

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 748**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

C09J 133/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2008** **E 08875571 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014** **EP 2373421**

54 Título: **Adhesivo acrílico para ensamblar elementos que están en contacto con sustancias biológicas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.05.2014

73 Titular/es:

SICPA HOLDING SA (100.0%)
Avenue de Florissant 41
1008 Prilly, CH

72 Inventor/es:

CIAMPINI, DAVIDE;
GIOVANOLA, LUCIA;
PANCIATICHI, CRISTINA;
ROSSOTTO, ORIANA y
SASSANO, DUCCIO SPARTACO

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 462 748 T3

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).

DESCRIPCIÓN

Adhesivo acrílico para ensamblar elementos que están en contacto con sustancias biológicas

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un adhesivo acrílico para ensamblar elementos que están en contacto con sustancias biológicas, y a un dispositivo ensamblado con él.

Más en particular, la presente invención se refiere a una composición de adhesivo acrílico que comprende una mezcla de al menos un monómero de tri(met)acrilato de poliol y al menos un monómero de mono(met)acrilato de polialquilenglicol para ensamblar elementos hechos de materiales plásticos, como PMMA o SAN, o material inorgánico, como vidrio o metales, empleados para fabricar dispositivos para la distribución o contención de sustancias biológicas, como proteínas, enzimas, anticuerpos, antígenos, ADN, y similares.

10

La presente invención también se refiere a dispositivos para la distribución o contención de sustancias biológicas ensamblados con una composición de adhesivo acrílico, y particularmente dispositivos de eyección térmica o piezoeléctrica, y micromatriz de biochips.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 En el campo biomédico, se conocen dispositivos para la distribución o contención de sustancias biológicas, como proteínas, enzimas, anticuerpos, antígenos, ADN, y similares, disueltas en disoluciones o fluidos biológicos.

Tales dispositivos biomédicos se fabrican ensamblando diferentes componentes de diferentes materiales mediante composiciones adhesivas. Varias patentes y publicaciones de patentes describen tales tipos de dispositivos.

20 La patente US nº 5.338.688 describe un dispositivo para expulsar fluidos biológicos, que comprende un depósito conectado con una cámara de eyección provista de un elemento calefactor. La patente US nº 4.877.745 describe un dispositivo similar, en el que la cámara de eyección se proporciona con un elemento piezoeléctrico.

25 La patente US nº 6.830.621 describe un aparato de descarga de líquidos que comprende (i) una porción de contención del líquido para contener el líquido sonda, (ii) una abertura de suministro para suministrar el líquido sonda a la porción de contención del líquido, (iii) una boquilla de descarga de líquido para descargar el líquido sonda, y (iv) una trayectoria de flujo que conecta la boquilla con la porción de contención del líquido. Las aberturas de la boquilla y la abertura de suministro se describen en caras mutuamente opuestas del aparato. El aparato tiene una estructura laminada compuesta de un primer elemento con forma de placa en el que se forman dichas boquillas, y un segundo elemento con forma de placas en el que se forma dicha pluralidad de aberturas de suministro del líquido, y elementos intermedios con forma de placas en los que se realiza la trayectoria de flujo que conecta la boquilla con la porción de contención del líquido.

30

35 El documento EP 1.933.138 describe micromatrices de sondas de captura sobre un sustrato a usar en ensayos biológicos, por ejemplo para examinar fluidos biológicos de tipo analito, tales como muestras de sangre o de tejido humanas, en busca de la presencia y/o concentración de ciertas bacterias, virus y/u hongos. Las sondas de captura tienen una capacidad de unión selectiva por un factor indicativo predeterminado, tal como una secuencia proteica, de ADN o de ARN. En la técnica de micromatrices, se inmoviliza en localizaciones específicas de un sustrato sólido biosensor, por ejemplo mediante impresión, un conjunto de sondas de captura específicas, escogiéndose cada una de ellas a fin de interactuar específicamente (por ejemplo hibridarse en el caso de una micromatriz de ADN) con un compuesto biológico diana particular. Las sondas adecuadas pueden comprender biofluidos que contienen el factor indicativo específico, por ejemplo una disolución de una secuencia de ADN específica y/o anticuerpo. Después de que el sustrato se ha proporcionado con las sondas de captura, por ejemplo imprimiéndolas sobre el sustrato usando un dispositivo de chorro de tinta, se fuerza al fluido del analito a pasar a través del sustrato, o se fuerza a que pase sobre el sustrato. A fin de ser capaces de visualizar la presencia de un factor indicativo en el fluido del analito, las moléculas del fluido del analito se pueden proporcionar por ejemplo con un etiquetado fluorescente y/o magnético. En el caso de un ELISA (ensayo inmunosorbente enlazado a enzima), una enzima se une al segundo anticuerpo, en lugar de a un radiomarcador. Entonces se forma un compuesto intensamente coloreado o fluorescente mediante la acción catalítica de esta enzima. Las moléculas marcadas del fluido del analito se adhieren a esas sondas de captura del sustrato que tienen la capacidad de unión para la molécula considerada. Esto da como resultado una fluorescencia detectable en el punto donde se adhiere el factor específico, al menos cuando se usa marcaje fluorescente. Las moléculas capturadas se leen típicamente mediante iluminación con una fuente de luz, y el patrón fluorescente se registra con la ayuda de una cámara CCD, por ejemplo. El patrón registrado es una característica de la presencia de una bacteria o un conjunto de bacterias. Proporcionando sondas de captura con diferente especificidad por diferentes factores, la matriz se puede usar para ensayar diversos factores diferentes al mismo tiempo. Usando tales matrices es posible el cribado de alto rendimiento de fluidos de analitos para una gran cantidad de factores en un solo experimento.

40

45

50

55 El problema principal de los dispositivos biomédicos obtenidos ensamblando diferentes componentes de materiales diferentes mediante composiciones adhesivas se refiere a la reducción de la resistencia de adhesión con el

envejecimiento, en particular cuando se ponen en contacto entre sí diferentes materiales (como metales, silicio, plástico, o vidrio) y se exponen a esfuerzos mecánicos y térmicos.

Además, los componentes de los dispositivos biomédicos descritos en la técnica, en particular en los campos microelectrónicos y microhidráulicos empleados en la tecnología derivada de la impresión por chorro de tinta, deben ser compatibles con las sustancias biológicas. En consecuencia, los materiales componentes no deberían contener las sustancias biológicas sobre su superficie, y no deberían liberar ninguna sustancia contaminante al fluido biológico.

Además, la superficie del material componente debería tener una elevada capacidad de humectabilidad para permitir una difusión fácil de los fluidos biológicos, que tienen típicamente una base acuosa, en el dispositivo biomédico. La humectabilidad es incluso más importante en dispositivos que contienen conductos microhidráulicos, en los que el flujo de los fluidos depende de las fuerzas capilares e interacciones entre el fluido y la superficie de contacto.

Se conocen en la técnica tratamientos superficiales para reducir las interacciones químicas y físicas entre las superficies de los materiales y los fluidos biológicos, tales como, por ejemplo, el tratamiento por plasma, tratamiento de corona, o revestimiento de película. Sin embargo, los tratamientos por plasma y de corona tienen una duración limitada a lo largo del tiempo. Los tratamientos de revestimiento de película, que alteran la superficie del material, también pueden hacer difícil la adhesión subsiguiente de los componentes y su resistencia con el envejecimiento.

SUMARIO DE LA INVENCION

Se ha encontrado sorprendentemente que los problemas mencionados anteriormente se pueden superar ensamblando los componentes de un dispositivo biomédico para la distribución o contención de sustancias biológicas con una composición adhesiva que comprende una mezcla de al menos un monómero de tri(met)acrilato de poliol y al menos un monómero de mono(met)acrilato de polialquilenglicol.

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a un dispositivo biomédico para la distribución o contención de sustancias biológicas, que comprende dos componentes ensamblados entre sí con una composición adhesiva que comprende al menos un monómero de tri(met)acrilato de poliol y al menos un monómero de mono(met)acrilato de polialquilenglicol.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un dispositivo biomédico para la distribución o contención de sustancias biológicas, que comprende al menos una superficie del mismo cubierta con una capa de composición acrílica curada que tiene una humectabilidad igual o menor que 50°.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para ensamblar un dispositivo biomédico que comprende al menos dos componentes, en el que dicho procedimiento comprende las etapas de (i) formar una película de una composición adhesiva que comprende al menos un monómero de tri(met)acrilato de poliol y al menos un monómero de mono(met)acrilato de polialquilenglicol sobre al menos una superficie de dichos al menos dos componentes, (ii) poner en contacto dicha al menos una superficie de dichos al menos dos componentes a ensamblar, y (iii) curar dicha composición adhesiva.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición adhesiva que comprende al menos un monómero de tri(met)acrilato de poliol, al menos un monómero de mono(met)acrilato de polialquilenglicol, y al menos un iniciador de radicales.

Todavía un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de la composición adhesiva mencionada anteriormente para ensamblar los componentes de un dispositivo biomédico para la distribución o contención de sustancias biológicas.

La composición adhesiva de la presente invención comprende una mezcla de al menos un monómero de tri(met)acrilato de poliol, al menos un monómero de mono(met)acrilato de polialquilenglicol, y al menos un iniciador de radicales.

Los monómeros de tri(met)acrilato de poliol polimerizables, usados según la invención, se seleccionan preferiblemente de triacrilatos, tales como triacrilato de ditrimetilpropano (DiTMPTTA), triacrilato de tris-(2-hidroxiethyl)-isocianurato (THEICTA), triacrilato de dipentaeritritol (DiPETA), triacrilato de trimetilpropano etoxilado (TMPEOTA), triacrilato de trimetilpropano propoxilado (TMPPOTA), triacrilato de pentaeritritol etoxilado (PETEOIA), triacrilato de glicerilo propoxilado (GPTA), triacrilato de pentaeritritol (PETA), triacrilato de trimetilpropano (TMPTA) y triacrilato de pentaeritritol modificado; y trimetacrilatos, tales como trimetacrilato de trietilenglicol (TIEGTMA), trimetacrilato de tetraetilenglicol (TEGTMA), trimetacrilato de polietilenglicol (PEGTMA), trimetacrilato de trihidroxihexano (HTTMA), trimetacrilato de bisfenol A etoxilado, trimetacrilato de trimetilpropano (TMPTMA).

Preferiblemente, los monómeros de tri(met)acrilato de poliol etoxilados o propoxilados se utilizan en la composición adhesiva. El uso de monómeros de tri(met)acrilato de poliol etoxilados o propoxilados mejora la humectabilidad de las superficies resultantes cubiertas con la composición adhesiva. La humectabilidad de una capa de composición

adhesiva curada, cuando se mide con el método de ángulo de contacto usando una gota de agua que está en contacto con la capa de composición adhesiva, es igual a o menor que 50°, preferiblemente menor que 40°, y más preferiblemente menor que 35°. También, el uso de monómeros de tri(met)acrilato de poliol etoxilados o propoxilados, que tienen típicamente una baja viscosidad, permite reducir la viscosidad de la composición adhesiva.

5 Los ejemplos de monómeros de tri(met)acrilato de poliol etoxilados o propoxilados preferidos incluyen, pero no se limitan a, triacrilato de trimetilopropano etoxilado (TMPEOTA), triacrilato de trimetilopropano propoxilado (TMPPOTA), triacrilato de pentaeritritol etoxilado (PETEOIA), triacrilato de glicerilo propoxilado (GPTA), trimetacrilato de bisfenol A etoxilado, trimetacrilato de trimetilopropano etoxilado (TMPETMA), comercialmente disponibles, por ejemplo de IGM Resins, con el nombre comercial Omnimer®.

10 La composición de adhesivo acrílico de la presente invención comprende preferiblemente de alrededor de 40% a alrededor de 90% en peso, basado en el peso total de la composición, de los monómeros de tri(met)acrilato de poliol. Según una realización preferida, la composición de adhesivo de la presente invención comprende preferiblemente de alrededor de 50% a alrededor de 80% en peso, basado en el peso total de la composición, de los monómeros de tri(met)acrilato de poliol.

15 Los monómeros de mono(met)acrilato de polialquilenglicol polimerizables, usados según la invención, se seleccionan preferiblemente de (met)acrilatos tales como monometacrilato de polipropilenglicol, monometacrilato de polietilenglicol, monometacrilato de polietilenglicol-polipropilenglicol, monoacrilato de polipropilenglicol, monoacrilato de polietilenglicol, monoacrilato de polipropilenglicol-politrimetileno, monometacrilato de polietilenglicol-politetrametilenglicol, monometacrilato de metoxipolietilenglicol, monometacrilato de perfluoroalquiletil-polioxialquileo, y sus combinaciones. Están disponibles los productos comerciales de esos compuestos, incluyendo, por ejemplo, la serie Blemmer PP (monometacrilatos de polipropilenglicol), la serie Blemmer PE (monometacrilatos de polietilenglicol), la serie Blemmer PEP (monometacrilato de polietilenglicol-polipropilenglicol), Blemmer AP-400 (monoacrilato de polipropilenglicol), y Blemmer AE-350 (monoacrilato de polietilenglicol). Todos estos productos son de Nippon Oils & Fats Co.

25 La composición de adhesivo acrílico de la presente invención comprende preferiblemente de alrededor de 5% a alrededor de 35% en peso, basado en el peso total de la composición, de los monómeros de mono(met)acrilato de polialquilenglicol. Según una realización preferida, la composición adhesiva de la presente invención comprende preferiblemente de alrededor de 10% a alrededor de 30% en peso, basado en el peso total de la composición, de los monómeros de mono(met)acrilato de polialquilenglicol.

30 Se ha encontrado que cuando se añaden los monómeros de mono(met)acrilato de polialquilenglicol a la composición de adhesivo acrílico en una cantidad dentro del intervalo mencionado anteriormente, la composición curada muestra excelentes propiedades antisuciedad y de adhesión.

35 Además, la superficie de los materiales tratados con la composición de adhesivo de la presente invención que permanece expuesta, es decir, no unida a la superficie de otro material, resultó ser biocompatible con los fluidos biológicos. En otras palabras, la superficie de los materiales tratados con la composición de adhesivo de la presente invención no enlaza componentes externos contenidos en los fluidos biológicos en contacto con ella, ni libera componentes internos que podrían alterar la composición de los fluidos biológicos en contacto con ella.

40 En consecuencia, el uso de la composición de adhesivo acrílico de la presente invención permite evitar todos esos tratamientos superficiales, como el tratamiento térmico, tratamiento de corona, tratamiento por plasma, etc., que se emplean convencionalmente para mejorar las propiedades de biocompatibilidad y de antisuciedad.

Sin estar limitados por ninguna teoría, se cree que las propiedades de biocompatibilidad y antisuciedad son debidas a la presencia en la superficie de la composición curada de cadenas polialquilenglicólicas, que evitan o reducen la absorción de biomoléculas como proteínas, enzimas, ADN, etc.

45 La polimerización mediante radicales libres de la composición de adhesivo acrílico de la presente invención se puede llevar a cabo de cualquier manera familiar para el trabajador experto, por ejemplo térmicamente, fotoquímicamente, y/o por medio de haces de electrones. Preferiblemente, la polimerización mediante radicales libres se lleva a cabo fotoquímicamente.

50 En consecuencia, la composición de adhesivo acrílico de la presente invención comprende de alrededor de 1% a alrededor de 25%, más preferiblemente de alrededor de 2% a alrededor de 20% en peso, basado en el peso total de la composición, de un iniciador térmico (termoiniciador) o un iniciador sensible a la radiación UV y/o azul (fotoiniciador). Como se usa aquí, "fotoiniciador" significa un compuesto adecuado que es capaz de convertir la energía de la radiación UV y/o azul en radicales libres. Como se usa aquí, "termoiniciador" significa un compuesto adecuado que es capaz de convertir la energía térmica en radicales libres. La presencia de los radicales libres inicia una reacción en cadena que convierte compuestos monoméricos reactivos en oligómeros, y finalmente en polímeros.

55 Los ejemplos de fotoiniciadores adecuados incluyen, pero no se limitan a: 2,2'-(2,5-tiofenodil)bis(5-terc-butibenzoxazol); 1-hidroxiclohexil fenil cetona; 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona; xantona; fluorenona; antraquinona;

3-metilacetofenona; 4-clorobenzofenona; 4,4'-dimetoxibenzofenona; 4,4'-diaminobenzofenona; cetona de Michler; benzofenona; benzoin propil éter; benzoin etil éter; bencil dimetil cetal, 1-(4-isopropilfenil)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona; 2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropan-1-ona; formiato de metilbenzoilo; tioxantona; dietiltioxantona; 2-isopropiltioxantona; 2-clorotioxantona; 2-metil-1-(4-(metiltio)fenil)-2-morfolinopropan-1-ona; y óxido de 2,4,6-trimetilbenzoildifenilfosfina.

Preferiblemente, se utilizan fotoiniciadores multifuncionales en la composición de adhesivo. El uso de fotoiniciadores multifuncionales reduce además la posibilidad de que el fotoiniciador o fragmentos del fotoiniciador emigren. Los ejemplos de fotoiniciadores multifuncionales adecuados incluyen, pero no se limitan a, Esacure KIP 100 (una mezcla de 70% de una α -hidroxiacetofenona oligomérica y 30% de dimetil hidroxiacetofenona), KIP 150, Esacure KTO-46 (mezcla de trimetilbenzofenona, hidroxiketona polimérica, y óxido de trimetilbenzoildifenilfosfina), y Esacure ONE (fotoiniciador de alfa-hidroxiacetona difuncional), todos ellos comercialmente disponibles de Lamberti S.p.A., Gallarate, Italia).

Se ha encontrado que cuando la composición de adhesivo de la presente invención comprende los fotoiniciadores multifuncionales mencionados anteriormente, se puede curar incluso empleando una radiación de curación que tiene una baja energía, es decir, que tiene una longitud de onda que oscila de 400 a 450 nm (luz ultravioleta), e incluso que oscila de 450 a 500 nm (luz azul). Esto es particularmente ventajoso cuando se curan componentes (tales como cubiertas) de dispositivos biológicos ya llenos con fluidos biológicos que se podrían alterar, o incluso destruir, mediante exposición a radiación de alta energía (como radiación UV que tiene una longitud de onda inferior a 400 nm).

Los iniciadores térmicos adecuados incluyen peróxidos orgánicos en forma de peróxidos de diacilo, peroxidocarbonatos, perésteres de alquilo, peróxidos de dialquilo, peracetales, peróxidos de cetonas e hidroperóxidos de alquilo, y también azocompuestos. Los ejemplos concretos de tales iniciadores térmicos son peróxido de dibenzoilo, perbenzoato de terc-butilo, peróxido de terc-butilo, peróxido de metiletacetona, y azobisisobutironitrilo.

La composición de adhesivo acrílico de la presente invención comprende preferiblemente de alrededor de 0,01% a alrededor de 2% en peso de un agente de flujo, basado en el peso total de la composición. En una realización preferida, la composición incluye de alrededor de 0,02% a alrededor de 1% en peso de un agente de flujo. Como se usa aquí, "agente de flujo" significa un agente humectante o nivelante de la superficie adecuado. Preferiblemente, el agente de flujo es un siloxano. Más preferiblemente, el siloxano es dimetilpolisiloxano modificado con poliéster. Un producto comercialmente disponible adecuado es Byk 310® (Byk Chemie; Wallingford, Conn.). Muy preferiblemente, la composición incluye alrededor de 0,1% de Byk 310®.

La composición de adhesivo acrílico de la presente invención comprende preferiblemente de alrededor de 1% a alrededor de 20%, preferiblemente de alrededor de 2% a alrededor de 15% en peso, basado en el peso total de la composición, de al menos un agente de acoplamiento. El agente de acoplamiento puede ser especialmente un compuesto elegido de los compuestos silánicos, tales como, por ejemplo, aminosilanos, y silanos insaturados tales como vinilsilano o un metacrilsilano.

Los ejemplos de compuestos silánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, el viniltri(β -metoxietoxi)silano comercialmente disponible (A172) o γ -metacriloxipropiltrimetoxisilano (A174), ambos comercializados por Union Carbide.

Se ha encontrado que la adición de los compuestos silánicos mencionados anteriormente puede mejorar la adhesión entre el vidrio y otras superficies, como materiales de silicio y plásticos, como polimetacrilato de metilo (PMMA) y estireno acrilonitrilo (SAN).

La composición de adhesivo acrílico de la presente invención comprende preferiblemente de alrededor de 1% a alrededor de 20%, preferiblemente de alrededor de 5% a alrededor de 10% en peso, basado en el peso total de la composición, de al menos un depurador de oxígeno.

El depurador de oxígeno puede ser especialmente un compuesto escogido de fenoles sustituidos, tales como, por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT) y mono-t-butilhidroquinona (MTBHQ) y aminas aromáticas, tales como, por ejemplo, difenilaminas alquiladas y naftilaminas. BHT está comercialmente disponible de la Uniroyal Chemical Company, mientras que MTBHQ está comercialmente disponible de la Eastman Chemical Company. Las difenilaminas alquiladas están comercialmente disponibles de Monsanto, con la serie de nombres comerciales Flectol. Las naftilaminas están comercialmente disponibles de Mobay, bajo la serie de nombres comerciales Vukanox.

Cuando la composición de adhesivo de la presente invención comprende un depurador de oxígeno, la etapa de curado también se puede llevar a cabo en presencia de oxígeno. Esto es particularmente ventajoso cuando el dispositivo biomédico comprende áreas o zonas, como cámaras aisladas de un sistema de válvulas, difícilmente alcanzables por un flujo de nitrógeno.

La composición de adhesivo de la presente invención se puede emplear ventajosamente para ensamblar los componentes de un dispositivo biomédico para la distribución y contención de sustancias biológicas. Como se

describe anteriormente, los componentes del dispositivo biomédico a unir pueden estar hechos de diferentes materiales, tales como materiales inorgánicos, como, por ejemplo, silicio, vidrio, aluminio y otros metales empleados convencionalmente, o materiales plásticos, como, por ejemplo, polimetacrilato de metilo (PMMA), copolímeros de olefinas cíclicos (COC), policarbonatos (PC), copolímeros de estireno-acrilonitrilo (SAN), y similares. Se ha demostrado que la composición de adhesivo de la presente invención es capaz de unir los componentes hechos del mismo material o de materiales diferentes.

Los dispositivos biomédicos para la distribución o contención de sustancias biológicas son conocidos en la técnica.

Como se indica anteriormente, una característica de un dispositivo biomédico para la distribución de sustancias biológicas es la provisión de una cabeza de eyección térmica o piezoeléctrica para depositar una cantidad del fluido biológico sobre una superficie de sustrato. Las cabezas de eyección térmica y piezoeléctrica son bien conocidas en la técnica de producción de documentos e impresión convencional.

Como se conoce por los expertos en la técnica, las cabezas de eyección térmica y piezoeléctrica tienen típicamente al menos los siguientes componentes: (a) un orificio; (b) una cámara de eyección; y (c) un elemento de actuación, que puede ser un elemento calefactor o piezoeléctrico. Las cabezas de eyección se forman típicamente sobre un sustrato de silicio que comprende los componentes electrónicos para hacer funcionar el elemento de actuación.

El tamaño del orificio es suficiente para producir un punto de dimensiones adecuadas sobre la superficie del sustrato, en el que el orificio tiene generalmente un diámetro que oscila de alrededor de 1 a 1000 μm , habitualmente de alrededor de 5 a 100 μm , y más habitualmente de alrededor de 10 a 60 μm .

La cámara de eyección tiene un volumen que oscila de alrededor de 1 pl a 10 nl, habitualmente de alrededor de 10 pl a 5 nl, y más habitualmente de alrededor de 35 pl a 1,5 nl.

El elemento de actuación se realiza para suministrar un pulso de energía rápido, ya sea en forma térmica o de presión. El elemento calefactor es capaz de lograr temperaturas suficientes para vaporizar un volumen suficiente del fluido biológico en la cámara de eyección para producir una gota de un volumen predeterminado de fluido biológico desde el orificio. Generalmente, el elemento calefactor es capaz de lograr temperaturas de al menos alrededor de 100°C, habitualmente al menos alrededor de 400°C, y más habitualmente al menos alrededor de 700°C, en el que la temperatura lograda por el elemento calefactor puede ser tan alta como 1000°C o mayor. El elemento piezoeléctrico es capaz de cambiar su dimensión y reducir el volumen de la cámara de eyección bajo la acción de un pulso eléctrico para producir una presión capaz de expulsar una gota de un volumen predeterminado de fluido biológico desde el orificio.

Habitualmente se lamina sobre el sustrato de silicio una capa de barrera que define el microhidráulico del dispositivo biomédico. Como alternativa, la capa de barrera también se puede preformar y después se puede ensamblar sobre el sustrato de silicio. La capa de barrera se obtiene habitualmente con un compuesto fotopolimérico, y define la cámara o cámaras de suministro y los microcanales que suministran el fluido biológico a la cámara de eyección. Los compuestos fotopoliméricos representativos adecuados para fabricar la capa de barrera incluyen, pero no se limitan a: (1) polímeros epoxídicos; (2) copolímeros acrílicos y de melamina, (3) copolímeros de epoxi-acrilato, y (4) poliimidas, aunque para este fin se pueden usar materiales clasificados generalmente como fotorresistentes o máscaras de soldadura. La capa de barrera tendrá un grosor de alrededor de 5 a alrededor de 50 μm , preferiblemente de 10 a 40 μm , aunque este valor puede variar según sea necesario. Los microcanales tienen un diámetro que oscila de 100 a 300 μm , preferiblemente de 150 a 250 μm .

Entonces se ensambla sobre la capa de barrera al menos una capa adicional. La capa o capas adicionales definen canales de suministro que tienen un tamaño que aumenta progresivamente desde la capa más inferior a la capa más superior. La última capa adicional se proporciona con aberturas de suministro para suministrar el fluido biológico conectadas a cámaras de depósito para contener el fluido biológico. A su vez, las cámaras de depósito están conectadas a la cámara o cámaras de suministro de la capa barrera a través de los canales de suministro mencionados anteriormente. El diámetro de los canales de suministro comienza desde 300 μm hasta 1000 μm , y el diámetro o diagonal (dependiendo de su forma) de las cámaras de depósito puede ser hasta 2 mm. La capa o capas adicionales pueden estar hechas de material plástico, tal como, por ejemplo, polimetacrilato de metilo (PMMA) o estireno-acrilonitrilo (SAN), vidrio, o una combinación de los mismos.

Finalmente, se puede ensamblar opcionalmente una capa de cubierta sobre la capa más superior para cerrar herméticamente el dispositivo biomédico después de que el fluido biológico se ha suministrado para llenar sustancialmente las cámaras de depósito, los canales de suministro y las cámaras de suministro mencionados anteriormente.

A su vez, una característica de un dispositivo biomédico para la contención de sustancias biológicas es la provisión de una micromatriz discreta de sondas de captura inmovilizadas en localizaciones específicas de un sustrato sólido para ser usado en ensayos biológicos, por ejemplo para examinar fluidos biológicos de tipo analito, tales como muestras de sangre o tejido humanas, en busca de la presencia y/o concentración de ciertas bacterias, virus y/u hongos. Tal dispositivo biomédico es conocido normalmente como biochip de micromatriz, o simplemente biochip.

En particular, un dispositivo biomédico para la contención de sustancias biológicas puede estar constituido de (i) un sustrato sólido transparente sobre el que se ha depositado una micromatriz discreta de sondas de captura, (ii) una cámara de contención obtenida mediante técnica fotolitográfica en una capa polimérica para confinar muestras biológicas (suero, sangre, células, oligómeros, etc.) y reactivos en correspondencia con tal micromatriz, (iii) una cubierta con canales de entrada y salida a través de los cuales se introducen y se eliminan por lavado las muestras biológicas.

El ensamblaje de los varios componentes de los dispositivos biomédicos descritos anteriormente se realiza ventajosamente (i) formando una película de la composición de adhesivo de la presente invención sobre al menos una superficie de los componentes a unir, (ii) poniendo en contacto la al menos una superficie de los componentes a ensamblar, y (iii) curando la composición de adhesivo.

La etapa (i) de formación de la película se puede llevar a cabo ventajosamente mediante técnicas de revestimiento por pulverización. El aparato de revestimiento por pulverización requiere emplear típicamente líquido que tiene una viscosidad menor que 100 cPoise. También se pueden usar líquidos que tienen una viscosidad mayor que 100 cPoise, pero requieren un aparato de revestimiento por pulverización específico y caro, tal como, por ejemplo, el aparato EFD (dispensador de fluido modificado mediante ingeniería). La composición de adhesivo de la presente invención tiene ventajosamente una viscosidad menor que 100 cPoise, preferiblemente menor que 80 cPoise. En consecuencia, la composición de adhesivo de la presente invención tiene una viscosidad compatible con los requisitos del aparato de revestimiento por pulverización. Esto permite evitar el uso de disolventes orgánicos, que dañarían potencialmente los materiales plásticos, y permite entonces obtener un dispositivo biomédico con materiales plásticos.

En consecuencia, la etapa (i) formadora de película mencionada anteriormente se lleva a cabo ventajosamente en ausencia sustancial de cualquier disolvente, es decir, está libre de disolventes. El uso de la composición de adhesivo de la presente invención permite obtener una película revestida que tiene un grosor constante y homogéneo. El grosor de la película revestida de composición de adhesivo no está particularmente limitado, y depende del tipo de aparato empleado para revestirla y de la aplicación deseada. El grosor puede oscilar desde alrededor de 1 μm (dependiendo a menudo el límite inferior de las especificaciones del aparato de pulverización) hasta alrededor de 500 μm , e incluso más. Sin embargo, el grosor de la película revestida de composición de adhesivo oscila preferiblemente de alrededor de 5 μm a alrededor de 100 μm .

Se ha encontrado que la superficie de los materiales tratados con la composición adhesiva de la presente invención que permanece expuesta, es decir, no unida a la superficie de otro material, muestra varias características mejoradas.

En primer lugar, la superficie del material tiene humectabilidad mejorada, permitiendo así una difusión fácil de los fluidos biológicos, que tienen típicamente una base acuosa, en el dispositivo biomédico. La humectabilidad es incluso más importante en dispositivos que contienen conductos microhidráulicos, en los que el flujo de los fluidos depende de fuerzas capilares e interacciones entre el fluido y la superficie de contacto. La humectabilidad de la superficie del material cubierto con la composición de adhesivo de la presente invención, cuando se mide con el método de ángulo de contacto usando una gota de agua en contacto con la capa de composición de adhesivo, es igual a o menor que 50°, preferiblemente menor que 40°, y más preferiblemente menor que 35°.

En segundo lugar, la superficie del material tiene biocompatibilidad mejorada, y muestra excelentes propiedades antisuciedad y protectora. En otras palabras, la superficie de los materiales tratados con la composición de adhesivo de la presente invención no enlaza componentes externos contenidos en los fluidos biológicos en contacto con ella, ni libera componentes internos que podrían alterar la composición de los fluidos biológicos en contacto con ella.

Preferiblemente, la superficie de los componentes a unir se somete previamente a un tratamiento por plasma. El tratamiento por plasma es una tecnología de procesamiento ampliamente conocida que ayuda a modificar las propiedades químicas y físicas de una superficie usando un material a base de plasma. El tratamiento por plasma incluye la activación por plasma, la modificación por plasma, la funcionalización por plasma y la polimerización por plasma. El procesamiento por plasma se usa ampliamente en el campo de electrónica, automoción, textil, médico y aeronáutico. En el sitio de internet de Europlasma, <http://www.europlasma.be/pageview.aspx>, se puede encontrar un repaso general sobre la tecnología de plasma.

El tratamiento por plasma se lleva a cabo haciendo circular un gas de plasma sobre la superficie de los componentes en un aparato que comprende una cámara de plasma alimentada con un par de electrodos. Se puede usar cualquier gas de plasma convencional, con tal de que esté libre de oxígeno, ya sea en forma atómica o molecular. Se ha observado que la presencia de oxígeno reduce la resistencia de adhesión, debido a que el oxígeno adsorbido sobre la superficie inhibe el curado de la composición de adhesivo. El gas de plasma se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en hidrocarburos saturados e insaturados, hidrocarburos que contienen nitrógeno, nitrógeno, amoníaco, hidrógeno, y una mezcla de los mismos. Los hidrocarburos saturados, tales como, por ejemplo, metano y etano, y el gas formador, una mezcla de nitrógeno y oxígeno con un 10%, preferiblemente 5%, de contenido máximo de hidrógeno, se usan preferiblemente en el procedimiento de la presente invención. Más preferiblemente, el gas formador útil en el procedimiento de la presente invención comprende una mezcla de 95% de

nitrógeno y 5% de hidrógeno. Preferiblemente, la mezcla de metano y gas formador tiene una relación en peso de metano a gas formador de 1:5 a 5:1, más preferiblemente de 1:3 a 3:1, y lo más preferible de 1:2 a 2:1.

5 El aparato de plasma incluye típicamente una cámara que contiene electrodos positivos y de tierra unidos a un generador de radiofrecuencia (RF). La cámara comprende un soporte que está situado entre los electrodos positivo y de tierra. El soporte se aísla apropiadamente de las paredes de la cámara. Los componentes a tratar se ponen preferiblemente sobre el soporte entre los electrodos positivo y de tierra. Como alternativa, los componentes también se pueden poner en contacto con el electrodo positivo o el electrodo de tierra. En funcionamiento, se crea un vacío en la cámara hasta que se alcanza una presión preseleccionada en el intervalo de 1 a 30 milli Torr, preferiblemente de 5 a 20 milli Torr.

10 El gas se introduce habitualmente en la cámara durante un tiempo de 15 segundos a 3 minutos hasta lograr el caudal y las presiones parciales deseados. El caudal comprende preferiblemente de 1 a 300 sccm, más preferiblemente de 10 a 200 sccm, y lo más preferible de 50 a 150 sccm (sccm = centímetros cúbicos estándar por minuto). Las presiones parciales comprenden preferiblemente de 10 a 500 milli Torr, más preferiblemente de 30 a 300 milli Torr, y lo más preferible de 50 a 250 milli Torr. Una vez que se estabilizan el caudal y la presión en la
15 cámara, se aplica un voltaje elevado en el intervalo de radiofrecuencia del aparato entre los electrodos de tierra y positivo, y se mantiene durante el tiempo requerido. La potencia de radiofrecuencia está preferiblemente en el intervalo de 10 a 1000 vatios, más preferiblemente de 30 a 700 vatios, y lo más preferible de 50 a 400 vatios. Preferiblemente, el tratamiento por plasma se realiza durante un período de tiempo en el intervalo de 10 segundos a 60 minutos, más preferiblemente de 20 segundos a 30 minutos, lo más preferible de 30 segundos a 10 minutos.

20 El tratamiento por plasma se puede llevar a cabo en condiciones constantes, es decir, sin modificar los valores descritos anteriormente de caudal de gas, mezcla gaseosa, presión, y potencia, o en condiciones variables.

Ventajosamente, la etapa (ii) de puesta en contacto se lleva a cabo usando el aparato proporcionado con un medio de centrado capaz de alinear los componentes a unir. Preferiblemente, la etapa (ii) de puesta en contacto es seguida de la eliminación del aire atrapado posiblemente entre dos superficies. La eliminación del aire se realiza
25 preferiblemente sometiendo la superficie puesta en contacto a una presión reducida, tal como, por ejemplo, 50 mmHg o incluso menos. Además, el exceso de adhesivo también se puede eliminar de los canales y/o rebajes de los componentes al someter los componentes a la acción del aparato de vacío.

Ventajosamente, cuando se usan composiciones de adhesivo que comprenden un agente de acoplamiento como un compuesto silánico, se realiza un tratamiento térmico de 1 a 30 minutos, preferiblemente de 2 a 15 minutos, a una
30 temperatura de 50 a 200°C, preferiblemente de 80° a 150°C, después de la formación de la película de la composición de adhesivo.

Generalmente, la etapa (iii) de curado se puede llevar a cabo mediante exposición a radiación que tiene una longitud de onda en el intervalo de UV-azul, a saber, de 200 a 500 nanómetros. La energía de la radiación UV-azul es absorbida por un fotoiniciador, que es capaz de convertir la energía lumínica en radicales libres. La presencia de los
35 radicales libres inicia una reacción en cadena que convierte compuestos de monómeros reactivos en oligómeros, y finalmente en polímeros. Ventajosamente, cuando se lleva a cabo la etapa de curado en presencia de compuestos biológicos fácilmente dañados por radiación UV de alta energía, la etapa de curado se lleva a cabo mediante exposición a radiación que tiene una longitud de onda en el intervalo violeta-azul, a saber, de 400 a 500 nanómetros.

Habitualmente, la etapa de curado se lleva a cabo en una atmósfera libre de oxígeno, típicamente en una atmósfera de nitrógeno, para evitar el efecto inhibitor mencionado anteriormente que tiene el oxígeno sobre la polimerización radicalica. De todas formas, cuando la composición de adhesivo de la presente invención comprende un depurador de oxígeno, como por ejemplo aminas aromáticas terciarias, la etapa de curado también se puede llevar a cabo en presencia de oxígeno. Esto es particularmente ventajoso cuando el dispositivo biomédico comprende áreas o zonas, como cámaras aisladas de un sistema de válvulas, difícilmente alcanzadas por el flujo de nitrógeno.

45 La etapa (iii) de curado también se puede llevar a cabo mediante tratamiento térmico. En este caso, preferiblemente se añade un iniciador térmico (termoiniciador) a la mezcla de polimerización. La temperatura de polimerización depende principalmente de la temperatura de descomposición del iniciador térmico, pero preferiblemente no es mayor que 135°C, y en particular, no es mayor que 110°C. También se puede emplear una combinación de curado fotoquímico con curado térmico. En este caso, el curado térmico se realiza preferiblemente después del curado
50 fotoquímico.

La cantidad de fluido biológico requerido para llenar el dispositivo biomédico es típicamente pequeña, sin exceder generalmente más de alrededor de 10 µl, habitualmente sin exceder más de alrededor de 5 µl, y en muchas realizaciones sin exceder más de alrededor de 2 µl. Como tal, la cantidad de fluido biológico que se gasta durante el llenado es mínima. Como tal, la carga de fluido es muy eficiente. Por lo tanto, el dispositivo biomédico de la presente
55 invención es particularmente adecuado para uso con muestras de fluidos biológicos raras y/o caras.

Las muestras de fluidos biológicos incluyen disolución o suspensión de compuestos moleculares biológicos tales como, pero sin limitarse a, ácidos nucleicos y compuestos relacionados (por ejemplo ADNs, ARNs, oligonucleótidos o sus análogos, productos de la PCR, ADN genómico, cromosomas artificiales bacterianos, plásmidos y similares),

proteínas y compuestos relacionados (por ejemplo polipéptidos, anticuerpos monoclonales, receptores, factores de transcripción, y similares), antígenos, ligandos, haptenos, hidratos de carbono y compuestos relacionados (por ejemplo polisacáridos, oligosacáridos, y similares), orgánulos celulares, células intactas, biopolímeros y similares.

5 El dispositivo de distribución biomédico lleno y opcionalmente cerrado se puede usar para depositar una cantidad extremadamente pequeña del fluido biológico sobre un soporte apropiado, en el que el soporte puede ser una estructura plana, por ejemplo un portaobjetos, un recipiente de reactivos, por ejemplo un pocillo en una placa de múltiples pocillos (tal como el fondo de un pocillo), un canal o microestructura, una matriz, etc.

10 El dispositivo de distribución biomédica de la presente invención se puede usar para depositar una cantidad de picolitros de fluido sobre una superficie de matriz. Por "cantidad de picolitros" se quiere decir un volumen de fluido que es al menos alrededor de 0,1 pl, habitualmente al menos alrededor de 1 pl, y más habitualmente al menos alrededor de 10 pl, en el que el volumen puede ser tanto como 250 pl o mayor, pero generalmente no supera alrededor de 100 nl, y habitualmente no supera alrededor de 1 μ l.

15 A su vez, el dispositivo de contención biomédico de la presente invención se puede usar con una cantidad extremadamente pequeña del fluido de muestra biológica (como sangre, orina, fluidos intestinales o saliva), con condiciones mejoradas de limpieza y estériles, y fácil de usar. Típicamente, el dispositivo de contención biomédico de la presente invención puede contener de 10 μ l a 500 μ l de fluido de muestra biológica, dependiendo del volumen de la cámara de contención, que a su vez depende de la forma y grosor de la cámara.

El uso de la composición de adhesivo de la presente invención presentó varias ventajas.

20 Como se menciona anteriormente, la composición curada muestra excelentes propiedades antisuciedad y de adhesión.

25 Adicionalmente, la superficie de los materiales tratados con la composición de adhesivo de la presente invención que permanece expuesta, tal como, por ejemplo, la superficie de la cámara o cámaras de suministro, microcanales, canales de suministro, y cámaras de depósito, resultó ser biocompatibles con los fluidos biológicos. En otras palabras, la superficie de los materiales tratados con la composición de adhesivo de la presente invención no se enlaza a componentes externos contenidos en los fluidos biológicos que están en contacto con ella, ni libera componentes externos que podrían alterar la composición de los fluidos biológicos que están en contacto con ella.

30 En consecuencia, el uso de la composición de adhesivo acrílico de la presente invención permite evitar o limitar todos esos tratamientos superficiales, como el tratamiento térmico, tratamiento de corona, tratamiento por plasma, etc., que se emplean convencionalmente para mejorar la biocompatibilidad y las propiedades antisuciedad. Además, la posibilidad de curar la composición de adhesivo de la presente invención mediante exposición a radiación de baja energía (como radiación violeta-azul, que tiene una longitud de onda en el intervalo de 400 a 500 nm) permite evitar la alteración, o incluso la destrucción, de las sustancias biológicas como proteínas, enzimas, anticuerpos y antígenos contenidos en el dispositivo biomédico. Esto es particularmente ventajoso cuando se cura la composición de adhesivo para ensamblar componentes (como cubiertas) de dispositivos biológicos ya llenos con fluidos biológicos que se podrían alterar, o incluso destruir, mediante la exposición a radiación de alta energía (como radiación UV que tiene una longitud de onda menor que 400 nm).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

40 Otras características y ventajas serán manifiestas a partir de la descripción detallada de una realización preferida, pero no exclusiva, de un dispositivo biológico ensamblado con la composición de adhesivo de la presente invención. La descripción se expondrá aquí en lo sucesivo con referencia a los dibujos que se acompañan, dados a título de ejemplo no limitante, en los cuales

la Fig. 1 es una vista en sección transversal esquemática de una realización de la cabeza de eyección del dispositivo biológico de la presente invención; y

45 la Fig. 2 es una vista en sección transversal esquemática de una realización del dispositivo biológico de la presente invención.

La Fig. 3 es una vista en sección transversal esquemática de una realización del biochip de micromatriz de la presente invención.

La Fig. 4 es una vista superior esquemática de una realización del biochip de micromatriz de la presente invención.

50 DESCRIPCIÓN DETALLADA

Lo siguiente describirá, con referencia a las figuras, una realización preferida de la invención.

La Fig. 1 muestra la cabeza 1 de eyección de un dispositivo biomédico según la presente invención. La cabeza de eyección comprende un sustrato 2, una capa 4 de barrera y una capa o placa 7 de boquilla. El sustrato 2 está hecho

generalmente de silicio. El sustrato 2 tiene canales 5 de suministro, y, en la superficie que mira a la capa 4 de barrera, varias capas metálicas (no mostradas) para formar el elemento de actuación, típicamente un elemento calefactor o un elemento piezoeléctrico, y los componentes electrónicos activos. La capa 4 de barrera está hecha de fotopolímero. La capa de barrera comprende un conjunto de cámaras 6 de eyección y los canales microhidráulicos (no mostrados) obtenidos por medio de técnicas fotolitográficas. La capa o placa 7 de boquilla comprende orificios 3 en la correspondencia del elemento de actuación.

El sustrato 2 sobre la superficie opuesta a la capa 4 de barrera soporta una segunda capa 8 de barrera hecha de fotopolímero, en la que se realiza un conjunto de canales 9 por medio de técnicas fotolitográficas. Los canales 9 comunican con los canales 5 de suministro del sustrato 2 de silicio. Como alternativa, como se muestra en la Fig. 2, la segunda capa 8 de barrera se puede omitir, y los canales 9 se realizan directamente mediante técnicas de grabado en el sustrato 2 de silicio.

Una capa 10 provista de los canales 11 de suministro está unida sobre la segunda capa 9 de barrera, o como alternativa sobre el sustrato 2 de silicio. En este último caso, la adhesión apropiada de la capa 10 al sustrato 2 de silicio se obtiene por medio de la composición de adhesivo de la presente invención. La capa 10 puede estar hecha de vidrio o plástico, como PMMA o SAN.

La Fig. 2 muestra la cabeza 1 de eyección de la Fig. 1, provista además de dos capas 12 y 13 adicionales que tienen canales 14 de suministro, cámaras 15 de depósito y aberturas 16 de suministro para suministrar el fluido biológico desde una pipeta 17. Las capas 12 y 13 adicionales pueden estar hechas de vidrio o plástico, como PMMA o SAN. La adhesión apropiada de la superficie inferior y superior de la capa 12 a las capas 10 y 13, respectivamente, se obtiene por medio de la composición de adhesivo de la presente invención. Además, la composición de adhesivo de la presente invención se pulveriza de tal manera para formar, después del curado, una capa que cubre toda la superficie de los canales y cámaras realizados en las capas 10, 12, 13 de plástico o vidrio, y el sustrato 2 de silicio. Como se explica anteriormente, la capa de composición de adhesivo curada proporciona a las paredes de tales canales y cámaras la biocompatibilidad y humectabilidad apropiadas sin la necesidad de tratamientos caros y potencialmente dañinos.

Las Figs. 3 y 4 muestran diferentes vistas de una realización de un biochip 20 de micromatriz según la presente invención. El biochip 20 de micromatriz comprende un sustrato 21 transparente sobre el que se ha depositado un patrón adecuado de varias biomoléculas 22 diferentes, y una cámara 23 para confinar muestras biológicas (suero, sangre, células, oligómeros, etc.) y reactivos. La cámara se realiza en una capa 24 polimérica en forma de fotopatrón. Una cubierta 25 cierra el biochip 20 de micromatriz. La cubierta 25 está provista de orificios 26 de entrada y salida para introducir y después eliminar por lavado las muestras biológicas y reactivos. Entre la capa 24 polimérica con fotopatrón y el sustrato 21 transparente se interpone una capa delgada de composición 27 de adhesivo acrílico para unir las juntas. La composición de adhesivo acrílico se aplica, por ejemplo, mediante método de pulverización, al ensamblaje de la cubierta 25 y la capa 24 polimérica tras el fotograbado de la capa 24 polimérica para formar la cámara 23. En consecuencia, también se deposita una capa delgada de composición 28 de adhesivo acrílico sobre la cubierta así como también sobre las paredes tanto de la cámara 23 como de los orificios 26 de entrada y salida. Esto permite proporcionar la humectabilidad y biocompatibilidad apropiadas a las paredes que están en contacto con las muestras biológicas y reactivos, evitando tanto la retención de compuestos biológicos y/o la liberación de contaminantes.

La presente invención se ilustrará adicionalmente más abajo por medio de un número de ejemplos de preparación y evaluación de la composición de adhesivo, que se dan con fines puramente indicativos y sin ninguna limitación de esta invención.

EJEMPLOS

Se ha preparado un conjunto de composiciones de adhesivo según la presente invención usando los ingredientes y la cantidad de la siguiente Tabla 1.

TABLA 1

	TMPEOTA	PETA	PEGMM	BYK310	IMPP	EC 1	EC 2	A174
AB11	-	71	20,0	-	9	-	-	-
AB12	74,1	-	21,9	0,03	-	4	-	-
AB12.1	69,2	-	21,8	0,03	-	9	-	-
AB15	71,1	-	21,8	0,03	-	-	7	-
AB31	70,1	-	17,8	0,03	-	-	12	-
AB34	70,0	-	14,0	0,03	-	4	12	-
AB34.1	70,0	-	13,9	0,10	-	4	12	-
AB35	68,9	-	10,0	0,10	-	4	12	5
AB36	66,5	-	8,4	0,10	-	4	12	9
AB37	75,7	-	11,0	0,10	-	-	7,7	5,5
AB38	73,0	-	9,3	0,10	-	-	7,7	10

ES 2 462 748 T3

AB39	55,0	-	21,9	0,10	-	4	12	7
AB40	62,0	-	23,2	0,10	-	-	7,7	7

TMPEOTA: triacrilato de trimetilolpropano etoxilado, disponible de Aldrich
 PETA: triacrilato de pentaeritritol, disponible de Aldrich
 PEGMM: monometacrilato de polietilenglicol, disponible de Aldrich
 BYK310: dimetil polisiloxano modificado con poliéster, disponible de Byk Chemie; Wallingford, Conn
 HMPP: Hidroximetilpropiofenona, disponible de Aldrich
 EC 1: Esacure One 75, disponible de Lamberti
 EC 2: Esacure KTO-46, disponible de Lamberti
 A174: γ -metacriloxipropiltrimetoxisilano, disponible de Union Carbide.

Ensayo de adhesión

Las composiciones de adhesivo descritas anteriormente se ensayaron para evaluar su resistencia de adhesión sobre diferentes materiales.

- 5 Cada composición de adhesivo se empleó para adherir los materiales de muestra identificados en la siguiente Tabla 2. Las muestras se prepararon pulverizando la superficie a unir con la composición de adhesivo. Después de poner en contacto las superficies a unir, la composición de adhesivo se curó mediante exposición a radiación UV-azul. Cuando se usa la formulación que contiene solamente el fotoiniciador EC2, que absorbe en la región azul-violeta del espectro visible, se llevó a cabo la exposición usando un sistema LED que emite de 415 a 435 nm producido por CCS Europe NV, Bélgica. Cuando se usa la formulación que contiene el fotoiniciador EC1, que absorbe en la región UV, ya sea solo o en combinación con EC2, la exposición se llevó a cabo usando una lámpara D que emite de 200 a 450 nm producida por Fusion UV Systems GmbH. La energía radiada fue alrededor de 800 mJ/cm².

La evaluación se realizó midiendo la carga de ruptura o despegando los materiales de muestra mediante un cuchillo y observando visualmente el tipo de separación.

15 Ensayo de cuchillo

Este ensayo simple requiere el uso de un cuchillo para separar los sustratos adheridos con una capa curada de composición de adhesivo. El ensayo es capaz de establecer si la adhesión está en un nivel generalmente adecuado. El comportamiento se basa tanto en el grado de dificultad para despegar los sustratos como en la observación del tipo de separación. Se fuerza al cuchillo entre las dos superficies adheridas, y entonces se usa el cuchillo para producir una fuerza perpendicular a las superficies adheridas, hasta alcanzar una separación completa o una ruptura de la muestra. Las superficies separadas se observan entonces en el microscopio óptico para evaluar su aspecto.

20 Ensayo de carga de ruptura

- 25 Este ensayo se llevó a cabo midiendo con un instrumento Instron la carga necesaria para separar una primera muestra cuadrada de 5 cm² adherida a una segunda muestra del mismo material. En la correspondencia del centro de la primera muestra, la segunda muestra tuvo un orificio a través del cual se aplica la fuerza de carga a la primera muestra hasta provocar la separación o la ruptura. La medida de la fuerza de carga se llevó a cabo usando un instrumento Instron. La carga de ruptura dada a conocer en la Tabla 2 se refiere al valor obtenido para separar la muestra de 5 cm².

Tabla 2

	PMMA/PMMA	PMMA/ VIDRIO	SAN/ VIDRIO	SILICIO/ VIDRIO
	Carga de ruptura (Kg)	Separación por cuchillo		
AB11	11	A	A	C
AB12	23	B	A	C
AB12.1	17	A	A	C
AB15	20	A	B	C
AB31	13	A	B	C
AB34	20	B	B	C
AB34.1	20	B	B	C
AB35	22	B	B	C
AB36	24	B	B	C
AB37	20	A	B	C
AB38	20	A	B	C
AB39	16	A	B	C

ES 2 462 748 T3

	PMMA/PMMA		PMMA/ VIDRIO	SAN/ VIDRIO	SILICIO/ VIDRIO	
	Carga de ruptura (Kg)		Separación por cuchillo			
AB40	12		A	A	B	C
A Separación del adhesivo B Deslaminación del adhesivo C Deslaminación del adhesivo y ruptura del vidrio						

5 La observación de la separación mediante inspección visual con el microscopio óptico reveló tres tipos de separaciones. La separación A no es deseada. La separación del adhesivo desde el sustrato significó que la fuerza del adhesivo fue débil. Por el contrario, la separación B, e incluso más, la separación C fue deseada. Las separaciones B y C significan que la fuerza del adhesivo fue fuerte, y en particular, que fue más fuerte que las fuerzas cohesivas del mismo material de adhesivo.

Ensayo de almacenamiento en aire a baja temperatura

10 Otro conjunto de los mismos materiales de muestra de la Tabla 2 se almacenó durante una semana y tres semanas a una temperatura de alrededor de -10°C. Después del almacenamiento, las muestras se sumergieron en una disolución acuosa de ácido iofenóxico y rodamina, para comprobar la presencia de áreas separadas. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3

	PMMA/PMMA		PMMA/VIDRIO		SAN/VIDRIO		SILICIO/VIDRIO	
	1W	3W	1W	3W	1W	3W	1W	3W
AB11	NO	NO	SI	SI	NO	SI	NO	NO
AB12	NO	NO	SI	SI	NO	SI	NO	NO
AB12.1	NO	NO	SI	SI	NO	SI	NO	NO
AB15	NO	NO	SI	SI	NO	SI	NO	NO
AB31	NO	NO	SI	SI	NO	SI	NO	NO
AB34	NO	NO	SI	SI	NO	SI	NO	NO
AB34.1	NO	NO	SI	SI	NO	SI	NO	NO
AB35	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
AB36	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
AB37	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
AB38	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
AB39	NO	NO	SI	SI	NO	SI	NO	NO
AB40	NO	NO	SI	SI	NO	SI	NO	NO

Ensayo de almacenamiento en agua a temperatura ambiente

15 Se pulverizó a un conjunto de diferentes muestras de material con las composiciones de adhesivo descritas anteriormente y se curaron en las mismas condiciones descritas anteriormente. Las muestras se sumergieron en agua a temperatura ambiente y se almacenaron durante una semana y tres semanas. Después del almacenamiento, se evaluó la resistencia química y la adhesión de la capa de composición de adhesivo curada mediante inspección visual con un microscopio óptico de las áreas separadas. Los resultados se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4

	PMMA		SAN		VIDRIO		SILICIO	
	1W	3W	1W	3W	1W	3W	1W	3W
AB11	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
AB12	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI
AB12.1	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI
AB15	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI
AB31	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI

	PMMA		SAN		VIDRIO		SILICIO	
	1W	3W	1W	3W	1W	3W	1W	3W
AB34	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI
AB34.1	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI
AB35	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
AB36	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
AB37	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI
AB38	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI
AB39	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI
AB40	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI

Los datos mostrados anteriormente demuestran que todas las composiciones de adhesivo ensayadas mostraron una buena adhesión entre vidrio y silicio y entre SAN y vidrio.

5 Las composiciones de adhesivo AB12, AB34, AB34.1, AB35 y AB36 mostraron los mejores resultados de adhesión entre dos muestras de PMMA.

Las composiciones de adhesivo AB34 y AB34.1 mostraron los mejores resultados de adhesión entre vidrio y SAN.

Las composiciones de adhesivo AB35 y AB36 mostraron los mejores resultados de adhesión entre vidrio y PMMA.

10 Las composiciones de adhesivo AB35 y AB36 mostraron buena adhesión entre todos los materiales ensayados, y también una buena resistencia en las condiciones de almacenamiento tanto a temperatura por debajo de cero como en inmersión en agua. Las composiciones de adhesivo AB37 y AB38 tienen buena adhesión y buena resistencia comparables bajo las condiciones de almacenamiento a temperatura por debajo de cero, pero la capa curada sobre vidrio y silicio mostró áreas de separación después de tres semanas de almacenamiento en agua, probablemente debido a la menor cantidad de fotoiniciadores.

Ensayo de humectabilidad/viscosidad

15 La siguiente Tabla 5 resume los resultados de la medida de la humectabilidad y viscosidad.

La humectabilidad se evaluó midiendo el ángulo de contacto de una gota de agua sobre una capa de composición de adhesivo curada usando un aparato de medida del ángulo de contacto OCA 40 Micro Automatic (producido por DataPhysics Instruments GmbH, Alemania).

20 La viscosidad se midió usando un reómetro mecánico oscilante dinámico (Viscotech, Rheologica Instruments AB, Suecia).

Tabla 5

	Ángulo de contacto (°)	Viscosidad (cP)
AB11	50	170
AB12	30	79
AB12.1	30	81
AB15	30	50
AB31	30	53
AB34	30	82
AB34.1	30	81
AB35	37	58
AB36	38	55
AB37	35	48
AB38	38	42
AB39	31	57
AB40	30	45

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo biomédico para la distribución o contención de sustancias biológicas que comprende al menos dos componentes ensamblados entre sí con una composición de adhesivo que comprende al menos un monómero de tri(met)acrilato de poliol y al menos un monómero de mono(met)acrilato de polialquilenglicol.
- 5 2. El dispositivo biomédico según la reivindicación 1, en el que dicho monómero de tri(met)acrilato de poliol se selecciona del grupo que consiste en triacrilato de ditrimetilolpropano (DiTMPPTTA), triacrilato de tris-(2-hidroxi-2-propil)isocianurato (THEICTA), triacrilato de dipentaeritritol (DiPETA), triacrilato de trimetilolpropano etoxilado (TMPEOTA), triacrilato de trimetilolpropano propoxilado (TMPPOTA), triacrilato de pentaeritritol etoxilado (PETEOIA), triacrilato de glicerilo propoxilado (GPTA), triacrilato de pentaeritritol (PETA), triacrilato de trimetilolpropano (TMPTA) y triacrilato de pentaeritritol modificado, trimetacrilato de trietilenglicol (TIEGTMA), trimetacrilato de tetraetilenglicol (TEGTMA), trimetacrilato de polietilenglicol (PEGTMA), trimetacrilato de trihidroxihexano (HTTMA), trimetacrilato de bisfenol A etoxilado, y trimetacrilato de trimetilolpropano (TMPTMA).
- 10 3. El dispositivo biomédico según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha composición de adhesivo comprende de alrededor de 40% a alrededor de 90% en peso, basado en el peso total de dicha composición de adhesivo, de dicho al menos un monómero de tri(met)acrilato de poliol.
- 15 4. El dispositivo biomédico según la reivindicación 1, en el que dicho monómero de mono(met)acrilato de polialquilenglicol se selecciona del grupo que consiste en monometacrilato de polipropilenglicol, monometacrilato de polietilenglicol, monometacrilato de polietilenglicol-polipropilenglicol, monoacrilato de polipropilenglicol, monoacrilato de polietilenglicol, monoacrilato de polipropilenglicol-politrimetileno, monometacrilato de polietilenglicol-politetrametilenglicol, monometacrilato de metoxipolietilenglicol, monometacrilato de perfluoroalquiletil-polioxialquiletileno, y sus combinaciones.
- 20 5. El dispositivo biomédico según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha composición de adhesivo comprende de alrededor de 5% a alrededor de 35% en peso, basado en el peso total de dicha composición de adhesivo, de dicho al menos un monómero de mono(met)acrilato de polialquilenglicol.
- 25 6. El dispositivo biomédico según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha composición de adhesivo comprende de alrededor de 1% a alrededor de 25% en peso, basado en el peso total de la composición, de al menos un iniciador de radicales seleccionado del grupo de iniciadores sensibles a radiación UV y/o azul (fotoiniciador) e iniciadores térmicos (termoiniciador).
- 30 7. El dispositivo biomédico según la reivindicación 6, en el que dicho fotoiniciador se selecciona del grupo que consiste en 2,2'-(2,5-tiofenodii)bis(5-terc-butibenzoxazol); 1-hidroxiciclohexil fenil cetona; 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona; xantona; fluorenona; antraquinona; 3-metilacetofenona; 4-clorobenzofenona; 4,4'-dimetoxibenzofenona; 4,4'-diaminobenzofenona; cetona de Michler; benzofenona; benzoin propil éter; benzoin etil éter; bencil dimetil cetal, 1-(4-isopropilfenil)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona; 2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropan-1-ona; formiato de metilbenzoílo; tioxantona; dietiltioxantona; 2-isopropiltioxantona; 2-clorotioxantona; 2-metil-1-(4-(metiltio)fenil)-2-morfolinopropan-1-ona; y óxido de 2,4,6-trimetilbenzoildifenilfosfina.
- 35 8. El dispositivo biomédico según la reivindicación 6, en el que dicho termoiniciador se selecciona del grupo que consiste en peróxidos orgánicos y azocompuestos.
9. El dispositivo biomédico según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha composición de adhesivo comprende de alrededor de 0,01% a alrededor de 2% en peso de un agente de flujo siloxánico, basado en el peso total de la composición.
- 40 10. El dispositivo biomédico según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha composición de adhesivo comprende de alrededor de 1% a alrededor de 20%, basado en el peso total de la composición, de al menos un agente de acoplamiento silánico.
- 45 11. El dispositivo biomédico según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha composición de adhesivo comprende de alrededor de 1% a alrededor de 20%, basado en el peso total de la composición, de al menos un depurador de oxígeno.
12. El dispositivo biomédico según la reivindicación 11, en el que dicho depurador de oxígeno se selecciona del grupo que consiste en fenoles sustituidos y aminas aromáticas.
- 50 13. Un dispositivo biomédico para la distribución o contención de sustancias biológicas, que comprende al menos una superficie del mismo cubierta con una capa de composición de adhesivo acrílico curada que tiene una humectabilidad igual a o menor que 50°, en el que dicha capa de composición de adhesivo acrílico curada se obtiene con una composición de adhesivo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
14. El dispositivo biomédico según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho dispositivo biomédico comprende una cabeza (1) de eyección térmica o piezoeléctrica que comprende un orificio (3), una

cámara de eyección, y un elemento de actuación sobre un sustrato (2) de silicio, al menos una capa (4, 8) de barrera, al menos una capa adicional (10, 12, 13), y, opcionalmente, una capa de cubierta.

15. El dispositivo biomédico según la reivindicación 14, en el que dicho dispositivo biomédico comprende además cámaras (15) de depósito y aberturas (16) de suministro.

5 16. El dispositivo biomédico según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 13, en el que dicho dispositivo biomédico comprende un sustrato transparente (21), una cámara (23) realizada en una capa (24) polimérica en forma de fotopatrón, para contener muestras biológicas y reactivos, y una cubierta (25) provista de orificios (26) de entrada y salida para introducir y después eliminar por lavado dichas muestras biológicas y reactivos.

10 17. Un método para ensamblar un dispositivo biomédico que comprende al menos dos componentes, en el que dicho procedimiento comprende las etapas de (i) formar una película de una composición de adhesivo que comprende al menos un monómero de tri(met)acrilato de poliol y al menos un monómero de mono(met)acrilato de polialquilenglicol sobre al menos una superficie de dichos al menos dos componentes, (ii) poner en contacto dicha al menos una superficie de dichos al menos dos componentes a ensamblar, y (iii) curar dicha composición de adhesivo.

15 18. El método de ensamblaje según la reivindicación 17, en el que dicha etapa (i) de formación de la película se lleva a cabo mediante técnicas de revestimiento por pulverización.

19. El método de ensamblaje según cualquiera de las reivindicaciones 17 ó 18, en el que dicha composición de adhesivo tiene una viscosidad menor que 100 cPoise.

20 20. El método de ensamblaje según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en el que dicha etapa de formación de la película está libre de disolventes.

21. El método de ensamblaje según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, en el que dicha al menos una superficie se somete a un tratamiento por plasma antes de dicha etapa (i) de formación de la película.

25 22. El método de ensamblaje según la reivindicación 21, en el que dicho tratamiento por plasma se lleva a cabo en ausencia de oxígeno con un gas de plasma seleccionado del grupo que consiste en hidrocarburos saturados e insaturados, hidrocarburos que contienen nitrógeno, nitrógeno, amoníaco, hidrógeno, y sus mezclas.

23. El método de ensamblaje según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, en el que dicha etapa (ii) de puesta en contacto comprende una etapa de centrado para alinear los componentes a unir.

30 24. El método de ensamblaje según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 23, en el que dicha etapa (ii) de puesta en contacto comprende una etapa de vacío para eliminar aire atrapado y/o exceso de adhesivo.

25. El método de ensamblaje según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 24, en el que se realiza un tratamiento térmico entre dicha etapa (i) de formación de la película y dicha etapa (ii) de puesta en contacto.

26. El método de ensamblaje según la reivindicación 25, en el que dicho tratamiento térmico se realiza durante un período de 1 a 30 minutos a una temperatura de 50°C a 200°C.

35 27. El método de ensamblaje según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 26, en el que dicha etapa (iii) de curado se lleva a cabo mediante exposición a radiación que tiene una longitud de onda en el intervalo de UV-azul, tratamiento térmico a una temperatura menor que 135°C, o una combinación de los mismos.

40 28. Una composición de adhesivo que comprende al menos un monómero de tri(met)acrilato de poliol como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, al menos un monómero de mono(met)acrilato de polialquilenglicol como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 4 y 5, y al menos un iniciador de radicales como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, y en el que dicha composición de adhesivo comprende además al menos uno de los siguientes componentes:

de alrededor de 0,01% a alrededor de 2% en peso de un agente de flujo siloxánico, basado en el peso total de la composición,

45 de alrededor de 1% a alrededor de 20% de al menos un agente de acoplamiento silánico, basado en el peso total de la composición, y

de alrededor de 1% a alrededor de 20%, basado en el peso total de la composición, de al menos un depurador de oxígeno.

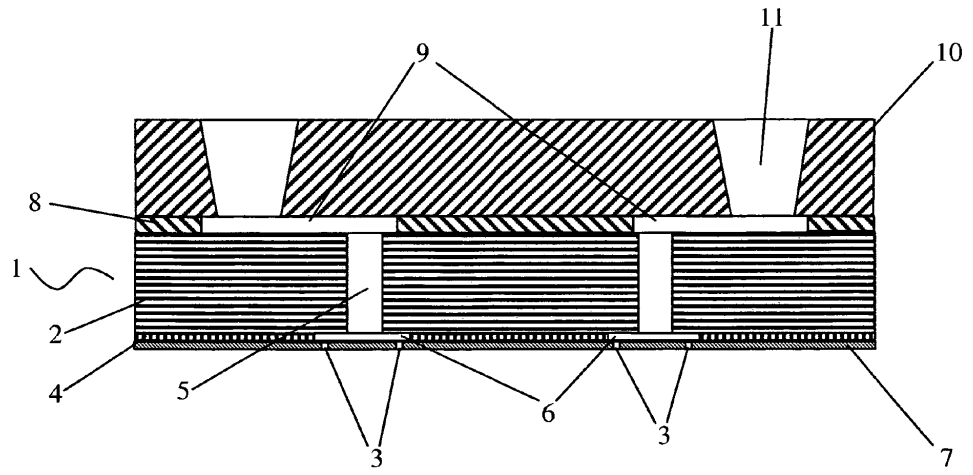


Fig. 1

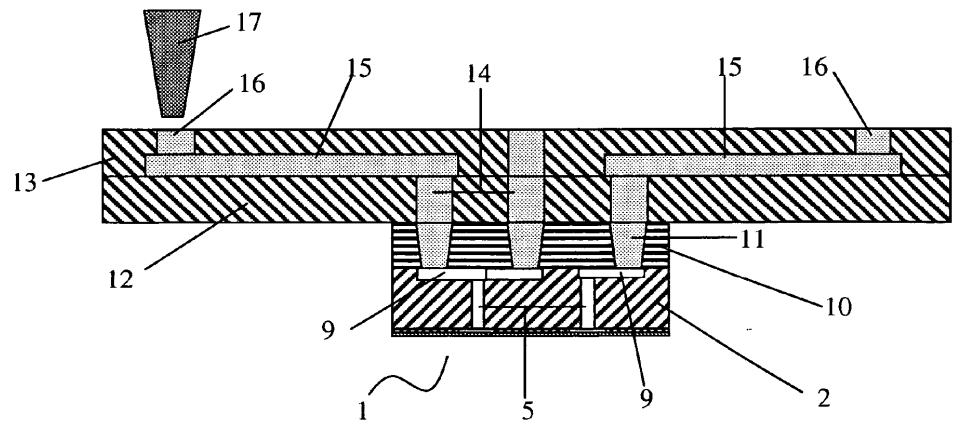


Fig. 2

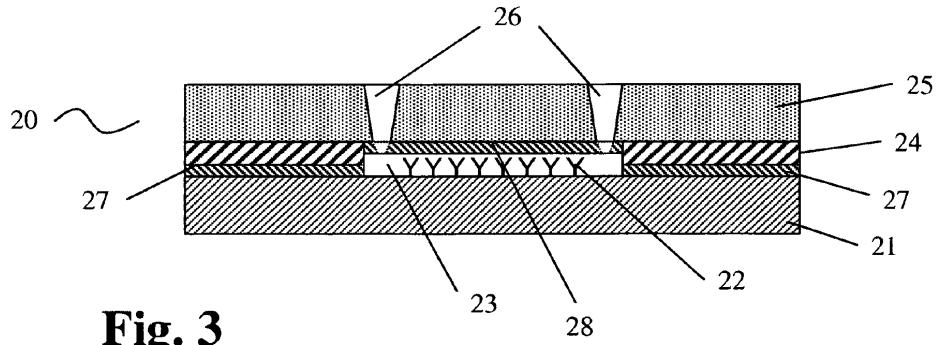


Fig. 3

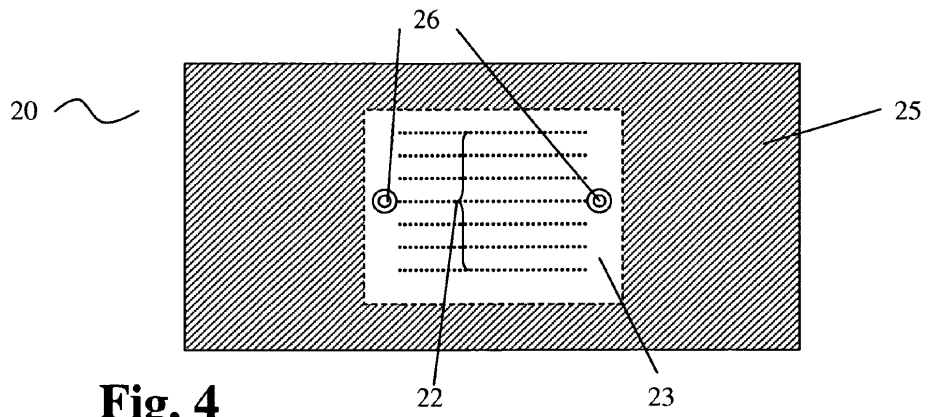


Fig. 4