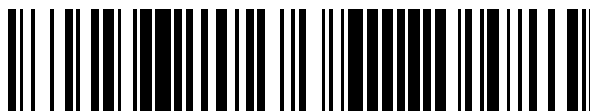


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 787**

51 Int. Cl.:

G01N 27/30 (2006.01)

C12Q 1/00 (2006.01)

B05C 5/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2004 PCT/US2004/019591**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2004 WO04113917**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2004 E 04755635 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 1639352**

54 Título: **Método y reactivo para producir tiras reactivas estrechas y homogéneas**

30 Prioridad:

20.06.2003 US 480397 P

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

12.07.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WILSEY, CHRISTOPHER, D. y
MOSOIU, DAN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 675 787 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

Método y reactivo para producir tiras reactivas estrechas y homogéneas

5 Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad respecto a la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos con N.º de Serie 60/480.397, presentada el 20 de junio de 2003. Esta solicitud está relacionada con una solicitud de cesión común, titulada "Reagent Stripe for Test Strip" (en los sucesivos en el presente documento "solicitud de Tira Reactiva"), presentada en la misma fecha que la presente.

Campo de la invención

La presente invención se refiere, en general, a reactivos usados en biosensores o tiras de ensayo y, más particularmente, a la producción de tiras reactivas estrechas y homogéneas sobre superficies planas de tiras de ensayo.

Antecedentes y resumen

De los numerosos métodos para aplicar reactivos a tiras de ensayo, anteriormente los biosensores electroquímicos se producían principalmente usando técnicas de impresión tales como procesos de impresión serigráfica o técnicas de dispensación para aplicación de reactivos líquidos y posterior secado, (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Número 5.437.999 y el documento WO 97/02487). En relación con las denominadas tiras de ensayo "de llenado de capilar", estos métodos de dispensación se han usado satisfactoriamente, como en la producción de tiras de ensayo AccuChek® Advantage de Roche Diagnostics. Aunque estas técnicas permiten la producción de biosensores electroquímicos fiables, no son muy adecuadas para líneas de producción de alta capacidad. Además, estas técnicas de dispensación experimentan la desventaja de un secado no homogéneo del reactivo, lo que conduce a un espesor de reactivo no uniforme sobre el área de electrodo cubierta. Asimismo, las técnicas mencionadas anteriormente no son adecuadas para la producción fiable y reproducible de capas de reactivo extremadamente finas (10 µm o menos). Por lo tanto, existe una necesidad de métodos de aplicación de reactivo mejorados.

El revestimiento con paleta de composiciones de reactivo sobre sustratos planos se ha sugerido y empleado exitosamente en la producción de películas de reactivo revestidas, por ejemplo, sobre sustratos poliméricos transparentes (por ejemplo, Patentes de Estados Unidos números 5.437.999 y 6.036.919). Normalmente, pueden producirse por este método películas de una anchura de varios centímetros a varios metros. Para la producción de tiras de ensayo, las capas de reactivo así creadas se cortan en pequeñas tiras y después se aplican al sustrato de la tira de ensayo. El revestimiento con paleta de masas de reactivo tiene la desventaja de que, aunque la porción central de la película tiene un espesor homogéneo, en el borde del área revestida se encuentran inhomogeneidades que se cree que se deben a efectos de secado y efectos de borde. Aunque estas inhomogeneidades son aceptables si se revisten bandas anchas de reactivo sobre sustratos, puesto que las porciones de borde inhomogéneo del revestimiento pueden descartarse por recortado del borde, estas inhomogeneidades resultan cada vez más inaceptables cuando la tira reactiva a revestir se hace cada vez más pequeña/más estrecha.

El documento WO 02/057781 divulga un método para fabricar tiras reactivas a partir de un material de banda. Entre otras cosas, divulga que el material reactivo puede aplicarse al material de soporte de la tira depositando una tira estrecha de material reactivo, que puede estar soportada o no por un portador de soporte.

La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2003/0097981, la Publicación de Patente de Estados Unidos Número 2003/0099773, las Patentes de Estados Unidos Números 6.676.995 y 6.689.411 y el documento EP 1 316 367) divulgan un sistema de descarga de solución para depositar tiras de soluciones de reactivo sobre un sustrato. El sistema permite el revestimiento con boquilla de ranura ancha de soluciones de reactivo a un material de banda, por ejemplo, para sensores de glucosa electroquímicos, soluciones que tienen una baja viscosidad, de aproximadamente 0,5 a 25 centipoises (cP = mPa-s).

Las Patentes de Estados Unidos Número 3.032.008; 3.886.898; y 4.106.437 dan a conocer aparatos de revestimiento útiles para revestir un material líquido sobre soportes sólidos.

La Patente de Estados Unidos Número 6.036.919 divulga películas de reactivo para tiras ópticas de ensayo de glucosa en sangre. La composición de reactivo comprende, entre otras cosas, una goma de xantano.

La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos Número 2003/0146113 divulga películas de reactivo para sensores de coagulación electrotérmicos. La composición de reactivo comprende, entre otras cosas, celulosa microcristalina carboxilada (Avicel® R591) como un formador de película.

El documento EP 0 267 724 A1 describe un dispositivo de ensayo para llevar a cabo un ensayo microquímico. El dispositivo de ensayo comprende un recipiente para poner en contacto un líquido de reacción durante la realización de dicho ensayo, teniendo depositado dicho recipiente, sobre una superficie del mismo que se está usando para entrar en contacto con dicho líquido de reacción, una capa adherente aplicada en una cantidad en el intervalo de 1 a 40 mg/cm² que comprende un material activo química o electroquímicamente que se ha depositado en forma de una composición que comprende partículas sólidas que tienen un tamaño de partícula en el intervalo de 0,5 a 25, por ejemplo de 1 a 20, micrómetros, junto con un aglutinante polimérico. Una composición imprimible correspondiente para imprimir una capa de un material activo química o electroquímicamente sobre una superficie de un sustrato para formar tal dispositivo comprende (a) una sustancia activa química o electroquímicamente que se va a depositar, disuelta en (b) un disolvente (por ejemplo acuoso) para dicha sustancia (a), (c) un aglutinante polimérico o espesante disuelto o dispersado en el disolvente (b), (c) del 1 al 15 por ciento en peso de un material en forma de partículas inertes finamente divididas, dispersado, con un tamaño de partícula en el intervalo de 1 a 50 micrómetros, y que tiene una viscosidad en el intervalo de 1 a 250 poise a 25 °C.

El documento WO 98/30904 A1 describe métodos y aparatos para aplicar un reactivo a un dispositivo de ensayo analítico. Los métodos y aparatos emplean una boquilla y un restrictor flexible para controlar de forma precisa la cantidad de reactivo aplicada al dispositivo de ensayo. Los dispositivos de ensayo analíticos preparados por los métodos se usan para determinar la presencia o la cantidad de un analito en una muestra líquida, tal como sangre completa.

"Adhäsion Kleben und Dichten", vol 37, n.º 12, diciembre de 1993, páginas 17-20, ISSN 0943-1454; Fietzek H *et al.* "Verarbeitung von Dispersionshaftklebstoffen" describe el funcionamiento de la tecnología de aplicación, en la que se encuentran las ingenierías química y mecánica.

El documento WO 02/32559 A1 describe una pasta, que puede experimentar impresión serigráfica, para producir una membrana polimérica porosa. Dicha pasta contiene al menos un polímero, uno o más disolventes para el polímero que tienen un punto de ebullición de > 100 °C, uno o más no disolventes para los polímeros (agentes formadores de poro) que tienen un punto de ebullición mayor que el del disolvente o disolventes y que contienen un modificador hidrófilo de la viscosidad.

Ninguna de las referencias mencionadas anteriormente satisface la necesidad de un método fiable para formar tiras reactivas estrechas (por ejemplo, de menos de 1 cm), finas (por ejemplo, de menos de 10 µm) y homogéneas sobre un material de soporte sólido para producir tiras de ensayo, en particular tiras de ensayo electroquímicas.

Es por lo tanto un objeto de la invención proporcionar un método y una composición de reactivo correspondiente con la que puedan depositarse líneas o tiras reactivas finas, estrechas y homogéneas, sobre superficies planas, por ejemplo, de material de banda y, en particular, sobre las áreas de electrodo de tiras de ensayo de biosensor electroquímico.

Este objeto se consigue mediante la presente invención en relación a un reactivo para un proceso de revestimiento con boquilla de ranura ancha para tiras reactivas estrechas y homogéneas.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición de reactivo que muestra un comportamiento de adelgazamiento por cizalladura, ligeramente tixotrópico o tixotrópico.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un método de revestimiento de la composición de reactivo susceptible de adelgazamiento por cizalladura, ligeramente tixotrópico o tixotrópico, sobre un material de banda usando un proceso de revestimiento con boquilla de ranura ancha.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a elementos de ensayo analíticos que comprenden el reactivo susceptible de adelgazamiento por cizalladura, ligeramente tixotrópico o tixotrópico.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a composiciones de reactivo que son susceptibles de adelgazamiento por cizalladura y al menos ligeramente tixotrópicas. Se refiere también a elementos de ensayo analíticos y métodos para preparar elementos de ensayo analíticos que incluyen el uso de composiciones de reactivo susceptibles de adelgazamiento por cizalladura y al menos ligeramente tixotrópicas.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra esquemáticamente en 6 etapas (A - F) cómo se fabrica un elemento de ensayo electroquímico con una única zona de reactivo usando el proceso de revestimiento con boquilla de ranura ancha de la presente invención.

La Figura 2 muestra esquemáticamente en 6 etapas (A - F) cómo se fabrica un elemento de ensayo electroquímico con dos zonas de reactivo usando el proceso de revestimiento con boquilla de ranura ancha de la presente invención.

La Figura 3 muestra los resultados de la medición perfilométrica a través de la tira reactiva de acuerdo con el Ejemplo 1.

La Figura 4 representa los datos de mediciones perfilométricas a través de las tiras reactivas de acuerdo con la presente invención.

La Figura 5 representa los datos de las mediciones perfilométricas a través de las tiras reactivas sin el uso de modificadores reológicos de la presente invención.

La Figura 6 es una fotografía de una vista al microscopio de una tira reactiva revestida sobre un material de banda de acuerdo con la presente invención.

La Figura 7 muestra dos fotografías (Fig. 7A y 7B) de una vista al microscopio de una tira reactiva revestida sobre un material de banda sin el uso de modificadores reológicos de la presente invención.

Descripción de las realizaciones preferidas

Para los fines de promover una comprensión de los principios de la invención, se hará referencia ahora a las realizaciones específicas ilustradas en el presente documento y se usará un lenguaje específico para describir las mismas. No obstante, debe entenderse que no se pretende una limitación del alcance de la invención. Cualquiera alteración y modificación adicional en los procesos o dispositivos descritos y cualquier otra aplicación de los principios de la invención como se describen en el presente documento, se contemplan como se le ocurriría normalmente a un experto en la materia a la que se refiere la invención. Las realizaciones preferidas de la invención son la materia de las reivindicaciones dependientes.

La composición de reactivo de la presente invención es susceptible de adelgazamiento por cizalladura, ligeramente tixotrópica o tixotrópica. Las composiciones de reactivo tixotrópicas son composiciones de reactivo que muestran un comportamiento reológico dependiendo de si se aplica una fuerza de cizalladura externa o no a la composición de reactivo. Las composiciones de reactivo susceptibles de adelgazamiento por cizalladura son composiciones de reactivo que se hacen más finas, es decir, menos viscosas, cuando se aplica una fuerza de cizalladura a las mismas. En general, antes de aplicar una fuerza de cizalladura a la composición de reactivo de la presente invención, la composición tiene una cierta viscosidad. Cuando se aplica una fuerza de cizalladura a la composición, su viscosidad se reduce. Si la viscosidad aumenta de nuevo - con una cierta dependencia del tiempo - después de que se pare la fuerza de cizalladura, la composición de reactivo se considerará como "susceptible de adelgazamiento por cizalladura". Si la viscosidad aumenta solo con un cierto retraso después de que se pare una fuerza de cizalladura, la composición de reactivo se considerará como "tixotrópica".

La tixotropía es un caso especial de pseudoplasticidad. El fluido tixotrópico experimenta "adelgazamiento por cizalladura". Pero a medida que se reducen las fuerzas de cizalladura, la viscosidad se reconstituye y aumenta a una velocidad más lenta, produciendo de esta manera un bucle de histéresis. Los fluidos ligeramente tixotrópicos tienen una histéresis menos pronunciada. Además, el comportamiento tixotrópico se ve influido considerablemente por el historial de cizalladura del material que se está investigando. En mediciones comparativas, debe tenerse cuidado de asegurar que se da un historial idéntico, o al menos muy similar, de las muestras a comparar.

Las composiciones de reactivo de la presente invención son útiles en procesos de revestimiento con boquilla de ranura ancha. Durante el revestimiento con boquilla de ranura ancha, la composición de reactivo fluida se aplica a un sustrato sólido, preferentemente un sustrato en forma de un material de banda, forzando al agente líquido o suspensión de reactivo a través de la boquilla de un cabezal de revestimiento de boquilla de ranura ancha. Normalmente, el material de banda pasa por la boquilla a una cierta distancia con una cierta velocidad. Sin embargo, es posible también que el cabezal de revestimiento de boquilla de ranura ancha se mueva a través del material de banda, o que el cabezal de boquilla de ranura ancha y la banda se muevan ambos.

Para conseguir los objetos de la presente invención, es ventajoso que las propiedades reológicas de la composición de reactivo usada como una masa de revestimiento estén dentro de ciertos intervalos preferidos: la viscosidad preferentemente está entre aproximadamente 70 y aproximadamente 130 mPa-s, más preferentemente en el intervalo entre 95 y 115 mPa-s. La tensión superficial varía ventajosamente entre 30 y 50 mN/m y preferentemente es de aproximadamente 40 ± 2 mN/m. Es importante también que la masa de revestimiento muestre un comportamiento susceptible de adelgazamiento por cizalladura, ligeramente tixotrópico o tixotrópico.

Un aspecto de la presente invención es la inclusión de goma de xantano en la masa de revestimiento reactiva. Una marca de goma de xantano que puede usarse es Keltrol®. Este componente muestra una influencia sobre la tixotropía de la masa de reactivo. Las masas de revestimiento de reactivo que contienen goma de xantano, por ejemplo, Keltrol®, permiten la producción de capas de reactivo extremadamente finas. Preferentemente, la capa de reactivo se seca en películas que tienen un espesor menor de 10 μ m, siendo particularmente preferidas las capas de reactivo secadas en el intervalo de 1,5 a 5 μ m de espesor.

Se ha descubierto que la incorporación de sílice en las composiciones de reactivo de la presente invención tienen un efecto ventajoso para la viscosidad y comportamiento tixotrópico del reactivo. Ambas propiedades están potenciadas por la adición de sílice. Preferentemente, se usa sílice hidrófila, no tratada. El tamaño de partícula de una forma preferida de sílice varía de aproximadamente 1 a 7 μm . Se ha descubierto que la sílice potencia inesperadamente el comportamiento tixotrópico de otros componentes de la masa de revestimiento, en particular de carboximetilcelulosa y Keltrol®. Asimismo, las partículas de sílice en la película seca evitan la transferencia al lado trasero entre la tira revestida y el lado trasero de la banda, permitiendo el almacenamiento del material de banda revestido en forma de rollos de material. Además, las partículas de sílice en la película seca aumentan la superficie específica del revestimiento reactivo, posibilitando, por ejemplo, una disolución rápida del reactivo en un líquido de muestra. En biosensores de llenado de capilares que comprenden tiras reactivas que incluyen la composición de reactivo de la presente invención, la sílice mejora también los tiempos de llenado de capilar y la migración de los componentes en la tira reactiva.

Otro aditivo más para la potenciación de la viscosidad y la tixotropía del reactivo es carboximetilcelulosa (CMC). Las realizaciones especialmente preferidas de la composición de reactivo de la inventiva, por lo tanto, comprenden goma de xantano, por ejemplo, Keltrol®, sílice y CMC.

Las composiciones de reactivo de la presente invención permiten la formación de capas de reactivo finas, por ejemplo, la producción de biosensores electroquímicos. Las capas de reactivo finas tienen diversas ventajas: los componentes de muestra están en exceso en comparación con los componentes reactivos, por lo que no son limitantes en las reacciones de determinación.

Las capas de reactivo finas pueden hacerse de espesor homogéneo.

Las capas de reactivo contienen solo pequeñas cantidades de reactivo, lo que a su vez conduce a tiempos de reacción rápidos.

Las reacciones solo tienen tiempos de difusión cortos.

Las capas de reactivo finas son rápidamente solubles y, por lo tanto, conducen a una disponibilidad rápida de reactivo y un rápido equilibrado de la matriz después de la rehidratación de la muestra de la tira reactiva, lo que a su vez conduce a mediciones rápidas.

Las capas de reactivo inventivas no solo pueden hacerse muy finas sino que también muestran una alta homogeneidad hacia abajo en la banda y a través de la banda en el área de reacción. La capa de reactivo en el área de ensayo es plana y de espesor uniforme. Las variaciones de espesor en la tira revestida ocurren preferentemente solo en los 0,2 cm (o menos) exteriores desde los bordes de la tira. En realizaciones preferidas, estas áreas ventajosamente pueden cubrirse durante el montaje del sensor mediante capas espaciadoras o pueden recortarse del sensor completado en un proceso de montaje final.

Aparte de los componentes mencionados anteriormente, que influyen en las propiedades reológicas de la composición de reactivo de la presente invención, el reactivo puede comprender además una o más sustancias (ingredientes) de las siguientes clases de sustancias. Las sustancias, aditivos e ingredientes que pueden añadirse al reactivo incluyen, aunque sin limitación, los siguientes:

tampones, por ejemplo, tampones fosfato;
enzimas, tales como, glucosa deshidrogenasa, glucosa-colorante-oxidoreductasa, glucosa oxidasa y otras oxidasas o deshidrogenasas tales como para la determinación de lactato o colesterol, esterasas etc.;
mediadores tales como nitrosoanilinas, ferricianuro, rutenio hexamina, complejos de osmio;
estabilizadores, tales como trehalosa, succinato sódico;
espesantes, tales como Keltrol®, CMC
proteínas, tales como enzimas, albúmina de suero bovino
indicadores;
colorantes;
tensioactivos, tales como Mega 8®, Gerocon®, Triton®, Tween®, Mega 9®, DONS;
formadores de película, tales como Keltrol®, Propofan®, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, Klucel®;
co-factores para enzimas, tales como NAD, NADH, PQQ; y
sílice, por ejemplo, DS 300, DS 320, sílice molida de DS 300, sílice molida de DS 320.

A continuación en la Tabla 1 se muestran ejemplos no limitantes de enzimas y mediadores que pueden usarse en la medición de analitos particulares.

TABLA 1

Una lista parcial de algunos analitos, enzimas y mediadores que pueden usarse para medir los niveles de analitos particulares.

Analito	Enzimas	Mediador (Forma Oxidada)	Mediador Adicional
Glucosa	Glucosa Deshidrogenasa y Diaforasa	Ferricianuro	
Glucosa	Glucosa-Deshidrogenasa (Quinoproteína)	Ferricianuro	
Colesterol	Colesterol Esterasa y Colesterol Oxidasa	Ferricianuro	2,6-Dimetil-1,4-Benzoquinona 2,5-Dicloro-1,4-Benzoquinona o Etosulfato de Fenazina
colesterol LDL	Colesterol Esterasa y Colesterol Oxidasa	Ferricianuro	2,6-Dimetil-1,4-Benzoquinona 2,5-Dicloro-1,4-Benzoquinona o Etosulfato de Fenazina
Triglicéridos	Lipoteína Lipasa, Glicerol Quinasa y Glicerol-3-Fosfato Oxidasa	Ferricianuro o Etosulfato de Fenazina	Metosulfato de Fenazina
Lactato	Lactato Oxidasa	Ferricianuro	2,6-Dicloro-1,4-Benzoquinona
Lactato	Lactato Deshidrogenasa y Diaforasa	Etosulfato de Ferricianuro Fenazina o Metosulfato de Fenazina	
Lactato Deshidrogenasa	Diaforasa	Ferricianuro	Etosulfato de Fenazina o Metosulfato de Fenazina
Piruvato	Piruvato Oxidasa	Ferricianuro	
Alcohol	Alcohol Oxidasa	Fenilendiamina	
Bilirrubina	Bilirrubina Oxidasa	Metosulfato de 1-Metoxi-Fenazina	
Ácido Úrico	Uricasa	Ferricianuro	

En algunos de los ejemplos mostrados en la Tabla 1, se usa al menos una enzima adicional como un catalizador de reacción. Asimismo, algunos de los ejemplos mostrados en la Tabla 1 pueden utilizar un mediador adicional, que facilita la transferencia de electrones a la forma oxidada del mediador. El mediador adicional puede proporcionarse al reactivo en menor cantidad que la forma oxidada del mediador. Aunque se han descrito los ensayos anteriores, se contempla que la corriente, carga, impedancia, conductancia, potencial u otra propiedad indicada electroquímicamente de la muestra pueda correlacionarse de forma precisa con la concentración del analito en la muestra con un biosensor electroquímico de acuerdo con esta divulgación.

Se dan ejemplos de composiciones de reactivo a los Ejemplos 1, 2, 3 y 4 para sensores de electroquímicos de glucosa en sangre y de coagulación, respectivamente.

En una realización preferida, las composiciones de reactivo anteriores se aplican a sustratos que ya contienen trazas o circuitos de electrodos de un sensor electroquímico mediante un proceso de revestimiento con boquilla de ranura ancha. Se da un ejemplo de este proceso en el Ejemplo 5.

La técnica de fabricación preferida para estos circuitos de electrodos usa un proceso de erosión con láser. Para análisis adicional de la erosión con láser, por favor, véase el documento WO 01/25775. Más preferentemente, la técnica usa un proceso de erosión con láser de carrete a carrete. Este proceso puede usarse de forma de carrete a carrete para formar estructuras metálicas extremadamente finas sobre sustratos poliméricos, estructuras metálicas que pueden usarse como trazas de electrodos en sensores electroquímicos. El reactivo puede aplicarse a estas estructuras usando el proceso anterior.

Sorprendentemente, se ha encontrado que el canal capilar y la estructura espaciadora del sensor pueden formarse usando una cinta adhesiva de doble cara con un corte respectivo como una estructura espaciadora y cubriendo partes de la capa de reactivo sobre el sustrato del electrodo. Inesperadamente, no pueden observarse fugas del líquido de muestra en las posiciones donde la cinta adhesiva de doble cara cubre la película de reactivo. Por lo tanto, es posible crear en primer lugar trazas de electrodo estructuradas mediante un proceso de erosión láser sobre un material de banda, después revestir con boquilla de ranura ancha el material de revestimiento y, posteriormente, definir el área reactiva activa que entra en contacto con la muestra de sangre usando un espaciador adhesivo de doble cara formado respectivamente. Este proceso puede usarse ventajosamente para eliminar tolerancias en la línea de producción. Especialmente, puede usarse el enmascarado del revestimiento reactivo con el espaciador para definir con precisión el área de reacción real.

En el segundo aspecto de la presente invención, la invención se refiere a un método o proceso para producir una capa de reactivo sobre un material de soporte sólido usando la composición de reactivo susceptible de

adelgazamiento por cizalladura, ligeramente tixotrópica o tixotrópica de la invención. El proceso incluye proporcionar un material de soporte sólido, tal como una banda de material plástico como Melinex® 329 de DuPont. Durante el proceso de la presente invención, el material de soporte sólido se mueve con respecto al cabezal de revestimiento de boquilla de ranura ancha. Normalmente, el material de banda de soporte sólido se transporta en un proceso de carrete a carrete a través de la ranura del cabezal de revestimiento con boquilla. Sin embargo, también es posible, mover el cabezal de revestimiento con ranura y mantener el material de banda estacionario. Durante el movimiento del material de banda respecto al cabezal de revestimiento con ranura, se mantiene una distancia definida entre la banda y el cabezal de revestimiento con ranura. Preferentemente, el hueco de revestimiento está en el intervalo entre 30 y 90 μm ; típicamente entre 68 y 83 μm , más preferido entre 72 y 76 μm . Forzando la composición de reactivo a través de la ranura del cabezal de revestimiento de boquilla de ranura ancha, el reactivo se deposita sobre el material de soporte sólido, formando una tira continua de reactivo sobre el material de soporte sólido. Como se ha mencionado anteriormente, el material de banda puede comprender trazas de electrodo y la tira reactiva puede cubrir parcialmente estas trazas. Preferentemente, en el estado seco, la tira reactiva tiene una anchura de menos de 1 cm y una altura de menos de 10 μm .

Preferentemente, el material de soporte sólido se mueve con respecto al cabezal de revestimiento de boquilla de ranura ancha a una velocidad entre 20 y 80 m/min, más preferentemente una velocidad entre 30 y 40 m/min.

Preferentemente, la composición de reactivo se suministra al material de soporte sólido a un flujo de revestimiento de 5,5 a 30 g/min, más preferentemente a un flujo de 13 a 15 g/min.

Posteriormente, la tira reactiva depositada se seca ya sea en condiciones ambiente o en un flujo de aire calentado.

En un aspecto adicional, la memoria descriptiva se refiere a elementos de ensayo analíticos que comprenden la composición de reactivo anterior. Preferentemente, los elementos de ensayo analíticos se fabrican de acuerdo con el proceso que se ha descrito anteriormente.

La invención tiene las siguientes ventajas:

1. Pueden construirse fácilmente sensores que requieren pequeños volúmenes de muestra (típicamente de 100 a 1000 nl) usando la película seca revestida con boquilla de ranura ancha y procesos de laminado de espaciador/canal capilar. La tira de película seca es de espesor uniforme y es homogénea por toda el área de reacción electroquímica. Las dimensiones/imprecisión del capilar requeridas para el sensor dependen de la variación en el espesor del espaciador y de la construcción del canal capilar.

2. La tecnología de revestimiento con boquilla de ranura ancha puede relacionarse con una distribución sofisticada del diseño del electrodo, posibilitando de esta manera la capacidad de miniaturizar y crear múltiples aplicaciones en la capilaridad del sensor, (por ejemplo, escalonando dos o más líneas/tiras de diferentes reactivos dentro de una distribución de diseño adecuada de los electrodos). Para conseguir este objetivo, pueden usarse dos boquillas de ranura ancha escalonadas o un conjunto de boquilla de ranura ancha especial diseñado para dos o más fluidos. Los fluidos de revestimiento preferentemente tendrán propiedades reológicas apropiadamente coincidentes. El mejor caso tecnológico se consigue si las ventanas de revestimiento de diferentes fluidos tienen una región solapante consistente.

3. La tecnología de aplicación de película de revestimiento con boquilla de ranura ancha relacionada y combinada con las propiedades reológicas del reactivo posibilita revestimientos homogéneos usando un proceso de revestimiento de carrete a carrete para producción rápida de sensores de diagnóstico.

4. La tixotropía o comportamiento de adelgazamiento por cizalladura es la característica reológica principal del fluido que se va a revestir con respecto a la distribución de masa y su perfil a través de la capa revestida, que impacta sobre la planicidad, repetibilidad y homogeneidad de la capa húmeda y seca. Esta característica se consigue usando goma de xantano, por ejemplo, Keltrol®, CMC y Sílice en una concentración y combinación para coincidir con el comportamiento susceptible de adelgazamiento por cizalladura, ligeramente tixotrópico o tixotrópico, deseado del fluido de revestimiento.

Sorprendentemente, se ha encontrado que el papel de la sílice, en particular la sílice hidrófila no tratada preferida, preferentemente con un tamaño de partícula D50 (es decir, el 50 % de las partículas tienen un tamaño como el tamaño dado o por debajo) de 1 a 7 μm , en el estado "húmedo" (en el fluido de revestimiento) es que, en combinación con los espesores de película (Keltrol® y CMC, ya sea en solitario o ambos de ellos) la sílice aumenta la viscosidad y potencia el comportamiento susceptible de adelgazamiento por cizalladura, ligeramente tixotrópico o tixotrópico del fluido de revestimiento.

La sílice actúa en el estado seco para, entre otras cosas:

- a) prevenir la transferencia por retroceso de la película seca sobre el lado no revestido de la hoja/portador si el material de banda se enrolla en rodillos después de los procesos de revestimiento y secado, y
- b) ampliar la superficie específica de la capa de revestimiento secada en comparación con una capa de revestimiento suave. Sin desear quedar ligado a teoría específica alguna, esto se debe probablemente a la distribución del tamaño de partícula de las partículas de sílice. Puesto que la velocidad del transporte de fluido

aumenta por la relación entre el área superficial y el volumen de fluido, esta superficie específica ampliada se acelera por el proceso de humectación de la película secada y, en consecuencia, conduce a un tiempo de llenado de capilar más corto.

5 La presente invención se elucida adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos y Figuras. Con respecto a las Figuras, cuando sea posible, números, letras y símbolos similares se refieren a estructuras, características y elementos similares. Por ejemplo, a menos que se indique de otra manera en la solicitud, se aplica la siguiente clave:

- 1 indica una banda;
- 2 indica una película de metal pulverizado;
- 3 indica un electrodo de trabajo del par de electrodos 1;
- 3' indica un electrodo de trabajo del par de electrodos 2;
- 4 indica un electrodo de referencia/contra electrodo del par de electrodos 1;
- 4' indica un electrodo de referencia/contra electrodo del par de electrodos 2;
- 5 indica una tira reactiva 1;
- 5' indica una tira reactiva 2;
- 6 indica un espaciador (por ejemplo un adhesivo de doble cara);
- 7 indica una hoja superior; y
- 8 indica una abertura de purga en la hoja superior.

10 Las Figuras 1 y 2 son representaciones esquemáticas de las diversas etapas que se realizan durante el proceso de fabricación para elementos de ensayo electroquímico usando la composición de reactivo y el proceso de la presente invención. Un experto habitual en la materia reconocería fácilmente que el proceso puede usarse con otras configuraciones de electrodo y con múltiples tiras que tienen la misma o diferente composición y diferentes
15 posiciones sobre la tira. Debe observarse que los procesos descritos en las Figuras 1 y 2 podrían llevarse a cabo también sin electrodos presentes en las tiras de ensayo. Un experto habitual en la materia reconocería que el proceso y reactivo descritos en el presente documento pueden adaptarse también a elementos de ensayo óptico.

20 Las partes A y B de las Figuras 1 y 2 son idénticas y muestran una banda de polímero (1), preferentemente un material plástico inerte, tal como Melinex® 329 de DuPont (véase, por ejemplo, la parte A), en la cual se reviste una capa metálica (2) (véase, por ejemplo, la parte B) por técnicas convencionales tales como pulverizado, deposición química, electroquímica o física en fase vapor, etc.

25 Preferentemente, la capa metálica (2) posteriormente se estructura, por ejemplo mediante un proceso de erosión con láser. Este proceso retira partes de la capa metálica (2) y estructuras discretas de metal que pueden actuar como electrodos (3, 4) permanecen sobre la superficie de la banda de polímero (1). Debería entenderse, sin embargo, que pueden usarse también técnicas de impresión convencionales o procesos litográficos para crear electrodos (3, 4) en la banda de polímero (1).

30 Después de la etapa de erosión con láser de la Figura 1, parte C, se forman dos electrodos (3, 4) sobre la banda de polímero. En la Figura 2, parte C, se forman dos pares de electrodos (3, 3', 4, 4').

35 En la siguiente etapa (mostrada en la parte D de las Figuras 1 y 2), las tiras reactivas 5, 5' se depositan sobre el área activa de los electrodos de trabajo y contra electrodos (3, 3', 4, 4'). La composición de reactivo se aplica sobre la estructura del electrodo mediante el proceso de revestimiento con boquilla de ranura ancha de la presente invención.

40 En la parte E de las Figuras 1 y 2, se lamina una capa espaciadora (6) a la estructura del electrodo de la parte D de las Figuras 1 y 2. El espaciador (6) es preferentemente una cinta adhesiva de doble cara que cubre todas las partes de las estructuras reactivas y de electrodo que no se ponen en contacto con la muestra líquida. Además, el espaciador (6) tiene un corte que define el área reactiva del reactivo y los electrodos subyacentes. En el extremo opuesto del espaciador (6), es decir, el extremo donde están localizados los conductores del electrodo que no están cubiertos por la composición de reactivo, el espaciador (6) deja partes libres de las estructuras de electrodo que pueden usarse para conectar la tira de ensayo a un medidor de lectura de la tira de ensayo respectiva.

45 El espaciador (6) preferentemente cubre una parte estrecha (menor de 2 mm) del reactivo (5 en la Fig. 1, 5' en la Fig. 2) para enmascarar regiones de borde inhomogéneas eventuales del revestimiento reactivo.

50 Después de laminar el espaciador (6) al electrodo y la banda de reactivo, en una realización preferida, parte del material de banda se corta o recorta de la tira reactiva (5).

55 En la parte F de las Figuras 1 y 2, una hoja superior (7), preferentemente una cubierta de plástico inerte, se coloca sobre la superficie del espaciador (6) que no está en contacto con la banda de polímero (1). La banda de polímero (1), el espaciador (6) y la hoja superior (7) forman un canal capilar 3D que está definido por el espesor del espaciador (6) y las dimensiones del corte en el espaciador. Para posibilitar un llenado del espacio capilar, preferentemente cualquiera de la hoja superior (7) o la banda de polímero (1) tiene una abertura de purga (8).

Como queda claro para los expertos en la materia, las superficies de cualquiera de la banda de polímero (1) o la hoja superior (7) que están orientadas hacia el espacio capilar pueden hacerse hidrófilas mediante un tratamiento hidrófilo respectivo, por ejemplo, por revestimiento con un tensioactivo o tratamiento con plasma.

5 Ejemplos

Los siguientes ejemplos proporcionados a modo de ilustración y no a modo de limitación, describirán más detalles de la invención:

10 Ejemplo 1: Composición de reactivo para su uso en un biosensor de glucosa amperométrico electroquímico.

Se preparó una mezcla acuosa de los siguientes componentes:

Sustancia	Fuente	% p/p
Keltrol®F (goma de xantano)	Kelco	0,2136 %
Carboximetilcelulosa (CMC)	Hercules-Aqualon	0,5613 %
Polivinilpirrolidona (PVP) K25	BASF	1,8952 %
Propiofan® (cloruro de polivinilo) (50 % agua)	BASF	2,8566 %
Glucosa-colorante-oxidorreductasa (GlucDOR) (E.C. 1.1.99.17)	Roche Diagnostics	0,3310 %
pirroloquinolina quinina (PQQ)	Roche Diagnostics	0,0092 %
Sipernat® 320 DS (sílice precipitada sintética, amorfa)	Degussa Hüls	2,0039 %
succinato-Na x 6 H ₂ O	Mallinckrodt Chemicals	0,4803 %
Trehalosa	Sigma-Aldrich	0,4808 %
KH ₂ PO ₄	J. T. Baker	0,4814 %
K ₂ HPO ₄	J. T. Baker	1,1166 %
N,N-Bis-(hidroxietil)-3-metoxi-p-nitroso anilina	Roche Diagnostics	0,6924 %
Mega 8® (n-Octanoil-N-metilglucamida)	Dojindo	0,2806 %
Geropon® T 77 (N-Metil N-oleil taurato sódico)	Rhodia Chimie	0,0298 %
KOH	Merck	0,1428 %
Agua, doblemente destilada		89,9558 %

15 La matriz de reactivo se modificó personalizándola para satisfacer las demandas del proceso de revestimiento con boquilla de ranura ancha. Sílice, Keltrol® (goma de xantano), carboximetilcelulosa (CMC) y tensioactivos se añadieron a la matriz de revestimiento para modificar la reología de la masa de reactivo. Las concentraciones de tensioactivo se ajustaron para obtener tensiones superficiales (medidas con un Tensiómetro K10T (Kruess)) en el intervalo más preferido de 33 a 42 mN/m. La tensión superficial en este intervalo promueve una mejor adhesión y una dispersión controlada de la tira revestida sobre la banda. El intervalo de viscosidad más preferido medido usando Rheomat 115 (Contraves) para la masa de revestimiento es de 95 a 115 mPa·s. Los polímeros y la sílice confieren también comportamiento tixotrópico al revestimiento. Los revestimientos adelgazan por cizalladura a medida que se dispensan a través del cabezal de boquilla de ranura ancha sobre la banda. Esto reduce la viscosidad aparente del revestimiento.

25 Las tiras de masa de revestimiento reactiva con estas menores viscosidades muestran una migración de los componentes de los bordes de tira y reactivos hacia el centro de la tira durante el proceso de secado. Esta migración conduce a un perfil de superficie irregular e irreproducible en el medio de la tira secada. La dispensación de revestimientos que tienen propiedades de adelgazamiento por cizalladura, ligeramente tixotrópicas o tixotrópicas, muestra el mismo efecto de adelgazamiento por cizalladura. Sin embargo, la viscosidad de la tira revestida vuelve a estar cerca de la viscosidad aparente poco después de haberla dispensado y antes de entrar en la región de secado. Se retarda la migración de los bordes de tira hacia el centro durante el secado. Como se ilustra en la Figura 3, esto conduce a una región reproducible plana en el centro de la tira, en el área de reacción. Las películas adelgazadas retardan adicionalmente la migración de los bordes de revestimiento al centro de la tira revestida.

Ejemplo 2: Composición de reactivo para un sensor de coagulación amperométrico electroquímico.

Se preparó una mezcla acuosa de los siguientes componentes:

Sustancia	Fuente	Concentración Final de Reactivo
Glicina	Sigma	23 g/l
Polietilenglicol	Sigma	23 g/l
Sacarosa	Sigma	55 g/l
Albúmina de Suero Bovino	Sigma	6,9 g/l
Mega 8® (n-Octanoil-N-metilglucamida)	Dojindo	1 g/l
Resazurin	Sigma-Aldrich Chemie GmbH	1,4 g/l 5,6 mmol/l
Polybrene® (bromuro de hexadimetrina)	Sigma	0,015 g/l
Moviol® 4/86 (alcohol polivinílico)	Clariant GmbH	20 g/l
Keltrol®F (goma de xantano)	Kelco	2,89 g/l
Electrozym TH (Cromozima TH reducida;	Roche Diagnostics	1,226 g/l
acetato de tosil-glicil-prolil-arginina-4-nitranilida reducida)		1,9 mmol/l
fosfolípidos de semilla de soja		
solución de factor tisular recombinante	Dade-Behring	109 µg/l

5

Ejemplo 3: Composición de reactivo alternativa para un biosensor de glucosa amperiométrico electroquímico.

Se preparó una mezcla acuosa de los siguientes componentes:

Sustancia	Fuente	% p/p
Keltrol®F (goma de xantano)	Kelco	0,20 %
Gantrez® S97 (copolímero de metil viniléter/anhídrido maleico)	ISP	2,48
Polivinilpirrolidona (PVP) K25	BASF	1,93 %
Propiofan® (cloruro de polivinilo) (50 % agua)	BASF	2,94 %
Glucosa-colorante-oxidoreductasa (GlucDOR) (E.C. 1.1.99.17?)	Roche Diagnostics	0,33 %
pirroloquinolina quinina (PQQ)	Roche Diagnostics	0,0093 %
Silica FK 300 DS	Degussa Hüls	1,77 %
KH ₂ PO ₄	J. T. Baker	0,48 %
K ₂ HPO ₄	J. T. Baker	1,47 %
N,N-Bis-(hidroxietil)-3-metoxi-p-nitroso anilina	Roche Diagnostics	0,69 %
Mega 8® (n-Octanoil-N-metilglucamida)	Dojindo	0,29 %
Geropon® T 77 (N-Metil N-oleil taurato sódico)	Rhodia Chimie	0,030 %
KOH	Merck	1,14 %
Agua, doblemente destilada		86,227 %

10

Ejemplo 4: Composición de reactivo alternativa para un biosensor de glucosa amperiométrico electroquímico.

Se preparó una mezcla acuosa de los siguientes componentes:

Sustancia	Fuente	% p/p
Keltrol®F (goma de xantano)	Kelco	0,20 %
Gantrez® S97 (copolímero de metil viniléter/anhídrido maleico)	ISP	0,50 %
Carboximetilcelulosa (CMC)	Hercules-Aqualon	0,50 %
Polivinilpirrolidona (PVP) K25	BASF	1,90 %
Propiofan® (cloruro de polivinilo) (50 % agua)	BASF	2,89 %
Glucosa-colorante-oxidoreductasa (GlucDOR) (E.C. 1.1.99.17?)	Roche Diagnostics	0,34 %
pirroloquinolina quinina (PQQ)	Roche Diagnostics	0,0093 %
KH ₂ PO ₄	J. T. Baker	0,48 %
K ₂ HPO ₄	J. T. Baker	1,46 %
N,N-Bis-(hidroietil)-3-metoxi-p-nitroso anilina	Roche Diagnostics	0,71 %
Mega 8® (n-Octanoil-N-metilglucamida)	Dojindo	0,28 %
Geropon® T 77 (N-Metil N-oleil taurato sódico)	Rhodia Chimie	0,030 %
KOH	Merck	0,31 %
Agua, doblemente destilada		90,384 %

Ejemplo 5: Proceso de revestimiento

La banda de polímero (Melinex® 329, DuPont) se mueve al área de revestimiento, que contiene un cabezal de boquilla de ranura ancha y un rodillo de apoyo. El cabezal de boquilla de ranura ancha (TSE, Suiza) se pone a cero en la superficie de la banda y se ajusta a una boquilla con un hueco de banda de 74 µm. La velocidad de la banda forma una rampa ascendente de 0 a 38 m/min para deposición del revestimiento sobre la banda. La matriz de reactivo puede suministrarse al cabezal de boquilla de ranura ancha usando una diversidad de medios, incluyendo bombas de engranajes, pistones, jeringas, sistemas de paleta. El sistema de administración de reactivo se ajusta a un flujo de agua de 13,58 ml/min para suministrar un peso de revestimiento de 53 g/m² a través del cabezal de revestimiento. La anchura de la tira revestida resultante es de 7,0 ± 0,3 mm. El revestimiento se seca en la zona de secado calentada (longitud 15 m, temperatura 110 °C, a una velocidad de 38 m/min) y se vuelve a enrollar en carretes en una estación de devanado.

Las Figuras 3 a 5 muestran los resultados de las mediciones perfilométricas a través de la tira reactiva de acuerdo con este ejemplo. El sistema perfilométrico usado fue un Sistema de Medición del Perfil Superficial Dektak IIA (Veeco Instruments Inc., Sloan Technology Division, Dallas, Texas). Los datos de perfil del Dektak IIA se corrigieron para el valor inicial.

En la Figura 3, P (mm) denota la posición x del escáner a través de la banda y la tira reactiva (en mm) y H (µm) denota la altura relativa respectiva del revestimiento (en µm). La masa de reactivo se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1. Como puede verse, la tira reactiva tiene una anchura de sección transversal de aproximadamente 7 mm y una altura central promedio respectiva de aproximadamente 5 µm. Los bordes del revestimiento reactivo son relativamente afilados. La región plana homogénea del revestimiento llena aproximadamente el 80 % de la anchura de la tira reactiva.

El perfil del revestimiento reactivo como se representa en la Figura 3 es típico para revestimientos de acuerdo con la presente invención. Para tiras reactivas de 10 mm o menos de anchura, pueden obtenerse bordes afilados, que forman una rampa ascendente desde el material de banda subyacente (correspondiente a una altura de revestimiento de cero) hasta la región plana en el centro del revestimiento, a 1 mm desde cada lado o menos (es decir, 80 % o más del revestimiento pertenece a la región plana central homogénea). Dentro de la región central, el revestimiento reactivo tiene un espesor prácticamente uniforme.

La Figura 4 muestra los resultados de las mediciones perfilométricas a través de la tira reactiva preparada de acuerdo con este ejemplo. La distancia de exploración (µm) denota la posición x del escáner a través de la banda y la tira reactiva (en µm) y la Altura (µm) denota la altura relativa respectiva del revestimiento (en µm). La masa de reactivo se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 con sílice molida. Las Figuras 4A a 4E dan los resultados para pesos de revestimiento de 20, 25, 30, 40 y 50 mg/m², respectivamente.

La Figura 5 ilustra los resultados de mediciones perfilométricas a través de una tira reactiva preparada de acuerdo con un ejemplo comparativo, es decir, que no está de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención. La distancia de exploración (μm) denota la posición x del escáner a través de la banda y la tira reactiva (en μm) y la Altura (μm) denota la altura relativa respectiva del revestimiento (en μm). La masa de reactivo se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1, sin embargo sin la presencia de los modificadores reológicos Keltrol®, CMC y sílice.

Las Figuras 5A y 5B muestran que, sin modificadores reológicos, el revestimiento reactivo secado tiende a formar tiras reactivas no homogéneas sobre el material de banda. En la Fig. 5A, el reactivo se concentra en la porción central de la tira revestida; en la Fig. 5B, el reactivo se concentra en dos regiones localizadas entre el centro y las porciones de borde las tiras reactivas. En ambos casos, las porciones de borde están agotadas de reactivo.

La comparación de la Fig. 5 (ejemplo comparativo) con las Figs. 3 y 4 (ambas de acuerdo con la presente invención) revela los efectos ventajosos de la composición de reactivo y el proceso de la presente invención.

La Figura 6 es una fotografía de una vista al microscopio de una tira reactiva (área rectangular oscura central) revestida sobre un material de banda (áreas claras alrededor de la tira central) a partir de una composición de reactivo de acuerdo con el Ejemplo 1 (y comparable con los datos perfilométricos mostrados en la Figura 4). El revestimiento se realizó de acuerdo con el Ejemplo 5. La tira revestida muestra una buena homogeneidad a través de la dirección de revestimiento (la dirección de revestimiento era de arriba a abajo), así como a lo largo de esta dirección.

En fuerte contraste con la capa de reactivo suave y uniforme mostrada en la Figura 6, las Figuras 7A y 7B son fotografías de vistas al microscopio (ejemplos comparativos) de tiras reactivas revestidas sobre el material de banda con datos perfilométricos comparables a los mostrados en la Figura 5. El revestimiento se realizó de acuerdo con el Ejemplo 5; sin embargo, el reactivo no contenía los modificadores reológicos. Las tiras revestidas claramente muestran inhomogeneidades a través de la dirección de revestimiento (la dirección de revestimiento era de arriba a abajo). Por ejemplo, las regiones de reactivo más grueso se manifiestan mediante bandas oscuras que discurren a lo largo de las tiras. La Figura 7A muestra una de estas bandas oscuras situada aproximadamente la mitad de la tira (compárese con la Fig. 5A), mientras que la Fig. 7B muestra dos bandas oscuras (compárese con la Fig. 5B). Se cree que estas una o dos regiones de revestimiento reactivo más grueso (zonas oscuras) dentro de la tira reactiva se deben a efectos de secado de los materiales de revestimiento reactivo.

Ejemplo 6: Variación de los modificadores reológicos en la composición de reactivo del Ejemplo 1.

En la composición de reactivo del Ejemplo 1 los contenidos de los ingredientes CMC, Keltrol®, Propiofan® y PVP se variaron de acuerdo con la siguiente Tabla. Los contenidos de ingredientes se dan en % p/p y la viscosidad se da en mPa-s.

CMC	Keltrol®	PVP	Propiofan®	Sílice	Viscosidad	Tixotrópico
0,56	0,21	1,9	2,86	2	117	sí
0,476	0,28	1,52	2,29	2	99	sí
0	0,77	1,52	2,29	2	69,5	sí
0,77	0	2,28	3,43	2	149	sí
0,504	0,4	1,9	2,86	2	123	débil

Aunque las realizaciones preferidas que incorporan los principios de la presente invención se han analizado anteriormente en el presente documento, la presente invención no está limitada a las realizaciones divulgadas. En su lugar, esta solicitud pretende cubrir tales desviaciones de la presente divulgación como si estuvieran dentro de la práctica conocida o habitual en la técnica a la que pertenece esta invención y que caen dentro de los límites de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de reactivo útil para preparar una tira reactiva en un procedimiento de revestimiento con boquilla de ranura ancha, comprendiendo la composición un reactivo, agua, un aditivo para potenciar la viscosidad y la tixotropía, y un tensioactivo, en el que la composición es susceptible de adelgazamiento por cizalladura o al menos es ligeramente tixotrópica, y tiene una viscosidad de 70 a 130 mPa y una tensión superficial de 30 a 50 mN/m.
2. El reactivo de la reivindicación 1 que tiene una viscosidad en el intervalo de 95 a 115 mPa s.
3. El reactivo de la reivindicación 1 o 2 que tiene una tensión superficial de 40 ± 2 mN/m.
4. El reactivo de la reivindicación 1, 2 o 3 que comprende sílice.
5. La composición de reactivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además tampones o enzimas o mediadores o estabilizadores o proteínas o indicadores o colorantes o formadores de película o co-factores o una combinación de dichos ingredientes.
6. El reactivo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una goma de xantano.
7. El reactivo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende carboximetilcelulosa.
8. El reactivo de la reivindicación 4, que comprende además una goma de xantano y carboximetilcelulosa.
9. Proceso para producir una capa de reactivo (5, 5') sobre una banda de polímero (1) como un material de soporte sólido, que comprende las siguientes etapas:
 - (a) proporcionar un material de soporte sólido (1);
 - (b) mover el material de soporte sólido con respecto al cabezal de revestimiento de boquilla de ranura ancha moviendo cualquiera del material de soporte sólido (1) o el cabezal de revestimiento de boquilla de ranura ancha, manteniendo así una distancia definida entre la superficie del material de soporte sólido y el cabezal de revestimiento de boquilla de ranura ancha;
 - (c) depositar una composición de reactivo a través del cabezal de revestimiento de boquilla de ranura ancha para crear una tira continua (5, 5') de la composición de reactivo sobre el material de soporte sólido (1); y
 - (d) secar la tira reactiva revestida (5, 5') sobre la banda (1),en el que la composición de reactivo comprende un reactivo, agua, un aditivo para potenciar la viscosidad y la tixotropía, y un tensioactivo, y es susceptible de adelgazamiento por cizalladura o al menos ligeramente tixotrópica, y tiene una viscosidad de 70 a 30 mPa y una tensión superficial de 30 a 50 mN/m.
10. El proceso de la reivindicación 9 en el que la tira reactiva tiene una anchura (5, 5') de menos de 1 cm.
11. El proceso de la reivindicación 9 en el que la tira reactiva (5, 5') tiene una altura de menos de 10 μ m de espesor de película seca.
12. El proceso de la reivindicación 9 en el que la velocidad de movimiento del material de soporte sólido (1) respecto al cabezal de revestimiento de boquilla de ranura ancha es entre 20 y 80 m/min.
13. El proceso de la reivindicación 9 en el que la velocidad de movimiento del material de soporte (1) respecto al cabezal de revestimiento de boquilla de ranura ancha es entre 30 y 40 m/min.
14. El proceso de la reivindicación 9 o 12 en el que el reactivo se suministra al material de soporte (1) a un flujo de revestimiento de 5,5 a 30 g/min.
15. El proceso de la reivindicación 9 o 12 en el que el reactivo se suministra al material de soporte a un flujo de revestimiento de 13 a 15 g/min.
16. El proceso de la reivindicación 9 en el que la distancia entre el cabezal de revestimiento de boquilla de ranura ancha y el material de soporte (1) es entre 30 y 90 μ m.

Fig. 1

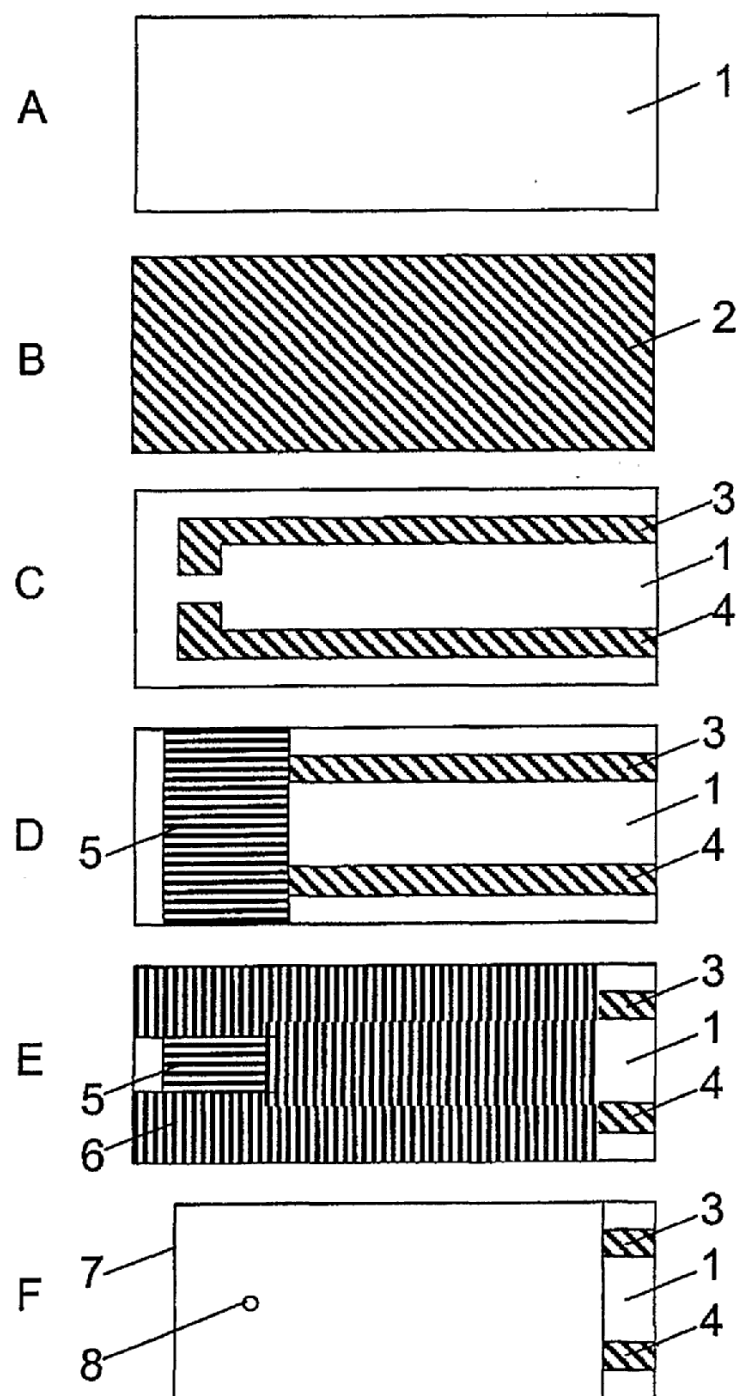
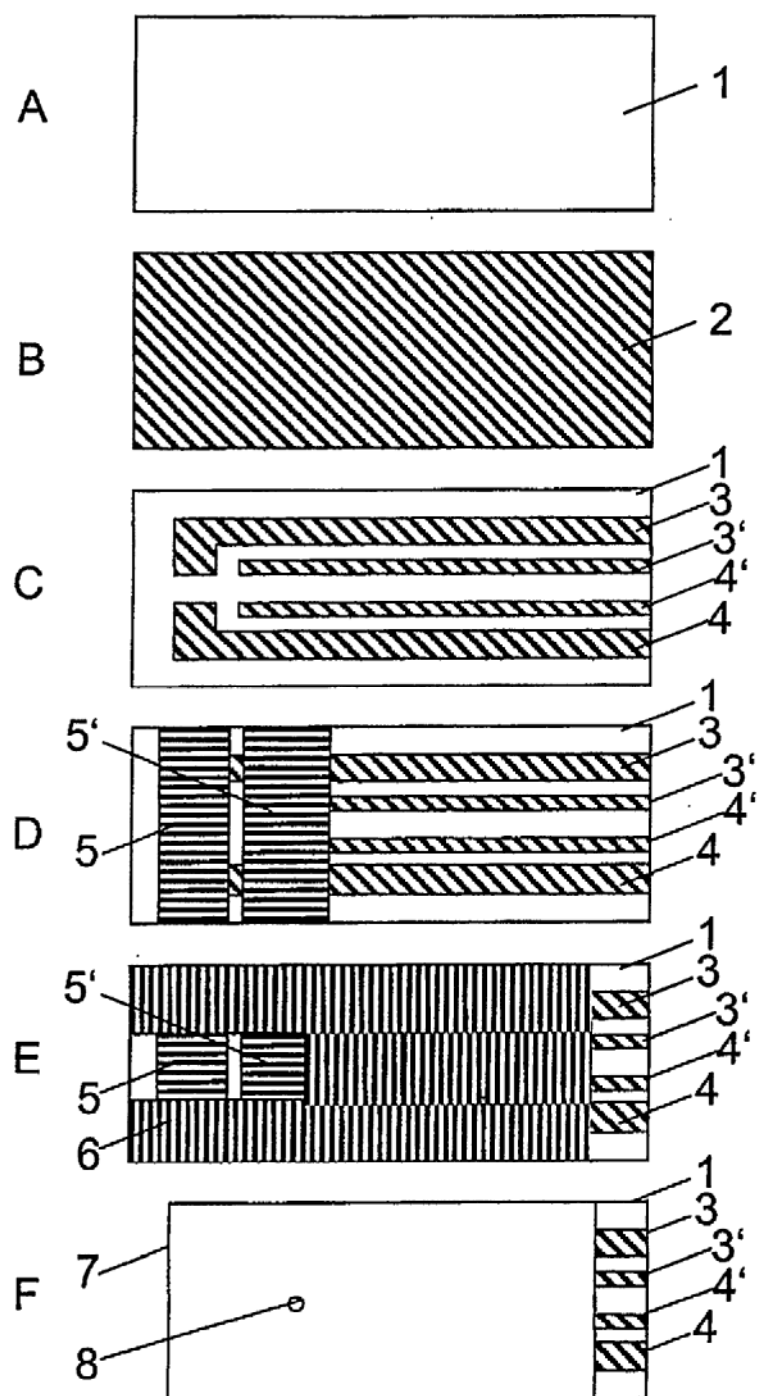


Fig. 2



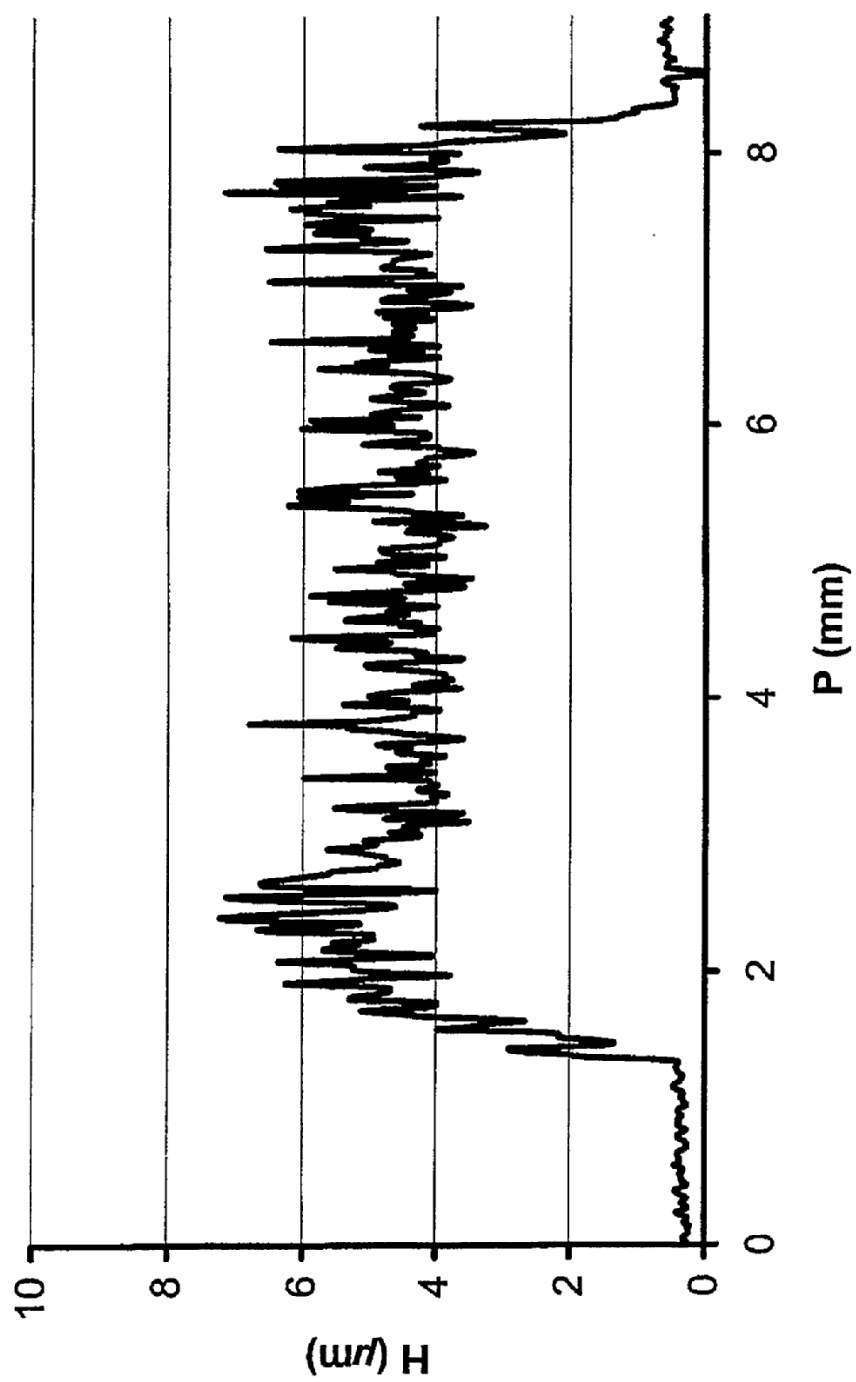


FIG.3

FIG. 4

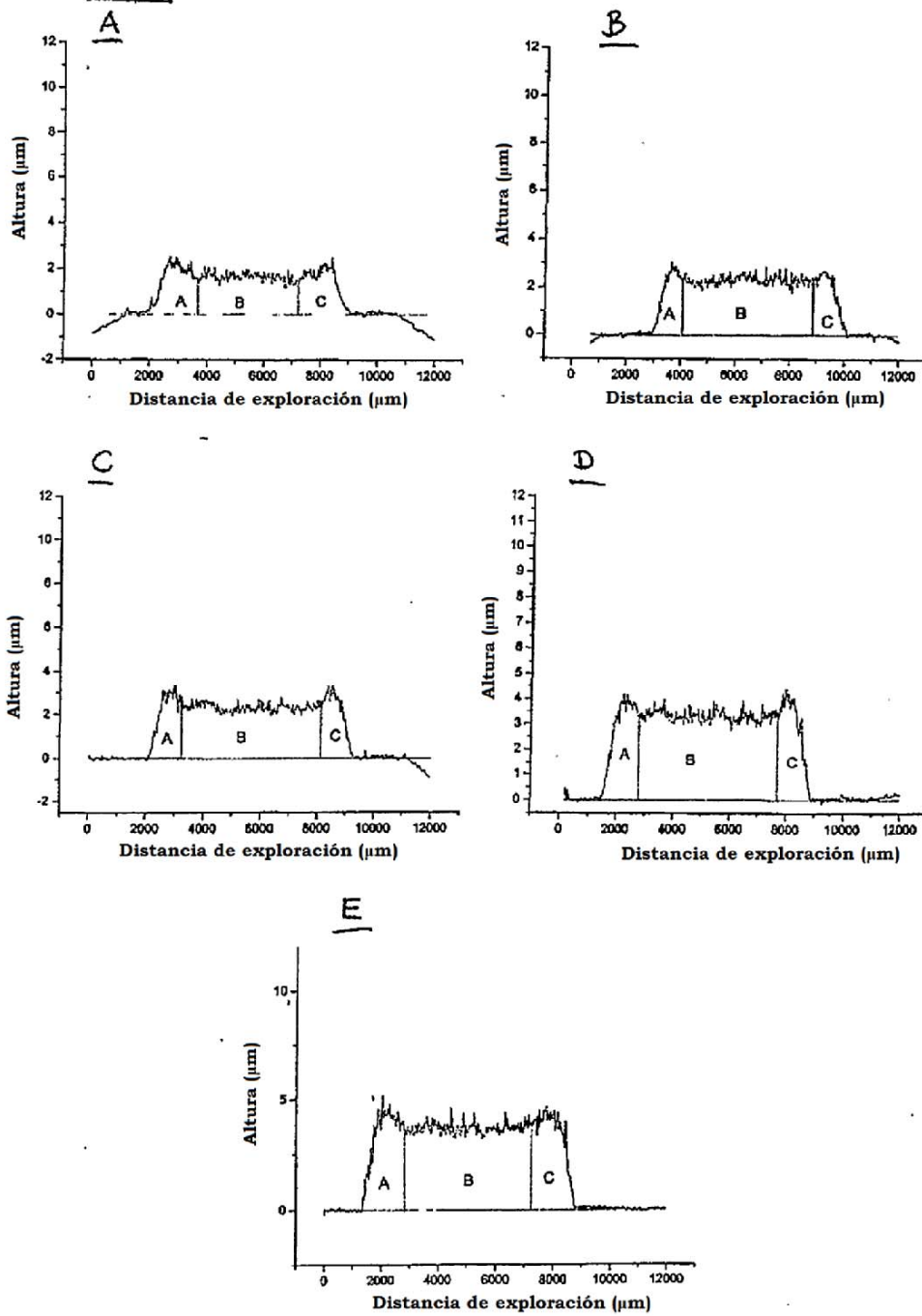


Fig. 5A

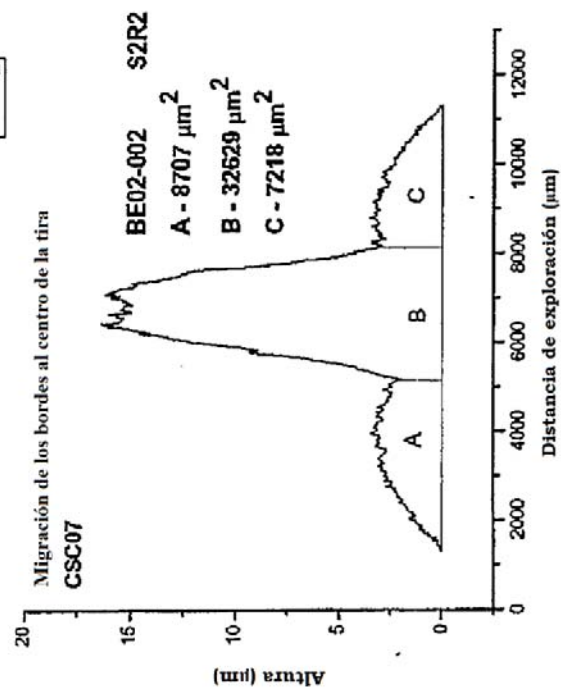
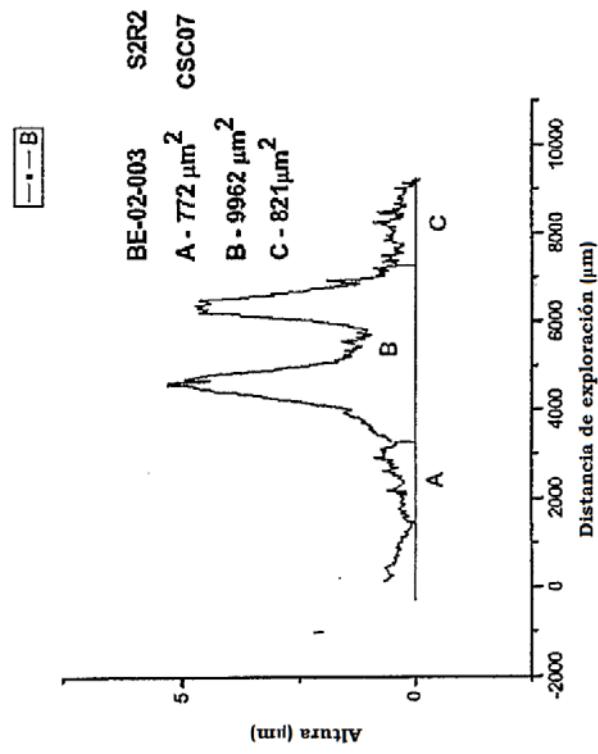


Fig. 5B



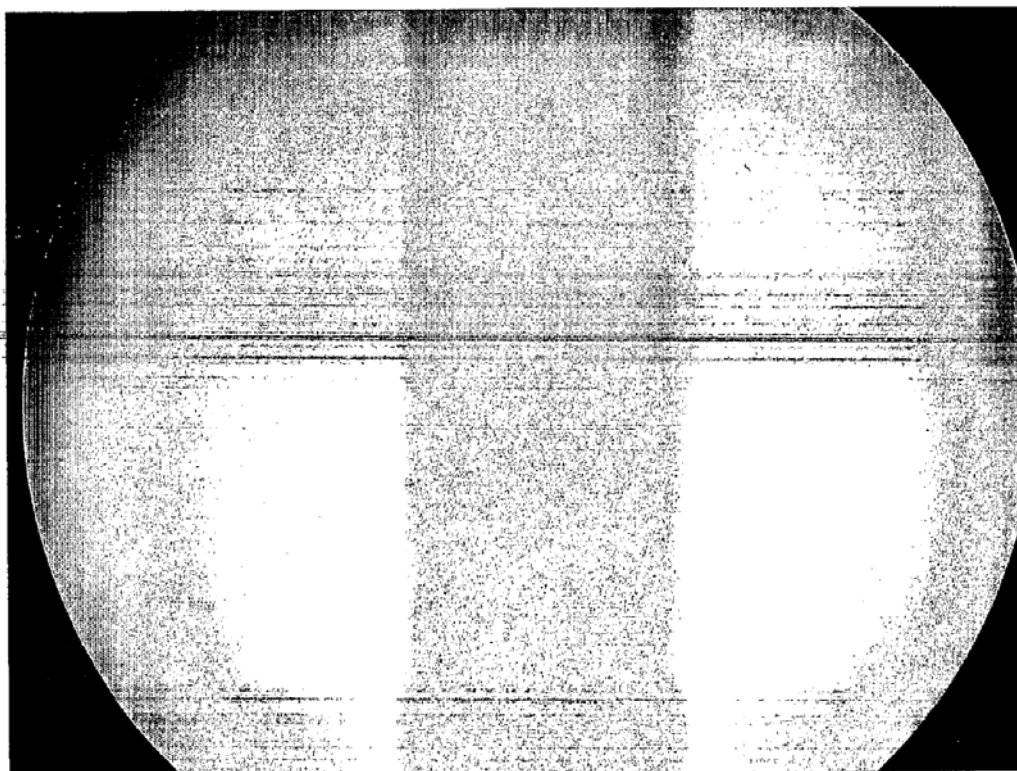


Fig. 6

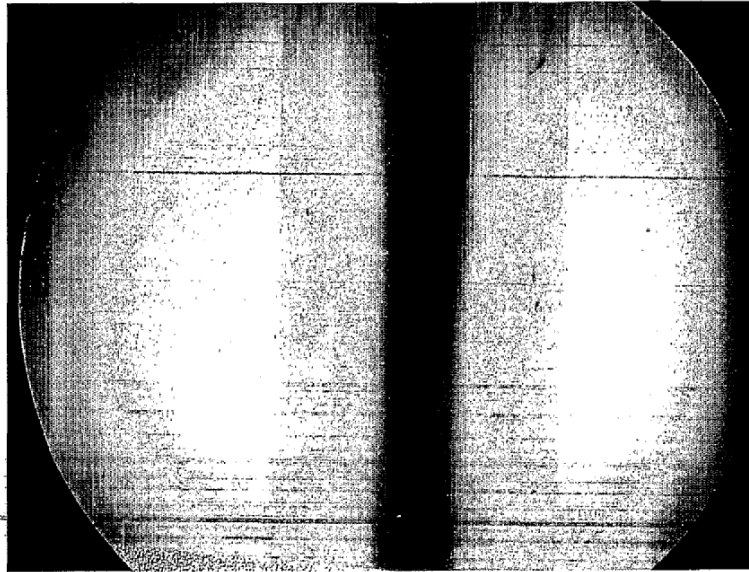


Fig. 7A

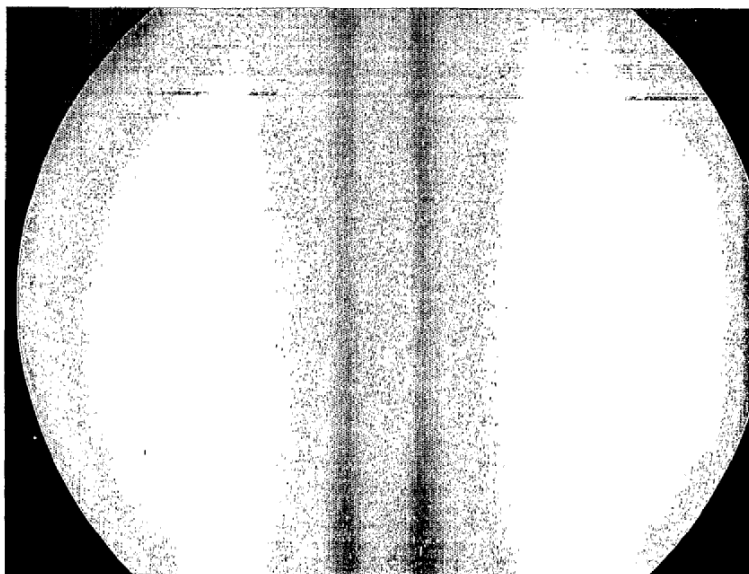


Fig. 7B