

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 219**

51 Int. Cl.:

G01N 27/403 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.01.2010 PCT/EP2010/050842**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.08.2010 WO10089226**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2010 E 10703245 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 2394156**

54 Título: **Disposición y procedimiento para la medición electroquímica de reacciones bioquímicas así como procedimiento de fabricación de la disposición**

30 Prioridad:

04.02.2009 DE 102009007387
28.09.2009 DE 102009043228

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.05.2018

73 Titular/es:

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH
(100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es:

BARLAG, HEIKE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 668 219 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

Disposición y procedimiento para la medición electroquímica de reacciones bioquímicas así como procedimiento de fabricación de la disposición

5 La invención se refiere a una disposición para la medición electroquímica de reacciones bioquímicas, en particular a un biodetector a base de placa de circuitos impresos con célula de flujo y ayuda de revestimiento. Además se refiere la invención a un procedimiento de fabricación de la disposición y a un procedimiento para la medición electroquímica de reacciones bioquímicas con la disposición indicada.

10 Los biodetectores electroquímicos se usan para una serie de aplicaciones en la tecnología de biodetectores, por ejemplo para la detección de virus, anticuerpos o en el análisis de ADN. Una serie de reacciones de detección requieren determinadas relaciones de temperatura y deben recorrer determinados ciclos de temperatura. Los biodetectores electroquímicos pueden ponerse en contacto por consiguiente no sólo de manera eléctrica y de manera fluidica, sino igualmente de manera térmica. Los detectores electroquímicos comprenden por regla general superficies metálicas que se encuentran revestidas o no revestidas y deben ser estables en las soluciones que van a analizarse. Los detectores están dispuestos en forma de matriz sobre una placa base para poder realizar mediciones paralelas y para análisis de varios componentes individuales al mismo tiempo.

15 En caso de uso de una matriz de detectores debe revestirse cada punto detector o bien detector electroquímico con otra molécula de reconocimiento. El revestimiento específico puede realizarse a través de procedimientos litográficos o mediante manchado. Los procedimientos litográficos son muy caros y costosos, dado que para cada aplicación deben fabricarse máscaras litográficas y las reacciones químicas para el revestimiento comprenden una serie de etapas.

20 Es más sencillo y más económico el revestimiento específico de los detectores mediante manchado con soluciones que contienen las moléculas de reconocimiento que van a aplicarse incluyendo grupos de unión. En caso de uso de electrodos de oro pueden comprender los grupos de unión compuestos de tiol, que conducen a una unión dirigida de las moléculas de reconocimiento a las superficies de oro. Como alternativa pueden estar constituidos los electrodos por platino, siendo platino químicamente muy estable en una serie de soluciones, sin embargo en caso de mediciones electroquímicas puede conducir a una corriente de potencial en las soluciones usadas.

25 Los electrodos pueden estar dispuestos de manera mecánicamente estable sobre una placa base de vidrio, silicio o plástico. A este respecto se aplican los electrodos metálicos con técnica de película delgada o película gruesa sobre la placa base y se ponen en contacto eléctricamente a través de nervios. En el caso de placas base de silicio puede estar contenido el dispositivo electrónico de medición y evaluación en la placa base en forma de un circuito integrado. Sin embargo, el silicio es muy caro y la fabricación de circuitos integrados en silicio es igualmente cara y costosa. Como alternativa puede estar constituida la placa base por placas de circuitos impresos (PCB, *printed circuit board*). Su fabricación es especialmente sencilla y económica. Las conducciones y contactos eléctricos están configurados en forma de pistas de cobre sobre la placa de circuitos y a través de una laca están eléctricamente aislados frente al entorno. Los electrodos pueden formarse mediante revestimiento del cobre por ejemplo con oro, usando capas intermedias y pueden estar no cubiertos por la capa de laca.

35 Mediante manchado de líquidos con distintas moléculas de reconocimiento sobre distintos electrodos de una matriz pueden prepararse los electrodos para la detección específica de distintas biomoléculas. Por electrodo se aplica mediante manchado una gota con una solución de una determinada molécula de reconocimiento y las moléculas de reconocimiento se unen a los electrodos. El disolvente puede separarse, por ejemplo mediante evaporación. Durante el manchado debe impedirse sin embargo que la solución de manchado de un electrodo discurra sobre la superficie de la placa base de modo que ésta llegue a contacto con un segundo electrodo. Un corrimiento puede conducir a un revestimiento involuntario de un electrodo adyacente, que no está revestido entonces de manera específica con moléculas de reconocimiento y no permite ninguna detección específica. Para impedir un corrimiento de la solución de manchado pueden usarse revestimientos hidrófobos de la placa base alrededor de los electrodos. Este procedimiento es costoso, poco fiable y funciona sólo cuando se aplica mediante manchado poca solución.

45 Como alternativa pueden crearse concavidades, en las que están incrustados los electrodos como superficie base de la concavidad. Para la creación de las concavidades pueden fijarse por ejemplo anillos de plástico alrededor de los electrodos en la placa base o pueden aplicarse o bien adherirse láminas estructuradas, con escotaduras en las posiciones de los electrodos, sobre la placa base. A este respecto se forman elevaciones del plano de superficie de la placa base, que sirven como ayuda de revestimiento. Estas ayudas de revestimiento pueden conducir sin embargo, en caso de un flujo de fluido por encima de los detectores, a una formación y una fijación de burbujas de aire que pueden alterar una medición electroquímica y conducen a resultados de medición erróneos.

50 Un contacto fluido de los biodetectores electroquímicos se realiza mediante la colocación de una célula de flujo, que está unida mecánicamente con el biodetector. La célula de flujo presenta una entrada y salida. Los líquidos que van a someterse a estudio pueden bombearse así por la célula de flujo, es decir pueden fluir sobre la matriz de detectores sobre la placa base, y en caso de una unión específica de biomoléculas a detectores individuales de la

matriz de detectores se miden las uniones por medio de señales electroquímicas. Un contacto fluido se realiza a este respecto desde el lado de la placa base, sobre el que está dispuesta la matriz de detectores. Un contacto térmico se realiza desde el lado de la placa base que se encuentra opuesto al lado de la placa base con la matriz de detectores.

5 La colocación de una célula de flujo sobre la placa base con los biodetectores y una obturación con ayuda de anillos de obturación conduce con frecuencia a problemas en el manejo y a problemas de obturación. Las disposiciones compuestas por biodetectores sobre una placa base y una célula de flujo colocada están estructuradas por regla general de manera muy complicada, con una serie de piezas individuales que son costosas de fabricar. En particular, las microcavidades fabricadas mediante fresado en pequeños tamaños estructurales, que se usan con frecuencia en células de flujo, son costosas de fabricar.

15 El documento EP1591780A2 divulga un detector con una matriz de detectores electroquímica. La matriz de detectores está constituida por un elemento detector con electrodos de película delgada y superficies de derivación metálicas, estando unidos entre sí los electrodos y las superficies de derivación por un conducto eléctrico. Para el aislamiento del conducto eléctrico frente la superficie del elemento detector está previsto por ejemplo la aplicación de una laca aislante. Un acoplamiento fluido de los electrodos del elemento detector se consigue a través de una cubierta que presenta una escotadura para la formación de una cavidad, realizándose la alimentación de líquido a la cavidad y los electrodos a través de un canal de llenado en la cubierta.

20 El objetivo de la presente invención es indicar una disposición y un procedimiento para la medición electroquímica de reacciones bioquímicas con la disposición, que permitan mediciones sin gasto elevado, pudiéndose fabricar la disposición de manera estanca frente a fluidos así como permitiendo de manera fiable estudios específicos, con un control térmico desde el lado trasero de la disposición. En particular ha de garantizar el objetivo de la presente invención un manejo sencillo, ha de permitir una fabricación sencilla y barata de la disposición con a ser posible pocas piezas, y a pesar de ello ha de facilitar un biodetector compacto, funcional.

30 Otro objetivo de la presente invención es indicar un procedimiento de fabricación de la disposición, que impida un corrimiento de líquidos durante el revestimiento de los electrodos y garantice durante el uso de la disposición un flujo laminar, por superficies planas sin altas elevaciones sobre la superficie de la disposición.

35 El objetivo indicado se soluciona con respecto a la disposición para la medición electroquímica de reacciones bioquímicas mediante las características de la reivindicación 1, con respecto al procedimiento para la medición con la disposición mediante las características de la reivindicación 7 y con respecto al procedimiento de fabricación de la disposición mediante las características de la reivindicación 8.

Ciertas configuraciones ventajosas de la disposición de acuerdo con la invención para la medición electroquímica de reacciones bioquímicas resultan de las reivindicaciones dependientes asignadas en cada caso.

40 La disposición de acuerdo con la invención para la medición electroquímica de reacciones bioquímicas comprende una placa base, una matriz de detectores con al menos dos detectores, que están configurados sobre una primera superficie de la placa base y presentan superficies activas para la detección de las reacciones bioquímicas. Además comprende la disposición un revestimiento de la primera superficie de la placa base, una lámina de obturación con al menos una escotadura, mediante la cual en unión mecánica con de la placa base y/o el revestimiento de la placa base se forma una célula de flujo sobre la matriz de detectores, y al menos una entrada y una salida de la célula de flujo, que están configuradas en forma de escotaduras pasantes en la placa base. Las superficies activas de los detectores están al menos parcialmente o completamente libres del revestimiento y las zonas de la placa base de manera adyacente a los detectores están cubiertas por el revestimiento. Mediante el uso de una lámina de obturación en lugar de un anillo de obturación, tal como se realiza esto en el estado de la técnica, se posibilita una estructura sencilla y un manejo sencillo durante el montaje de la disposición. Un movimiento de un anillo de obturación se impide y así permite una obturación más fiable de la célula de flujo.

55 La célula de flujo sobre la matriz de detectores puede estar formada por la placa base y/o el revestimiento de la placa base así como por la lámina de obturación en unión con una placa de cubierta, que está dispuesta sobre la lámina de obturación de manera opuesta a la primera superficie de la placa base. A través de la placa de cubierta puede ejercerse una fuerza sobre la lámina de obturación, que conduce a la compresión de la lámina. Una obturación especialmente buena de la célula de flujo se consigue debido a ello.

60 Las superficies activas de los detectores y el revestimiento de la placa base presentan una distancia uno de otro de modo que están formadas zanjas alrededor de los detectores.

65 Las zanjas forman una ayuda de revestimiento, que durante la aplicación por manchado de las moléculas de reconocimiento específicas proporciona que el líquido aplicado mediante manchado de una mancha no discurra al mismo tiempo a través de varios electrodos. Las zanjas fijan una gota aplicada mediante manchado en sus bordes y la "mantienen" sobre el electrodo manchado. Mediante fuerzas capilares se succiona líquido de la gota en las zanjas

y la tensión superficial de la gota impide un corrimiento posterior por la superficie fuera de la zona del electrodo manchado. El disolvente de la gota puede evaporarse y las moléculas de reconocimiento se unen al electrodo.

5 La distancia de las superficies activas de los detectores del revestimiento de la placa base puede presentar un valor en el intervalo de milímetros o micrómetros, en particular un valor en el intervalo de 50 μm . Los electrodos pueden estar configurados en forma de electrodos interdigitales con nervios en forma de uña, pudiéndose encontrar la anchura de un nervio en el intervalo de 100 μm y pudiéndose encontrar el diámetro de electrodo total de un electrodo en el intervalo de 500 μm .

10 Las zanjas alrededor de los detectores pueden estar configuradas completamente de manera pasante hasta la placa base y pueden presentar una anchura y una profundidad con un valor en el intervalo de milímetros o micrómetros, en particular un valor para la profundidad en el intervalo de 40 μm y un valor para la anchura en el intervalo de 50 μm . En este intervalo de tamaño actúan en las zanjas fuerzas capilares que pueden fijar una gota.

15 La superficie activa de los detectores puede estar configurada con al menos una superficie del revestimiento esencialmente en un plano común. Con un flujo de líquido sobre la superficie de la placa base con la matriz de detectores o bien la superficie del revestimiento y detectores obtiene como resultado una superficie plana, configurada esencialmente en un plano común flujos laminares. Estos mejoran la exactitud de medición de los detectores e impiden o bien reducen la formación de burbujas y la fijación de burbujas sobre los detectores sobre la superficie.

20 La lámina de obturación puede ser una lámina de autoadhesión, en particular una lámina de autoadhesión con un revestimiento en los dos lados de la lámina con una capa adhesiva. Esto permite una fijación especialmente sencilla de la lámina sobre la placa base e impide un movimiento de la lámina de obturación durante el montaje de la célula de flujo.

25 El procedimiento de acuerdo con la invención para la medición electroquímica de reacciones bioquímicas con la disposición descrita anteriormente comprende las etapas de que se introduce la lámina de obturación con una placa de cubierta cargada en un soporte, que comprime la lámina de obturación de modo que se forma una obturación de la célula de flujo entre la placa de cubierta y la placa base. Pueden colocarse entradas y salidas del soporte en forma de agujas en las escotaduras de la placa base.

30 Mediante la compresión de la lámina de obturación se consigue una obturación fiable de la célula de flujo. Mediante la colocación de las entradas y salidas a través de la placa base es completamente accesible el lado delantero de la placa base para la placa de cubierta. Un ajuste exacto de la placa de cubierta puede suprimirse dado que no pueden alterar las entradas y salidas. Todo el lado delantero puede estar cubierto con la placa de cubierta y por consiguiente toda la lámina de obturación puede comprimirse.

35 El procedimiento de fabricación de acuerdo con la invención de la disposición descrita anteriormente comprende que se carguen superficies activas de los detectores con líquido de modo que el revestimiento de la primera superficie de la placa base esencialmente no se humedezca. La superficie activa de los detectores comprende las moléculas para la unión a y/o para la detección de biomoléculas. Las moléculas para la unión a y/o para la detección de biomoléculas pueden unirse sobre las superficies activas de los detectores. Debido a que no se humedece el revestimiento, no puede realizarse ningún corrimiento del líquido por varios detectores y se garantiza una funcionalización específica de detectores individuales.

40 Para el procedimiento de acuerdo con la invención para la medición electroquímica de reacciones bioquímicas y para el procedimiento de fabricación inventivo de la disposición para la medición electroquímica de reacciones bioquímicas resultan las ventajas mencionadas anteriormente, asociadas con la disposición de acuerdo con la invención para la medición electroquímica de reacciones bioquímicas.

45 A continuación se explican en más detalle formas de realización preferentes de la invención con perfeccionamientos ventajosos de acuerdo con las características de las reivindicaciones dependientes por medio de la siguientes figuras, sin limitarse sin embargo a éstas.

55 Muestran:

la figura 1 una representación en corte de la disposición de acuerdo con la invención para la medición electroquímica de reacciones bioquímicas con placa base y lámina de obturación, y

60 la figura 2 una vista superior de la disposición mostrada en la figura 1 con electrodos y conexiones, y

la figura 3 una vista aumentada de una representación en corte de la matriz de detectores según un primer ejemplo de realización con zanjas, y

65

la figura 4 una vista superior de la matriz de detectores del primer ejemplo de realización mostrado en la figura 3.

En la figura 1 está mostrada una representación en corte de la disposición de acuerdo con la invención con una placa base 1 y una lámina de obturación 2. Una placa de cubierta 3 puede estar dispuesta sobre la lámina de obturación 2, con lo que se forma una célula de flujo. En la figura 2 está representada una vista superior sobre la disposición mostrada en la figura 1, no estando mostrada la placa de cubierta 3 para la mejor visión de conjunto.

Sobre la placa base 1 se forma una matriz 4 de detectores, que comprende superficies activas de detectores 5 en distancias regulares, dispuestas en forma de matriz. De manera centrada entre los electrodos de trabajo WE 6 está configurado un electrodo de referencia RE 8 en forma de nervio. Un contraelectrodo GE 7 comprende la matriz de electrodos de trabajo 6 espacialmente, estando constituido el contraelectrodo 7 por dos estructuras de peine que apuntan una a la otra. Las tres disposiciones de electrodo resultantes para la medición electroquímica dan como resultado mediante el desacoplamiento del flujo de corriente y medición de tensión resultados de medición especialmente fiables. Los electrodos 6, 7, 8 están unidos en cada caso a través de uniones eléctricas no mostradas en la placa base 1 con conexiones eléctricas 9, a través de las cuales pueden captarse las señales de medición por una unidad de lectura externa. Las uniones eléctricas no mostradas están cubiertas por una laca de protección 12, que aísla eléctricamente las uniones frente a líquido, que puede fluir sobre la matriz 4 de detectores.

La placa base 1 está realizada en forma de una placa de circuitos impresos (*Printed Circuit Board*). Por regla general está constituida la placa base por PVC o un material compuesto de fibras, y las uniones eléctricas y conexiones eléctricas 9 están fabricadas de una capa de cobre por ejemplo mediante corrosión de estructuras bidimensionales. Los electrodos 6, 7, 8 están generados igualmente de la capa de cobre y revestidos adicionalmente con por ejemplo oro. El electrodo de referencia 8 puede estar generado también mediante aplicación de una pasta de Ag/AgCl. Para la mejor adherencia están dispuestas por regla general entre la capa de cobre y la por ejemplo capa de oro o pasta de Ag/AgCl, capas adhesivas por ejemplo de níquel.

En cada caso distanciadas espacialmente de la matriz 4 de detectores están configuradas dos perforaciones pasantes en la placa base 1. Las perforaciones sirven como entrada y salida 10. La matriz 4 de detectores está dispuesta de manera centrada sobre la superficie de la placa base 1 entre las perforaciones.

Una lámina de obturación 2 está dispuesta en el lado de la matriz 4 de detectores y de las conexiones eléctricas 9 sobre la placa base 1. Ésta puede estar colocada, o como lámina de autoadhesión puede estar pegada sobre la superficie de la placa base 1 de manera plana. Una escotadura 11 en la lámina de obturación 2 comprende las entradas y salidas 10 y la matriz 4 de detectores en la vista superior en la figura 2. Por consiguiente, las entradas y salidas 10 así como la matriz 4 de detectores no están cubiertas por la lámina de obturación 2.

Tal como se muestra en la figura 1, puede estar aplicada una placa de cubierta 3 sobre la lámina de obturación 2, permitiendo una lámina de obturación 2 configurada como banda adhesiva en los dos lados una adhesión de la placa de cubierta 3. Son posibles como alternativa o adicionalmente también fijaciones de la placa de cubierta 3 sobre la lámina de obturación 2 por ejemplo por medio de dispositivos de agarre. La escotadura 11 en la lámina de obturación 2 forma en unión con las entradas y salidas 10 una célula de flujo, que se limita por la placa base 1 con matriz 4 de detectores y por la lámina de obturación 2 así como la placa de cubierta 3. Al ejercer una fuerza sobre la lámina de obturación 2 a través de la placa de cubierta 3, por ejemplo mediante un dispositivo de agarre, puede comprimirse fácilmente la lámina de obturación 2 y generarse una célula de flujo fluidica. El fluido, tal como por ejemplo el líquido que va a analizarse con las biomoléculas que van a someterse a ensayo, puede alimentarse y descargarse a través de las entradas y salidas 10 y puede fluir sobre la matriz 4 de detectores. Una detección electroquímica de las biomoléculas se posibilita así sobre las superficies activas de los detectores 5, que pueden estar revestidos con moléculas de reconocimiento específicas o bien moléculas captadoras, y pueden captarse y evaluarse señales de medición a través de las conexiones eléctricas 9 por una unidad de medición y evaluación externa no mostrada.

En las figuras 3 y 4 está mostrado un primer ejemplo de realización de la disposición de acuerdo con la invención con zanjas 13 en una capa de laca 12 de la placa base 1. La figura 3 muestra una representación en corte a lo largo de una línea de corte 14 por la placa base 1 en la zona de la matriz 4 de detectores. La figura 4 muestra una vista superior sobre la matriz 4 de detectores dispuesta sobre la placa base 1. La matriz 4 de detectores está constituida por ocho electrodos de trabajo 6, en particular circulares, que están dispuestos en dos series paralelas de a cuatro electrodos de trabajo 6. De manera centrada entre las dos series está dispuesto un electrodo de referencia 8 en forma de uña de manera paralela a las series. La matriz 4 de detectores se rodea en el plano del dibujo espacialmente por un contraelectrodo 7. El contraelectrodo 7 está constituido por dos estructuras en forma de peine, que se encuentran opuestas con sus dedos de peine. En un lado están unidas las dos estructuras en forma de peine de acuerdo con el contacto.

Tal como está representado en la figura 3, están dispuestas las superficies activas 5 de los electrodos 6, 7, 8 como por ejemplo capa de oro sobre la placa base 1. Por motivo de simplicidad no están representadas las uniones eléctricas entre los electrodos 6, 7, 8 y las conexiones eléctricas 9, que están dispuestas sobre la placa base 1. Las zonas de la placa base 1 que no están cubiertas por superficies activas 5 de los electrodos 6, 7, 8 y por conexiones

eléctricas 9, están revestidas con una laca 12. La laca 12 está aplicada como revestimiento sobre la placa base 1 directa o indirectamente, es decir sobre las uniones eléctricas.

5 Entre las superficies activas 5 de los electrodos 6, 7, 8 y la capa de laca 12 están formadas zanjas 13. Esto significa que la capa de laca 12 y las superficies activas 5 de los electrodos 6, 7, 8 están distanciados espacialmente uno de otro. Las zanjas 13 presentan normalmente una anchura en el intervalo de 50 μm y una profundidad en el intervalo de 40 μm . En caso de un revestimiento de las superficies activas 5, por ejemplo mediante aplicación por manchado de moléculas captadoras específicas que se encuentran en solución, sirven las zanjas 13 como ayuda de revestimiento. El líquido de una gota de solución sobre una superficie activa 5 se arrastra por las fuerzas capilares en las zanjas 13 y mediante la tensión superficial se fija sobre una superficie activa 5. Debido a ello se impide un corrimiento de una gota sobre una primera superficie activa 5 de un detector 6 por una segunda superficie activa 5' de un detector 6' adyacente. Con ello es posible un revestimiento específico de detectores 6, 6' con distintas moléculas captadoras o bien moléculas de reconocimiento. El disolvente puede evaporarse y se producen detectores 6, 6' revestidos de manera específica o bien electrodos de trabajo de la matriz 4 de detectores.

15 Las zanjas 13 pueden estar configuradas de manera pasante hacia la placa base 1. Por regla general están cubiertas sin embargo al menos las uniones eléctricas entre los electrodos 6, 7, 8 y las conexiones eléctricas 9 completamente con laca 12. A este respecto puede estar presente en la base de una zanja 13 una capa de laca muy delgada, en particular con un espesor en el intervalo de sólo pocos micrómetros, que está configurada esencialmente de manera más delgada que la capa de laca 12 sobre la placa base 1 fuera de las zanjas 13.

20 La disposición de acuerdo con la invención para la medición electroquímica de reacciones bioquímicas puede fabricarse según un proceso estándar para la fabricación de placas de circuitos impresos. El sustrato de la placa base 1 es un plástico que es flexible o rígido, y por ejemplo está constituido por tejido duro de vidrio de resina epoxídica. La matriz 4 de detectores se realiza en primer lugar en forma de pistas conductoras de cobre, que se revisten entonces de manera galvánica con oro, de modo que éstas son adecuadas para mediciones electroquímicas. Para la realización de concavidades sobre o alrededor de los detectores 6, 7, 8 como ayuda de revestimiento, tal como se dan éstas por ejemplo mediante zanjas 13, se aplica una máscara de soldadura y se estructura. Como material puede usarse por ejemplo laca de resina epoxídica de 2 componentes, tal como es ésta habitual en placas de circuitos impresos. Dado que la placa base 1 está constituida por un plástico, pueden perforarse con procedimientos estándares orificios en la placa de circuitos impresos, que pueden servir como entrada y salida 10 para una célula de flujo. Los dos orificios se disponen ahora de modo que éstos estén dispuestos sobre lados opuestos de la matriz 4 de detectores.

35 Una lámina de obturación 2, que está constituida por ejemplo por una estera de silicona o una banda adhesiva doble, se conforma de modo que dentro de la lámina de obturación 2 quede libre el espacio sobre los electrodos 6, 7, 8 y los orificios 10. Entonces se coloca sobre esto una placa de cubierta 3, que no necesariamente debe estar estructurada. Como placa de cubierta 3 puede servir una plaquita de plástico sencilla. Esta disposición de capas sencilla de placa de circuitos impresos 1, lámina de obturación 2 y placa de cubierta 3 se lleva ahora a un soporte, que coloca por debajo de la placa base 1 agujas, de modo que éstas terminan de manera exacta en los orificios 10. Si se usa una estera de silicona como lámina de obturación 2, debe comprimir mecánicamente el soporte la disposición de capas, para que se garantice una estanqueidad fluidica.

45 La laca de resina epoxídica de 2 componentes es biocompatible de manera suficiente para muchas aplicaciones. Mediante la realización especial en la que la fotolaca 12 no llega a los electrodos 6, 7, 8 o ésta cubre sólo en la zona de borde por ejemplo de manera plana, se genera una ayuda de revestimiento que permite en el uso posterior una fluidica especialmente robusta. Así se impide la formación y la fijación de burbujas de gas sobre las superficies activas de los detectores 5. Mediante las perforaciones 10 en la placa de circuitos impresos o bien placa base 1 se hace posible una realización especialmente sencilla de una célula de flujo. Las agujas huecas sencillas en el aparato de sujeción en conexión con la placa base 1, la lámina de obturación 2 y la placa de cubierta 3 forman la célula de flujo.

REIVINDICACIONES

1. Disposición para la medición electroquímica de reacciones bioquímicas con

- 5 - una placa base (1),
- una matriz (4) de detectores con al menos dos detectores (6), que están configurados sobre una primera superficie de la placa base (1) y presentan superficies activas (5) para la detección de las reacciones bioquímicas,
- 10 - un revestimiento (12) de la primera superficie de la placa base (1), estando al menos parcialmente o completamente las superficies activas de los detectores (5) libres del revestimiento (12) y estando cubiertas zonas de la placa base (1) de manera adyacente a los detectores (6) por el revestimiento (12),
- una lámina de obturación (2) con al menos una escotadura (11), mediante la cual se forma en unión mecánica con la placa base y/o el revestimiento (12) de la placa base (1) una célula de flujo sobre la matriz (4) de detectores, y con
- 15 - al menos una entrada y una salida (10) de la célula de flujo,

caracterizada por que

la entrada y la salida (10) están configuradas en forma de escotaduras pasantes en la placa base (1), y por que las superficies activas de los detectores (5) y el revestimiento (12) de la placa base (1) presentan una distancia uno de otro, de modo que están configuradas zanjias (13) alrededor de los detectores (6).

2. Disposición según la reivindicación 1, caracterizada por que la célula de flujo está formada sobre la matriz (4) de detectores por la placa base (1) y/o el revestimiento (12) de la placa base (1) y por la lámina de obturación (2) en unión con una placa de cubierta (3), que está dispuesta sobre la lámina de obturación (2) de manera opuesta a la primera superficie de la placa base (1).

3. Disposición según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que la distancia de las superficies activas de los detectores (5) del revestimiento (12) de la placa base (1) presenta un valor en el intervalo de milímetros o micrómetros, en particular un valor en el intervalo de 50 µm.

4. Disposición según una de las reivindicaciones 1 o 3, caracterizada por que las zanjias (13) alrededor de los detectores (6) están configuradas de manera completamente pasante hacia la placa base (1) y presentan una profundidad con un valor en el intervalo de milímetros o micrómetros, en particular un valor en el intervalo de 40 µm.

5. Disposición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que las superficies activas de los detectores (5) están configuradas con al menos una superficie del revestimiento (12) esencialmente en un plano común.

6. Disposición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la lámina de obturación (2) es una lámina de autoadhesión, en particular una lámina de autoadhesión con un revestimiento (12) en los dos lados de la lámina con una capa adhesiva.

7. Procedimiento para la medición electroquímica de reacciones bioquímicas con una disposición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que se introduce la disposición con una placa de cubierta (3) cargada en un soporte, que comprime la lámina de obturación (2) de modo que se forma una obturación de la célula de flujo entre la placa de cubierta (3) y la placa base (1), y/o por que se colocan entradas y salidas del soporte a modo de agujas en las escotaduras de la placa base (1).

8. Procedimiento de fabricación de una disposición según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que se cargan las superficies activas de los detectores (5) con líquido, que comprende moléculas para la unión a y/o detección de biomoléculas, de modo que el revestimiento (12) de la primera superficie de la placa base (1) esencialmente no se humedece, y las moléculas para la unión a y/o detección de biomoléculas se unen sobre las superficies activas de los detectores (5).

FIG 1

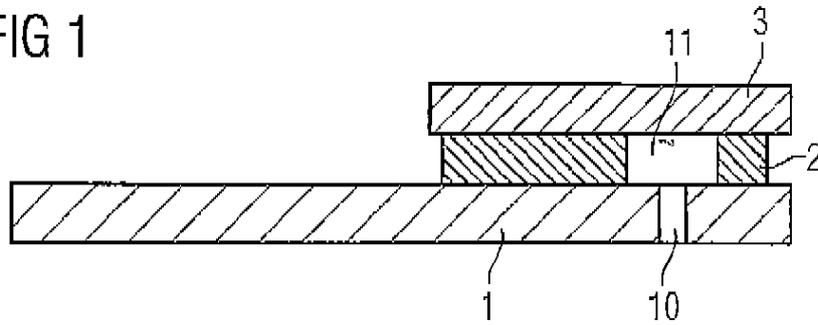


FIG 2

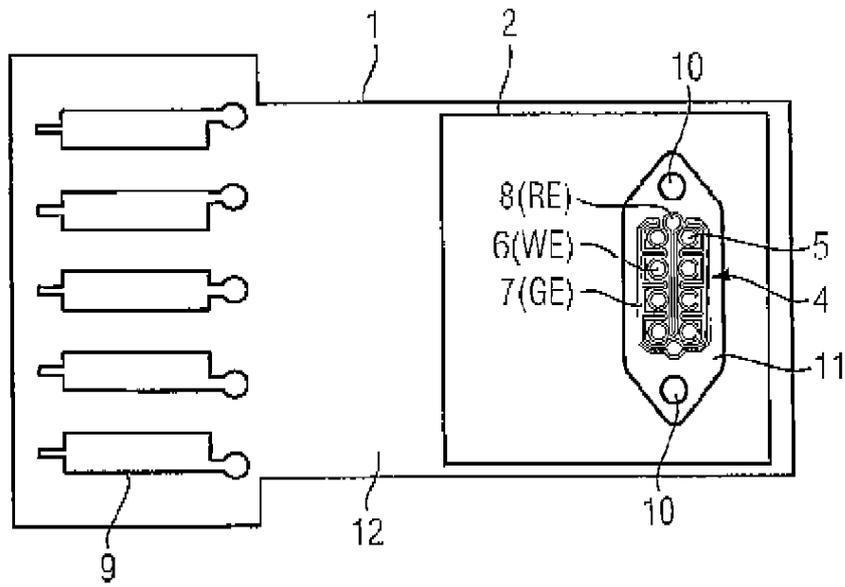


FIG 3

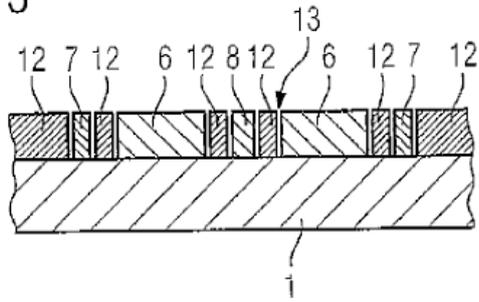


FIG 4

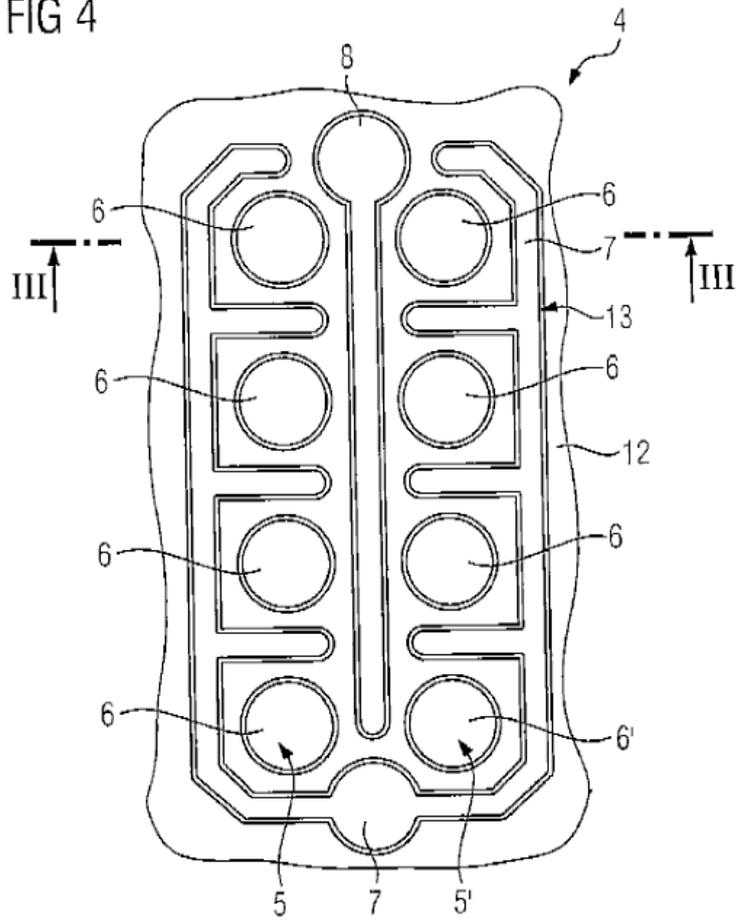


FIG 5

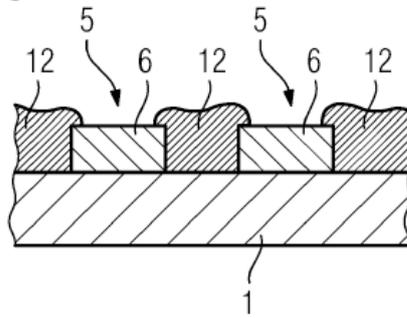


FIG 6

