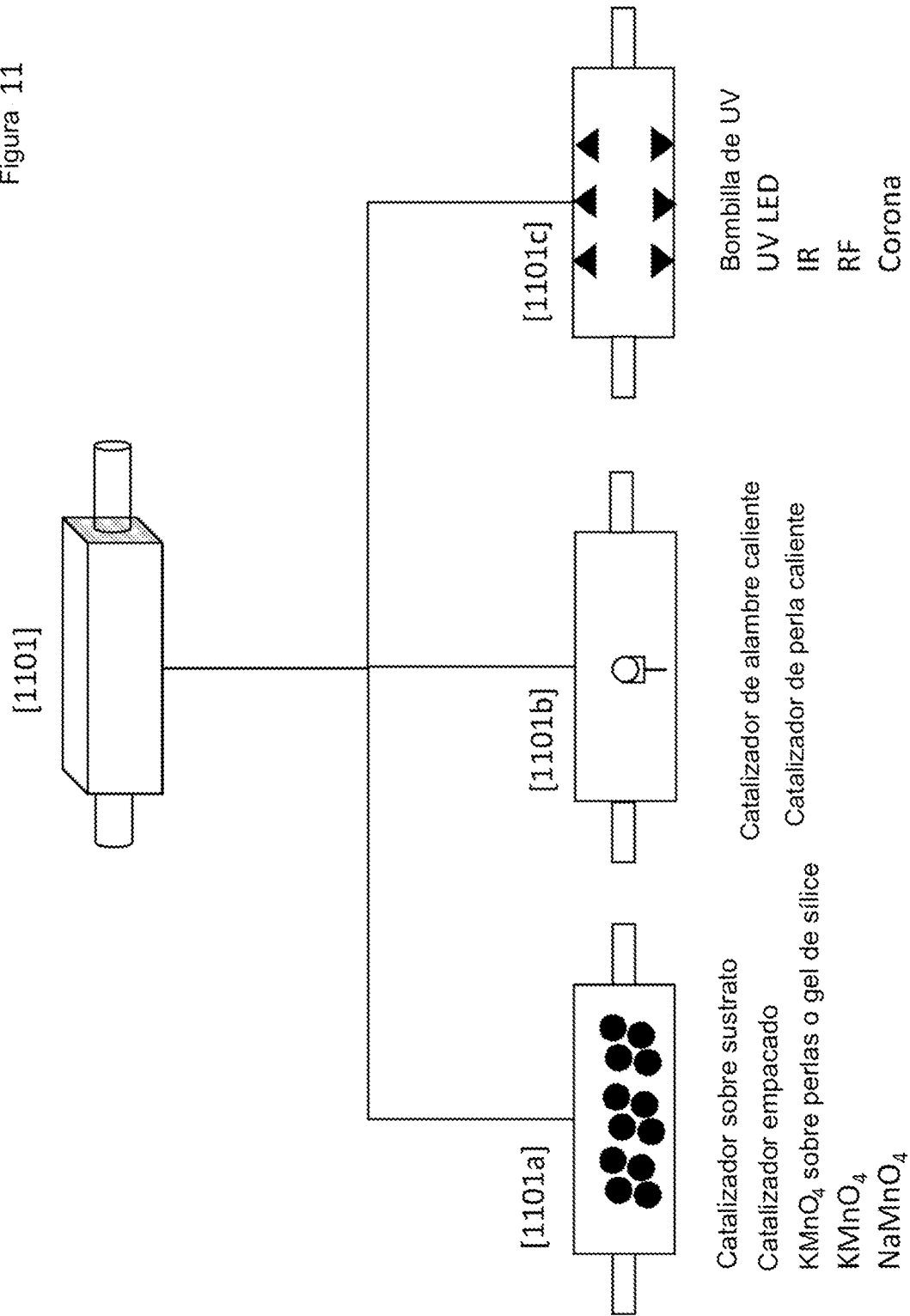


Figura 12

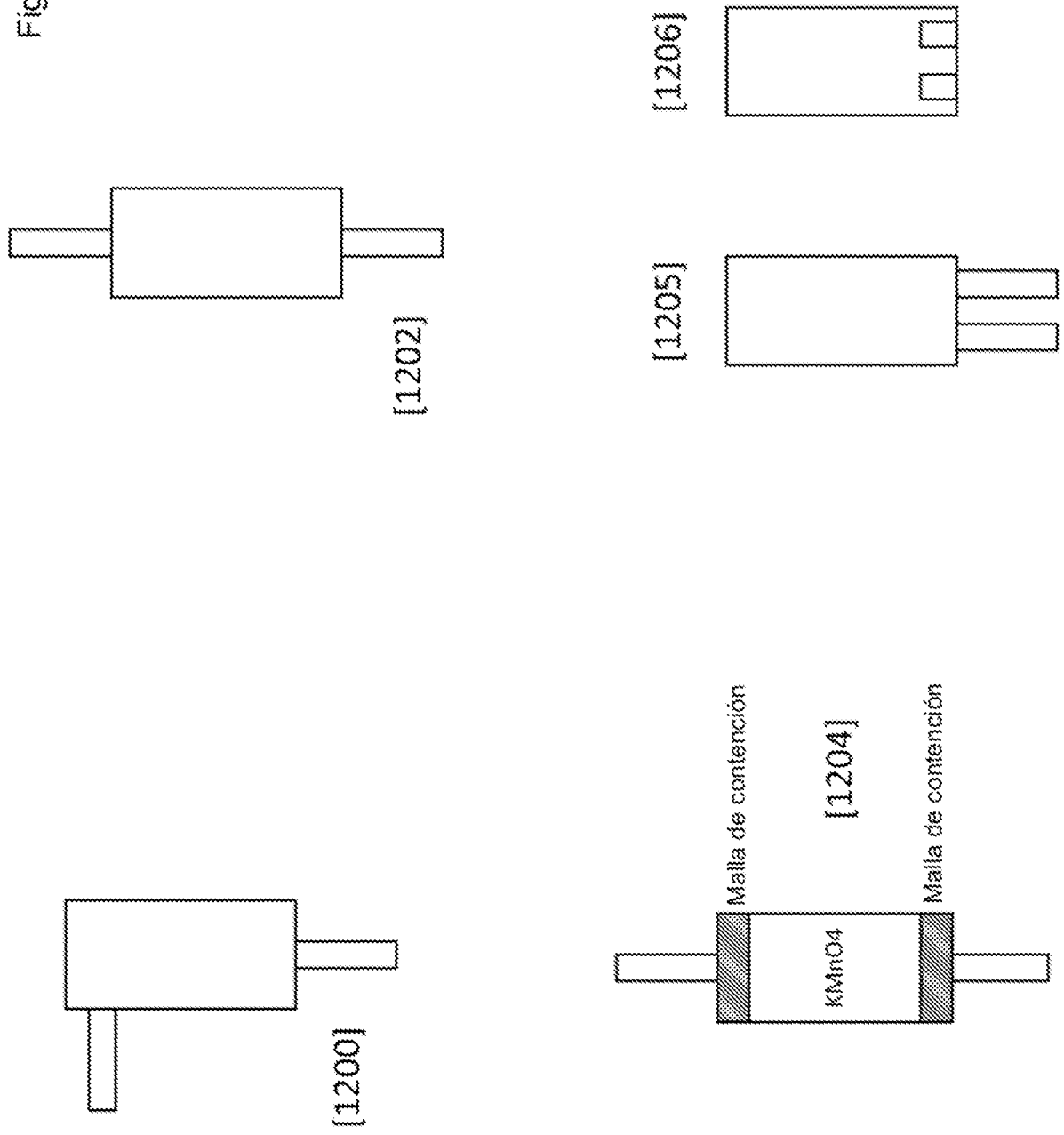
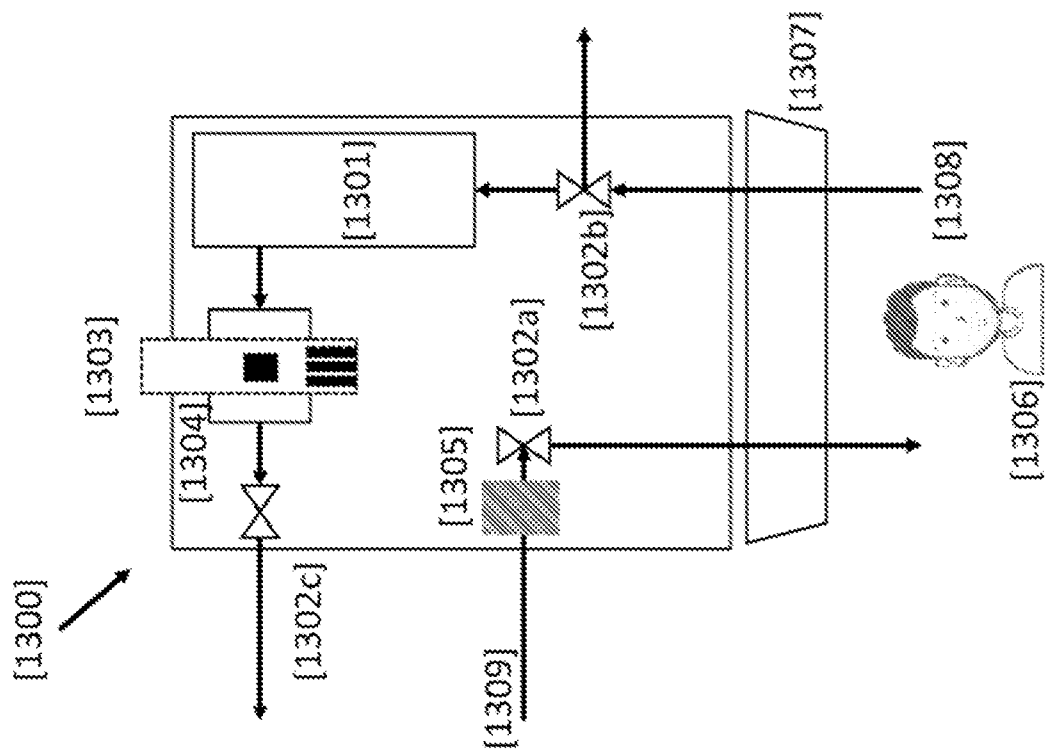


Figura 13



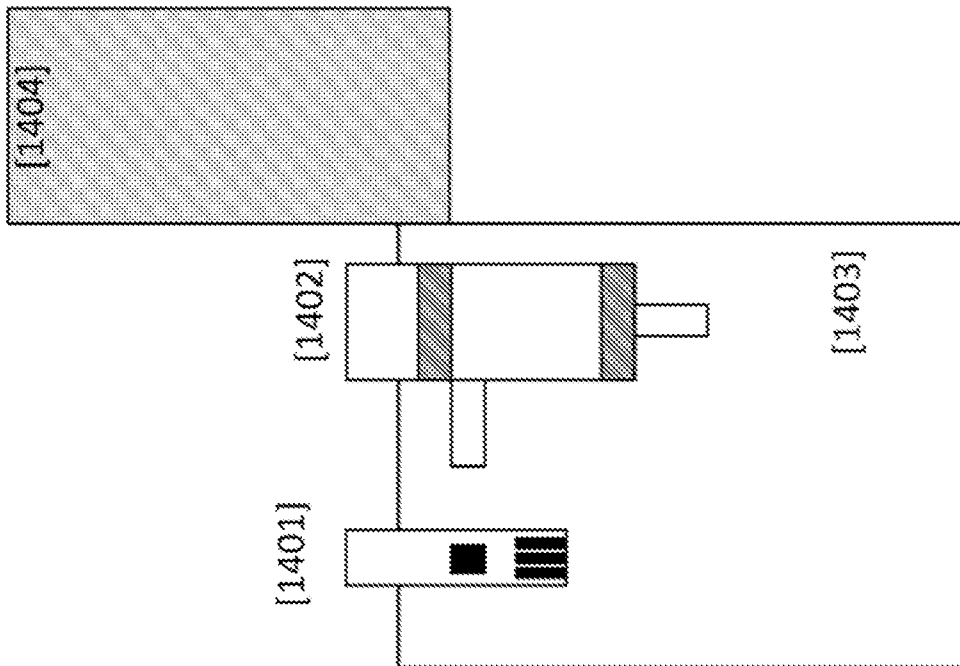


Figura 14A

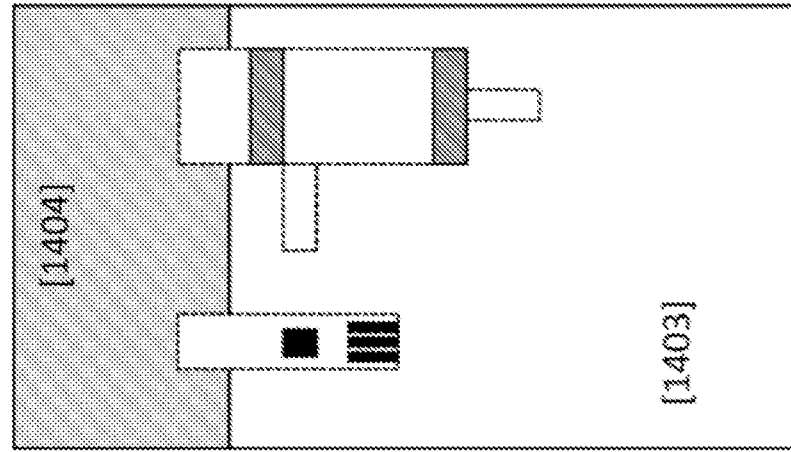


Figura 14B

Figura 15B

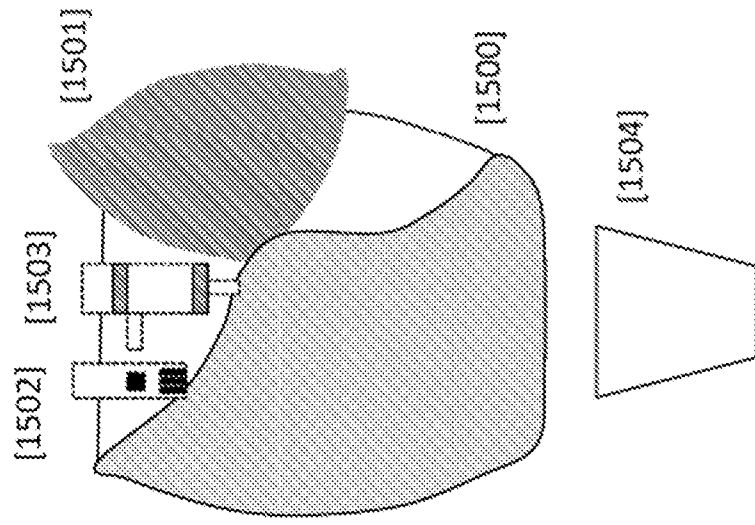


Figura 15A

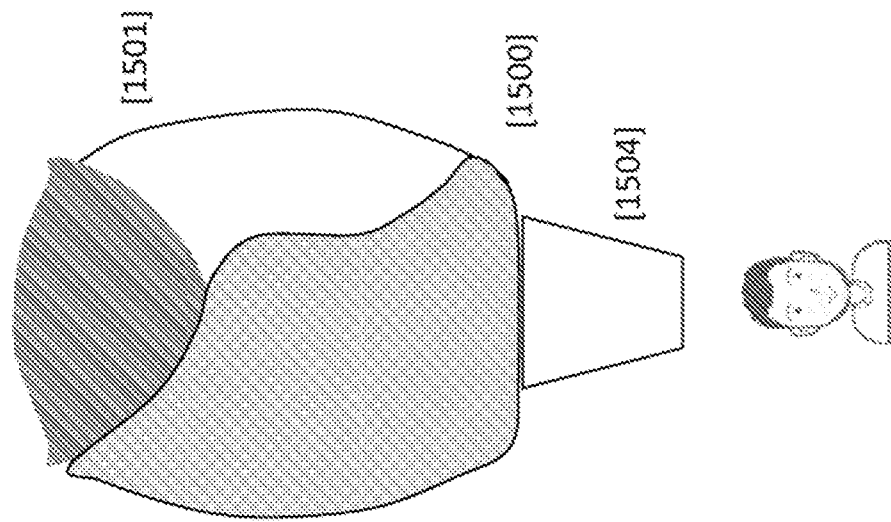


Figura 16

Ejemplos de Técnicas de Recubrimiento para Química de Tira de Prueba & Capa

	Aditivos de Química Detección	
Recubrimiento con cuchillo de aire		
Recubrimiento de cortina		
Recubrimiento de inmersión		
Cuchilla de doctor		
Vertido de gota		
Electropintura		
Deposición electroforética		
Electroatomización		
Flexografía		
Huecograbado		
Enrollado caliente		
Rodillo y tinta		
Chorro de tinta		
Cuchilla y rodillo (vertido en cinta)		
Laminación		
Recubrimiento de barra de Meyers		
Offset		
Impresión con paleta		
Ajuste de presión		
Recubrimiento con rodillo		
Malla rotativa		
Malla		
Rendija-troquel		
Recubrimiento con giro		
Recubrimiento por atomización		

Aditivos de Química Detección

Salas de alquiltrimetilamonio	Polióxietilmonilfeniléter
Tensioactivos aniónicos	Polisacáridos
Tensioactivos catiónicos	Poliuretanos
Celulósicos	Polivinilbutiral
Acillas	Proteínas
Etilenglicol	Sílica
Fluorotensioactivos	Siliconas
Glicerol	Dodecilsulfato de sodio
Tensioactivos no iónicos	Ácido estéarico
Solventes orgánicos	Agua
Ácido poliacrílico	Tensioactivos zwitteriónicos

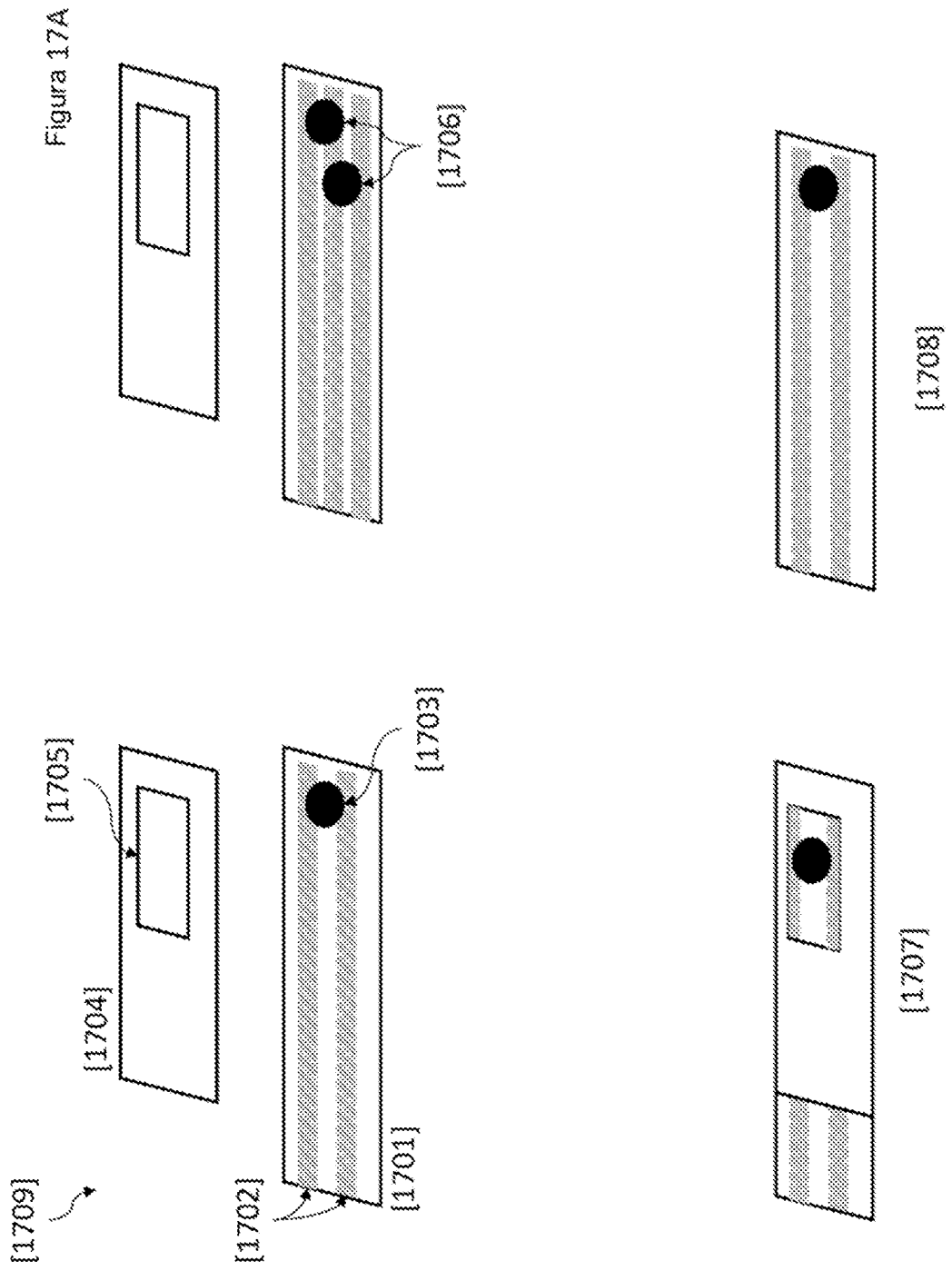


Figure 178

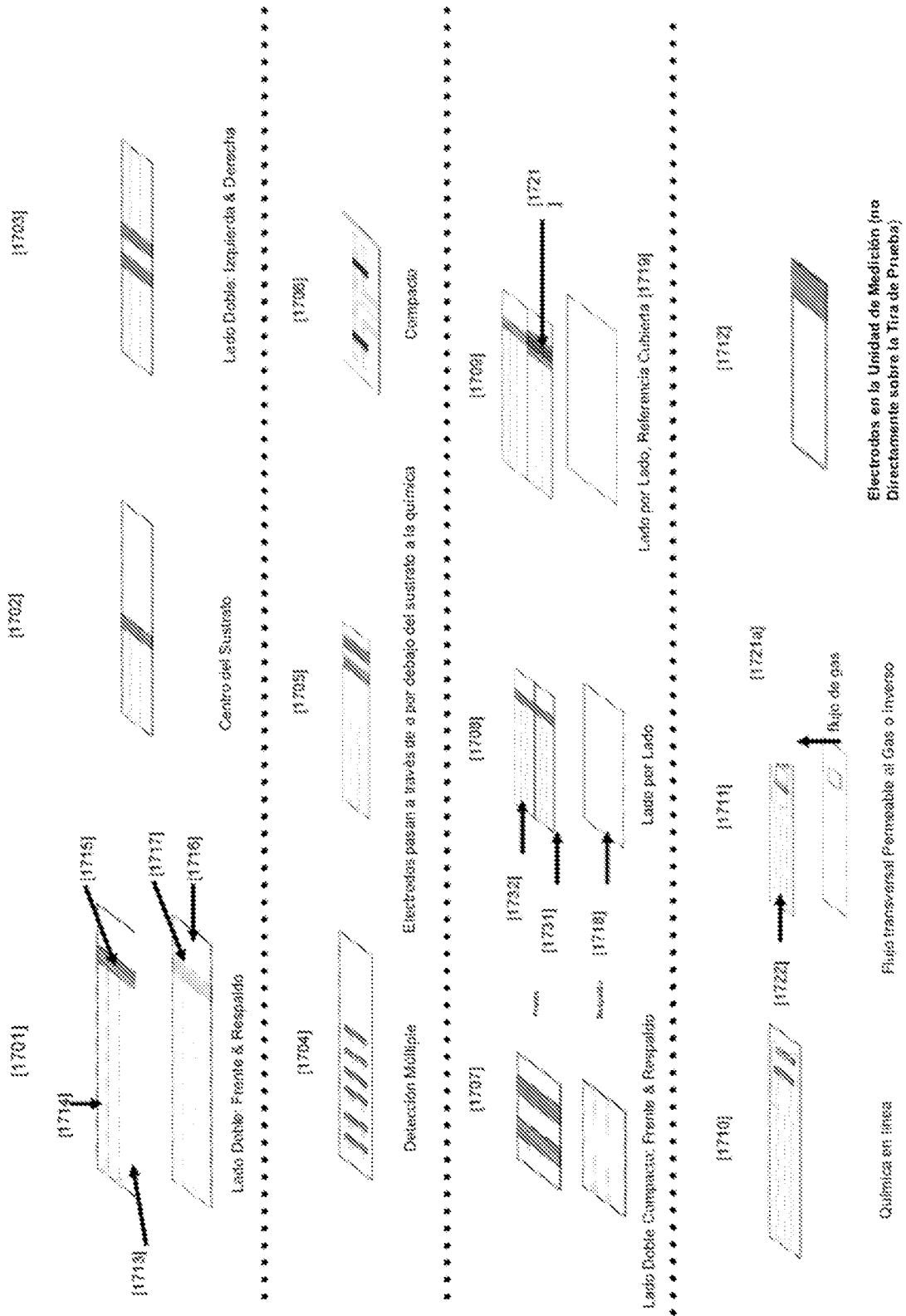


Figura 17C

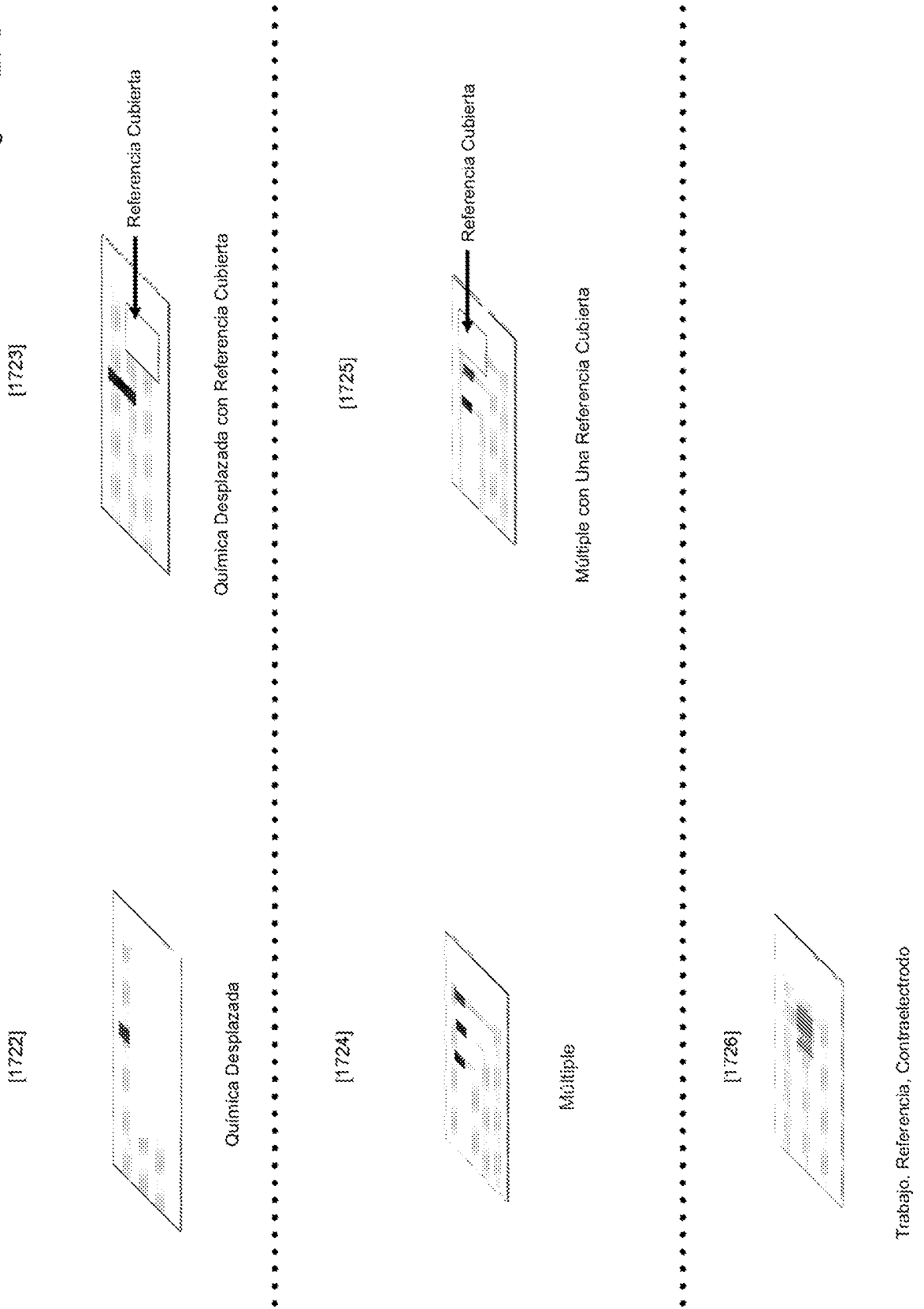
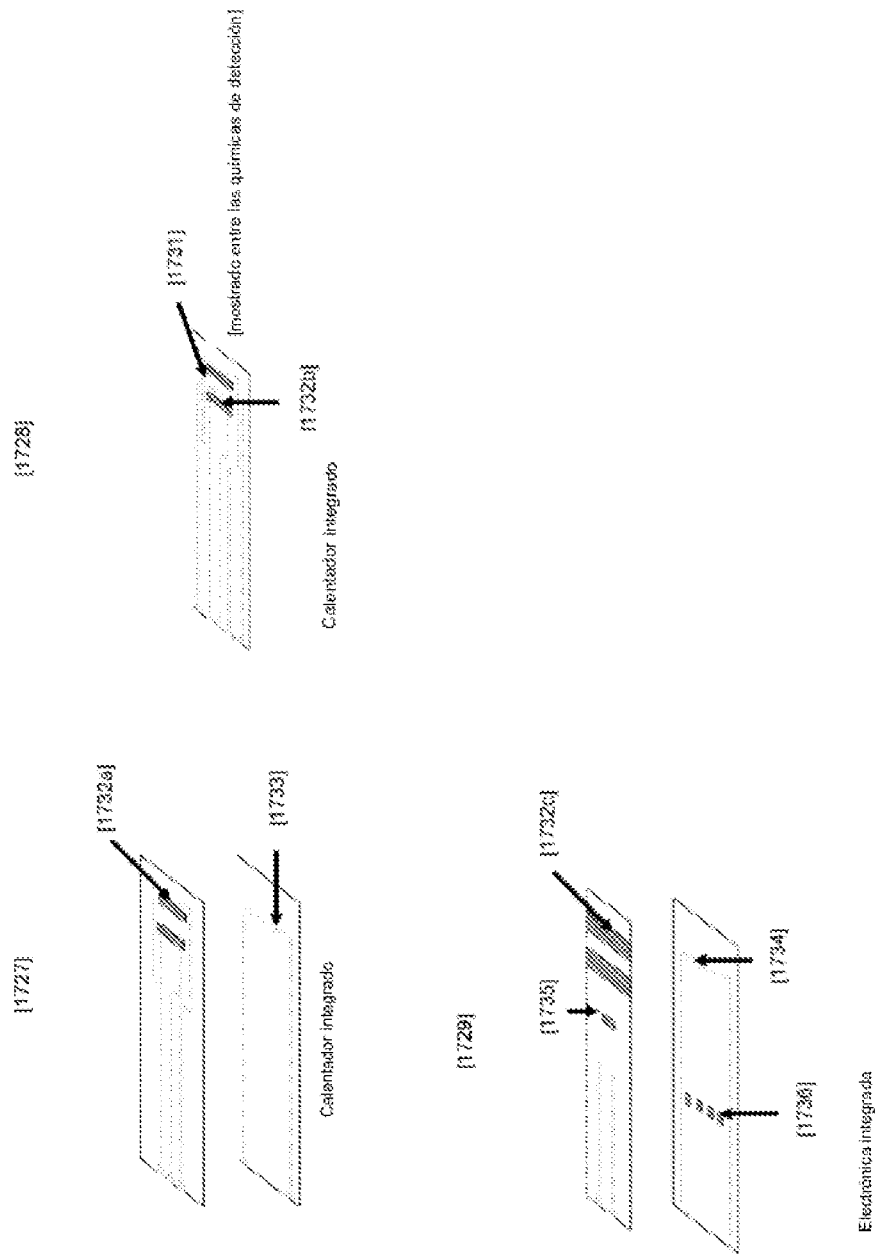


Figura 17D



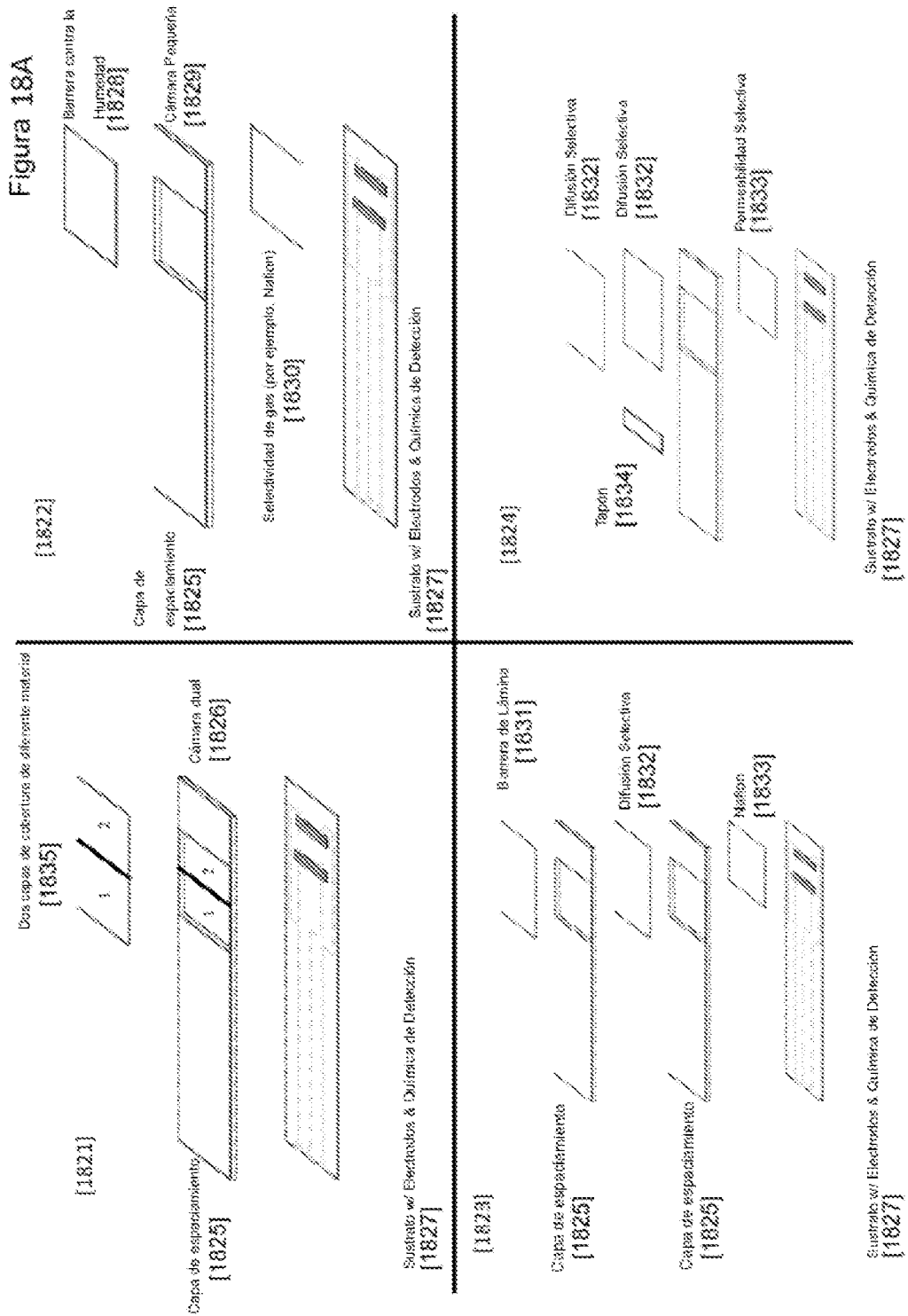


Figure 18B

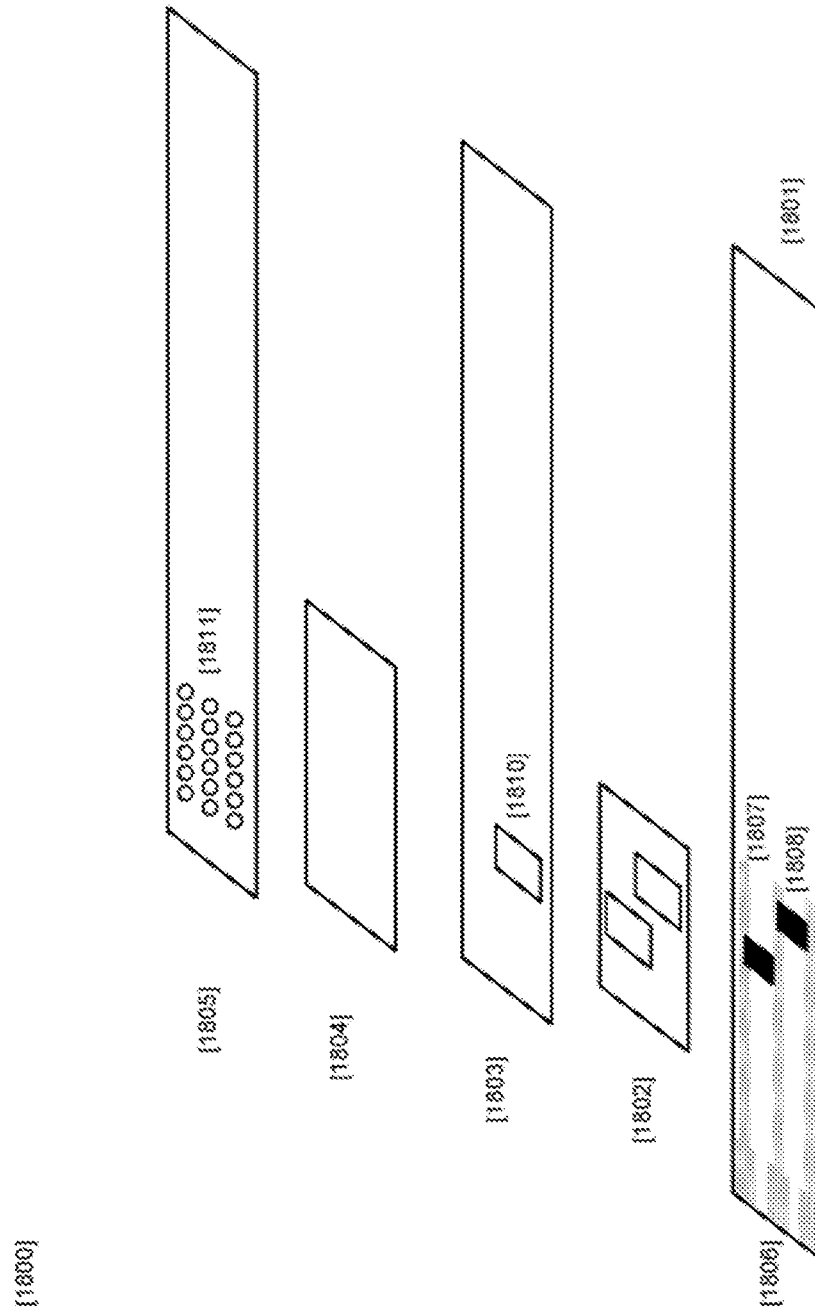


Figura 18C

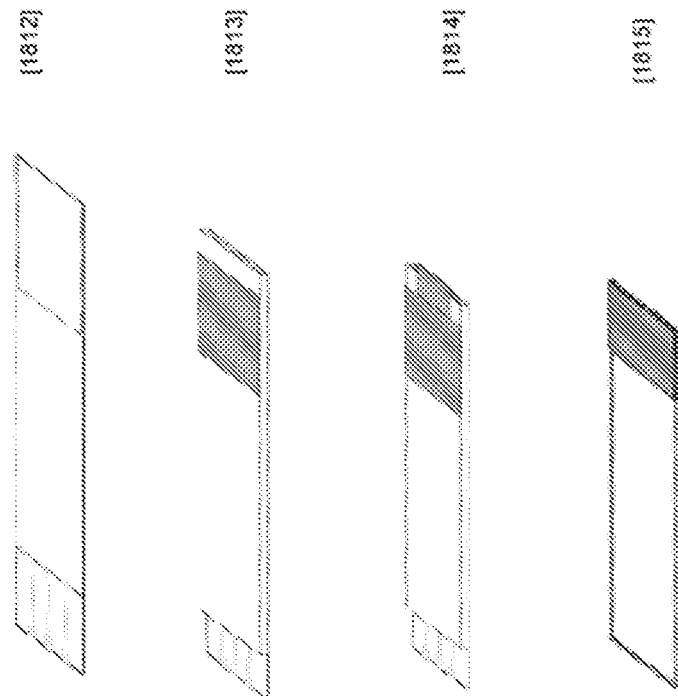


Figura 19

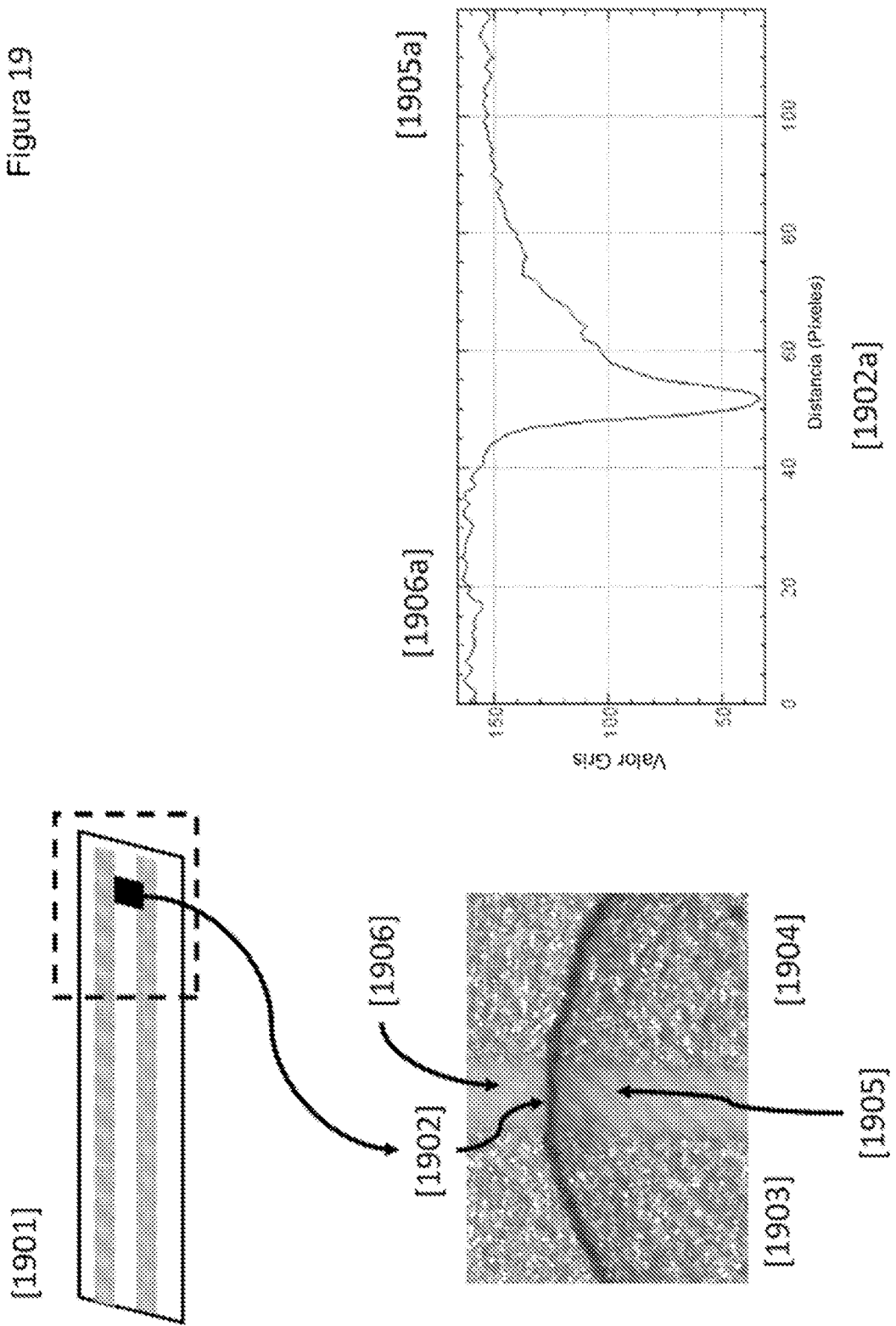


Figura 20A

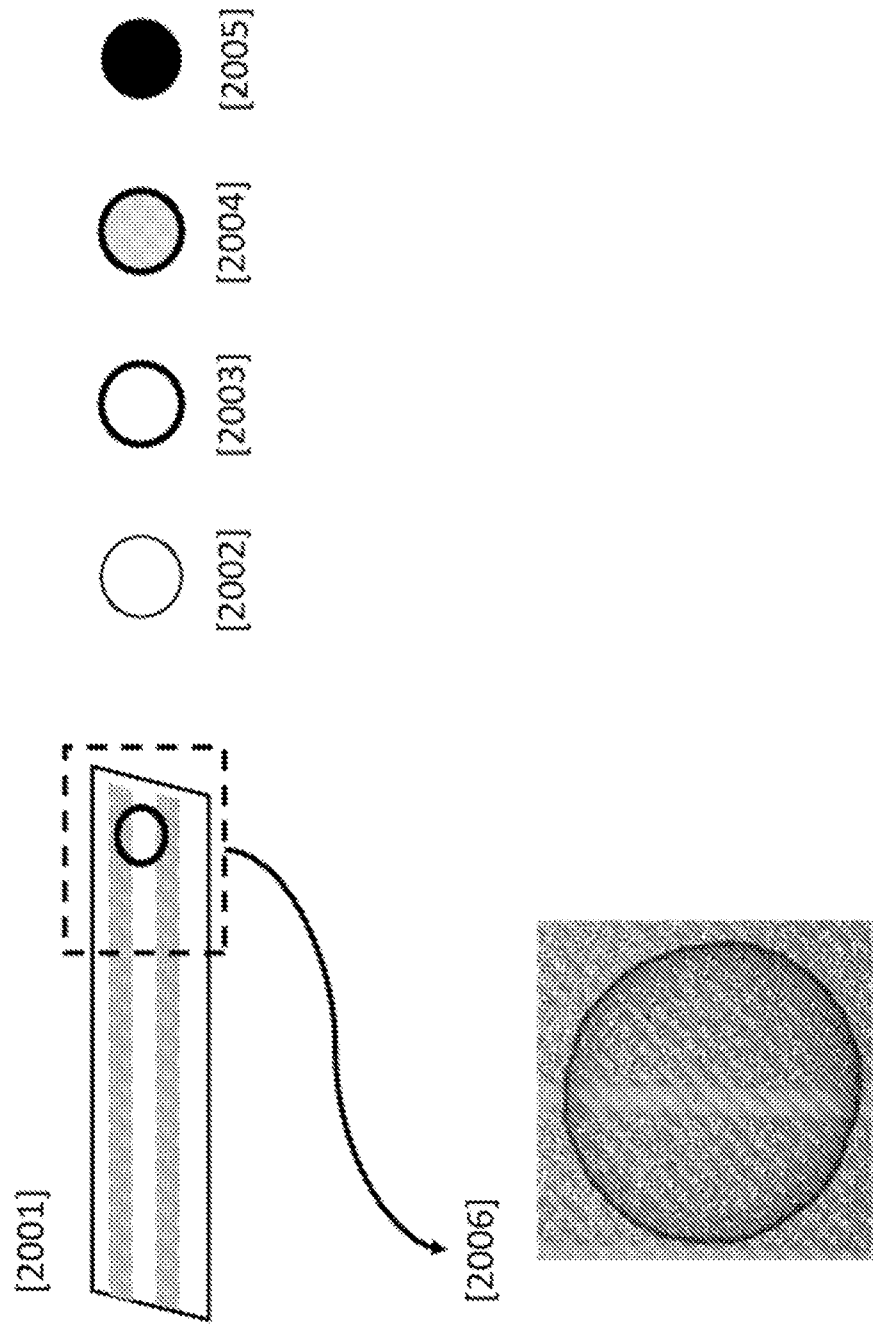


Figura 20B

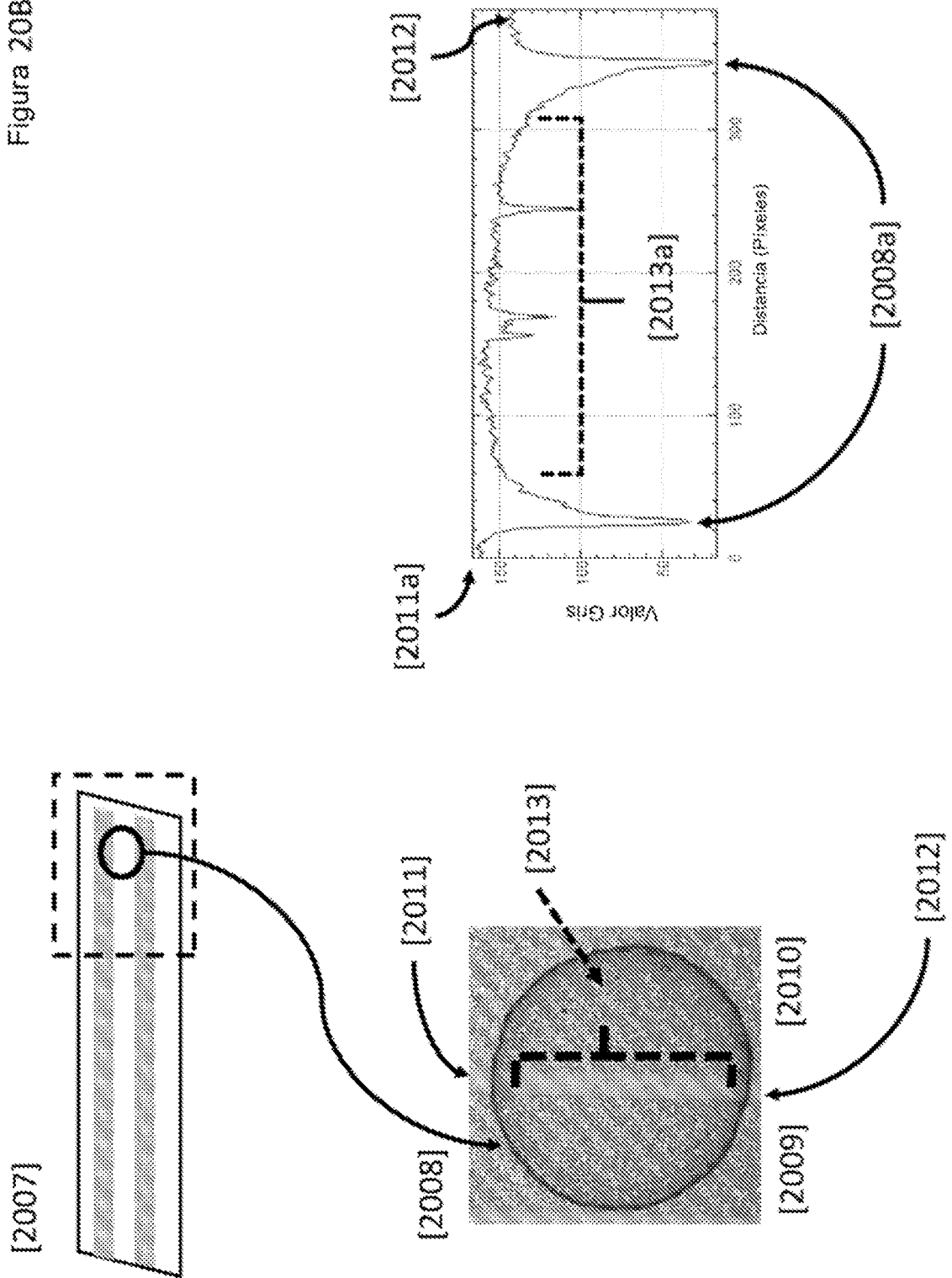
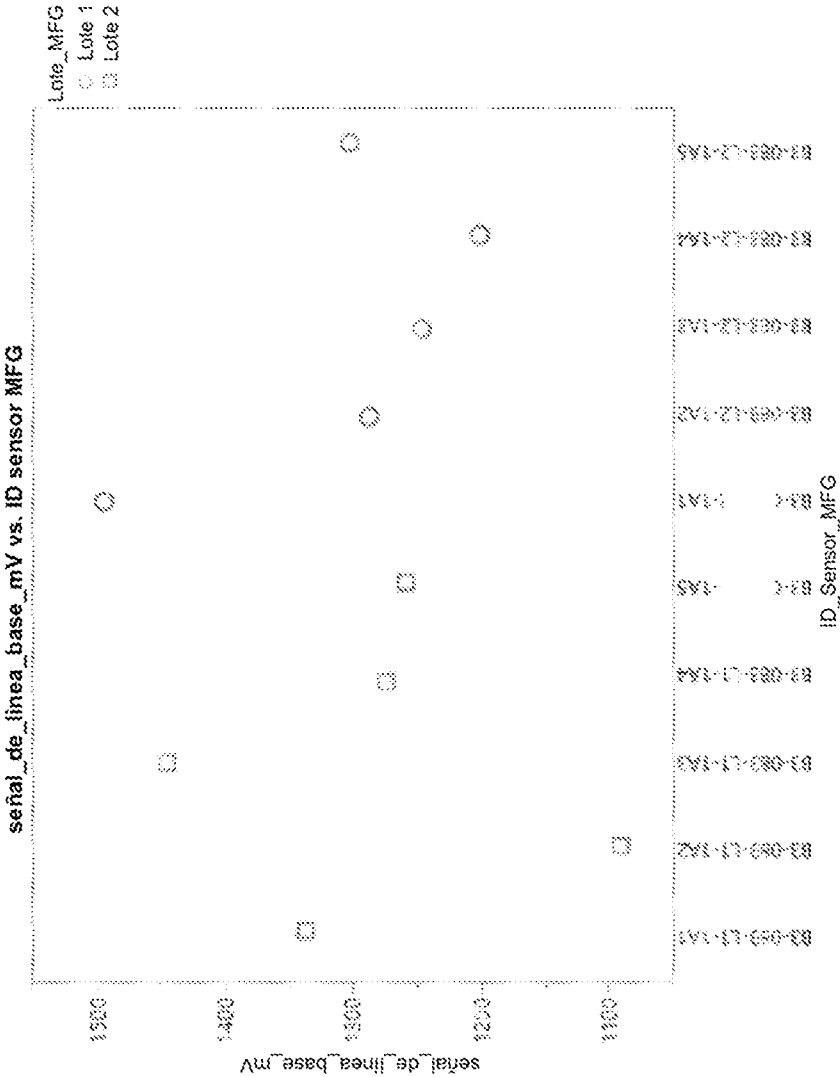
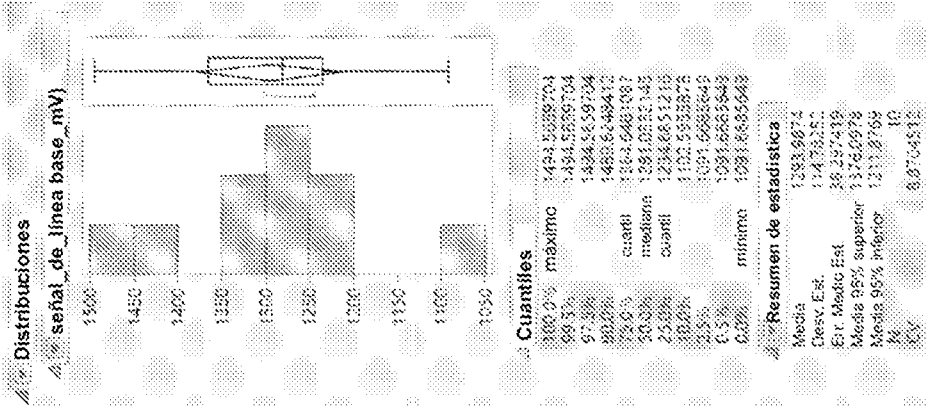


Figura 21A

[2101]



[2102]



[2103]

Figura 218

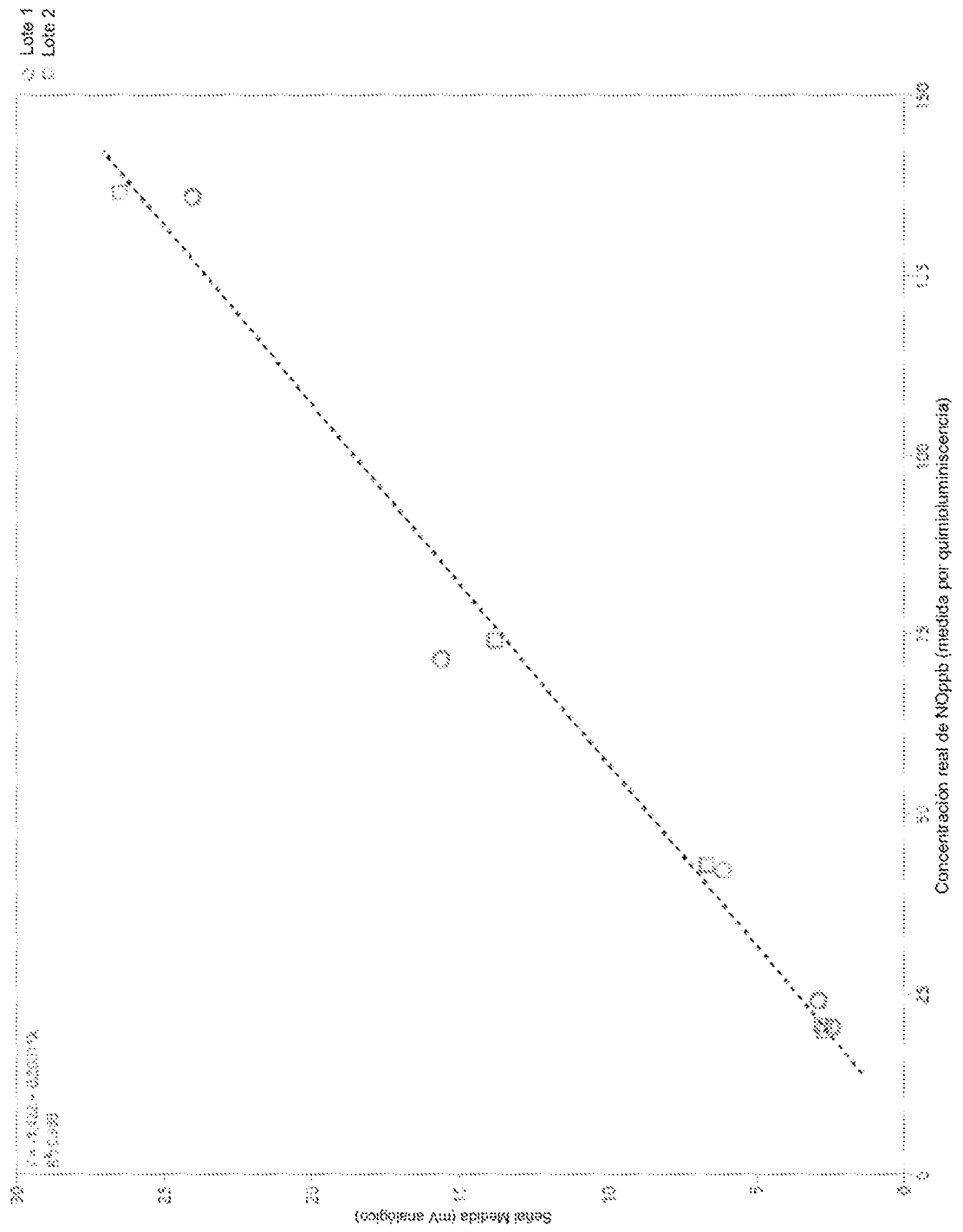
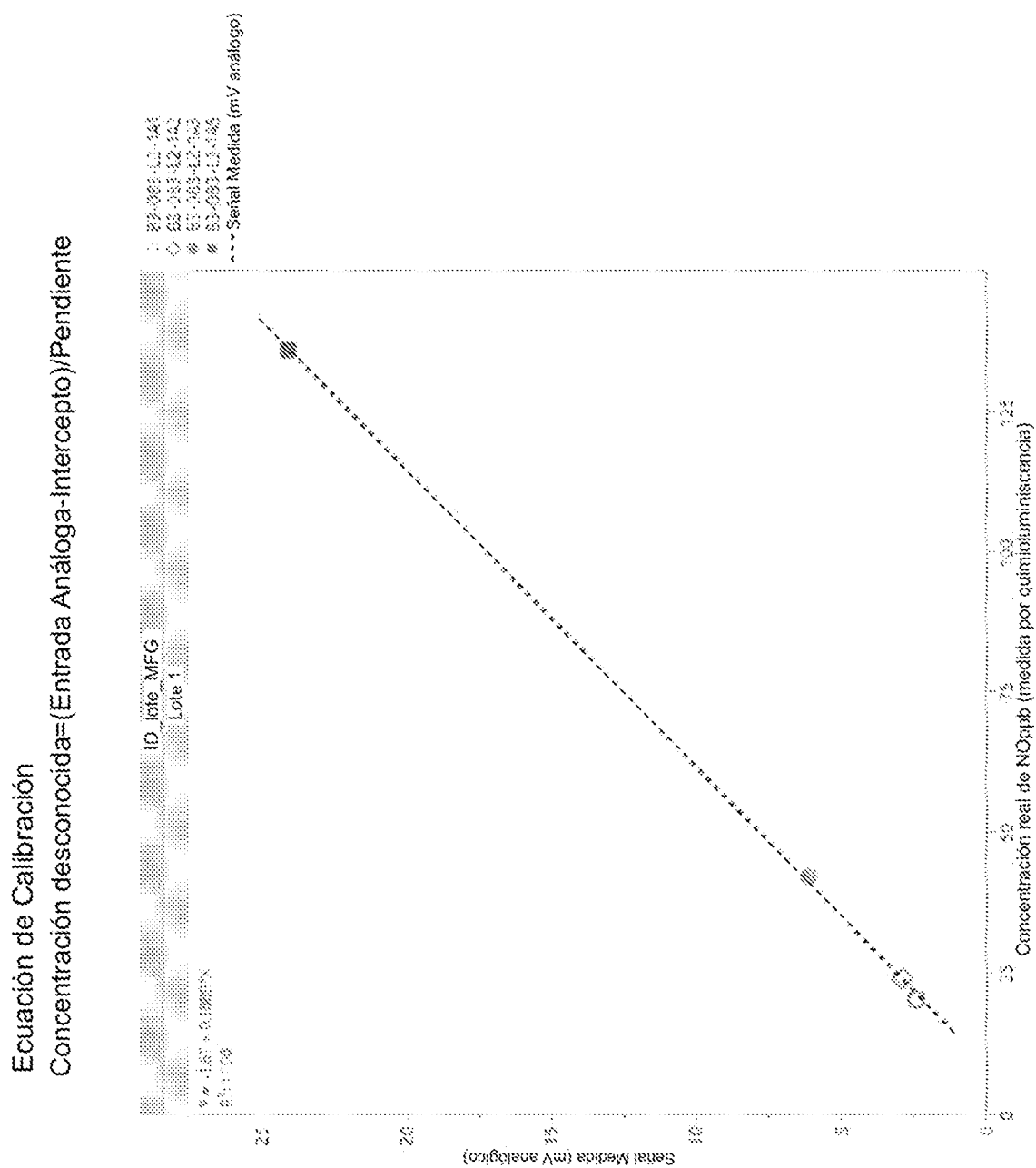


Figura 22A

Curva estándar de 4 puntos derivada de sensores de Lote 1



Concentración Medida de Lote 2 derivada de Ecuación de Calibración de Lote 1:
(Entrada Análogo-Intercepto)/Pendiente

Figura 22B

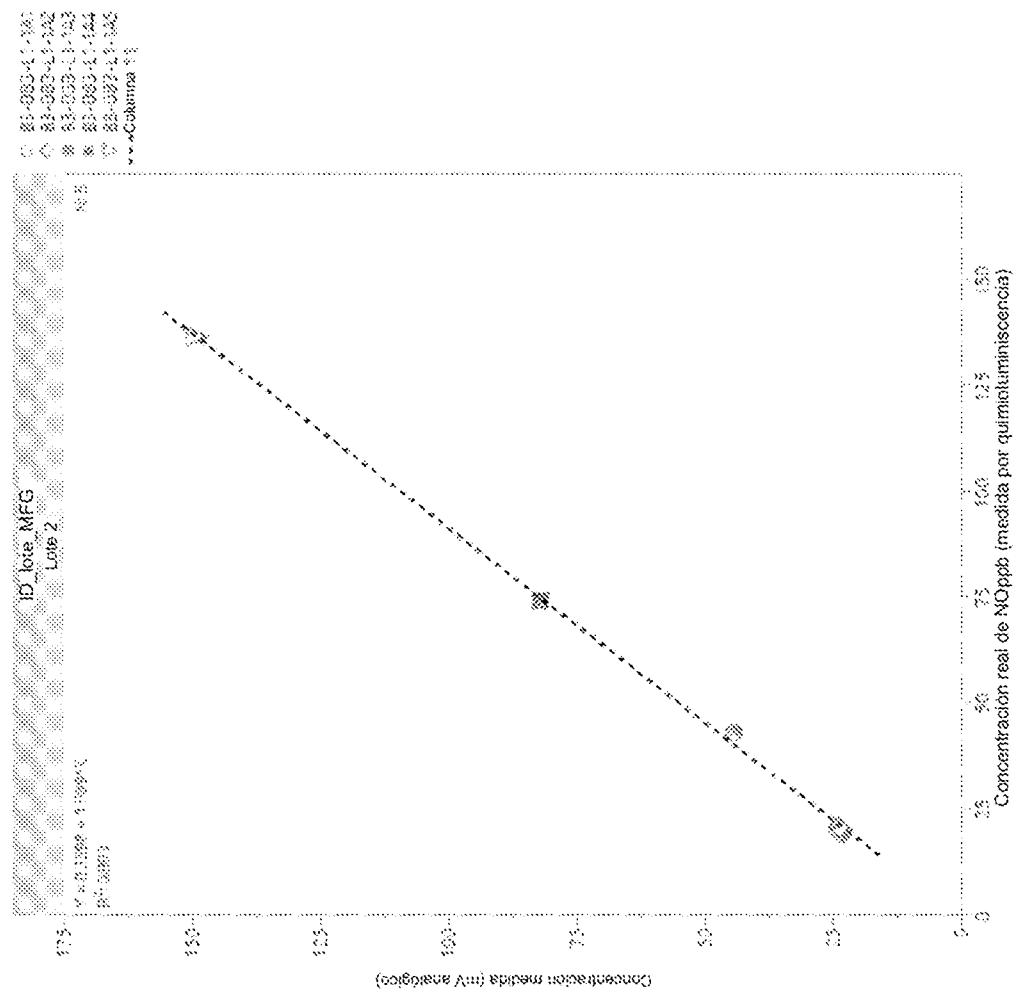


Figura 23

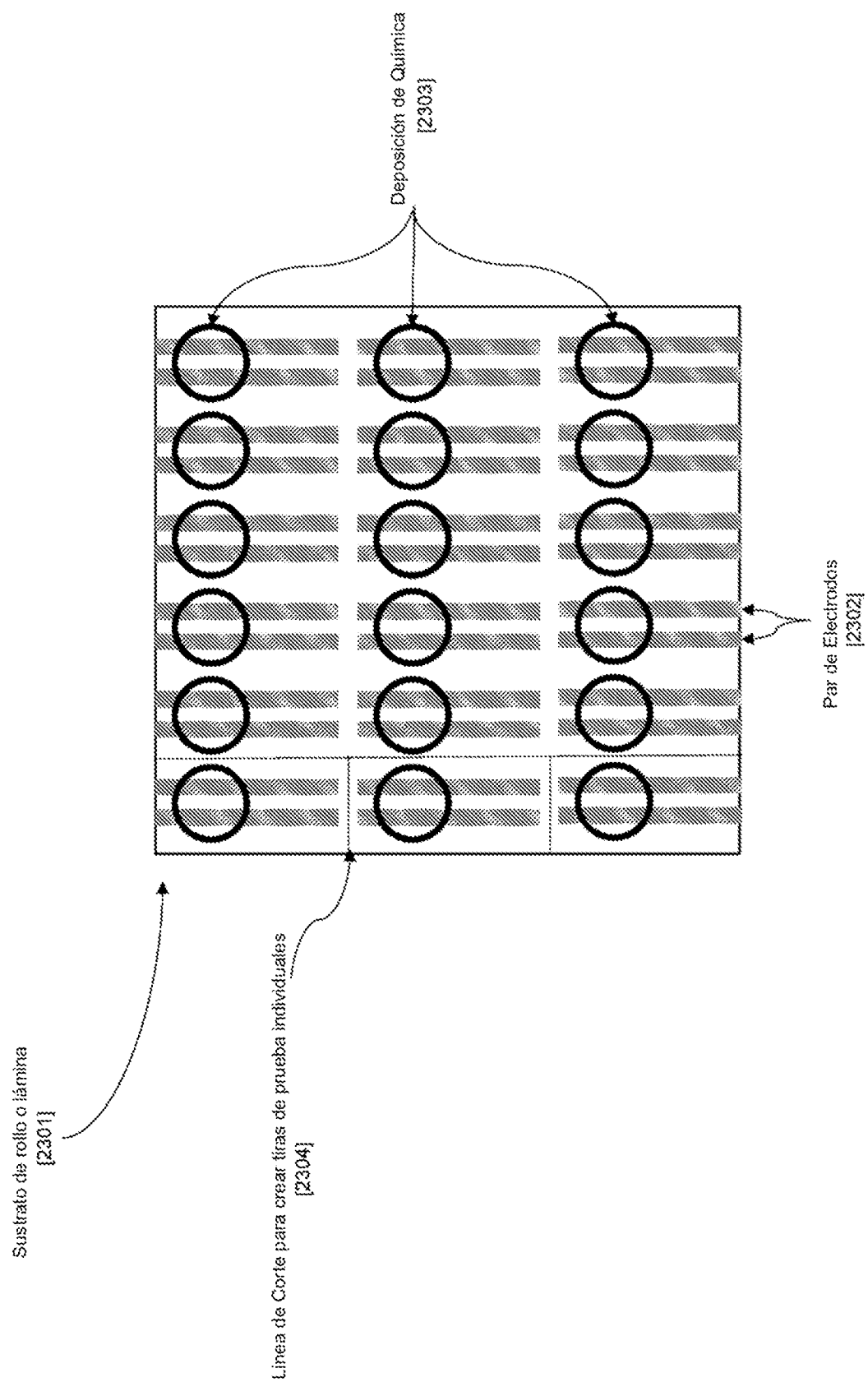


Figura 24

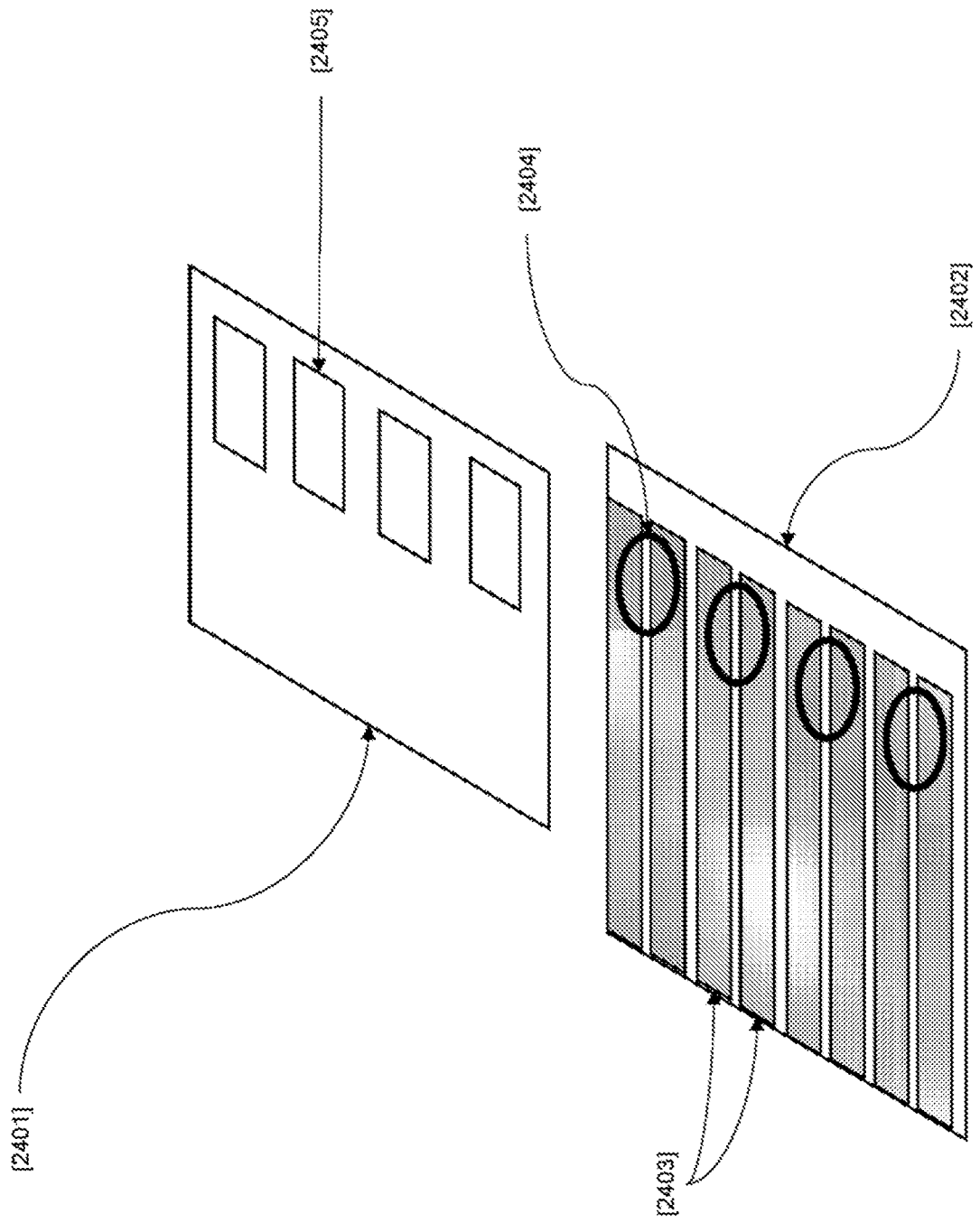


Figura 25

Cuestionario del paciente

En las pasadas 4 semanas, cuanto del tiempo su asma lo hizo abstenerse de hacer lo habitual en el trabajo, escuela o en hogar?

En las pasadas 4 semanas, con qué frecuencia se le ha cortado la respiración?

En las pasadas 4 semanas, con qué frecuencia sus síntomas de asma (sibilancia, tos, corte de la respiración, opresión o dolor en el pecho) lo levantaron durante la noche o más temprano de lo habitual en la mañana?

En las pasadas 4 semanas, con qué frecuencia ha usado usted su inhalador de rescate o nebulizador (tal como albuterol)?

Cómo calificaría su control de asma durante las pasadas 4 semanas?

Figura 26

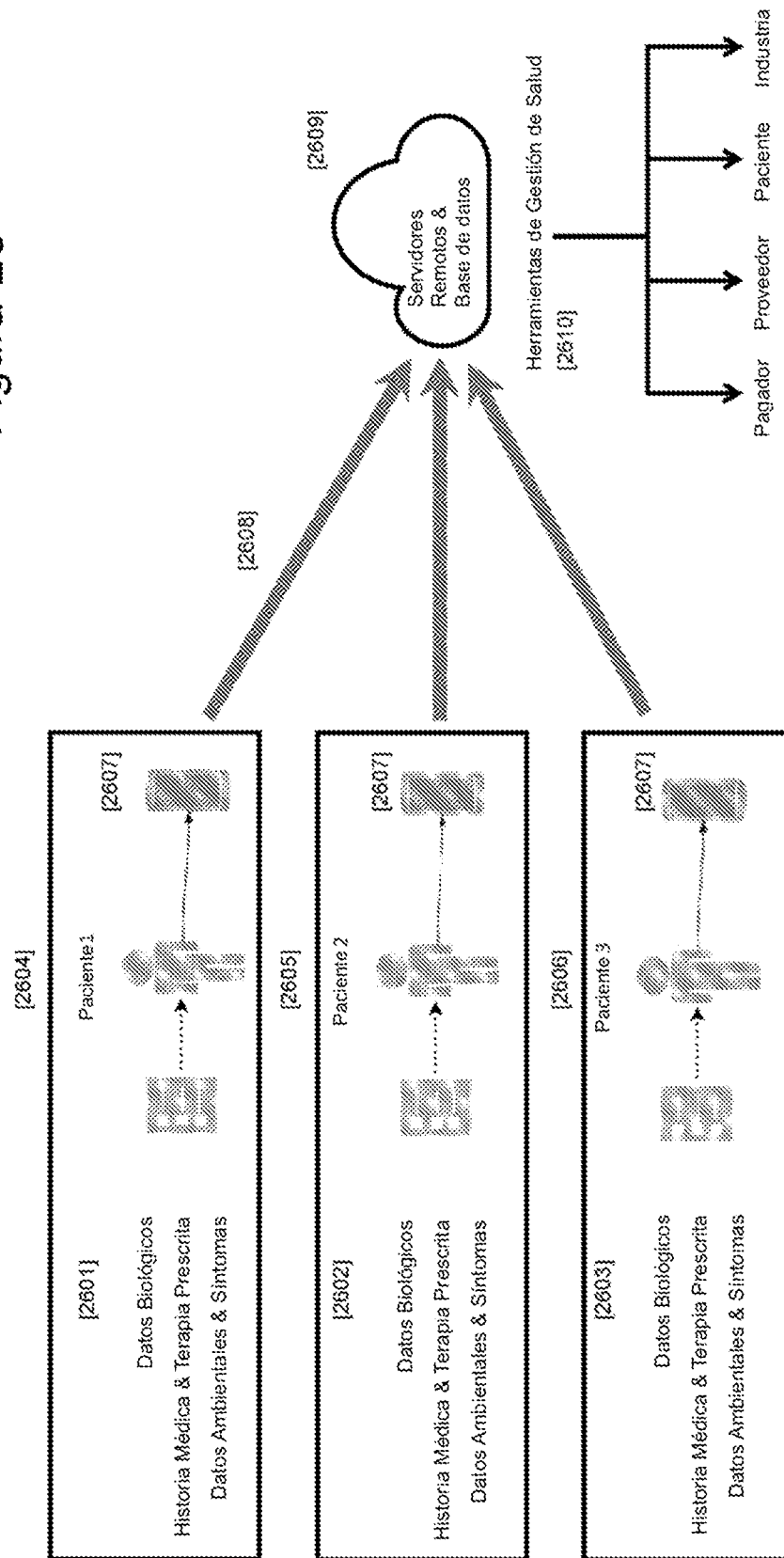


Figura 27

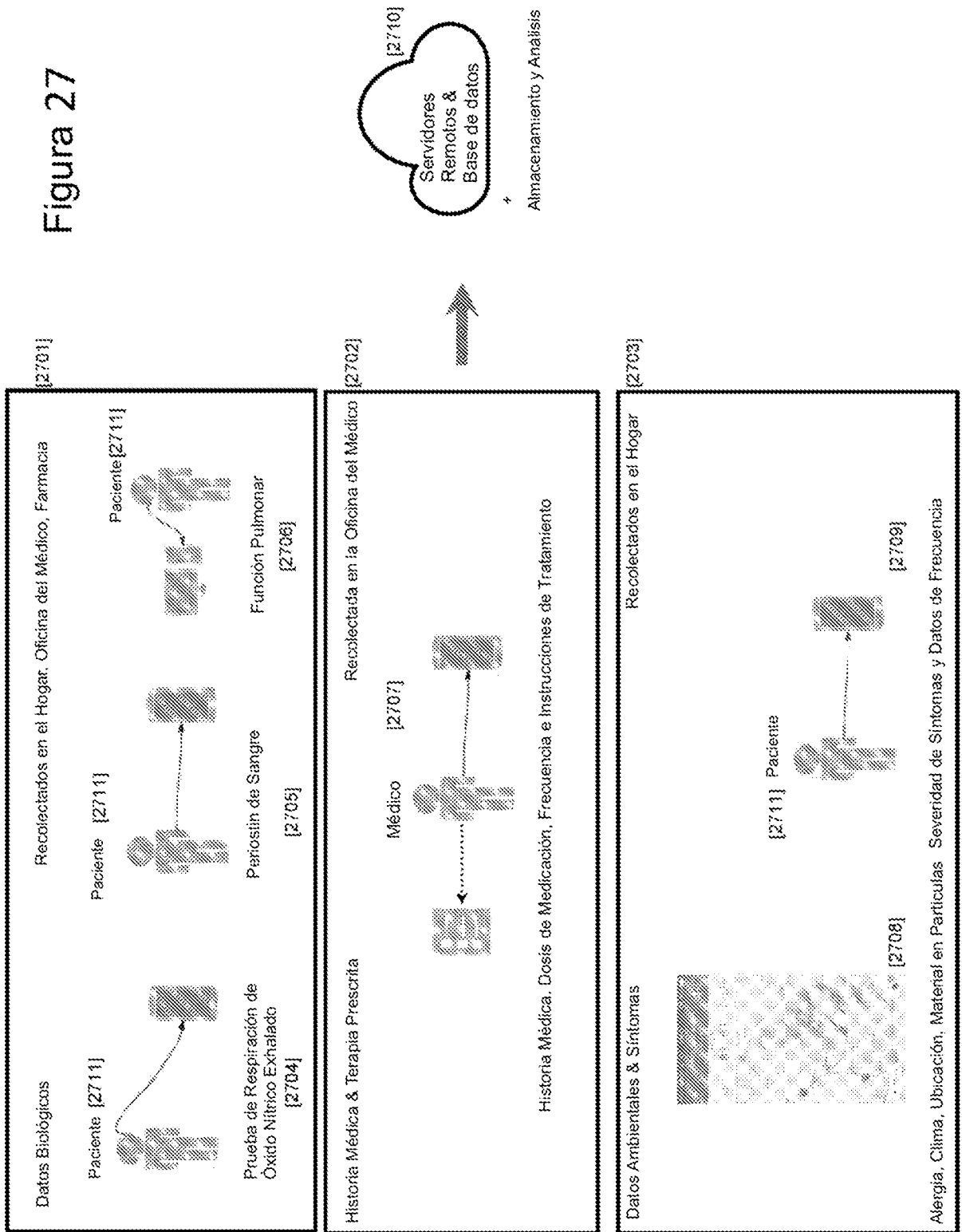


Figura 28

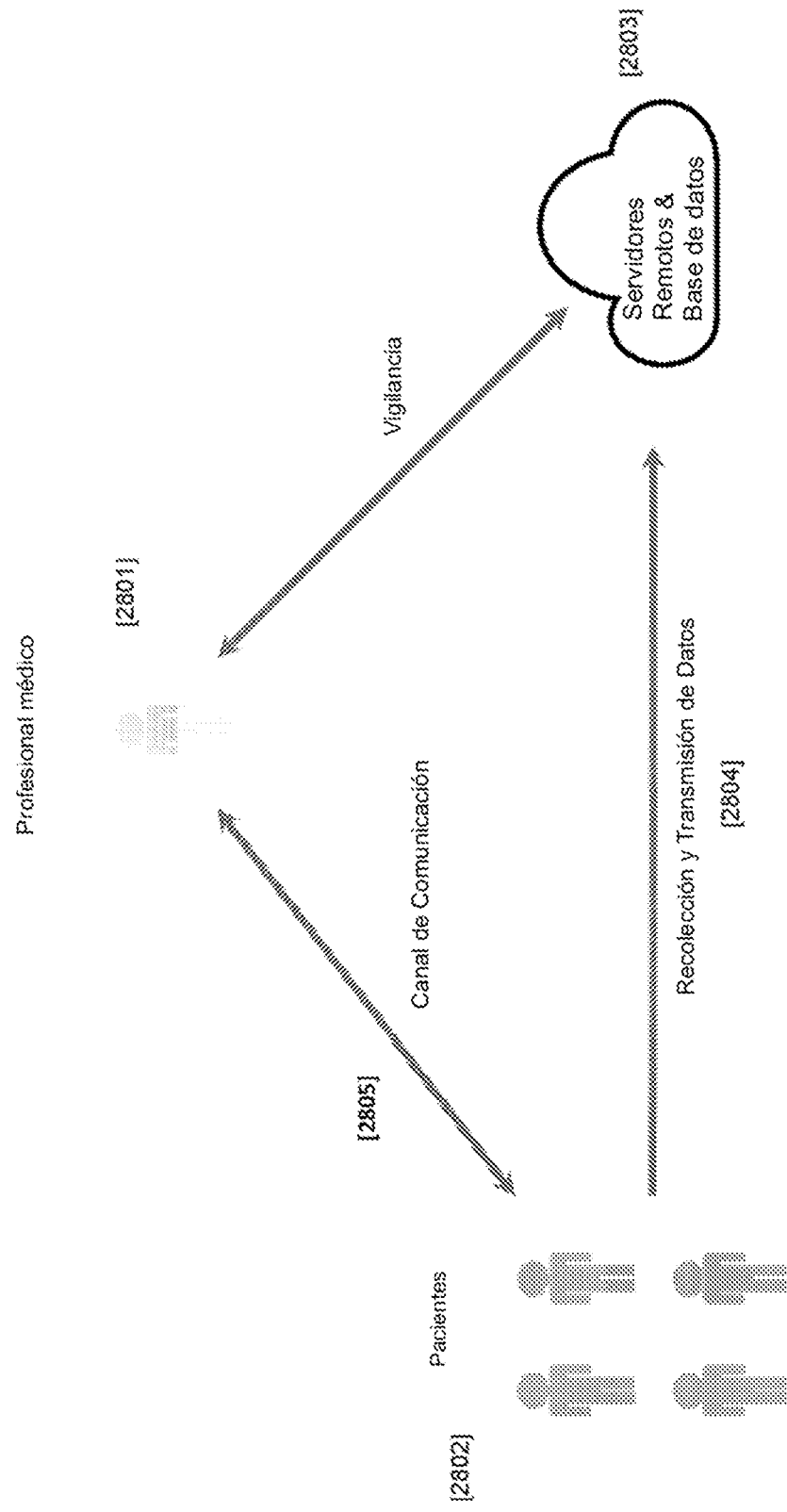


Figura 29

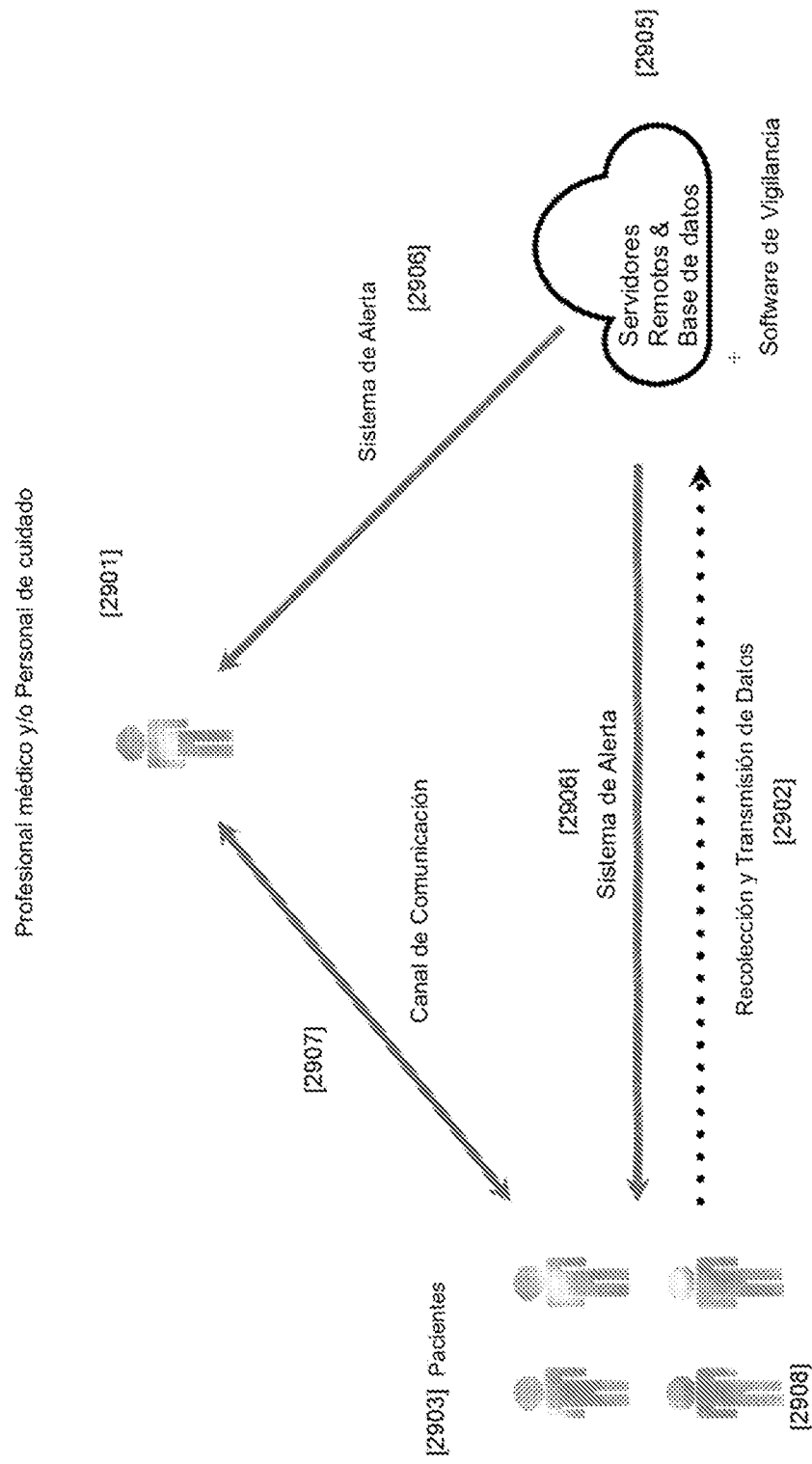


Figura 30

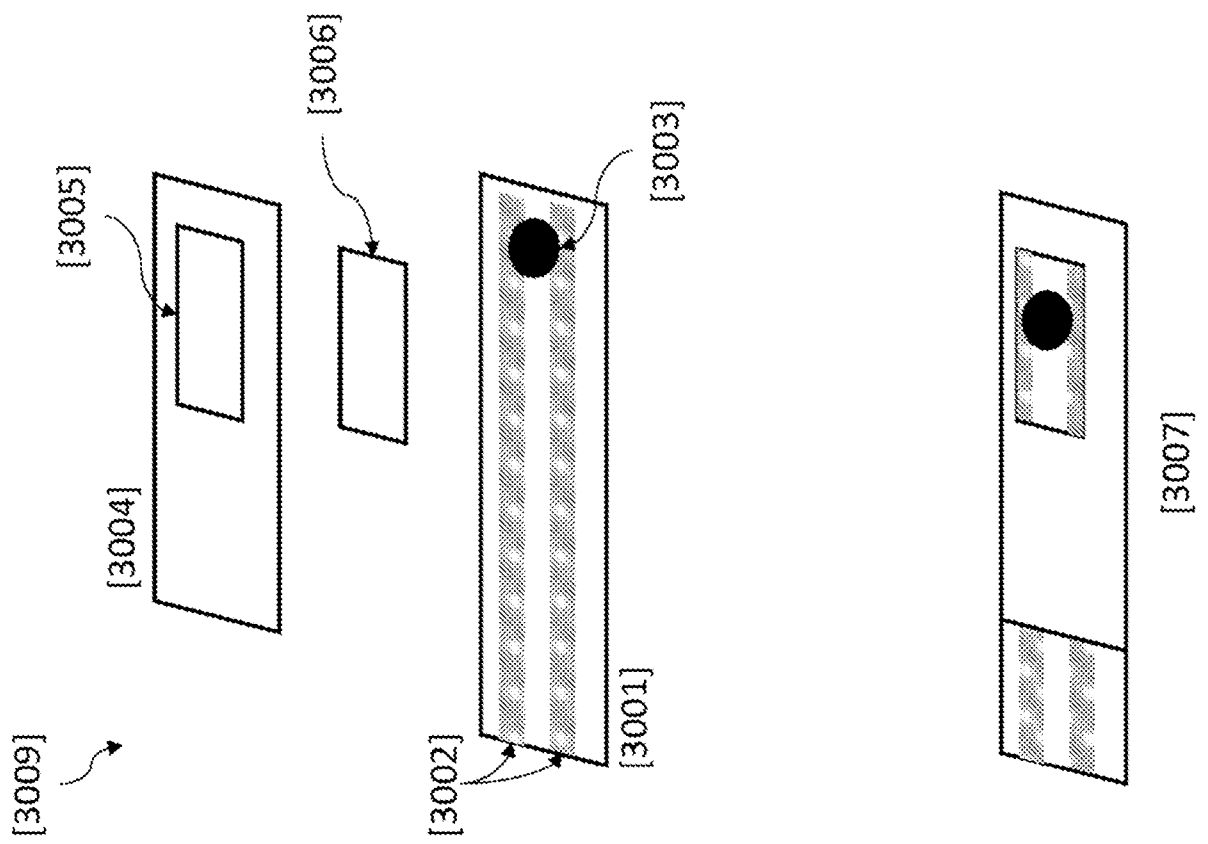


Figura 31

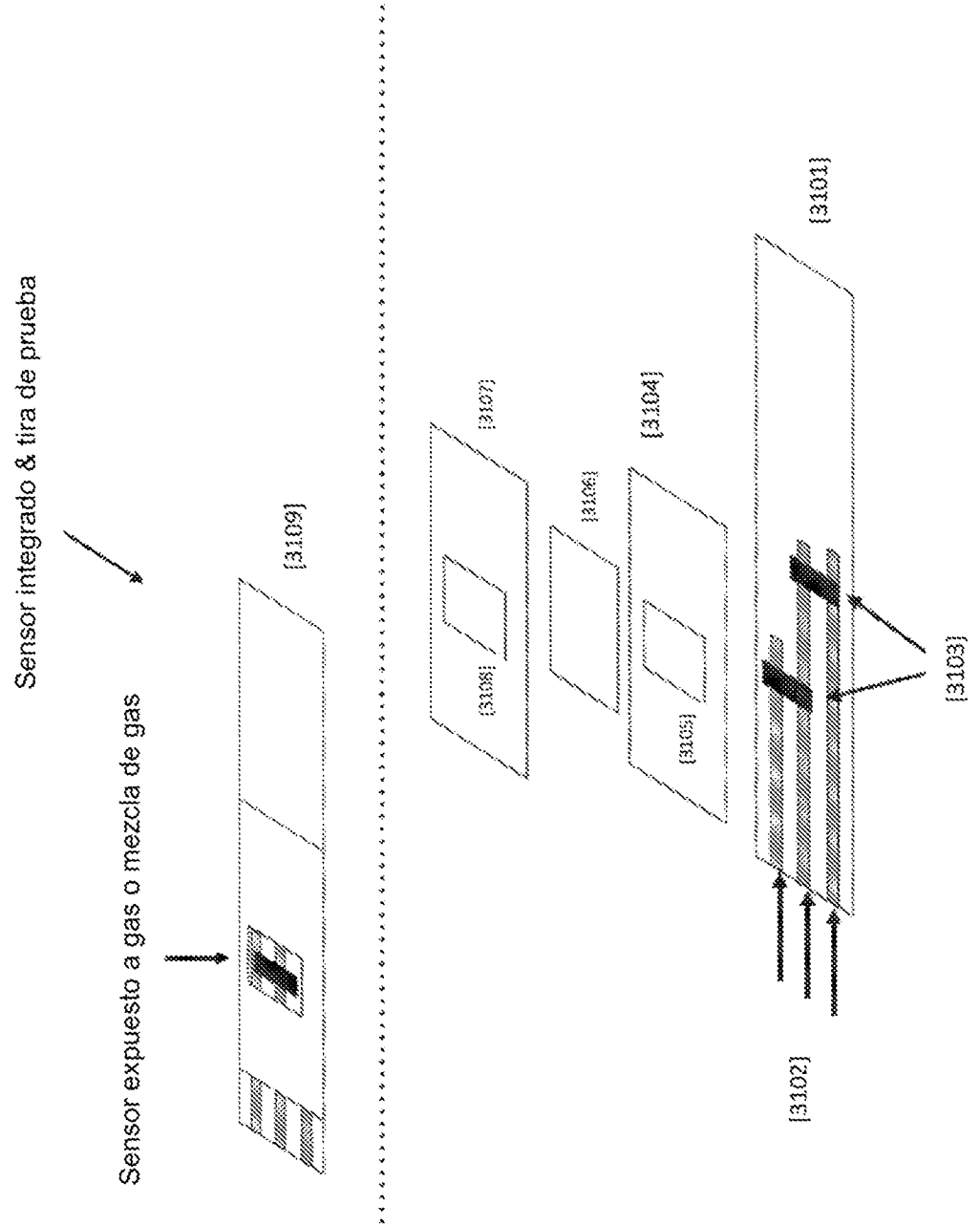


Figura 32

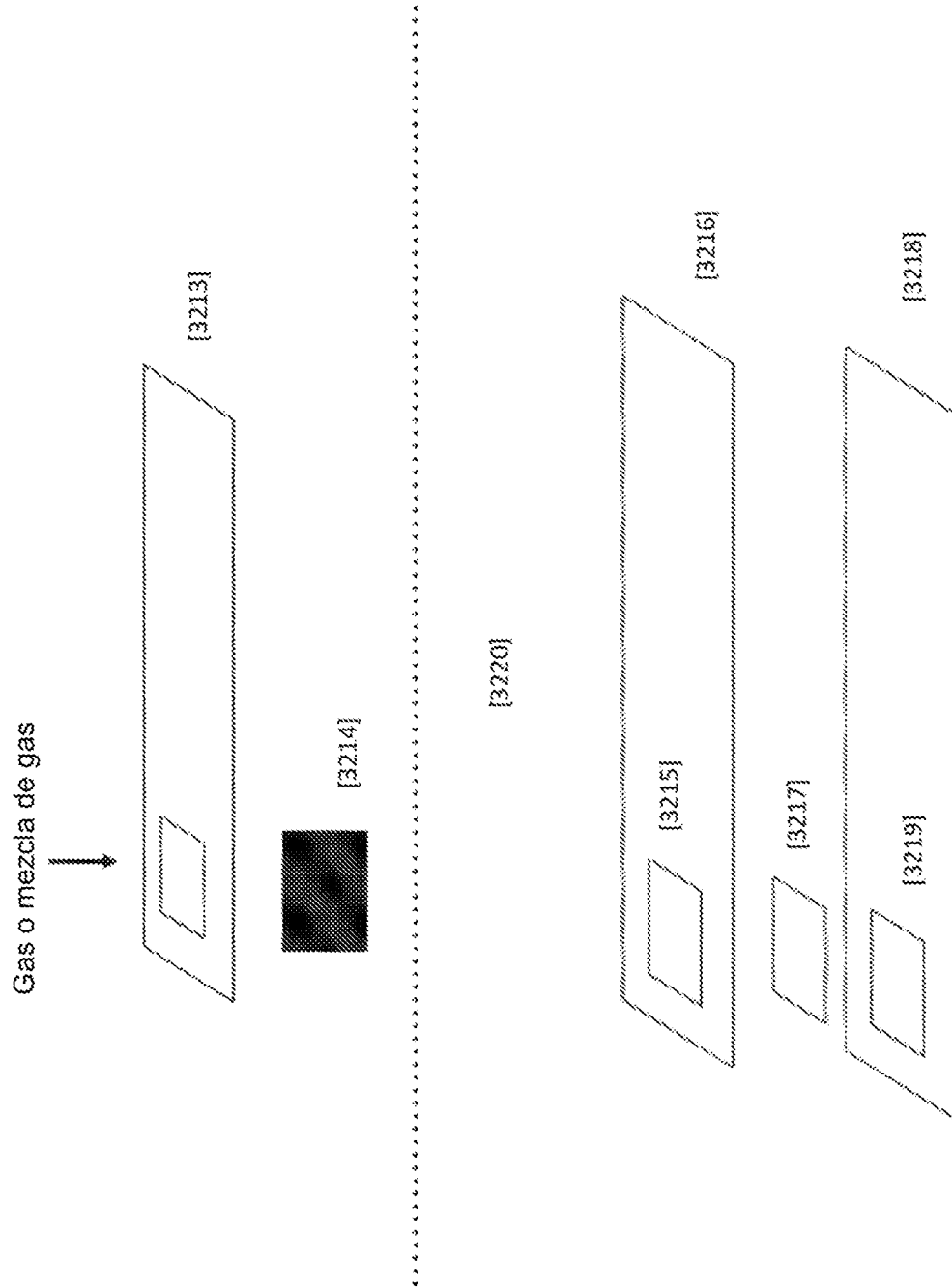


Figura 33A

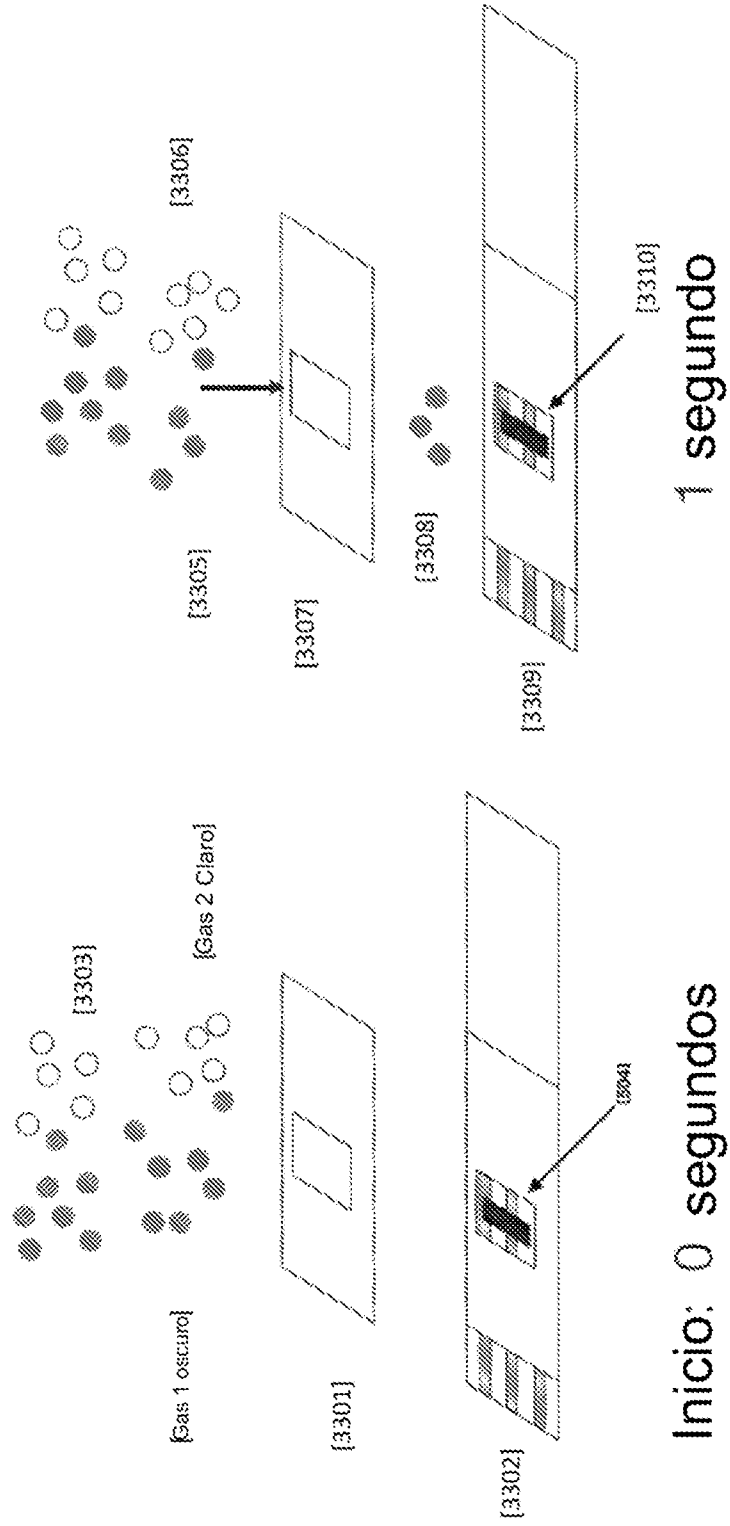
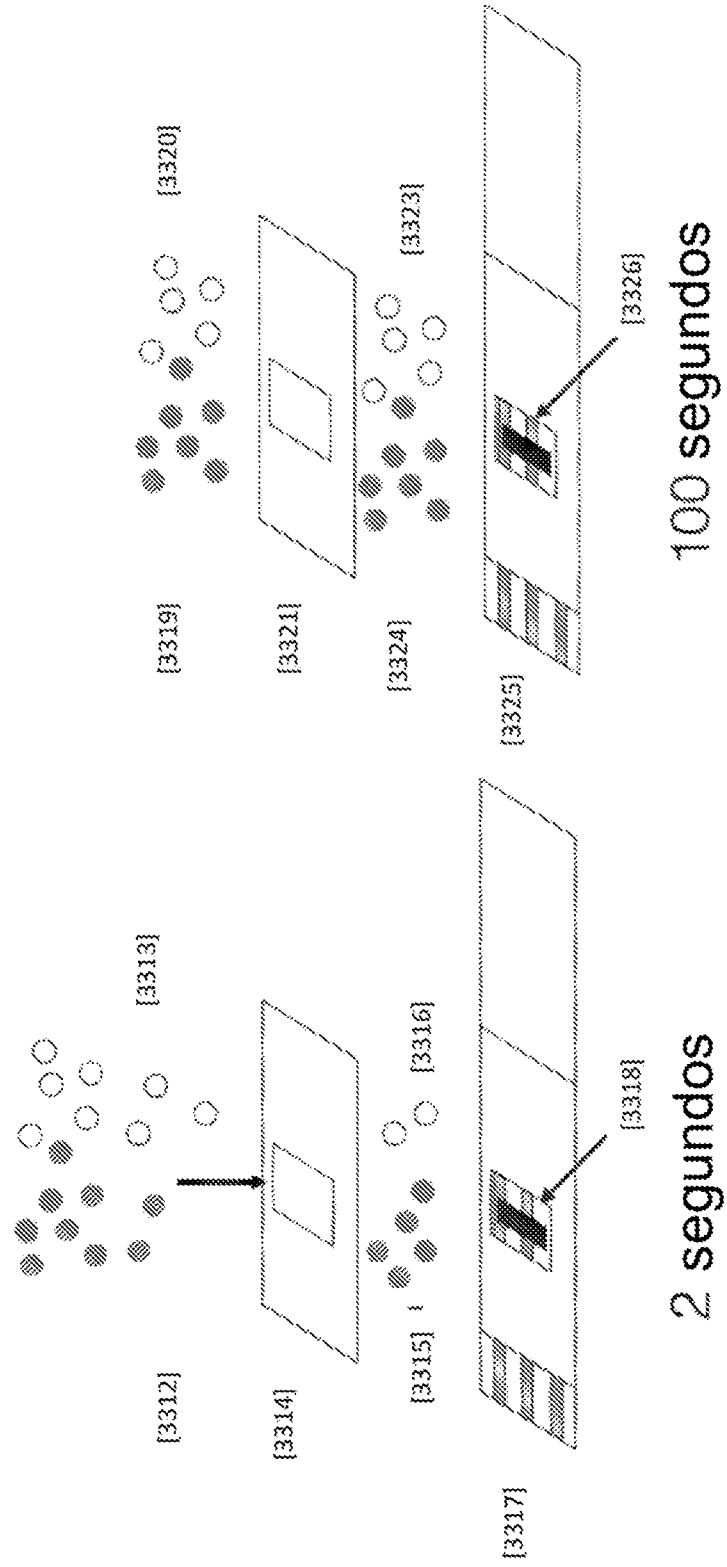


Figura 33B



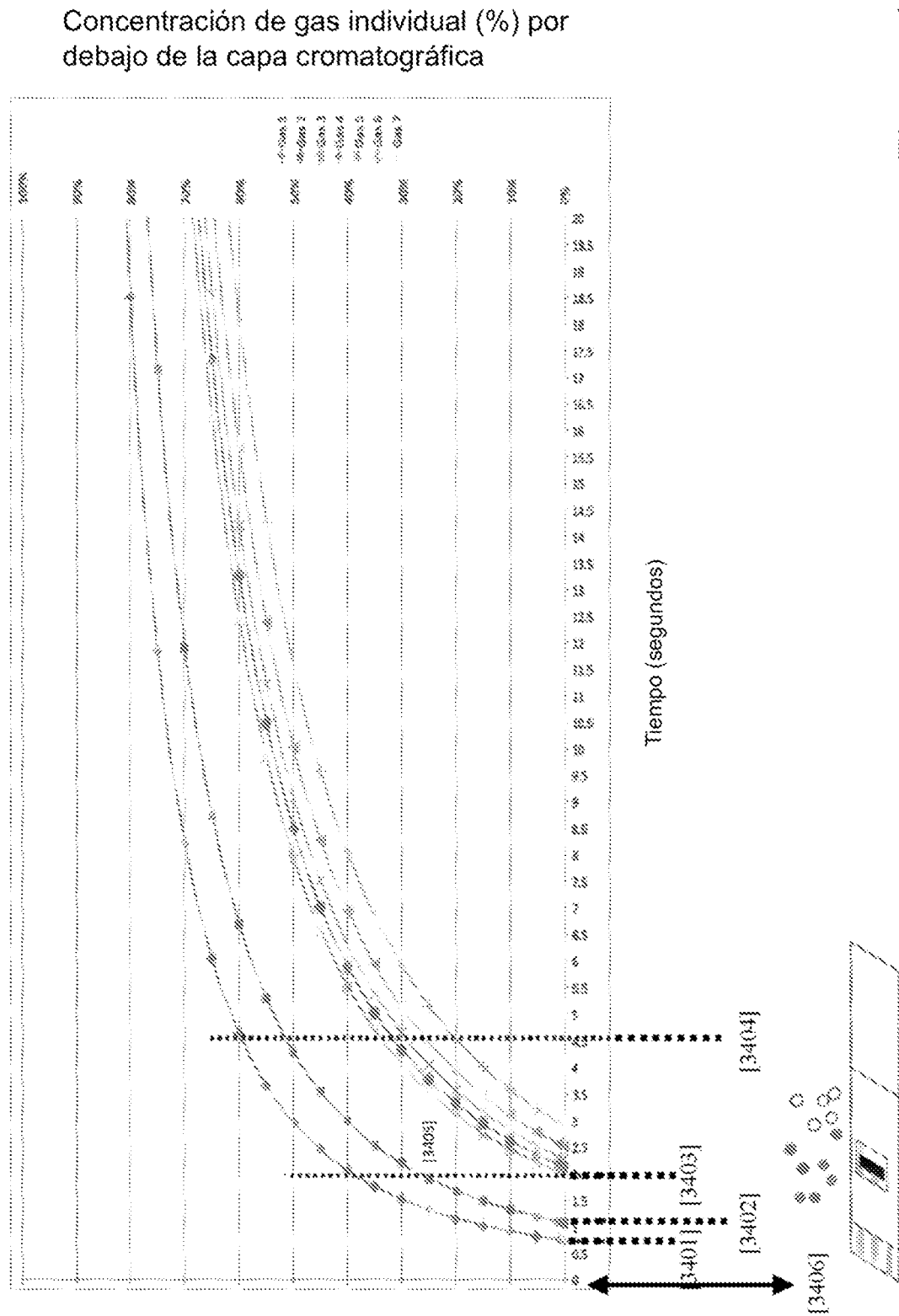


Figura 34

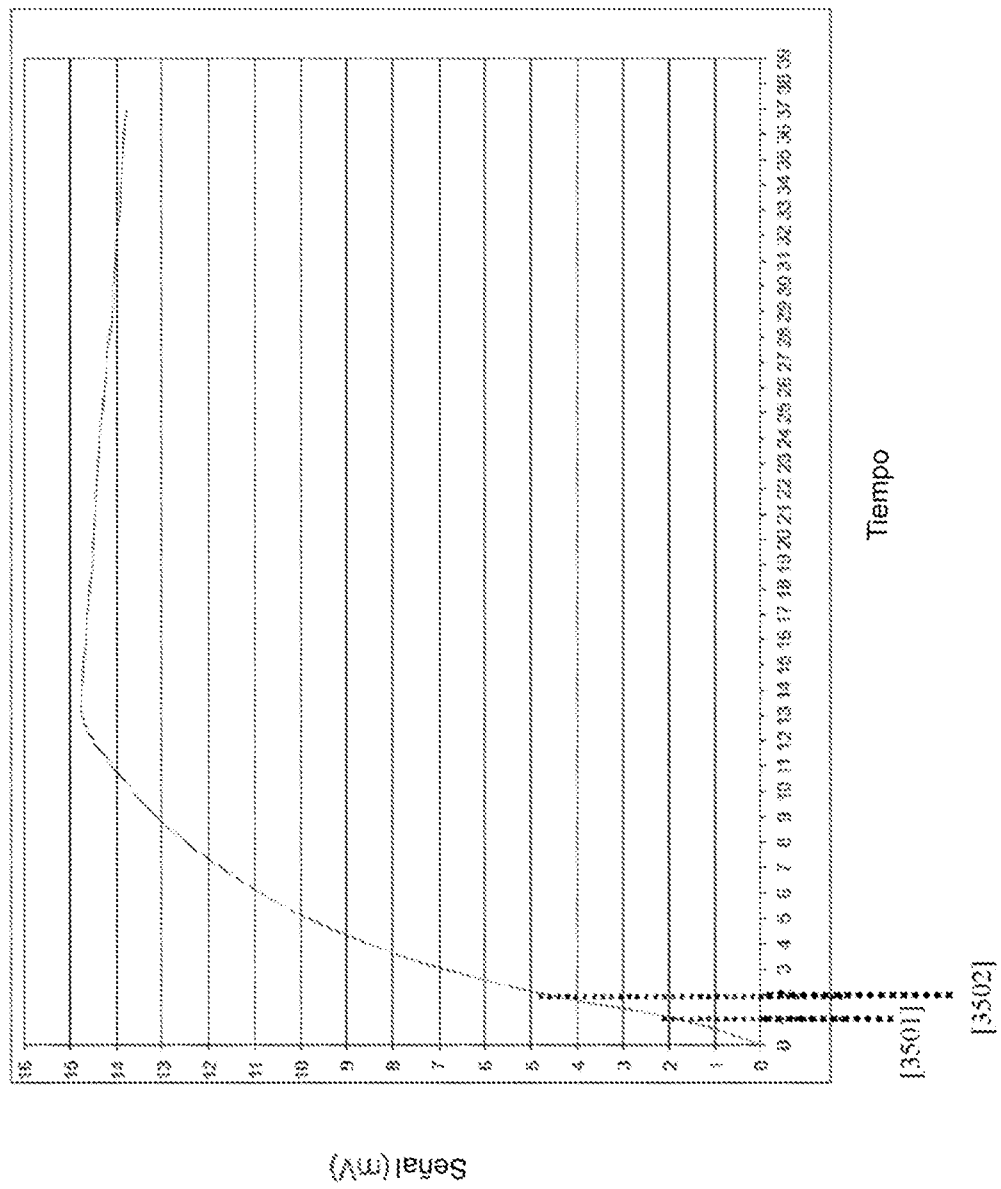


Figura 35A

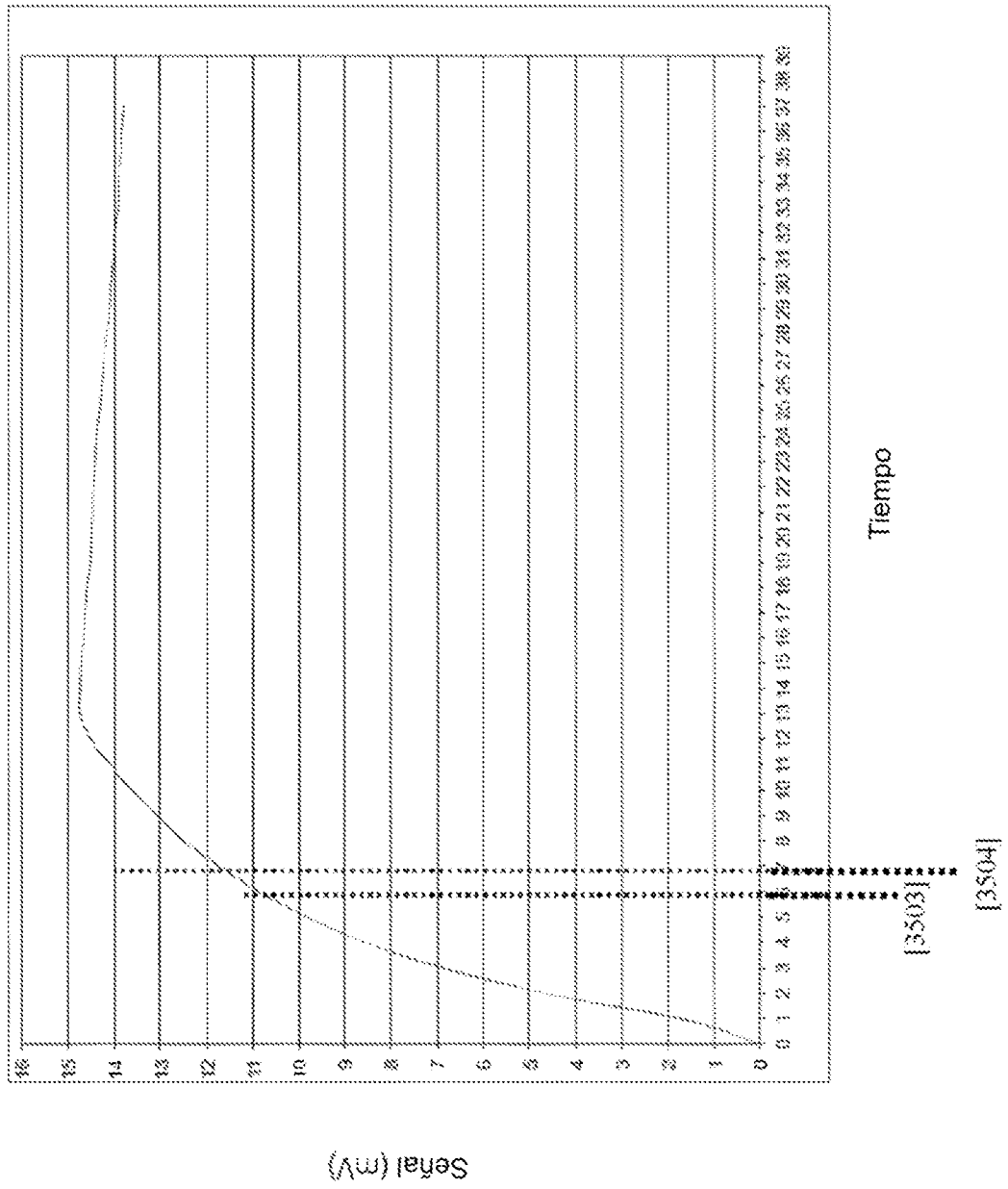


Figura 35B

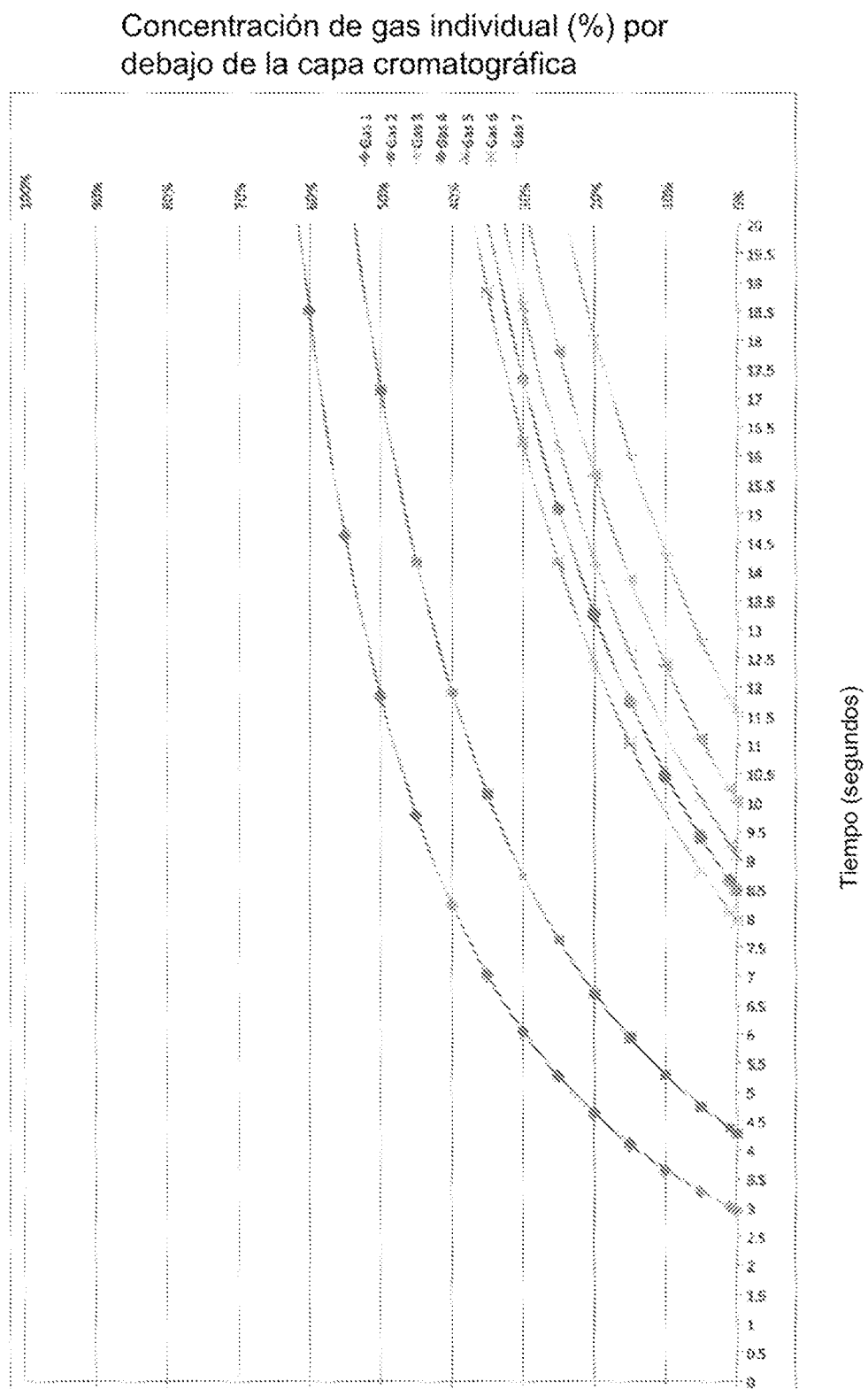
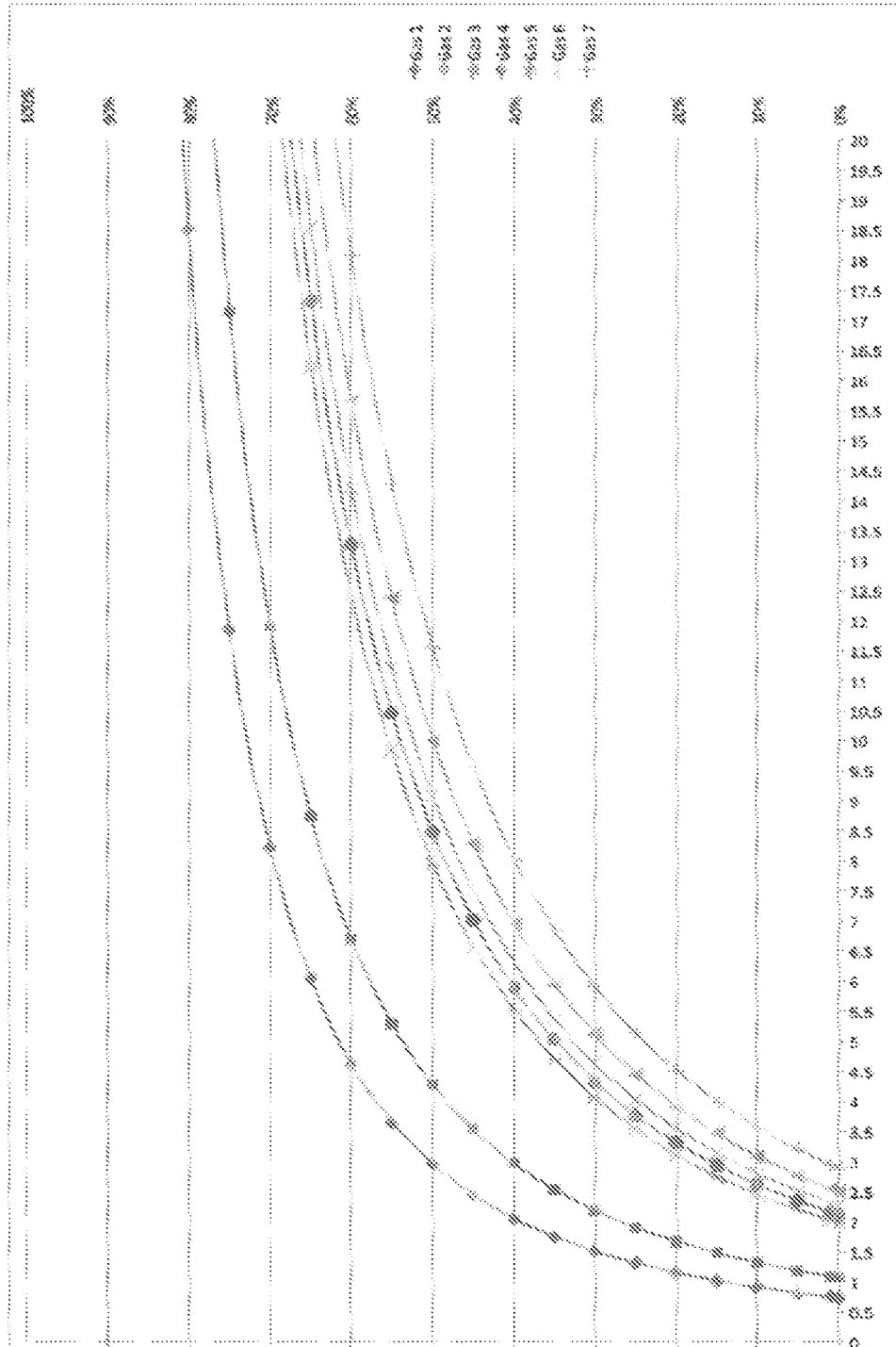


Figura 36

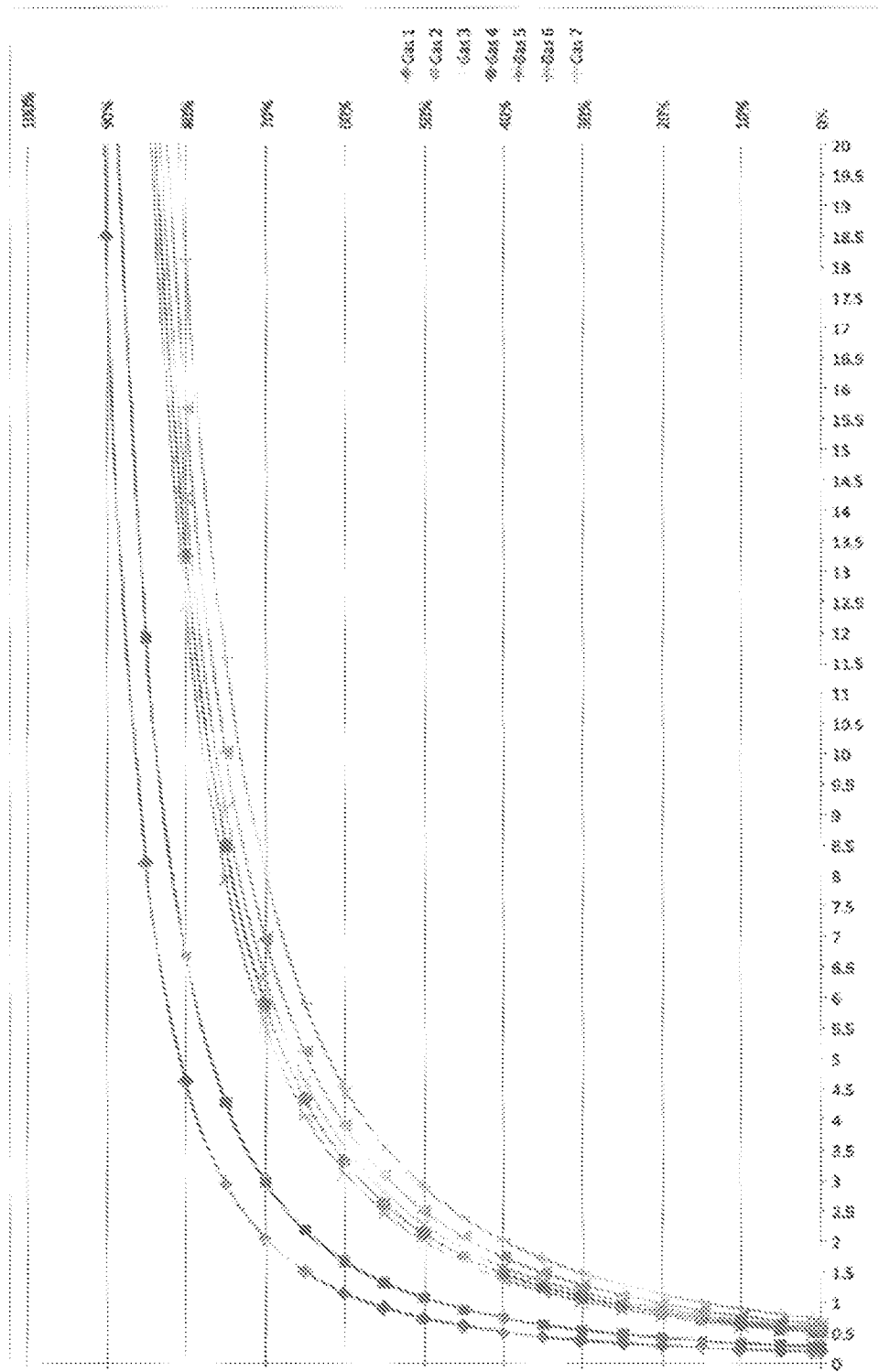
Concentración de gas individual (%) por
debajo de la capa cromatográfica



Tiempo (segundos)

Figura 37

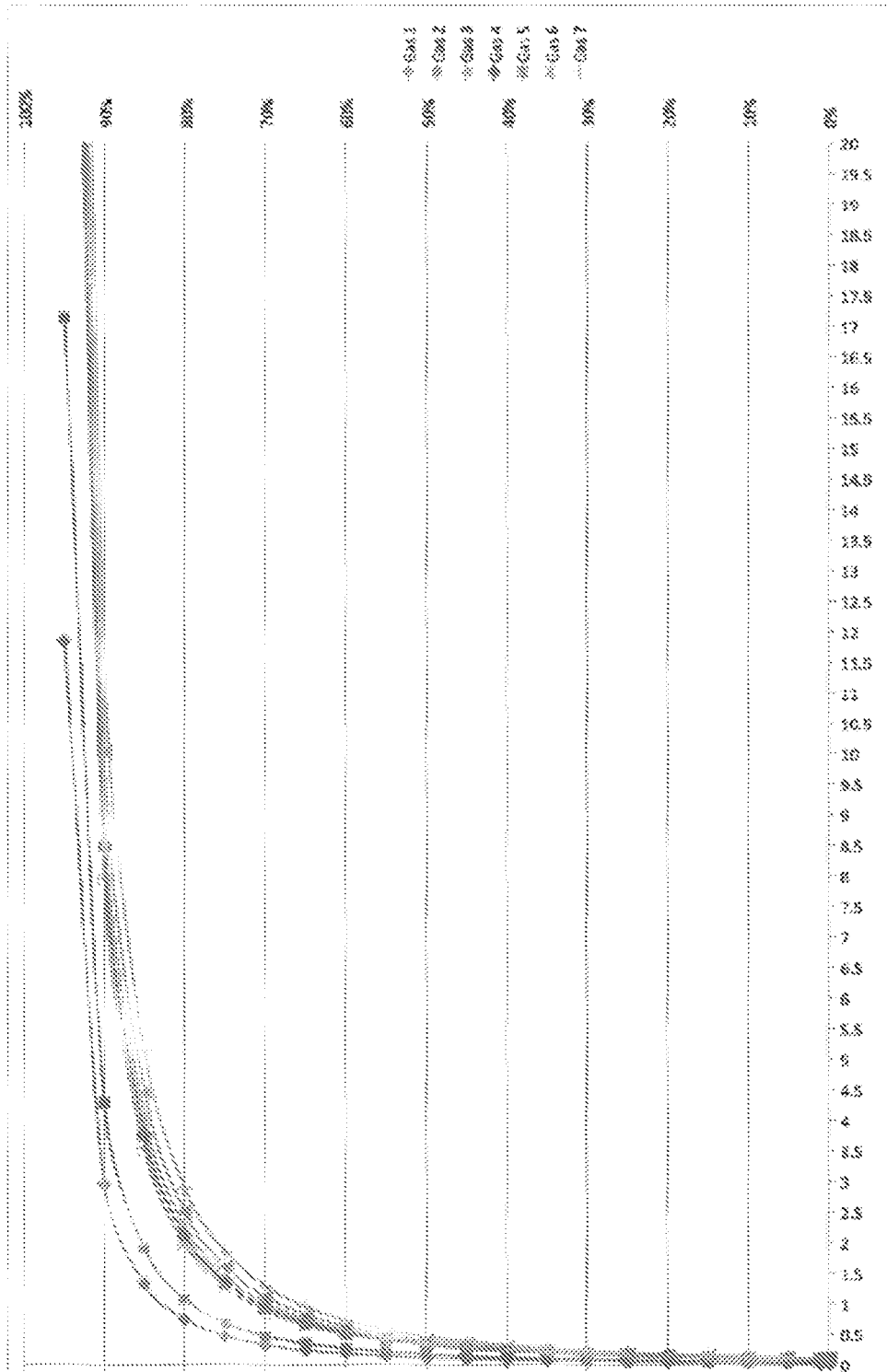
Concentración de gas individual (%) por
debajo de la capa cromatográfica



Tiempo (segundos)

Figura 38

Concentración de gas individual (%) por
debajo de la capa cromatográfica



Tiempo (segundos)

Figura 39

Figura 40

