



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0028337

(51)⁷ G01N 21/77; G01N 33/52

(13) B

(21) 1-2016-02735

(22) 22/01/2015

(86) PCT/EP2015/051199 22/01/2015

(87) WO 2015/110500 30/07/2015

(30) 14152464.5 24/01/2014 EP

(45) 25/05/2021 398

(43) 25/01/2017 346A

(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

(72) IBACH, Alexander (DE); ISGOEREN, Yilmaz (DE).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) DỤNG CỤ KIỂM TRA CHẨN ĐOÁN ĐỂ XÁC ĐỊNH CHẤT PHÂN TÍCH CÓ MẶT TRONG MẪU DỊCH THỂ, CHẾ PHẨM PHỦ VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT DỤNG CỤ KIỂM TRA CHẨN ĐOÁN NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến lĩnh vực sản xuất dụng cụ kiểm tra chẩn đoán. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến dụng cụ kiểm tra chẩn đoán để xác định chất phân tích có mặt trong mẫu dịch thể, dụng cụ kiểm tra này bao gồm ít nhất một khu vực kiểm tra có ít nhất một lớp phát hiện và ít nhất một lớp tách, trong đó ít nhất một lớp tách này chứa SiO₂ được phát tán với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,6 g/m². Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm phủ có khả năng tạo ra lớp tách trên dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo sáng chế nêu trên. Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất dụng cụ kiểm tra chẩn đoán cũng như việc sử dụng dụng cụ kiểm tra chẩn đoán để xác định lượng chất phân tích, tốt hơn là, glucoza, trong mẫu của đối tượng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực sản xuất các dụng cụ kiểm tra chẩn đoán. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến dụng cụ kiểm tra chẩn đoán để xác định chất phân tích có mặt trong mẫu dịch thể, dụng cụ kiểm tra này bao gồm ít nhất một khu vực kiểm tra với ít nhất một lớp phát hiện và ít nhất một lớp tách, trong đó ít nhất một lớp tách này chứa SiO_2 phát tán với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,6 g/m². Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm phủ có khả năng tạo ra lớp tách trên dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo sáng chế nêu trên. Hơn nữa, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất dụng cụ kiểm tra chẩn đoán cũng như việc sử dụng dụng cụ kiểm tra chẩn đoán này để xác định lượng chất phân tích, tốt hơn là, glucoza, trong mẫu lấy từ đối tượng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong tình trạng kỹ thuật, nhiều dụng cụ kiểm tra chẩn đoán đã được biết là có thể được sử dụng để phát hiện ra chất phân tích trong mẫu chứa dịch thể. Chất phân tích này có thể là, ví dụ, chất chuyển hóa như glucoza. Việc phát hiện ra chất lượng và/hoặc số lượng của chất phân tích có thể được tiến hành. Các chất phân tích đã biết là, ví dụ, glucoza, cụ thể hơn là glucoza trong máu, axit uric, etanol, và/hoặc lactat. Các loại chất phân tích khác cũng có thể phát hiện được theo cách thay thế hoặc bổ sung. Dịch thể có thể là, ví dụ, dòng máu chung, huyết tương, dịch mô kẽ, nước bọt, nước tiểu, hoặc các loại dịch thể khác. Sáng chế được mô tả chủ yếu tham khảo việc phát hiện ra glucoza trong dòng máu chung, mà không giới hạn các phương án có thể có khác.

Dụng cụ kiểm tra chẩn đoán, về nguyên tắc, bao gồm ít nhất một chất phản ứng phát hiện để phát hiện ra chất lượng và/hoặc số lượng của chất phân tích. Chất phản

ứng phát hiện thường được hiểu là hóa chất hoặc hỗn hợp các hóa chất, khi có mặt ít nhất một chất phân tích, làm thay đổi ít nhất một tính chất phát hiện được, cụ thể hơn là tính chất phát hiện được về mặt vật lý và/hoặc hóa học. Tốt hơn là, sự thay đổi tính chất này xảy ra đặc biệt chỉ khi có mặt ít nhất một chất phân tích cần được phát hiện, mà không có mặt các chất khác. Tuy nhiên, trên thực tế, có thể chịu sự thay đổi tính chất không đặc hiệu trong một số hạn chế nhất định, khi có mặt các hóa chất khác mà thường không có mặt trong mẫu chứa dịch thể và/hoặc chỉ có mặt với nồng độ rất thấp.

Sự thay đổi ít nhất một tính chất có thể là, ví dụ, thay đổi về tính chất phát hiện được về mặt quang học, cụ thể hơn là sự thay đổi màu. Các ví dụ về dụng cụ kiểm tra chẩn đoán có chất phản ứng phát hiện quang học là đã biết rõ trong tình trạng kỹ thuật. Ví dụ, DE 196 29 656 A1, DE 196 29 657 A1, WO 2010/052306 hoặc EP 0 821 234 B1 mô tả thành phần hỗ trợ kiểm tra chẩn đoán để xác định chất phân tích từ dòng máu chung bằng hệ chất phản ứng có trong thành phần hỗ trợ và bao gồm chất phản ứng hình thành màu. Thành phần hỗ trợ kiểm tra chẩn đoán này bao gồm khu vực kiểm tra có phía nạp mẫu, ở đó mẫu được bổ sung vào, và phía phát hiện, ở đó xảy ra sự thay đổi phát hiện quang học do chất phân tích phản ứng với hệ chất phản ứng. Khu vực kiểm tra được xây dựng kết cấu sao cho hồng cầu có trong mẫu không tiến về phía phát hiện. Ngoài ra, khu vực kiểm tra có rãnh trượt trong suốt và lớp màng thứ nhất và cả lớp màng thứ hai được phủ lên lớp màng thứ nhất. Lớp thứ nhất nằm trên rãnh trượt trong suốt ở trạng thái ẩm và do đó biểu hiện sự phát tán ánh sáng ít hơn đáng kể so với lớp thứ hai nằm trên nó. Lớp màng thứ nhất chứa chất độn có chỉ số khúc xạ gần bằng chỉ số khúc xạ của nước, trong khi đó lớp thứ hai chứa chất màu có chỉ số khúc xạ ít nhất hoặc thậm chí $> 2,0$, cụ thể hơn là ít nhất 2,2, ở nồng độ ít nhất là 25% theo trọng lượng hoặc thậm chí là lớn hơn 25% theo trọng lượng, dựa trên lớp thứ hai đã khô. Ví dụ, lớp thứ nhất có thể chứa natri nhôm silicat để làm chất độn.

Tuy nhiên, trên thực tế, các dụng cụ kiểm tra đã biết từ tình trạng kỹ thuật, cụ thể hơn là các dụng cụ kiểm tra có ít nhất một khu vực kiểm tra, có các nhược điểm và thách thức kỹ thuật. Do chế phẩm chứa các lớp màng có thể thay đổi từ mẻ này sang

mẻ khác, các biến thể cũng có thể xuất hiện trong quá trình xác định, ví dụ, do biến thể phát xạ. Hiện nay, các đường cong định cỡ đặc hiệu theo mẻ được đề xuất còn được gọi là “chìa khóa ROM” ở hình thức điện tử để cho phép xác định chính xác chất phân tích. Tuy nhiên, đây là bước xác định khá phức tạp cho người thực hiện khi áp dụng đường cong định cỡ riêng rẽ cho từng mẻ và mọi mẻ. Hơn nữa, có nguy cơ sử dụng sai đường cong định cỡ do nhầm lẫn.

Khả năng thực hiện được để tránh nhầm lẫn và thao tác bổ sung để trao đổi chìa khóa ROM bao gồm đường cong định cỡ lưu trữ thông tin định cỡ đối với dụng cụ kiểm tra chẩn đoán ở từng thành phần hoặc trên kho dự trữ bao gồm nhiều dụng cụ kiểm tra từ cùng một mẻ. Tuy nhiên, việc xác định này cần kinh phí lớn và đòi hỏi thêm các bước sản xuất do mỗi dụng cụ kiểm tra cần được đánh dấu bằng, ví dụ, mã vạch hoặc các dụng cụ kiểm tra của một mẻ cần được lưu giữ trong kho được đánh dấu bằng mã vạch.

Tuy nhiên, vẫn có nhu cầu về việc xác định với kinh phí nhỏ hơn để bảo quản các chất lượng xác định của dụng cụ kiểm tra chẩn đoán có thể được thực hiện mà không cần các bước sản xuất bổ sung.

Vấn đề kỹ thuật theo sáng chế có thể được coi là điều kiện để tuân theo các yêu cầu nêu trên của công cụ và phương pháp. Vấn đề kỹ thuật này được giải quyết bằng các phương án được mô tả đặc trưng trong các điểm yêu cầu bảo hộ và dưới đây.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, sáng chế đề cập đến dụng cụ kiểm tra chẩn đoán để xác định chất phân tích có mặt trong mẫu dịch thể, dụng cụ kiểm tra này bao gồm ít nhất một khu vực kiểm tra có ít nhất một lớp phát hiện và ít nhất một lớp tách, trong đó ít nhất một lớp tách chứa các thành phần rắn bão hòa nhờ phát tán và SiO₂ với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,6 g/m².

Thuật ngữ “dụng cụ kiểm tra chẩn đoán” như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ thiết bị bao gồm ít nhất một khu vực kiểm tra để áp dụng và phân tích

mẫu. Do đó, khu vực kiểm tra này bao gồm các chất phản ứng để phân tích sự có mặt hoặc không có mặt chất phân tích trong mẫu. Cụ thể là, các chất phản ứng này bao gồm một hoặc nhiều chất phát hiện nhận biết sự có mặt chất phân tích trong mẫu được áp dụng và được làm thích hợp để trải qua ít nhất một thay đổi phát hiện được về tính chất vật lý và/hoặc, tính chất hóa học khi có mặt chất phân tích được xác định. Cụ thể là, các thay đổi quang học được hình thành khi có mặt chất phân tích mặc dù các thay đổi khác như các thay đổi hóa học hoặc các thay đổi điện hóa cũng có thể nhận thức được.

Nguyên lý về các dụng cụ kiểm tra và quá trình sản xuất của chúng có thể được tìm thấy một cách chi tiết trong DE 196 29 657 A1, DE 196 29 656 A1, hoặc EP 0 821 234 B1 mà được kết hợp ở đây để tham khảo. Các dụng cụ kiểm tra khác được dự tính theo sáng chế là các dụng cụ được bộc lộ trong EP 1 035 919 B1 hoặc EP 1 035 920 B1, nội dung mô tả tương ứng của chúng được kết hợp ở đây để tham khảo. Các lớp của dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo sáng chế là, theo một khía cạnh, lớp màng và được sản xuất từ phần phát tán hoặc nhũ tương của chất hình thành màng polyme. Chất hình thành màng phát tán chứa các hạt polyme cực nhỏ không hòa tan được trong chất mang lỏng (thường là nước) và được phát tán đồng đều trong chất mang lỏng. Nếu chất lỏng được loại bỏ bằng cách bay hơi trong khi hình thành màng thì các hạt tiến lại gần nhau hơn và đồng đều chạm vào một hạt khác. Các lực lớn xuất hiện trong quy trình này và năng lượng bề mặt đạt được đi kèm sự hình thành màng dẫn đến việc các hạt phát triển thành lớp màng hầu như đóng kín. Theo một cách khác, cũng có thể sử dụng nhũ tương chứa chất hình thành màng mà trong đó chất này được hòa tan trong dung môi. Polyme đã được hòa tan được nhũ hóa trong chất mang lỏng mà không trộn lẫn được với dung môi. Polyvinyl este, polyvinyl axetat, polyacrylic este, axit polymetacrylic, polyvinyl amit, polyamit và polystyren đặc biệt thích hợp để làm polyme dùng cho các chất hình thành màng này. Ngoài các homopolyme, các chất polyme hóa đã trộn cũng thích hợp như butadien, styren hoặc este của axit maleic.

Theo một phương án, thu được phần phát tán và/hoặc phần phát tán bão hòa bằng một trong các phương pháp như được mô tả ở đây hoặc bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, từ Pohl et al. (2005), *Chemie Ingenieur Technik* 77(3): 258-262 và từ EP 2 360 120 A1. Cũng theo một phương án, mức độ phát tán được xác định bằng một trong các phương pháp như được mô tả ở đây hoặc bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, từ các tài liệu tham khảo nêu trên Pohl et al. và EP 2 360 120 A1. Theo một phương án cụ thể, mức độ bão hòa phần phát tán được xác định bằng cách xác định sự phân bố kích cỡ của các hạt được phân bố, cụ thể là bằng kỹ thuật xác định nhiễu xạ laze, hoặc bằng cách đặc trưng hóa phần phát tán bằng cách sử dụng máy phân tích phát tán, cụ thể là LUMiSizer® (LUM GmbH, Berlin).

Theo phần mô tả trên đây, dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo sáng chế có thể được sử dụng để xác định sự có mặt hoặc không có mặt hoặc lượng chất phân tích. Thuật ngữ "lượng" như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ lượng tuyệt đối hoặc tương đối của chất phân tích có trong mẫu được áp dụng vào dụng cụ kiểm tra chẩn đoán. Lượng tương đối được ưu tiên theo sáng chế là nồng độ, tức là lượng liên quan đến thể tích.

Thuật ngữ “mẫu dịch thể” như được sử dụng trong bản mô tả, về lý thuyết, bao gồm tất cả các loại dịch thể, như máu và các dẫn xuất từ máu, nước tiểu, nước bọt, bạch huyết, chất dịch, nước mắt, v.v.. Mẫu dịch thể sẽ được biết hoặc nghi ngờ là bao gồm chất phân tích cần được xác định. Các dịch thể đã được biết là bao gồm nhiều chất phân tích liên quan đến chẩn đoán bệnh là máu bao gồm dòng máu chung, huyết tương và huyết thanh, nước tiểu, nước bọt, chất dịch, hoạt dịch, và mồ hôi. Tuy nhiên, cụ thể là, máu và các dẫn xuất của nó, huyết tương và huyết thanh được dự tính làm mẫu dịch thể theo sáng chế.

Cụ thể là, chất phân tích được xác định theo sáng chế là glucoza. Do đó, các chất phát hiện điển hình để xác định glucoza là chất phân tích là enzym như glucoza dehydrogenaza. Cụ thể là, glucoza dehydrogenaza phụ thuộc vào FAD-, NAD+-, hoặc

PQQ hoặc các đột biến của chúng bao gồm các glucoza dehydrogenaza được bộc lộ trong WO2011/020856 được sử dụng. Ngoài ra, các chất phát hiện có thể chứa enzym được yêu cầu để truyền các đương lượng oxy hóa khử thu được từ các glucoza dehydrogenaza như diaphoraza và, cụ thể là, lipoamit dehydrogenaza hoặc NADH dehydrogenaza hoặc đột biến có hoạt tính enzym của chúng. Hơn nữa, các chất phản ứng phát hiện có thể, theo một cách khác hoặc ngoài ra, chứa một hoặc nhiều chất điều tiết, tức là, chất có khả năng truyền điện tích từ một chất sang chất khác. Cụ thể hơn là, các chất điều tiết thích hợp để truyền electron có thể được sử dụng. Ví dụ, chất này có thể là nitrosoanilin. Ngoài ra, chất phản ứng phát hiện có thể, lại theo một cách khác hoặc ngoài ra, chứa ít nhất một chất chỉ báo. Chất chỉ báo có thể được hiểu là chất có thể làm thay đổi ít nhất một tính chất có thể được phát hiện ra, phụ thuộc vào dạng mà chất này có mặt. Ví dụ, các chất có thể được sử dụng, ở dạng được oxy hóa và dạng được khử, có thể có các tính chất quang học khác nhau, ví dụ, màu khác nhau. Theo một cách khác hoặc ngoài ra, chất chỉ báo này có thể bao gồm chất mà, ở các trạng thái tích điện khác nhau, có các tính chất quang học khác nhau, ví dụ, các tính chất màu khác nhau. Cụ thể là, chất chỉ báo được dự tính theo sáng chế là axit 2,18-phosphoromolybdic, sau đây cũng được gọi là axit phosphoromolybdic. Do đó, nhìn chung, một hoặc nhiều chất phản ứng phát hiện có thể được hiểu là một chất duy nhất hoặc hỗn hợp các chất, ví dụ, như được giải thích trên đây, hỗn hợp của ít nhất một enzym, ít nhất một chất điều tiết, và ít nhất một chất chỉ báo. Các chất phản ứng phát hiện này về lý thuyết đã được biết từ tình trạng kỹ thuật, ví dụ, từ tình trạng kỹ thuật nêu trên.

Thuật ngữ “khu vực kiểm tra” như được đề cập theo sáng chế đề cập đến vùng dụng cụ kiểm tra chẩn đoán có thể được sử dụng để áp dụng và/hoặc phân tích mẫu. Dụng cụ kiểm tra có thể là một phần của dụng cụ kiểm tra chẩn đoán hoặc có thể là thành phần chẩn đoán. Về lý thuyết, khu vực kiểm tra có phía áp dụng mẫu mà mẫu dịch thể được áp dụng lên trên đó và phía phát hiện cho phép phát hiện ra sự thay đổi về tính chất quang học và/hoặc tính chất hóa học khi chất phân tích phản ứng với (các)

chất phản ứng. Khu vực kiểm tra có ít nhất một lớp phát hiện chứa (các) chất phản ứng phát hiện. Hệ thống có lớp phát hiện duy nhất có thể được sử dụng, hoặc nhiều lớp phát hiện có thể được sử dụng mà có thể được áp dụng lên phía trên một lớp khác, trực tiếp hoặc bằng cách xen vào giữa một hoặc nhiều lớp khác. Tuy nhiên, được ưu tiên cụ thể là hệ chỉ có duy nhất một lớp phát hiện. Lớp cần được hiểu trong ngữ cảnh của sáng chế có nghĩa chung là thành phần mà trong đó vật liệu lớp được áp dụng phẳng vào thành phần đỡ hoặc được tạo ra ở dạng màng đứng tự do. Lớp này có thể, nhưng không cần thiết, được đóng lại, nhưng có thể có, ví dụ, cả các lỗ. Tuy nhiên, được ưu tiên cụ thể là, như được trình bày cụ thể hơn dưới đây, phương án đồng nhất về lớp phát hiện về cơ bản là đồng đều, tốt hơn là xốp nhưng được phủ đồng nhất có độ dày lớp đồng nhất. Độ dày lớp, tức là, độ dày trung bình của lớp phát hiện, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3 đến 60 μm , cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 15 μm , ví dụ, 8 μm .

Theo sáng chế, khu vực kiểm tra bao gồm nền trong suốt mà lớp màng thứ nhất (tức là lớp phát hiện) và lớp màng thứ hai (tức là lớp tách) được phủ nằm ở phía trên của lớp còn lại theo thứ tự này. Quan trọng là, lớp thứ nhất nằm trên nền trong suốt phát tán ánh sáng ít hơn đáng kể so với lớp thứ hai nằm trên. Phía không được phủ của nền trong suốt được gọi là phía phát hiện và phía lớp thứ hai đối diện với phía mà lớp thứ hai nằm trên lớp thứ nhất được gọi là phía áp dụng mẫu. Ở dạng nền trong suốt, lá chất dẻo được coi là không thấm được chất lỏng. Lá polycarbonat được chứng minh là đặc biệt thích hợp.

Thuật ngữ “lớp phát hiện” (hoặc “lớp thứ nhất”) như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ lớp màng trong khu vực kiểm tra bao gồm (các) chất phản ứng như nêu trên. Hơn nữa, lớp này còn bao gồm các hợp chất phủ chứa chất hình thành màng polyme, chất trương nở và chất độn phát tán ánh sáng yếu hoặc không có chất độn nào. Chất độn phát tán ánh sáng yếu là chất độn theo sáng chế có chỉ số khúc xạ gần bằng với chỉ số khúc xạ của nước. Silic dioxit, silicat và nhôm silicat được chứng minh là đặc biệt thích hợp cho mục đích này.

Thuật ngữ “lớp tách” (hoặc “lớp thứ hai”) như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ lớp màng trong khu vực kiểm tra bao gồm thành phần rắn bão hòa nhờ phát tán. Cụ thể là, thành phần rắn bão hòa nhờ phát tán trong lớp tách của dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo sáng chế này thu được bằng cách phát tán các thành phần rắn trong chế phẩm phủ tạo ra lớp tách cho đến khi đạt đến mức độ tối đa sao cho không thể quan sát thấy lượng thành phần rắn được phát tán tăng thêm (giai đoạn ổn định). Cách thức để thu được chế phẩm phủ đã phát tán và các lớp là đã được biết rõ trong lĩnh vực này và được mô tả chi tiết hơn ở đây.

Ngoài ra, lớp tách chứa SiO_2 với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,6 g/m². Thuật ngữ “khoảng” trong ngữ cảnh của sáng chế bao gồm các biến thể của giá trị được chỉ ra +/-15%, +/-10%, +/-5%, +/-3%, +/-2% hoặc +/-1% và chính bản thân giá trị được chỉ ra. Theo một số phương án, lớp tách chứa SiO_2 với lượng nằm trong khoảng từ 1,2 đến 1,5 g/m². Theo một số phương án, lớp tách chứa SiO_2 với lượng nằm trong khoảng từ 1,3 đến 1,4 g/m². Theo một số phương án, lớp tách chứa SiO_2 với lượng khoảng 1,4 g/m². Cụ thể hơn là, lớp tách có thể chứa SiO_2 với lượng nằm trong khoảng từ 1,00 đến 1,05 g/m², 1,00 đến 1,10 g/m², 1,00 đến 1,15 g/m², 1,00 đến 1,20 g/m², 1,00 đến 1,25 g/m², 1,00 đến 1,30 g/m², 1,00 đến 1,35 g/m², 1,00 đến 1,40 g/m², 1,00 đến 1,45 g/m², 1,00 đến 1,50 g/m², hoặc 1,00 đến 1,55 g/m² hoặc nằm trong khoảng từ 1,05 đến 1,60 g/m², 1,10 đến 1,60 g/m², 1,15 đến 1,60 g/m², 1,20 đến 1,60 g/m², 1,25 đến 1,60 g/m², 1,30 đến 1,60 g/m², 1,35 đến 1,60 g/m², 1,40 đến 1,60 g/m² hoặc 1,45 đến 1,60 g/m². Ngoài ra, lớp tách cần chất trương nở và trong trường hợp bất kỳ, ít nhất một chất màu phát tán ánh sáng mạnh. Ngoài ra, lớp thứ hai cũng có thể chứa chất độn không xốp cũng như chất độn xốp. Bằng cách bổ sung chất trương nở làm trương nở tốt (tức là chất làm tăng thể tích của nó khi nó hấp thụ nước) thành phần không chỉ thu được lớp có thể thấm tương đối nhanh dịch lỏng mẫu mà còn có hồng cầu tốt và ngoài ra cả các tính chất tách chất màu trong máu bất kể tác dụng mở của chất trương nở này. Các tính chất trương nở nên đủ tốt để dùng cho kiểm định trong đó tốc độ hình thành màu--như ví dụ về phản ứng kiểm định glucoza—chủ yếu phụ thuộc

vào mức độ thẩm dịch lỏng mẫu qua lớp, phản ứng phát hiện quang học có thể xác định được sau tối đa một phút. Chất trương nở đặc biệt thích hợp được chứng minh là anhydrit copolyme của axit metyl vinyl ete maleic, gồm xanthan và copolyme của axit metyl vinyl ete maleic. Nên hiểu rằng, một hoặc nhiều lớp phát hiện có thể được sử dụng theo dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo sáng chế.

Theo sáng chế, lớp thứ hai nên phát tán ánh sáng rất mạnh. Lý tưởng là, chỉ số khúc xạ của chất màu trong lớp màng thứ hai nên ít nhất bằng 2,5. Do đó, TiO_2 thường được bổ sung vào lớp này. Do đó, theo một khía cạnh về dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo sáng chế, ít nhất một lớp tách này còn chứa TiO_2 . Theo một khía cạnh cụ thể, TiO_2 này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5,5 đến 9,0 g/m². Cụ thể hơn là, lớp tách có thể chứa TiO_2 với lượng nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,0 g/m², 5,5 đến 6,5 g/m², 5,5 đến 7,0 g/m², 5,5 đến 7,5 g/m², 5,5 đến 8,0 g/m² hoặc 5,5 đến 8,5 g/m² hoặc nằm trong khoảng từ 6,0 đến 9,0 g/m², 6,5 đến 9,0 g/m², 7,0 đến 9,0 g/m², 7,5 đến 9,0 g/m², hoặc 8,0 đến 9,0 g/m² hoặc 8,5 đến 9,0 g/m² hoặc khoảng 8,0 đến 8,3 g/m², 7,5 đến 8,0 g/m², 7,0 đến 8,3 g/m², 6,5 đến 8,3 g/m², hoặc 6,0 đến 8,3 g/m². Theo một số phương án, lớp tách chứa TiO_2 với lượng nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,0 g/m². Theo một số phương án, lớp tách chứa TiO_2 với lượng nằm trong khoảng từ 7,0 đến 8,0 g/m². Theo một số phương án, lớp tách chứa TiO_2 với lượng khoảng 7,5 g/m². Hơn nữa, được dự tính là, TiO_2 này có mặt với lượng tạo ra tỷ lệ giữa SiO_2 và TiO_2 nằm trong khoảng từ 0,11 đến 0,29, cụ thể hơn là, tỷ lệ nằm trong khoảng từ 0,12 đến 0,27, 0,14 đến 0,25 hoặc 0,16 đến 0,20, và, cụ thể hơn là, tỷ lệ bằng khoảng 0,17, 0,18 hoặc 0,19.

Ngoài ra, lớp phát hiện và lớp tách, theo một khía cạnh, hầu như không có chất oxy hóa chứa sắt. Theo một khía cạnh cụ thể, chất oxy hóa chứa sắt này là kali ferixyanua (III).

Có lợi là, trong các nghiên cứu theo sáng chế đã phát hiện ra rằng, mức độ phát tán của các thành phần rắn trong lớp tách ảnh hưởng đến động học phát xạ của các dụng cụ kiểm tra chẩn đoán. Để giảm thiểu ảnh hưởng này, đã phát hiện ra rằng mức

độ phát tán mạnh đạt đến giai đoạn bão hòa (giai đoạn ổn định), tức là mức độ tối đa khi không thể tăng thêm sự phát tán, thích hợp để giảm thiểu tối đa sự chênh lệch giữa các động học phát xạ của từng mẻ của dụng cụ kiểm tra. Tuy nhiên, việc chỉ làm tăng mức độ phát tán của thành phần rắn có nhược điểm là có thể đạt được tốc độ phát xạ lớn hơn 100%, nếu nồng độ chất phân tích thấp, như từ 0 đến 10mg/dL glucoza, sẽ được xác định. Ngoài ra, động học cũng được làm giảm xuống đối với nồng độ chất phân tích cao trong trường hợp glucoza. Đã phát hiện ra rằng, các nhược điểm nêu trên có thể được ngăn chặn bằng cách để lớp tách chứa SiO_2 với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,6 g/m². Bằng cách sử dụng SiO_2 với lượng nêu trên dẫn đến việc phát xạ đặc biệt thuận lợi bằng 90 đến 98% phát xạ, thậm chí ở nồng độ glucoza thấp bằng khoảng 10mg/dL. Lượng SiO_2 cao hơn rất nhiều dẫn đến sự phát xạ giảm mà lần lượt tạo ra các chênh lệch ít được thông báo về mức độ phát xạ giữa nồng độ glucoza cao, ví dụ, bằng 600mg/dL và nồng độ glucoza thấp, ví dụ, bằng 10mg/dL. Thuận lợi là, mức độ phát xạ thuận lợi nêu trên là do việc bao gồm SiO_2 cũng như do mức độ phát tán cao của các thành phần rắn do chỉ sử dụng một mình SiO_2 cũng dẫn đến việc phát xạ ít thuận lợi hơn. Các cải thiện khác có thể thu được bằng cách không để kali ferixyanua (III) làm chất oxy hóa trong lớp phát hiện và lớp tách cũng như bằng cách bổ sung lớp axit phosphoromolybdic để làm chất chỉ báo ở giai đoạn rất trễ vào chế phẩm phủ tạo ra lớp phát hiện và lớp tách sao cho ngăn chặn được sự thủy phân hoặc biến chất của chất chỉ báo. Ngoài ra, đã phát hiện ra rằng, sự điều chỉnh độ pH của chế phẩm phủ nên được tiến hành trước khi bổ sung chất chỉ báo. Bằng cách sử dụng các cải biến nêu trên trong lớp phát hiện và lớp tách, đã phát hiện ra rằng, có thể so sánh được mức độ phát xạ giữa các mẻ khác nhau của dụng cụ kiểm tra chẩn đoán, tức là nằm trong mức độ dung nạp nhiều nhất khoảng $\pm 5\%$. Do đó, nhờ dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo sáng chế, không cần phải tạo ra các đường cong định cỡ riêng rẽ cho từng mẻ dụng cụ kiểm tra chẩn đoán nữa do dụng cụ kiểm tra này cho phép sử dụng đường cong định cỡ tổng quát cho tất cả các mẻ (que kiểm tra mã thống nhất hoặc que kiểm tra không có mã). Hơn nữa, có thể tránh được việc sử dụng phương pháp xác định chi phí cao và thời gian sản xuất lớn như lưu trữ thông tin định cỡ trên từng dụng

cụ kiểm tra chẩn đoán thông qua mã vạch hoặc cung cấp dụng cụ kiểm tra của mẻ dưới dạng kho đã đánh dấu.

Các định nghĩa và giải thích các thuật ngữ đã nêu ở trên áp dụng với các sửa đổi chi tiết thích hợp cho các phương án nêu dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, các phương án cụ thể về dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo sáng chế được mô tả:

Theo một phương án về dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo sáng chế, ít nhất một lớp tách còn chứa TiO_2 .

Theo một phương án khác về dụng cụ kiểm tra chẩn đoán này, TiO_2 nêu trên có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5,5 đến 9,0 g/m².

Theo một phương án khác nữa về dụng cụ kiểm tra chẩn đoán này, TiO_2 nêu trên có mặt với lượng tạo ra tỷ lệ giữa SiO_2 với TiO_2 nằm trong khoảng từ 0,11 đến 0,29.

Theo một phương án khác về dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo sáng chế, lớp phát hiện và lớp tách hầu như không có chất oxy hóa chứa sắt.

Theo một phương án khác về dụng cụ kiểm tra chẩn đoán, chất oxy hóa chứa sắt nêu trên là kali ferixyanua (III).

Theo một phương án khác về dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo sáng chế, thành phần rắn bão hòa nhờ phát tán thu được bằng cách phát tán các thành phần rắn trong chế phẩm phủ tạo ra lớp tách cho đến khi đạt đến mức độ tối đa sao cho không thể quan sát được sự tăng thêm về lượng thành phần rắn được phát tán (giai đoạn ổn định).

Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm phủ có khả năng tạo ra lớp phát hiện và lớp tách trên dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo sáng chế nêu trên.

Thuật ngữ “chế phẩm phủ” như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ chế phẩm, cụ thể là chế phẩm chứa nước, có khả năng tạo ra lớp tách được chứa trong khu

vực kiểm tra của dụng cụ kiểm tra chẩn đoán. Các thành phần cụ thể của lớp tách này cũng được chứa trong chế phẩm phủ. Hơn nữa, chế phẩm cũng chứa các dung môi thích hợp cho dụng cụ này đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật từ, ví dụ, DE 196 29 657 A1, DE 196 29 656 A1, EP 0 821 234 B1, EP 1 035 919 B1 hoặc EP 1 035 920 B1 mà được kết hợp ở đây để tham khảo. Để có khả năng tạo ra lớp tách của dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo sáng chế, được dự tính là chế phẩm phủ theo sáng chế chứa axit silixic với lượng nằm trong khoảng từ 2,0g đến 3,5g cho mỗi 100g, cụ thể hơn là, lượng nằm trong khoảng từ 2,1g đến 3,2g cho mỗi 100g chế phẩm phủ hoặc lượng nằm trong khoảng từ 2,1g đến 2,8g cho mỗi 100g chế phẩm phủ và, cụ thể hơn là, lượng bằng khoảng 2,45g cho mỗi 100g chế phẩm phủ. Theo một khía cạnh cụ thể, chế phẩm này còn chứa TiO_2 với lượng nằm trong khoảng từ 11,0g đến 18,0g cho mỗi 100g chế phẩm phủ, cụ thể hơn là, lượng nằm trong khoảng từ 12,0g đến 17,0g cho mỗi 100g chế phẩm phủ hoặc lượng nằm trong khoảng từ 13,0g đến 15,0g cho mỗi 100g chế phẩm phủ và, cụ thể hơn là, lượng bằng 13,6g cho mỗi 100g chế phẩm phủ.

Do đó, theo một phương án về chế phẩm phủ theo sáng chế, chế phẩm phủ theo sáng chế này chứa axit silixic với lượng nằm trong khoảng từ 2,0g đến 3,5g cho mỗi 100g chế phẩm phủ.

Hơn nữa, theo một phương án khác về chế phẩm phủ theo sáng chế, chế phẩm này còn chứa TiO_2 với lượng nằm trong khoảng từ 11,0g đến 18,0g cho mỗi 100g chế phẩm phủ.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp sản xuất dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo sáng chế, phương pháp này bao gồm bước phát tán các thành phần rắn đối với lớp tách trong chế phẩm phủ (tốt hơn là, chế phẩm phủ hữu ích để tạo ra lớp tách của khu vực kiểm tra được chứa trong dụng cụ kiểm tra chẩn đoán) cho đến khi đạt đến mức độ tối đa sao cho không xuất hiện sự tăng thêm các thành phần rắn được phát tán (giai đoạn ổn định), trong đó chế phẩm phủ này chứa axit silixic với lượng nằm trong khoảng từ 2,0g đến 3,5g cho mỗi 100g chế phẩm phủ.

Theo một khía cạnh, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sản xuất chế phẩm phủ có khả năng tạo ra lớp tách được chứa trong khu vực kiểm tra của dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo sáng chế. Vì mục đích này, được dự tính cụ thể là các thành phần rắn của lớp tách trong tương lai được phát tán cho đến khi đạt đến mức độ tối đa sao cho không xuất hiện sự tăng thêm các thành phần rắn được phát tán (giai đoạn ổn định). Việc gia tăng hơn nữa mức độ phát tán của các thành phần rắn sẽ dẫn đến sự kết tụ và/hoặc đóng cặn của các thành phần này. Do đó, mức độ phát tán tối đa, tức là phát tán bão hòa, có thể được xác định bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực mà không mất thêm công sức bằng cách, ví dụ, tạo ra hàng loạt phần phát tán thử nghiệm có mức độ bão hòa khác nhau. Các thành phần khác của dung dịch phủ như axit silixic được hòa tan sao cho có thể đạt được lượng SiO_2 cuối cùng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,6 g/m² trong lớp tách, ví dụ, với lượng nằm trong khoảng từ 2,0g đến 3,5g cho mỗi 100g chế phẩm phủ. Ngoài ra, theo một khía cạnh của phương pháp theo sáng chế, TiO_2 có thể được hòa tan trong chế phẩm, thông thường với lượng nằm trong khoảng từ 11,0g đến 18,0g cho mỗi 100g chế phẩm phủ. Theo một khía cạnh nữa của phương pháp này, có thể tránh được việc cho kali ferixyanua làm chất oxy hóa. Nếu axit phosphoromolybdic được sử dụng để làm chất chỉ báo trong lớp tách, thành phần này được bổ sung ở giai đoạn khá muộn, ví dụ, không quá 1 ngày trước khi tiến hành quy trình phủ, của quá trình sản xuất chế phẩm phủ sao cho có thể ngăn chặn sự thủy phân hoặc biến tính. Theo một khía cạnh, axit phosphoromolybdic này được bổ sung sau khi độ pH của chế phẩm phủ đã được điều chỉnh.

Theo cách tương tự, chế phẩm phủ dùng cho lớp phát hiện có thể được sản xuất, tức là bằng cách phát tán và hòa tan các thành phần cần thiết. Các thành phần của dung dịch phủ tạo ra lớp phát hiện là các thành phần có mặt trong phần phát hiện như được mô tả ở đây.

Quá trình sản xuất dụng cụ kiểm tra chẩn đoán bao gồm khu vực kiểm tra có cấu trúc nhiều lớp, về lý thuyết, là đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật trong lĩnh vực này và được mô tả, ví dụ, trong DE 196 29

657 A1, DE 196 29 656 A1 hoặc EP 0 821 234 B1 mà được kết hợp ở đây để tham khảo. Theo một khía cạnh, chế phẩm phủ dùng cho lớp phát hiện trước tiên được áp dụng vào khu vực kiểm tra ở trên thành phần chẩn đoán. Sau đó, dung môi được loại bỏ khỏi chế phẩm phủ dẫn đến việc hình thành lớp thứ nhất khô, tức là lớp phát hiện. Trong bước tiếp theo, chế phẩm phủ dùng cho lớp tách được áp dụng vào lớp thứ nhất. Dung môi được loại bỏ một lần nữa để tạo ra lớp thứ hai, tức là lớp tách. Dung môi có thể được loại bỏ khỏi chế phẩm phủ sau khi áp dụng chế phẩm này vào khu vực kiểm tra của dụng cụ kiểm tra chẩn đoán bằng tất cả các kỹ thuật đã biết để loại bỏ dung môi bao gồm xử lý nhiệt, làm bay hơi hoặc làm đông khô.

Theo một phương án về phương pháp theo sáng chế, phương pháp này còn bao gồm bước bổ sung axit phosphoromolybdic vào chế phẩm phủ để làm chất chỉ báo.

Theo một phương án cụ thể của phương pháp này, được dự tính là axit phosphoromolybdic nêu trên được bổ sung ít hơn 2 ngày, ít hơn 1 ngày, ít hơn 6 giờ, ít hơn 3 giờ, ít hơn 2 giờ hoặc ít hơn 1 giờ trước khi áp dụng chế phẩm phủ vào khu vực kiểm tra của dụng cụ kiểm tra chẩn đoán.

Theo một phương án khác của phương pháp nêu trên, axit phosphoromolybdic nêu trên được bổ sung sau khi điều chỉnh độ pH của chế phẩm phủ.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp xác định sự có mặt hoặc lượng chất phân tích trong mẫu dịch thể.

Phương pháp này thông thường có thể bao gồm các bước:

- (a) cho dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo sáng chế tiếp xúc với dịch thể nghi ngờ chứa chất phân tích trong các điều kiện thích hợp để cho phép phát hiện ra chất phân tích bằng (các) chất phản ứng phát hiện được chứa trong lớp phát hiện;
- (b) xác định thay đổi ở ít nhất một tính chất quang học của chất phản ứng chất chỉ báo trong lớp đã thấm ướt trên dụng cụ kiểm tra chẩn đoán, nhờ đó xác định được sự có mặt hoặc lượng chất phân tích trong mẫu dịch thể.

Việc tiếp xúc như được sử dụng trong bản mô tả có nghĩa là mẫu dịch thể được áp dụng vào chất mang theo cách để cho phép chế phẩm theo sáng chế được chứa trong chất mang tiếp xúc vật lý với mẫu dịch thể. Cụ thể là, việc tiếp xúc được tiến hành trong một khoảng thời gian và trong các điều kiện đủ để cho phép (các) chất phản ứng phát hiện biến thành dạng được hoạt hóa. Ví dụ, nếu glucoza cần được xác định là chất phân tích, glucoza dehydrogenaza được hoàn nguyên, tức là được thấm ướt và hòa tan, và, do đó, biến thành có hoạt tính sinh học. Các điều kiện thích hợp phụ thuộc vào chất mang chẩn đoán và đã biết trong lĩnh vực này. Mẫu dịch thể có thể được áp dụng vào dụng cụ kiểm tra, theo một khía cạnh, có thể có thể tích ít hơn 2 microlit, cụ thể hơn là ít hơn 1 microlit.

Khi hoạt hóa (các) chất phát hiện, ví dụ, hoàn nguyên dehydrogenaza có hoạt tính sinh học, chất này sẽ liên kết với cơ chất của nó, tức là chất phân tích có mặt trong mẫu dịch thể, và cảm ứng sự thay đổi phát hiện được như sự chuyển hóa của cơ chất thành sản phẩm tương ứng và các sản phẩm oxy hóa khử tương đương. Sản phẩm oxy hóa tương đương được tạo ra bằng, ví dụ, dehydrogenaza cho phép xác định hoạt tính dehydrogenaza do sản phẩm oxy hóa khử tương đương được tạo ra nhờ quá trình chuyển hóa enzym được xúc tác bởi dehydrogenaza được truyền bằng chất có khả năng tạo ra sự thay đổi ở ít nhất một tính chất quang học của chất chỉ báo khi có mặt sản phẩm oxy hóa khử tương đương trong chế phẩm được bao gồm đối với chất phản ứng chất chỉ báo. Sự thay đổi ở ít nhất một tính chất quang học của chất chỉ báo có thể được xác định. Phụ thuộc vào dụng cụ kiểm tra chẩn đoán, việc xác định sự thay đổi về tính chất quang học có thể đạt được bằng các kỹ thuật khác nhau đã biết trong lĩnh vực này. Để phát hiện sự thay đổi về tính chất quang học như màu, bộ phận phát hiện quang học phân giải trong không gian có thể được sử dụng. Bộ phận phát hiện quang học phân giải trong không gian được hiểu có nghĩa là bộ phận phát hiện quang học có nhiều bộ cảm biến quang học có khả năng ghi lại các vùng ở phía phát hiện của lớp phát hiện mà không hoàn toàn thích hợp. Cụ thể hơn là, bộ phận phát hiện quang học phân giải trong không gian có thể bao gồm ít nhất một bộ cảm biến ảnh, tức là, dãy bộ

phận phát hiện quang học có thể là một chiều hoặc hai chiều. Cụ thể hơn là, bộ phận phát hiện quang học do đó có thể bao gồm mạch CCD và/hoặc mạch CMOS. Ngoài ra, bộ phận phát hiện quang học phân giải trong không gian có thể bao gồm ít nhất một thành phần quang học để chụp hình phía phát hiện và/hoặc lớp phát hiện ở trên bề mặt nhạy hình ảnh của bộ phận phát hiện quang học phân giải trong không gian.

Sự thay đổi ở ít nhất một tính chất quang học được xác định bằng phương pháp nêu trên là chất chỉ báo cho sự có mặt của chất phân tích. Các người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu được rằng, để xác định lượng chất phân tích, có thể cần so sánh mức độ thay đổi của đặc tính quang học. Vì mục đích này, có thể còn cần phải so sánh tín hiệu được phát hiện đi kèm thay đổi quang học với tín hiệu đi kèm thay đổi quang học được tạo ra bởi lượng chất phân tích đã biết, tức là tín hiệu định cỡ. Cách thức định cỡ có thể được thiết lập như đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Như trên, nhìn chung sáng chế bao gồm việc sử dụng dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo sáng chế để xác định lượng chất phân tích, tốt hơn là, glucoza, trong mẫu của đối tượng.

Dựa trên việc xác định lượng chất phân tích, có thể đánh giá được liệu rằng đối tượng, ví dụ, người, mắc bệnh hay có tổ bầm để mắc bệnh đó. Nếu chất phân tích là glucoza, thì dụng cụ kiểm tra chẩn đoán do đó có thể được sử dụng để hỗ trợ việc chẩn đoán bệnh đái tháo đường hoặc các bệnh hoặc rối loạn khác với cơ chế chuyển hóa glucoza suy giảm.

Tất cả các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong bản mô tả được kết hợp ở đây để tham khảo về toàn bộ nội dung mô tả của chúng và nội dung mô tả được nêu cụ thể trong bản mô tả này.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 thể hiện động học phát xạ ở các lượng glucoza trong máu khác nhau (0mg/dL máu (A); 10mg/dL máu (B); 60mg/dL máu (C); 120mg/dL máu (D));

300mg/dL máu (E); 600mg/dL máu (F)) đối với các chế phẩm phủ khác nhau. Hình vuông = MIC; hình tam giác đặc = không mã không có OAF, không có K3, được phát tán; hình tam giác rỗng = không mã có OAF, không có K3; hình thoi = không mã không có OAF, có K3; hình chữ thập = MIC có OAF có K3.

Fig.2 thể hiện sự giảm dung lượng hấp thụ (A) và tốc độ (B) đối với chế phẩm phủ không mã không có OAF, không có K3 được phát tán so với không được phát tán.

Fig.3 thể hiện mối quan hệ tuyến tính ở nồng độ glucoza thấp với % phát xạ. Đường chấm chấm = không mã có OAF, có K3; đường liền = không mã có OAF, không có K3.

Fig.4 thể hiện động học phát xạ ở các lượng glucoza trong máu khác nhau (0mg/dL máu (A); 10mg/dL máu (B); 45mg/dL máu (C); 120mg/dL máu (D); 300mg/dL máu (E); 600mg/dL máu (F)) đối với các chế phẩm phủ khác nhau. Hình vuông rỗng = không mã có OAF và thêm SiO₂, không có K3; hình vuông đặc = không mã có OAF và thêm SiO₂, với K3.

Fig.5 thể hiện động học phát xạ ở các lượng glucoza trong máu khác nhau (0mg/dL máu (A); 10mg/dL máu (B); 60mg/dL máu (C); 120mg/dL máu (D); 300mg/dL máu (E); 600mg/dL máu (F)) đối với các chế phẩm phủ khác nhau. Hình vuông = MIC (không có OAF, có K3); hình chữ thập = không mã có OAF và thêm SiO₂, không có K3.

Fig.6 thể hiện đường cong định cỡ đồng nhất khi không mã có OAF và thêm SiO₂, không có K3 (A). Độ chính xác khi xác định được thể hiện trên (B).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau chỉ nhằm minh họa sáng chế hoặc các khía cạnh của nó. Tuy nhiên, chúng không được hiểu theo cách bất kỳ là giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1: Sản xuất dụng cụ kiểm tra chẩn đoán

Bảng 1: Các thành phần của chế phẩm phủ cải thiện (MIC-không mã) dùng cho lớp thứ nhất so với chế phẩm phủ thông thường (MIC)

Lớp thứ nhất	MIC-không mã	MIC
	Lượng dùng cho chế phẩm phủ	Lượng dùng cho chế phẩm phủ
Thành phần		
Muối L-glyxerol- 3-phosphat-dinatri	1,0g	1,0g
Canxiclorua-2-hydrat	0,05g	0,05g
Gôm xanthan	0,4g	0,4g
Tetraetylamoniclorua	0,05g	0,05g
M-octanoyl-N-metyl-gluxamit	0,2g	0,2g
Polyvinylpyrrolidon (MG 25000)	1,0g	1,0g
Natri-Nhôm silicat	5,7g	5,7g
Polyvinylpropionat-phát tán (50% (trọng lượng/trọng lượng) trong nước)	5,6g	5,6g
Bis-(2-hydroxyetyl)-(4-hydroximinocyclohexa-2,5-dienylidin)-amoniclorua	> 0,08g	> 0,08g
axit 2,18-phosphormolybic-muối hexanatri	> 0,23g	> 0,23g
Đột biến của Chinoproteinglucozadehydrogenaza (Mut, Q-GDH, EC 1.1.5.2) của Acinetobacter spec,	> 0,4 KU	> 0,4 KU
Pyrolochinollin-chinon	0,002g	0,002g
Nước	85g	85g

Các thành phần dùng cho lớp thứ nhất được trộn với lượng được nêu trong Bảng 1, độ pH được điều chỉnh bằng 6,75 và chế phẩm được áp dụng ở trọng lượng phủ cho mỗi đơn vị là 75g/m².

Bảng 2: Các thành phần của chế phẩm phủ cải thiện (MIC-không mã) dùng cho lớp thứ hai so với chế phẩm phủ thông thường (MIC)

Lớp thứ hai	MIC-không mã	MIC
	lượng dùng cho chế phẩm phủ	lượng dùng cho chế phẩm phủ
Thành phần		
Natri hydroxit	0,25g	0,35g
Gantrez® (copolyme metylvinylete-axit maleic)	1,0g	1,4g
M-octanoyl-N-metyl-gluxamit	0,25g	0,33g
Tetraetylamoniclorua	0,4g	0,52g
Polyvinylpyrrolidon (MG 25000)	1,4g	1,8g
Titandioxit	13,6g	17,9g
axit silixic kết tủa	2,5g	1,9g
Polyvinylpropionat-phát tán (50% (trọng lượng/trọng lượng) trong nước)	4,4g	5,7g
Bis-(2-hydroxyetyl)-(4-hydroximinocyclohexa-2,5-dienylidin)-amoniclorua	> 0,04g	0,08g
Axit 2,18-phosphoromolybdic-muối hexanatri	> 1,4g	2,3g
Nước	74g	67g

Các thành phần dùng cho lớp thứ nhất được trộn với lượng được nêu trong Bảng 1, độ pH được điều chỉnh bằng 6,75 và chế phẩm được áp dụng ở trọng lượng phủ cho mỗi đơn vị bằng 50g/m².

Bằng cách sử dụng chế phẩm phủ nêu trên làm chế phẩm phủ lớp thứ nhất và lớp thứ hai, việc sản xuất dụng cụ kiểm tra chẩn đoán được tiến hành chủ yếu như được mô tả trong DE 196 29 657 A1, DE 196 29 656 A1 hoặc EP 0 821 234 B1.

Ví dụ 2: Ảnh hưởng của mức độ phát tán của các thành phần rắn và SiO₂ trong lớp thứ hai khi phát xạ

Glucose trong máu được đo ở các nồng độ khác nhau (tức là 0, 10, 60, 120, 300 và 600mg/dL máu) bằng cách sử dụng dụng cụ kiểm tra chẩn đoán có các lớp phủ khác nhau để xác định sự ảnh hưởng đến một vài thông số ở hệ phủ tiêu chuẩn (MIC) và không mã trong thử nghiệm Accu-Chek-Active MIC. Các tổ hợp sau được xác định:

- MIC với kali ferixyanua (K3);
- Không mã có K3
- Không mã không có K3
- Không mã không có K3 được phát tán

Rõ ràng trên biểu đồ được thể hiện trên Fig.1, mức độ phát tán khác nhau dẫn đến mức độ phát xạ khác nhau. Do sự phát tán thường thay đổi từ mẻ này sang mẻ khác, ảnh hưởng của mức độ phát tán trong dụng cụ kiểm tra nêu trên đòi hỏi sử dụng kỹ thuật định cỡ đặc hiệu theo mẻ. Để giảm thiểu ảnh hưởng của mức độ phát tán đến sự phát xạ, một lớp phủ nữa được sử dụng với thành phần rắn được phát tán ở mức độ cao (tức là, trong giai đoạn bão hòa) (OAF).

- MIC có OAF và có K3

Tuy nhiên, bằng cách sử dụng lớp phủ này, tốc độ phát xạ ở nồng độ glucose thấp (ví dụ, 0-10mg/dL glucose trong máu) vượt quá 100% để không bao giờ có thể đánh giá được với đường cong định cỡ nữa. Hơn nữa, động học phát xạ được làm giảm đáng kể; xem Fig.1.

Mức độ phát tán cao trong chế phẩm phủ cũng dẫn đến độ xốp giảm trong lớp phủ khô sao cho mật độ quang tăng lên. Điều này dẫn đến việc tăng mức độ phát xạ ở các mẫu glucose trong máu thấp hoặc bằng 0mg/dL như nêu trên. Hơn nữa, tốc độ lan tỏa vào lớp phủ chứa glucose giảm xuống. Các ảnh hưởng này còn được xác minh

bằng các kỹ thuật đo dung lượng hấp thụ của các lớp phủ khác nhau, tức là không mã không có K3 và không mã không có K3, được phát tán; xem Fig.2.

Dung lượng hấp thụ được làm giảm khoảng 25% và tốc độ lan tỏa khoảng 50%; xem Fig.2.

Để tránh sự tăng phát xạ không mong muốn khi xác định nồng độ glucoza trong máu thấp và để cải thiện động học, lượng SiO_2 trong lớp thứ hai được tăng lên khoảng 70% từ khoảng $0,7\text{g/m}^2$ đến lượng cuối cùng nằm trong khoảng từ 1,0 đến $1,6\text{ g/m}^2$. Trong dụng cụ kiểm tra có lớp thứ hai như vậy, có thể tạo ra các khoảng phát xạ đặc biệt thích hợp nằm trong khoảng từ 90 đến 98% phát xạ. Ngoài ra, đã phát hiện ra rằng, việc tăng thêm SiO_2 dẫn đến việc giảm phát xạ sao cho các mức độ phát xạ khác nhau giữa mẫu nồng độ thấp và mẫu nồng độ cao ít được thông báo sao cho hệ thống xác định như vậy trở nên ít chính xác hơn.

Hơn nữa, đã phát hiện ra rằng, việc sử dụng nồng độ SiO_2 cao trong lớp thứ hai mà không tăng mức độ phát tán cũng dẫn đến việc giảm phát xạ và sự phụ thuộc mạnh vào độ ẩm tương đối trong quá trình xác định. Do đó, mức độ phát tán tăng và SiO_2 tăng trong lớp thứ hai nên được sử dụng kết hợp để cải thiện dụng cụ kiểm tra đối với kỹ thuật định cỡ không phụ thuộc vào mẻ.

Ví dụ 3: Ảnh hưởng của axit phosphomolybdic và kali ferixyanua đến sự phát xạ

Cũng phát hiện ra rằng, axit phosphomolybdic tồn tại trong chế phẩm phủ ngăn nhất có thể để tránh sự gây trở ngại cho lần xác định sau. Hơn nữa, đã phát hiện ra rằng, NaOH dùng để thực hiện việc điều chỉnh độ pH của chế phẩm phủ được bổ sung trước khi bổ sung axit phosphomolybdic để tránh thủy phân. Do đó việc sản xuất chế phẩm phủ được thay đổi. Tuy nhiên, ngay cả trong trường hợp này, đã phát hiện ra rằng, đường cong mã hóa định cỡ là đường xích-ma gây khó khăn cho việc biệt hóa giữa nồng độ glucoza trong máu thấp và cao. Hơn nữa, thời gian xác định cũng được phát hiện là tăng lên.

Đã phát hiện ra rằng, các khía cạnh đã nêu gây ra bởi kali ferixyanua (III) (K3) và các ảnh hưởng tiêu cực có thể được khắc phục bằng cách tránh K3 nêu trên ở cả hai lớp của dụng cụ kiểm tra; xem Fig.3.

Một tác dụng phụ khác của việc tránh K3 là động học của phát xạ, cụ thể là khi xác định nồng độ trong khoảng giữa, ví dụ, từ 45 đến 120mg/dL glucoza trong máu, tăng nhanh hơn đáng kể; xem Fig.4.

Trên Fig.5, các cải thiện được tạo ra theo sáng chế, tức là không mã có OAF và thêm SiO₂, không có K3, được tóm tắt và so sánh với MIC tiêu chuẩn mà không có OAF với K3.

Fig.6A thể hiện đường cong định cỡ giảm tuyến tính có thể thu được. Có đủ sự phát xạ ở nồng độ glucoza thấp và sự khác nhau thích hợp giữa nồng độ glucoza thấp và cao dẫn đến độ chính xác tốt và tính thay đổi thấp.

Fig.6B thể hiện độ chính xác của dụng cụ kiểm tra được cải thiện.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dụng cụ kiểm tra chẩn đoán để xác định chất phân tích có mặt trong mẫu dịch thể, dụng cụ kiểm tra này bao gồm ít nhất một khu vực kiểm tra có ít nhất một lớp phát hiện và ít nhất một lớp tách, trong đó ít nhất một lớp tách này chứa SiO_2 với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,6 g/m² và các thành phần rắn bão hòa nhờ phát tán

trong đó các thành phần rắn bão hòa nhờ phát tán nêu trên thu được bằng cách phát tán các thành phần rắn trong chế phẩm phủ tạo ra lớp tách cho đến khi đạt đến mức độ tối đa sao cho không thể quan sát được sự tăng thêm về lượng thành phần rắn được phát tán (giai đoạn ổn định).

2. Dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo điểm 1, trong đó ít nhất một lớp tách nêu trên còn chứa TiO_2 .

3. Dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo điểm 2, trong đó TiO_2 nêu trên có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5,5 đến 9,0 g/m².

4. Dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo điểm 2, trong đó TiO_2 nêu trên có mặt với lượng tạo ra tỷ lệ giữa SiO_2 với TiO_2 nằm trong khoảng từ 0,11 đến 0,29.

5. Dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo điểm 1, trong đó lớp phát hiện và lớp tách hầu như không có chất oxy hóa chứa sắt.

6. Dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo điểm 5, trong đó chất oxy hóa chứa sắt nêu trên là kali ferixyanua (III).

7. Chế phẩm phủ có khả năng tạo ra lớp tách trên dụng cụ kiểm tra chẩn đoán như được mô tả theo điểm 1.

8. Chế phẩm phủ theo điểm 7, trong đó chế phẩm này chứa axit silixic với lượng nằm trong khoảng từ 2,0g đến 3,5g cho mỗi 100g chế phẩm phủ.

9. Chế phẩm phủ theo điểm 7, trong đó chế phẩm này còn chứa TiO_2 với lượng nằm trong khoảng từ 11,0g đến 18,0g cho mỗi 100g chế phẩm phủ.

10. Phương pháp sản xuất dụng cụ kiểm tra chẩn đoán theo điểm 1, phương pháp bao gồm bước phát tán các thành phần rắn đối với lớp tách trong chế phẩm phủ cho đến khi đạt đến mức độ tối đa sao cho không xuất hiện sự tăng thêm các thành phần rắn được phát tán (giai đoạn ổn định), trong đó chế phẩm phủ này chứa axit silixic với lượng nằm trong khoảng từ 2,0g đến 3,5g cho mỗi 100g chế phẩm phủ.

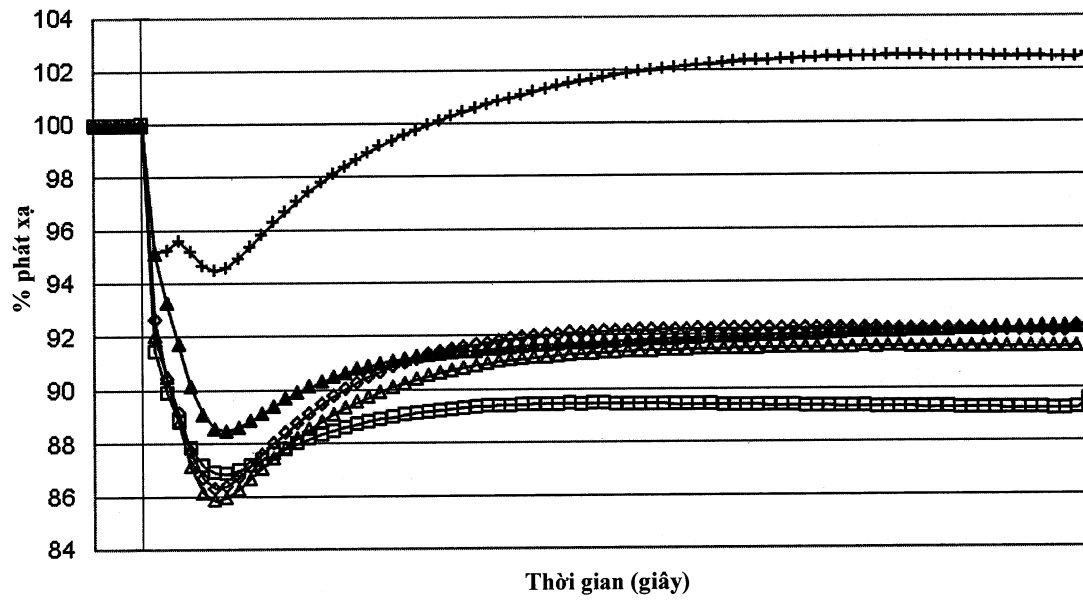
11. Phương pháp theo điểm 10, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước bổ sung axit phosphoromolybdic vào chế phẩm phủ để làm chất chỉ báo.

12. Phương pháp theo điểm 11, trong đó axit phosphoromolybdic được bổ sung ít hơn 2 ngày, ít hơn 1 ngày, ít hơn 6 giờ, ít hơn 3 giờ, ít hơn 2 giờ hoặc ít hơn 1 giờ trước khi áp dụng chế phẩm phủ vào khu vực kiểm tra của dụng cụ kiểm tra chẩn đoán.

13. Phương pháp theo điểm 11, trong đó axit phosphoromolybdic nêu trên được bổ sung sau khi điều chỉnh độ pH của chế phẩm phủ.

Fig. 1

A



B

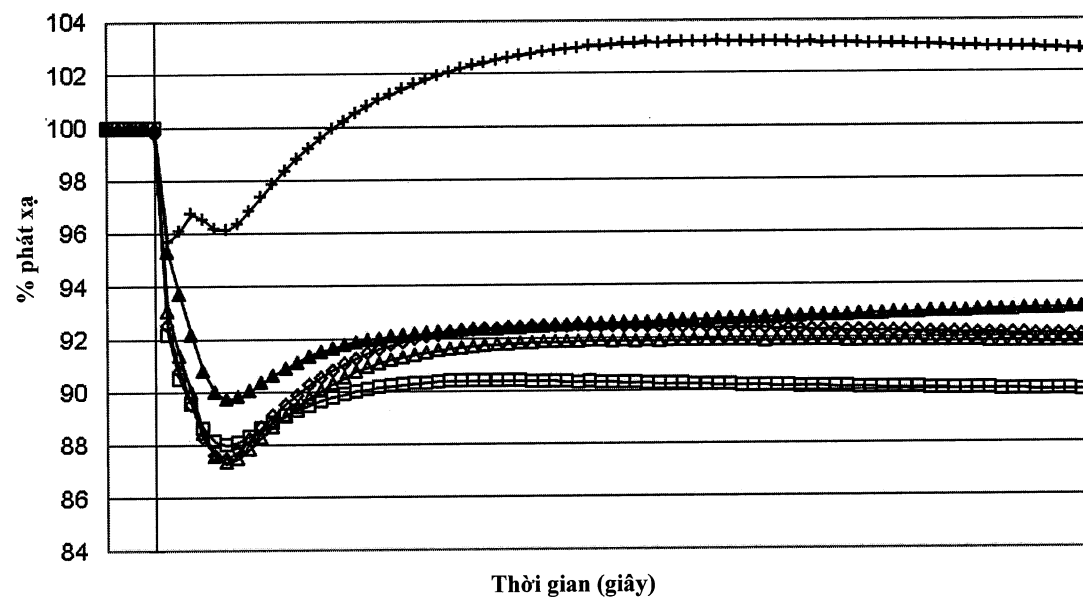
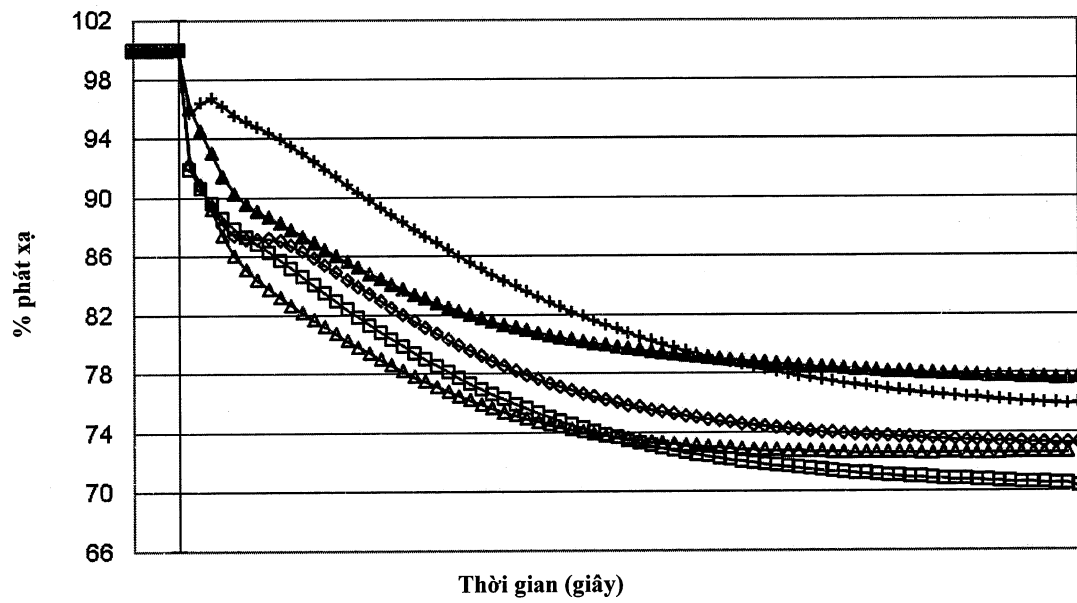


Fig.1 tiếp

C



D

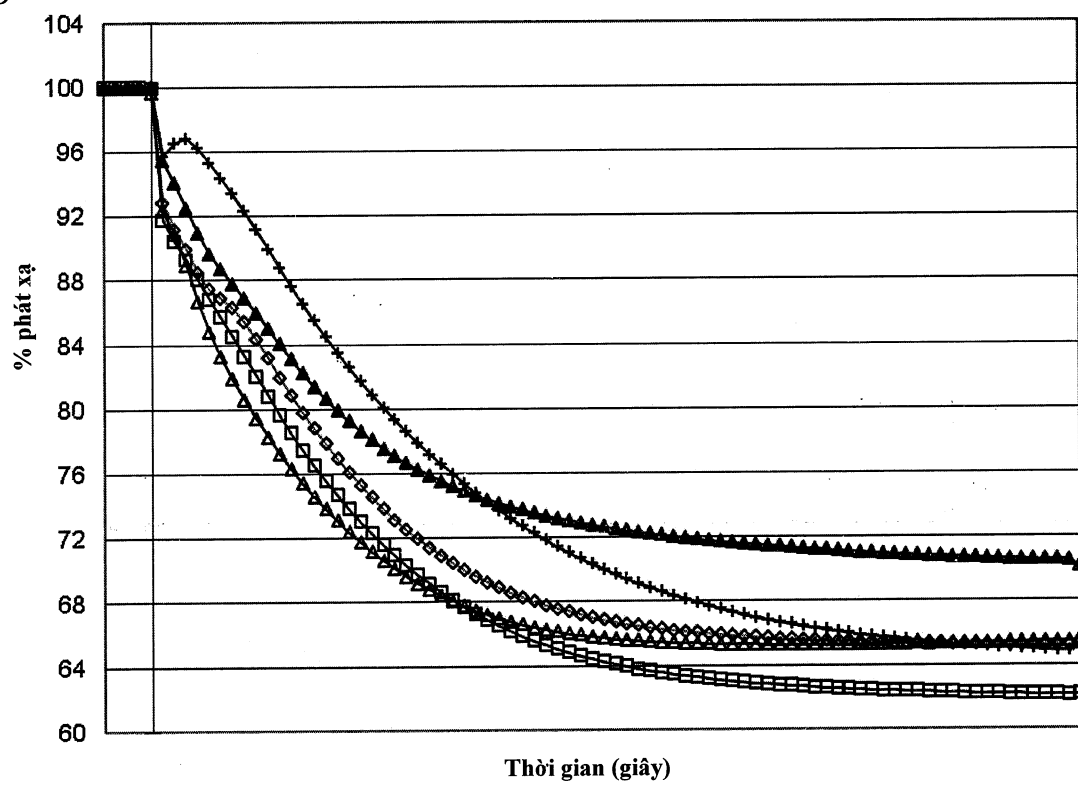
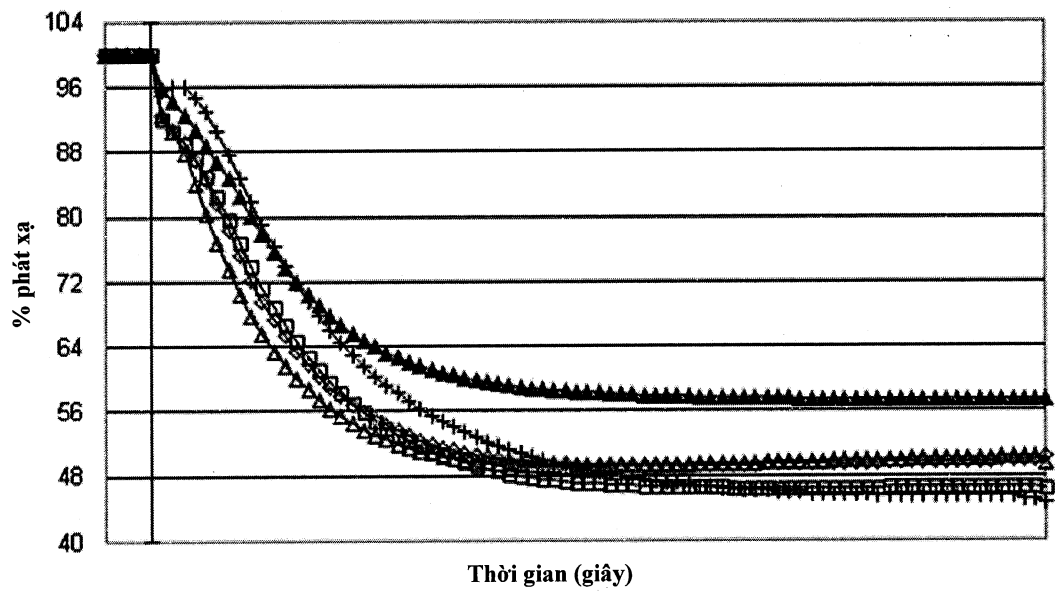


Fig.1 tiếp

E



F

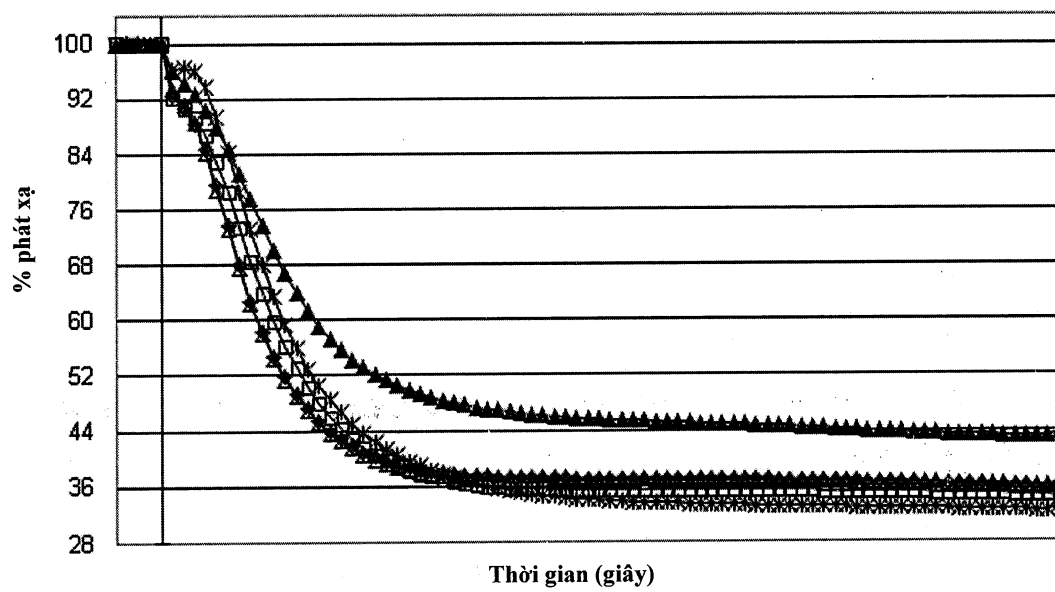
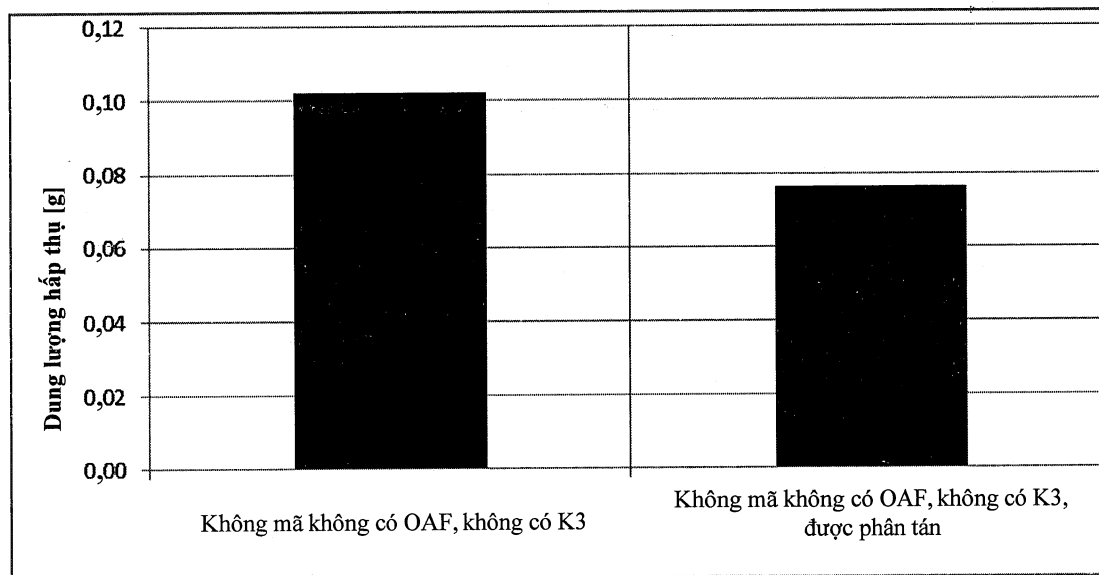


Fig. 2

A



B

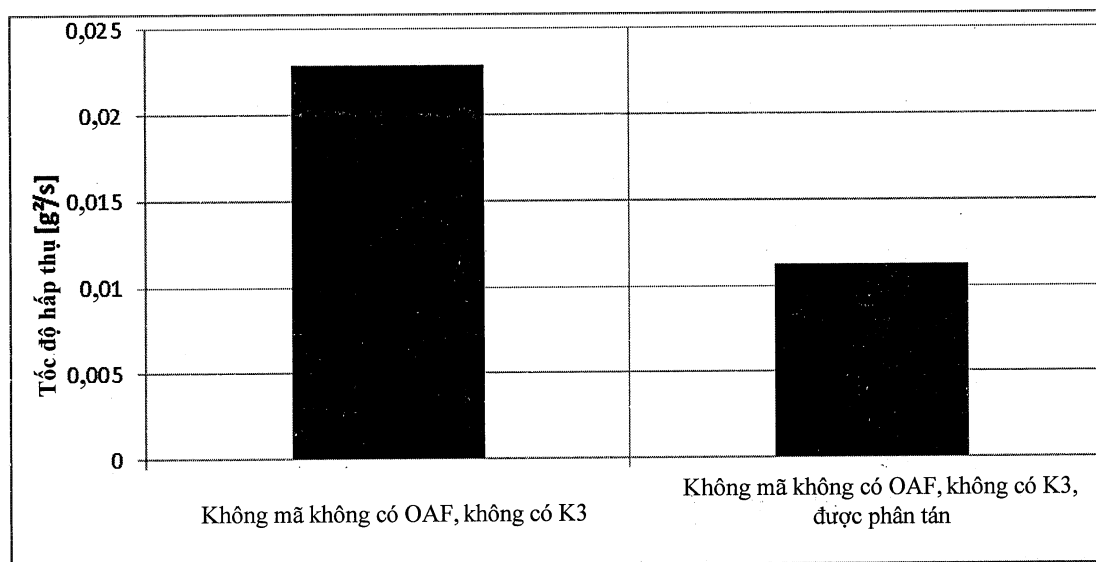


Fig. 3

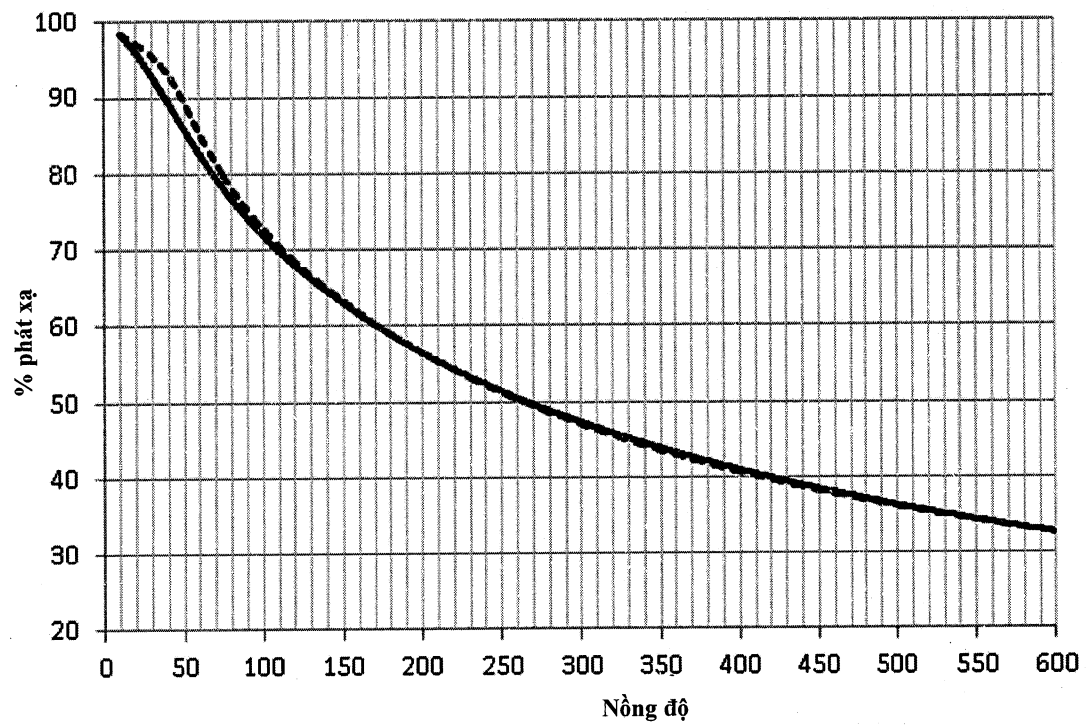
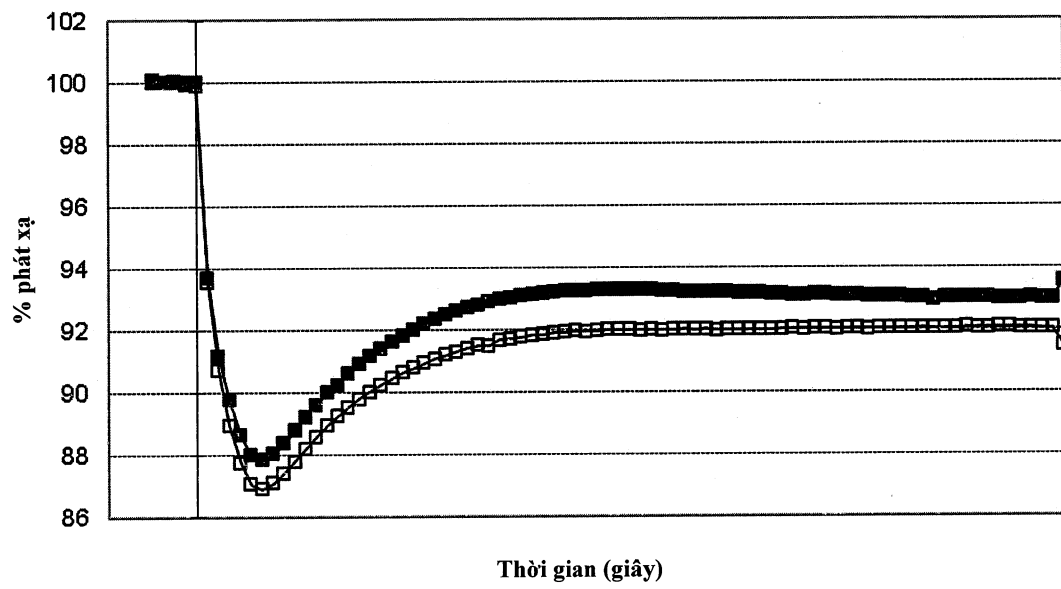


Fig. 4

A



B

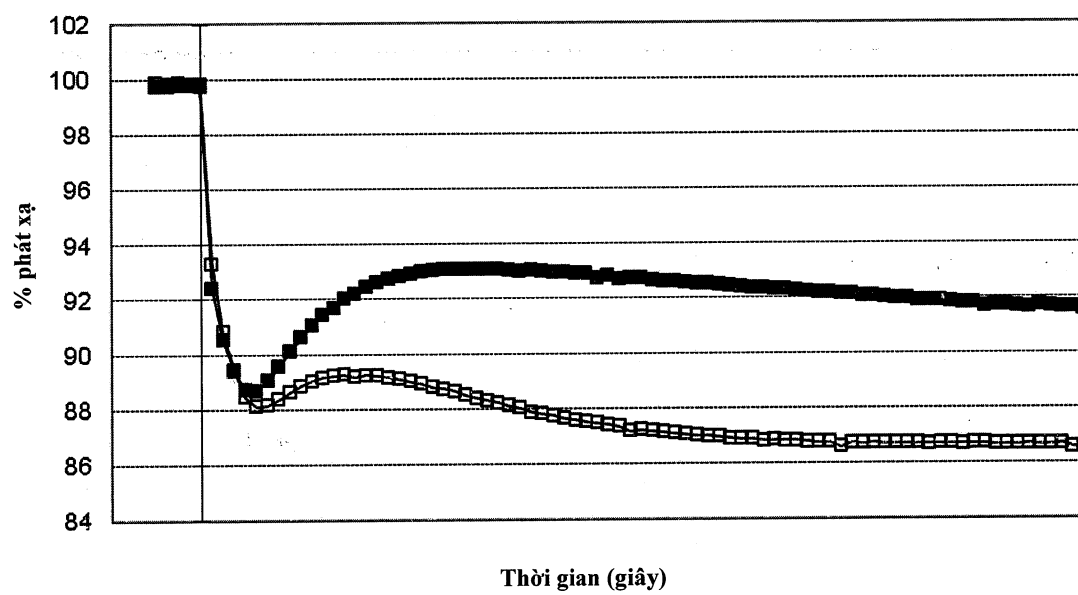
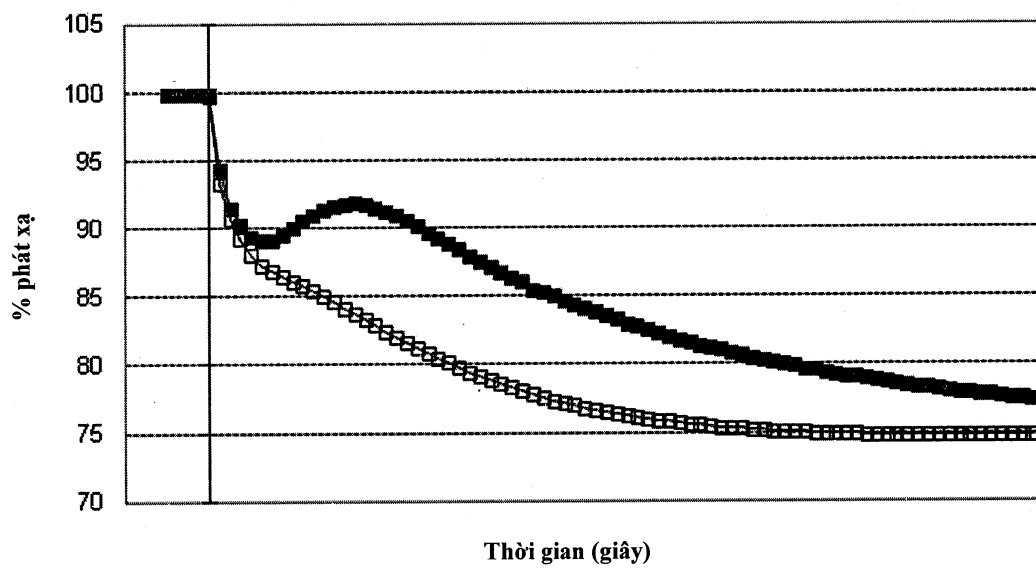


Fig.4 tiếp

C



D

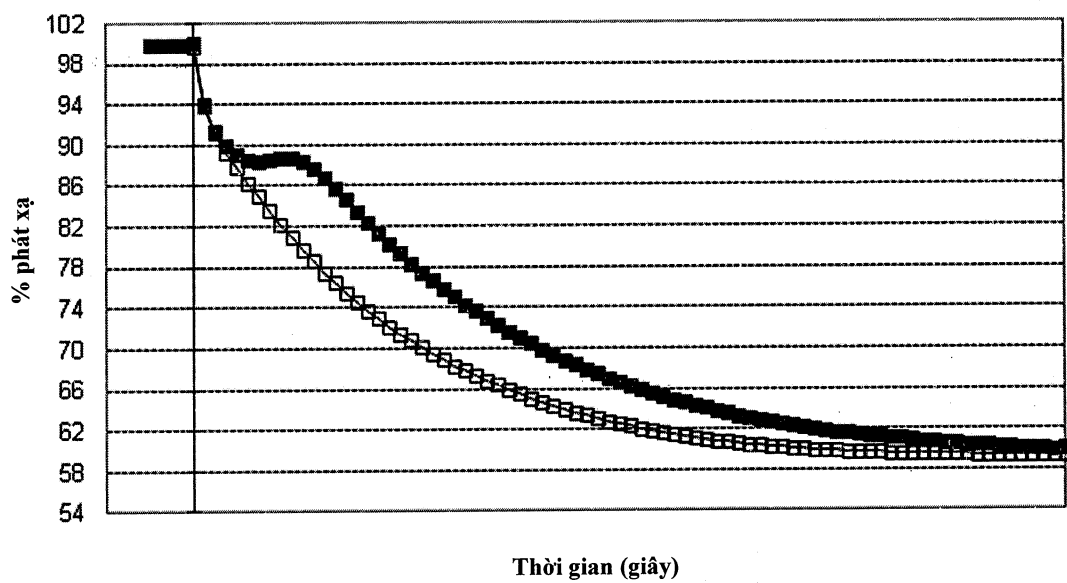
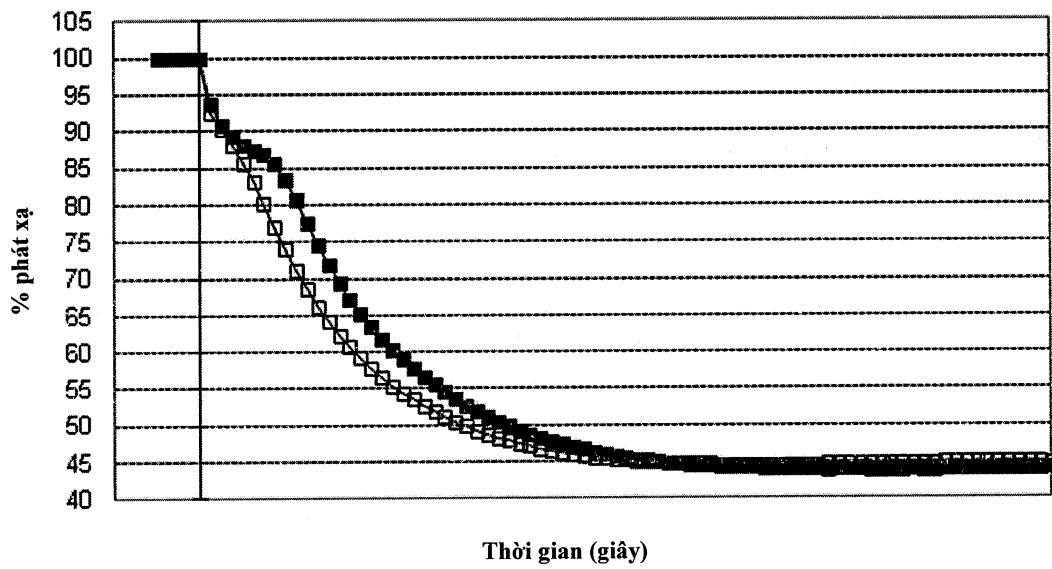


Fig.4 tiếp

E



F

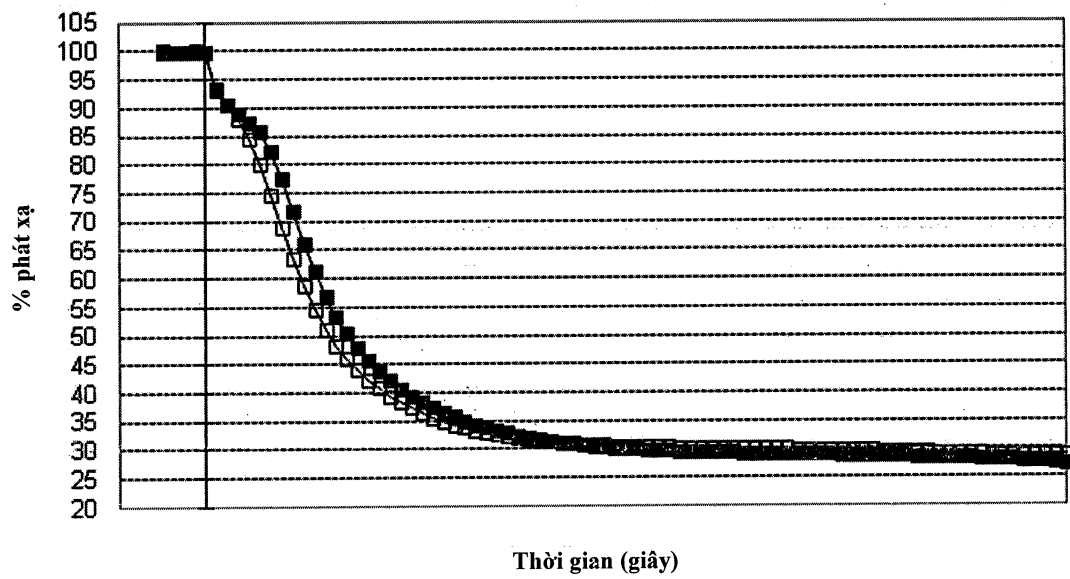
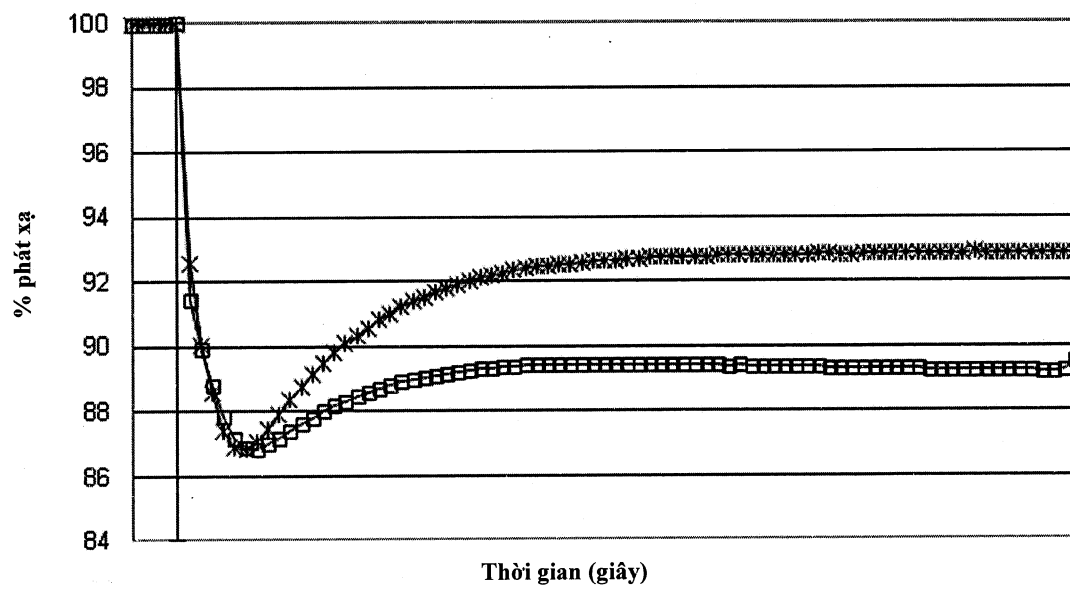


Fig. 5

A



B

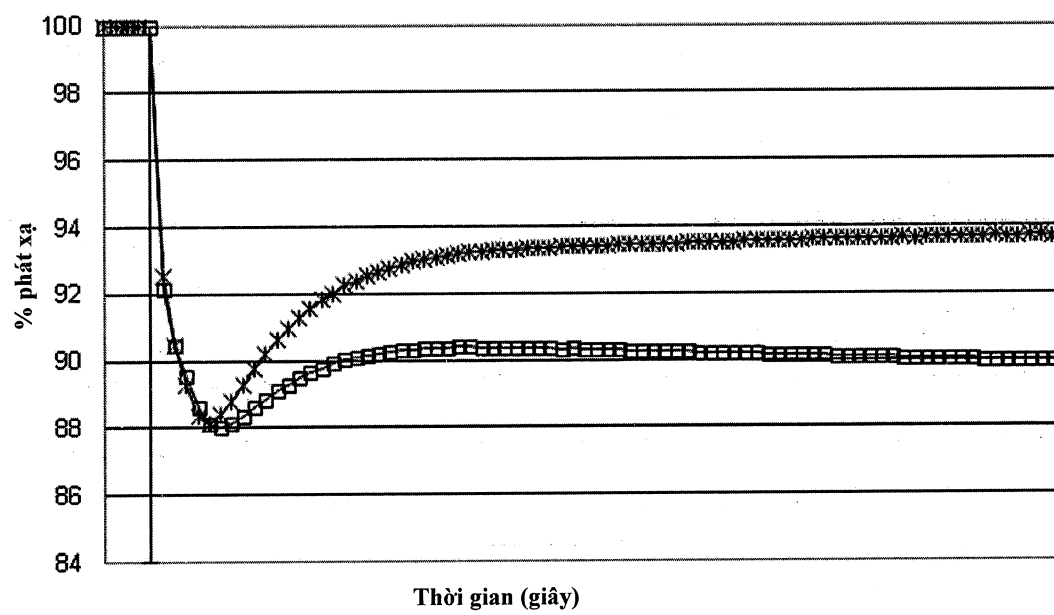
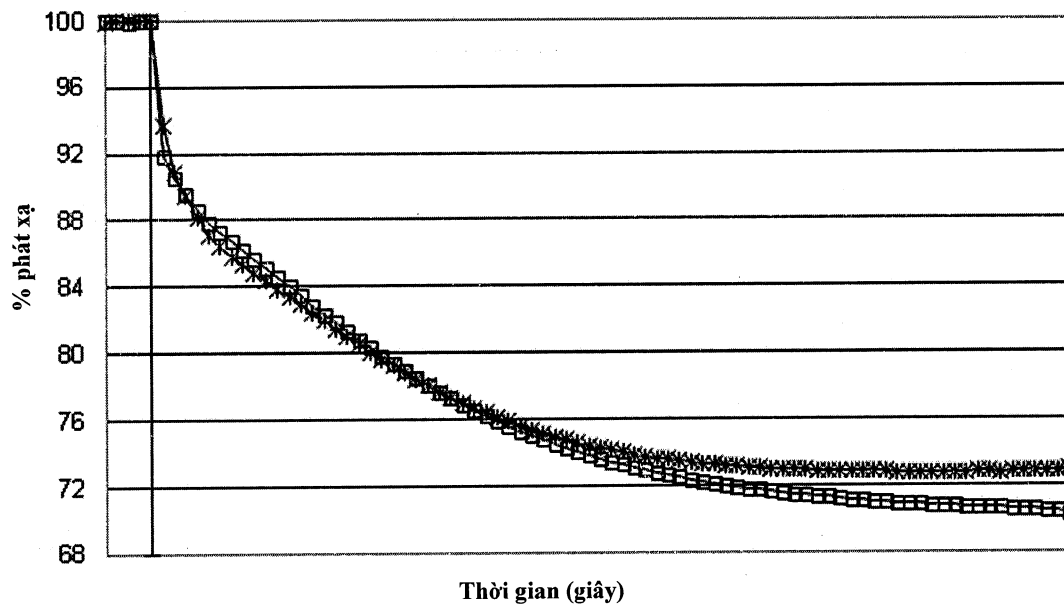


Fig.5 tiếp

C



D

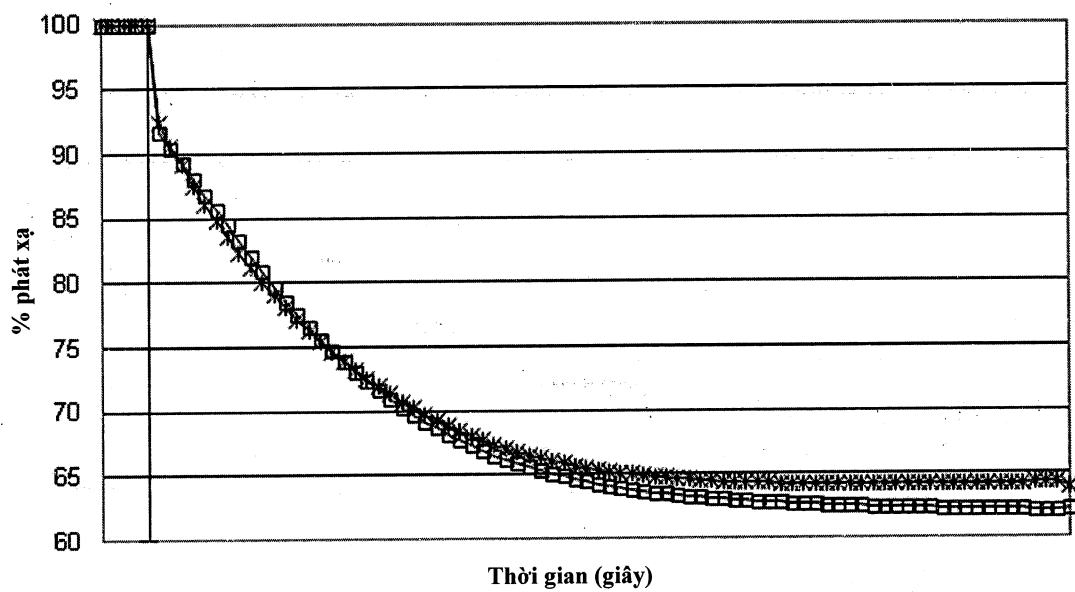
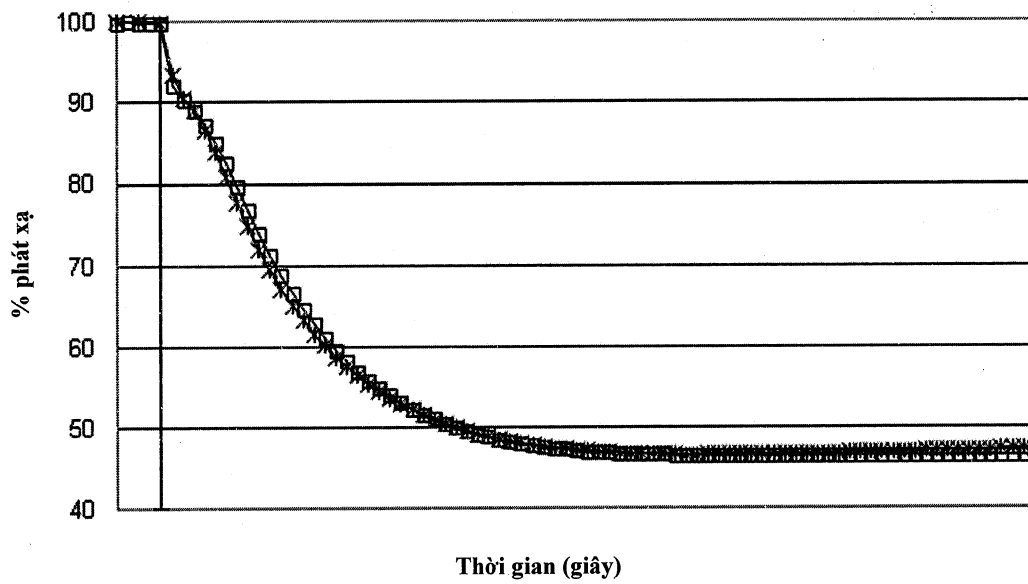


Fig.5 tiếp

E



F

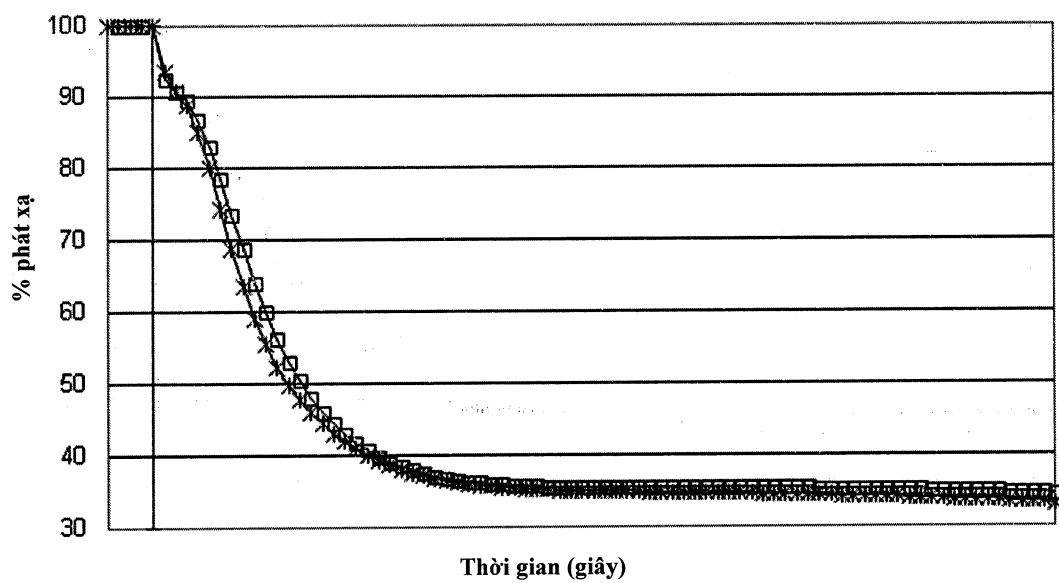
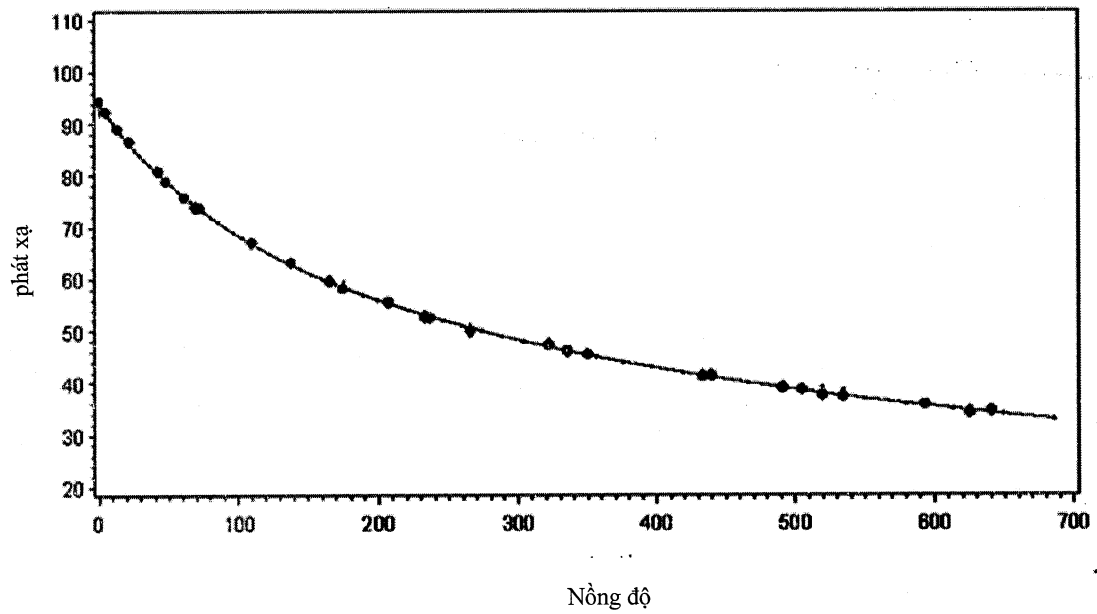


Fig. 6

A



B

