(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 393 895**

(51) Int. CI.:

B29C 59/16 (2006.01)
B01L 3/00 (2006.01)
G01N 33/52 (2006.01)
G01N 33/543 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **08774614 .5**
(96) Fecha de presentación: **02.07.2008**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2162274**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **17.03.2010**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de un elemento de análisis, y dicho elemento de análisis**

(30) Prioridad:

03.07.2007 EP 07111622

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:

28.12.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:

28.12.2012

(73) Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es:

RÖPER, JOSEF K.;
FINKE, WERNER y
KOSCHORRECK, BEATE

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Procedimiento para la preparación de un elemento de análisis, y dicho elemento de análisis

La invención se refiere a un elemento de análisis, por lo menos con un campo de ensayo, para el análisis de una muestra líquida, y a un procedimiento para su preparación.

Para el análisis de muestras líquidas, por ejemplo, fluidos corporales como la sangre o la orina, se emplean a menudo analizadores, en los cuales la muestra que hay que analizar se encuentra sobre un campo de ensayo de un elemento de análisis, y en el campo de ensayo dicha muestra reacciona eventualmente con uno o varios reactivos antes de ser analizada. La evaluación óptica, en particular fotométrica, y la evaluación electroquímica de los elementos de análisis constituyen los habituales procedimientos para una rápida determinación de la concentración de los analitos en las muestras. Los sistemas de análisis con elementos de análisis para análisis de muestras se emplean en general en el campo de la analítica, en la analítica del medio ambiente y ante todo en el campo del diagnóstico médico. En particular, en el campo del diagnóstico de glucosa en sangre a partir de la sangre capilar, los elementos de análisis, los cuales se evalúan fotométricamente o electroquímicamente, poseen un gran valor.

Existen diferentes formas de elementos de análisis. Son ya conocidas, por ejemplo unas plaquitas esencialmente cuadradas que también se denominan portaobjetos, en cuyo centro se encuentra un campo de ensayo de varias capas. Los elementos de análisis diagnóstico preparados en forma de tiras reciben el hombre de tiras de ensayo. En el estado actual de la técnica se describen elementos de análisis exhaustivamente, por ejemplo, en los documentos CA 2311496 A1, US 5. 846. 837 A ó respectivamente EP 0 821 233 A2, US 6. 036. 919 A ó bien WO 97/02487.

En el caso de los elementos de ensayo de rendijas capilares, el líquido de muestra viaja desde el lugar de toma de muestras hasta un lugar de detección de muestras, apartado del primero, con ayuda de las fuerzas capilares por un canal de transporte (canal capilar, rendija capilar), para ser sometido allí a una reacción de detección. Los elementos de ensayo de rendijas capilares son conocidos por ejemplo a partir de CA 2549143 ó a partir de US 2003/00 13147 A1. Los microcapilares llevan un recubrimiento interno de material hidrófilo y eventualmente de material hidrófobo. Mediante las propiedades hidrófilas e hidrófobas de la superficie de los materiales que entran en contacto con el líquido de muestra, puede regularse el transporte de líquido.

Otros elementos de análisis conocidos en el actual estado de la técnica son las bandas de análisis con una multiplicidad de campos de ensayo, las cuales bandas están preparadas enrolladas en un casete para emplear en un aparato de análisis. Estos casetes y las bandas de análisis están descritas por ejemplo en los documentos DE 103 32 488 A1, DE 103 43 896 A1, EP 1 424 040 A1, WO 2004/056269 A1 y CA 2506358 A1.

La presente invención se refiere a elementos de análisis de cualquier forma que se desee, en particular, se refiere a elementos de ensayo en forma de tiras (por ejemplo, elementos de ensayo de rendijas capilares en forma de tiras) y a bandas de análisis.

Los elementos de análisis tienen habitualmente zonas hidrófilas y zonas hidrófobas. Los términos "hidrófobo" e "hidrófilo" tienen en la presente los significados aceptados en general en la especialidad. Una superficie hidrófila tiene una buena humectabilidad con el agua, y una superficie hidrófoba una mala humectabilidad con el agua. La humectabilidad de una superficie (y con ello por ejemplo, la velocidad de flujo en los capilares dispuestos en esta superficie), se puede deducir en base al ángulo de contacto α, que forma el agua (o respectivamente una muestra que contiene agua), con la superficie. En el contacto de una gota de líquido con una superficie sólida pueden ocurrir dos casos extremos:

- una humectación completa: las fuerzas de adhesión son más grandes que las fuerzas de cohesión. Por ese motivo la muestra se desparrama por la superficie del cuerpo sólido;

- una humectación incompleta: las fuerzas de adhesión son (esencialmente) más pequeñas que las fuerzas de cohesión. Por ese motivo el líquido se contrae formando pequeñas gotas esféricas.

La humectabilidad y en consecuencia por ejemplo, la velocidad de flujo de una muestra líquida en unos capilares son tanto mayores, cuanto menor es el ángulo de contacto α. El tiempo de llenado para el llenado de unos capilares por recorrido aumenta exponencialmente con el ángulo de contacto. En el caso de las muestras que contienen agua es suficiente el dato del ángulo de contacto del agua para caracterizar las propiedades capilares específicas del material. El término "hidrofobizar" significa en esta conexión el cambio de una superficie que experimenta un aumento del ángulo de contacto que forma una muestra que contiene un líquido, con la superficie.

Como caso extremo de superficies hidrófobas deben mencionarse las llamadas superficies "superhidrófobas". Este tipo de superficies son completamente inhumectables, de manera que las gotas de agua ruedan completamente fuera de estas superficies. Este tipo de superficies se emplean por ejemplo como superficies autolimpiantes.

En el estado actual de la técnica se crean propiedades superficiales hidrófilas e hidrófobas, por ejemplo en láminas, mediante procesos de impregnación y/o procesos de recubrimiento, con apropiadas substancias auxiliares, (por ejemplo, detergentes o ceras). Por ejemplo, en la obtención de semiconductores en determinados procesos se logran superficies hidrófilas o hidrófobas, con lo cual se pueden obtener por ejemplo, determinadas estructuras.

También, en una zona límite de la técnica de semiconductores y de la biología, a saber en el campo de la analítica, mediante chips de semiconductores (también denominados "Lab-on-a-chip") ("laboratorio en un chip"), se emplean en muchos casos superficies seleccionadas hidrofilizadas o hidrofobizadas, para obtener los llamados "Ensayos" para determinadas substancias diana. Un ejemplo de este tipo de chips con superficies funcionalizadas, está descrito en la patente US 2006/0234269 A1. A este respecto se emplean colocaciones de muchas capas funcionalizadas en una habitual tecnología de capas en la obtención de semiconductores, las cuales a continuación mediante la acción de la luz, por ejemplo mediante irradiación con rayos láser, son modificados selectivamente y en parte son de nuevo empleados para originar la deseada estructuración de la funcionalización. Esta clase de procesos de muchas capas son sin embargo técnicamente costosos y exigen en muchos casos costosas técnicas de tecnología del espacio puro, y caras tecnologías de procesos, y por lo tanto no son apropiadas en su mayoría para la obtención de masas de elementos de ensayo analíticos para la necesidad diaria.

La patente EP 0 821 233 A2 describe un soporte para análisis diagnóstico, que contiene una capa soporte con una capa de detección colocada encima de la primera, para la determinación de un analito en una muestra líquida, que contiene los reactivos necesarios, y una red que recubre la capa de detección, la cual es mayor que la capa de detección y está fijada sobre la capa de detección. La red es hidrófila, pero sola no es capilarmente activa y tiene una cubierta inerte de un material impermeable a la muestra, la cual deja libre en el lugar de entrega de muestras. La patente EP 0 821 233 A2 se refiere a redes de cables, que en primer lugar constituye en conjunto una posible zona de entrega de muestras. La zona de entrega de muestras se define a continuación por ejemplo mediante recubrimientos en forma de bandas adhesivas. Sin embargo, este tipo de procesos son en la práctica, por regla general costosos, requieren numerosos pasos individuales de obtención y en muchos casos por ejemplo son solamente apropiados, en una fabricación en serie mediante un procedimiento "Rolle-zu-Rolle" (rodillo a rodillo), con ciertas condiciones.

La patente US 2001/0024805 A1 se refiere a un procedimiento para la ejecución de análisis el cual comprende la preparación de un dispositivo para el cultivo de microorganismos. El dispositivo tiene una superficie de evaluación, la cual tiene zonas hidrófilas que retienen los líquidos, y una superficie hidrófoba más elevada entre estas zonas. La superficie hidrófoba puede hacerse hidrófoba de diferentes maneras. Por ejemplo, sobre una película de polietileno, la cual se hizo hidrófila mediante la mezcla con una substancia reticulante, puede aplicarse una capa delgada de silicona acrilada u otro material hidrófobo.

La patente WO 2005/054845 A1 se refiere a un elemento de ensayo analítico para la determinación de un analito en un líquido. El elemento de ensayo comprende un soporte inerte, una zona de entrega para el material de muestras, una zona de detección para la determinación del analito y un canal o rendija para el transporte del líquido desde la zona de entrega hasta la zona de detección. El elemento de ensayo tiene, por lo menos en una zona alrededor de la zona de entrega, una superficie hidrófoba estructurada. La superficie hidrófoba estructurada con efecto Lotus se origina mediante recubrimiento, impregnado, pulverizado, coextrusionado, o inyectado.

La patente CA 2506358 A1 tiene por objeto un procedimiento para la obtención de una banda de análisis para muestras líquidas. A este respecto, está prevista una banda de transporte sobre rodillos con una multiplicidad de elementos de ensayo aplicados como etiquetas de ensayo autoadhesivas sobre la banda de transporte. Las etiquetas de ensayo contienen una banda adhesiva por las dos caras y como campo de ensayo una película de detección con poca anchura centrada sobre la capa adhesiva superior de la banda adhesiva, de manera que tiras adhesivas laterales de la capa adhesiva se mantienen libres. A continuación se aplica una cubierta formada como un tejido, la cual es más ancha que la película de detección y cuyos bordes lateralmente flotantes son fijados mediante las tiras adhesivas laterales. Los bordes flotantes de la cubierta por fuera de la película de detección son hidrofobizados mediante tratamiento con una impregnación hidrófoba, de manera que solamente una zona central puede absorber mediante la película de detección una muestra líquida y transportarla hacia la película de detección.

Estos procedimientos ya conocidos en el estado actual de la técnica para la hidrofobización, tienen la desventaja de que las substancias auxiliares empleadas para el recubrimiento (por ejemplo, detergentes, ceras para la transferencia térmica) deben estar disponibles durante años con la misma constante calidad y con condiciones de suministro garantizadas. Además pueden aparecer interacciones molestas en el empleo simultáneo de reactivos hidrófilos e hidrófobos (por ejemplo la interacción de una cera impresa hidrófoba de transferencia térmica con un recubrimiento de detergente del tejido impreso). Además, a menudo no puede obtenerse ningún límite agudo entre zonas recubiertas hidrófilas e hidrófobas.

Además, en el estado actual de la técnica se emplea la irradiación con rayos electromagnéticos para la hidrofobización. Según la patente EP 1291173 A1 se obtiene una capa hidrófila a partir de una determinada composición sensible a la temperatura, y se irradia mediante rayos IR, mediante lo cual la zona irradiada de la capa resulta fuertemente hidrofobizada. Según la patente WO 98/43739 A2, superficies hechas hidrófilas mediante

tratamiento con plasma pueden transformarse de nuevo en una superficie hidrófoba mediante tratamientos con plasma superficies hidrófilas, mediante el empleo de disolventes, luz ultravioleta o temperatura. Esta clase de transformación de las superficies hidrofilizadas en superficies hidrófobas mediante las medidas inespecíficas descritas en la patente WO 98/43739 A2, está unida en la práctica sin embargo, a ciertas desventajas. Así por ejemplo, se puede comprobar que las superficies tratadas con plasma solamente retienen temporalmente su estado hidrófilo altamente energético. Las energías de la superficie son por regla general considerablemente elevadas y con ello no son estables durante largo tiempo. Esto significa sin embargo, que las superficies después de algún tiempo se convierten de nuevo en su estado hidrófobo, lo cual puede conducir a un considerable cambio de las propiedades de los elementos de ensayo. Esta escasa estabilidad de la hidrofilización es por regla general también responsable de que el procedimiento descrito en la patente WO 98/43739 A2 pueda funcionar, puesto que los procesos inespecíficos dados a conocer y las substancias empleadas, como el calor, los disolventes y los rayos UV no ocasionarían de otra manera, en una superficie hidrofilizada estable, con una alta probabilidad, ninguna conversión a un estado hidrófobo.

La patente US 6 271040 B1 da a conocer un procedimiento según el preámbulo de la reivindicación 1, y un producto según el preámbulo de la reivindicación 9.

Además, los procedimientos ya conocidos según el actual estado de la técnica, son muy laboriosos y de un coste muy alto, puesto que deben efectuarse los procedimientos previos que preparan la hidrofobización (recubrimiento con una composición sensible al calor / hidrofilización mediante tratamiento con plasma).

El objetivo de la invención consiste en evitar las desventajas del estado actual de la técnica. En particular es también un objetivo de la invención, la preparación de un procedimiento para la obtención de un elemento de análisis con el cual poder hidrofobizar zonas de una superficie de un elemento de análisis a precios favorables y flexibles. El procedimiento debe ser particularmente apropiado para la obtención a gran escala, en particular para un procedimiento "Rolle-zu-Rolle" (rodillo-a-rodillo).

Este objetivo se soluciona según la invención mediante un procedimiento para la obtención de un elemento de análisis con por lo menos un campo de ensayo para análisis de una muestra líquida, en donde se prepara un soporte sobre el cual está colocado un tejido de polímero. Por lo menos una zona parcial del tejido de polímero se irradia con rayos UV-láser, y con ello se hidrofobiza.

Para la obtención del elemento de análisis se prepara un soporte, sobre el cual está colocado un tejido de polímero. El soporte puede ser por ejemplo de forma plana, en particular en forma de tiras o de bandas o estar formado tridimensionalmente.

Un campo de ensayo es, en este contexto, un campo en el cual se analiza una muestra líquida. El campo de ensayo está colocado de preferencia sobre el soporte. Por ejemplo, un campo de ensayo es una zona de detección, que está configurada de manera que determinados componentes de la muestra líquida pueden detectarse por su reacción con los reactivos que se encuentran en la zona de detección. Un ejemplo es una zona en la cual tiene lugar una reacción de detección para la glucosa en una muestra líquida (por ejemplo una muestra de sangre) y su evaluación fotométrica.

La invención se basa en una hidrofobización de tejidos, al contrario por ejemplo de los conocidos procesos de semiconductores como por ejemplo el procedimiento descrito en la patente US 2006/0234269 A1, en el cual superficies cerradas de capas que conducen a líquidos en los chips, microchips o portaobjetos, se hidrofobizan mediante una selectiva eliminación del recubrimiento. Por el contrario en este tipo de técnicas de semiconductores los cuales habitualmente necesitan una obtención discontinua ("batch-to-batch") (lote a lote), es apropiado el empleo según la invención, de tejidos considerablemente mejores para una fabricación en serie, en particular una obtención "Rolle-zu-Rolle" (rodillo-a-rodillo).

Contrariamente a los procedimientos conocidos, en los cuales eventualmente se trabaja con redes, como por ejemplo el procedimiento descrito en la patente EP 0 821 233 A2, puede sin embargo renunciarse a las técnicas de enmascaramiento, en las cuales debe generarse la estructuración mediante un proceso de pegado con láminas.

El tejido de polímero en el sentido de la invención es un tejido de hilos de polímero o una napa de fibras de polímero. El tejido de polímero consiste principalmente en un polímero escogido entre el grupo formado por el poliéster, la poliamida, el polipropileno y el poliacrilonitrilo.

De preferencia, el tejido de polímero colocado sobre el soporte (antes de la irradiación con rayos UV-láser), es hidrófilo o hidrofilizado y sirve sobre el elemento de análisis (que no ha sido irradiado con luz UV-láser) en las zonas parciales, para la recepción y/o el transporté de la muestra líquida. Particularmente preferido es el tejido de polímero con el cual el campo de ensayo entra directamente en contacto, por ejemplo cubre todo el campo de ensayo o lo cubre sólo parcialmente, de manera que en las zonas no hidrofobizadas absorbe una muestra líquida y puede ser conducido al campo de ensayo. El tejido de polímero puede servir sin embargo también, por lo menos en una zona parcial, incluso como campo de ensayo para el análisis de una muestra líquida y por ejemplo, en por lo menos esta

zona parcial, contener reactivos para la detección de un analito en la muestra líquida. El tejido de polímero puede contener un detergente para la difusión de la muestra sobre el tejido, aunque de preferencia no contiene, ningún reactivo para la detección de un analito. Estos reactivos se encuentran de preferencia solamente en la película de detección. La muestra líquida es de preferencia una muestra que contiene agua, por ejemplo, plasma, sangre, líquido intersticial, orina, saliva, sudor o una muestra de la analítica del agua (en particular, agua usada).

Según la invención se irradia por lo menos una zona parcial del tejido de polímero con rayos UV-láser, con lo cual se hidrofobiza la zona irradiada. Los rayos UV-láser son la luz emitida por un láser con una longitud de onda en el intervalo de 1 nm hasta 380 nm. Las longitudes de onda preferidas de la luz UV-láser empleada en el procedimiento según la invención, son 248 nm, 266 nm y 355 nm. La luz UV-láser se prepara de preferencia mediante láseres de cuerpos sólidos bombeados por diodos ó láseres Excimer. De preferencia, se irradia por lo menos una zona parcial seleccionada del tejido de polímero con rayos UV-láser. En este contexto, el término "seleccionado", significa que no se emplea ningún enmascaramiento o similar, sino que por lo menos un rayo láser es focalizado mediante componentes ópticos adecuados sobre la zona parcial y esta zona parcial desaparece (se escanea), de manera que se logra una hidrofobización espacialmente difusa del tejido de polímero. Alternativamente o adicionalmente puede sin embargo emplearse también un procedimiento de enmascaramiento en la irradiación con luz láser, por ejemplo un método de exposición con máscaras con un UV-láser Excimer.

Contrariamente al procedimiento conocido del estado actual de la técnica, en particular el procedimiento dado a conocer en la patente WO 98/43739 A2, se efectúa mediante el empleo de rayos UV-láser al contrario de una irradiación inespecífica con rayos, un tratamiento específico. Mediante este tratamiento específico, el cual puede efectuarse espacialmente difuso, las superficies hidrófilas químicamente estables con una estabilidad a largo plazo, pueden transformarse, mediante radiación UV-láser específica, en un nuevo estado hidrófobo.

La zona parcial hidrofobizada mediante rayos UV-láser del tejido de polímero o un tejido de polímero completamente hidrofobizado sobre el elemento de análisis, puede por ejemplo servir para disminuir el flujo de la muestra líquida o detenerlo, o impedir la humectación de la zona parcial por la muestra líquida (por ejemplo en la entrega de la muestra). Mediante la hidrofobización de un tejido de polímero hidrófilo preparado en una o varias zonas parciales puede originarse una muestra hidrófilo-hidrófoba.

Mediante la irradiación con luz UV-láser, el tejido de polímero se estructura en la zona irradiada con luz UV-láser, es decir, la estructuración de la superficie cambia mediante la luz láser. En particular la superficie de polímero del tejido de polímero se vuelve rugosa mediante la irradiación con luz láser. Para la estructuración se emplea de preferencia un láser con impulsos, en donde la superficie de polímero en la zona parcial con el rayo láser de impulsos es escaneada, y mediante la incidencia del impulso láser sobre la superficie de polímero, a una cierta distancia entre sí se estructura la superficie del polímero. Mediante la adecuada selección de los parámetros del láser (longitud de onda, rendimiento, velocidad del impulso, etc.) pueden originarse microestructuras seleccionadas, que provocan propiedades hidrófobas. Mediante la luz láser aparecen sobre la superficie poliméricas de los hilos o fibras del tejido de polímero, estructuras fundidas, redondas (elevaciones y depresiones), cuya distancia media (por ejemplo, de depresión a depresión) se denomina con la expresión "Hatch-Distance" ("distancia entre escotillas").

Mediante una estructuración de este tipo pueden por ejemplo ser modificadas zonas parciales de la superficie de polímero de los tejidos de polímero, de manera que presenten el "efecto Lotus". Este efecto está descrito por ejemplo en las patentes WO 96/04123 A1, WO 00/58410 A1, ó WO 00/58415 A1. Una superficie de este tipo presenta elevaciones y depresiones, en donde la distancia entre las elevaciones es del orden de 0,1 hasta 200 µm, y la altura de las elevaciones es del orden de 0,1 hasta 100 µm, y las elevaciones son hidrófobas.

Además, el tejido de polímero puede ser estructurado en la zona parcial mediante rayos UV-láser, de manera que en los átomos libres aparecidos en las depresiones, de preferencia, pueden ser incorporadas moléculas de aire, con lo cual las superficies de polímero se hidrofobizan.

El procedimiento según la invención tiene la ventaja de que en la irradiación con rayos UV-láser tiene lugar una directa interacción entre los rayos láser y el tejido de polímero, la cual provoca el deseado efecto hidrófobo. No son necesarios reactivos auxiliares adicionales. Se suprimen los costosos pasos de los procesos de acabado (impregnaciones, inmersiones, tratamientos con plasma) para la preparación de la hidrofobización. La irradiación con rayos UV-láser concede una amplia libertad en la configuración de la geometría de las zonas hidrófobas. El tratamiento con rayos UV-láser se ajusta y se controla bien en el funcionamiento "on-line".

Según una versión preferida de la presente invención el tejido de polímero es un tejido monofilo, que contiene hilos que corren en gran parte paralelamente o perpendicularmente entre sí, en donde los hilos que corren paralelamente tienen entre sí una distancia entre 1 µm y 0,5 mm, de preferencia entre 0,1 y 200 µm. Un tejido monofilo es un tejido en el cual se entrelazan en dirección longitudinal y transversal hilos individuales. Los tejidos monofilos se definen frente a los tipos de tejidos convencionales, por ejemplo por su tamaño de poro, por su homogeneidad, por su permeabilidad al aire u otras propiedades. Los anchos de malla típicos suelen ser por ejemplo entre 105 y 285

micrómetros, los diámetros de hilo típicos entre 42 y 145 micrómetros, y los gruesos de tejidos típicos entre 63 y 260 micrómetros.

El procesamiento de tejidos como se ha propuesto en el marco de la presente invención se diferencia por regla general fundamentalmente de la funcionalización de superficies cerradas, como es conocido por ejemplo a partir de la técnica de semiconductores, o del procesamiento de láminas. Mientras que los procesos de semiconductores o la funcionalización de láminas, transcurren habitualmente mediante el empleo de procesos de recubrimiento (o revestimiento), por ejemplo, mediante el "spin coating" ("revestimiento por centrifugación") o con un rascador, este tipo de técnicas para un procesado de tejidos, no son utilizables. Para los procedimientos de obtención según la invención se prepara un soporte sobre el cual el tejido de polímero se recubre con un detergente. A este respecto, el detergente cubre de preferencia los hilos o fibras individuales del tejido de polímero, de manera que la tensión interfacial entre la muestra líquida y la superficie del tejido de polímero, se reduce. El detergente puede ser aplicado sobre el tejido de polímero por ejemplo mediante un procedimiento de impregnación, contrariamente a las tecnologías de recubrimiento típicas de los semiconductores, descritas más arriba.

De preferencia se aplica el detergente, por lo menos un detergente escogido del grupo formado por el dioctilsulfosuccinato de sodio (DONS), el Mega-8® (ocatanoil-N-metilglucamida) y los nonilfenoletoxilatos, en particular el polietilenglicol-[4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenil]-éter (Tritón®). El detergente, en particular el DONS, puede aplicarse por ejemplo sobre un tejido de poliéster mediante impregnación del tejido con un DONS disuelto en etanol y a continuación secado como una capa sólida.

Por ejemplo, puede empezarse con un tejido de polímero hidrófilo, hidrófobo o por lo menos parcialmente hidrofobizado. Este tejido puede a continuación impregnarse con detergente, por ejemplo haciendo pasar el tejido a través de una correspondiente cuba con el detergente, por ejemplo, una solución de DONS. También se conocen otras técnicas de impregnación y pueden ser empleadas, como por ejemplo técnicas de pulverización o similares. Mediante esta impregnación con el detergente el tejido se convierte en hidrófilo, o bien la hidrofilia del tejido aumenta.

Esta impregnación puede efectuarse también a gran escala industrialmente, por ejemplo en un procedimiento "Rolle-zu-Rolle" (rodillo-a-rodillo), contrariamente a los procesos por lotes conocidos en la técnica de los semiconductores. También puede emplearse a gran escala industrialmente una combinación con un procedimiento láser. La invención proporciona así una combinación de un método de aplicación en plano sobre tejidos, como por ejemplo, la impregnación, con procedimientos espacialmente resueltos, en forma de estructuraciones láser. Todos estos pasos pueden realizarse como un proceso "Rolle-zu-Rolle" (rodillo-a-rodillo).

A continuación puede efectuarse la irradiación descrita, con rayos UV-láser, para hidrofobizar de nuevo este tipo de tejidos hidrofilizados seleccionados en la zona parcial. El detergente se elimina en la zona parcial irradiada con rayos UV-láser, del tejido de polímero por lo menos parcialmente, mediante los rayos UV-láser. La hidrofobización provocada mediante la irradiación con rayos UV-láser, se basa a este respecto en la eliminación del detergente del tejido de polímero, en particular mediante la ablación, y eventualmente además en la estructuración de la superficie del tejido de polímero.

Se ha demostrado que la nueva hidrofobización del tejido impregnado con el detergente en la zona parcial se puede efectuar en particular de manera que tiene lugar una superhidrofobización. Así en muchos casos no solamente el detergente, en particular el DONS, se elimina de la superficie del tejido, sino que, como se muestra, también actúa sobre la estructura de la superficie de los hilos del tejido de polímero. Una superhidrofobización de este tipo a saber una completa incapacidad de humidificación es sin embargo justamente en el campo de los elementos de ensayo analíticos, una propiedad extremadamente valiosa. Así, una superhidrofobización de este tipo puede ser necesaria para la propiedad barrera frente a la sangre de un campo de ensayo. Una hidrofobia normal no es a este respecto en muchos casos, suficiente.

La radiación UV-láser de un tejido de polímero recubierto con detergente tiene una multiplicidad de ventajas, por ejemplo, si se compara la conocida impresión del estado actual de la técnica, de un tejido de polímero recubierto con detergente con una substancia hidrófoba (en particular la impresión de un tejido de PET impregnado con DONS, con una cera de termotransferencia). En la conocida aplicación de cera por termotransferencia, se imprime sobre una mezcla de ceras aplicadas sobre una lámina, las cuales se vuelven líquidas mediante calor y se imprime sobre el tejido de PET impregnado con DONS. A este respecto tiene lugar una mezcla del DONS hidrófilo con la mezcla de ceras hidrófobas. Un requisito previo para la generación de una barrera hidrófoba funcional es a este respecto un exacto ajuste de la relación de mezcla del detergente (DONS) y la cera. La obtención de límites definidos entre la zona hidrofobizada con cera y las zonas hidrófilas sin cera, no es posible, sino que en cambio, aparecen unas regiones de transición. Mediante los rayos UV-láser se evitan estas desventajas. Una interacción entre reactivos hidrófilos e hidrófobos no tiene lugar. Para la configuración de regiones hidrófilas e hidrófobas sobre elementos de análisis, existen una multiplicidad de posibilidades. Además, en un espacio de tiempo de por lo menos 6 meses, se obtiene una alta estabilidad de la propiedad hidrófoba originada mediante el tratamiento con rayos UV-láser.

Una variante de ejecución preferida del procedimiento según la invención consiste en que el elemento de análisis sea un elemento de ensayo para la determinación de un analito en una muestra líquida, el cual comprende una zona de entrega para la muestra líquida, en donde el tejido de polímero en una región alrededor de la zona de entrega es irradiada con rayos UV-láser y con ello es hidrofobizada. El elemento de ensayo es a este respecto de preferencia una tira de ensayo o una etiqueta de ensayo colocada sobre una banda de análisis.

Una zona de entrega es en este contexto una región del elemento de análisis, la cual está prevista para aceptar una muestra líquida la cual es transportada sobre el elemento de análisis, mezclada, separada, puesta en contacto con reactivos y/o posteriormente procesada y analizada.

Mediante la hidrofobización en la región alrededor de la zona de entrega, en la cual se encuentra por ejemplo la abertura de un canal capilar o un tejido de polímero hidrófilo, se limita claramente la zona de entrega. Mediante la aplicación de la muestra líquida (por ejemplo, de sangre) sobre la zona de entrega, el líquido de muestras sobrante es aceptado o bien por la zona de entrega (por ejemplo, es absorbido por un canal capilar, o es transportado mediante un tejido de polímero hidrófilo de nuevo a una zona de análisis) o gotea a partir de la zona hidrofobizada, de manera que solamente se humecta la zona de entrega y se evita el ensuciado del entorno de la zona de entrega del elemento de análisis y de un aparato de medición que recibe el elemento de análisis.

Según una versión preferida de la presente invención se aplica para la obtención de un elemento de ensayo una película de detección manteniendo libres los bordes sobre el soporte, la película de detección se recubre por el tejido de polímero en donde el tejido de polímero en las zonas laterales sobresale de la película de detección y cubre los bordes libres del soporte, y se hidrofobizan las zonas laterales del tejido de polímero mediante irradiación con rayos UV-láser. De preferencia, el soporte empleado es una banda adhesiva, en particular una banda adhesiva por las dos caras, con la cual el elemento de ensayo es transportado como etiqueta de ensayo autoadhesiva sobre una banda de transporte. La construcción del elemento de análisis corresponde a este respecto de preferencia a la banda de análisis descrita en la patente CA 2506358 A1, con la diferencia de que el tejido de polímero fuera de la película de detección no está impresa con una impregnación hidrófoba, sino que se hidrofobiza mediante irradiación con rayos UV-láser en las zonas laterales. Se hace expresa referencia a la patente CA 2506358 A1.

La invención se refiere además a un elemento de análisis el cual fue preparado de acuerdo con el procedimiento según la invención y por lo menos comprende un campo de ensayo para el análisis de una muestra líquida, en donde el elemento de análisis contiene un soporte sobre el cual está colocado un tejido de polímero. Por lo menos una zona parcial del tejido de polímero está hidrofobizada mediante irradiación con rayos UV-láser.

De acuerdo con la variante preferida de una versión, el elemento de análisis según la invención es una banda de análisis con una multiplicidad de elementos de ensayo espaciados entre sí en dirección a la banda.

A la vista del dibujo, la invención se aclara a continuación con más detalle.

Se muestra:

Figura 1 esquemáticamente, una vista en perspectiva de un elemento de análisis según el estado actual de la técnica, en forma de una banda para análisis,

Figura 2 esquemáticamente, una vista en perspectiva de un elemento de análisis según la invención, en forma de una banda de análisis, obtenida de acuerdo con el procedimiento según la invención,

Figura 3A y 3B una vista ampliada de un tejido de polímero hidrofobizado mediante irradiación con rayos UV-láser (figura 3A) y después del tratamiento con rayos láser (figura 3B), y

Figura 4 un diagrama de flujo esquemático de un ejemplo de ejecución de un procedimiento de obtención según la invención.

La figura 1 muestra un elemento de análisis ya conocido en el estado actual de la técnica. El elemento de análisis es en la figura 1, una banda de análisis 3 representada en forma de un fragmento, la cual comprende una banda de transporte enrollable 1 y una multiplicidad de elementos de ensayo 2 colocados sobre la misma, espaciados entre sí en la dirección de la banda. Los elementos de ensayo 2 (de los cuales solamente está representado uno en la figura 1) están previstos por ejemplo para el análisis de líquidos corporales, en particular de sangre.

El elemento de ensayo 2 está construido como una etiqueta de ensayo autoadhesiva compuesta de varias capas. Como soporte 4 del elemento de ensayo 2 sirve una banda adhesiva por las dos caras 5. Sobre la capa adhesiva superior de la banda adhesiva por ambas caras 5 está adherida una película de detección 6 de ancho pequeño, centrada, de manera que los bordes laterales 7 se mantienen libres sobre el soporte. La película de detección 6 se cubre con un tejido de polímero 8. El tejido de polímero 8 es más ancho que la película de detección 6, de manera que el tejido de polímero 8 en las zonas laterales 9 sobresale de la película de detección 6. En las zonas laterales 9 está fijado el tejido de polímero 8 a saber en los bordes 7 de la banda adhesiva 5.

En el estado actual de la técnica, las zonas laterales 9 están impresas con una cera termotransferible hidrófoba 10, como impregnación hidrófoba, de manera que solamente el campo de ensayo central (zona de detección 14) absorbe la muestra líquida aplicada y puede propagarse limitadamente. El tejido de polímero 8 contiene un detergente el cual se mezcla en la impregnación con la cera termotransferible 10. A este respecto debe mantenerse un equilibrio crítico entre la cera termotransferible 10 y el detergente, para ajustar la deseada hidrofobicidad de las zonas laterales 9.

La figura 2 muestra un elemento de análisis según la invención en forma de una banda de análisis, obtenida de acuerdo con el procedimiento según la invención.

El elemento de análisis está construido esencialmente como el elemento de análisis según la figura 1. Las mismas cifras designan los mismos componentes de esta banda de análisis 3. A diferencia del elemento de análisis según la figura 1, el elemento de análisis de acuerdo con la invención según la figura 2 no tiene sin embargo ninguna impresión de cera termotransferible. En su lugar, las zonas laterales 9 del tejido de polímero 8 impregnadas con detergente, se hidrofobizan mediante irradiación con rayos UV-láser, o incluso se superhidrofobizan. La función de estas zonas hidrofobizadas 11 colocadas en ambos lados es el de hacer posible una aplicación de la muestra localizada sobre el tejido de polímero 12 colocado en el centro previsto como zona de entrega 15, el cual tiene carácter hidrófilo, sin una contaminación del entorno con la muestra líquida, la cual no humecta las zonas hidrófobas laterales 11 ó sólo las humecta mal.

En las figuras 3A y 3B está representada una vista ampliada de un tejido de polímero hidrofobizado mediante irradiación con rayos UV-láser. A este respecto, la figura 3A muestra un tejido de polímero antes del tratamiento con láser mientras que la figura 3B muestra el tejido después del tratamiento con láser. Comparando ambas imágenes se reconoce claramente que el tratamiento con láser genera una rugosidad en la superficie, la cual influye sobre las propiedades de humectación de la superficie.

El tejido de polímero es un tejido de poliéster. Se trata de un tejido monofilo, que contiene los hilos 13, que corren en gran parte paralelamente o perpendicularmente entre sí, en donde los hilos 13 que corren paralelamente entre sí tienen una distancia de aproximadamente 80-120 µm.

La irradiación con láser tienen lugar mediante el empleo de diferentes tipos de rayos UV-láser. Así se ha empleado un Excimer-Laser con una longitud de onda de 248 nm, una frecuencia de 100 Herz, una energía de impulso de 7 mJ y un "Spot Size" (tamaño de la mancha) de 400 micrómetros. El número de impulsos se varió en tres experimentos entre 10 impulsos, 15 impulsos y 20 impulsos. Además se empleó un láser de diodos 4-f con una longitud de onda de 266 nm. El láser de diodos funcionó igualmente por impulsos con una frecuencia de impulsos de 30 kH y una energía de impulso de 10 microjulios. El "Spot Size" (tamaño de la mancha) fue de 18 micrómetros.

El tejido de polímero se impregnó en este caso según la descripción anterior, con DONS. El tratamiento con láser produjo una fina estructuración en los hilos del tejido unido a una eliminación local del DONS. Esta estructuración puede apreciarse claramente en la figura 3B en forma de un estriado de los hilos 13. A este respecto, se logró un cambio del ángulo de contacto en dirección a la zona superhidrófoba, a saber en una zona con una gota presente de forma estable. En general, se pueden detectar las propiedades hidrófobas o respectivamente las funciones hidrófobas de un tejido tratado de esta forma con un UV-láser, en ensayos con sangre y o una solución de sal de cocina. Los tejidos tratados según la invención muestran por ejemplo, en comparación con los tejidos que fueron hidrofobizados de manera convencional, por ejemplo mediante el empleo de ceras, por lo menos propiedades hidrófobas equivalentes o más elevadas, hasta la de una gota de forma esférica presente de forma estable sobre el tejido tratado según la invención.

En la figura 4 está representado un diagrama de flujo esquemático de un ejemplo de ejecución de un procedimiento de obtención según la invención para la creación de un elemento de ensayo. Los pasos de procedimiento representados pueden completarse con otros pasos de procedimiento no representados en la figura 4. Además, la serie representada es en efecto, de preferencia, aunque no es obligatoriamente necesaria, y por ejemplo pueden reunirse también pasos individuales de procedimiento o repetirse varios de ellos, o paralelamente ejecutarse también temporalmente. El procedimiento puede por ejemplo emplearse para la obtención del elemento de ensayo 2 mostrado en la figura 2, de manera que para los componentes aislados y su función podemos referirnos por ejemplo a la descripción de esta figura.

En un primer paso de procedimiento 410 se prepara una banda de transporte 1. Sobre esta banda de transporte 1 se aplica a continuación en un próximo paso de procedimiento 412, el soporte 4 y la banda adhesiva por las dos caras 5. Sobre la banda de transporte preparada de esta forma 1 ó respectivamente el soporte 4 y la capa adhesiva 5 puede a continuación en un paso de procedimiento 414, aplicarse el campo de ensayo 14 en forma de una película de detección 6.

Paralelamente a esto puede prepararse el tejido de polímero 8 en un paso de procedimiento 416. Este tejido de polímero 8 se impregna a continuación en el paso de procedimiento 418 con un detergente, por ejemplo el DONS, según la descripción de más arriba.

En el paso de procedimiento 420 se aplica el tejido de polímero 8 impregnado de esta manera, sobre el elemento de ensayo previamente preparado en el paso de procedimiento 414, de manera que este tejido de polímero 8 cubre como puede verse en la figura 2, el soporte 4 y la película de detección 6.

A continuación, en el paso de procedimiento 422, se somete el elemento de ensayo 2 preparado de tal forma, a un tratamiento con rayos UV-láser en las zonas designadas en la figura 2 con la cifra de referencia 11. En este tratamiento con rayos UV-láser en el paso 422 se elimina en las zonas 11 el detergente del tejido de polímero 8 y, adicionalmente se modifica la superficie de este tejido de polímero 8, como se observa a la vista de las precedentes figuras 3A y 3B. Con ello aparecen las zonas hidrófobas 11 las cuales en particular mediante el empleo de DONS y el tratamiento con rayos UV-láser, presentan en la mayoría de los casos incluso una superhidrofobia. De esta manera el tejido de polímero 12 colocado en el centro queda con la superficie limitada para la aplicación de la muestra líquida acuosa, como por ejemplo muestras de sangre. La zona superhidrófoba 11 limita eficazmente con ello el campo de ensayo o respectivamente la zona de detección 14.

Debemos referirnos a que también son posibles procedimientos de obtención alternativos al procedimiento de obtención mostrado en la figura 4. Así por ejemplo, es posible en primer lugar aplicar el tejido de polímero 8 impregnado con el detergente, sobre el soporte 4, con la película de detección 6 aplicada sobre el mismo, y a continuación recortar los correspondientes campos del soporte recubierto de esta forma, los cuales a continuación se aplican sobre la banda de transporte 1, por ejemplo adheridos. El tratamiento con rayos UV-láser puede efectuarse antes o después de la aplicación sobre la banda de transporte 1. En principio son posibles también otros procedimientos de obtención.

Listado de referencias

1	banda de transporte
2	elemento de ensayo
3	banda de análisis
4	soporte
5	banda adhesiva por las dos caras
6	película de detección
7	bordes
8	tejido de polímero
9	zona lateral
10	cera termotransferible
11	zona hidrófoba
12	tejido de polímero colocado en el centro
13	hilos
14	campo de ensayo / zona de detección
15	zona de entrega
410	preparación de la banda de transporte
412	aplicación del soporte y de la banda adhesiva por las dos caras
414	aplicación de la película de detección
416	preparación del tejido de polímero
418	impregnación del tejido de polímero con el detergente
420	aplicación del tejido de polímero impregnado
422	tratamiento con rayos UV-láser

*****

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de un elemento de análisis con por lo menos un campo de ensayo (14) para el análisis de una muestra líquida, en donde se prepara un soporte (4) sobre el cual se coloca un tejido de polímero (8), caracterizado porque, se prepara un soporte sobre el cual el tejido de polímero (8) se recubre con un detergente en donde por lo menos una zona parcial (9) del tejido de polímero (8) se irradia con rayos UV-láser y con ello se hidrofobiza, en donde el detergente en la zona parcial (9,11) irradiada con rayos UV-láser del tejido de polímero (8), se elimina por lo menos parcialmente, mediante los rayos UV-láser.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, el tejido de polímero (8) es un tejido monofilo, el cual contiene el hilo (13), el cual corre en gran medida paralelamente o perpendicularmente entre sí, en donde los hilos que corren paralelos entre sí (13) presentan una distancia entre sí de 1 µm y 0,5 mm.

3. Procedimiento según una de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque, el detergente es por lo menos un detergente escogido del grupo formado por el dioctilsulfosuccinato de sodio (DONS), el octanoil-N-metilglucamida y los nonilfenoletoxilatos, en particular el polietilenglicol-[4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenil]-éter.

4. Procedimiento según una de las precedentes reivindicaciones, en donde en las zonas, en donde el detergente se elimina con rayos UV-láser se produce una superhidrofobización del tejido de polímero (8).

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque, el elemento de análisis es un elemento de ensayo (2) para la determinación de un analito en una muestra líquida, el cual comprende una zona de entrega (15) para la muestra líquida, en donde el tejido de polímero (8) se irradia en una zona (9) alrededor de la zona de entrega (15) con rayos UV-láser, y con ello se hidrofobiza.

6. Procedimiento según una de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque, para la obtención de un elemento de ensayo (2) se aplica una película de detección (6), manteniendo libres los bordes (7) sobre el soporte (4), se recubre la película de detección (6) del tejido de polímero (8), en donde el tejido de polímero (8) sobresale de las zonas laterales (9) sobre la película de detección (6), y cubre los bordes libres (7) del soporte (4), y se hidrofobiza el tejido de polímero (8) mediante irradiación con rayos UV-láser en las zonas laterales (9).

7. Procedimiento según la precedente reivindicación, caracterizado porque, el soporte (4) es una banda adhesiva (5), con la cual el elemento de ensayo (2) es transferido como una etiqueta de ensayo autoadhesiva sobre una banda de transporte (1).

8. Procedimiento según una de las precedentes reivindicaciones, en donde se emplea un procedimiento "Rolle-zu-Rolle" (rodillo-a-rodillo).

9. Elemento de análisis, que puede obtenerse según un procedimiento de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, que comprende por lo menos un campo de ensayo (14) para el análisis de una muestra líquida, en donde el elemento de análisis contiene un soporte (4), sobre el cual está colocado un tejido de polímero (8), caracterizado porque, por lo menos se hidrofobiza una zona parcial (9,11) del tejido de polímero (8) mediante irradiación con rayos UV-láser, en donde el tejido de polímero (8) que está sobre el soporte (4) esta recubierto con el detergente, en donde el detergente en la zona parcial irradiada (9,11) con rayos UV-láser, del tejido de polímero (8), se elimina parcialmente mediante los rayos UV-láser.

10. Elemento de análisis según la precedente reivindicación, caracterizado porque, el elemento de análisis es una banda de análisis (3) con una multiplicidad de elementos de ensayo (2) espaciados entre sí en la dirección de la banda.

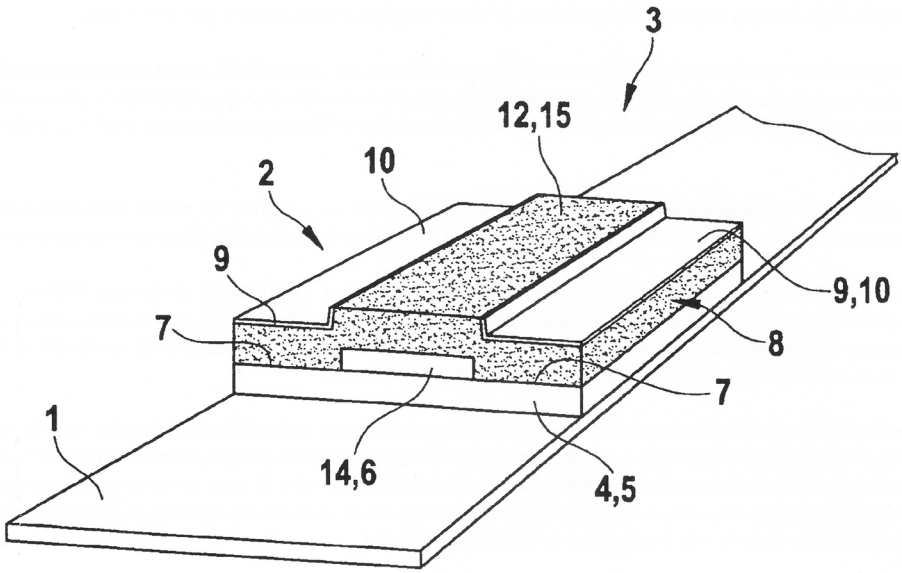

Fig. 1

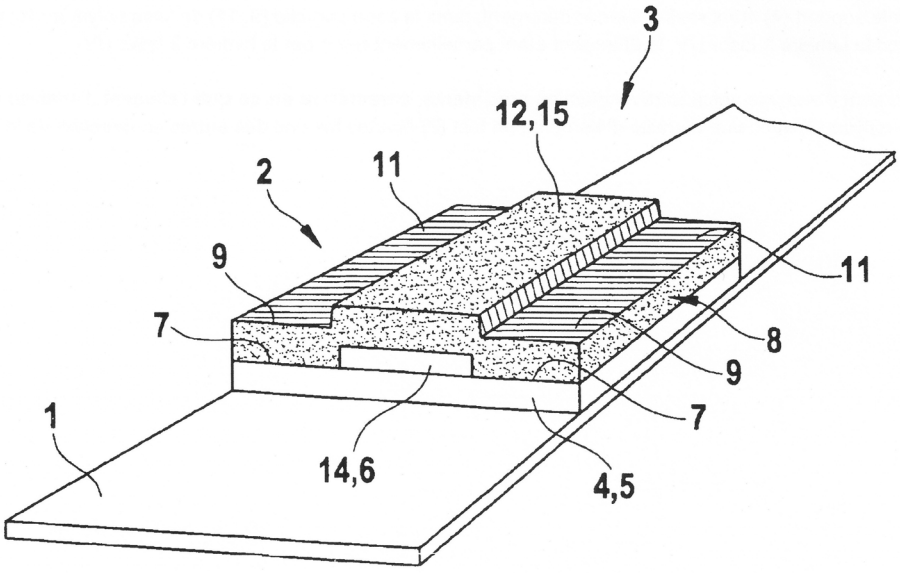

Fig. 2

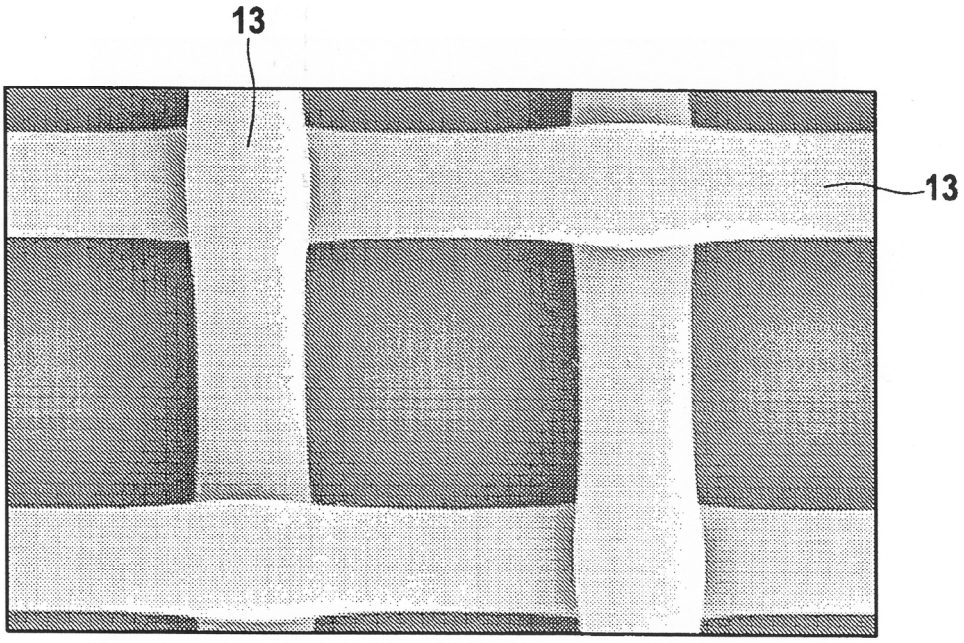

Fig. 3A

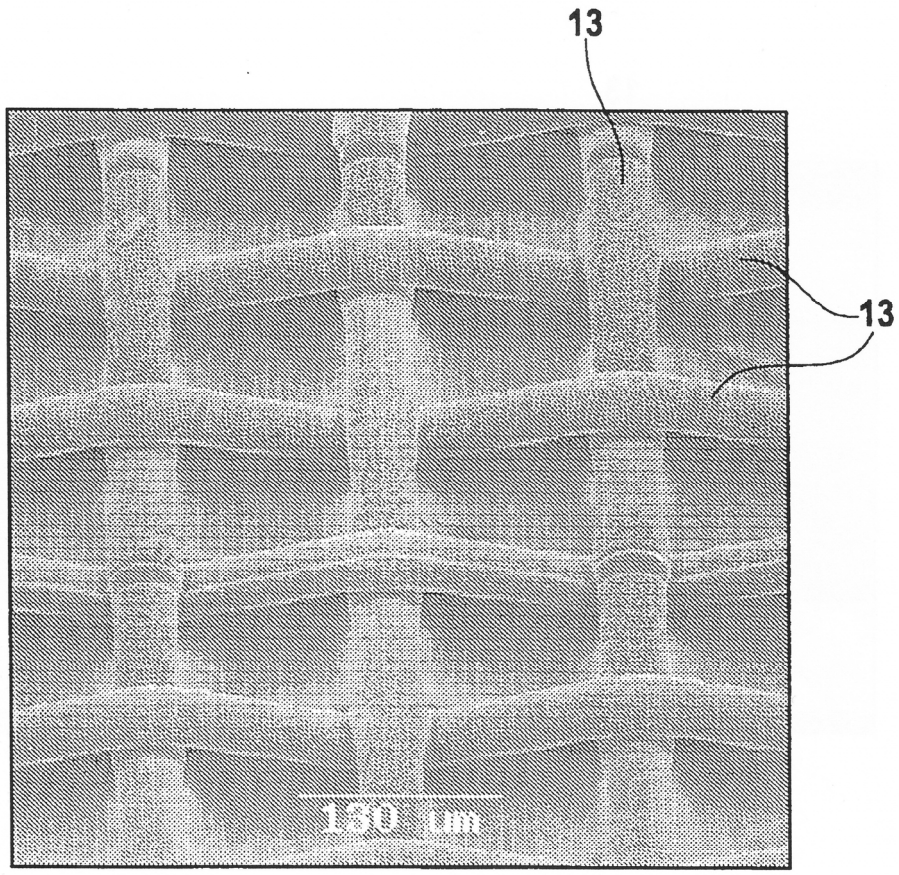

Fig. 3B

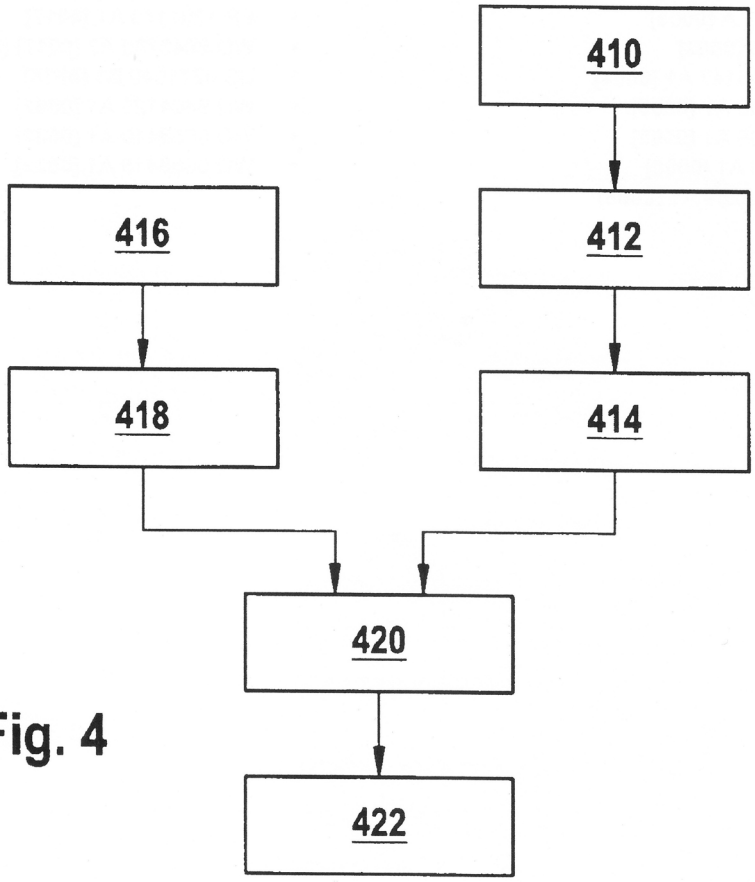

Fig. 4