

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 827 775**

51 Int. Cl.:

G01N 21/84

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.10.2012 PCT/GB2012/052430**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2013 WO13061026**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2012 E 12770205 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020 EP 2771674**

54 Título: **Aparato de lectura de resultados de ensayo y procedimiento de fabricación**

30 Prioridad:

25.10.2011 GB 201118405

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

24.05.2021

73 Titular/es:

**ABBOTT RAPID DIAGNOSTICS INTERNATIONAL
UNLIMITED COMPANY (100.0%)**

**70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2, IE**

72 Inventor/es:

PHELAN, ANDREW PETER

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 827 775 T3

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

DESCRIPCIÓN

Aparato de lectura de resultados de ensayo y procedimiento de fabricación

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un lector de un ensayo, más especialmente un lector de un ensayo en el que una sustancia detectable tiende a acumularse en una zona de detección del ensayo. La invención también se refiere a un procedimiento de producción de un lector de ensayos.

10

Antecedentes de la invención

Es bien conocido el uso de dispositivos de ensayo desechables y baratos para detectar la presencia y/o cantidad de un analito en una muestra y estos dispositivos de ensayo en particular se prestan para su uso en el hogar y/o en el punto de atención. Dichos dispositivos tienden a ser dispositivos de ensayo de flujo lateral o dispositivos de ensayo de microfluidos.

15

Normalmente, los dispositivos de ensayo de flujo lateral, como los divulgados en EP291194, son del tipo en el que se aplica una muestra líquida, directamente o (más habitualmente) indirectamente, a una matriz porosa, como una nitrocelulosa o un filtro de papel. La muestra líquida migra a lo largo de la matriz porosa, generalmente movilizand

20

25

un componente o reactivo de ensayo seco (típicamente un anticuerpo marcado como un anticuerpo marcado en partículas) inmovilizado de forma liberable en la matriz porosa. Normalmente, el anticuerpo marcado forma un complejo con el analito de interés en la muestra, cuyo complejo marcado normalmente se captura en una región de detección de la matriz porosa, por un segundo anticuerpo para el analito de interés. Por tanto, la acumulación del reactivo de unión marcado en la región o zona de detección es indicativa de la presencia o extensión del analito en una muestra líquida. Se apreciará que existen otras variantes de ensayos de flujo lateral, en particular ensayos en formato de competición en los que un reactivo marcado tiende a ser capturado en la zona de detección si el analito está ausente de la muestra.

30

35

La detección del reactivo marcado en la zona de detección puede realizarse visualmente o mediante un fotodetector. Los dispositivos de ensayo de lectura visual, no electrónicos, tienen la ventaja de ser de bajo costo; sin embargo, un problema asociado con dichos dispositivos de ensayo, especialmente los dispositivos de prueba de embarazo y/o los dispositivos de ensayo de uso doméstico, es que proporcionan un resultado de ensayo como una señal de intensidad variable, que puede requerir cierto grado de interpretación. Esto deja el resultado del ensayo expuesto a malas interpretaciones, especialmente cuando el usuario o lector del dispositivo de ensayo tiene en mente un resultado de ensayo preferido, especialmente en el caso de una prueba de embarazo, donde el usuario puede tener poca o ninguna experiencia en el uso de dicho dispositivo de ensayo y puede estar en un estado emocional elevado.

40

45

Como consecuencia, se han desarrollado dispositivos digitales electrónicos en los que la presencia o cantidad del reactivo marcado se determina mediante un fotodetector y el resultado del ensayo se visualiza en, por ejemplo, una pantalla LCD. Dichos dispositivos digitales tienen la ventaja de que proporcionan un resultado inequívoco como "SÍ" o "NO", o un rango o valor numérico, que no requiere interpretación. Dichos dispositivos pueden ser de un solo uso y, por lo tanto, desechables. El lector del ensayo lee el ensayo midiendo la cantidad de sustancia detectable acumulada en la zona de detección, típicamente, pero no necesariamente, midiendo la reflectancia o la transmisión de luz a través de la zona de detección. La tira de prueba de ensayo de flujo lateral puede insertarse en el lector antes o después de la aplicación de la muestra, o la tira de prueba puede ser una parte integral del lector.

50

En un dispositivo de ensayo de microfluidos, se pueden emplear muchos de los mismos principios que se utilizan en un ensayo de flujo lateral. Sin embargo, en lugar de aplicar la muestra líquida a una matriz porosa, la muestra se aplica o se alimenta a un conducto o canal, a lo largo del cual avanza el líquido, habitualmente mediante acción capilar. Puede proporcionarse una zona de detección en una superficie interior del canal en la que, por ejemplo, se proporciona un reactivo de unión inmovilizado. De nuevo, el resultado del ensayo puede determinarse de forma no electrónica, mediante inspección visual o mediante un lector de resultados de ensayo electrónico.

55

EP1484601A2 divulga un dispositivo de lectura de resultados de ensayo para leer el resultado de un ensayo realizado usando una tira de prueba, el dispositivo que comprende: una fuente o fuentes de luz, dicha fuente o fuentes de luz emite luz incidente sobre al menos dos zonas espacialmente separadas de la tira de prueba; y un fotodetector que detecta la luz que emana de cada una de dichas dos zonas.

60

Sumario de la invención

Normalmente, los dispositivos de lectura de ensayos electrónicos actualmente disponibles utilizan una ventana rectangular que enmarca la zona de detección que se está leyendo y evita que la luz llegue y/o se refleje desde porciones irrelevantes o inapropiadas de la tira de prueba o dispositivo de ensayo de microfluidos. La ventana utilizada es más ancha que la zona de detección, para permitir algunas tolerancias de ensamblaje mecánico que

65

están presentes en los procesos de fabricación de la tira de prueba, o el dispositivo de análisis de microfluidos y el lector de análisis. Esto asegura que la zona de detección del ensayo siempre estará dentro de la ventana.

El presente inventor ha descubierto un problema con este enfoque, problema que no parece haberse apreciado previamente.

Específicamente, se encuentra que la sensibilidad de la medición depende en cierto grado de la posición de la zona de detección dentro de la ventana debido a la configuración de la fuente de luz usada para iluminar la zona de detección y el detector de luz usado para detectar la luz reflejada por y/o transmitido a través de la zona de detección.

En efecto, los diferentes lugares dentro de la ventana tienen diferentes sensibilidades. Es decir, una densidad constante de marca o similar dentro de la ventana no genera un nivel constante de señal, porque la iluminación de (por ejemplo, la tira reactiva dentro) de la ventana puede no ser completamente uniforme y/o la cantidad de luz reflejada o transmitida desde los diferentes lugares, dentro de la ventana, y detectada por el detector de luz, no es constante. La cantidad de luz que incide sobre cualquier área particular de la ventana dependerá de la disposición geométrica de la fuente de luz y el detector en relación con la ventana.

La zona de detección se puede desplazar relativamente de su posición prevista como resultado de uno o más de una variedad de errores. Por ejemplo, especialmente en un ensayo de flujo lateral, la zona de detección típicamente comprende una línea delgada u otro depósito de un anticuerpo de "captura" inmovilizado, y que se une a un complejo marcado. El anticuerpo de captura puede depositarse ligeramente fuera de posición. Alternativamente, el dispositivo de ensayo utilizado para realizar el ensayo puede estar colocado incorrectamente cuando se conecta con el lector de resultados del ensayo, ya sea durante la fabricación (por ejemplo, si el consumidor recibe un aparato en el que el dispositivo de ensayo forma parte integral del lector de resultados del ensayo) o durante el uso (por ejemplo, si el consumidor recibe una tira reactiva de prueba separada o una tira de prueba de flujo lateral, que debe insertarse en el dispositivo de lectura de resultados de la prueba para poder leer el resultado de la prueba). Como ejemplo ilustrativo, en algunas realizaciones de la técnica anterior, a medida que la zona de detección se desplaza desde el centro de la ventana (en cualquier dirección), lejos de su ubicación prevista, la discriminación efectiva de la zona disminuye y la señal se leerá como si tuviera una intensidad más débil que si se hubiera colocado en el centro de la ventana. Esto se ilustra esquemáticamente en las Figuras 1 y 2. La presente invención tiene como objetivo superar o reducir problemas de este tipo.

En un primer aspecto, la invención proporciona un aparato de lectura de resultados de ensayo para su uso con un ensayo en el que una sustancia detectable tiende a acumularse dentro de una zona de detección (4) del ensayo, comprendiendo el aparato de lectura: una carcasa o deflector (18), que tiene una ventana (8) en el mismo; una fuente de luz (2) que emite luz a través de la ventana para iluminar la zona de detección del ensayo; y un detector de luz (6) para detectar la cantidad de luz reflejada y/o transmitida por la zona de detección, cantidad que depende al menos en parte de la cantidad de sustancia detectable acumulada en la zona de detección; caracterizado porque la forma de la ventana está adaptada para hacer que el aparato de lectura sea insensible a errores de posicionamiento menores de la zona de detección por un desplazamiento de hasta $\pm 0,4$ mm, con respecto a una o más de la ventana, la fuente de luz y el detector de luz, en el que el aparato de lectura es insensible si, para una intensidad fija de salida de energía luminosa de la fuente de luz, y para una cantidad fija de sustancia detectable en la zona de detección, la cantidad de luz detectada por el detector de luz varía menos del 10 % en comparación con la cantidad de luz detectada por el detector de luz cuando la zona de detección está en su posición prevista, pudiendo obtenerse la forma de la ventana mediante un proceso que comprende la medición de la intensidad de señal relativa registrada por el detector en diferentes posiciones relativas a la ventana para generar un mapa de intensidad de señal relativa para diferentes desplazamientos relativos de la zona de detección desde el eje central a la ventana, la forma de la ventana entonces se ajusta para proporcionar un efecto inverso para contrarrestar el efecto sobre la intensidad de señal relativa de dicho desplazamiento relativo de la zona de detección; en el que la ventana no es rectangular.

En realizaciones particulares, el aparato de lectura es insensible a errores de posicionamiento menores de la zona de detección con respecto a la ventana. Sin embargo, la ventana, la fuente de luz y el detector de luz estarán normalmente en una posición fija entre sí, de modo que el movimiento de la zona de detección, con respecto a (por ejemplo) la ventana, normalmente también constituirá inevitablemente un movimiento de la zona de detección con respecto a la fuente de luz y el detector.

El término "luz" en la presente memoria descriptiva está destinado a hacer referencia a cualquier parte del espectro electromagnético que podría emplearse de manera útil para detectar una señal en una zona de detección (incluidas, por ejemplo, ondas ultravioletas, infrarrojas o incluso de radio), y los términos "fuente de luz" y "detector de luz" deben interpretarse en consecuencia. En realizaciones preferentes, la fuente de luz emitirá luz en la parte del espectro electromagnético que es visible para un observador humano normal, y la zona de detección preferiblemente reflejará y/o transmitirá cantidades detectables de luz en el espectro visible, con el detector de luz detectando luz de manera similar en la parte visible del espectro. Sin embargo, es al menos concebible que se puedan utilizar otras partes del espectro electromagnético. Así, por ejemplo, si la sustancia detectable es una que es

detectable usando radiación infrarroja o ultravioleta, entonces el detector de "luz" debería ser sensible a una región correspondiente del espectro electromagnético.

Para los propósitos actuales, el lector es "insensible" a errores de posicionamiento menores si, para una intensidad fija de salida de energía luminosa de la fuente de luz y para una cantidad fija de sustancia detectable en la zona de detección, la cantidad de luz detectada por el detector de luz varía en menos del 10 %, menos del 9 %, menos del 8 %, preferiblemente menos del 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o incluso menos del 1 %, para los desplazamientos de la zona de detección, relativa a la ventana, de hasta $\pm 0,4$ mm. Se entenderá que el "mal posicionamiento menor" de la zona de detección con respecto a la ventana se refiere al desplazamiento de hasta $\pm 0,4$ mm de la zona de detección desde su posición prevista (que normalmente estará en, o a lo largo, de un eje central de la ventana). Los desplazamientos superiores a $\pm 0,5$ mm son relativamente grandes y, por lo general, es poco probable que ocurran o, si ocurren, serán evidentes en los controles de calidad y, por lo tanto, es poco probable que estén presentes en un dispositivo que llega al consumidor.

El desplazamiento de la zona de detección para la cual se puede compensar, ajustando la forma de la ventana de acuerdo con la invención, será normalmente en un plano sustancial o esencialmente horizontal, (es decir, será en gran parte un desplazamiento "de lado a lado") pero también puede comprender un desplazamiento hacia arriba/hacia abajo.

La forma de la ventana necesaria para lograr la sensibilidad reducida deseada a errores de posicionamiento menores variará de acuerdo con el posicionamiento relativo de la fuente de luz, el detector y la ventana. Por consiguiente, no es posible definir la forma deseada de la ventana en términos estructurales generales, y la definición funcional antes mencionada debe ser suficiente. Sin embargo, será evidente para el experto en la técnica cómo realizar la invención y obtener el beneficio de la misma a partir de la divulgación de la presente memoria descriptiva y recurriendo al conocimiento general común del experto en la técnica relevante. La ventana que enmarca la zona de detección no será rectangular, en contraste con la forma de ventana que se presenta con mayor frecuencia en los dispositivos convencionales. En el ejemplo 4 se proporciona más orientación.

El ensayo puede ser un ensayo de microfluidos o puede ser un ensayo de flujo lateral. El ensayo puede ser un dispositivo separado que se introduce en el lector del ensayo para que se lea el resultado del ensayo, como una tira de prueba de flujo lateral o una tira de prueba de tira reactiva. En tales realizaciones, el aparato de lectura de resultados de ensayo puede estar formado con una ranura u otra abertura para acomodar la inserción del dispositivo de ensayo separado en el aparato de lectura de resultados. Convenientemente, la ranura o abertura tendrá la forma y el tamaño necesarios para permitir la inserción satisfactoria de un dispositivo de ensayo sólo en la orientación apropiada. Alternativamente, el ensayo puede ser parte integral del lector. Si forma parte integral del lector, el ensayo puede comprender de nuevo un ensayo de microfluidos o un ensayo de flujo lateral.

La muestra aplicada al dispositivo de ensayo será típicamente una muestra líquida y puede comprender una muestra de comida o bebida, una muestra ambiental (por ejemplo, un hisopo de una superficie, una muestra de agua) o puede comprender un fluido corporal, como saliva, orina, sangre total, plasma, sudor o secreciones mucosas.

En una realización, la sustancia detectable es una sustancia detectable ópticamente. En una realización, la sustancia detectable comprende un reactivo marcado, tal como un acompañante de unión marcado con un marcador. La pareja de unión puede exhibir una afinidad de unión por un analito de interés o por un análogo de un analito de interés.

En una realización, la sustancia detectable comprende un marcador directo, como un tinte o una partícula de oro. La acumulación de una sustancia marcada de esta manera tendrá un impacto detectable en la cantidad de luz reflejada o transmitida por la zona de detección.

En función del formato del ensayo, la sustancia detectable puede tender a acumularse en la zona de detección en presencia, o en ausencia, de un analito de interés en una muestra analizada por el ensayo.

Por ejemplo, en un formato de "ensayo sándwich", la acumulación de una sustancia marcada en la zona de detección indica la presencia del analito de interés en la muestra. Por el contrario, en un formato de "ensayo de competición", la acumulación de una sustancia marcada en la zona de detección suele ser indicativa de la ausencia relativa del analito de interés en la muestra. La presente invención es adecuada tanto para formatos de ensayo sándwich como de competición, y de hecho cualquier otro formato de ensayo que implique la acumulación de una sustancia detectable en una zona de detección como indicador de la presencia, ausencia o cantidad de un analito de interés en la muestra.

La fuente de luz, en una realización, comprende o consiste en un diodo emisor de luz (LED). En la misma o en otra realización, el detector comprende un fotodetector, tal como un fotodiodo. En algunas formas de realización, el detector detectará la luz reflejada desde la zona de detección. En otras realizaciones, el detector detectará la luz transmitida por la zona de detección. El aparato de lectura de resultados de ensayo puede comprender una pluralidad de fuentes de luz, tales como LED, y/o puede comprender una pluralidad de fotodetectores. Más

específicamente, el aparato de lectura puede comprender una pluralidad de LED que iluminan la zona de detección o la zona de detección puede estar iluminada por un solo LED. Otras fuentes de luz o LED pueden iluminar otras partes del dispositivo de ensayo. La luz reflejada o transmitida por la zona de detección puede medirse mediante un único fotodetector o mediante una pluralidad de ellos.

El fotodetector puede medir la luz reflejada y/o la luz transmitida. Para los presentes propósitos, se entiende por luz reflejada que la luz de la fuente de luz se refleja desde la zona de detección sobre el detector. En esta situación, el detector se proporciona típicamente en el mismo lado del ensayo que la fuente de luz (por ejemplo, la fuente de luz y el detector ambos encima del ensayo o ambos debajo del ensayo). La luz transmitida se refiere a la luz que pasa a través de la zona de detección y típicamente el detector se proporciona en el lado opuesto de la zona de detección a la fuente de luz (por ejemplo, fuente de luz debajo del ensayo y detector encima del ensayo, o viceversa). Para los propósitos de una medición de reflectancia, la zona de detección puede opcionalmente estar provista de un respaldo tal como una capa de plástico MYLAR® reflectante blanca. Por tanto, la luz de la fuente de luz caerá sobre la zona de detección, parte se reflejará desde su superficie y parte podrá penetrar en la zona de detección y reflejarse a cualquier profundidad hasta la profundidad a la que se proporciona la capa reflectante inclusive. Por tanto, un tipo de medición de reflectancia puede implicar realmente la transmisión de luz a través de al menos parte del grosor de la zona de detección.

En realizaciones preferentes, el dispositivo de lectura de ensayo comprenderá un deflector que es opaco a la longitud de onda de la radiación electromagnética producida por la fuente de luz y/o detectada por el detector de luz. Convenientemente, el detector de luz es sensible a la luz en la parte visible del espectro electromagnético y el deflector es un deflector óptico (es decir, es opaco y no transmite luz en la parte visible del espectro). Los materiales adecuados para tal deflector óptico incluyen resinas plásticas sintéticas densas de color negro u oscuro, tales como PPO ("óxido de polifenileno", estrictamente éter de polifenileno). El deflector define deseablemente la ventana de lectura del dispositivo de lectura de resultados de ensayo. También puede realizar funciones adicionales, como proteger los canales adyacentes entre sí, mantener la tira reactiva en su lugar y mantener la distancia correcta entre la tira reactiva y la fuente de luz y/o detector de luz.

En realizaciones preferentes, el dispositivo de lectura de ensayo puede comprender una carcasa. Es concebible que, en algunas realizaciones de la invención, la carcasa, en lugar de un deflector, defina la ventana de lectura. Sin embargo, generalmente se prefiere que la ventana esté definida por un deflector y que el lector de resultados del ensayo incluya además una carcasa. La función de la carcasa, en realizaciones preferentes, es mantener unidos los componentes del lector y/o protegerlos contra el entorno externo (y, especialmente, excluir la luz ambiental del interior del lector). Al igual que el deflector, la carcasa puede formarse ventajosamente a partir de una resina plástica sintética. Deseablemente, la carcasa puede estar formada a partir de un plástico cargado de carbono, como poliestireno o ABS (acrilonitrilo butadieno estireno).

Normalmente, tanto el deflector como la carcasa se forman mediante moldeo por inyección.

Como se explica en otra parte, la forma de la ventana necesaria para lograr la insensibilidad deseada al posicionamiento incorrecto relativo de la zona de detección, se puede determinar con el beneficio de la presente divulgación. Se puede realizar una experimentación de rutina, si es necesario, para ayudar con respecto a esto. Por ejemplo, se puede aplicar un nivel fijo de iluminación a una zona de detección de ensayo (la zona de detección que comprende una cantidad fija de una sustancia detectable), y la zona de detección colocada en diferentes posiciones conocidas en relación con la ventana, y medir la intensidad de señal relativa registrada por el detector. Esto puede utilizarse para generar un "mapa" de intensidad de señal relativa para diferentes desplazamientos relativos de la zona de detección desde el eje central de la ventana. La forma de la ventana se puede ajustar para proporcionar un efecto inverso, contrarrestando así el efecto del desplazamiento, de modo que si un desplazamiento en una dirección particular tiende, por ejemplo, a reducir la intensidad de la señal medida, el área de la ventana puede ser agrandado en esa dimensión en una cantidad correspondiente.

La ventana puede tener una forma para compensar el desplazamiento relativo de la zona de detección a lo largo del eje mayor, largo ("x") del dispositivo de lectura del resultado del ensayo, o para compensar el desplazamiento relativo de la zona de detección a lo largo del eje menor, corto ("y") del dispositivo de lectura, estando los ejes x e y típicamente en ángulo recto entre sí. En una realización, la ventana puede tener una forma que compense el desplazamiento relativo de la zona de detección a lo largo de los ejes x e y.

Normalmente, los ejes x e y están en un plano sustancialmente o esencialmente horizontal.

El aparato de lectura de resultados de ensayo puede comprender adicionalmente una ventana adicional, que enmarca una zona adicional del ensayo, zona que puede ser, por ejemplo, una zona de referencia o una zona de control, en cuyas zonas puede tender a acumularse una sustancia detectable cuando se realiza el ensayo. Por ejemplo, es convencional proporcionar un dispositivo de ensayo con un reactivo de control detectable, que debería acumularse en una zona de control cuando el ensayo se realiza correctamente, sustancialmente independientemente de la presencia o ausencia del analito de interés en la muestra. La sensibilidad del aparato de lectura para una señal de zona de control o referencia es de mucha menos importancia pero, no obstante, puede ser

ventajoso utilizar las características de la invención para hacer que la lectura de una señal de control o referencia sea insensible a errores menores de posición de la zona de control o referencia relativa a la respectiva ventana de control o referencia.

En un segundo aspecto, la invención proporciona un procedimiento de producción de un aparato de lectura de resultados de ensayo de acuerdo con el primer aspecto de la invención, comprendiendo el procedimiento la etapa de ensamblar al menos una fuente de luz (2) y al menos un detector de luz (16), junto con una carcasa o deflector (18), la carcasa o deflector define una ventana (8) como se define en el primer aspecto de la invención, a través de la cual la fuente de luz ilumina una zona de detección de ensayo.

La realización del procedimiento del segundo aspecto de la invención proporciona un aparato de lectura de resultados de ensayo de acuerdo con el primer aspecto de la invención como se define en la presente memoria anteriormente.

Se pretende y se debe apreciar que las realizaciones pueden combinarse o separarse de diversas formas sin apartarse de la invención, a menos que el contexto indique lo contrario. Para evitar dudas, se establece expresamente que las características de la invención divulgadas en la presente memoria en relación con una realización de la invención pueden combinarse con una o más características de la invención divulgadas en relación con otras realizaciones de la invención, a menos que el contexto dicte lo contrario.

La invención se describirá ahora adicionalmente a modo de ejemplo ilustrativos y con referencia a los dibujos acompañantes, en los cuales:

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una representación esquemática, en planta, de parte de un aparato de lectura de resultados de ensayo de la técnica anterior, que indica la configuración de la fuente de luz, detector, ventana y zona de detección;

La Figura 2 es un gráfico típico de intensidad de señal relativa (%) frente al desplazamiento horizontal (en mm) de una zona de detección de dispositivo de ensayo desde su posición prevista en una configuración de dispositivo lector de la técnica anterior del tipo mostrado en la Figura 1;

La Figura 3 es una representación esquemática, en vista en planta, de parte de una realización del aparato de lectura de resultados de ensayo de acuerdo con la presente invención, que tiene la configuración de fuente de luz, detector y zona de detección mostrada en la Figura 1, pero con una ventana con forma para reducir la sensibilidad del aparato de lectura a errores de posicionamiento menores de la zona de detección del dispositivo de ensayo con respecto a la ventana;

La Figura 4 es una vista en perspectiva, parcialmente en corte, de parte de un aparato de lectura de resultados de ensayo de la técnica anterior, que tiene la configuración ilustrada esquemáticamente en la Figura 1;

La Figura 5 es una vista desde un extremo, en sección, de parte del aparato de lectura de resultados de ensayos de la técnica anterior ilustrado en la Figura 4;

La Figura 6 es una representación esquemática de una realización diferente de un aparato de lectura de ensayos de la técnica anterior; y

La Figura 7 es una representación esquemática de parte de un aparato de lectura de resultados de ensayo de acuerdo con la invención, que tiene la configuración de fuente de luz, detector, ventana y zona de detección mostrada en la Figura 6, pero con una ventana en forma de reducir la sensibilidad del aparato de lectura a errores de posicionamiento menores de la zona de detección del dispositivo de ensayo con respecto a la ventana.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Técnica anterior

La sensibilidad de un aparato de lectura de resultados de ensayo depende de la posición relativa de la zona de detección dentro de la ventana. Por ejemplo, como en la Figura 1, que representa la situación en la que una fuente de luz (2), una ventana (8) y un detector óptico (6) son todos sustancialmente coaxiales en una vista en planta, el desplazamiento de la zona de detección (4) descentrado hacia la izquierda o hacia la derecha, tenderá a resultar en una reducción en la cantidad de luz que sigue un camino desde la fuente de luz, hasta la zona de detección, y de allí al detector óptico. Esto conduce a una aparente reducción en la intensidad de la señal detectada por el detector óptico, siendo la magnitud de la reducción en la intensidad proporcional al desplazamiento relativo de la zona de detección, produciendo resultados del tipo ilustrado en la Figura 2. La Figura 2 es un gráfico de resultados

hipotéticos que muestra la intensidad de señal relativa (%) frente al desplazamiento (en mm) de una zona de detección de 1 mm hacia la izquierda o hacia la derecha del eje de una ventana de 2 mm de ancho.

- 5 Esta "caída" en la señal conduce a la variabilidad en el resultado determinado del ensayo y se aplica tanto a la situación en la que se usa un aparato de lectura para leer múltiples ensayos, o donde cada uno de una pluralidad de lectores de resultados lee un único dispositivo de ensayo.

Ejemplo 2

- 10 Este ejemplo está de acuerdo con la invención y se refiere a una forma de ventana para un aparato de lectura de resultados de ensayo que tiene como objetivo evitar o reducir el problema de la caída de señal asociado con dispositivos de la técnica anterior como se explica en el ejemplo anterior.

- 15 Para la realización en la que la fuente de luz (2) y el detector (6) se encuentran en el eje vertical central previsto de la zona de detección (4), la caída de la señal es sustancialmente simétrica, ya sea que la zona de detección esté desplazada hacia la izquierda o hacia la derecha. Por consiguiente, una ventana con la forma apropiada para contrarrestar la caída de la señal también será sustancialmente simétrica alrededor de su eje vertical central, como se ilustra en la vista en planta en la Figura 3. Haciendo referencia a la Figura 3, se puede ver que la ventana (8) tiene lados izquierdo y derecho paralelos, y bordes superior e inferior cóncavos, de manera que la ventana es más corta en una región central y aumenta de longitud de manera simétrica hacia la lados izquierdo y derecho. La cantidad de curvatura de los bordes superior e inferior se puede aumentar o disminuir, según se desee, para compensar exactamente la caída de la señal que de otro modo se produciría cuando la zona de detección (4) se desplaza a la izquierda o derecha de su posición prevista.

- 25 La solución proporcionada por la presente invención es técnicamente muy simple y no requiere componentes adicionales y, por lo tanto, se puede implementar fácilmente.

- 30 Las Figuras 4 y 5 son ilustraciones parcialmente en sección de parte de un aparato de lectura de resultados de ensayo que tiene la configuración de fuente de luz (LED 2), detector (fotodiodo 6) y zona de detección (4). Por lo tanto, la Figura 4 es una vista en perspectiva que muestra la disposición de la fuente de luz (LED 2) y el detector (fotodiodo 6), que están alineados con, y debajo, del eje central previsto (12) de la zona de detección en la tira de prueba de flujo lateral (10), que se encuentra dentro del dispositivo de lectura. El dispositivo de lectura también comprende LED adicionales (14) y un fotodiodo adicional (16), que se utilizan para interrogar una zona de control/referencia (no se muestra) en la tira reactiva (10). El deflector óptico (18) define la ventana y separa los LED y aísla ópticamente los fotodiodos (6) y (16). Un segundo deflector (18') se coloca entre cada uno de los LED adicionales (14).

- 40 La misma realización se ilustra en la Figura 5, que es una sección transversal mirando desde el lado izquierdo en la Figura 4. La Figura 5 muestra el contorno del deflector óptico (18), que define la ventana a través de la cual la luz del LED (2) ilumina la zona de detección de la tira reactiva (10), la luz se refleja desde la zona de detección y parte de la luz reflejada incide sobre el fotodiodo (6) y este la detecta. Se observa que, en la práctica, parte de la luz que incide sobre la zona de detección (4) puede penetrar en la tira en diferentes grados. La superficie superior de la tira reactiva (10) comprende una capa de respaldo (19) de Mylar® reflectante, y parte de la luz que incide en la zona de detección (4) puede incluso penetrar y ser reflejada por la capa de Mylar® y posteriormente ser detectado por el fotodiodo (6).

- 50 La realización descrita e ilustrada en las Figuras 4 y 5 muestra un aparato de lectura de resultados de ensayo que funciona en un modo de reflectancia. Un aparato de lectura similar podría operar en un modo transmisivo, excepto que en tal realización el LED (2) y el fotodiodo (6) estarían en lados opuestos de la tira [y la tira estaría soportada sobre una capa de respaldo de Mylar® transmisivo]. La forma de la ventana sería generalmente como se muestra en la Figura 3 para el lector de modo transmisivo, si el LED (2) y el fotodiodo (6) permanecieran centralizados en el eje previsto de la zona de detección.

Ejemplo 3

- 55 Como se explicó anteriormente, la forma de ventana indicada en la Figura 3 es adecuada para realizaciones de la invención en las que la fuente de luz y el detector óptico están alineados con el eje central de la zona de detección cuando la zona de detección está en su posición prevista. Sin embargo, son posibles otras configuraciones de fuente de luz y detector, y la persona experta en la técnica puede determinar formas de ventana apropiadas para compensar la caída de señal experimentada en esas configuraciones, con el beneficio de la presente divulgación.

- 65 Una de estas configuraciones alternativas se ilustra esquemáticamente en la Figura 6. En esta configuración alternativa el detector (6) se alinea directamente con el eje central de la zona de detección (4) (cuando la zona de detección está correctamente posicionada), pero la fuente de luz (LED 2) se desplaza hacia un lado. En esta configuración, la respuesta del sistema será inherentemente asimétrica si la zona de detección se desplaza a cualquier lado de su posición prevista.

En esta disposición, el lado (20) de la ventana (8) más cercano al LED (2) recibirá más luz que el lado (22) de la ventana más alejada. Por lo tanto, con una ventana cuadrada, si la zona de detección de línea se desplaza hacia el lado (20) de la ventana (8) más cerca del LED (2), la cantidad de luz que llega al fotodetector (6) y, por lo tanto, la salida de señal del detector, se atenuará más que cuando la zona de detección se desplaza hacia el borde de la ventana más alejada del LED (2).

Para corregir este problema, se diseñaría la forma de la ventana para recoger menos luz en el borde más cercano al LED, como se ilustra en la Figura 7.

La forma de la ventana representada en la Figura 7 muestra en general que sería deseable tener una altura de ventana más pequeña más cercana al LED para restringir la luz. La relación real de la altura de la ventana en este borde en comparación con el otro borde, y si hay una línea recta entre los dos bordes (de izquierda a derecha), dependerá del tamaño particular y la posición de los componentes ópticos, es decir, la fuente de luz, el detector de luz y la zona de detección.

Tenga en cuenta que se tomaría el mismo enfoque óptico en este caso si se sustituyeran las posiciones del LED (2) y el detector (6). El borde corto estaría relacionado efectivamente con el camino óptico más corto.

Ejemplo 4

El experto en la técnica puede establecer una forma de ventana adecuada para cualquier configuración particular de fuente de luz, zona de detección y detector de luz. Este ejemplo proporciona un procedimiento para determinar una forma de ventana adecuada.

Caracterizar una ventana rectangular en términos de su sensibilidad espacial de la siguiente manera:

1) Construir una tira de prueba especial con material mínimamente reflectante (negro) y superponga (en la misma orientación que la línea estándar) una línea delgada de material reflectante. En general, cuanto más delgado, mejor, a menos que comience a tener problemas de ruido o errores causados por un límite de sensibilidad de la electrónica de detección.

2) Reemplazar la tira estándar en el dispositivo con esta tira de prueba especial con (inicialmente) la posición del borde largo del área reflectante contra un borde de la ventana, pero completamente contenido por la ventana.

3) Iluminar el LED a una salida de luz estándar y registrar la corriente del fotodiodo.

4) Mover la línea en incrementos preferiblemente iguales (o incluso con mayor preferencia menores que) el ancho de la línea reflectante.

5) Medir nuevamente la corriente del fotodiodo con el LED con el mismo brillo.

6) Repetir las etapas 4 y 5 hasta que la parte reflectante de la tira esté situada (pero aún contenida dentro) del borde opuesto de la ventana.

7) De la tabla de resultados generados entonces, según corresponda

a. Reducir la altura de la ventana en cada posición lateral en un factor equivalente al nivel mínimo de señal detectado dividido por el nivel de señal en la posición actual; o

b. incrementar la altura de la ventana en cada posición lateral en un factor equivalente a la señal detectada en la señal máxima detectada dividida por el nivel de señal detectado en la posición actual.

8) Claramente, para obtener un borde más suave para la ventana eventual producida, es posible interpolar entre las mediciones de la sensibilidad de la señal utilizando técnicas matemáticas de ajuste de curvas bien conocidas.

En términos de qué medidas usar, una ventana típica puede tener aproximadamente 2 mm de ancho. Las "caídas" con una sensibilidad del orden del 10 % pueden ser normales. La calidad de la corrección lograda estará relacionada con el grosor del área reflectante utilizada y la resolución de incremento con la que se mueve a través de la ventana: por lo general, algo alrededor de 0,2 mm de ancho movido en incrementos de 0,1 mm para obtener cierta superposición de ubicación puede ser apropiado.

Como alternativa (y este puede ser un procedimiento más fácil de usar) a la técnica experimental anterior: podría usarse un software de computadora para modelado óptico (como Zemax) para modelar la fuente de luz, el detector y la geometría del sistema y determinar información similar como descubierta mediante el uso de la técnica

experimental anterior (que recurre a técnicas de modelado como el análisis de Monte Carlo) y, por tanto, desarrollar por medios matemáticos factores de corrección similares.

Ejemplo 5

Material

Se utilizó un monitor Persona® disponible comercialmente para ilustrar la invención. El monitor Persona® utiliza transmisión óptica de luz a través de una tira de ensayo para determinar la cantidad de látex unido en una zona de detección de la tira. El dispositivo estándar tiene una zona de detección de 1 mm de ancho que aparece dentro de una ventana de 2 mm de ancho en la disposición óptica del monitor. Para realizar la medición de transmisión, el monitor tiene una fuente de luz LED en un lado de la tira reactiva y un fotodetector en el otro, con ambos componentes alineados nominalmente con el centro de la ventana, que también es el centro previsto de la zona de detección. Se utilizan dos de tales ventanas de detección de prueba dentro del monitor, una para la hormona luteinizante (LH) y otra para la estrona-3-glucurónido (E3G), cada ventana destinada a estar alineada con una zona de detección respectiva.

El rendimiento del monitor se evaluó utilizando un conjunto estándar de dispositivos de prueba en los que se imprimieron líneas en tiras de ensayo para representar intensidades particulares de marcador capturado en la zona de detección. El experimento utilizó tres dispositivos de prueba:

Dispositivo 1 (D1) - en el que se imprimió una línea continua de 1,1 mm de ancho en la tira de ensayo en cada una de las dos zonas de detección de prueba. La línea de 1,1 mm representa la señal de escala completa en la zona de detección. Las líneas se colocaron de manera que el centro de la línea coincidiera con el centro previsto de la línea de ensayo.

Dispositivo D2 - como la varilla D1 excepto que el centro de la línea se desplazó 0,4 mm en una dirección desde el centro previsto de la línea de ensayo.

Dispositivo D3: como la barra D1 excepto que el centro de la línea se desplazó 0,4 mm en la otra dirección (en comparación con la barra D2) del centro previsto de la línea de ensayo.

Rendimiento de referencia

Las varillas de prueba estándar se utilizaron para caracterizar el rendimiento del monitor cuando las líneas se desplazaron lejos de su posición nominal prevista. Los resultados siguientes se obtuvieron:

Parámetro de prueba	Intensidad de señal relativa (unidades arbitrarias)	Notas
S1(D1) S2(D1)	54,3 55,8	Señal alta (posición central de línea de 1,1 mm)
S1(D2) S2(D2)	50,9 52,2	Línea de 1,1 mm compensación de 0,4 mm
Relación S1(D2)/(D1) Relación S2(D2)/(D1)	0,94 0,94	Colocación de la banda (compensación de 0,4 mm)
S1(D3) S2(D3)	52,6 53,5	Línea de 1,1 mm compensación de -0,4 mm
Relación S1(D3)/(D1) Relación S2(D3)/(D1)	0,97 0,96	Colocación de la banda (compensación de -0,4 mm)

El examen de la tabla muestra la disminución en la intensidad de la señal a medida que las líneas se alejaron de su posición central nominal. La disminución promedio fue de alrededor del 5 % de la señal.

S1 se refiere al rendimiento observado en el canal LH del monitor, mientras que S2 se refiere al rendimiento observado en el canal E3G.

Las relaciones de D2/D1 y D3/D1 son una medida de la sensibilidad de la intensidad de la señal al desplazamiento de la(s) zona(s) de detección con respecto al eje previsto. Un valor de 1,00 para las relaciones indica que el monitor es insensible al desplazamiento relativo de las zonas de detección.

Tenga en cuenta que la diferencia observada entre el desplazamiento en una dirección en comparación con el desplazamiento en la otra dirección puede explicarse por pequeños errores en el posicionamiento exacto de las líneas durante la impresión/montaje en el soporte de prueba.

5 **Modificación de monitor estándar**

El comportamiento observado se utilizó para determinar la forma de la ventana (de acuerdo con el ejemplo 4 anterior, parte 7(a) de la presente memoria descriptiva). Se determinó una forma de ventana mejorada (esencialmente como se ilustra en la Figura 3): los bordes superior e inferior de la ventana se formaron para brindar una transición más suave ya que solo estaban disponibles puntos individuales a cada lado de la posición nominal.

Un trozo de lámina de plástico negro opaco y delgado tenía la forma de ventana modificada deseada recortada. La escala de la ventana se estableció de manera que los bordes exteriores (más largos) de la ventana correspondieran a la altura estándar de la ventana. Luego, se insertó la máscara de plástico frente a la ventana estándar del monitor.

Rendimiento modificado

Parámetro de prueba	Intensidad de señal relativa (unidades arbitrarias)	Notas
S1(D1) S2(D1)	50,7 52,0	Señal alta (posición central de línea de 1,1 mm)
S1(D2) S2(D2)	49,5 50,6	Línea de 1,1 mm compensación de 0,4 mm
S1(D2)/(D1) S2(D2)/(D1)	0,98 0,97	Colocación de la banda (compensación de 0,4 mm)
S1(D3) S2(D3)	50,1 51,4	Línea de 1,1 mm compensación de -0,4 mm
S1(D3)/(D1) S2(D3)/(D1)	0,99 0,99	Colocación de la banda (compensación de -0,4 mm)

La comparación de la tabla anterior con los datos originales muestra una reducción significativa en el efecto de desplazar el centro de la línea en ambas direcciones. La disminución promedio en la intensidad de la señal fue de alrededor del 2 % en lugar del 5 % observado originalmente. Las proporciones de D2/D1 y D3/D1 estaban mucho más cerca de 1,00.

Conclusión

La forma de la ventana mejoró la tolerancia del monitor a la mala posición de las líneas leídas en las ventanas de prueba como se predijo.

Solo se utilizó una medición de un solo punto para determinar la caída en la señal cuando la línea se alejó de la posición nominal en cualquier dirección. Como resultado, se desarrolló una forma de ventana modificada relativamente burda. Se esperaba que un mayor refinamiento de la forma de la ventana, hecho posible mediante mediciones adicionales de la posición del desplazamiento, proporcione mayores ganancias en el rendimiento.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato de lectura de resultados de ensayo para su uso con un ensayo en el que una sustancia detectable tiende a acumularse dentro de una zona de detección (4) del ensayo, comprendiendo el aparato de lectura: una carcasa o deflector (18), que tiene una ventana (8) en su interior; una fuente de luz (2) que emite luz a través de la ventana para iluminar la zona de detección del ensayo; y un detector de luz (6) para detectar la cantidad de luz reflejada y/o transmitida por la zona de detección, cuya cantidad depende, al menos en parte, de la cantidad de sustancia detectable acumulada en la zona de detección; **caracterizado porque** la forma de la ventana está adaptada para hacer que el aparato de lectura sea insensible a errores de posicionamiento menores de la zona de detección mediante un desplazamiento de hasta $\pm 0,4$ mm, con respecto a uno o más de la ventana, la fuente de luz y el detector de luz, en el que el aparato de lectura es insensible si, para una intensidad fija de salida de energía luminosa de la fuente de luz, y para una cantidad fija de sustancia detectable en la zona de detección, la cantidad de luz detectada por el detector de luz varía en menos del 10 % en comparación con la cantidad de luz detectada por el detector de luz cuando la zona de detección está en su posición prevista,
- la forma de la ventana que se puede obtener mediante un proceso que comprende la medición de la intensidad de señal relativa registrada por el detector en diferentes posiciones con respecto a la ventana para generar un mapa de intensidad de señal relativa para diferentes desplazamientos relativos de la zona de detección desde el eje central hasta la ventana, ajustándose entonces la forma de la ventana para proporcionar un efecto inverso para contrarrestar el efecto sobre la intensidad de señal relativa de dicho desplazamiento relativo de la zona de detección; en el que la ventana no es rectangular.
2. Un aparato de lectura de resultados de ensayo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ensayo es un ensayo de flujo lateral o un ensayo de microfluidos.
3. Un aparato de lectura de resultados de ensayo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en combinación con un dispositivo de ensayo.
4. Un aparato de lectura de resultados de ensayo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sustancia detectable comprende un reactivo marcado.
5. Un aparato de lectura de resultados de ensayo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la fuente de luz emite luz en el espectro visible y el detector de luz detecta luz en el espectro visible.
6. Un aparato de lectura de resultados de ensayo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la fuente de luz comprende un LED.
7. Un aparato de lectura de resultados de ensayo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el detector comprende un fotodiodo.
8. Un aparato de lectura de resultados de ensayo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la ventana comprende un par opuesto de lados paralelos de bordes rectos y un par opuesto de lados cóncavos.
9. Un aparato de lectura de resultados de ensayo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la ventana tiene un par opuesto de lados paralelos y un par opuesto de lados no paralelos de bordes rectos.
10. Un procedimiento de producción de un aparato de lectura de resultados de ensayo de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento la etapa de ensamblar al menos una fuente de luz (2) y al menos un detector de luz (6), junto con una carcasa o deflector (18), la carcasa o deflector que define una ventana (8) como se define en la reivindicación 1, a través de la cual la fuente de luz ilumina una zona de detección de ensayo.

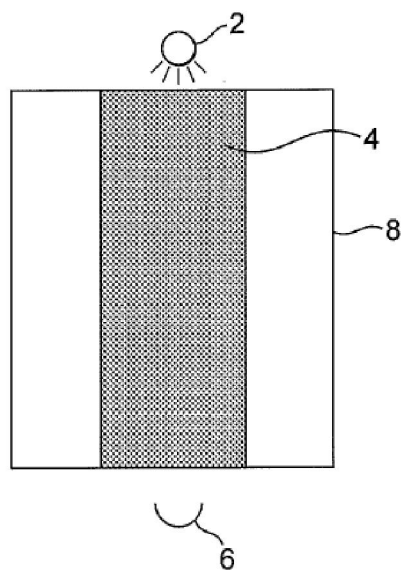


Figura 1
TÉCNICA ANTERIOR

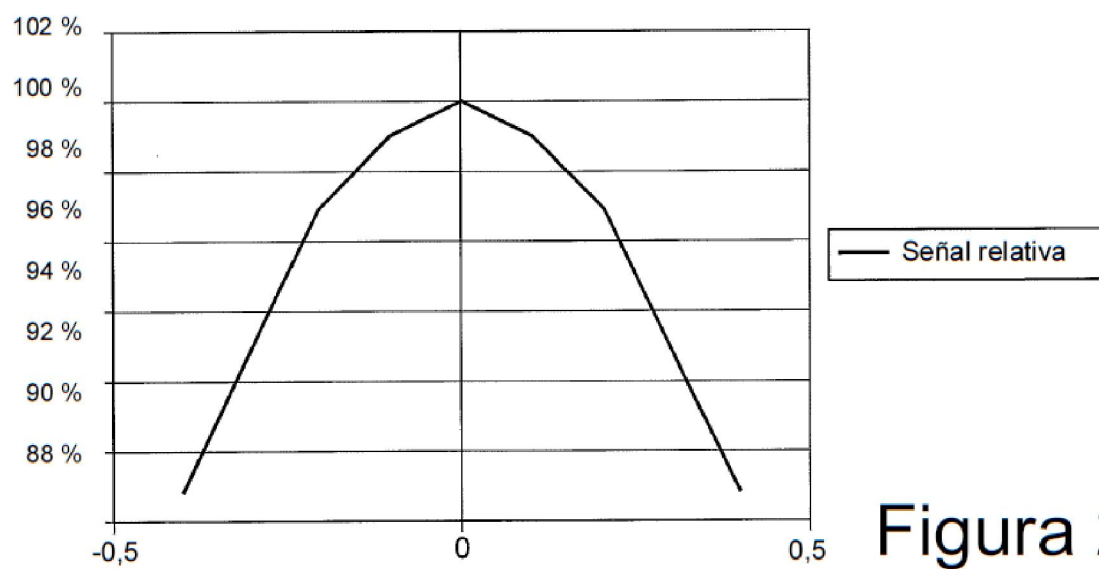


Figura 2

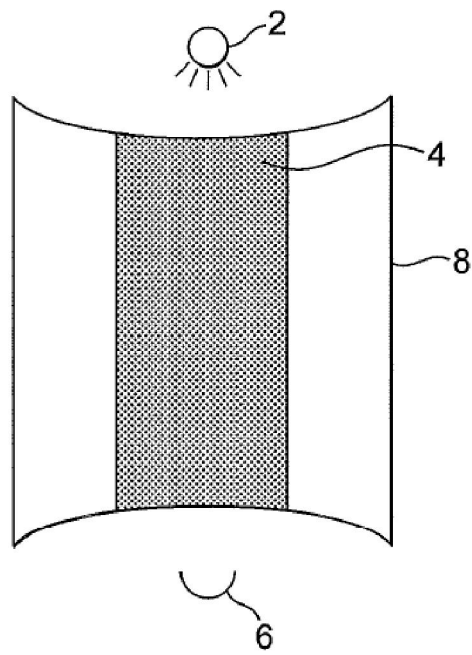


Figura 3

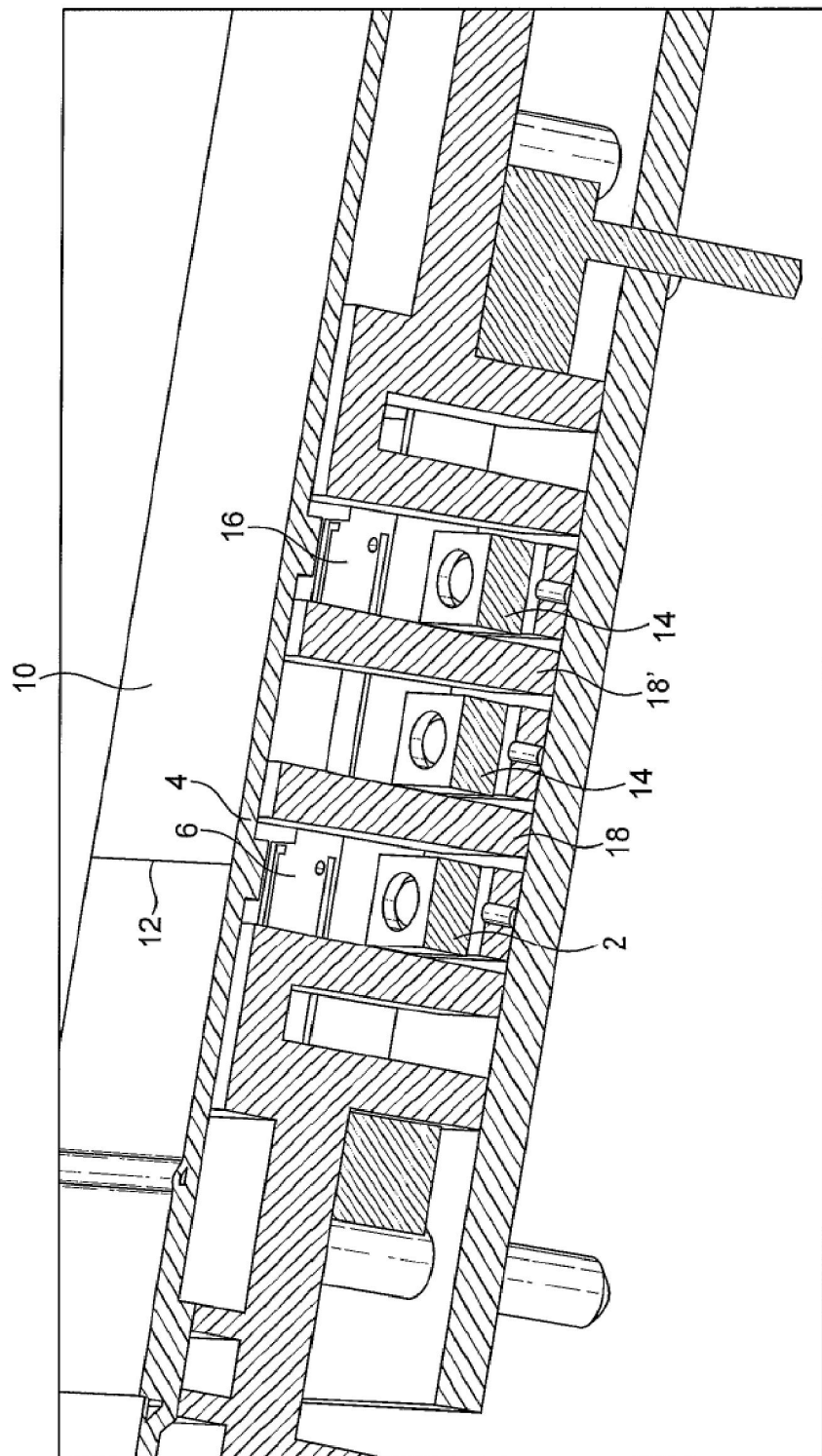


Figura 4

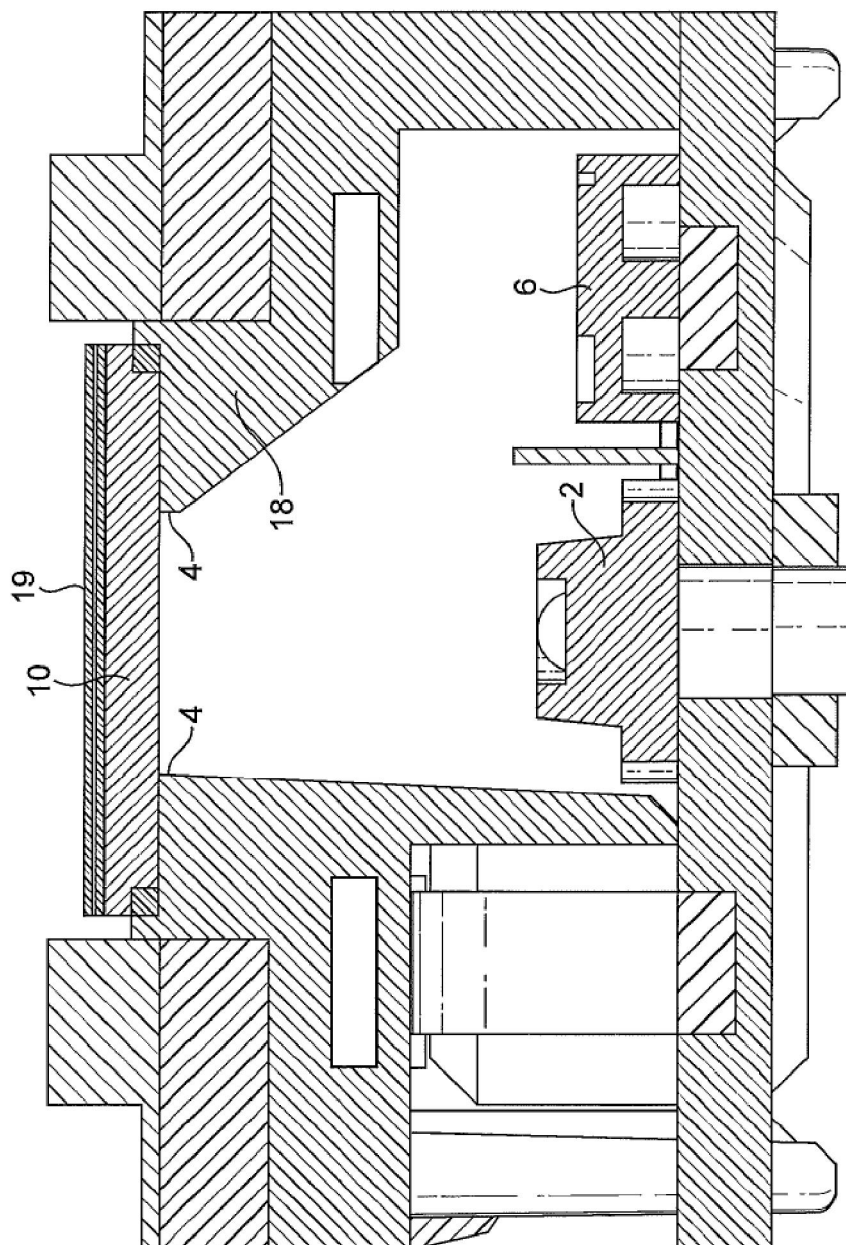


Figura 5

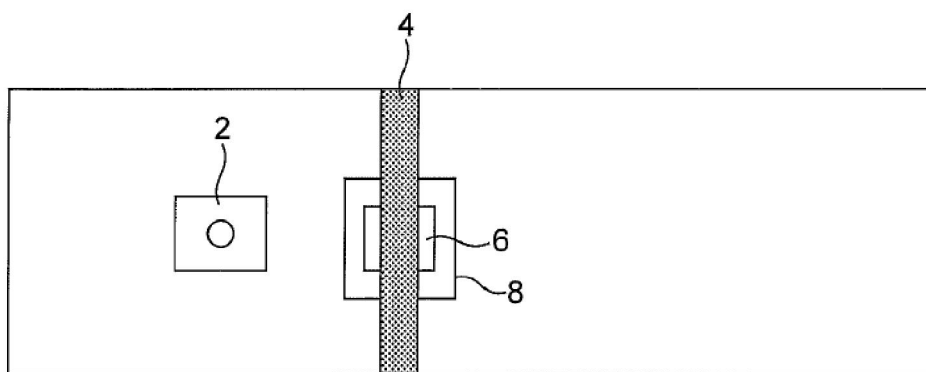


Figura 6

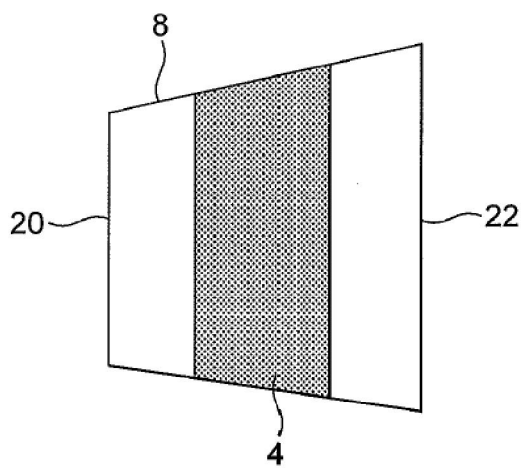


Figura 7