

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 679 375**

21 Número de solicitud: 201700139

51 Int. Cl.:

G01N 33/78 (2006.01)

G01N 33/00 (2006.01)

G01N 33/74 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

23.02.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

24.08.2018

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ (100.0%)
Plaza de San Diego, s/n
28801 Alcalá de Henares (Madrid) ES

72 Inventor/es:

ESCARPA MIGUEL, Alberto;
GONZALEZ MARTIN, Maria Cristina;
GARCIA CARMONA, Laura y
MORENO GÚZMAN, María

54 Título: **Dispositivo portátil para la detección, diagnóstico y seguimiento de tirosinemia**

57 Resumen:

Dispositivo portátil para la detección, diagnóstico y seguimiento de tirosinemia. La invención consiste en el diseño de un dispositivo portátil, rápido y fiable para la detección, diagnóstico y seguimiento de tirosinemia utilizando volúmenes muy pequeños de muestras biológicas de una manera in situ. Este dispositivo tiene integrado un potenciostato unido a un sistema eléctrico capaz de transformar la señal electroquímica producida sobre un electrodo desechable, constituido por nanomateriales conductores, en una señal fácil de interpretar por el usuario.

Este microdispositivo supondría un método alternativo para el cribado neonatal lo que permitiría una cuantificación rápida de tirosina en muestras biológicas en los programas de detección precoz de enfermedades metabólicas. Además, podría incorporarse en el día a día de un enfermo de tirosinemia para mejorar su calidad de vida pudiendo controlar los niveles de tirosina en cualquier momento realizando un sencillo análisis y así evitar complicaciones asociadas a la enfermedad.



FIG. 2

**DISPOSITIVO PORTÁTIL PARA LA DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO
DE TIROSINEMIA**

5 SECTOR DE LA TÉCNICA

La invención se encuadra en el sector de la Química Analítica y particularmente en dispositivos de medida electroquímica para el desarrollo de sensores miniaturizados.

ESTADO DE LA TÉCNICA

10 La tirosinemia es una enfermedad metabólica rara de base genética autosómica recesiva caracterizada por defectos en los genes que codifican enzimas de la vía catabólica de la tirosina (incidencia poblacional menor de 1:100.000). Existen diferentes tipos de tirosinemia, dependiendo de en qué enzima se encuentre el defecto genético. La tirosinemia tipo I se caracteriza por la deficiencia de fumarilacetoacetato hidrolasa, este tipo de tirosinemia cursa con los efectos más graves de la enfermedad, ya que en ausencia de tratamiento causa insuficiencia hepática, crisis neurológicas dolorosas, retraso mental, raquitismo y hepatocarcinoma que provocan que la persona enferma no
15 suela superar los 2 años de vida. Las tirosinemias tipo II y III se caracterizan por un fallo en la enzima tirosina aminotransferasa y 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa, respectivamente. La incidencia de tirosinemia en estos casos, es desconocida, ya que únicamente existen casos aislados. Estos tipos de tirosinemia no son tan graves como los del tipo I. El retraso mental ocurre de manera ocasional y en un grado más leve, además de esta sintomatología presentan daños oculares y lesiones en la piel (C. R. Scott, *Am. J. Med. Genet.*, 2006, 42C:121–126).

25 En los últimos años, la implementación de técnicas analíticas de cribado en hospitales para la detección de tirosinemia dentro del programa de cribado neonatal ha crecido. En él, las enfermedades metabólicas tienen un gran peso debido a que la detección y el tratamiento precoz evitan el daño neurológico, reducen la morbimortalidad y disminuye
30 las posibles discapacidades asociadas a dichas enfermedades. No obstante, los programas de cribado neonatal difieren entre países y, lo que es más llamativo, entre diferentes comunidades autónomas. Actualmente, el diagnóstico se lleva a cabo mediante la cuantificación de la tirosina en sangre impregnada en papel en los programas de detección precoz de enfermedades metabólicas.

5 En los últimos años algunas comunidades han incorporado la espectrometría de masas en tándem (MS-MS) automatizada, como método de cribado metabólico neonatal. La MS-MS mide muchas moléculas diferentes en una sola prueba, sin embargo, la aplicación de esta técnica supone un gran coste. Hay que resaltar también que, los métodos de cribado no son procedimientos de diagnóstico, y es necesario llevar a cabo pruebas de confirmación para corroborar la enfermedad y, en su caso, aplicar un tratamiento (G. M. Calderón López, F. Jiménez Parrilla, A. Losada Martínez. *Protocolo de la Asociación Española de Pediatría*, 2008, 44).

10 Una vez se ha llevado a cabo el cribado neonatal, se realizan pruebas de diagnóstico para los casos positivos. En la actualidad se basan en tres estudios convencionales:

1. Sintomatología clínica. Estudiar las distintas manifestaciones clínicas que presentan la diversidad de pacientes.
- 15 2. Exámenes bioquímicos. Se basa sobre todo en la cuantificación de aminoácidos, análisis de ácidos orgánicos por cromatografía de gases-espectrometría de masas y las determinaciones enzimáticas. Este último estudio se basa en la cuantificación de la actividad de las enzimas involucradas en esta ruta metabólica.
- 20 3. Estudios genéticos. Es posible la detección de mutaciones mediante técnicas sencillas de biología molecular. Se han descrito más de 30 mutaciones diferentes dependiendo de la procedencia de sus progenitores.

En familias de alto riesgo, puede llevarse a cabo el diagnóstico prenatal mediante diferentes técnicas:

- 25 1. Cuantificación de succinilacetona en líquido amniótico.
2. Medida de la fumarilacetoacetasa hidrosilasa en vellosidad corial.
3. Análisis de mutaciones en vellosidad corial o amniocitos, en el caso en que las mutaciones de los padres estén caracterizadas.

30 Todas estas pruebas de diagnóstico, ya sean de confirmación o de diagnóstico prenatal implican grandes limitaciones como lo son la toma de muestras y el volumen requerido, el tiempo empleado y la instrumentación necesaria. La realización de todos los estudios conlleva la espera de las distintas pruebas bioquímicas con la siguiente complicación de la sintomatología debido al factor tiempo, tan importante en el diagnóstico, ya que como

se comentó anteriormente, una detección rápida puede evitar distintos daños en los tres órganos diana: hígado, riñón y sistema nervioso periférico.

5 Adicionalmente, esta enfermedad carece de un tratamiento adecuado, lo que conlleva a que los pacientes y sus familias se vean obligados a controlar estrictamente la ingesta diaria de contenido proteico para evitar altas concentraciones de tirosina. Cuando este aminoácido se encuentra en altas concentraciones, es degradado por vías catabólicas alternativas que generan productos cancerígenos. Los escasos tratamientos que existen actualmente para tratar la tirosinemia se basan en el bloqueo de la actividad de enzimas
10 que se encuentran en estas vías alternativas, y que están encargados de reducir la generación de productos tóxicos derivados de la síntesis anómala de la tirosina. En consecuencia, aunque se evitan grandes concentraciones de productos cancerígenos, se siguen manteniendo altos niveles de tirosina. Por este motivo, es extremadamente necesario llevar a cabo, adicionalmente al tratamiento, un control muy estricto de los
15 niveles de tirosina/productos cancerígenos para ajustar así la dosis de los fármacos administrados y al mismo tiempo de la cantidad de proteína ingerida por día. De este modo, la única manera de conseguir un balance beneficio/riesgo adecuado para cada paciente es llevar a cabo análisis periódicos de la concentración de tirosina en fluidos biológicos, que actualmente pasa por su análisis mediante HPLC acoplado a detección
20 en el ultravioleta visible en centros específicos de análisis clínico, proceso que en su totalidad conlleva varios días con la consecuente problemática en la regulación de contenido proteico y fármacos.

Debido a la gran problemática que provoca la demora en la cuantificación de los niveles
25 de tirosina, es patente la necesidad de herramientas que permitan la descentralización del análisis, empleando bajo consumo de muestra y lo que es más importante, reduciendo el tiempo de análisis. De este modo, el hecho de conseguir herramientas portátiles para la detección de tirosina creando potenciales herramientas *point-of-care*, permitiría la realización de un seguimiento a tiempo real por el propio paciente en su
30 domicilio o por el personal médico en consulta para la regulación de la dosis de fármaco y/o contenido proteico.

En este sentido, las técnicas electroquímicas son muy atractivas debido a sus propiedades inherentes, tales como alta sensibilidad, precisión, operación simple,

análisis rápido y de bajo coste así como la posibilidad de miniaturización (J. Tashkhourian, M. Daneshi, S.F. Nami-Ana, *Anal Chim Acta.*, 2016, 902:89-96). Actualmente no existe ningún dispositivo establecido que realice este tipo de análisis descentralizados. No obstante, sí existen trabajos de investigación capaces de detectar

5 tirosina, sin embargo ninguno de ellos presenta al mismo tiempo todas las características necesarias para desarrollar un *point-of-care*, razón por la cual posiblemente no existe hasta el momento ningún dispositivo comercial. A continuación se recogen los trabajos encontrados en la literatura científica en los últimos seis años para la determinación de tirosina empleando métodos electroquímicos:

- 10
- M. Hasanzadeh, A. karimzadeh, N. Shadjou, A. Mokhtarzadeh, L. Bageri, S. Sadeghi, S. Mahbub. *Mat. Sci. Eng. C.* (2016) 62, 814-830.
 - F. Tadayon, S. Vaheda; H. Bagheri. *Mat. Sci. Eng. C.* (2016) 68, 805–813.
 - Ö. A. Yokus, F. Kardas, O. Akyıldırım, T. Eren, N. Atar, M. L. Yola. *Sensors and Actuat. B,* (2016) 233, 47–54.
- 15
- S. Shrestha, R. J.Mascarenhas, O. J. D'Souza, A. K. Satpati, Z. Mekhalif, Dhason A., P. Martis. *J. Electroanal. Chem.* (2016) 778, 32–40.
 - H. R. Zare, B. Moradiyan, Z. Shekari, A. Benvidi. *Measurement* (2016) 90, 510–518.
 - O.J. D'Souza, R.J. Mascarenhas, A. K. Satpati, L. V. Aiman, Z. Mekhalif. *Ionics* (2016) 22, 405-415.
- 20
- F. Chekina, S. Bagherib. *Elektrokhimiya* (2016) 52, 201–208.
 - M. Taei, F. Hasanpour, H. Salavati, S.H. Banitaba, F. Kazemi. *Mat. Sci. Eng. C.* (2016) 59, 120-128.
 - R. Jarošová, J. Rutherford, G. M. Swain. *Analyst* (2016) 141, 6031-6041.
 - J. Tashkhourian, M. Daneshi, S.F. Nami-Ana.
- 25
- *Analytica Chimica Acta* (2015) 902, 1-8.
 - A. K. Bhakta, R. J. Mascarenhas, O. J. D'Souza, A. K. Satpati, S. Detriche, Z. Mekhalif, J. Dalhalle, *Materials Science & Engineering C* (2015) 1873, 328-37.
 - M. Rahman, N. Siraj Lopa, K. Kim, J.-J. Lee. *Journal of Electroanalytical Chemistry* (2015) 754, 87–93.
- 30
- M. L. Yola, T. Eren, N. Atar. *Sensors and Actuators. B: Chemical* (2015) 201, 149-157.
 - N. Baig and A. Kawde, *Anal. Methods* (2015) 7, 9535–9541.
 - S. Zhu, J. Zhang, X. Zhao, H. Wang, G. Xu, J. You. *Microchim Acta* (2014) 181, 445–451.

- E. Molaakbari, A. Mostafavi, H. Beitollahi. *Electroanalysis* (2014) 26, 2252–2260.
- S. Chitravathi, B.E. Kumara Swamy, G.P. Mamatha, B.N. Chandrashekar. *J. Mol. Liq.* (2012) 172, 130–135.
- Y. Fan, J.-H. Liu, H.-T. Lu, Q. Zhang. *Microchim Acta* (2011) 173, 241–247.
- 5 - O. J. D'Souza, R. J. Mascarenhas, A. K. Satpatic, I. N.N. Namboothiri, S. Detriche, Z. Mekhalif, J. Delhallee. *RSC Adv*, 5 (2015) 91472-91481.
- S. M. Ghoreishi, M. Behpour, M. Delshad, A. Khoobi. *Cent. Eur. J. Chem.* (2012) 10, 1824-1829.
- D. B. Gunasekara, M. K. Hulvey, S. M. Lunte. *Electrophoresis* (2011) 32, 832–837
- 10 - X. Li, Z. Chen, F. Yang, J. Pan, Y. Li. *J. Sep. Sci.* (2013) 36, 1590–1596.
- J. Narang, N. Chauhan, S. Pundir, C. S. Pundir. *Bioprocess Biosyst Eng.* (2013) 36, 1545–1554.
- A. Babaei, M. Zendejdel, B. Khalilzadeh, M. Abnosi. *Chin. J. Chem.* (2010) 28, 1967—1972.
- 15 - M.-Y. Wei, L.-H. Guo, P. Famouri. *Trends Anal. Chem.* (2012) 39, 130–148.
- Jagriti Narang, Nidhi Chauhan, Shikha Pundir, C. S. Pundir. *Bioprocess Biosyst Eng* (2013) 36, 1545-54.
- M. Arvand, T. M. Gholizadeh. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* (2013) 103, 84-93.
- 20 - S. M. Ghoreishi, M. Behpour, N. Jafari, A. Khoobi. *Analytical Letters*, (2013) 46, 299-311.
- X. Tang, Y. Liu, H. Hou, T. You. *Talanta* (2010) 80, 2182–2186.

En la mayoría de los trabajos revisados se emplean electrodos convencionales, que por sus características intrínsecas dificultan enormemente la posibilidad de convertirse en un dispositivo portátil y de fácil manejo por usuarios no especializados. Por otro lado, muy pocos métodos son validados con muestras de pacientes reales por lo que, aunque sean capaces de medir tirosina, no han sido validados para el diagnóstico y/o seguimiento de tirosinemia. Además, el hecho de que el método de la presente invención emplee un electrodo basado en nanomateriales conlleva una reducción del ensuciamiento que proviene de la matriz biológica, permitiendo llevar a cabo medidas sin ningún tipo de tratamiento previo a las muestras, lo cual es esencial en dispositivos de *point-of-care*.

5 En este sentido ninguno de los trabajos encontrados en la bibliografía cumple, al mismo tiempo, con todos los criterios necesarios para constituir un *point-of-care* adecuado: portabilidad, poco consumo de muestra, bajo tiempo de análisis, medida *in situ* y facilidad de manejo por usuarios no especializados (ausencia de tratamiento de muestra y medidas sencillas).

10 Por todo esto se propone la creación de un dispositivo integrado, capaz de cuantificar niveles de tirosina de una manera fiable y sencilla en menos de un minuto, sin ningún tipo de tratamiento de muestra y de fácil manejo para ser aplicado en diagnósticos y seguimiento de tirosinemia, tanto por el personal sanitario en consulta, como por el propio paciente en su domicilio.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

15 La presente invención consiste en el desarrollo de sistemas de detección de última generación utilizando nanomateriales para el sensado de tirosina en la tirosinemia empleando poco tiempo, baja cantidad de muestra, de una manera muy sencilla y a un bajo coste.

20 Este sistema es capaz de efectuar mediciones en distintos fluidos biológicos sin ningún tipo de pretratamiento y utilizando baja cantidad de muestra. El medidor emplea un método poco invasivo y capaz de realizar un seguimiento en un paciente *in situ*, incluso desde su propio domicilio.

Este sistema se compone de:

- 25
- Un sensor de tirosinemia: electrodo de trabajo, el cual consiste en una banda modificada de nanomateriales que puede ser adaptada a cualquier tamaño y forma, un electrodo auxiliar de nanomaterial conductor y un electrodo de referencia de plata. Todos los electrodos están integrados para poder medir utilizando una gota de la muestra, lo que supone muy poco gasto de ésta (50 μ l).
- 30
- Dispositivo de medida de tirosinemia: se trata de un dispositivo electrónico basado en un potencióstato miniaturizado que lleva un software asociado que transforma una señal electroquímica en una señal digital, numérica y/o luminosa, de fácil interpretación por parte de un usuario no especializado.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Para completar esta descripción, y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características de la invención, se acompaña, como parte integrante de dicha descripción, un juego de dibujos en donde, con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

La Figura 1 muestra varios diseños para un sistema electródico de medida en gota basado en tres electrodos: electrodo de trabajo basado en nanomateriales (1.1), electrodo auxiliar de material de carbono (1.2) y electrodo de referencia de plata (1.3), siendo la figura 1A un diseño dirigido a pacientes adultos y la figura 1B un diseño dirigido a pacientes pediátricos.

La Figura 2 representa un esquema del sensor portátil, el cual se compone de un dispositivo de medida de tirosina (2.1), electrodo de medida en gota (2.2), muestra real en gota de 50 μ l (2.3).

MODO DE REALIZACIÓN

El dispositivo consta de dos elementos: por una parte un instrumento para llevar a cabo la medida y su interpretación, y por otra un sistema electródico desechable donde se llevará a cabo la medida utilizando una gota de muestra.

La medida electroquímica se lleva a cabo sobre un soporte electródico, que contiene un electrodo de trabajo de carbono basado exclusivamente en nanomateriales. Este sistema está compuesto de tres electrodos: electrodo de trabajo basado en nanomateriales (1.1), electrodo auxiliar de material de carbono (1.2) y electrodo de referencia de plata (1.3). No obstante la versatilidad intrínseca del dispositivo previamente descrito permite modificar la configuración del soporte electródico, siendo posible utilizar cualquier diseño que mantenga un área de 0.2 cm² en el electrodo de trabajo, de tal manera que sea adaptable a cualquier dimensión y forma, proporcionando así diseños atractivos para diferente público. Así mismo, el conjunto de los tres electrodos que componen este sistema puede crear diseños más atractivos para el público infantil (Figura 1B), facilitando así su participación en el seguimiento de la enfermedad.

El dispositivo principal consta de un potencióstato miniaturizado con unas dimensiones tales que el dispositivo sea portátil y de fácil manejo (dimensiones aproximadas 7x15x1 cm), además constaría de un software capaz de interpretar la señal analítica obtenida, todo ello integrado dentro de un dispositivo aislante/protector. A su vez, contendría una pantalla para proporcionar el valor de la concentración de tirosina encontrada y dos luces, una verde que indicaría un valor normal de tirosina en la muestra analizada y una roja, que indicaría un valor anómalo. Por otro lado poseería un interfaz sencillo para facilitar el uso por personal no especializado, contando con botones para realizar las medidas (*on/off* y *start/stop*). Un esquema de este dispositivo y del proceso de medida se muestra en la Figura 2.

El hecho de que el electrodo de trabajo esté basado en nanomateriales permite disminuir notablemente el ensuciamiento dado por la matriz biológica, lo que conlleva a la posibilidad de realizar medidas sin diluir la muestra y sin aplicar ningún otro tratamiento adicional. Sus dimensiones son tales que el electrodo sería desechable y de fácil manejo permitiendo su acoplamiento al sistema de medida (potencióstato). Además su producción es sencilla y podrían comercializarse con un bajo coste la unidad, lo que facilitaría su aplicación como herramienta de *point-of-care* y por tanto su uso *in situ* por el usuario no especializado, acoplando este electrodo desechable al dispositivo principal mediante una ranura (contacto eléctrico con el potencióstato).

El proceso de medida comenzaría con el acoplamiento de un electrodo nuevo (desechable) sobre el dispositivo. El software de éste tendrá establecido un valor umbral, por encima del cual la persona se encontraría con niveles anómalos de tirosina y por debajo del cual la persona estaría dentro de niveles normales. En caso de querer realizar un análisis cuantitativo, deberá calibrarse mediante el uso de un patrón externo con el fin de crear un calibrado específico para el electrodo en cuestión y proporcionar medidas fiables y cuantificables. Éste se dispondrá en botes marcados con números del 1 al 3, y cada uno contendrá un patrón de tirosina con concentraciones comprendidas entre 25 μM y 1000 μM . El usuario dispondrá encima del electrodo una gota de cada bote de manera consecutiva: primero el número 1, tras finalizar la medida el número 2 y finalmente el número 3. Esta gota debe estar en cantidad suficiente para cubrir el sistema de tres electrodos completamente y en ningún caso superará los 50 μl .

Una vez calibrado el dispositivo para el electrodo que se va a utilizar, se coloca una muestra real de sangre, plasma u orina (sin ningún tratamiento) encima del electrodo, al igual que en el caso de los patrones, cubriendo totalmente los tres electrodos, aproximadamente 50 μ l. Una vez dispuesta y tras pulsar el botón de *start* comenzará la

5 medida y tras unos segundos el valor de tirosina contenida en esta muestra aparecerá en la pantalla del dispositivo, en la unidad de concentración deseada. Adicionalmente, una luz incorporada en el dispositivo se encenderá, siendo roja en caso de niveles anómalos y verde en casos de niveles normales. Este hecho constituye, no solo un fácil visionado para el seguimiento por parte de usuarios no especializados, sino

10 adicionalmente una herramienta de diagnóstico y de cribado eficaz. Si el dispositivo solo va a ser empleado para este fin, no sería necesaria la calibración externa.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo portátil para la detección, diagnóstico y seguimiento de tirosinemia que comprende:
 - 5 a. Un potencióstato.
 - b. Un sistema electrónico que transforma la medida electroquímica en una señal digital de fácil interpretación.
 - c. Una pantalla digital que indica los niveles de tirosina.
 - d. Un microdispositivo desechable que integra un electrodo de trabajo, un
10 electrodo auxiliar y un electrodo de referencia.
 - e. Una abertura para el acoplamiento de un electrodo desechable.
 - f. Botones On/Off y Start/Stop.
 - g. Una luz verde y una luz roja.

- 15 2. El dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque detecta niveles de tirosina en distintos fluidos biológicos como son la orina, la sangre y el plasma sin ningún tipo de tratamiento de la muestra.

3. El dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque el electrodo desechable
20 integrado está constituido exclusivamente de nanomateriales conductores filtrados que actúan de electrodo de trabajo empleando una gota de muestra como objeto de medida.

4. El dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque el electrodo desechable
25 integrado está compuesto por un electrodo de trabajo basado exclusivamente en nanomaterials con un área aproximada de 0.2 cm^2 , un electrodo de referencia de plata y un electrodo auxiliar; adaptables a cualquier dimensión y forma.

5. El dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque detecta, diagnostica y
30 realiza un seguimiento de tirosinemia con una gota de fluido biológico sin tratamiento únicamente accionando un botón y realizando una medida amperométrica *in situ*.

6. El dispositivo según las reivindicaciones 1 y 5, caracterizado porque la medida amperométrica es transformada en una señal luminosa, fácil de entender por el usuario,

que será verde cuando haya un valor normal de tirosina y roja cuando sea un valor anómalo.

- 5 7. El dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque permite ser transportado por el usuario y así poder realizar medidas y un seguimiento de tirosinemia *in situ* en cualquier lugar y a cualquier hora.

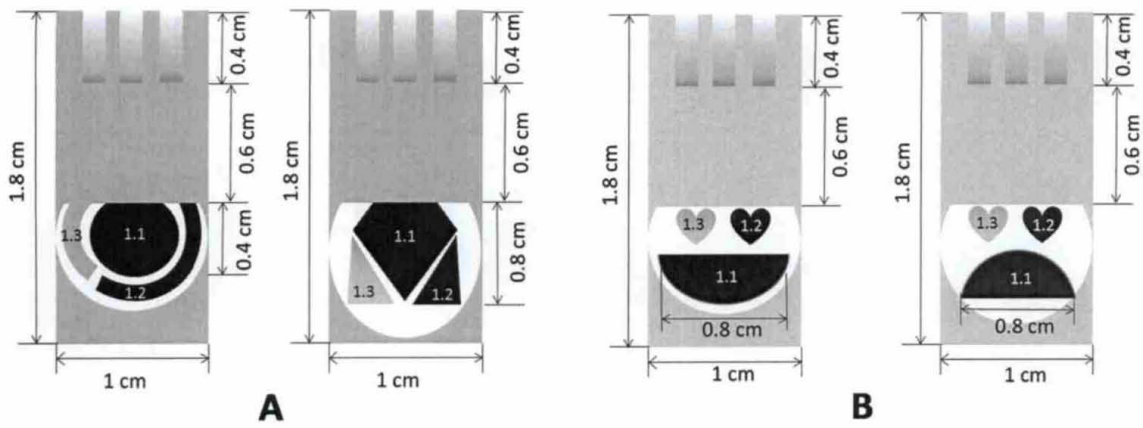


FIG. 1



FIG. 2



- ②¹ N.º solicitud: 201700139
 ②² Fecha de presentación de la solicitud: 23.02.2017
 ③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤¹ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ ⁶ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	Xiaofeng Tang, et al. ELECTROCHEMICAL DETERMINATION OF L-TRYPTOPHAN, L-TYROSINE AND L-CYSTEINE USING ELECTROSPUN CARBON NANOFIBERS MODIFIED ELECTRODE. Talanta, 13/11/2009, N° 80, Páginas 2182-2186, <DOI: 10.1016/j.talanta.2009.11.027>. Resumen y apartado 2. Experimentación	1-7
A	M. Hasanzadeeh et al. GRAPHENE QUANTUM DOTS DECORATED WITH MAGNETIC NANOPARTICLES: SYNTHESIS, ELECTRODEPOSITION, CHARACTERIZATION AND APPLICATION AS AN ELECTROCHEMICAL SENSOR TOWARDS DETERMINATION OF SOME AMINO ACIDS ATA PHYSIOLOGICAL PH. Material Science and Engineering , 16/07/2016, Vol. C, N° 68, Páginas 814-830 Recuperado de Internet <URL: http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2016.07.026>, 0928-4931. Resumen y apartado 2. Detalles experimentales	1-7

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
 Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
 A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
 P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
 E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

<p>Fecha de realización del informe 15.06.2018</p>	<p>Examinador I. Abad Gurumeta</p>	<p>Página 1/4</p>
---	---	------------------------------

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

G01N33/78 (2006.01)

G01N33/00 (2006.01)

G01N33/74 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

G01N

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, ESPACENET, INTERNET, NPL, WPIAP, WPI, BASES DE DATOS LÓGICAS DE PATENTES PATENW

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 15.06.2018

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-7	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-7	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Xiaofeng Tang, et al. ELECTROCHEMICAL DETERMINATION OF L-TRYPTOPHAN, L-TYROSINE AND L-CYSTEINE USING ELECTROSPUN CARBON NANOFIBERS MODIFIED ELECTRODE. Talanta, Nº 80, Páginas 2182-2186, <DOI: 10.1016/j.talanta.2009.11.027>	13.11.2009
D02	M. Hasanzadeeh et al. GRAPHENE QUANTUM DOTS DECORATED WITH MAGNETIC NANOPARTICLES: SYNTHESIS, ELECTRODEPOSITION, CHARACTERIZATION AND APPLICATION AS AN ELECTROCHEMICAL SENSOR TOWARDS DETERMINATION OF SOME AMINO ACIDS ATA PHYSIOLOGICAL PH. Material Science and Engineering , Vol. C, Nº 68, Páginas 814-830 Recuperado de Internet <URL: http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2016.07.026 >, ISSN 0928-4931	16.07.2016

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

NOVEDAD (ART. 6.1 Ley 11/1986) Y ACTIVIDAD INVENTIVA (ART. 8.1 Ley 11/1986)

El documento D01 publica la determinación electroquímica de L-tirosina usando reactivos, un potencióstato y un sistema de tres electrodos: uno de trabajo en nanomaterial, otro auxiliar y otro de referencia (ver apartado 2). La pantalla digital y los botones de encendido e inicio reivindicados en la presente solicitud resultarían evidentes para un experto en la materia añadirlos al sistema descrito en el documento D01, pero el elemento luminoso indicador, la portabilidad del dispositivo, y, sobre todo, que el microdispositivo de los electrodos sea desechable (reivindicación 1,3-7) ya no sería evidente, así como que la muestra sea de fluidos biológicos (reivindicación 2) sin necesidad de los agentes reactivos que la preparen como en el documento D01. Por lo tanto, la solicitud presentada tiene novedad y actividad inventiva.

El documento D02 refleja el estado de la técnica más cercano. Aunque muestra un dispositivo para la detección de Tirosina usando con electrodos realizado con nanomateriales, no anticipa de manera evidente para un experto en la materia el dispositivo reivindicado en la presente solicitud.

Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones 1-7 cumplen los requisitos de novedad y de actividad inventiva de acuerdo con los Artículos 6.1 y el 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.

REQUISITOS DE PATENTABILIDAD (ART. 4.1 LEY 11/1986)

En conclusión, se considera que las reivindicaciones 1-7 satisfacen los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 4.1 de la Ley de Patentes 11/1986.