



ESPAÑA

10	ES	11	455246	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			21-1-77		

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.684

Case B 269

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
651.424	22-1-76	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	GOIN	

64 TITULO DE LA INVENCION

"UN SISTEMA DE ENSAYO PARA DETERMINAR SI ESTA PRESENTE ACIDO URICO, U OTRO MATERIAL OXIDABLE POR EL YODO, EN UN FLUIDO EN UNA CANTIDAD MAYOR QUE UNA CANTIDAD PREDETERMINADA"

71 SOLICITANTE (ES)

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

183-193 Euston Road, Londres N.W.1., Inglaterra

72 INVENTOR (ES)

Donald Roy Cowsar y Steadman Darnell Harrison

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

Esta invención se refiere a sistemas de ensayo químicos y en particular es una mejora en tales sistemas que proporcionan reacciones de color visibles inversamente proporcionales a la cantidad de material que reacciona con dichos sistemas. El sistema de esta memoria es particularmente adecuado para determinar rápidamente si un material oxidable por el yodo, tal como el ácido úrico, está presente en un fluido en una cantidad mayor que una cantidad predeterminada.

5
10

La presente invención es particularmente adecuada-

da para uso en forma de tira a fin de determinar si la cantidad de ácido úrico presente en fluidos corporales tales como sangre, orina, saliva, etc. es mayor que las cantidades normales.

5 Como es bien sabido, el exceso de ácido úrico en los seres humanos puede ocasionar la acumulación de depósitos del mismo en las articulaciones y los riñones. Con frecuencia los pacientes no tienen conocimiento del exceso de ácido úrico en su cuerpo. Si bien se
10 dispone de ensayos para realizar determinaciones de ácido úrico en los fluidos corporales, en general tales ensayos no son fácilmente adaptables para ser utilizados por los médicos en sus consultorios. De acuerdo con
15 ello, ha surgido una demanda para un nuevo y mejorado sistema de ensayo para determinaciones de ácido úrico que pueda ser fácilmente utilizable por los médicos en sus consultorios a fin de clasificar a los pacientes para determinar cuáles de éstos deben ser sometidos a pruebas adicionales.

20 Por tanto el propósito de esta invención es proporcionar uno de tales sistemas de ensayo adecuado para uso por los médicos como parte de sus reconocimientos periódicos.

25 Se ha encontrado ahora que un sistema de ensayo mucho más estable, y por consiguiente más exacto para

detectar ácido úrico o sustancias análogas se produce por aplicación de un generador de yodo activable por el agua capaz de liberar una cantidad efectiva de yodo libre in situ, y un indicador para acusar la presencia del yodo, a una tira de ensayo.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un sistema de ensayo para determinar si está presente ácido úrico u otro material oxidable por el yodo en un fluido en una cantidad mayor que una cantidad predeterminada, en condiciones alcalinas, comprendiendo el sistema un generador de yodo activable por el agua capaz de liberar una cantidad efectiva de yodo libre in situ y un indicador para acusar la presencia de yodo, aplicándose el generador de yodo y el indicador a una tira de ensayo.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "una cantidad efectiva de yodo" significa una cantidad de yodo efectiva para proporcionar un cambio de color si ácido úrico o una sustancia análoga está presente en una solución acuosa en una cuantía mayor que aproximadamente una concentración predeterminada.

El generador de yodo activable por el agua, capaz de liberar yodo libre in situ, comprende preferiblemente un compuesto que contiene yodo en una unión covalente fuerte y una cantidad suficiente de un ácido para

liberar la totalidad del yodo para el ensayo. Un tipo particularmente útil de compuesto que contiene yodo en una unión covalente fuerte es una sal yodato, siendo las sales yodatos preferidas las de un metal alcalino o de amonio. Cuando la fuente de yodo es una sal yodato, el generador de yodo comprende también una sal yoduro, preferiblemente una sal de amonio o de metal alcalino. Tales generadores de yodo son estables durante un período de tiempo largo, y el yodo se libera únicamente por activación de la fuente, evitándose así una pérdida en la exactitud cuantitativa, lo que podría ocurrir si se utilizase yodo propiamente dicho, o una forma compleja de yodo enlazada más débilmente, tal como una sustancia yodófora.

El ácido utilizado preferiblemente debe ser fácilmente soluble, de tal modo que se disuelva rápidamente, y además no deberá producir ninguna reacción perjudicial, tal como la formación de un precipitado, con ninguno de los componentes del sistema de ensayo. Los ácidos que son particularmente adecuados incluyen los ácidos oxálico, maleico, fumérico y polimetacrílico, ácido p-toluensulfónico, ácido ftálico, ácido succínico, ácido salicílico, ácido d-tartérico, 2-fumárico, y análogos.

Un indicador de yodo fácilmente asequible es el

almidón, el cual forma un complejo con el yodo libre que proporciona una coloración azul intensa o púrpura. Indicadores alternativos que pueden emplearse también son amilosa o amilopectina, componentes ambos del almidón, dextrina, α -naftaflavona, polivinilpirrolidona, poli (alcohol vinílico), glicógeno, almidón-glicolato de sodio u otros polisacáridos que den una reacción coloreada satisfactoria con el yodo. La cantidad de indicador debe preferiblemente estar en exceso con respecto a la cantidad total de yodo potencialmente asequible en el sistema, con el fin de asegurar que todo el yodo generado se consuma en la formación del complejo yodo-indicador altamente coloreado, p.ej. el complejo yodo-almidón.

El generador de yodo activable por el agua y el indicador pueden aplicarse a una tira de ensayo bien sea por impregnación, o por deposición en una cavidad formada en la tira de ensayo. El material de la tira de ensayo que se impregna con el sistema de ensayo debe ser preferiblemente incoloro e inerte, y no debe reaccionar de ningún modo con los componentes del sistema. Pueden utilizarse tiras de papel de filtro celulósico, p.ej. Whatman Nº 1, o material filtrante de fibra de vidrio tal como GFC/C (Whatman), u otros materiales absorbentes inertes tales como algodón, poliéster, etc., bien conocidos por los expertos en la técnica. Alternativa-

mente, puede aplicarse una mezcla sólida seca constituida por partículas del generador de yodo y el indicador de yodo a una cavidad provista o formada en la tira de ensayo.

5 Empleando el generador de yodo preferido, esto es, sal yodato, sal yoduro y un ácido, la activación del mismo se produce en parte por la formación de una solución ácida, y la solución global del mismo adquiere un pH ácido. En tales condiciones de pH ácido, el yodo no reaccionará con el ácido úrico; por esta razón, una vez que todo el yodo se ha liberado del generador de yodo es necesario que la solución global adquiriera un pH alcalino antes que el ácido úrico pueda reaccionar con el yodo. Se ha encontrado ahora que si una fuente de anión básico se libera separadamente de y subsiguientemente a la liberación del ácido, puede entonces generarse rápidamente el yodo sin neutralizar prematuramente los reactivos ácidos. Después de ello, es todavía posible conseguir un rápido cambio de color, esto es, desde el púrpura o azul al incoloro, si está presente más que una cantidad predeterminada de ácido úrico en el fluido de ensayo, en el transcurso de 1 a 2 minutos desde la iniciación de las reacciones.

10

15

20

25 La fuente de aniones básicos puede ser del tipo que tiene escasa solubilidad en agua, p.ej., hidróxidos

de metales alcalinotérreos y carbonatos de metales alcalinotérreos tales como carbonato de calcio, carbonato de bario, carbonato de estroncio, carbonato de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de bario, hidróxido de estroncio e hidróxido de magnesio, u otras bases tales como carbonato de litio o borato de sodio; o alternatively, puede utilizarse una fuente de aniones básicos encapsulada. Bases tales como las arriba mencionadas, u otras bases tales como hidróxidos, bicarbonatos, carbonatos de metal alcalino, p.ej. hidróxido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, etc., pueden utilizarse, y preferiblemente se encuentran en forma de partículas sólidas y encapsuladas en una vaina soluble en agua tal como hidroxietilcelulosa, gelatina, almidón o análogos.

En la forma preferida, un indicador de yodo, una fuente de aniones básicos y al menos algunos de los componentes del generador de yodo, por ejemplo la sal yodato y la sal yoduro, se aplican como impregnación sobre una capa absorbente. Las dimensiones de la capa absorbente sobre la que se aplica la impregnación del material se seleccionan de tal modo que aquélla preferiblemente se sature con aproximadamente 1 gota de sangre (esto es, 0,05 ml) o con 30 mg de suero sanguíneo. El diámetro de

la capa es convenientemente 4 a 10 mm, preferiblemente 6 mm. Si se emplea papel de filtro Whatman Nº 1, el espesor puede ser convenientemente 0,16 mm.

5 La fuente de ácido, para proporcionar los protones requeridos para la generación de yodo libre a partir de la sal yodato, se aplica como impregnación preferiblemente en una capa porosa que comprende un papel blando (tissue paper) que puede seleccionarse de entre Kimwipes, Kleenex (Kimberley Clark), U.S. Toilet Tissue (Scott) o
10 papeles de filtro celulósicos más finos. El papel blando se impregna fácilmente con la fuente de ácido debido a su porosidad, y libera convenientemente con rapidez el ácido tan pronto como es mojado por un fluido, p.ej., la sangre. Esta capa porosa tiene preferiblemente un diámetro
15 comprendido entre 4 y 10 mm, siendo el diámetro más preferible 6 mm, y su espesor es convenientemente 0,07 mm.

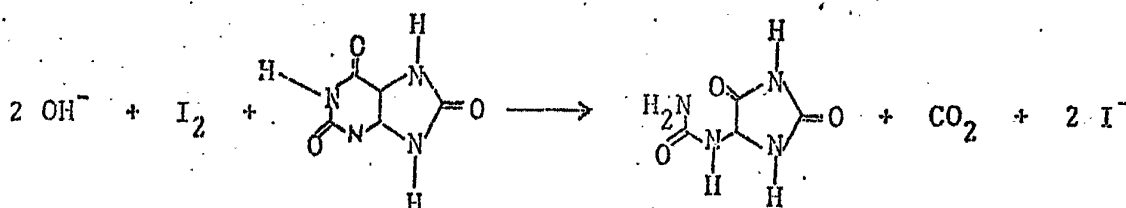
La capa porosa que contiene la fuente de ácido está dispuesta sobre y en contacto íntimo con la capa absorbente que contiene las sales de yodato y yoduro y
20 la fuente de anión básico, pudiendo estar la capa absorbente a su vez unida a una capa de base de material inerte que preferiblemente es ópticamente transparente, tal como un policarbonato, poli(cloruro de vinilo), polipropileno, vidrio, poli(metacrilato de metilo), poliésteres,
25 p.ej. Milar, poliamidas tales como nylon, o análogos. Un

5 espesor adecuado de tal material podría ser aproximada-
 mente 508 micras, para proporcionar la rigidez deseada
 para la manipulación fácil por el usuario. Con objeto
 de retener las capas sobre la capa de base se puede uti-
 10 lizar una cinta sensible a la presión, pudiendo emplearse
 cintas tales como la cinta de enmascaramiento o de celo-
 fán fabricada por Professional Tape Co., Inc. (Time Tape)
 o por 3M, respectivamente. La cinta sensible a la presión
 está provista de un orificio a fin de que el fluido pue-
 15 da aplicarse a las capas porosas y absorbentes, o alter-
 nativamente la capa de base puede estar provista de un
 orificio.

15 La preparación de la tira de ensayo actual está
 basada en la cantidad de fluido, p.ej. orina, suero san-
 guíneo, plasma. etc., que contiene la capa absorbente só-
 lida impregnada cuando la misma está saturada. Por ejem-
 plo, si un papel absorbente adecuado retiene cuando está
 saturado 1,6 ml de agua por hoja de 10 cm x 10 cm, un
 20 disco circular del mismo material de 6 mm de diámetro re-
 tendría aproximadamente 0,0045 ml.

25 Un líquido acuoso, p.ej., suero sanguíneo, que
 contenga 7 mg por ciento (es decir 7 mg/100 ml) de ácido
 úrico, contendría aproximadamente 0,0003 mg de ácido
 úrico en 0,0045 ml $\left(\frac{0,0045}{100} \times 7\right)$. Esto es equivalente a

1,87 nmoles de ácido úrico. La reacción empleada en el sistema de la tira de ensayo es la oxidación del ácido úrico por el yodo a alantoína de acuerdo con la reacción:



10 Así, se requiere un mol de yodo para oxidar un mol de ácido úrico; por consiguiente, para 1,87 nmoles de ácido úrico serán precisos 1,87 nmoles de yodo.

En el sistema preferido de esta invención, el yodo se genera in situ en el momento del ensayo, preferiblemente con arreglo a la reacción:

15



20 Así pues, la generación de un mol de yodo requiere 5/3 moles de una sal yoduro, 1/3 de mol de una sal yodato, y 2 moles de protones.

Con objeto de generar 1,87 nmoles de yodo en la tira de ensayo en el área circular de 6mm, el disco de capa absorbente tiene que impregnarse, por consiguiente, con

25

3,1 nmol de una sal yoduro (0,51 μg de yoduro de potasio, por ejemplo), 0,62 nmol de una sal yodato. (p.ej. 0,13 μg de yodato de potasio). Al menos 3,74 nmol, y preferiblemente un ligero exceso de protones tiene que proporcionarse también, preferiblemente a partir de un ácido sólido que se disuelva rápidamente y que se aplica como impregnación sobre una capa porosa delgada tal como papel blando (p.ej. éste puede estar provisto por al menos 0,17 μg , preferiblemente 0,20 μg , de ácido oxálico). La tira de ensayo debe estar constituida de tal modo que el líquido aplicado a ella pase primeramente a través de la capa porosa impregnada de ácido y a continuación a través del disco de papel impregnado con el yoduro/yodato.

El disco impregnado con yoduro/yodato debe contener también dispersada en él una cantidad suficiente de un indicador de yodo tal como, y preferiblemente, almidón, para formar un complejo coloreado con el yodo generado. Aquél debe contener también una fuente lentamente soluble de aniones básicos para proporcionar un medio para neutralizar el exceso de protones después que la generación de yodo es completa y también para proporcionar suficientes iones hidroxilo para permitir la oxidación del ácido úrico por el yodo así generado. Así pues, la oxidación de 1,87 nmol de ácido úrico por el yodo requiere 3,74 nmol más una cantidad equivalente a la cantidad de

protones en exceso (p.ej. 0,75 nmol si se utiliza un 20% de exceso del ácido); esto es, debe estar presente un total de al menos aproximadamente 4,5 nmoles de iones hidroxilo y preferiblemente alrededor de 5,5 nmoles en el disco impregnado con yoduro/yodato.

5 Cuando el sistema de ensayo está designado para uso en el ensayo de la sangre totoal, p.ej. la procedente de un pinchazo en un dedo, con el fin de minimizar las interferencias en la lectura de los resultados de la tira de ensayo, es deseable que los glóbulos rojos de la sangre se excluyan de alguna manera, p.ej. utilizando el suero exprimido durante la coagulación, utilizando el suero o plasma separado por centrifugación en una determinación de microhematocrito, etc.

10 Alternativamente, puede disponerse sobre la capa porosa impregnada con el ácido, una membrana semipermeable tal como una membrana Nucleopore o Millipore, la cual es adecuada para dejar pasar el agua y el ácido úrico hasta la capa situada bajo ella, al mismo tiempo que, por el contrario, actúa como un filtro para evitar el paso de los glóbulos rojos de la sangre. Un tamaño de poro adecuado para la membrana Nucleopore es aproximadamente 0,8 a 1,0 micras, aun cuando evidentemente éste variará dependiendo del fluido a ensayar. También pueden utilizarse otras membranas semipermeables bien conocidas

en la técnica.

El fluido para el ensayo, p.ej., la sangre, se aplica a la membrana semipermeable y se deja permanecer durante un período de tiempo, p.ej., 2 minutos. El agua y el ácido úrico pasan a través de la membrana semipermeable y después de ello la fuente de ácido se disuelve, se libera yodo libre a partir de las sales de yodato/yoduro y forma el complejo con el indicador.

Por medio de la fuente de aniones básicos, el pH se invierte permitiendo la reacción entre los iones urato y el yodo libre. Con el fin de observar el color de la capa absorbente, la cinta sensible a la presión puede arrancarse de la capa de base. Si la concentración de ácido úrico en el fluido es superior al nivel normal predeterminado (6,5 mg/100 ml de plasma sanguíneo para las hembras, 7 mg/100 ml para los varones) la capa absorbente aparece incolora; si es menor, entonces dicha capa aparece púrpura o azul.

En un segundo aspecto de la invención, se proporciona un método para determinar si el nivel de ácido úrico u otro material oxidable por el yodo en un fluido de ensayo es mayor que una cantidad predeterminada, el cual comprende aplicar una muestra de un fluido de ensayo al sistema de ensayo que se ha definido anteriormente en esta memoria, dejar que el fluido reaccione con el sistema

de ensayo y observar la presencia o ausencia de color del indicador.

5 Las ventajas de este sistema de ensayo son que debido a la naturaleza de los ingredientes utilizados, la exactitud de dicho ensayo está asegurada durante un período de tiempo prolongado, ya que la vida útil de los ingredientes en condiciones de almacenamiento es indefinida y no se genera cantidad alguna de yodo hasta que se aplica agua al sistema de ensayo.

10 A continuación se describiré la invención, por vía de ejemplo, con referencia a los dibujos que se adjuntan, en los cuales:

La Fig. 1 es una vista desde arriba de un sistema de ensayo de acuerdo con la invención;

15 La Fig. 2 es una vista en sección tomada a lo largo de la línea 2-2 de la Figura 1;

La Figura 3 es una vista en sección similar a la Figura 2 que muestra el uso de una membrana semipermeable y una tira de ensayo arrancable; y

20 La Fig. 4 es una vista en sección similar a la Figura 2 que muestra una forma alternativa del sistema de ensayo que está provisto de una cavidad para retener los ingredientes activables y el indicador de yodo.

25 Haciendo referencia a las Figuras 1 y 2, una capa incolora de material absorbente 11, impregnada con una

sal yodato, una sal yoduro y un indicador de yodo está retenida en posición sobre una capa de base 10 de material inerte opcionalmente transparente, por medio de una capa 13 de cinta sensible a la presión. Entre la capa absorbente 11 y la capa de cinta 13 se encuentra una capa porosa 12 de papel blando impregnado con una fuente de ácido. La capa de cinta 13 está provista de un orificio 13a a través del cual puede aplicarse el fluido de ensayo a la capa porosa 12.

Cuando un fluido de ensayo tal como suero se aplica sobre la capa porosa 12, ésta se humedece y se libera un ácido, el cual pasa a la capa absorbente 10 y reacciona con las sales yodato y yoduro que impregnan dicha capa para liberar yodo elemental, el cual forma un complejo con el indicador de almidón para formar una coloración azul. Al mismo tiempo, debido al humedecimiento la fuente de iones básicos que impregna la capa absorbente 11 se disuelve lentamente dando como resultado una inversión del pH. Una vez que el pH se ha vuelto alcalino, el ácido úrico presente en el fluido de ensayo reacciona con el yodo, oxidándose a alantoina. El yodo se reduce a su vez a yoduro, dando como resultado una pérdida concomitante de coloración azul.

Haciendo referencia a la Figura 3, la cual muestra una modificación de la tira de ensayo ilustrada en

las Figuras 1 y 2, las capas 11 y 12 son las mismas que se han descrito con respecto a estas figuras. Una capa de soporte 18 de poli(cloruro de vinilo), que tiene una abertura 18a a cuyo través puede pasar un fluido, p.ej. sangre, está situada encima de una membrana semipermeable 17. Por debajo de la capa de membrana semipermeable 17 se encuentran las capas 12 y 11 respectivamente, las cuales están dispuestas en un orificio 16a practicado en una capa de celofán 16 que tiene un revestimiento adhesivo. La capa de celofán 16 retiene la membrana 17 en su lugar contra la capa de soporte 18 y proporciona un orificio para posicionar las capas 12 y 11. Una capa 15 de cinta arrancable 15 está unida por adhesión a la cara no adhesiva de la capa de celofán 16 y también a la capa absorbente 11.

En el momento de su utilización, la sangre se pone en la abertura 18a de la capa de soporte 18 encima de la membrana 17; el agua y el ácido úrico pasan entonces a través de la capa 17, y después de ello tienen lugar las reacciones indicadas arriba para las capas 12 y 11. Al cabo de un período de tiempo, p.ej. 2 minutos, se desprende la cinta arrancable 15 de la capa de celofán 16 y arrastra consigo la capa absorbente 11, de tal modo que puede observarse su color para determinar si la concentración de ácido úrico en el fluido es mayor o menor

que una cantidad predeterminada.

La Figura 4 ilustra todavía otra realización de la invención. En esta realización, la capa de base 10 es igual que la que se muestra en las Figuras 1 y 2, y puede ser, por ejemplo, de Mylar. Una capa 19 provista de un orificio 19a está unida por encolado a la capa de base 10. La capa 19 puede ser también de Mylar u otros materiales como se ha especificado arriba para la capa de base 10.

Colocada encima de la capa 19 se halla la capa porosa 12, que se mantiene apoyada contra la capa 19 por medio de la capa 13 sensible a la presión, la cual tiene un orificio 13a como se ha descrito con respecto a las Figuras 1 y 2. Una mezcla sólida y seca constituida por partículas del indicador de color, p.ej., almidón, la sal yoduro, la sal de yodato y la fuente del anión básico está dispuesta en una cavidad 25 definida por el orificio 19a.

La mezcla puede prepararse convencionalmente por mezcla de partículas secas de cada uno de los ingredientes usados para impregnar la capa 11 en un estado seco, en un mortero y empleando la mano del mortero para triturar las partículas a fin de que formen preferiblemente una mezcla seca homogénea. Puede incorporarse también en la mezcla un diluyente, p.ej. celulosa.

Las cantidades exactas de los ingredientes en la mezcla existente en la cavidad 25 o en la capa 11, y la cantidad de ácido que impregna la capa 12 variarán dependiendo del nivel de ácido úrico que se desee detectar.

La invención se describirá ahora con referencia a los Ejemplos que siguen, pero de ningún modo debe considerarse limitada por los mismos.

10 Ejemplo 1. Tira de ensayo para detección de Acido Úrico
Solución A (base de almidón-yoduro-yodato).

15 Se añadió almidón soluble (1,0 g de grado reactivo, Merck & Co.) a agua (10 ml) y la suspensión resultante se vertió sobre agua hirviente (80 ml). La solución se calentó a ebullición durante unos minutos y se diluyó luego a 100 ml. Se añadieron a esta solución 50 ml de una solución de yodato potásico (preparada a partir de 0,118 g de KIO_3 en un litro de agua) la cual contenía también carbonato magnésico (0,0405 g) y yoduro potásico (3,0 g). La mezcla resultante se diluyó después a 200 ml.

20 Solución B (fuente de ácido). Se disolvió ácido oxálico (0,25 g) en agua y la solución se diluyó a 100 ml.

I. Preparación de los papeles de ensayo

25 Se sumergió papel de filtro (Whatman Nº 1, de

0,16 mm de espesor) en la solución A durante 10 segundos y se secó a continuación. Se cortaron discos (de 6,0 mm de diámetro) a partir del papel de filtro impregnado y secado. Estos discos se guardaron en un frasco, en presencia de un agente desecante, hasta el momento de su empleo. Papeles blandos absorbentes (Kimwipes, de 0,06 mm de espesor) se sumergieron en la solución B durante 10 segundos y se dejaron secar.

II. Montaje de las tiras de Ensayo

Se practicó un orificio (de aproximadamente 3,0 mm de diámetro) en una sección de cinta adhesiva Tine sensible a la presión. Se colocó un disco (de 6,0 mm de diámetro) del papel blando impregnado con ácido sobre el orificio, en la cara adhesiva de la cinta. Después de ello se puso un disco (de 6,0 mm de diámetro) del papel impregnado con la base de almidón-yoduro-yodato sobre el disco impregnado con ácido. Se colocó una película de respaldo de policarbonato (0,39 mm de espesor) sobre la cinta y los discos, y se prensó firmemente sobre la cinta adhesiva.

III. Uso de la tira de ensayo

De una a aproximadamente tres gotas de una solución acuosa de ácido úrico que contiene 8 mg de ácido úrico por 100 ml se vierten en el interior del orificio existente en la cinta adhesiva de la tira de ensayo. El

5 papel de ensayo se volverá entonces de color azul oscuro en el transcurso de aproximadamente 30 segundos. Como la concentración de ácido úrico en la solución es mayor que 7 mg %, el disco de la tira de ensayo cambiará su color del azul al blanco en 2-5 minutos.

Ejemplo 2 - Tira de ensayo

10 Se preparó una tira de ensayo de acuerdo con el Ejemplo 1 excepto que se aplicó un disco (6,0 mm de diámetro) de una membrana semipermeable (Nucleopore NO80, de 0,8 μ de diámetro de poro, 10 μ de espesor, y 3×10^7 poros/cm²) sobre el orificio practicado en la cinta Time sensible a la presión antes de unir los dos discos impregnados.

15

Ejemplo 3 - Tira de ensayo

20 Se preparó una tira de ensayo como en el Ejemplo 2, excepto que la fuente de ácido era ácido poliacrílico en lugar de ácido oxálico. Una solución acuosa de ácido poliacrílico se aplicó como capa de revestimiento sobre la cara posterior (es decir, la cara no unida a la cinta sensible a la presión) de la membrana Nucleopore y se dejó secar antes de la fabricación de la tira de ensayo. El papel impregnado de ácido oxálico se omitió en esta
25 tira de ensayo.

Ejemplo 4

Se prepara una tira de ensayo como en el Ejemplo 1, excepto que se utiliza una cantidad equimolar de carbonato cálcico en lugar de carbonato magnésico.

REIVINDICACIONES

5 1^a.- Un sistema de ensayo para determinar si es-
tá presente ácido úrico, u otro material oxidable por
el yodo, en un fluido en una cantidad mayor que una can-
tidad predeterminada, en condiciones alcalinas, compren-
diendo el sistema un generador de yodo activable por el
agua para generar una cantidad efectiva de yodo libre
10 in situ, y un indicador para indicar la presencia de yo-
do, estendo aplicados el generador de yodo y el indicador
en una tira de ensayo.

15 2^a.- Un sistema de ensayo de acuerdo con la rei-
vindicación 1^a, en el que el generador de yodo comprende
un compuesto que contiene yodo en una unión covalente
fuerte, y una cantidad suficiente de un ácido para libe-
rar todo el yodo del compuesto.

20 3^a.- Un sistema de ensayo de acuerdo con la rei-
vindicación 2^a, en el que el compuesto que contiene yodo
es una sal yodato y en el que el generador de yodo com-
prende también una sal yoduro.

25 4^a.- Un sistema de ensayo de acuerdo con cualquier
de las reivindicaciones 1^a a 3^a, que comprende también
una fuente de aniones básicos para neutralizar los proto-
nes formados durante la generación del yodo.

5^a.- Un sistema de ensayo de acuerdo con una

cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el indicador es almidón.

5 6^a.- Un sistema de ensayo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2^a a 5^a, en el que el ácido es ácido d-tartárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido ftálico, ácido salicílico o ácido 2-fumárico.

10 7^a.- Un sistema de ensayo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4^a a 6^a, en el que la fuente de aniones básicos es carbonato de litio, borato de sodio, carbonato de sodio o carbonato de potasio.

15 8^a.- Un sistema de ensayo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3^a a 7^a, en el que el indicador, la sal yodato y la sal yoduro están aplicados como impregnación en un material absorbente.

9^a.- Un sistema de ensayo de acuerdo con la reivindicación 8^a, en el que la fuente de aniones básicos está aplicada también como impregnación en el material absorbente.

20 10^a.- Un sistema de ensayo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2^a a 9^a en el que el ácido está aplicado como impregnación en un material poroso.

25 11^a.- Un sistema de ensayo de acuerdo con la reivindicación 10^a, en el que el material poroso está en

contacto físico íntimo con el material absorbente.

5 12ª.- Un sistema de ensayo de acuerdo con la reivindicación 10ª o con la reivindicación 11ª, en el que el material absorbente está dispuesto encima de una primera capa inerte, la capa porosa está dispuesta sobre y en contacto íntimo con el material absorbente, y una segunda capa inerte que tiene un orificio en ella para la recepción del fluido de ensayo está dispuesta encima de la capa porosa.

10 13ª.- Un sistema de ensayo de acuerdo con la reivindicación 12ª, en el que dicha primera capa inerte es incolora.

15 14ª.- Un sistema de ensayo de acuerdo con la reivindicación 12ª o con la reivindicación 13ª, en el que al menos una de las capas inertes es una cinta arrancable.

20 15ª.- Un sistema de ensayo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12ª a 14ª, que incluye un filtro para retener los glóbulos rojos de la sangre en tanto que permite el paso del plasma a su través.

16ª.- Un sistema de ensayo de acuerdo con la reivindicación 15ª, en el que el filtro es una membrana semipermeable que está situada entre la primera capa inerte y la capa porosa.

25 17ª.- Un sistema de ensayo de acuerdo con cual-

quiera de las reivindicaciones 3ª a 7ª, en el que está provista una cavidad en la tira de ensayo para recibir el indicador, la sal yodato, la sal yoduro y el ácido en forma constituida por partículas.

5 18ª.- Un método para determinar si el nivel del ácido úrico u otro material oxidable por el yodo en el fluido de ensayo es mayor que una cantidad predeterminada, en condiciones alcalinas, que comprende aplicar el fluido de ensayo al sistema de ensayo de acuerdo con
10 cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 17ª y dejar que el fluido reaccione con el sistema de ensayo observando la presencia o ausencia de color del indicador.

 19ª.- Un sistema de ensayo para determinar si está
15 presente ácido úrico, u otro material oxidable por el yodo, en un fluido en una cantidad mayor que una cantidad predeterminada.

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

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

Madrid, 21.ENE.1977

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder

505004

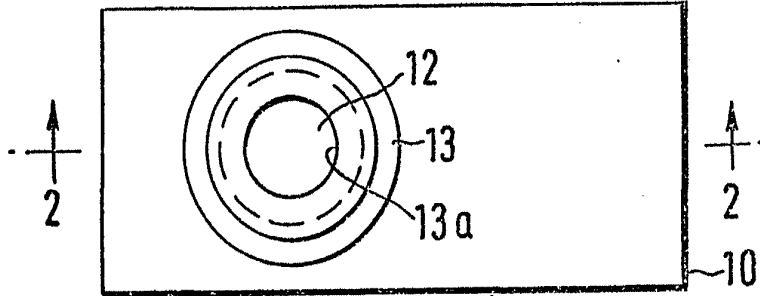


FIG. 1

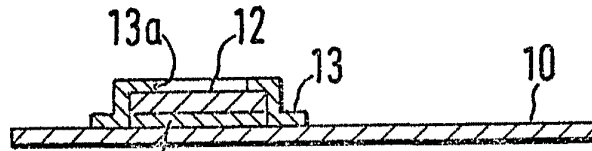


FIG. 2

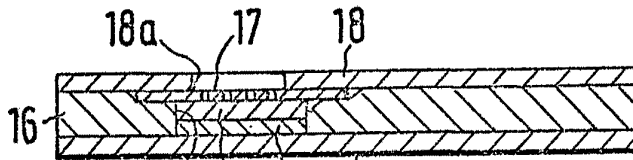


FIG. 3

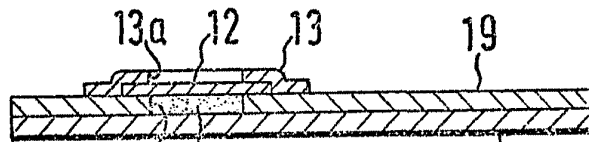


FIG. 4

Fernando de Lizasoain
 Por Poder