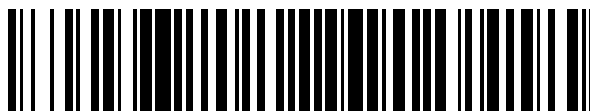


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 231**

51 Int. Cl.:

A61B 5/145 (2006.01)

A61B 5/1455 (2006.01)

A61B 5/1459 (2006.01)

A61B 5/151 (2006.01)

A61M 5/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2012 E 12710081 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 2688473**

54 Título: **Medio auxiliar analítico con recubrimiento hidrófilo que contiene nanopartículas con estructura de dióxido de silicio**

30 Prioridad:

22.03.2011 EP 11159172

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

25.03.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GREIWE, PETER y
BABIC, BRANISLAV

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 532 231 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

Medio auxiliar analítico con recubrimiento hidrófilo que contiene nanopartículas con estructura de dióxido de silicio

5 Ámbito de la presente invención

La presente invención se refiere a un medio auxiliar analítico que comprende una superficie al menos parcialmente
 10 revestida con un recubrimiento hidrófilo, el cual contiene nanopartículas con estructura de dióxido de silicio cuyo tamaño medio de partícula determinado según la norma DIN ISO 22412:2008 (dispersión dinámica de luz) está comprendido entre 1 y 500 nm. Además la presente invención se refiere a un método para elaborar un medio auxiliar analítico que comprende una superficie al menos parcialmente revestida con un recubrimiento hidrófilo, el cual
 15 contiene nanopartículas con estructura de dióxido de silicio cuyo tamaño medio de partícula determinado según la norma DIN ISO 22412:2008 (dispersión dinámica de luz) está comprendido entre 1 y 500 nm. Asimismo la presente invención se refiere a un medio auxiliar analítico que puede elaborarse mediante este método y a un dispositivo de toma de muestras que lleva dicho medio auxiliar analítico revestido al menos parcialmente.

Estado técnico

En el estado técnico se describen numerosos medios auxiliares analíticos, sobre todo para la determinación analítica
 20 rápida y cuantitativa de componentes de muestras líquidas, por ejemplo en forma de tiras de ensayo o materiales de ensayo en forma de cinta o bien en sistemas integrados donde el elemento de ensayo forma parte de un dispositivo de toma de muestras. Para simplificar la producción y reducir costes y por razones de estabilidad de las piezas, los elementos de ensayo corrientes suelen fabricarse de plástico o metal y en la mayoría de los casos presentan una superficie relativamente hidrófoba que no es apropiada para una humectación rápida y uniforme del medio auxiliar analítico con las muestras líquidas, predominantemente acuosas.

Así, por ejemplo, de la patente WO 2007/045412 se conocen dispositivos de toma de muestras para la extracción de
 30 líquidos corporales, que llevan una pieza acicular y un elemento de ensayo con el que al menos puede determinarse cualitativa o cuantitativamente un analito en el líquido corporal. La muestra del líquido corporal es transportada a lo largo de la pieza acicular hacia el elemento de ensayo. Como en general el lugar de la piel donde pincha la pieza acicular está distanciado del elemento de ensayo, la muestra del líquido corporal debe atravesar por regla general algunos milímetros a lo largo de los capilares para llegar al elemento de ensayo. Normalmente se emplean piezas aciculares de acero que tienen una superficie bastante hidrófoba y por tanto son poco adecuadas para el transporte del líquido corporal acuoso

35 Para aumentar la velocidad de flujo del líquido corporal a lo largo de la pieza acicular, la patente EP 2 025 287 A1 describe la modificación de la superficie de la pieza acicular con un recubrimiento hidrófilo. Como recubrimientos hidrófilos se mencionan especialmente tensioactivos no iónicos como polisorbato.

40 De modo análogo la patente EP 2 014 727 A1 describe recubrimientos de óxidos metálicos hidrofílicos, como por ejemplo AlOOH , TiO_x , SiO_2 o similares, los cuales se aplican y fijan, por ejemplo, en forma de partículas discretas en suspensiones. También se conoce del estado técnico el empleo de compuestos orgánicos poliméricos, como por ejemplo PVP-PEG, de poliácidos orgánicos hidrosolubles o sus sales, como por ejemplo PAA o sales de heparina, en calidad de recubrimiento hidrófilo.

45 Para formar una superficie hidrófila sobre la pieza acicular también es posible una hidrofílicación por medios físico-químicos, como por ejemplo el ataque corrosivo de una superficie de acero o un tratamiento de plasma o corona, a fin de crear superficies metálicas activas. Estos efectos suelen ser temporales y por lo tanto solo son en general medidas auxiliares para preparar la superficie de la pieza acicular de cara a un posterior recubrimiento.

50 Para mejorar el transporte del líquido corporal a lo largo de la pieza acicular se puede prever adicionalmente una estructura superficial con actividad capilar que, de forma especialmente ventajosa para la velocidad de transporte del líquido corporal a lo largo de la pieza acicular, puede consistir en un recubrimiento hidrófilo.

55 En la patente EP 1 887 355 A1 se describe una pieza acicular en forma de sistema microfluídico para el transporte capilar de un líquido, así como un método para aplicar un recubrimiento superficial hidrófilo sobre una pieza acicular de este tipo. Como materiales de recubrimiento superficial se usa poli(ácido acrílico), poliacrilato, sulfato de dextrano y/o sulfato de condroitina. Se prefiere especialmente una estructura superficial configurada como microcanal en la pieza acicular, provista de un recubrimiento superficial hidrófilo de tal tipo, para garantizar un transporte rápido y
 60 seguro del líquido corporal a lo largo de la pieza acicular.

Sin embargo los materiales de recubrimiento descritos en el estado técnico tienen frecuentemente una estabilidad
 65 insuficiente, sobre todo a largo plazo. Como causas de estabilidad insuficiente cabe mencionar por ejemplo la poca adherencia del recubrimiento a la superficie del sustrato, con la posible consecuencia de que se desprenda durante el proceso de recubrimiento o durante el almacenamiento o el uso del sustrato, por ejemplo al pinchar en la piel con una pieza acicular recubierta de este modo. El recubrimiento hidrófilo también puede ser inestable durante un mayor

tiempo de almacenamiento a la temperatura ambiente o frente a oscilaciones de temperatura. Además algunos compuestos muestran poca estabilidad cuando se someten a condiciones de esterilización y/o cuando hay emisión de gases de un envoltorio.

En particular la inestabilidad frente a materiales de envasado tiene a menudo como consecuencia, por ejemplo, que la hidrofilia de los sustratos con recubrimiento superficial envasados en materiales plásticos disminuya en gran medida durante el almacenamiento y ya no pueda garantizarse una hidrofilia suficiente de los sustratos después del almacenamiento. Esta pérdida de hidrofilia puede explicarse, por ejemplo, por la adsorción de componentes volátiles de los materiales de envasado, que en general son apolares.

Para contrarrestar esa pérdida de hidrofilia la patente WO 2008/015227 describe el uso de embalajes específicos que llevan una protección suelta para el recubrimiento hidrófilo y/o adsorbentes incluidos en el envase, con el fin de impedir la adsorción de dichos componentes volátiles al recubrimiento hidrófilo. No obstante los envases propuestos en la patente WO 2008/015227 son complicados, costosos y en particular inapropiados para un aparato medidor de funcionamiento automático que también debe desembalar de forma segura los sustratos de los envases.

En la patente US 20070179373 A1 se revelan dispositivos y métodos de extracción de una muestra líquida. Entre otras cosas se revela un aparato de extracción integrado que lleva un detector de analitos y un medio gradiente para impulsar el transporte de una muestra líquida desde un punto de contacto hacia un punto de detección. El aparato de extracción integrado presenta una estructura estratificada en varias capas. Entre ellas se prevé una primera capa y otra segunda configurada como capa superficial. Mediante un recubrimiento en polvo de nanopartículas de sílice pirogénica se genera una superficie hidrófila.

Por tanto hay necesidad de medios auxiliares analíticos con recubrimientos hidrófilos que tengan una estabilidad suficiente, incluso en presencia de componentes volátiles, en general apolares, de los materiales de embalaje.

Objetivo de la presente invención

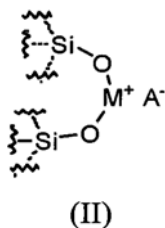
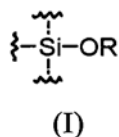
Por consiguiente la presente invención tiene por objeto proporcionar un medio auxiliar analítico provisto de un recubrimiento hidrófilo que posea características humectantes ventajosas y una gran estabilidad.

Revelación de la presente invención

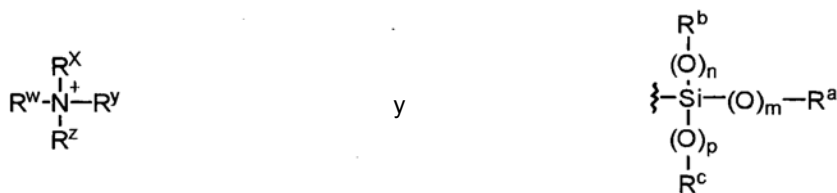
La presente invención resuelve este objetivo según el contenido de las reivindicaciones independientes. Las formas de ejecución ventajosas son objeto de las reivindicaciones dependientes.

Se encontró sorprendentemente que al usar nanopartículas con estructura de dióxido de silicio y un tamaño medio de partícula en el intervalo de 1 hasta 500 nm, - medido según la norma DIN ISO 22412:2008 (dispersión dinámica de luz) - para recubrir medios auxiliares analíticos se obtienen medios de este tipo con propiedades especialmente ventajosas. Los medios auxiliares analíticos recubiertos de este modo se distinguen ventajosamente por su hidrofilia y humectabilidad. Además el recubrimiento tiene una gran estabilidad.

Por lo tanto la presente invención también se refiere a un medio auxiliar analítico que comprende una superficie provista, al menos en parte, de un recubrimiento hidrófilo que lleva nanopartículas con estructura de dióxido de silicio y un tamaño medio de partícula en el intervalo de 1 hasta 500 nm, medido según la norma DIN ISO 22412:2008 (dispersión dinámica de luz), de tal manera que las nanopartículas tienen grupos de estructura (I) y/o (II)



donde, en cada grupo de la estructura (I) R está escogido independientemente del grupo formado por H, un ion que contiene un metal,

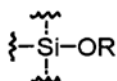


y donde R^w , R^x , R^y y R^z están escogidos independientemente entre H y alquilo,
y donde R^a , R^b y R^c , independientemente entre sí, son radicales opcionalmente sustituidos elegidos del grupo
formado por H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloheteroarilo, alqueno y alcoxialquilo,
y donde n, m y p, independientemente entre sí, son 0 o 1,
y donde M^+ es un ion metálico y A^- un anión fisiológicamente compatible.

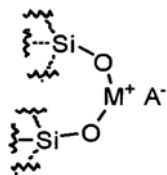
A diferencia, por ejemplo, de la patente US 20070179373 A1 arriba citada, que solo revela un recubrimiento hidrófilo
superficial con nanopartículas de sílice pirogénica, las nanopartículas previstas en la presente invención llevan pues
los grupos de la estructura (I) y/o (II).

La presente invención también se refiere a un método para preparar un medio auxiliar analítico que comprende una
superficie con un recubrimiento hidrófilo, al menos parcial. El método consiste en:

- (a) preparación del medio auxiliar analítico,
- (b) recubrimiento del medio auxiliar analítico, poniéndolo en contacto con una mezcla G formada por al menos un
agente dispersante y nanopartículas con estructura de dióxido de silicio que tienen un tamaño medio de partícula
en el intervalo de 1 hasta 500 nm, medido según la norma DIN ISO 22412:2008, de modo que las nanopartículas
comprenden grupos de estructura (I) y/o (II)

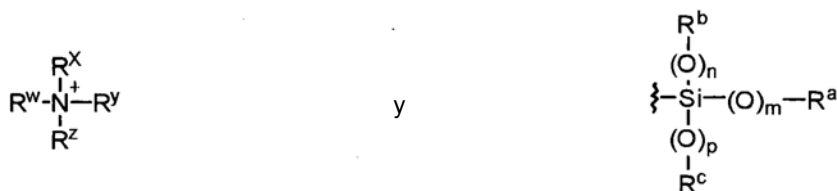


(I)



(II)

donde, en cada grupo de la estructura (I) R está escogido independientemente del grupo formado por H, un ion
que contiene un metal,



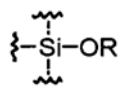
y donde R^w , R^x , R^y y R^z están escogidos independientemente entre H y alquilo,
y donde R^a , R^b y R^c , independientemente entre sí, son radicales opcionalmente sustituidos elegidos del grupo
formado por H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloheteroarilo, alqueno y alcoxialquilo,
y donde n, m y p, independientemente entre sí, son 0 o 1,
y donde M^+ es un ion metálico y A^- un anión fisiológicamente compatible;

(c) secado del medio auxiliar analítico obtenido según (b) y

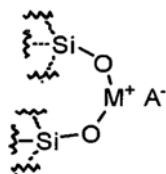
(d) esterilización opcional del medio auxiliar analítico obtenido según (c),

de manera que en (b) la puesta en contacto se realiza preferentemente mediante recubrimiento por inmersión y/o
por pulverización y/o por contacto, y el medio auxiliar analítico y/o la superficie del mismo consta preferentemente, al
menos en parte, de un metal y/o de una aleación metálica y/o de un óxido metálico y/o de un óxido metálico mixto
y/o de un óxido mixto metálico.

Según otra forma de ejecución la presente invención también se refiere al uso de nanopartículas con estructura de dióxido de silicio y un tamaño medio de partícula en el intervalo de 1 hasta 500 nm, medido según la norma DIN ISO 22412:2008 (dispersión dinámica de luz), como recubrimiento hidrófilo para una superficie de un medio auxiliar analítico, preferiblemente como recubrimiento hidrófilo para una pieza acicular de un dispositivo de toma de muestra para la extracción de un líquido corporal, de modo que las nanopartículas tienen grupos de estructura (I) y/o (II)

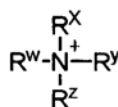


(I)

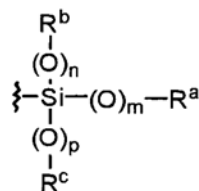


(II)

donde, en cada grupo de la estructura (I) R está escogido independientemente del grupo formado por H, un ion que contiene un metal,



y



y donde R^w , R^x , R^y y R^z están seleccionados de manera independiente entre H y alquilo, y donde R^a , R^b y R^c , independientemente entre sí, son radicales opcionalmente sustituidos elegidos del grupo formado por H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloheteroarilo, alqueno y alcoxialquilo, y donde n, m y p, independientemente entre sí, son 0 o 1, y donde M^+ es un ion metálico y A^- un anión fisiológicamente compatible.

Nanopartículas

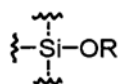
Como se ha indicado anteriormente el recubrimiento comprende nanopartículas con estructura de dióxido de silicio y un tamaño medio de partícula en el intervalo de 1 hasta 500 nm, medido según la norma DIN ISO 22412:2008 (dispersión dinámica de luz).

Estas nanopartículas tienen preferiblemente un tamaño comprendido en el intervalo de 1 hasta 100 nm, con mayor preferencia de 1 hasta 50 nm, con mayor preferencia de 3 hasta 25 nm y sobre todo de 5 hasta 15 nm.

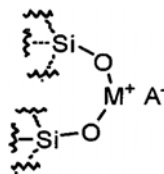
Las nanopartículas tienen preferiblemente una superficie BET comprendida en el intervalo de 100 hasta 700 m^2/g .

El recubrimiento tiene preferiblemente un espesor medio de capa, en lo sucesivo también designado como espesor medio o promedio, de 500 nm como máximo, por ejemplo de 300 nm como máximo. El espesor de capa se puede medir por los métodos usuales, por ejemplo mediante un procedimiento destructivo o no destructivo. El espesor de capa se puede medir especialmente mediante un elipsómetro y/o mediante un microscopio de fuerza atómica y/o mediante el llamado Alpha-Stepper, es decir un aparato que palpa la superficie de la capa con una aguja y registra el desplazamiento y/o la posición de la aguja. También cabe pensar en otros métodos. Asimismo, como alternativa o adicionalmente, el espesor medio de capa se puede determinar por cálculo y/o semiempíricamente. Por ejemplo, el espesor medio de capa se puede determinar a partir de una densidad conocida del recubrimiento y de un gramaje. Así, por ejemplo, se obtienen por cálculo espesores medios comprendidos en el intervalo de 30 nm hasta 300 nm, en particular de 50 nm hasta 150 nm. Las oscilaciones se pueden despreciar, por ejemplo las existentes en uno o varios canales y/o capilares y/o las debidas a efectos de contorno.

Por lo que respecta a la estructura de las nanopartículas, tal como se ha indicado arriba, se trata de nanopartículas con estructura de dióxido de silicio que comprenden grupos de estructura (I) y/o (II)



(I)



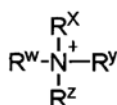
(II)

- 5 De forma preferente al menos una parte de la superficie de las nanopartículas está modificada con grupos de la estructura (I) o con grupos de la estructura (II).

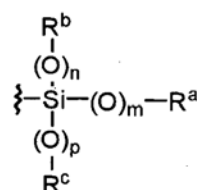
Según una forma de ejecución preferida la presente invención se refiere por tanto a un medio auxiliar analítico como el arriba descrito, que comprende al menos una superficie provista, al menos en parte, de un recubrimiento hidrófilo, el cual contiene nanopartículas con estructura de dióxido de silicio que comprenden la estructura (I). La presente invención se refiere igualmente a un método para preparar un medio auxiliar analítico y a un medio auxiliar analítico elaborable mediante este método, que consiste en recubrir el medio auxiliar analítico en la etapa (b) con una mezcla G constituida por al menos un agente dispersante y nanopartículas con estructura de dióxido de silicio, tal como se ha descrito anteriormente, las cuales poseen grupos de la estructura (I).

Grupos de estructura (I)

Como se ha indicado arriba el radical R está seleccionado del grupo formado por H, un ion que contiene un metal,

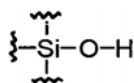


y

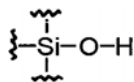


donde R^w, R^x, R^y y R^z están seleccionados de manera independiente entre H y alquilo, y donde R^a, R^b y R^c, independientemente entre sí, son radicales opcionalmente sustituidos elegidos del grupo formado por H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloheteroarilo, alquenoilo y alcoxialquilo, y donde n, m y p, independientemente entre sí, son 0 o 1.

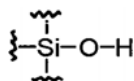
Cuando R es H, las partículas de dióxido de silicio comprenden por tanto preferiblemente grupos de estructura



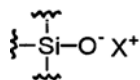
Por consiguiente la presente invención también se refiere a un medio auxiliar analítico como el arriba descrito, el cual comprende una superficie provista, al menos en parte, de un recubrimiento hidrófilo que lleva nanopartículas con estructura de dióxido de silicio que poseen grupos de la estructura



La presente invención se refiere además a un método para preparar un medio auxiliar analítico y a un medio auxiliar analítico elaborable mediante este método, recubriéndolo en la etapa (b) con una mezcla G constituida por al menos un agente dispersante y nanopartículas con estructura de dióxido de silicio, tal como se ha descrito arriba, que poseen grupos de la estructura



Según una forma alternativa de la presente invención R es un ion que contiene un metal. Por tanto en este caso las partículas de dióxido de silicio contienen preferentemente grupos con la estructura

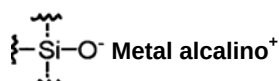


Según una forma de ejecución preferida X^+ es un ion que contiene un metal alcalinotérreo, como Mg^{2+} o Ca^{2+} , o un ion que contiene un metal alcalino o aluminio.

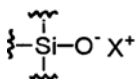
Cuando R es un ion de metal alcalino la nanopartícula tiene preferiblemente la estructura



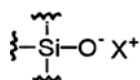
o la estructura:



El metal alcalino se elige preferiblemente del grupo constituido por Li^+ , Na^+ , K^+ y mezclas de los mismos. En este contexto la expresión "mezclas de los mismos" significa que en cada grupo de estructura



X^+ , independientemente de cualquier X^+ incluido en cualquier otro grupo de estructura



contenido en la nanopartícula de dióxido de silicio, está escogido del grupo constituido por Li^+ , Na^+ , K^+ y por tanto las nanopartículas pueden llevar respectivamente diferentes contraiones de metal alcalino. Con especial preferencia X^+ es sobre todo Na^+ .

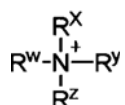
Por consiguiente la presente invención también se refiere a un medio auxiliar analítico como el arriba descrito, el cual comprende una superficie provista, al menos en parte, de un recubrimiento hidrófilo que lleva nanopartículas con estructura de dióxido de silicio, incluyendo grupos de estructura



La presente invención se refiere igualmente a un método para preparar un medio auxiliar analítico y a un medio auxiliar analítico elaborable mediante este método, recubriéndolo en la etapa (b) con una mezcla G constituida por al menos un agente dispersante y nanopartículas con estructura de dióxido de silicio, tal como se ha descrito arriba, que poseen grupos de la estructura



Según una forma de ejecución R es un catión de la siguiente estructura

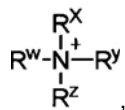


donde R^w , R^x , R^y y R^z están seleccionados de manera independiente entre H y alquilo.

Tal como se emplea en el marco de la presente invención el término "alquilo" se refiere a radicales alquilo lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos.

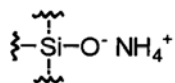
Si R^w y/o R^x y/o R^y y/o R^z es un radical alquilo, éste está elegido preferiblemente del grupo constituido por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y terc-butilo

Si R es

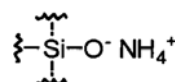


R^w , R^x , R^y y R^z se eligen con preferencia, independientemente entre sí, entre metilo y etilo. R^w , R^x , R^y y R^z son sobre todo H.

Por tanto la presente invención también se refiere a un medio auxiliar analítico como el arriba descrito, que tiene una superficie provista, al menos en parte, de un recubrimiento hidrófilo que contiene nanopartículas con estructura de dióxido de silicio, incluyendo grupos de estructura

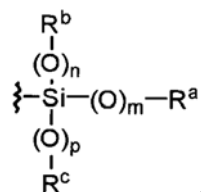


La presente invención se refiere igualmente a un método para preparar un medio auxiliar analítico y a un medio auxiliar analítico elaborable mediante este método, recubriéndolo en la etapa (b) con una mezcla G constituida por al menos un agente dispersante y nanopartículas con estructura de dióxido de silicio, tal como se ha descrito arriba, que poseen grupos de la estructura



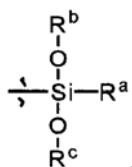
Este tipo de nanopartículas se puede adquirir, por ejemplo, con las marcas Ludox[®] AS-30 (Grace, Aldrich) o Levasil[®] 200N/30%. (EKA)

Según una forma de ejecución especialmente preferida de la presente invención R es



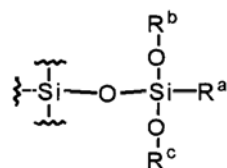
donde R^a , R^b y R^c , independientemente entre sí, son radicales opcionalmente sustituidos elegidos del grupo formado por H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloheteroarilo, alqueno y alcoxialquilo, y donde n, m y p son 0 o 1 independientemente entre sí.

Según una forma de ejecución preferida de la presente invención R es

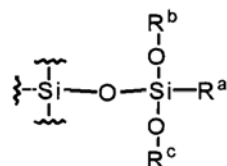


donde p y n son 1 y m es 0.

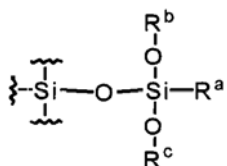
Por tanto la presente invención también se refiere a un medio auxiliar analítico como el arriba descrito, que tiene una superficie provista, al menos en parte, de un recubrimiento hidrófilo que contiene nanopartículas con estructura de dióxido de silicio, incluyendo grupos de silicio modificados con silano de estructura



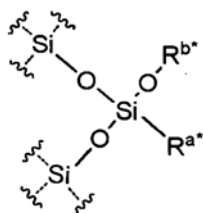
La presente invención se refiere igualmente a un método para preparar un medio auxiliar analítico y a un medio auxiliar analítico elaborable mediante este método, recubriéndolo en la etapa (b) con una mezcla G constituida por al menos un agente dispersante y nanopartículas con estructura de dióxido de silicio, tal como se ha descrito arriba, que poseen grupos de silicio modificados con silano de la estructura



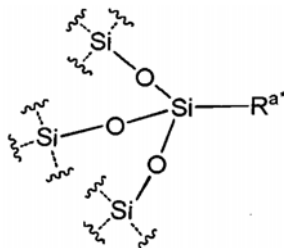
Si las nanopartículas de silicio contienen grupos de silicio modificados con silano de la estructura



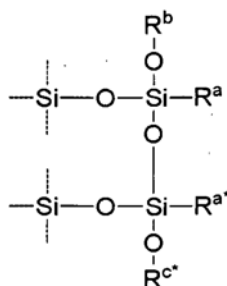
las nanopartículas de silicio también pueden llevar otras modificaciones con grupos silano, por ejemplo grupos de estructura



y/o grupos de estructura



y/o grupos de estructura



y/o modificaciones similares con grupos silano ramificados,

en los cuales R^{a*} , R^{b*} y R^{c*} , independientemente entre sí, son radicales opcionalmente sustituidos, elegidos del grupo formado por H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloheteroarilo, alquenilo y alcoialquilo.

Tal como se usa en el marco de la presente invención, el término “radical alquilo sustituido” se refiere a radicales alquilo en los cuales al menos un H está reemplazado por un sustituyente adecuado. Un radical alquilo sustituido puede llevar al menos uno, por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 sustituyentes, y en caso de haber más de uno los sustituyentes existentes pueden ser iguales o distintos entre sí. Por lo que respecta al tipo de sustituyentes no hay en principio ninguna limitación, suponiendo que para el uso de las nanopartículas se pueda proporcionar un recubrimiento con suficiente hidrofilia y estabilidad. Los sustituyentes pueden estar seleccionados del grupo formado por epoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxi-carboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquil-aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxi, fosfato, fosfonato, fosfinato, éster fosfórico, amino, acilamino, alquil-carbonilamino, arilcarbonilamino, carbamatos, carbamidas, amidinas, nitro, imino, SH, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfato, alquilsulfino, sulfonato, sulfamilo, sulfonamido, trifluorometilo, ciano, azido, aldehído, grupo ceto, ciclo-alquilo como p.ej. ciclopentilo o ciclohexilo, heterocicloalquilo como p.ej. morfolino, piperazinilo o piperidinilo, y glicosilo. Los sustituyentes especialmente preferidos son grupos hidroxilo, grupos glicosilo y grupos éster fosfórico.

En el marco de la presente invención el término “cicloalquilo” se refiere a radicales alquilo cíclicos opcionalmente sustituidos, que pueden ser grupos mono o policíclicos. Como ejemplo preferido de radical cicloalquilo cabe citar el ciclohexilo opcionalmente sustituido.

Tal como se usa en el marco de la presente invención, el término “cicloheteroalquilo” se refiere a radicales alquilo cíclicos opcionalmente sustituidos que llevan al menos un heteroátomo como O, N o S en el anillo y pueden ser grupos mono o policíclicos.

Tal como se emplean en el marco de la presente invención, los términos “radical cicloalquilo o cicloheteroalquilo sustituido” se refieren a radicales cicloalquilo o cicloheteroalquilo en los cuales al menos un H está reemplazado por un sustituyente adecuado. Un radical cicloalquilo o alquilo sustituido puede llevar al menos uno, por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 sustituyentes, y en caso de haber más de uno los sustituyentes existentes pueden ser iguales o distintos entre sí. Por lo que respecta al tipo de sustituyentes se remite a los ejemplos citados para los radicales alquilo sustituidos.

Tal como se emplea en el marco de la presente invención, el término “arilo” se refiere a los anillos aromáticos de 5 y 6 miembros, opcionalmente sustituidos, y también a grupos aromáticos policíclicos (grupos arilo) sustituidos o no sustituidos, por ejemplo grupos arilo tricíclicos o bicíclicos. Como ejemplos cabe mencionar grupos fenilo o naftilo opcionalmente sustituidos. Los grupos policíclicos aromáticos también pueden contener anillos no aromáticos.

Tal como se emplea en el marco de la presente invención, el término “heteroarilo” se refiere a los anillos aromáticos de 5 y 6 miembros opcionalmente sustituidos y también a grupos aromáticos policíclicos sustituidos o no sustituidos, por ejemplo grupos arilo tricíclicos o bicíclicos, que contienen uno o más, por ejemplo 1 hasta 4, es decir 1, 2, 3 o 4, heteroátomos en el sistema cíclico. Cuando hay más de un heteroátomo en el sistema cíclico, los dos heteroátomos existentes como mínimo pueden ser iguales o distintos. Como ejemplos cabe mencionar los siguientes radicales heteroarilo: benzodioxolilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzo-imidazolilo, benzotiofenilo, metilendioxifenililo, naftiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, benzofuranilo, deazapurinilo o indolizinilo.

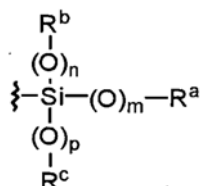
Tal como se usa en el marco de la presente invención, el término “radical arilo o heteroarilo sustituido” se refiere a radicales arilo o heteroarilo en los cuales al menos un H está reemplazado por un sustituyente adecuado. Un radical arilo o heteroarilo sustituido puede llevar al menos uno, por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 sustituyentes, y en caso de haber más de uno los sustituyentes existentes pueden ser iguales o distintos entre sí. En cuanto al tipo de sustituyentes no hay en principio ninguna limitación, suponiendo que el compuesto M tenga una suficiente hidrofilia y/o con el compuesto M se pueda preparar un recubrimiento suficientemente estable. Los sustituyentes pueden estar seleccionados, por ejemplo, del grupo constituido por arilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxi-carboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxi-carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxi, fosfato, fosfonato, fosfinato, ésteres fosfóricos, amino, acilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamatos, carbamidas, amidinas, nitro, imino, SH, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfato, alquilsulfino, sulfonato, sulfamilo, sulfonamido, trifluorometilo, ciano, azido, cicloalquilo como p.ej. ciclopentilo o ciclohexilo, heterocicloalquilo como p.ej. morfolino, piperazinilo o piperidinilo, radicales azúcar y heteroarilo.

El término “alcoialquilo” se refiere a radicales alquilo que incluyen uno o más grupos -O- en la cadena alquílica. El término comprende grupos con estructura alquilo-O-alquilo y análogas, cuyos respectivos radicales alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, tal como se ha descrito arriba.

El término alquénilo se refiere a radicales alquilo que contienen al menos un doble enlace C-C. En cuanto al tipo de los posibles sustituyentes se remite a las anteriores explicaciones.

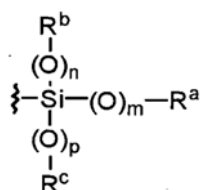
Según una forma de ejecución preferida de la presente invención R^a , R^b y R^c , independientemente entre sí, están seleccionados del grupo constituido por H, radicales alquilo opcionalmente sustituidos y radicales alcoxialquilo opcionalmente sustituidos.

Por lo tanto la presente invención también se refiere a un medio auxiliar analítico, como el arriba descrito, el cual comprende una superficie provista, al menos en parte, de un recubrimiento hidrófilo que incluye nanopartículas con estructura de dióxido de silicio que comprenden grupos de estructura (I) donde R es



y donde R^a , R^b y R^c , independientemente entre sí, están escogidos del grupo formado por H, radicales alquilo opcionalmente sustituidos y radicales alcoxialquilo opcionalmente sustituidos.

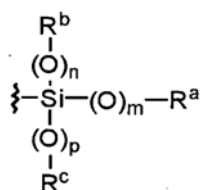
La presente invención también se refiere a un método para preparar un medio auxiliar analítico y a un medio auxiliar analítico elaborable mediante este método, recubriéndolo en la etapa (b) con una mezcla G constituida por al menos un agente dispersante y nanopartículas con estructura de dióxido de silicio, tal como se ha descrito arriba, las cuales comprenden grupos de estructura (I) en que R es



y donde R^a , R^b y R^c , independientemente entre sí, están escogidos del grupo formado por H, radicales alquilo opcionalmente sustituidos y radicales alcoxialquilo opcionalmente sustituidos.

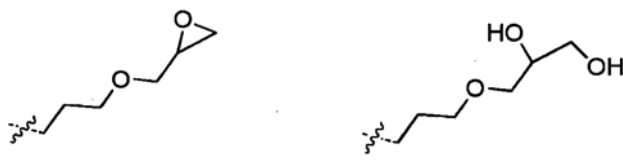
Como ejemplos de los radicales R^a , R^b y R^c cabe citar los siguientes grupos preferidos:

Ejemplos de grupos con la estructura



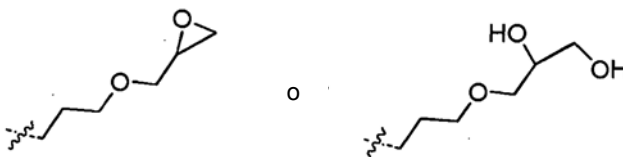
Son nanopartículas de dióxido de silicio modificadas aquellas que por ejemplo están modificadas con los siguientes silanos: octiltrietoxisilano, metiltrietoxisilano, metiltriisopropoxisilano, isocianatosilano, beta-(3,4-epoxiclohexil)-etil-trietoxisilano; epoxi-silanos o silanos que poseen un grupo glicidoxi y/o glicidoxipropilo, como gamma-glicidoxipropiltrimetoxisilano, gamma-glicidoxipropiltriethoxisilano, gammaglicidoxipropilmetildietoxisilano, 3-glicidoxipropil-hexiltrimetoxisilano, beta-(3,4-epoxiclohexil)-etiltriethoxisilano, silanos que contienen un grupo vinilo, como viniltriethoxisilano, anhídrido-silanos, también silanos que llevan una unidad de anhídrido orgánico cíclico, como p.ej. anhídrido succínico o anhídrido maleico, y sus productos hidrolíticos, y/o aminosilanos como 3-aminopropiltri(m)etoxisilano y di-triaminosilanos.

Con especial preferencia R^a , R^b y R^c , independientemente entre sí, están escogidos del grupo formado por H, alquilo y grupos de las siguientes fórmulas:

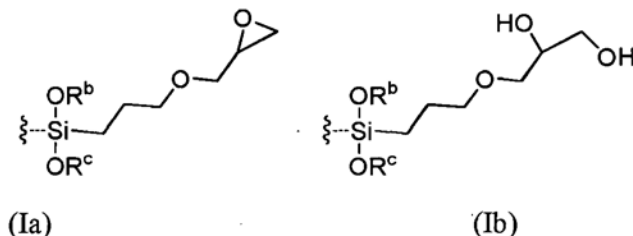


donde el grupo alquilo es con mayor preferencia metilo o etilo, sobre todo etilo.

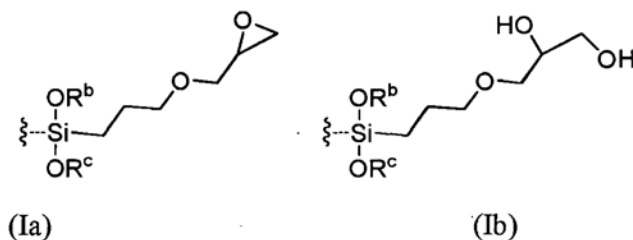
- 5 Sobre todo se prefiere que p y n sean 1 y m = 0, y R^b y R^c metilo o etilo, preferiblemente etilo, y que R^c sea también preferentemente



- 10 Por tanto la presente invención también se refiere a un medio auxiliar analítico como el arriba descrito, el cual comprende una superficie provista, al menos en parte, de un recubrimiento hidrófilo que incluye nanopartículas con estructura de dióxido de silicio en las cuales el grupo de la fórmula (I) tiene una estructura de fórmula (Ia) o (Ib):



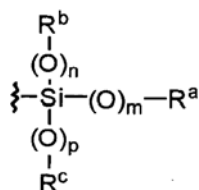
- 15 La presente invención también se refiere a un método para preparar un medio auxiliar analítico y a un medio auxiliar analítico elaborable mediante este método, recubriéndolo en la etapa (b) con una mezcla G constituida por al menos un agente dispersante y nanopartículas con estructura de dióxido de silicio, tal como se ha descrito arriba, en las cuales el grupo de la fórmula (I) tiene una estructura de fórmula (Ia) o (Ib):



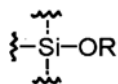
y donde R^b y R^c, independientemente entre sí, están escogidos del grupo formado por H y alquilo, preferiblemente H, metilo y etilo.

25 Estas nanopartículas se pueden adquirir, por ejemplo, con las marcas comerciales Bindzil[®] CC30 o CC301 y CC40 o CC401 (eka Akzo Nobel).

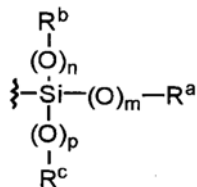
Si las nanopartículas contienen grupos de la fórmula (I) donde R es



entonces preferiblemente un 10 hasta un 50% de todos los grupos R

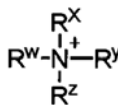


existentes en los grupos de las nanopartículas de silicio tienen la estructura de la fórmula



5

El 50 hasta 90% restante de grupos R contenidos en la nanopartícula son H y/o un ion que contiene metal y/o

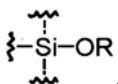


10

según el contraión con el cual está estabilizada la nanopartícula. Como se ha indicado arriba los grupos R restantes son preferiblemente H y/o Na^+ .

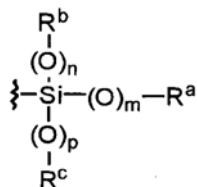
15

Por lo tanto la presente invención también se refiere a un medio auxiliar analítico como el arriba descrito, el cual comprende una superficie provista, al menos en parte, de un recubrimiento hidrófilo que incluye nanopartículas con estructura de dióxido de silicio que incluyen grupos con la estructura



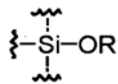
20

de modo que un 5 hasta un 50% de todo los grupos R poseen una estructura de fórmula



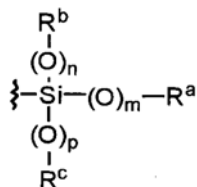
25

La presente invención también se refiere a un método para preparar un medio auxiliar analítico y a un medio auxiliar analítico elaborable mediante este método, recubriéndolo en la etapa (b) con una mezcla G constituida por al menos un agente dispersante y nanopartículas con estructura de dióxido de silicio, tal como se ha descrito arriba, las cuales llevan grupos con la estructura



30

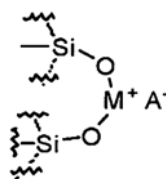
y donde preferiblemente un 5 hasta un 50% de todos los grupos R tiene una estructura de fórmula



35

Grupos de estructura (II)

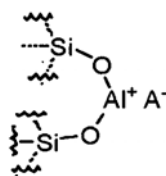
Según otra forma de ejecución de la presente invención, las nanopartículas de dióxido de silicio poseen adicional o alternativamente a los grupos de la fórmula (I) grupos de la fórmula (II)



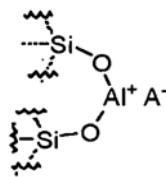
Las nanopartículas poseen en particular grupos de la fórmula (I) o grupos de la fórmula (II), es decir, cuando las nanopartículas poseen grupos de la fórmula (I) no contienen preferiblemente grupos de la fórmula (II) y viceversa.

M es un metal, preferentemente trivalente, sobre todo aluminio. Por lo tanto M es con especial preferencia aluminio y $M^+ = Al^+$.

Por lo tanto la presente invención también se refiere a un medio auxiliar analítico como el arriba descrito, el cual comprende una superficie provista, al menos en parte, de un recubrimiento hidrófilo que incluye nanopartículas con estructura de dióxido de silicio que incluyen grupos con la estructura (IIa)

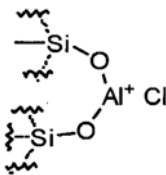


La presente invención también se refiere a un método para preparar un medio auxiliar analítico y a un medio auxiliar analítico elaborable mediante este método, recubriéndolo en la etapa (b) con una mezcla G constituida por al menos un agente dispersante y nanopartículas con estructura de dióxido de silicio, tal como se ha descrito arriba, las cuales llevan grupos con la estructura (IIa)

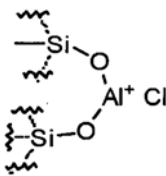


Por lo que respecta a la naturaleza química del anión A⁻ no hay ninguna limitación en este sentido, suponiendo que sea fisiológicamente compatible y no falsee el resultado de la medición al usar el medio auxiliar analítico. Aniones preferidos son, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, fosfato e hidrógeno fosfato. Con especial preferencia A⁻ es cloruro.

Por lo tanto la presente invención también se refiere a un medio auxiliar analítico como el arriba descrito, el cual comprende una superficie provista, al menos en parte, de un recubrimiento hidrófilo que incluye nanopartículas con estructura de dióxido de silicio que incluyen grupos con la estructura (IIa)



La presente invención también se refiere a un método para preparar un medio auxiliar analítico y a un medio auxiliar analítico elaborable mediante este método, recubriéndolo en la etapa (b) con una mezcla G constituida por al menos un agente dispersante y nanopartículas con estructura de dióxido de silicio, tal como se ha descrito arriba, las cuales llevan grupos con la estructura (IIa)



Las nanopartículas que contienen grupos con la estructura (IIa) se obtienen, por ejemplo, tratando nanopartículas con cloruro de aluminio. Estas nanopartículas se pueden adquirir, por ejemplo, con la marca comercial Bindzil® CAT (Akzo Nobel).

5 Estructura de dióxido de silicio

Las nanopartículas poseen estructura de dióxido de silicio, preferiblemente de dióxido de silicio amorfo. Además de Si y O y los grupos R o M⁺ las nanopartículas pueden contener impurezas atómicas. Estos átomos extraños pueden ser por ejemplo Sn, Ti, Zr, Hf, Ge, In, Ga, P, Al o B. En caso de estar presentes los átomos extraños reemplazan uno o más átomos de Si en la estructura de dióxido de silicio.

Según una forma de ejecución de la presente invención las nanopartículas contienen Al como ion extraño.

Por lo tanto la presente invención también se refiere a un medio auxiliar analítico como el arriba descrito, el cual comprende una superficie provista, al menos en parte, de un recubrimiento hidrófilo que incluye nanopartículas con una estructura de dióxido de silicio que incluye al menos un átomo extraño escogido del grupo formado por Sn, Ti, Zr, Hf, Ge, In, Ga, P, Al y B, siendo el átomo extraño preferentemente Al.

La presente invención también se refiere a un método para preparar un medio auxiliar analítico y a un medio auxiliar analítico elaborable mediante este método, recubriéndolo en la etapa (b) con una mezcla G constituida por al menos un agente dispersante y nanopartículas con una estructura de dióxido de silicio, tal como se ha descrito arriba, que incluye al menos un átomo extraño escogido del grupo constituido por Sn, Ti, Zr, Hf, Ge, In, Ga, P, Al y B, siendo el átomo extraño preferentemente Al.

Si la estructura de dióxido de silicio de las nanopartículas incluye al menos aluminio, el contenido de aluminio en las nanopartículas está comprendido preferiblemente en el intervalo del 0,1 al 10% en peso respecto al peso total de la nanopartícula.

Método para preparar el medio auxiliar analítico

El recubrimiento del medio auxiliar analítico mediante su puesta en contacto con la mezcla G en la etapa (b) del método anteriormente descrito se puede efectuar por todos los procedimientos conocidos del especialista. El método preferido es el recubrimiento por inmersión y/o por pulverización y/o por contacto. No obstante, como alternativa o adicionalmente entran en consideración muchos otros métodos. Así, por ejemplo, se puede emplear un proceso elegido entre: recubrimiento por inmersión, recubrimiento por pulverización, por centrifugación ("spin coating"), por impresión, por aplicación a cuchilla o por goteo. En principio también se pueden emplear combinaciones de dichos métodos y/u otros procesos.

Mezcla G

Tal como se ha descrito anteriormente la mezcla G utilizada en la etapa (b) contiene, además de nanopartículas, al menos un agente dispersante. Las nanopartículas están preferiblemente dispersadas o disueltas coloidalmente en el agente dispersante utilizado como mínimo.

El agente dispersante empleado, al menos uno, es agua.

Además la mezcla G puede contener al menos un disolvente, por ejemplo al menos un disolvente orgánico, con preferencia un disolvente orgánico polar, con mayor preferencia un disolvente orgánico polar prótico, sobre todo un alcohol. Según una forma de ejecución preferida el disolvente orgánico utilizado como mínimo es miscible con agua. Con especial preferencia el disolvente orgánico utilizado como mínimo está escogido del grupo formado por metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, metoximetanol, metoxietanol y etilenglicol. Si G contiene al menos un disolvente orgánico, la mezcla lleva como máximo 50% en volumen del disolvente orgánico, con mayor preferencia en una proporción comprendida entre 0,1% en volumen y 30% en volumen, con mayor preferencia entre 1% en volumen y 20% en volumen y sobre todo entre 1,5% en volumen y 5% en volumen respecto al volumen total de la mezcla G.

Por tanto la presente invención también se refiere a un método de preparación como el arriba descrito y a un medio auxiliar analítico elaborable o elaborado mediante este método, en que la mezcla G contiene además, como mínimo, un disolvente en una proporción máxima del 50% en volumen.

El contenido de nanopartículas en la mezcla G está comprendido preferiblemente en el intervalo del 0,01% en peso hasta el 5% en peso, con mayor preferencia en el intervalo del 0,02% en peso hasta el 3% en peso, con mayor preferencia entre 0,05% en peso y 2% en peso respecto al peso total de la mezcla G.

Por tanto la presente invención también se refiere a un método de preparación de un medio auxiliar analítico como el arriba descrito y a un medio auxiliar analítico elaborable o elaborado mediante este método, en el cual el contenido

de nanopartículas en la mezcla G está comprendido preferiblemente en el intervalo del 0,01% en peso hasta el 5% en peso respecto al peso total de la mezcla G.

5 En esencia la mezcla G consta preferiblemente del agente dispersante usado como mínimo y de las nanopartículas con estructura de dióxido de silicio. "En esencia" significa que la mezcla lleva otros componentes, como impurezas, en una proporción máxima del 1% en peso, sobre todo del 0,1% en peso como máximo.

10 Si el recubrimiento en la etapa (b) se realiza por inmersión, tal como se ha descrito arriba, el tiempo de permanencia del medio auxiliar analítico sumergido en la mezcla G es preferiblemente de 5 minutos como máximo, con mayor preferencia de 2 minutos como máximo, con mayor preferencia de 1 minuto como máximo, por ejemplo dentro de un margen de 1 segundo hasta 30 segundos.

15 El método arriba descrito para preparar el medio auxiliar analítico, además de las etapas anteriormente referidas, incluye el secado (c) del medio auxiliar analítico obtenido según (b).

20 En el marco de la presente invención, secado significa la eliminación sustancialmente completa, sobre todo total, del agente dispersante y, dado el caso, de otro disolvente existente sobre el medio auxiliar analítico. El secado puede efectuarse en una estufa a una temperatura prefijada de preferiblemente 20 hasta 150 grados centígrados, con especial preferencia de 20 hasta 120 grados centígrados y sobre todo de 20 hasta 80 grados centígrados. Además o alternativamente el secado puede tener lugar sometiendo el medio auxiliar analítico a una corriente de gas, por ejemplo de aire.

25 A tal fin, alternativa o adicionalmente el secado también se puede efectuar dejando el medio auxiliar analítico, una vez recubierto, expuesto al aire o en una atmósfera inerte a una temperatura comprendida entre 20 y 150 grados centígrados, preferiblemente a una temperatura comprendida entre 20 y 80 grados centígrados, sobre todo a la temperatura ambiente.

30 Según una forma de ejecución de la presente invención la etapa (c) también puede incluir una etapa adicional de lavado. En este caso el medio auxiliar analítico obtenido en la etapa (b) se seca primero del modo arriba descrito y a continuación se lava con un disolvente o mezcla de disolventes, preferiblemente con agua, de modo que el lavado dure preferiblemente 1 minuto como máximo, por ejemplo entre 1 segundo y 30 segundos. Tras esta etapa opcional de lavado el medio auxiliar analítico se seca de nuevo, de modo que en esta segunda etapa de secado se elimina de forma sustancialmente completa, sobre todo total, el disolvente o mezcla de disolventes existente sobre el medio auxiliar analítico que se había utilizado para lavar. Las etapas de secado pueden realizarse del mismo o distinto modo. Preferiblemente no se efectúa ningún lavado en la etapa (c).

35 El medio auxiliar analítico resultante de (c) se esteriliza preferiblemente en otra etapa (d).

40 La esterilización se realiza preferentemente por irradiación con rayos gamma y/o beta. Como posibles alternativas o procedimientos adicionales se puede emplear una esterilización con vapor y/o en autoclave y/o una esterilización química, por ejemplo con óxido de etileno (ETO). En general, por ejemplo, se utiliza al menos un procedimiento de esterilización elegido del grupo formado por: una esterilización por radiación, sobre todo con rayos gamma y/o beta, una esterilización térmica, sobre todo seca, y/o una esterilización con vapor, una esterilización química con al menos un agente germicida, sobre todo gaseoso y/o líquido.

45 Los medios auxiliares analíticos se pueden envasar por ejemplo en recipientes adecuados, como por ejemplo bolsas de plástico, que por ejemplo se pueden cerrar por soldadura. La esterilización según (d) tiene lugar en concreto después de embalar o soldar en una bolsa el medio auxiliar analítico, sobre todo por irradiación con rayos gamma.

50 Con especial preferencia el medio auxiliar analítico se trata antes de la etapa (b) con al menos un agente corrosivo y/o con plasma.

55 Por tanto la presente invención también se refiere a un método como el arriba descrito y a un medio auxiliar analítico elaborable o elaborado mediante este método, en el que la superficie del medio auxiliar analítico que debe recubrirse se trata antes de la etapa (b) con al menos un agente corrosivo y/o con plasma.

60 Según una forma de ejecución el medio auxiliar analítico se puede atacar previamente con un agente corrosivo, por ejemplo poco antes de la etapa (b). En el marco de la presente invención "poco antes" se refiere a un intervalo de tiempo que no exceda preferiblemente de 12 horas, en concreto de 8 horas, con especial preferencia de 1 hora y sobre todo de 10 minutos. Así, por ejemplo, en la etapa (b) se usa un medio auxiliar analítico recién tratado con un agente corrosivo, lo cual significa que este ataque de la superficie se ha efectuado poco antes del tratamiento con la mezcla G. Se considera recién corroído cuando entre el ataque del medio auxiliar analítico y su tratamiento con la mezcla G median preferiblemente como máximo 0 hasta 12 horas, con especial preferencia 0 hasta 8 horas y sobre todo 0 hasta 4 horas, en particular 0 hasta 1 hora o incluso no más de 10 minutos. Si se cumplen los respectivos límites de tiempo se dispone de un medio auxiliar analítico recién corroído en el sentido de la presente invención.

65

Durante el tiempo que media entre el ataque corrosivo y el recubrimiento, el medio auxiliar analítico ocasionalmente corroído y lavado a continuación con agua se conserva, preferiblemente en agua, por ejemplo, que contiene si es preciso un estabilizante. En caso necesario el medio auxiliar analítico se seca antes de la etapa (b). En cuanto a las condiciones de secado se remite a las indicaciones anteriores. El ataque de la superficie se efectúa preferiblemente con un agente corrosivo que contiene ácido nítrico o una solución de cloruro de hierro (III) y ácido clorhídrico.

Si se usa ácido nítrico se emplea una solución del 20 hasta el 40% en peso de ácido nítrico, con especial preferencia del 25 hasta el 35% en peso y sobre todo del 30 hasta el 34% en peso de ácido nítrico.

Según otra forma de ejecución la superficie del medio auxiliar analítico que debe recubrirse – ocasionalmente la superficie corroída de la manera arriba descrita – se trata con plasma poco antes de la etapa (b). Así en la etapa (b) se usa preferiblemente un medio auxiliar analítico recién tratado con plasma, entendiéndose como tal un medio auxiliar analítico tratado con plasma poco antes del tratamiento con la mezcla G. Está recién tratado con plasma cuando entre el tratamiento del medio auxiliar analítico con plasma y el tratamiento del medio auxiliar analítico con la mezcla G median preferiblemente como máximo 0 hasta 12 horas, con especial preferencia 0 hasta 8 horas y sobre todo 0 hasta 4 horas, en particular 0 hasta 1 hora o incluso no más de 10 minutos.

Recubrimiento hidrófilo

Tal como se usa en el marco de la presente invención el término “recubrimiento hidrófilo” significa que la superficie del mismo, en comparación con la superficie no recubierta del medio auxiliar analítico, tiene un ángulo de contacto con agua – medido preferiblemente según la norma DIN 55660.2 – menor, en concreto al menos 15° inferior. Una medición según la norma DIN EN 828:1997 también sería en principio adecuada. la superficie del recubrimiento tiene preferiblemente un ángulo de contacto con agua menor de 60°, con mayor preferencia menor de 50°, con mayor preferencia menor de 40° y sobre todo menor de 30° medido preferentemente según la norma DIN 55660.2, aunque en principio valdría la norma DIN EN 828:1997.

Por lo que respecta a la cantidad de nanopartículas sobre la superficie del medio auxiliar analítico, éste va recubierto preferiblemente con una cantidad de nanopartículas comprendida en el intervalo de 7,5 µg por mm² de superficie del medio auxiliar analítico hasta 150 ng por mm² de superficie del medio auxiliar analítico.

Preferiblemente al menos el 90% en peso, con mayor preferencia al menos el 95% en peso, con mayor preferencia al menos el 96% en peso, con mayor preferencia al menos el 97% en peso, con mayor preferencia al menos el 98% en peso, con mayor preferencia al menos el 99% en peso, con mayor preferencia al menos el 99,5% en peso, con mayor preferencia al menos el 99,9% en peso, con mayor preferencia el 100% en peso del recubrimiento hidrófilo consta de nanopartículas con estructura de dióxido de silicio.

En el marco de la presente invención los recubrimientos pueden contener mezclas de distintas nanopartículas. Los recubrimientos contienen preferiblemente solo nanopartículas de una estructura.

En el marco de la presente invención la superficie del medio auxiliar analítico puede llevar parcial o totalmente el recubrimiento hidrófilo. Preferiblemente la superficie del medio auxiliar analítico que durante su uso está dirigida hacia la muestra va parcial o totalmente recubierta. Preferiblemente está recubierto al menos el 80%, con mayor preferencia al menos el 90%, con mayor preferencia al menos el 95%, con mayor preferencia al menos el 98% y con especial preferencia al menos el 99%.

Cuando el medio auxiliar analítico es por ejemplo una pieza acicular, por ejemplo con al menos un espacio interno, en particular con al menos una cánula y/o un capilar, preferiblemente toda la superficie del espacio interno de la pieza acicular se reviste con el recubrimiento hidrófilo y con especial preferencia al menos una estructura capilar activa de la superficie de una punta de la pieza acicular hasta un sitio de contacto opcional de la pieza acicular con al menos un elemento de ensayo opcional, por ejemplo con al menos un compuesto químico de ensayo para la detección de al menos un analito en un líquido corporal.

Superficie del medio auxiliar analítico

En cuanto a la naturaleza química del medio auxiliar analítico su superficie consta preferiblemente, al menos en parte, de un metal y/o de una aleación metálica y/o de un óxido metálico y/o de una mezcla de óxidos metálicos. Esto significa que en sí el medio auxiliar analítico consta de un metal y/o de una aleación metálica y/o de un óxido metálico y/o de una mezcla de óxidos metálicos o que el medio auxiliar analítico está elaborado al menos en parte con otro material y que este material está recubierto al menos en parte con un metal y/o una aleación metálica y/o un óxido metálico y/o una mezcla de óxidos metálicos.

Según una forma de ejecución el medio auxiliar analítico lleva por consiguiente un recubrimiento de metal y/o de una aleación metálica y/o de un óxido metálico y/o de una mezcla de óxidos metálicos.

El recubrimiento de metal y/o de una aleación metálica y/o de un óxido metálico y/o de una mezcla de óxidos metálicos puede aplicarse mediante cualquier procedimiento conocido, por ejemplo mediante pulverización catódica, vaporización de metal, revestimiento galvánico o deposición de compuestos metálicos disueltos. También pueden estar aplicadas varias capas de metal y/o de una aleación metálica y/o de un óxido metálico y/o de un óxido metálico mixto y/o de un óxido mixto metálico.

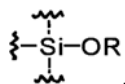
Según una forma de ejecución de la presente invención el medio auxiliar analítico, si es por ejemplo un elemento de ensayo o un elemento distribuidor como el abajo descrito, se puede recubrir por vaporización de metal con aluminio, por ejemplo. A continuación el medio auxiliar analítico así obtenido se convierte, por ejemplo por oxidación, en un óxido metálico y/o en un óxido mixto metálico, especialmente en bohemita. La oxidación tiene lugar por ejemplo con agua, hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, oxígeno, peróxido de hidrógeno, ozono, calor en presencia de oxígeno atmosférico o compuestos de azufre. En la mayoría de los casos la superficie metálica se oxida al menos en parte, por ejemplo mediante el proceso de bohemita con agua caliente y/o vapor de agua.

Cuando se usa este tipo de revestimiento, el recubrimiento que contiene este metal y/o esta aleación metálica y/o este óxido metálico y/o óxido metálico mixto y/o este óxido mixto metálico se aplica preferiblemente en la etapa (b) sobre el medio auxiliar analítico. Por tanto la presente invención también se refiere a un método para preparar un medio auxiliar analítico que comprende una superficie provista, al menos en parte, de un recubrimiento hidrófilo y a un medio auxiliar analítico elaborado o elaborable mediante este método, de manera que la etapa (a) del método arriba descrito incluye:

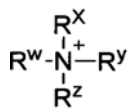
(a) la preparación del medio auxiliar analítico, consistente en recubrirlo con un metal y/o una aleación metálica y/o un óxido metálico y/o un óxido metálico mixto y/o un óxido mixto metálico.

Si el medio auxiliar analítico es una pieza acicular, preferiblemente el medio auxiliar analítico no se recubre con un metal y/o una aleación metálica y/o un óxido metálico y/o un óxido metálico mixto y/o un óxido mixto metálico.

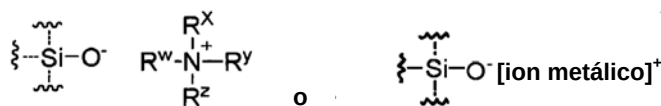
En el caso de que las nanopartículas contengan grupos con la estructura (I)



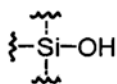
donde R es un ion que contiene un metal, o



las nanopartículas se desionizan antes de la etapa (b), según una forma de ejecución preferida de la presente invención. En esta desionización las nanopartículas que contienen los grupos de las estructuras



se convierten en nanopartículas que contienen los grupos con la estructura

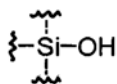


En general la desionización se puede realizar por todos los métodos conocidos del especialista. Preferiblemente la desionización tiene lugar por cromatografía de intercambio iónico o por contacto con un material de intercambio iónico ácido.

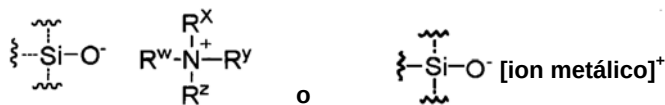
Por tanto la presente invención se refiere a un método para preparar un medio auxiliar analítico y a un medio auxiliar analítico elaborable mediante este método:

(a) preparación del medio auxiliar analítico,

(a1) preparación de nanopartículas con estructura de dióxido de silicio, que tienen un tamaño medio de partícula comprendido en el intervalo de 1 hasta 500 nm - determinado según la norma ISO 22412:2008 - y poseen grupos



por desionización de nanopartículas con estructura de dióxido de silicio que tienen grupos de estructura



5 donde R^w , R^x , R^y y R^z , independientemente entre sí, están escogidos entre H y alquilo,

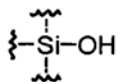
(b) recubrimiento del medio auxiliar analítico mediante su puesta en contacto con una mezcla G que comprende al menos un agente dispersante y las nanopartículas obtenidas según (a1),

(c) secado del medio auxiliar analítico obtenido según (b) y

10 (d) estabilización opcional del medio auxiliar analítico obtenido según (c),

de manera que la puesta en contacto según (b) se efectúa preferiblemente mediante recubrimiento por inmersión y/o por pulverización y/o por contacto y/o mediante al menos otro de los procedimientos anteriormente citados, y de manera que el medio auxiliar analítico y/o la superficie del mismo está formada, al menos en parte, por un metal y/o una aleación metálica y/o un óxido metálico y/o un óxido metálico mixto y/o un óxido mixto metálico.

15 Por lo tanto la presente invención también se refiere preferentemente a un medio auxiliar analítico, como el arriba descrito, que comprende una superficie provista, al menos en parte, de un recubrimiento hidrófilo, el cual contiene nanopartículas con estructura de dióxido de silicio que poseen grupos de estructura



20

Medio auxiliar analítico:

25 Tal como se usa en el marco de la presente invención el término "medio auxiliar analítico" significa en general que mediante él o con su ayuda se puede determinar al menos una propiedad de al menos una muestra. En principio entra en consideración con esta finalidad cualquier tipo de medio auxiliar analítico, por ejemplo medios auxiliares analíticos rígidos o deformables. En concreto el medio auxiliar analítico puede constar total o parcialmente de un solo material, escogido del grupo formado por un metal, un óxido metálico, un papel, una cerámica, un plástico y un tejido, como por ejemplo celulosa o fibras sintéticas. También se pueden usar combinaciones de dichos y/u otros materiales.

30

El medio auxiliar analítico puede ser concretamente del tipo adecuado para el análisis cualitativo y/o cuantitativo de muestras.

35 La muestra puede ser en concreto líquida o gaseosa. La muestra contiene con especial preferencia, al menos, un líquido corporal o partes del mismo, sobre todo sangre o componentes sanguíneos, líquido intersticial, saliva u orina.

Una propiedad, como mínimo, puede ser en principio cualquier característica química, física o biológica. De manera especialmente preferida dicha propiedad incluye la concentración de al menos un analito en la muestra, sobre todo de un metabolito, como por ejemplo glucosa, lactato o colesterol.

40

Por consiguiente, con especial preferencia, el medio auxiliar analítico es uno que pueda utilizarse en el marco de la detección de al menos un analito en un líquido, sobre todo en un líquido corporal. En particular el medio auxiliar analítico puede ser uno que se pueda emplear para extraer una muestra, por ejemplo una muestra de un líquido corporal, y/o para analizar la muestra, por ejemplo para detectar al menos un analito en un líquido corporal. Por lo tanto el medio auxiliar analítico puede ser especialmente un elemento de análisis o una parte del mismo, destinado a la determinación cualitativa y/o cuantitativa de sangre y/o de líquido intersticial.

45

Con especial preferencia el medio auxiliar analítico sirve para medir y/o detectar cualitativa y/o cuantitativamente al menos un analito en un líquido corporal, por ejemplo de la sangre y/o del líquido intersticial, por ejemplo azúcar, preferentemente glucosa, lípidos, productos del metabolismo como p.ej. urea o ácido úrico, proteínas, péptidos y sales, u otros componentes de la sangre o del líquido intersticial. El analito que como mínimo debe detectarse puede ser por ejemplo un metabolito, por ejemplo glucosa en sangre, lactato, colesterol u otros metabolitos.

50

En cuanto al tipo de medio auxiliar analítico se incluyen todos los que son conocidos del especialista. El medio auxiliar analítico se elige preferiblemente del grupo formado por una pieza acicular, un elemento de ensayo para detectar al menos un analito en un líquido y opcionalmente un elemento distribuidor para repartir de modo uniforme la muestra de líquido corporal extraída.

55

60

Elemento de ensayo

En el marco de la presente invención se entiende por “elemento de ensayo” todos aquellos elementos unidos a un soporte que sirven para detectar al menos un analito en un líquido. En principio un elemento de ensayo puede estar acondicionado para detectar al menos un analito con fines médicos o no médicos. Estos elementos de ensayo unidos a un soporte comprenden preferiblemente una o varias capas que contienen al menos un reactivo para la detección de, como mínimo, el respectivo analito de interés. De forma preferente estos reactivos de detección están integrados en las correspondientes capas de un soporte. Al poner en contacto el elemento de ensayo y sobre todo el reactivo de detección con el líquido, en caso de presencia de al menos un analito detectable – que también se puede designar como analito objeto – se produce una variación detectable, por ejemplo de tipo físico y/o químico, como por ejemplo formaciones de compuestos covalentes, no covalentes o de complejos entre el reactivo de detección y el analito objeto, lo cual genera preferiblemente una señal medible, por ejemplo una señal eléctrica y/o un cambio de color, sobre todo una señal óptica medible que se puede valorar, por ejemplo visualmente o con la ayuda de un aparato, por ejemplo mediante fotometría de reflexión o de fluorescencia.

Por lo que se refiere al aspecto del elemento de ensayo, en el marco de la presente invención se incluyen todas las formas conocidas del especialista. En particular el elemento de ensayo puede ser una tira, una cinta o un disco de ensayo. A continuación se describen, sin limitaciones, formas alternativas o adicionales de ejecución, sobre todo elementos de ensayo planos en forma de tira, es decir tiras de ensayo.

Además del reactivo de detección empleado como mínimo, que puede efectuar al menos una reacción específica del analito, el elemento de ensayo puede contener, sobre todo, al menos un área de ensayo y otras sustancias, como por ejemplo materiales soporte, sustancias auxiliares, pigmentos, colorantes, sustancias tampón o similares. Entre otras sustancias que también intervienen en la reacción de detección del analito y el propio reactivo de detección no hace en lo sucesivo ninguna distinción. En particular el reactivo de detección puede incluir uno de tipo enzimático. Como ejemplos de este tipo de reactivos enzimáticos de detección específicos de la glucosa cabe citar los enzimas de desoxirreductasa (p.ej. GlucDOR/PQQ), los enzimas de deshidrogenasa, los enzimas de oxidasa o análogos, por ejemplo la glucosa-oxidasa (GOD) o la glucosadeshidrogenasa.

Tal como se ha indicado arriba, la reacción de detección utilizada como mínimo es preferentemente una reacción ópticamente detectable. Sin embargo en principio también son posibles otros tipos de reacción. En concreto puede tratarse de una reacción en la cual la presencia de al menos un analito objeto dé lugar a la formación de al menos una sustancia detectable. En ella se pueden formar y/o utilizar varias sustancias detectables individualmente, por grupos o en conjunto. Por lo tanto son sustancias detectables las que se forman debido al menos a una reacción de detección y/o aquellas que intervienen en al menos a una reacción de detección y se pueden detectar. La sustancia detectable hallada como mínimo permite, por ejemplo, detectar cuantitativa o cualitativamente al menos un analito. No obstante también puede haber detecciones y/o sustancias detectables con la cuales la detección de al menos una sustancia analizable no se usa para detectar el analito o no solo para ello, sino alternativamente, por ejemplo, para determinar la capa voluminosa del grueso de producto por encima del área de ensayo, tal como se describe a continuación.

El sistema químico de ensayo arriba descrito para detectar al menos un analito objeto con al menos un reactivo de detección es preferiblemente insensible al recubrimiento hidrófilo. Esto garantiza que el sistema químico de ensayo no quede afectado si el área de ensayo se contamina por desprendimiento de trazas del recubrimiento hidrófilo al usar el medio auxiliar analítico. Por consiguiente, gracias a la insensibilidad del sistema químico de ensayo frente al recubrimiento en caso de contaminación con trazas del compuesto de fórmula (I) o de productos de descomposición del mismo, el ensayo de detección del analito objeto no se falsea o solo de manera inapreciable. Preferentemente, si el uso es el previsto, no se disuelve ninguna parte sustancial, con mayor preferencia ninguna parte en absoluto del recubrimiento hidrófilo del medio auxiliar analítico.

En cuanto a la estructura del elemento de ensayo, éste posee preferiblemente, al menos, un elemento soporte, en concreto una tira soporte. Este elemento soporte puede comprender por ejemplo un material de plástico, cerámico, de papel, un material compuesto o similar. El área de ensayo se puede aplicar luego sobre este elemento soporte. El elemento soporte se puede utilizar para hacer la función de sostén mecánico del elemento de ensayo, por ejemplo con el fin de que el elemento de ensayo resista durante la incorporación de la muestra y/o durante la medición. El recubrimiento hidrófilo empleado como mínimo puede ir aplicado, por ejemplo, total o parcialmente sobre el elemento soporte y/o en particular sobre el sistema químico de ensayo y/o sobre uno o varios otros elementos del elemento de ensayo.

El elemento soporte puede comprender al menos, por ejemplo, un elemento laminar, en particular al menos una lámina de plástico. El elemento laminar posee preferiblemente una superficie cerrada que de forma preferente es prácticamente impermeable a la muestra. El elemento laminar está configurado preferiblemente de forma no porosa, tiene una superficie no porosa o presenta unos poros cuyo radio medio no supera 5 µm, preferiblemente no mayor de 1 µm. Por tanto el elemento laminar difiere por ejemplo de los materiales corrientes reticulados, por ejemplo en forma de mallas extendidas. En general el elemento soporte y/o la superficie soporte pueden incluir al menos un material prácticamente impermeable a la muestra.

Elemento distribuidor

En el marco de la presente invención se entiende por elemento distribuidor un dispositivo que permite alcanzar la distribución de una muestra absorbida, sobre todo de una muestra líquida, a través de una zona bidimensional y/o de un volumen tridimensional. En concreto el elemento distribuidor puede estar preparado para una repartición uniforme, plana y rápida de la muestra analizada, preferentemente pequeñas muestras de sangre, y dispuesto sobre elementos de ensayo, por ejemplo tiras de ensayo, en particular tiras de ensayo de glucosa.

El elemento distribuidor puede estar escogido preferiblemente del grupo formado por una estructura capilar, una membrana, una malla, sobre todo una malla extendida. En el marco de la presente invención el elemento distribuidor es preferentemente una malla extendida. En el marco de la presente invención se entiende por membrana un elemento poroso, por ejemplo una lámina o una capa porosa dispuesta para absorber la muestra y distribuirla en dirección lateral, es decir paralela al plano de la lámina o de la capa. En concreto la membrana puede incluir al menos una lámina porosa de plástico. En el marco de la presente invención el término "malla extendida" se refiere expresamente de modo genérico a todas las estructuras de filamentos adecuadas para esparcir, repartir o transferir. Incluye, entre otros elementos, tejidos, mallas, tricot y napas. El término "filamento" comprende tanto mono- como polifilamentos basados en materiales y dimensiones uniformes o no uniformes. Hay que decir que la transferencia de la muestra tiene lugar preferiblemente a través de la estructura filamentosa.

Según una forma de ejecución preferida la membrana y/o la malla extendida están sobre al menos una capa de un elemento de ensayo, por ejemplo una capa de detección del mismo que contiene al menos un reactivo de detección y/o una capa de separación que contiene al menos un pigmento reflectante y/o al menos una sustancia adaptada para separar componentes de la muestra, por ejemplo eritrocitos. La muestra líquida depositada también se puede dirigir, por ejemplo, desde la malla extendida prevista según la presente invención, por efecto capilar, hacia la capa que contiene al menos un reactivo de detección y esparcirse o distribuirse en los puntos de contacto de la malla extendida y de la capa de detección, asimismo por fuerzas capilares, sobre la capa de detección. La malla extendida sirve por lo tanto, preferiblemente, de medio auxiliar para la distribución no direccional (isótropa) de una muestra líquida en el punto de destino, es decir al menos sobre la capa que contiene al menos un reactivo de detección. La deseada acumulación intermedia y la distribución plana de la muestra solo tienen lugar mediante la interacción con la malla extendida, la cual delimita frente a la capa de detección una serie de intersticios o resquicios variables con actividad capilar que, debido al contorno de la superficie de los filamentos y a su disposición espacial, tienen en conjunto un recorrido prácticamente no direccional.

Tal como se ha descrito arriba la superficie del medio auxiliar analítico comprende preferiblemente un metal y/o una aleación metálica y/o un óxido metálico y/o un óxido metálico mixto. Por lo tanto, según una forma de ejecución preferida, el medio auxiliar analítico es un elemento de distribución que comprende un metal y/o una aleación metálica y/o un óxido metálico y/o un óxido metálico mixto. En el marco de la presente invención el medio auxiliar analítico es preferiblemente un elemento de distribución, por ejemplo una malla extendida que puede ir recubierta con un metal y/o una aleación metálica y/o un óxido metálico y/o un óxido metálico mixto, tal como se ha descrito arriba.

Por lo tanto la presente invención también se refiere a un medio auxiliar analítico constituido por una malla extendida que puede estar recubierta con un metal y/o una aleación metálica y/o un óxido metálico y/o un óxido metálico mixto.

Pieza acicular

Según otra forma de ejecución preferida el medio auxiliar analítico es una pieza acicular o comprende una pieza acicular de este tipo, que en principio puede ser cualquier elemento puntiagudo o cortante habilitado para hacer una punción en una parte de la piel de un usuario, p.ej. una lanceta, una cánula, sobre todo una cánula hueca, una cánula hueca abierta al menos en parte, una microcuchilla o similar, un tubo capilar, sobre todo una ranura capilar.

Si la pieza acicular es una lanceta, ésta puede comprender concretamente un llamado micro-muestreador, es decir un elemento que tiene una punta y/o un filo para efectuar una punción y también, al menos, un canal capilar para recoger la muestra. Además el micro-muestreador puede llevar opcionalmente, al menos, un elemento de ensayo para detectar al menos un analito en la muestra.

En general la pieza acicular puede tener una estructura superficial con actividad capilar, también designada de aquí en adelante simplemente como estructura capilar, que no tiene por qué estar situada totalmente en una superficie de la pieza acicular. La estructura capilar puede poseer concretamente al menos un canal capilar y/o al menos una ranura capilar. Gracias al efecto capilar de la estructura superficial el líquido corporal que sale del sitio de la punción puede ser absorbido por la estructura capilar y transportado, por ejemplo, hacia un elemento de ensayo adyacente a la pieza acicular. La estructura capilar puede proporcionar un volumen de recogida correspondiente, por ejemplo, a la cantidad de líquido corporal necesaria para una o más pruebas. Una estructura superficial de este tipo se puede formar mediante al menos una ranura capilar paralela y/o al menos parcialmente transversal al eje longitudinal de la pieza acicular. En caso de ser paralelas al eje longitudinal de la pieza acicular se prefiere un número de 2 hasta 6,

sobre todo 2 o 3, de dichas ranuras capilares. No obstante también puede haber, por ejemplo, hasta 10 ranuras capilares formadas en la pieza acicular. En el caso de una cánula hueca, por ejemplo, la estructura capilar está formada por la cavidad de la cánula.

La ventaja de la formación de estas estructuras capilares es sobre todo la posibilidad de recoger y/o transportar de manera controlada el líquido corporal desde o del sitio de la punción. Por ejemplo, el transporte puede tener lugar hacia al menos un elemento de ensayo, por ejemplo hacia al menos un elemento de ensayo adyacente a la pieza acicular o ubicable junto a la pieza acicular. El elemento de ensayo puede estar fijado a la pieza acicular y/o a la estructura capilar, pero también puede estar montado de forma móvil respecto a ellas, por ejemplo de manera que el elemento de ensayo se mueva hacia la estructura capilar tras la absorción del líquido corporal por dicha estructura. Además el recubrimiento hidrófilo y/o un tratamiento con plasma y/o la formación de nano- o microestructuras, al menos en las ranuras capilares pero también en toda la superficie, tiene un efecto beneficioso en la actividad capilar.

El recubrimiento hidrófilo de la pieza acicular puede ser total o parcial. Preferiblemente se recubre toda la superficie de la pieza acicular y con especial preferencia al menos la estructura superficial con actividad capilar, desde la punta de la pieza acicular hasta el lugar de contacto entre la pieza acicular y el elemento de ensayo.

Cuando, por ejemplo, se recoge un líquido corporal con la pieza acicular, éste es transportado a lo largo de la pieza acicular a razón de 30-1000 ms por milímetro de trayecto, desde el sitio de la punción hasta el elemento de ensayo, preferiblemente a razón de 40-700 ms/mm de trayecto y con especial preferencia a razón de 40-400 ms/mm de trayecto. El término trayecto de transporte se entiende aquí como el espacio que puede recorrer la muestra recogida en la pieza acicular, preferiblemente el espacio máximo que puede recorrer. El trayecto total de transporte puede tener por ejemplo una longitud de 0,5 mm hasta 10 mm, sobre todo de 1 mm hasta 5 mm. Por ejemplo, el trayecto de transporte puede ser la longitud total de un capilar, por ejemplo de una ranura capilar, en la pieza acicular. Como alternativa o adicionalmente el concepto de trayecto de transporte se puede referir a la longitud de la pieza acicular, desde una punta hasta un orificio de salida, por ejemplo de una cánula. Para la detección del analito se puede diseñar un elemento de ensayo con al menos un sistema de análisis químico que puede ser un componente total o parcial de la pieza acicular y además estar total o parcialmente separado de ella. Si el elemento de ensayo no forma parte de la pieza acicular, la transferencia del líquido corporal desde la pieza acicular también puede tener lugar de manera desfasada respecto a la recogida del líquido por dicha pieza. Esta transferencia puede durar un tiempo adicional, por ejemplo 0,5 s hasta 5 s desde el inicio de la punción y/o tras la retirada de la pieza acicular del tejido corporal, en concreto 1 s hasta 2 s.

El medio auxiliar analítico es preferiblemente una pieza acicular de un dispositivo de toma de muestras destinado a extraer un líquido corporal.

Por tanto la presente invención también se refiere a un medio auxiliar analítico como el arriba descrito, que consiste en una pieza acicular de un dispositivo de toma de muestras destinado a extraer un líquido corporal. La presente invención se refiere asimismo a un método para elaborar un medio auxiliar analítico como el arriba descrito y a un medio auxiliar analítico elaborado o elaborable mediante dicho método, siendo el medio auxiliar analítico una pieza acicular de un dispositivo de toma de muestras destinado a extraer un líquido corporal.

Además la presente invención se refiere a un dispositivo de toma de muestras para extraer un líquido corporal. Se entiende en general por dispositivo de toma de muestras un aparato preparado para tomar una muestra con fines analíticos. Preferentemente el dispositivo de toma de muestras también está habilitado para generar la muestra, por ejemplo produciendo un pinchazo y/o un corte en una superficie cutánea mediante el uso de al menos una pieza acicular. Como alternativa o adicionalmente el dispositivo de toma de muestras también puede estar preparado para detectar al menos un analito en la muestra, por ejemplo mediante un elemento de ensayo, por ejemplo según una o varias de las formas de ejecución anteriormente descritas.

El dispositivo de toma de muestras comprende al menos un medio auxiliar analítico con al menos una superficie provista, al menos en parte, de un recubrimiento hidrófilo, según una o varias de las formas de ejecución arriba descritas, con la condición de que el medio auxiliar analítico se elija del grupo formado por una pieza acicular y un elemento de ensayo. En cuanto a las posibles formas de ejecución de la pieza acicular y/o del elemento de ensayo se remite a la descripción anterior y a las configuraciones que se describen a continuación. La pieza acicular puede incluir especialmente, como mínimo, un micro-muestreador recubierto total o parcialmente, sobre todo en la zona de una estructura capilar. El elemento de ensayo puede comprender especialmente, como mínimo, un elemento de distribución provisto de un recubrimiento hidrófilo, preferiblemente una malla extendida provista del recubrimiento hidrófilo, que por ejemplo puede estar situada sobre al menos un área de ensayo del elemento de ensayo.

Tal como se ha descrito arriba el dispositivo de toma de muestras también puede tener al menos una pieza acicular para la extracción de un líquido corporal y/o al menos un elemento de ensayo para la determinación cualitativa y/o cuantitativa de al menos un analito en el correspondiente líquido corporal. En concreto el elemento de ensayo puede estar unido con la pieza acicular, de manera que el líquido corporal pueda llegar desde la pieza acicular al elemento de ensayo, por ejemplo a un sitio o superficie de disposición de muestra en el elemento de ensayo. No obstante, como alternativa o adicionalmente, el elemento de ensayo también puede configurarse como un elemento aparte o

estar incorporado de otro modo a la pieza acicular o en ella, por ejemplo en al menos una cámara donde también pueda estar montada por ejemplo la pieza acicular. Puede estar previsto un mecanismo para que el líquido corporal recogido por la pieza acicular se transfiera al elemento de ensayo. Esto puede realizarse, por ejemplo, de manera que la pieza acicular con el líquido corporal se acerque mediante un actuador u otro mecanismo al elemento de ensayo, de tal forma que el líquido corporal se transfiera, al menos parcialmente, desde la pieza acicular hasta el elemento de ensayo, por ejemplo a un área de ensayo de este elemento. A tal fin, por ejemplo, la pieza acicular y/o al menos una estructura capilar de la misma se puede colocar sobre el área de ensayo. También son posibles otras configuraciones. Para que el líquido corporal pueda pasar de la estructura superficial capilarmente activa al elemento de ensayo, éste puede formarse preferiblemente en un punto de unión entre el elemento de ensayo y la estructura superficial de modo que el líquido corporal sea absorbido por el elemento de ensayo desde la estructura superficial. Para ello el elemento de ensayo se reviste convenientemente con un componente que tenga actividad capilar, p.ej. un velo absorbente o un haz de fibras, cuyo efecto capilar sea superior a la capilaridad de la estructura superficial. No obstante, como alternativa o adicionalmente, también se puede configurar fácilmente poniendo en contacto los capilares con el sistema químico de análisis, por ejemplo colocando los capilares sobre dicho sistema de forma que además pueda ejercerse una presión. Asimismo debería asegurarse el contacto entre la estructura superficial de la cánula y los componentes del elemento de ensayo con actividad capilar.

El dispositivo de toma de muestras también puede llevar al menos un sensor, que por ejemplo puede ser de tipo electroquímico y/o óptico. En el caso de un sensor electroquímico, una sustancia objeto de determinación en el líquido corporal se puede transformar mediante una acción catalítica y esta transformación se puede medir luego electroquímicamente, mientras que en el caso de un sensor óptico un producto de reacción del sistema químico de análisis con una sustancia contenida en el líquido corporal se irradia con luz de una longitud de onda definida y, por ejemplo, se mide el grado de absorción de esta luz y/o su grado de reflexión y/o la fluorescencia de la muestra.

El dispositivo de toma de muestras también puede estar equipado con un conductor, sobre todo de tipo eléctrico. En el caso de un sensor electroquímico dicho conductor puede ser una capa metálica y/o una lámina metálica y/o un hilo metálico aplicado sobre una lámina de plástico, que si es preciso se incluye en el respectivo componente, p.ej. mediante un proceso de moldeo por inyección. El conductor también puede estar formado por un plástico conductor o alternativamente, por ejemplo, mediante una tinta conductora. El dispositivo de toma de muestras también puede tener al menos un punto de contacto eléctrico y/u óptico mediante el cual se pueda acoplar a un aparato periférico. Así el dispositivo de toma de muestras se puede alimentar con una corriente eléctrica y a través de dicho punto de contacto eléctrico se pueden transmitir informaciones. Mediante un punto de contacto óptico se puede transmitir luz entre un aparato periférico y el dispositivo de toma de muestras. En el caso de un sensor óptico dicho dispositivo de toma de muestras puede ir provisto tanto de un punto de contacto eléctrico como de un punto de contacto óptico.

El dispositivo de toma de muestras puede estar construido preferiblemente, todo o en parte, como artículo de un solo uso y/o como artículo reutilizable. En caso de ser un artículo de un solo uso el dispositivo de toma de muestras se desecha una vez utilizado, mientras que si es un artículo reutilizable está previsto usarlo varias veces. También cabe la posibilidad de disponer uno o varios dispositivos de toma de muestras y/o partes de los mismos en cargadores, de forma análoga p.ej. a los cargadores de lancetas de los dispositivos de punción, por ejemplo de manera que varios dispositivos de toma de muestra vayan conjuntamente en un cargador y/o de manera que un dispositivo de toma de muestras lleve por ejemplo varios elementos de ensayo y/o varias piezas aciculares en un cargador.

Tal como se ha descrito anteriormente, el medio auxiliar analítico, preferiblemente la pieza acicular y/o el elemento de ensayo, pueden estar constituidos, al menos en parte, por un metal y/o una aleación metálica y/o un óxido metálico y/o un óxido metálico mixto y/o un óxido mixto metálico. El material de la pieza acicular y/o del elemento de ensayo debería ser inerte, en particular frente al líquido corporal extraído, sí como biocompatible, mecánicamente resistente y también fácil de esterilizar. La pieza acicular puede ser preferiblemente de acero quirúrgico revestido de óxidos metálicos. Como alternativa a un material metálico, o adicionalmente, la pieza acicular también se puede elaborar totalmente o en parte a partir de otro material o llevar otro material, por ejemplo de plástico y/o de cerámica. En el marco de la presente invención también hay formas de ejecución en las cuales la pieza acicular va recubierta del modo anteriormente descrito con un metal y/o una aleación metálica y/o un óxido metálico y/o un óxido metálico mixto y/o un óxido mixto metálico, cuya superficie, por ejemplo una superficie de este recubrimiento, lleva aplicada la capa hidrófila.

El medio auxiliar analítico de la presente invención y el método de la presente invención tienen muchas ventajas respecto a los medios auxiliares analíticos y a los métodos conocidos. Así se comprobó sorprendentemente que el recubrimiento hidrófilo con nanopartículas del tipo anteriormente descrito aporta por una parte unas características superficiales con una hidrofilia excelente. Por otra parte el recubrimiento se distingue sorprendentemente por una buena estabilidad a largo plazo, lo cual por ejemplo permite garantizar un almacenamiento prolongado. Sobre todo se demuestra también que un contacto directo o indirecto con diversos materiales del medio auxiliar analítico, como por ejemplo plásticos, adhesivos o metales, no altera las propiedades hidrófilas del recubrimiento o solo en muy pequeña medida. La sobrecarga que supone una esterilización, por ejemplo una irradiación con rayos β y/o con rayos γ y/o un tratamiento con desinfectantes químicos, como por ejemplo óxido de etileno, tampoco altera las propiedades hidrófilas del recubrimiento o solo en muy pequeña medida. Por tanto, si se mantienen las propiedades hidrófilas de la superficie, puede alcanzarse sin problemas una estabilidad duradera de 6-12 meses o más.

Además el recubrimiento empleado según la presente invención es extraordinariamente resistente a impurezas y tampoco contamina, por ejemplo, una muestra recogida. Por tanto el medio auxiliar analítico también se puede usar opcionalmente varias veces. En particular, un recubrimiento como el empleado según la presente invención puede utilizarse en elementos capilares y/o canales del medio auxiliar analítico, los cuales tienen una hidrofilia duradera gracias al recubrimiento de la presente invención.

Además el recubrimiento empleado según la presente invención se puede preparar de forma sencilla y segura, por ejemplo utilizando el método de la presente invención según una o varias de las formas de ejecución descritas anteriormente o según las formas de ejecución descritas a continuación con mayor detalle. El recubrimiento de la superficie puede aplicarse en concreto, por ejemplo, con una solución acuosa y/o con una dispersión acuosa. Una aplicación de este tipo es técnicamente fácil de realizar.

Descripción breve de las figuras

Otros detalles y características de la presente invención se desprenden de la siguiente descripción de ejemplos de ejecución preferidos, sobre todo en relación con las reivindicaciones secundarias. En tal caso las correspondientes características se pueden materializar por sí solas o combinadas entre sí. La presente invención no está limitada por los ejemplos de ejecución.

Las figuras muestran:

Figura 1 un ejemplo de ejecución de un dispositivo de toma de muestras.

Ejemplos de ejecución

En la figura 1 está representado muy esquemáticamente un corte lateral de un ejemplo de ejecución de un posible dispositivo de toma de muestras 110 según la presente invención. No obstante la presente invención es aplicable a muchos otros tipos de dispositivos de toma de muestras y medios auxiliares analíticos.

El dispositivo de toma de muestras 110 comprende una pieza acicular 112, representada esquemáticamente en la figura 1, con una punta 114 que perfora una parte de la piel de un usuario cuando la pieza acicular 112 se mueve en una dirección de punción 116. El movimiento de la pieza acicular 112 puede ser accionado por un actuador 118 opcional del dispositivo de toma de muestras 110, que está representado esquemáticamente en la figura 1 y puede estar configurado de distintos modos conocidos del especialista. El actuador 118 puede producir un avance de la pieza acicular 112 en la dirección de punción 116 y opcionalmente también un movimiento de retroceso de la pieza acicular 112 en dirección contraria a la punción.

En el ejemplo de ejecución representado o también en otros ejemplos de ejecución la pieza acicular 112 puede comprender opcionalmente al menos una estructura superficial con actividad capilar en forma de, por ejemplo, una estructura capilar 120, por ejemplo al menos una ranura capilar que en concreto se puede extender paralelamente a la dirección de punción 116. También son posibles otras formas de ejecución de la estructura capilar 120. Por ejemplo, la estructura capilar 120 puede servir para recoger y/o transportar una muestra de líquido corporal durante un proceso de toma de muestra, cuando la pieza acicular 112 penetra en un tejido del cuerpo. El transporte o la absorción de la muestra pueden tener lugar, por ejemplo, mediante fuerzas de capilaridad.

Además la pieza acicular 112 comprende al menos un recubrimiento hidrófilo 122, preferiblemente en la zona de la estructura capilar 120. Más abajo se explican con mayor detalle posibles formas de ejecución de este recubrimiento hidrófilo 122, así como posibles métodos y ejemplos para prepararlo.

El dispositivo de toma de muestras 110 también puede comprender un elemento de ensayo 124, por ejemplo con al menos un sistema químico de análisis, para detectar al menos un analito en el líquido corporal. Este elemento de ensayo comprende por ejemplo al menos un área de ensayo, es decir al menos una superficie recubierta con el sistema químico de análisis. En la figura 1 el elemento de ensayo 124 está dibujado simbólicamente de manera separada respecto a la pieza acicular 112 y por ejemplo puede encontrarse en una carcasa 126 del dispositivo de toma de muestras 110 o junto a ella, por ejemplo en la carcasa de un cargador. Tras una extracción de muestra la pieza acicular 112 con la estructura capilar 120 se puede aproximar por ejemplo al elemento de ensayo 124 para transferir una muestra del líquido corporal o una parte de la misma desde la estructura capilar 120 hacia el elemento de ensayo 124. A tal fin, por ejemplo, en el dispositivo de toma de muestras 110 puede haber un actuador 128 que tras la extracción de la muestra mueva la pieza acicular 112 o una parte de la misma en una dirección 130 hacia el elemento de ensayo 124. No obstante, alternativa o adicionalmente puede haber otras posibilidades para transferir el líquido corporal desde la estructura capilar 120 y/o desde la pieza acicular 112 hacia el elemento de ensayo 124, por ejemplo trayendo la pieza acicular 112 hacia el elemento de ensayo 124 a través de una vía adecuada durante el movimiento de retroceso tras la extracción de la muestra. Asimismo de manera alternativa o adicional también es posible integrar total o parcialmente el elemento de ensayo opcional en la pieza acicular 112, por ejemplo en un extremo de la estructura capilar 120.

A continuación se explican varios ejemplos de ejecución relativos a la preparación de medios auxiliares analíticos con recubrimiento hidrófilo.

5 Ejemplos:

Ejemplo 1: recubrimiento de los capilares y comprobación de la estabilidad de los agentes de hidrofiliación

Materiales empleados:

- 10 - Capilares con una sección transversal de 120 x 80 µm
 - Granulado Makrolon® 2458 (Bayer). Materiales para el recubrimiento:
1. Plasma de Ar
 2. Heparina
 - 15 3. Carbopol® 971PNF (sal Na de un poli(ácido acrílico) macromolecular parcialmente reticulado) (disponible comercialmente de Lubrizol, por ejemplo)
 4. Mega 8 (octanoil-N-metilglucamida) (disponible comercialmente de Dojindo, por ejemplo)
 5. DONS (dioctil-succinato sódico) (disponible comercialmente de Cytec Industries B.V., por ejemplo)
 6. PVA 28-99 (poli(vinilalcohol)) (disponible comercialmente de Fluka, por ejemplo)
 - 20 7. PVP K15 (poli(vinilpirrolidona)) (disponible comercialmente de Aldrich, por ejemplo)
 8. Bindzil® CC30 (dispersión de sílice nanométrica) (Akzo Nobel)
 9. Ludox® AM-30 (dispersión de sílice nanométrica) (disponible comercialmente de Aldrich, por ejemplo)
 10. Ludox® AS-30 (dispersión de sílice nanométrica) (disponible comercialmente de Aldrich, por ejemplo)
 11. Bindzil® 2034DI (dispersión de sílice nanométrica) (disponible comercialmente de Akzo-Nobel o eka, por ejemplo)
 - 25 12. CMC (carboximetilcelulosa, PM = 700.000 g/mol, grado de sustitución GS 0,9) (disponible comercialmente de Aldrich, por ejemplo)
 13. Bindzil® CC301 (dispersión de sílice nanométrica) (Akzo Nobel)
 14. Bindzil® CC401 (dispersión de sílice nanométrica) (Akzo Nobel)
 - 30 15. Bindzil® 30/360 (dispersión de sílice nanométrica) (Akzo Nobel)

Receta general 1(a) para el recubrimiento de capilares

35 El recubrimiento se lleva a cabo dejando penetrar las dispersiones o disoluciones acuosas de los materiales de recubrimiento en los capilares, cuya sección transversal es de 120 x 80 µm, solo gracias a las fuerzas de capilaridad, hasta que los capilares quedan totalmente llenos (aprox. 35 nanolitros). A continuación el recubrimiento se seca con un secador de aire a temperatura ambiente o calentando brevemente hasta 140°C.

40 Antes de proceder al recubrimiento los capilares se tratan con plasma para que sean humectables.

Receta general 1(b) para el tratamiento de capilares con plasma

Los capilares se tratan durante 30 s en un horno de plasma (fabricado por Plateg) a 50 mbar de presión de argón y 400 vatios de potencia de microondas.

Receta general 1(c) para la esterilización

La esterilización tiene lugar mediante un tratamiento de irradiación de 25 kgray.

50 Ejemplo 1.1 – Estabilidad de los agentes de hidrofiliación en presencia de Makrolon

Se comprobaron las estabilidades de los distintos agentes de hidrofiliación en presencia de componentes volátiles de los materiales de envasado, empleando Makrolon® como ejemplo de tales materiales. Para ello se tomaron respectivamente 6 capilares recubiertos según la receta general 1(a) después de tratarlos con plasma según la receta general 1(b) y se envasaron respectivamente con 4 g de granulado Makrolon 2458 o sin granulado en una bolsa de PET soldada y luego se almacenaron durante el tiempo señalado. De no indicarse lo contrario, todas las bolsas se esterilizaron con 25 kgray de radiación beta. Se midió el tiempo de llenado para una longitud de 4 mm. La medición se realizó con heparina-sangre, HK 44. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

Material	Concentración de la solución/dispersión en agua (p/p) utilizada	directamente tras la esterilización	8 días / 75°C esterilizada sin Makrolon	8 días / 75°C esterilizada con Makrolon	21 días / 75°C esterilizada con Makrolon
Plasma de Ar*	---	< 300 ms (sin esterilización)	no llena	no llena	---
Heparina*	0,05%	---	300 ms	no llena	---

Carbopol® 971PNF*	0,1%	---	400 ms	625 ms	aprox. 2100 ms
Mega 8*	0,05%	no llena	no llena	no llena	---
DONS*	0,05%	no llena	no llena	no llena	---
PVA 28-99*	0,05%	aprox. 2000 ms	> 2500 ms	aprox. 2000 ms	---
PVP K15*	0,05%	---	545 ms	680 ms	---
Bindzil® CC30	0,5%	---	225 ms	200 ms	210 ms
Ludox® AM-30	0,5%	---	342 ms	400 ms	320 ms
Ludox® AS-30	0,5%	---	270 ms	240 ms	260 ms
Bindzil® 2034DI	0,5%	---	305 ms	240 ms	300 ms

* no conforme a la presente invención

Los resultados demuestran que los recubrimientos de la presente invención permiten un tiempo de llenado inferior a 400 ms para 4 mm de longitud y una sección transversal de 120 x 80 µm, incluso después del almacenamiento en bolsas de PET y en presencia de Makrolon.

Ejemplo 1.2 – Estabilidad de los agentes de hidrofiliación en presencia de Zylar

La estabilidad de los distintos agentes de hidrofiliación en presencia de componentes volátiles de los materiales de envasado también se comprobó con el uso Zylar® como ejemplo, el cual en comparación con el Makrolon tiene mayor proporción de sustancias volátiles. Para ello se tomaron respectivamente 6 capilares recubiertos según la receta general 1(a) después de tratarlos con plasma según la receta general 1(b) y se almacenaron junto con piezas inyectadas del material Zylar 220 (copolímero de MBS, fabricante: Ineos-Nova, aprox. 1,5 mm de espesor, 4 g de peso). Se midió el tiempo de llenado para una longitud de 4 mm. La medición se realizó con heparina-sangre, HK 44. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Material	Concentración de sílice en agua (p/p)	directamente tras la esterilización con Zylar 220	1 semana a 75° con Zylar 220	2 semanas a 75° con Zylar 220
Bindzil® CC301	0,5%	< 300	< 500	< 700
Bindzil® CC30	0,5%	< 300	< 500	< 700
Bindzil® CC401	0,5%	< 300	< 500	< 700
Ludox® AS-30	0,5%	< 300	ningún llenado	ningún llenado
Ludox® AM-30	0,5%	< 300	ningún llenado	ningún llenado
Bindzil® 30/360	0,5%	< 300	ningún llenado	ningún llenado

En presencia de Zylar los recubrimientos de nanopartículas de sílice modificadas con grupos orgánicos tienen ventajas respecto a las nanopartículas de sílice sin modificaciones orgánicas.

Ejemplo 1.3: ejemplo comparativo: estabilidad de los agentes de hidrofiliación en presencia de Zylar para un recubrimiento no conforme a la presente invención:

Como ejemplo de comparación entre los recubrimientos según la presente invención y recubrimientos no conformes a la presente invención se repitió el ejemplo de ejecución descrito bajo 1.2 con recubrimientos no conformes a la presente invención. Como material de recubrimiento se aplicaron mezclas de carboximetilcelulosa con DONS, es decir recubrimientos que se describen en la patente EP 2 014 727 A1. El recubrimiento se realizó preparando en primer lugar una solución acuosa de la carboximetilcelulosa y ésta se mezcló con la correspondiente cantidad de DONS. La solución acuosa resultante se usó para el recubrimiento según la receta general 1(a).

Se determinó asimismo la estabilidad de las respectivas mezclas de CMC y DONS en presencia de componentes volátiles de los materiales de envase, correspondiente al ejemplo 1.2 con Zylar.

Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3

Material (proporción en masa)	Concentración en agua (p/p)	directamente tras la esterilización con Zylar 220	1 semana a 75° con Zylar 220
CMC/DONS (20:1)	0,05%	< 300	ningún llenado
CMC/DONS (10:1)	0,05%	< 300	ningún llenado

En presencia de Zylar los capilares con los recubrimientos de CMC y DONS ya no se llenaron tras 1 semana.

Índices de referencia

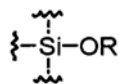
110 Dispositivo de toma de muestras

	112 Pieza acicular
	114 Punta
	116 Dirección de punción
	118 Actuador
5	120 Estructura capilar
	122 Recubrimiento hidrófilo
	124 Elemento de ensayo
	126 Carcasa
	128 Actuador
10	130 Dirección del movimiento

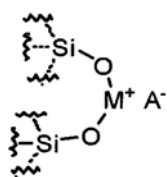
REIVINDICACIONES

1. Medio auxiliar analítico que comprende una superficie al menos parcialmente revestida con un recubrimiento hidrófilo,

5 caracterizado porque el recubrimiento hidrófilo contiene nanopartículas con estructura de dióxido de silicio cuyo tamaño medio de partícula determinado según la norma DIN ISO 22412:2008 está comprendido entre 1 y 500 nm y las nanopartículas comprenden grupos de estructura (I) o (II)

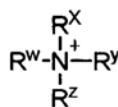


(I)

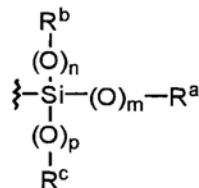


(II)

donde, en cada grupo de la estructura (I) R está escogido independientemente del grupo formado por H, un ion que contiene un metal,



y



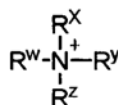
y donde R^w , R^x , R^y y R^z están escogidos independientemente entre H y alquilo,

y donde R^a , R^b y R^c , independientemente entre sí, son radicales opcionalmente sustituidos elegidos del grupo formado por H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloheteroarilo, alqueno y alcoxilquilo,

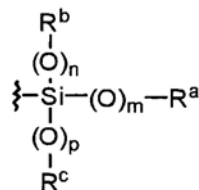
y donde n, m y p, independientemente entre sí, son 0 o 1,

y donde M^+ es un ion metálico y A^- un anión fisiológicamente compatible.

2. Medio auxiliar analítico según la reivindicación 1, en el cual R está escogido del grupo formado por H, un ion un ion de metal alcalinotérreo, un ion de metal alcalino,



y

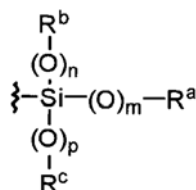


y donde $\text{M}^+ = \text{Al}^+$.

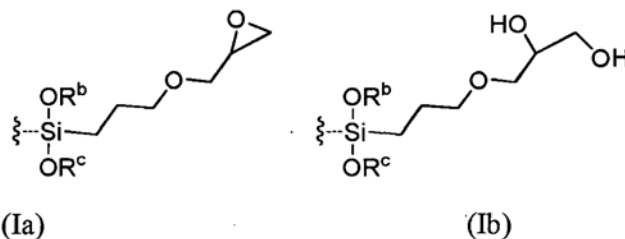
3. Medio auxiliar analítico según la reivindicación 1 o 2, en el cual la estructura de dióxido de silicio de las nanopartículas lleva al menos un átomo extraño escogido del grupo formado por Sn, Ti, Zr, Ge, In, Ga, Al y B, siendo el átomo extraño preferentemente Al.

4. Medio auxiliar analítico según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual las nanopartículas tienen un tamaño medio de partícula comprendido en el intervalo de 1 hasta 100 nm, preferiblemente en el intervalo de 1 hasta 50 nm, con mayor preferencia en el intervalo de 3 hasta 20 nm.

5. Medio auxiliar analítico según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual del 10 hasta el 40% de todos los grupos R son



6. Medio auxiliar analítico según la reivindicación 4, en el cual el grupo de la fórmula (I) tiene una estructura de la fórmula (Ia) o (Ib):



donde R^b y R^c , independientemente entre sí, están escogidos del grupo formado por H y alquilo.

7. Medio auxiliar analítico según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual el recubrimiento hidrófilo consta de nanopartículas con estructura de dióxido de silicio.

8. Medio auxiliar analítico según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el cual la superficie provista, al menos en parte, del recubrimiento hidrófilo consta, al menos en parte, de un metal y/o de una aleación metálica y/o de un óxido metálico y/o de un óxido metálico mixto.

9. Medio auxiliar analítico según una de las reivindicaciones 1 a 7, en que las nanopartículas tienen un tamaño medio de partícula comprendido entre 1 y 100 nm y en que el recubrimiento hidrófilo tiene un espesor, en concreto un espesor medio, comprendido en el intervalo de 500 nm como máximo, preferiblemente de 300 nm como máximo y con especial preferencia de 100 nm como máximo.

10. Medio auxiliar analítico según una de las reivindicaciones 1 a 9, en el cual la superficie del recubrimiento hidrófilo tiene un ángulo de contacto con agua inferior a 50° , medido preferiblemente según la norma DIN 55660.2.

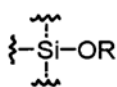
11. Medio auxiliar analítico según una de las reivindicaciones 1 a 10, en el cual el medio auxiliar analítico está escogido del grupo formado por una pieza acicular, en concreto una lanceta, un capilar, en concreto una ranura capilar, una cánula, un elemento de ensayo para detectar al menos un analito en un líquido corporal y un elemento de distribución para repartir una muestra recogida de un líquido corporal, en concreto una malla extendida revestida, dado el caso, con un metal y/o una aleación metálica y/o un óxido metálico y/o un óxido metálico mixto, o una lámina de plástico revestida, dado el caso, con un metal y/o una aleación metálica y/o un óxido metálico y/o un óxido metálico mixto.

12. Medio auxiliar analítico según una de las reivindicaciones 1 a 11, en el cual el medio auxiliar analítico es una pieza acicular (112) de un dispositivo de toma de muestras (110) para la extracción de un líquido corporal.

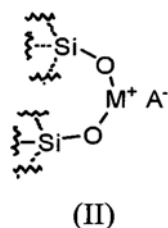
13. Método para preparar un medio auxiliar analítico que comprende una superficie, provista, al menos en parte, de un recubrimiento hidrófilo, el cual consiste en:

(a) preparación del medio auxiliar analítico,

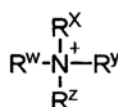
(b) recubrimiento del medio auxiliar analítico, poniéndolo en contacto con una mezcla G formada por al menos un agente dispersante y nanopartículas con estructura de dióxido de silicio que tienen un tamaño medio de partícula en el intervalo de 1 hasta 500 nm, medido según la norma DIN ISO 22412:2008, de modo que las nanopartículas comprenden grupos de estructura (I) y/o (II)



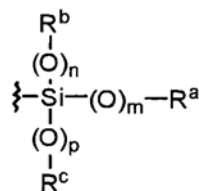
(I)



donde, en cada grupo de la estructura (I) R está escogido independientemente del grupo formado por H, un ion que contiene un metal,



y



y donde R^w , R^x , R^y y R^z están escogidos independientemente entre H y alquilo,

y donde R^a , R^b y R^c , independientemente entre sí, son radicales opcionalmente sustituidos elegidos del grupo formado por H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloheteroarilo, alquenilo y alcoxialquilo,

y donde n, m y p, independientemente entre sí, son 0 o 1,

y donde M^+ es un ion metálico y A^- un anión fisiológicamente compatible;

(c) secado del medio auxiliar analítico obtenido según (b) y

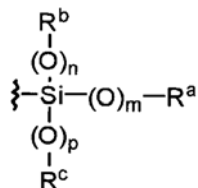
(d) esterilización opcional del medio auxiliar analítico obtenido según (c),

de manera que en (b) la puesta en contacto se realiza preferentemente mediante recubrimiento por inmersión y/o por pulverización y/o por contacto, y el medio auxiliar analítico y/o la superficie del mismo consta preferentemente, al menos en parte, de un metal y/o de una aleación metálica y/o de un óxido metálico y/o de un óxido metálico mixto y/o de un óxido mixto metálico.

14. Método según la reivindicación 13, en que la superficie del medio auxiliar analítico que debe recubrirse se trata antes de la etapa (b) con al menos un agente corrosivo y/o con plasma.

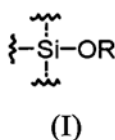
15. Método según la reivindicación 13 o 14, en que al menos dicho agente dispersante es agua y la mezcla G tiene preferiblemente un pH comprendido entre 2 y 10.

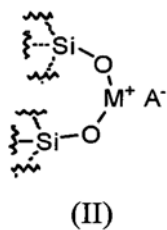
16. Método según una de las reivindicaciones 13 a 15, en que las nanopartículas comprenden grupos con la estructura (I) y el 10 hasta el 40% de todos los grupos R son



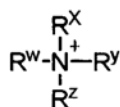
17. Dispositivo de toma de muestras (110) para la extracción de un líquido corporal, que comprende al menos un medio auxiliar analítico según una de las reivindicaciones anteriores referentes a un medio auxiliar analítico, con la condición de que el medio auxiliar analítico se elige del grupo formado por una pieza acicular (112) y un elemento de ensayo.

18. Uso de nanopartículas con estructura de dióxido de silicio y un tamaño medio de partícula en el intervalo de 1 hasta 500 nm, medido según la norma DIN ISO 22412:2008, como recubrimiento hidrófilo (122) para una superficie de un medio auxiliar analítico, preferiblemente como recubrimiento hidrófilo (122) para una pieza acicular (112) de un dispositivo de toma de muestras (110) para la extracción de un líquido corporal, de modo que las nanopartículas tienen grupos de estructura (I) o (II)

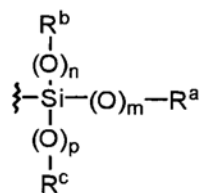




5 donde, en cada grupo de la estructura (I) R está escogido independientemente del grupo formado por H, un ion que contiene un metal,



y



10 y donde R^w , R^x , R^y y R^z están seleccionados de manera independiente entre H y alquilo,
 y donde R^a , R^b y R^c , independientemente entre sí, son radicales opcionalmente sustituidos elegidos del grupo formado por H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloheteroarilo, alquenilo y alcoxialquilo,
 y donde n, m y p, independientemente entre sí, son 0 o 1,
 y donde M^+ es un ion metálico y A^- un anión fisiológicamente compatible.

15

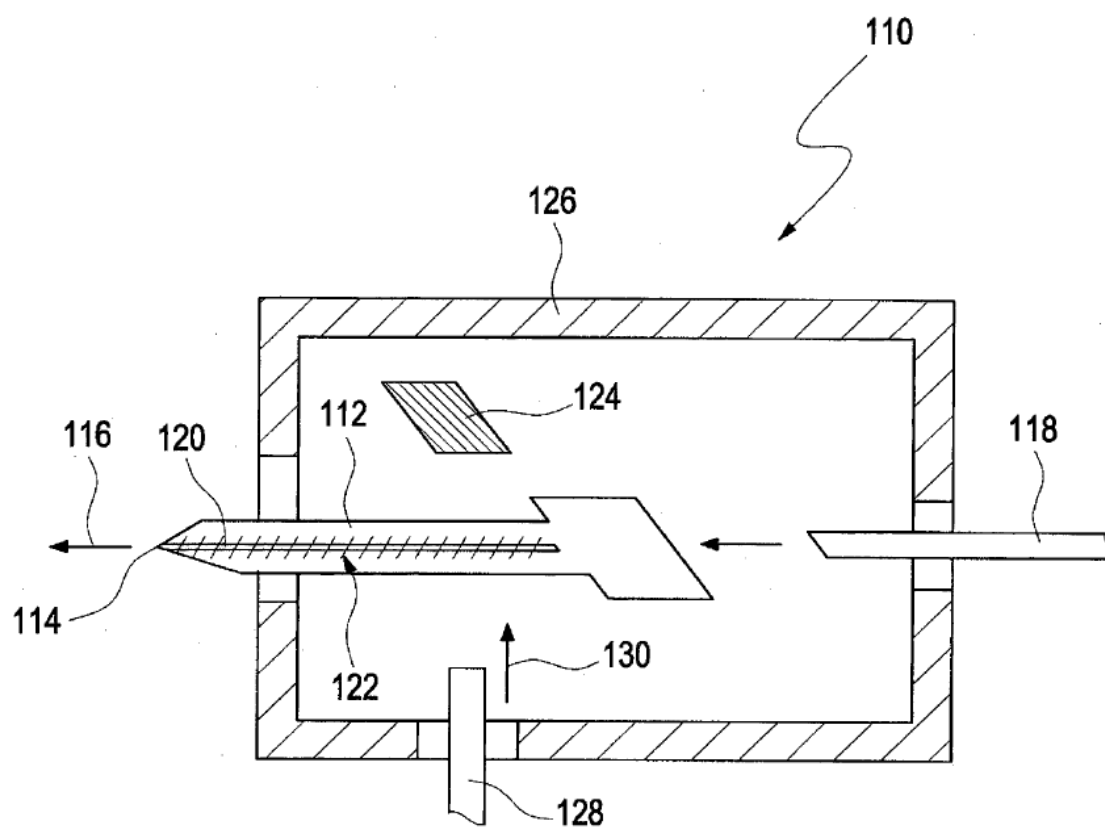


Fig. 1