

3M Science.
Applied to Life.™

La scienza dietro la striscia: Manuale sull'ingegneria per la precisione delle strisce reattive per la glicemia.

Materiali e tecnologie medicali 3M

La scienza dietro la striscia. Manuale sull'ingegneria per la precisione delle strisce reattive per la glicemia.

La scienza dietro la striscia: Manuale sull'ingegneria per la precisione delle strisce reattive per la glicemia.

Autori: Kim Haglund, Advanced Product Support Engineer, 3M Health Care David Franta, Microfluidics Global Business Manager, 3M Health Care

Introduzione

Stai creando una tecnologia salvavita. Le strisce reattive per la glicemia permettono a chi convive con il diabete di prendere decisioni vitali per la propria vita, pur mantenendo la propria indipendenza e uno stile di vita attivo.

La striscia reattiva per la glicemia è fondamentale e tutto ha inizio con la sua progettazione impeccabile. Ogni strato della striscia ha una funzione essenziale e deve poter svolgere la sua funzione e agire senza interferenze da parte degli altri strati o contaminazione esterna.

Indipendentemente dal fatto che abbiate già realizzato strisce reattive per la glicemia oppure no, comprendere l'importanza del ruolo di ciascun strato, degli effetti e delle reazioni dei diversi materiali, nonché delle considerazioni del processo di progettazione, vi aiuterà a garantire risultati affidabili da cui le persone dipendono. La fiducia riposta nei materiali impiegati nella striscia permette al progettatore di focalizzarsi su altri fattori noti per contribuire a errori di misurazione del glucosio, come temperatura, attività enzimatica e fattori legati al paziente.

Anatomia di una striscia reattiva tipica

La magia dei test casalinghi della glicemia inizia quando ogni strato agisce in modo adeguato in combinazione con gli altri strati al fine di generare un risultato di test accurato. Quando c'è un'adesione inconsistente tra gli strati, il flusso di fluido può essere ostacolato o far sì che il campione fuoriesca in aree indesiderate della striscia reattiva. Rompiamo una tipica striscia reattiva¹ e osserviamola strato per strato per esaminare le caratteristiche comuni e i potenziali problemi.



Lato anteriore della striscia reattiva

Protegge gli strati interni dagli agenti esterni e può anche contenere il marchio o o altre opere grafiche utili. Lo strato superiore non è sempre realizzato nello stesso materiale nella lunghezza e ampiezza della striscia reattiva e potrebbe avere caratteristiche che favoriscono il flusso del fluido nelle aree desiderate della striscia reattiva. Viene generalmente usata una pellicola idrofila all'estremità del campione biologico della striscia reattiva. Di solito viene permessa la formazione di un vuoto d'aria tramite taglio, stampaggio o foratura a laser per far sì che l'aria venga liberata quando il fluido entra nella camera di prova capillare. I progettatori

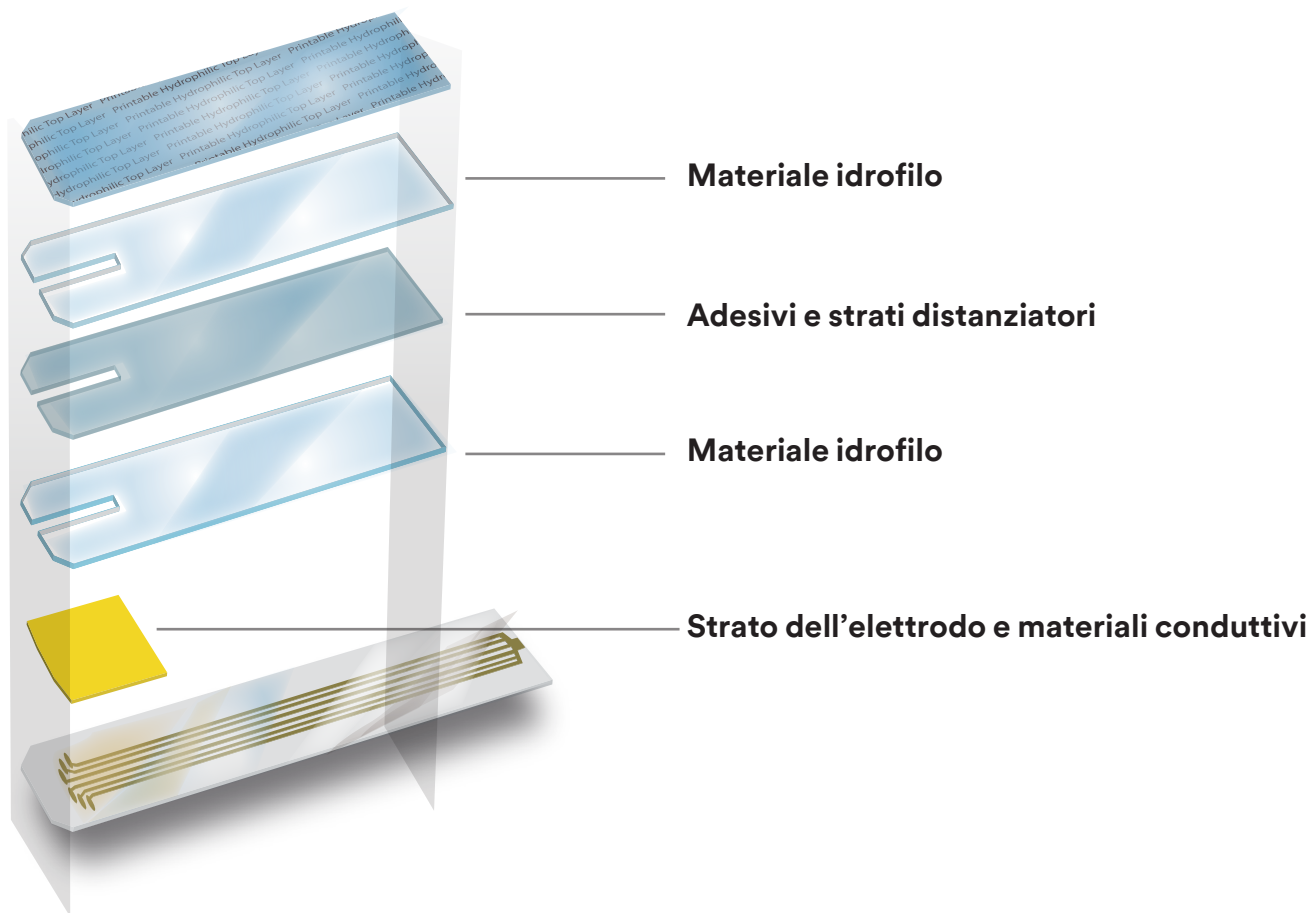
di strisce reattive possono impiegare una pellicola idrofila rivestita selettivamente per aiutare a garantire che la ridotta quantità di sangue fornito per il campionamento si diriga nell'area di misurazione.

La camera del campione di sangue

La camera è generalmente realizzata di almeno tre strati di materiale combinati per favorire il flusso di fluido in una camera di prova conforme.

Gli strati che agiscono congiuntamente garantiscono che venga presentato un campione ripetibile per l'analisi.

L'anatomia di una striscia reattiva



Materiale idrofilo – promuove il flusso del fluido dall'ingresso della camera all'area in cui viene realizzata la misurazione del glucosio tramite il/i sensore/i del sistema. Lo strato superiore idrofilo è di solito trasparente per permettere all'utente di controllare che il sangue riempia la camera rendendo semplice la verifica visiva che il test è in corso. Una struttura idrofila consistente è fondamentale per garantire che il sangue riempia la camera interamente ed entro i tempi previsti per i requisiti di progettazione del sistema di misurazione. Le imperfezioni della struttura idrofila possono portare a errori di sistema e contribuire a imprecisioni di misurazione.

Adesivi e strati distanziatori – forniscono un attacco alla pellicola dello strato superiore idrofilo e allo strato conduttivo inferiore contenente gli elettrodi della striscia reattiva e il rivestimento reagente. Caratteristiche degli strati di adesione critiche per le prestazioni sono spessore e composizione. Gli adesivi non devono contenere sostanze chimiche che possano interagire negativamente con il sangue o i reagenti. La composizione degli adesivi e qualsiasi rivestimento sacrificale usato nella produzione devono dimostrarsi compatibili con i reagenti usati per la misurazione del glucosio. Il processo di produzione usato e il sistema di qualità impiegato dal fornitore del materiale garantirà la conformità del materiale per l'uso previsto per tutto il ciclo di vita del prodotto. Non tutti i progetti utilizzano gli adesivi nello stesso modo e il materiale fornito può avere costruzioni e proprietà diverse in base alle migliori prestazioni desiderate. Uno stretto controllo dello spessore è fondamentale per gli strati distanziatori in quanto il distanziatore fornisce l'elevazione nella camera capillare. Una variazione di spessore può causare un volume di campione variabile, il che può provocare errori di misurazione. La geometria generale della camera, determinata dal

fabbricante delle strisce reattive, garantisce che venga controllato il volume di campione richiesto per il test.

Strato enzimatico

Una volta che il sangue ha riempito il canale capillare, possono essere eseguite le misurazioni elettrochimiche impiegando uno strato enzimatico specifico che usa il glucosio per generare una carica elettrica. Ciascun fabbricante ha una sua ricetta personalizzata per lo strato enzimatico, progettato per generare risultati consistenti per una data concentrazione di glucosio nel sangue. Lo strato enzimatico generalmente copre l'intero canale capillare per mantenere costante l'area di misurazione. Questo riduce il potenziale di variazione nella copertura enzimatica. Generalmente, l'enzima è presente in eccesso rispetto al glucosio disponibile per ridurre al minimo gli errori di misurazione; soprattutto, un cambiamento nell'area enzimatica che riveste l'elettrodo potrebbe portare a significativi problemi di performance della striscia reattiva².

I materiali usati nella costruzione delle strisce reattive, quindi, necessitano di mantenere aderenza e di prevenire fuoriuscite dovute a difetti di costruzione del rivestimento adesivo. Le fuoriuscite causate da questi difetti possono far sì che vi sia una migrazione di campione dal sito designato per il test e causare errori di misurazione. Potenziali interferenti creano altre fonti di errori di misurazione. I progettisti dei dispositivi devono garantire che la loro struttura chimica sia solida in termini di sostanze trasmissibili per via ematica o di probabili interferenti sull'etichettatura del dispositivo³. È essenziale che i fornitori dei materiali usati nella costruzione di dispositivi diagnostici dispongano di controlli di processo in loco per ridurre al minimo la probabilità di introduzione

di contaminanti. Esempi di strategie comuni per i controlli di processo per limitare i contaminanti al materiale fornito sono una gestione solida dei fornitori Tier 2, procedure di pulizia efficaci durante la sostituzione del processo e test analitici della composizione del prodotto.

Strato dell'elettrodo e materiali conduttivi

Il segnale di risposta elettrochimica al sito del test enzimatico viaggia attraverso il circuito della striscia reattiva al glucometro. Il glucometro calcola la quantità di glucosio sulla base di uno o più segnali presentati dalla striscia reattiva al glucometro per l'analisi. Effetti ambientali come ossigenazione del sangue capillare a varie altitudini, effetti della temperatura sulla circolazione sanguigna o errori nel circuito del glucometro, tra gli altri effetti, possono causare imprecisioni di sistema². L'uso di metalli nobili per gli elettrodi è piuttosto comune nella progettazione delle strisce reattive per ridurre al minimo le variazioni di conduttività dovute ad effetti ambientali o all'usura della striscia reattiva. I materiali conduttivi devono aderire allo strato della pellicola di supporto dopo la deposizione, durante il processo di produzione delle strisce reattive e durante il loro ciclo di vita. Oltre al segnale usato per determinare la concentrazione di glucosio nel campione ematico, alcuni fabbricanti di strisce reattive possono impiegare circuiti addizionali per fornire correzioni di sistema e accrescere l'accuratezza.

Quali malfunzionamenti possono verificarsi?

Possono insorgere problemi durante le fasi di progettazione e fabbricazione, e durante la durata di conservazione delle strisce reattive. Di seguito alcuni problemi che è possibile riscontrare e le potenziali soluzioni per aiutare a mitigare le complicazioni.

Contaminanti o sanguisughe: Materiali non stabili o che contengono componenti che possono essere dissolti dal sangue potrebbero migrare e contaminare il campione, interferendo così con il risultato del test. I contaminanti possono essere introdotti tramite i fornitori del materiale durante l'assemblaggio della striscia o come conseguenza della degradazione causata da condizioni di conservazione in quanto la striscia si usura prima dell'uso.

Come avviene la mitigazione: Una scelta oculata dei materiali stabili e compatibili con la progettazione del test è fondamentale. La misurazione e la certificazione della purezza del materiale in entrata e la composizione da parte dei fornitori del materiale danno sicurezza. Aspettative della gestione della catena di fornitura da parte di fornitori Tier 1 per gestire correttamente i loro fornitori e fornire evidenza che i controlli di processo e progettazione siano in atto al fine di ridurre al minimo il rischio di contaminanti indesiderati.

Stabilità ed effetti dell'usura: La stabilità o l'usura del materiale è un argomento complesso in quanto studi sulla durata di conservazione sono dispendiosi sia in termini di tempo sia in termini di costi da sostenere, e dovrebbero considerare fattori ambientali come temperatura e umidità². Oltre alla data di scadenza stabilita dai fabbricanti delle strisce reattive, i fornitori del materiale usato nella costruzione delle strisce reattive

dovrebbero inoltre eseguire studi di stabilità. Alcuni materiali potrebbero peggiorare le loro prestazioni nel tempo, specialmente ad elevate temperature, oppure il materiale potrebbe subire un degrado chimico. I degradanti potrebbero contaminare il campione ematico e interferire con il risultato del test. Il peggioramento delle prestazioni, come il de-bonding di un adesivo, potrebbero causare il deterioramento delle strisce reattive e avere effetti negativi sulla precisione.

Come avviene la mitigazione: Scegliere materiali stabili in base alle temperature che dovranno sostenere. I fornitori dei materiali devono dimostrare di avere eseguito test di stabilità nelle condizioni adatte al dispositivo. Analisi di lotto e certificazione dei materiali di campione o reagenti rappresentano una componente auspicabile nel processo di gestione fornitori. Dovrebbero essere eseguiti studi di validazione e controlli del processo al fine di garantire che i materiali siano consistenti lotto per lotto. Il controllo di fabbrica è importante per garantire che l'apparecchiatura venga mantenuta correttamente, che sia tarata e che vengano applicate le procedure di pulizia adeguate per l'apparecchiatura prima della produzione dei materiali.

Adesivi e strati distanziatori: Il controllo dello spessore del materiale, anche detto calibro, è importante per i dispositivi che fanno affidamento su operazioni di fustellatura eseguite per creare canali microfluidici. Un volume inconsistente nel canale può causare potenziali errori di misurazione in quanto i reagenti potrebbero non essere presenti in quantità sufficiente per il progetto del dispositivo. Una copertura incompleta, vuoti di rivestimento o striature nell'adesivo possono provocare fuoriuscite di sangue dai canali fluidici verso aree indesiderate causando errori di misurazione.

Come avviene la mitigazione: Scegliere un fornitore di adesivi in grado di garantire uno spessore uniforme, copertura e difetti di rivestimenti minimi. I fornitori devono mettere in atto metodi di rilevamento adeguati. Metodi come l'uso di manometri e la rilevazione ottica dei difetti per fornire pellicole, adesivi e altri substrati ricoperti in modo continuo e uniforme. Si noti che le strisce reattive e i dispositivi diagnostici presso i punti di assistenza sono generalmente piuttosto piccoli e che molti fornitori di materiali impiegano apparecchiatura di produzione di dimensioni industriali.

La differenza di proporzioni in termini di metodi di produzione tra i dispositivi e i fornitori di materiali può presentare delle sfide nel rilevamento dei difetti. Difetti di lieve entità come striature e vuoti di rivestimento possono influire sulle prestazioni del dispositivo e sono spesso difficili da misurare su larga scala industriale.

Lavorazione a valle delle pellicole: Fratture, schegge da taglio e la produzione di altri detriti, assieme alla qualità del bordo della fessura, possono aumentare il rischio di contaminazione e di ostruzione microfluidica.

Come avviene la mitigazione: Le condizioni di lavorazione devono essere ottimizzate per il taglio, la fustellatura, la laminazione e altre funzioni che implicino calore, velocità e pressione. Scegliere materiali con proprietà che permettano una lavorazione efficace durante le operazioni di conversione e di produrre parti pulite e consistenti. Scegliere accuratamente un convertitore qualificato e metodi di conversione per un assemblaggio ottimale del dispositivo. La qualità e la linearità dei bordi può essere fondamentale in operazioni come laminazione e registrazione di strati multipli in un dispositivo finito. Per usufruire di tecniche di lavorazione roll-to-roll (efficienze intrinseche), i progettisti

necessitano di gestire le impostazioni di lavorazione come la tensione del nastro, la velocità, curvatura e condizioni di laminazione, per produrre un dispositivo che ottemperi al parametro prestazionale del progetto.

Considerazioni speciali per le operazioni

roll-to-roll: Raggrinzimento, arricciamento, bendaggio e altri problemi relativi alla formazione del rullo, unitamente alla necessità di rimozione del rivestimento e a condizioni di laminazione consistenti, sono tutte potenziali insidie che possono causare interruzioni dell'apparecchiatura e tempi morti.

Problemi di produzione

Accumulo di adesivo: Con il tempo, il taglio e la fustellatura degli adesivi può provocare accumulo di adesivo sulle lame del macchinario.

Come avviene la mitigazione: Scegliere un adesivo che sia sufficientemente rigido per resistere alla deformazione e trasferire all'attrezzatura di taglio mantenendo un'aderenza adeguata agli altri materiali usati nel dispositivo.

Danni a substrati e rivestimenti: I graffi e altri tipi di danni ai componenti durante l'assemblaggio possono far sì che il dispositivo non funzioni correttamente. Se vengono impiegati metodi ottici per le rilevazioni, i graffi prodotti durante la produzione possono causare difetti alla superficie e creare errori di misurazione.

Come avviene la mitigazione: Il design di processo e del macchinario devono essere selezionati in modo da ridurre al minimo il potenziale di danneggiamento. Ove possibile, scegliere materiali in grado di resistere a graffi e ad altri danni.

Il modo migliore per evitare i problemi succitati è quello di essere sicuri di scegliere i materiali giusti per quel design di dispositivo. Lavorare con fornitori che possiedono le capacità e la tecnologia per misurare e mitigare tali problematiche aiuta ad evitare problemi onerosi e a semplificare il processo di sviluppo del dispositivo.

Come scelgo il materiale giusto?

Durante la scelta dei materiali, è importante considerarne la compatibilità in quanto non tutti i materiali funzionano bene con altri. L'incompatibilità può causare il fallimento del test sulla striscia in condizioni di uso. Ecco alcune considerazioni per ottenere i migliori risultati:

Composizione dei materiali

Alcuni adesivi aderiscono maggiormente ad alcuni materiali rispetto ad altri. Proprietà come energia superficiale, ruvidità e condizioni di lavorazione possono influire notevolmente sulla resistenza del legame. Potrebbe essere importante consultare un esperto e collaborare con lui nella scelta dei materiali migliori. È possibile alterare le proprietà della superficie dei substrati usando trattamenti per funzionalizzare le superfici, migliorando l'aderenza agli adesivi.

Design e costruzione del dispositivo

La necessità di un volume di campione specifico può indicare lo spessore di uno o più strati del dispositivo. È richiesta una scelta accurata dei materiali per questi strati se devono essere di una rigidità ottimale per la lavorazione. L'uso strategico dei materiali e il numero totale degli strati richiesti per una progettazione possono inoltre implicare

delle sfide per laminazione e registrazione. Possono essere usati modelli di stampa dei materiali per aiutare la fabbricazione, come la registrazione, oppure tali modelli potrebbero essere necessari per la deposizione dei reagenti. Anche le pellicole possono essere strutturate con modelli o tessiture in rilievo per produrre caratteristiche come elementi dell'obiettivo o percorsi ottici.

Biocompatibilità con il test

Come con altri prodotti che vengono a contatto con i fluidi biologici, tutti i materiali selezionati devono essere compatibili con il test e non interferire con il campione. Diffidare dei materiali instabili e che possono produrre gas o essere reattivi. I composti non trattati o reattivi possono cambiare le loro proprietà nel tempo o introdurre contaminanti nel campione.

Proprietà di aderenza

Due semplici misurazioni rivelano le proprietà di un adesivo: forza adesiva e rilascio del rivestimento. La forza adesiva misura la forza del legame adesivo sulla superficie opposta. Si tratta di un'indicazione dell'aderenza dell'adesivo ai materiali a cui aderisce. Il rilascio del rivestimento è simile: misura l'aderenza tra un adesivo e un rivestimento, ma poiché il rivestimento deve essere rimosso, è necessario un equilibrio di resistenza del legame. Il rivestimento deve permanere sul materiale prima della lavorazione, ma deve essere rimosso facilmente, in modo pulito e costante durante il processo di fabbricazione. Altri fattori che influiscono sull'aderenza sono la ruvidità della superficie opposta e le condizioni di aderenza come la temperatura, la pressione e il tempo di permanenza.

Maggiori informazioni sulla selezione del materiale idrofilo.

I materiali e i rivestimenti idrofili svolgono un ruolo innegabile nell'affidabilità della striscia reattiva. È ciò che guida il campione verso la camera di prova per la misurazione della glicemia. La bagnabilità e l'idrofilia rappresentano proprietà essenziali del materiale selezionato cosicché questo possa spostare la quantità di sangue desiderata alla camera di prova alla giusta velocità. I rivestimenti vengono generalmente impiegati per aumentare l'energia superficiale delle pellicole in plastica ed è auspicabile un rivestimento robusto per resistere ai processi di fabbricazione durante l'intera durata di conservazione del dispositivo.

Per scegliere il giusto materiale per la propria applicazione, tenere in considerazione quanto segue: **È importante comprendere in che modo viene misurata l'idrofilia per scegliere il giusto materiale per la propria applicazione.** L'idrofilia può essere misurata in modi diversi, come l'angolo di contatto e l'indice sul bagnato. Inoltre, le misurazioni della velocità di flusso possono essere usate per aiutare a garantire che il fluido arrivi in tempo per la reazione. L'indice sul bagnato è una misurazione della quantità di liquido che si distribuisce su un materiale con una valutazione delle dimensioni delle gocce. Un indice sul bagnato alto (dimensioni delle gocce) è un basso angolo di contatto sono entrambi correlati a una migliore idrofilia. Le misurazioni della velocità di flusso sono molto difficili da eseguire e generalmente richiedono misurazioni sui dispositivi finiti in quanto molti fattori possono influire sulla capacità di un canale di assorbire il fluido. I materiali e il design agiscono congiuntamente per spostare i fluidi nelle posizioni desiderate a una determinata velocità per permettere il completamento del test entro i tempi previsti.

Assicurarsi che l'energia superficiale della pellicola o il grado di idrofilia siano adeguati all'applicazione.

Pochi materiali sono sufficientemente idrofili da essere impiegati nelle strisce reattive e sono facilmente compromessi dall'umidità. Per questo è importante osservare le giuste condizioni di conservazione durante la lavorazione delle pellicole idrofile. Ad esempio, il poliestere nudo non ha un'energia superficiale sufficiente da favorire il flusso del fluido, ma può essere funzionalizzato tramite diversi trattamenti superficiali, come il plasma o i rivestimenti superiori chimici, per creare una superficie idrofila. Alcuni trattamenti tendono ad essere più duraturi di altri e alcuni possono potenzialmente solubilizzare se esposti al campione di prova. I fabbricanti di strisce reattive devono eseguire studi sulla compatibilità dei test.

Conoscere la durata di conservazione delle strisce reattive.

Per assicurarsi che il materiale scelto sia idoneo alla durata di conservazione desiderata dell'applicazione, chiedersi: "I materiali scelti manterranno le loro proprietà e funzioni nell'ambiente di utilizzo e conservazione previsto per la durata di conservazione desiderata? Qualcuno dei materiali selezionati ha problemi di durata di conservazione e le proprietà potrebbero mutare durante la conservazione?" I materiali scelti hanno generalmente una data di scadenza indicata. La data di scadenza indica che il fornitore è a conoscenza del fatto che le proprietà del materiale sono conformi alle specifiche di performance per la durata di conservazione indicata nelle linee guida per la conservazione. È responsabilità dello sviluppatore del dispositivo confermare che la striscia reattiva sia conforme ai criteri una volta assemblata.

Prestare attenzione alle variabili in grado di danneggiare il materiale.

Alcuni processi e condizioni ambientali e di fabbricazione potrebbero influire sulle prestazioni generali delle strisce reattive. Alcuni fattori potrebbero compromettere immediatamente le prestazioni e mostrarsi solo durante il test di stabilità. Ad esempio, i contaminanti possono richiedere tempo per migrare in un dispositivo e, quindi, ritardare compromettendo la durevolezza o la stabilità del dispositivo dopo un certo periodo di tempo. I materiali biologicamente inerti stabili se esposti ad altri processi sono l'ideale. I materiali che vengono conservati correttamente, usati secondo l'uso previsto e prodotti e consumati con procedure gestite con attenzione, eviteranno situazioni che possono causare problemi ai fabbricanti di strisce.

Molti progettisti si chiedono se sia possibile migliorare la stabilità e la durata di conservazione di un materiale idrofilo.

Se non si è sicuri delle specifiche di un materiale idrofilo e di quale pellicola sia la migliore per il progetto in questione, è bene discuterne con un fornitore di materiali competente.

Conclusioni

Le strisce reattive per la glicemia sono piccole ma potenti. Ciò che sono in grado di eseguire aiuta a prendere decisioni sanitarie importanti e, svolgendo un ruolo così importante, ogni striscia reattiva deve essere costruita in modo tale che ciascun strato agisca perfettamente di concerto con gli altri.

Per garantire il successo della striscia reattiva per glicemia (e del dispositivo nel suo insieme), consultare un fornitore competente che vi assista nello sviluppo, che lavori per comprendere i vostri specifici requisiti di progettazione e garantisce competenza tecnica adeguata e capacità analitiche. Avere un partner in grado di aiutare ad affrontare le sfide quando si presentano può fare la differenza nella scelta tra una striscia reattiva per glicemia accurata e una scadente.

Bibliografia

1. Diabetes Forecast ADA, "Anatomy of a Test Strip.", 2012. Web. 11 dicembre 2018.
2. Ginsberg, Barry H., Factors Affecting Blood Glucose Monitoring: Sources of Errors in Measurement., 2009 Jul; 3(4): 903–913.
3. Ginsberg, Barry H., Blood Glucose Testing in the Hospital: Error Sources and Risk Management., 2011 Jan; 5(1): 173–177.

Visita 3M.com/MedTech per maggiori informazioni



Tecnologie e materiali medicali
3M Center, Building 275-5W-05
St. Paul, MN 55144-1000 USA
Telefono 800-584-2787
Web www.3M.com/MedTech

3M è un marchio commerciale di 3M.
Si prega di riciclare. Stampato negli Stati Uniti.
© 3M 2021. Tutti i diritti riservati.
70-2011-7193-4. OMG214287