

407129

29 05



P.- 52.118

A937-015

Spain

Memoria descriptiva

para solicitar Patente de Invención por 20 años

a nombre de BIO-MEDICAL SCIENCES, INC.

entidad norteamericana

con domicilio en 140 New Dutch Lane, Fairfield, Nueva Jersey
07006, Estados Unidos de América

por: "UN DISPOSITIVO PARA LA DETECCIÓN Y CUANTIFICACION DE UNA
VARIABLE EN UN AMBIENTE" (Clase Internacional G01n)

29

P-52.118

A 937-D 15
Spain



En la solicitud de patente de EE.UU.
núm. de serie 120.891, presentada el 4 de marzo
de 1971 con el título "Un indicador de temperatu
ras perfeccionado", se describe un indicador de tem
5 peraturas que, entre otras cosas, resulta singular-
mente adecuado en termometría clínica para la deter
minación de la temperatura de un sujeto de examen.
El indicador de temperaturas allí descrito compren
de una parte o sección de indicador que tiene una
10 sola o, de preferencia, una pluralidad de regiones,
conteniendo cada región un material termosensible
que sufre un cambio de estado a una temperatura pre
cisa y prefijada. Cuando la parte de indicador com
prende una pluralidad de tales regiones, el material
15 termosensible de cada región sufre un cambio de es
tado a una temperatura precisa y prefijada que es
diferente de la de otra región cualquiera. La de
tección visual del cambio de estado del material
termosensible de cada región viene facilitada por
20 medio de un sistema indicador asociado al material
termosensible, y dicha detección visual se acelera
incorporando al sistema indicador, para ello, un
compuesto que coopera con una cantidad de umbral
del líquido obtenido del mencionado cambio de es
25 tado del material termosensible, formando con éste



consta de ortocloronitrobenceno, orto-bromonitro-
 benceno y succinato de dibencilo. Esta mezcla tie-
 ne un punto de fusión más bajo que el de cualquie-
 ra de sus constituyentes, y por tanto genera un -
 5 fluido adicional que es absorbido por el sistema
 indicador y de ese modo acelera la detección visual
 de la temperatura del estado térmico de cada re-
 gión.

Es de notar que, en la solicitud de
 10 patente primeramente mencionada, la variable o con-
 dición ambiental específica que se está detectando
 y cuantificando es su estado térmico, o temperatu-
 ra. Al llegar cada material termosensible a su ni-
 vel de punto de fusión, empieza a cambiar de sóli-
 15 do a líquido. Al formarse una cantidad de umbral
 de dicho líquido, el compuesto del sistema indica-
 dor, es decir, el acelerador, coopera con este lí-
 quido, esto es, se combina con él formando una mez-
 cla de tipo eutéctico como antes se ha dicho. Al
 20 hablar de "cantidad de umbral" se quiere dar a en-
 tender que debe formarse suficiente líquido para
 que, tras la absorción por la capa de indicador -
 (que suele ser un papel de filtro o similar), haya
 líquido bastante para formar la mencionada mezcla
 25 de tipo eutéctico.



Si bien el cambio en el material termo
sensible descrito en la mencionada solicitud de pa-
tente es fundamentalmente un cambio físico, y la -
variable ambiental o condición que se detecta y cuant
5 tifica es su estado térmico o temperatura, se ha vis-
to que el dispositivo allí descrito puede emplearse
para la detección y las determinaciones cuantitati-
vas de variables químicas en un ambiente dado. Por
ejemplo, se ha descubierto que puede determinarse -
10 la concentración de glucosa en sangre u orina emplean-
do un dispositivo del tipo descrito en la menciona-
da solicitud de patente, o bien una versión del -
mismo adecuadamente modificada de la manera que a
continuación se describe con detalle.

15 La presente invención se refiere a un
dispositivo para la detección y cuantificación de
una variable conocida en un ambiente dado, y está
particularmente relacionada con un dispositivo co-
mo el citado, empleado con fines diagnósticos.

20 En uno de sus aspectos, la presente in
vención se refiere a un indicador, y unas composi-
ciones utilizables en él, para la detección y cuant-
tificación de una variable ya conocida en un ambien
te dado.

25 En sus aspectos más específicos, esta

29 S



invención tiende a un dispositivo singular y único en su género, que resulta adecuado para la detección y cuantificación de concentraciones de glucosa en muestras de sangre o de orina.

5 Estos y otros aspectos de la presente invención se comprenderán de modo más completo por la siguiente descripción detallada del invento, tomada en relación con los dibujos adjuntos, donde se designan con los mismos números las partes iguales

10 de una a otra figura, y en los cuales:

- la figura 1 es una vista en planta de un dispositivo que lleva incorporados los principios de esta invención; y

- la figura 2 es un corte vertical tomado por la línea II-II de la fig. 1.

15

Por mejor conveniencia de la descripción, y para facilitar el entendimiento de los principios que aquí se describen, la presente invención sera ilustrada en relación con un dispositivo de diagnóstico semejante al termómetro clínico descrito en la solicitud de patente de EE. UU. número de serie 120.891. Ahora bien, esta descripción no debe tomarse en el sentido de limitar la invención aquí descrita, que es de un ámbito y aplicabilidad más

20

25 amplios, como se desprende del análisis que sigue.



29

Con referencia ahora en los dibujos y concretamente a la fig. 1, se ilustra un indicador 1 que tiene una parte de asidero o empuñadura 3 y una parte o sección indicadora 5 que puede estar, por ejemplo, destinada a su exposición al ambiente. En el caso de un termómetro clínico, la parte de indicador 5 se adapta fácilmente para su introducción en la boca humana, para medidas orales de temperatura.

La parte indicadora 5, según se representa, contiene una pluralidad de cavidades o regiones 7 dispuestas en forma de matriz, como se ilustra en la fig. 1. Como variante, la parte indicadora puede contener sólo una de estas regiones, en aquellos tipos de aplicaciones que se destinen a la detección y cuantificación de una sola concentración prefijada de la variable que se está midiendo.

Cada cavidad 7 contiene un material M capaz de responder a la acción de la particular variable del ambiente, como más adelante se describirá con mayor detalle. Cuando el dispositivo se emplee para la medición de temperaturas, el material de cada región es una composición indicadora de temperatura, que tiene una característica térmica di-



ferente de la de la composición de cualquier otra
región.

Con referencia ahora a la fig. 2, el
dispositivo se ilustra como comprendiendo una lá-
mina portadora o de soporte 9 que contiene las men-
5 cionadas cavidades. De estas cavidades se represen-
tan sólo dos, y en dimensión exagerada, a fin de fa-
cilitar la comprensión de esta descripción.

Quando el dispositivo aquí descrito se
10 usa como indicador de temperatura, la lámina porta-
dora 9 se dispone en general en forma de una lámi-
na de un material flexible y conductor del calor, -
tal como el aluminio. Esto asegurará una rápida trans-
misión de calor desde el ambiente a las composiciones
15 contenidas en dichas cavidades. Si bien el aluminio
es muy conveniente para este fin, es posible emplear
con eficacia semejante unas láminas flexibles y con-
ductoras del calor hechas de otros materiales, ta-
les como, por ejemplo, plásticos, cobre, plata, oro,
20 acero inoxidable u otros materiales flexibles y con-
ductores del calor. Naturalmente, la lámina porta-
dora 9 conductora del calor debe ser un material que
tenga una conductividad térmica elevada, un área -
superficial de contacto con el sujeto de exámen re-
25 lativamente grande, y debe ser de un grosor mínimo,



conservando al propio tiempo su integridad estructural, a fin de permitir la rápida conducción del calor hasta las sustancias termosensibles contenidas en dichas cavidades. Cuando se emplee el -
5 aluminio para la lámina portadora, su espesor puede variar de alrededor de 0,025 a aproximadamente 0,10 milímetros.

Como se desprende de la descripción que antecede, cuando el dispositivo antedicho se
10 utilice en aplicaciones que no sean las de medir temperaturas, la lámina portadora 9 debe ser una lámina de un material permeable o semipermeable que permita el paso de la particular variable del ambiente de manera que efectúe un cambio en los -
15 materiales M contenidos en las mencionadas cavidades.

Superpuesta a la composición indicadora de temperatura, y en íntimo contacto con ella, se representa una capa de indicador 11 y una capa
20 de enmascaramiento 13 que recubre la capa de indicador. El conjunto compuesto de capa de indicador y capa de enmascaramiento se denominará aquí en lo sucesivo "sistema indicador" o "medios indicadores".

Se prevé una capa transparente 15 de,
25 por ejemplo, polipropileno, Mylar, nitrocelulosa,



29 SET. 1972

poli(cloruro de vinilo), etc., como película de -
cubierta coextensiva con la lámina portadora 11 y
fijada a ésta con cierre hermético o por cualquier
otro medio adecuado. Además, a fin de darle inte-
5 gridad estructural al dispositivo y evitar el con-
tacto entre la boca humana y la lámina de aluminio,
la lámina portadora 9 está provista de una capa de
cubierta inferior 17 (por lo general de igual mate-
rial que la capa 15) que es coextensiva con la su-
10 perficie inferior de la lámina portadora, sobre la
que va superpuesta, y se adapta en sus contornos a
las mencionadas cavidades. Esta capa de cubierta -
inferior suele estar fijada por adherencia a la lá-
mina portadora.

15 El espesor de la capa de cubierta in-
ferior es en general, del orden de alrededor de -
0,025 mm a aproximadamente 0,08 mm, a fin de faci-
litar la rápida transmisión de calor desde el su-
jeto de examen a la lámina portadora 11, y de ésta
20 a las sustancias termosensibles contenidas en las
mencionadas cavidades.

Si así conviene, puede añadirse a la
capa de cubierta inferior un polvo metálico conduc-
tor del calor, a fin de mejorar sus característi-
25 cas de transmisión de calor. El aluminio metálico



en polvo ha resultado ser particularmente satisfactorio a este propósito.

De la descripción que antecede resulta obvio que, cuando el dispositivo arriba mencionado se use en aplicaciones distintas de las de termometría clínica o de la determinación del estado térmico de un ambiente, la capa de cubierta inferior 17 puede ser eliminada o bien sustituida por un material adecuado que no perturbe a la acción del particular ambiente sobre el material contenido en dichas regiones.

Si bien las figs. 1 y 2 ilustran gráficamente la construcción detallada de un indicador utilizado con suma conveniencia como termómetro clínico, es fácil apreciar que pueden hacerse en ella diversas modificaciones estructurales para adaptar el indicador a otras aplicaciones sin afectar a su utilidad a los fines del presente invento. Para una descripción más detallada de otras formas de realización de un termómetro del tipo utilizable a los fines de esta invención, puede hacerse referencia a la solicitud de patente de EE. UU., número de serie 120.995, presentada el 4 de marzo de 1971 a nombre de Robert A. Lang, bajo el título de "Un termómetro desechable".



Se ha descubierto ahora inesperada-
mente que la presencia de una sustancia química
específica variable en un ambiente dado puede
detectarse y cuantificarse usando para ello el
5 dispositivo que aquí se describe con detalle.
Cuando el dispositivo o indicador de esta inven-
ción se coloque en el ambiente particular, los
materiales contenidos en las mencionadas regio-
nes sufrirán un cambio, debido a la acción de -
10 esa variable sobre los citados materiales. Los
materiales contenidos en dichas regiones experi-
mentarán un cambio que puede ser visualmente dis-
cernible por medio de un sistema indicador que -
comprenda un compuesto capaz de cooperar, o actuar
15 en común, con una cantidad de umbral del material
que haya cambiado en cada región. Mediante una -
adecuada selección del tipo y la cantidad del ma-
terial de dichas regiones y del compuesto de di-
chos medios indicadores, esta cooperación o acción
20 mutua visualmente discernible corresponderá a una
concentración prefijada de la particular varia-
ble en el ambiente.

Así, resulta fácilmente evidente que,
conforme a esta invención y utilizando un disposi-
25 tivo del tipo aquí descrito, es posible detectar



y cuantificar una variable específica de un ambiente dado cualquiera. Para esta detección y -
cuantificación existen dos requisitos principales:
uno de ellos es la producción de algún cambio o
5 variación en los materiales contenidos en dichas
regiones, resultante de la acción o interacción
de la variable sobre dichos materiales; y el se-
gundo es el logro de una cooperación o acción mu-
tua visualmente discernible entre una cantidad
10 de umbral de dichos materiales, en la forma a la
que hayan cambiado, con el compuesto del sistema
indicador, acción ésta visualmente discernible
que corresponde a una concentración prefijada de
la particular variable del ambiente. En toda es-
15 ta solicitud, al hablar de "material cambiado"
se hace referencia al material primitivo de di-
chas regiones que haya sufrido un cambio quími-
co, o sea al producto de la acción o interacción
del material primitivo con la variable del ambien-
20 te particular.

Conforme al presente invento, cuan-
do el sistema indicador comprende un compuesto
capaz de acción mutua con los materiales cambia-
dos contenidos en las mencionadas cavidades, el
25 tiempo requerido para la detección y cuantifica-



ción de la variable en cuestión se reduce radicalmente, ya que sólo se necesita una cantidad de umbral de dicho material cambiado para la referida cooperación o acción mutua y para la resultante de terminación visual de la presencia de dichas variables.

De la descripción que antecede resulta evidente que los compuestos que vayan incorporados al sistema indicador dependen de la particular variable del ambiente, y de la naturaleza de los materiales contenidos en dichas cavidades. Ahora bien, el requisito básico es que el compuesto del indicador sea capaz de cooperación o acción mutua visualmente discernible con una cantidad de umbral del material cambiado. Además, dicha acción mutua corresponde a una concentración prefijada o un determinado nivel de la variable del ambiente específico, concentración o nivel que es diferente en cada región.

Como se dijo anteriormente, el dispositivo de esta invención ha resultado ser singularmente adecuado para aplicaciones de diagnóstico en las que la detección y la cuantificación de la variable específica del ambiente no se basen necesariamente en cambios físicos de los materiales contenidos en



dichas caviades, sino que, por el contrario, se ba
sen en algún cambio químico de los mismos. Esto pue
de ilustrarse en relación con la determinación de
la concentración de glucosa en la sangre, utilizan-
5 do la conocida reacción enzimática de la glucosa con
la glucosa oxidasa.

La determinación de la concentración
de glucosa en muestras de sangre o de orina viene -
recibiendo considerable atención en el campo del
10 diagnóstico, y ha habido numerosas publicaciones y
patentes de la técnica ya conocida, que describen
una diversidad de dispositivos de diagnóstico úti-
les a este propósito. Aun cuando estos dispositivos
ya conocidos varían de unos a otros en ciertos as-
15 pectos, la química de los mismos es fundamentalmen
te la misma, y se halla ya bien establecida. Un dis
positivo tipo de la técnica ya conocida es, por -
ejemplo, el que se describe en la patente de EE.UU.
3.453.180 concedida el 1º de julio de 1969 a J. W.
20 Fraser y col. Fundamentalmente, la reacción princi
pal es bastante sencilla, e implica la oxidación de
la glucosa contenida en la muestra (sangre, orina,
etc.) y su conversión en ácido glucónico y peróxido
de hidrógeno. Se emplea una sustancia, que tiene una
25 actividad peroxidativa, para inducir la oxidación de



un iniciador (la o-tolidina) en presencia del peróxido de hidrógeno, y la concentración de glucosa se determina observando la tonalidad de color resultante de la oxidación de este indicador y comparándola con una carta de colores correspondientes a concentraciones de glucosa ya conocidas en esa muestra.

Cuando se use a tales fines de diagnóstico, el dispositivo de esta invención puede emplearse tanto para la detección de la glucosa en dichas muestras de ensayo como para su cuantificación. La detección de la glucosa puede conseguirse mediante el uso de yoduro de potasio u otro compuesto similar cualquiera que reaccione con el peróxido de hidrógeno formando yodo. Incorporando al sistema indicador almidón (en lugar de un colorante), la formación del yodo se hace visualmente discernible por el característico color azul que proviene de la interacción del almidón y el yodo.

La cuantificación de la glucosa contenida en la muestra de ensayo puede conseguirse del siguiente modo. La reacción enzimática de la glucosa con la oxidasa de glucosa es una reacción muy lenta. Existen numerosos compuestos capaces de reaccionar con la glucosa a unas velocidades de reacción



que exceden, con mucho, de la de esta reacción en-
zimática. Por consiguiente, cuando tales compuestos
estén presentes en un sistema que contenga glucosa
y glucosa oxidasa, reaccionarán con la glucosa an-
tes de que la enzima pueda actuar sobre ella y, por
tanto, se suprimirá la formación del peróxido de
hidrógeno hasta que todo este compuesto haya reac-
cionado con la glucosa contenida en la muestra de
ensayo. Si hay glucosa presente en cantidad ligera-
mente superior a la estequiométrica necesaria para
la reacción con dicho compuesto, al terminarse es-
ta reacción, se dispondrá de algo de glucosa para
la reacción enzimática y la resultante formación
de peróxido de hidrógeno, que reaccionará con el
yoduro de potasio formando yodo como antes se ha
dicho.

Existen numerosos compuestos que tie-
nen una reactividad ya conocida para con la gluco-
sa, y cuyas reacciones con ella se desarrollan a
velocidades apreciablemente mayores que la de la
reacción enzimática arriba mencionada. Entre ta-
les compuestos se incluyen, por ejemplo, el clor-
hidrato de fenilhidracina, el clorhidrato de hi-
dracina, la hidroxilamina, el clorhidrato de -
2,4-dinitrofenilhidracina y el bisulfito sódico.



Los dos primeros, es decir, el clorhidrato de fenilhidracina y el clorhidrato de hidracina, según se ha visto, resultan particularmente eficaces para consumir la glucosa contenida en la muestra de ensayo, reaccionando con ella antes de que pueda tener lugar cualquier reacción enzimática.

Así, cuando el dispositivo de esta invención se emplee para la cuantificación de la glucosa contenida en una muestra de ensayo, los materiales presentes en dichas cavidades deben contener una cantidad determinada de dichos compuestos, además de la glucosa oxidasa y del yoduro de potasio. No hace falta decir que el compuesto usado debe ser esencialmente no reactivo para con la propia muestra de ensayo, a fin de prevenir toda interferencia con su reacción con la glucosa.

Para introducir los materiales en dichas cavidades, cada cavidad se cargará con una cantidad determinada de los ingredientes mencionados. Utilizando el clorhidrato de fenilhidracina como compuesto reactivo con la glucosa, y la glucosa oxidasa como enzima, cada cavidad se cargará con una cantidad ya conocida de estos materiales de modo que cada región exhiba el cambio de color característico correspondiente a una concentración



prefijada de glucosa en la muestra de ensayo. Mediante una juiciosa selección de las cantidades de clorhidrato de fenilhidracina, cada región puede diseñarse de modo que exhiba un cambio visualmente discernible que sea diferente del de otra región cualquiera en un uno por ciento o una parte fraccional cualquiera de él, medido en función de la concentración de glucosa en la muestra de ensayo, que suele expresarse en tanto por ciento en peso de glucosa. Así, la cantidad de clorhidrato de fenilhidracina contenida en cada cavidad es ligeramente menor que la cantidad estequiométrica necesaria para la reacción con una cantidad prefijada de glucosa, y esta cantidad varía de una cavidad a la inmediata de modo que en cada cavidad haya presente sólo un ligero exceso de glucosa para la reacción con la glucosa oxidasa.

Con referencia a la fig. 1, cuando el dispositivo se use para la determinación de la concentración de glucosa en una muestra de sangre, cada región puede diseñarse de modo que exhiba un cambio de color visualmente discernible cuando cierta concentración prefijada de glucosa haya reaccionado con el hidrocloreuro de fenilhidracina. Si las regiones contiguas sucesivas están diseñadas para



medir concentraciones de glucosa de, por ejemplo,
1,1%, 1,2%, 1,3%, etc. en peso, la cantidad de hi-
drocloruro de fenilhidracina contenida en cada ca-
vidad debe ser ligeramente inferior a las necesida-
5 des estequiométricas de la glucosa, es decir, debe
ser suficiente para reaccionar con esencialmente
el 1,1%, 1,2%, 1,3%, etc. en peso de glucosa, dé-
jando en cada cavidad unas cantidades de glucosa muy
pequeñas, para la mencionada reacción enzimática.
10 Naturalmente, la cantidad de clorhidrato de fenil-
hidracina aumenta de una cavidad a la siguiente, -
con arreglo a las gradaciones deseadas en la con-
centración de glucosa prefijada. De esta manera,
puede conseguirse la cuantificación de la glucosa
15 dentro de los requisitos clínicos para los fines del
diagnóstico.

La cantidad de yoduro de potasio con-
tenida en cada región sólo tiene que ser la sufi-
ciente para reaccionar con el peróxido de hidróge-
20 no para formar el yodo que, como antes se ha dicho,
reaccionará con el almidón del sistema indicador
dando el color azul característico de esta reacción.

En el sistema químico que acaba de -
describirse, el material de cada cavidad que es
25 capaz de responder a la acción de la variable del



29 SET. 1972

ambiente (esto es, la glucosa) es una mezcla de clor
hidrato de fenilhidracina, glucosa oxidasa y yoduro
de potasio, y el "material cambiado" es el yodo, -
cuya cooperación o acción mutua con el almidón del
5 sistema indicador da por resultado un cambio visual-
mente discernible en dichas regiones.

En la preparación de los materiales arri
ba mencionados, los diversos ingredientes pueden mez-
clarse en seco en cantidades prefijadas hasta que se
10 obtenga una mezcla homogénea. O bien puede prepararse
una solución de cada uno de estos ingredientes en un
disolvente apropiado, mezclar estas soluciones inti-
mamente y eliminar luego el disolvente por evapora-
ción, secado, etc.

15 Para uso en la determinación de la con-
centración de glucosa en una muestra de sangre, por
ejemplo, el dispositivo se sumerge simplemente en la
muestra de sangre, que puede estar diluida si así con-
viene, manteniéndolo suspendido en ella durante uno
20 o varios minutos. Si la concentración de glucosa es,
por ejemplo, de 5,0 por ciento en peso, todas las re-
giones que correspondan a esta o a menores concentra-
ciones de glucosa presentarán una coloración azul vi-
sualmente discernible, en tanto que todas las regio-
25 nes que correspondan a mayores concentraciones per-

29 SEP 1972

manecerán sin cambiar.

Naturalmente, la descripción que antecede sugerirá varias modificaciones obvias, tanto en el dispositivo propiamente dicho como en algunos de los principios estudiados en relación con su aplicación en el campo del diagnóstico. Ahora bien, estas modificaciones están dentro del ámbito de esta invención, y no alteran ni afectan a su carácter básico.



REIVINDICACIONES

5

1. Un dispositivo para la detección y cuantificación de una variable en un ambiente, dispositivo que comprende: una parte o sección de indicador que tiene por lo menos una región que contiene un material capaz de responder a la acción de dicha variable sobre él, dando así lugar a la formación de un material cambiado; y unos medios indicadores asociados a dicha región, comprendiendo dichos medios indicadores un compuesto capaz de cooperación o acción mutua visualmente discernible con el material cambiado en dicha región, en el punto de formación incipiente de dicho material cambiado, para permitir así la detección visual de una cantidad de umbral de dicho material cambiado, correspondiente a una cantidad prefijada de dicha variable en dicho ambiente.

25

2. Un dispositivo para la detección y cuantificación de una variable en un ambiente, dispositivo que comprende: una parte o sección de indi-

26.9.72



5. Un dispositivo para la detección y cuantificación de una variable en un ambiente.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinticinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 SET. 1972

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder

52118

29



FIG. 1

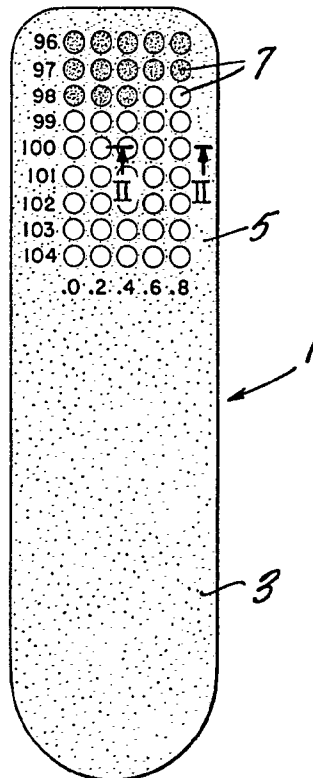
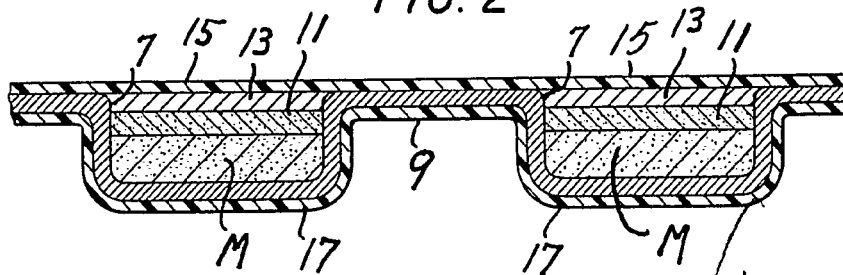


FIG. 2



Albergo de Lizzopuru
Per Foddy