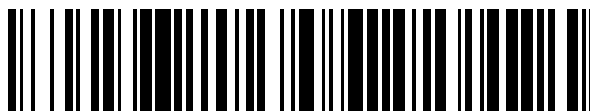


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 875**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

C09J 133/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2009 PCT/EP2009/067150**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2011 WO11072715**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2009 E 09775190 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2512674**

54 Título: **Proceso para el montaje de elementos que contienen sustancias biológicas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.07.2018

73 Titular/es:
**SICPA HOLDING SA (100.0%)
Avenue de Florissant 41
1008 Prilly, CH**

72 Inventor/es:
**CIAMPINI, DAVIDE;
COGNOLATO, LIVIO y
VITALBO, LUIGI**

74 Agente/Representante:
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 675 875 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

Proceso para el montaje de elementos que contienen sustancias biológicas

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con un proceso para ensamblar elementos en contacto con sustancias biológicas y con un dispositivo ensamblado con el mismo.

Más en particular, la presente invención se relaciona con un proceso para ensamblar elementos hechos de materiales plásticos, como PMMA o SAN, o material inorgánico, como vidrio o metales, empleados para la fabricación de dispositivos para la distribución o contención de sustancias biológicas, como proteínas, enzimas, anticuerpos, antígenos, ADN y similares.

10 La presente invención también se relaciona con dispositivos para la distribución o contención de sustancias biológicas ensambladas con una composición adhesiva de (met)acrilato/epoxi.

Antecedentes de la invención

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

15 Tales dispositivos biomédicos se fabrican ensamblando diferentes componentes de diferentes materiales mediante composiciones adhesivas. Diversas patentes y publicaciones de patentes describen tal tipo de dispositivos.

20 La Patente de Estados Unidos No.5,338,688 describe un dispositivo para expulsar fluidos biológicos que comprende un depósito conectado con una cámara de eyección provista con un elemento de calentamiento. La Patente de los Estados Unidos No. 4,877,745 describe un dispositivo similar, en el que la cámara de eyección está provista con un elemento piezoeléctrico.

25 La patente de Estados Unidos No. 6,830,621 describe un aparato de descarga de líquido que comprende (i) una porción de retención de líquido para retener el líquido de sonda, (ii) una abertura de suministro para suministrar el líquido de sonda a la porción de retención de líquido, (iii) una boquilla descarga de líquido para descargar el líquido de la sonda, y (iv) una trayectoria de flujo que conecta la boquilla con la porción de retención de líquido. Las aberturas de boquilla y la abertura de suministro están dispuestas en caras mutuamente opuestas del aparato. El aparato tiene una estructura laminada compuesta de un primer miembro en forma de placa en el que se forman dichas boquillas, y un segundo miembro en forma de placa en el que se forma dicha pluralidad de abertura de suministro de líquido, y miembros intermedios en forma de placa en los que se realiza la trayectoria del flujo que conecta la boquilla con la porción de retención de líquido.

30 El documento EP 1,933,138 divulga micromatrices de sondas de captura en un sustrato que se va a usar en ensayos biológicos, por ejemplo para examinar fluidos biológicos de analitos, tales como sangre humana o muestras de tejido, en cuanto a la presencia y/o concentración de ciertas bacterias, virus y/u hongos. Las sondas de captura tienen una capacidad de unión selectiva para un factor indicativo predeterminado, tal como una secuencia de proteína, ADN o ARN. En la técnica de micromatrices, un conjunto de sondas de captura específicas, cada una de las cuales se elige con el fin de interactuar específicamente (por ejemplo, hibridar en el caso de un micromatriz de ADN) con un compuesto biológico objetivo particular, se inmovilizan en ubicaciones específicas de un sustrato sólido biosensor, por ejemplo, mediante impresión. Las sondas adecuadas pueden comprender biofluidos que contienen el factor indicativo específico, por ejemplo, una solución de una secuencia de ADN y/o anticuerpo específico. Después de que el sustrato ha sido provisto con las sondas de captura, por ejemplo imprimiendo estos sobre el sustrato que usa un dispositivo de inyección de tinta, el fluido de analito se fuerza a fluir a través del sustrato, o se fuerza a fluir sobre el sustrato. Con el fin de poder visualizar la presencia de un factor indicativo en el fluido de analito, las moléculas del fluido de analito pueden estar provistas, por ejemplo, de marcación fluorescente y/o magnético. En el caso de un ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas), se une una enzima al segundo anticuerpo, en lugar de un radiomarcador. Luego se forma un compuesto intensamente coloreado o fluorescente por la acción catalítica de esta enzima. Las moléculas marcadas del fluido del analito se adhieren a aquellas sondas de captura del sustrato que tienen capacidad de unión para la molécula considerada. Esto da como resultado una fluorescencia detectable en el lugar al que se adhiere el factor específico, al menos cuando se usa marcación fluorescente. Las moléculas capturadas típicamente se leen mediante iluminación con una fuente de luz, y el patrón fluorescente se registra con la ayuda de una cámara CCD, por ejemplo. El patrón registrado es una característica de la presencia de una bacteria o un conjunto de bacterias. Al proporcionar sondas de captura con diferente especificidad para diferentes factores, la matriz puede usarse para analizar diversos factores diferentes al mismo tiempo. El uso de dichas matrices permite el cribado de alto rendimiento de fluidos de analito para una gran cantidad de factores en una sola ejecución.

55 El documento US 5,932,315 divulga un conjunto de estructura de microfluidos que tiene un microcanal formado uniendo dos placas entre sí. El conjunto de estructura de microfluidos incluye una primera placa y una segunda placa, donde al menos una de estas placas tiene una o más microranuras, unidas entre sí por medio de una composición adhesiva.

5 Un método adicional para ensamblar dispositivos biomédicos se divulga en el documento US 7,122,093. El principal problema de los dispositivos biomédicos obtenidos al ensamblar diferentes componentes de diferentes materiales mediante composiciones adhesivas se relaciona con la reducción de la fuerza de adhesión durante el envejecimiento, en particular cuando diferentes materiales (como metales, silicio, plástico o vidrio) se ponen en contacto entre sí y están expuestos a tensiones mecánicas y térmicas.

Además, los componentes de los dispositivos biomédicos descritos en la técnica, en particular en los campos microelectrónicos y microhidráulicos, deben ser biocompatibles con las sustancias biológicas. Por consiguiente, los materiales componentes no deben contener las sustancias biológicas en su superficie y no deben liberar ninguna sustancia contaminante en el fluido biológico.

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

15 Los tratamientos superficiales son conocidos en la técnica para reducir las interacciones químicas y físicas entre las superficies del material y los fluidos biológicos, tales como, por ejemplo, el tratamiento con plasma, el tratamiento de corona o el recubrimiento con película. Sin embargo, los tratamientos con plasma y corona tienen una duración limitada durante el tiempo. Los tratamientos de recubrimiento de película que alteran la superficie del material también pueden dificultar la posterior adhesión de los componentes y su resistencia al envejecimiento.

20 El ensamblaje del dispositivo biomédico tiene otro problema relacionado con la falta de planeidad de las superficies que se van a ensamblar. La falta de planeidad puede deberse a una flexión del componente o rasguños en su superficie. Se requieren altas cantidades de composiciones adhesivas líquidas convencionales para cubrir la falta de planeidad, pero esto promueve fácilmente la tensión de las composiciones adhesivas líquidas en las cavidades y vacíos de los canales microhidráulicos de los dispositivos biomédicos, con la consiguiente oclusión de los mismos. El mismo problema surge incluso usando bajas cantidades de composiciones adhesivas líquidas convencionales y presión en caliente o usando composiciones adhesivas sólidas disueltas en un solvente apropiado. En el último caso, surge un problema adicional de daños en el material plástico del dispositivo biomédico, debido al ataque del solvente.

Resumen de la invención

30 El solicitante ha descubierto sorprendentemente que los problemas mencionados anteriormente pueden superarse ensamblando los componentes de un dispositivo biomédico para la distribución o contención de sustancias biológicas con una composición adhesiva que comprende una mezcla de una composición adhesiva de (met)acrilato y una composición adhesiva de epoxi.

En aras de la brevedad, la composición adhesiva que comprende una mezcla de una composición adhesiva de (met)acrilato y una composición adhesiva de epoxi también se mencionará a continuación con la expresión "composición de adhesiva de (met)acrilato/epoxi" o "composición adhesiva de (M)AE".

35 Un primer aspecto de la presente invención se relaciona con un dispositivo biomédico para la distribución o contención de sustancias biológicas que comprende al menos dos componentes ensamblados entre sí con una composición adhesiva que comprende una mezcla de una composición adhesiva de (met)acrilato y una composición adhesiva de epoxi.

40 Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un método para ensamblar un dispositivo biomédico que comprende al menos dos componentes, en el que dicho proceso comprende los pasos de (i) formar una película de una composición adhesiva que comprende una mezcla de una composición adhesiva de (met)acrilato y una composición adhesiva de epoxi en al menos una superficie de dichos al menos dos componentes, (ii) curar previamente dicha composición adhesiva con una exposición a la radiación UV azul capaz de curar sustancialmente dicha composición adhesiva de (met)acrilato sin curar sustancialmente dicha composición adhesiva de epoxi, (iii) poner en contacto dicha al menos una superficie de dichos al menos dos componentes que se va a ensamblar, y (iv) completar el curado de dicha composición adhesiva con una exposición a la radiación UV azul.

La expresión "sustancialmente curado" indica que se cura al menos el 50% en moles de los grupos funcionales curables contenidos en la composición adhesiva de (met)acrilato. La expresión "sin curado sustancial" indica que se curan menos del 50% en moles de los grupos funcionales curables contenidos en la composición adhesiva de epoxi.

50 Otro aspecto adicional de la presente especificación se relaciona con el uso de la composición adhesiva de (met)acrilato/epoxi mencionada anteriormente para ensamblar los componentes de un dispositivo biomédico para la distribución o contención de sustancias biológicas.

La composición adhesiva de (M)AE útil en la presente invención comprende una mezcla de una composición adhesiva de (met)acrilato y una composición adhesiva epoxi, y al menos un fotoiniciador.

La composición adhesiva de (met)acrilato útil en la presente invención puede comprender cualquier monómero de (met)acrilato polimerizable conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, monómeros de (met)acrilato mono- y multifuncionales (que incluyen monómeros de (met)acrilato di-, tri-, tetra-funcionales, etc.).

5 Los monómeros de (met)acrilato monofuncionales a manera de ejemplo incluyen, sin limitación (i) (met)acrilatos de alquilo de cadena larga y corta tales como metil (met)acrilato, etil (met)acrilato, propil (met)acrilato, isopropil (met)acrilato, butil (met)acrilato, amil (met)acrilato, isobutil (met)acrilato, t-butil (met)acrilato, pentil (met)acrilato, isoamil (met)acrilato, hexil (met)acrilato, heptil (met)acrilato, octil (met)acrilato, isooctil (met)acrilato, 2-etilhexil (met)acrilato, nonil (met)acrilato, decil (met)acrilato, isodecil (met)acrilato, undecil (met)acrilato, dodecil (met)acrilato, lauril (met)acrilato, octadecil (met)acrilato, y estearil (met)acrilato; (ii) hidroxialquil (met)acrilatos tales como 2-
10 hidroxietil-(met)acrilato, 2-hidroxipropil-(met)acrilato y 2-hidroxibutil-(met)acrilato; (iii) amino alquil (met)acrilatos tales como dimetilaminoetil (met)acrilato, dietilamino etil (met)acrilato, y 7-amino-3,7-dimetiloctil (met)acrilato; (iv) alcoxialquil (met)acrilatos tales como butoxietil (met)acrilato, fenoxietil (met)acrilato, y etoxietoxietil (met)acrilato; (v) (met)acrilatos aromáticos o no aromáticos cíclicos de anillo individual o múltiple tales como ciclohexil (met)acrilato, bencil (met)acrilato, dicitropentadieno (met)acrilato, dicitropentil (met)acrilato, triciclodecanyl (met)acrilato, bornil (met)acrilato, isobornil (met)acrilato, tetrahidrofurfuril (met)acrilato, caprolactona (met)acrilato, y acrilolmorfolina; (vi) glicol (met)acrilatos tales como polietilen glicol monoacrilato, polietilen glicol monometacrilato, polipropilen glicol monoacrilato, polipropilen glicol monometacrilato, polietilen glicol-polipropilen glicol monometacrilato, metoxietilen glicol acrilato, metoxipolipropilen glicol acrilato, metoxipolietilen glicol acrilato, metoxipolietilen glicol monometacrilato, etoxidietilen glicol acrilato, polipropilen glicol-politrimetilen monoacrilato, polietilen glicol-politetrametilen glicol
20 monometacrilato, perfluoroalquiletil-polioxialquilen monometacrilato, and (vii) diferentes alquifenol (met)acrilatos alcoxilados tales como nonilfenol (met)acrilato etoxilado, y combinaciones de los mismos .

Los monómeros que son a manera de ejemplo de (met)acrilatos multifuncionales incluye, sin limitación (i) di(met)acrilatos, tales como 1,3-propanodiol di(met)acrilato, 1,4-butanodiol di(met)acrilato, 1,5-pentanodiol di(met)acrilato, 1,6-hexanodiol di(met)acrilato, neopentil glicol di(met)acrilato, etilen glicol di(met)acrilato, dietilen glicol di(met)acrilato, trietilen glicol di(met)acrilato, tetraetilen glicol di(met)acrilato, polietilen glicol di(met)acrilato, propilen glicol di(met)acrilato, dipropilen glicol di(met)acrilato, tripropilen glicol di(met)acrilato, tetrapropilen glicol di(met)acrilato, polipropilen glicol di(met)acrilato, ciclohexano dimetanol di(met)acrilato, hexanodiol di(met)acrilato alcoxilado, ciclohexano dimetanol di(met)acrilato alcoxilado, neopentil glicol di(met)acrilato etoxilado, neopentil glicol di(met)acrilato propoxilado, trimetilolpropano tri(met)acrilato, trimetilolpropano tri(met)acrilato etoxilado, trimetilolpropano tri(met)acrilato propoxilado, oligómero de poliéster de (met)acrilato, bisfenol A di(met)acrilato, bisfenol A di(met)acrilato etoxilado, bisfenol A diglicidil éter di(met)acrilato, resorcinol diglicidil éter di(met)acrilato, ciclohexanodimetanol di(met)acrilato etoxilado, ciclohexanodimetanol di(met)acrilato propoxilado, (ii) triacrilatos, tales como ditrimetilolpropano triacrilato (DiTMPTTA), tris-(2-hidroxietil)-isocianurato triacrilato (THEICTA), dipentaeritritol triacrilato (DiPETA), trimetilolpropano triacrilato etoxilado (TMPEOTA), trimetilolpropano triacrilato propoxilado (TMPPOTA), pentaeritritol triacrilato etoxilado (PETEOIA), gliceril triacrilato propoxilado (GPTA), pentaeritritol triacrilato (PETA), trimetilolpropano triacrilato (TMPTA) y pentaeritritol triacrilato modificado; y trimetacrilatos, tales como trietileneglicol trimetacrilato (TIEGTMA), tetraetileneglicol trimetacrilato (TTEGTMA), polietileneglicol trimetacrilato (PEGTMA), trihidroxi-hexano trimetacrilato (HTTMA), bisfenol A trimetacrilato etoxilado, trimetilolpropano trimetacrilato (TMPTMA), trimetilolpropano trimetacrilato etoxilado (TMPETMA), disponibles comercialmente como por ejemplo de IGM Resins, bajo el nombre comercial Omnimer®, y (iii) tetra(met)acrilatos tales como pentaeritritol tetra(met)acrilato, pentaeritritol tetra(met)acrilato etoxilado, pentaeritritol tetra(met)acrilato propoxilado, dipentaeritritol tetra(met)acrilato, dipentaeritritol tetra(met)acrilato etoxilado, dipentaeritritol tetra(met)acrilato propoxilado, aril uretano tetra(met)acrilatos, tetra(met)acrilatos de uretano alifático, melamina tetra(met)acrilatos, epoxi novolac tetra(met)acrilatos, poliéster tetra(met)acrilatos, y mezclas de los mismos .

45 La composición adhesiva de (M)AE útil en la presente invención puede comprender desde aproximadamente 5% a aproximadamente 45% en peso, con base en el peso total de la composición, de la composición adhesiva de (met)acrilato. De acuerdo con una realización preferida, la composición adhesiva de (M)AE comprende desde aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso, con base en el peso total de la composición, de la composición adhesiva de (met)acrilato.

50 Preferiblemente, la composición adhesiva útil en la presente invención comprende monómeros de acrilato polimerizables seleccionados de los monómeros acrilato de mono- y multifuncionales descritos anteriormente.

La composición adhesiva de epoxi útil en la presente invención puede comprender cualquier resina epoxi polimerizable conocida en la técnica, tal como por ejemplo productos de reacción de condensación de epíclorohidrina y un alcohol polihídrico o fenol polihidroxilado (particularmente bisfenol A), resinas epoxi de óxido de cicloalquil, resinas epoxi derivadas de diolefina o poliolefina o un copolímero de los mismos, resinas epoxi preparadas por copolimerización de glicidil metacrilato y un compuesto de vinilo, resinas epoxi preparadas a partir de un glicérido de un ácido graso altamente insaturado y similares.

60 Una lista ilustrativa, pero de ninguna manera exhaustiva, de los fenoles dihidricos adecuados incluye 4,4'-isopropilideno bisfenol, 2,4'-dihidroxidifeniletíl metano, 3,3'-dihidroxidifenildietíl metano, 3,4'-dihidroxidifenilmetilpropil metano, 2,3'-dihidroxidifeniletílfenil metano, 4,4'-dihidroxidifenil-propilfenil metano, 4,4'-dihidroxidifenilbutilfenil metano, 2,2'-dihidroxidifenilditolil metano, 4,4'-dihidroxidifeniltolilmetil metano y similares. Otros fenoles polihídricos que

también pueden correacionar con una epihalohidrina para proporcionar estos epoxi poliéteres son compuestos tales como resorcinol, hidroquinona, hidroquinonas sustituidas, por ejemplo, metilhidroquinona y similares.

Entre los alcoholes polihídricos que pueden correacionar con una epihalohidrina para proporcionar estos epoxi poliéteres resinosos se encuentran compuestos tales como compuestos como etilen glicol, propilen glicoles, butilen glicoles, pentano dioles, bis(4-hidroxiclohexil)dimetilmetano, 1,4-dimetilolbenceno, glicerol, 1,2,6-hexanotriol, trimetilopropano, manitol, sorbitol, eritritol, pentaeritritol, sus dímeros, trímeros y polímeros superiores, por ejemplo, polietilen glicoles, polipropilen glicoles, triglicerol, dipentaeritritol y similares, polialil alcohol, tioéteres polihídricos, tales como 2,2', 3,3'-tetrahidroxidipropilsulfuro y similares, mercapto alcoholes tales como monotioglicerol, ditioglicerol y similares, ésteres parciales de alcohol polihídrico, tales como monoestearina, pentaeritritol monoacetato y similares, y alcoholes polihídricos halogenados tales como las monochlorohidrinadas de glicerol, sorbitol, pentaeritritol y similares.

Las resinas epoxi polimerizables, a manera de ejemplo, incluyen sin limitación (i) resinas de cicloalquil epoxi, tales como 2,4-epoxiciclohexilmetil-(3,4-epoxi)ciclohexano carboxilato (vendido bajo los nombres comerciales ERL 4221 por Union Carbide Plastics Company o Araldite CY 179 por Ciba Products Company), 3,4-epoxiciclohexilmetil-(3,4-epoxi)ciclohexano carboxilato (vendido bajo los nombres comerciales Celvenus B1077 por Daicel Chemical Industries), bis(3,4-epoxi-6-metilciclohexilmetil) adipato (vendido bajo los nombres comerciales ERL 4289 por Union Carbide Plastics Company o Araldite CY 178 por Ciba Products Company), dióxido de vinilciclohexeno (ERL 4206 fabricado por Union Carbide Plastics Company), resinas de bis(2,3-epoxiciclopentil) éter (vendido bajo el nombre comercial ERL 4205 por Union Carbide Plastics Company), 2-(3,4-epoxi)ciclohexil-5,5-espiro(3,4-epoxi)-ciclohexano-m-dioxano (vendido bajo el nombre comercial Araldite CY 175 por Ciba Products Company); (ii) glicidil éteres de resinas de polifenol epoxi, tales como resinas rígidas de bisfenol A diglicidil éter epoxi (tales como los vendidos bajo nombres comerciales como Epon 826, Epon 828, Epon 830, Epon 1001, Epon 1002, Epon 1004, etc. por Shell Chemical Company), resinas de fenol-formaldehído novolaca poliglicidil éter epoxi (tales como aquellas vendidas bajo los nombres comerciales DEN 431, DEN 438, y DEN 439 por Dow Chemical Company), epoxi cresol novolacas (tales como aquellas vendidas bajo los nombres comerciales ECN 1235, ECN 1273, ECN 1280 y ECN 1299 por Ciba Products Company), resorcinol glicidil éter (tal como ERE 1359 fabricado por Ciba Products Company) tetraglicidoxi tetra-feniletano (Epon 1031 fabricado por Shell Chemical Company); (iii) resinas de glicidil éster epoxi tales como diglicidil ftalato (ED-5661 por Celanese Resins Company), diglicidil tetrahidroftalato (Araldite CY 182 por Ciba Products Company) y diglicidil hexahidroftalato (Araldite CY 183 fabricado por Ciba Products Company o ED-5662 fabricado por Celanese Resins Company); y mezclas de los mismos.

La composición adhesiva de (M)AE útil en la presente invención puede comprender desde aproximadamente 30% a aproximadamente 80% en peso, con base en el peso total de la composición, de la composición adhesiva de epoxi. De acuerdo con una realización preferida, la composición adhesiva de (M)AE comprende desde aproximadamente 40% a aproximadamente 70% en peso, con base en el peso total de la composición, de la composición adhesiva de epoxi.

El solicitante ha descubierto que cuando se usa la composición adhesiva de (met)acrilato/epoxi antes mencionada, la composición curada exhibe excelentes propiedades de antiincrustación y de adhesión.

Además, la superficie de los materiales cubiertos con la composición adhesiva de (M)AE curada que permanece expuesta, es decir, no unida a la superficie de otro material, resultó ser biocompatible con los fluidos biológicos. En otras palabras, la superficie de los materiales cubiertos con la composición adhesiva de (M)AE curada no une los componentes externos contenidos en los fluidos biológicos que entran en contacto con ella, ni libera componentes internos que podrían alterar la composición de los fluidos biológicos que entran en contacto con ella.

Por consiguiente, el uso de la composición adhesiva de (met)acrilato/epoxi permite evitar todos aquellos tratamientos superficiales, como el tratamiento térmico, el tratamiento de corona, el tratamiento con plasma, etc., que convencionalmente se emplean para mejorar las propiedades de biocompatibilidad y antiincrustación.

Además, también ha encontrado que cuando se usa la composición adhesiva de (met)acrilato/epoxi antes mencionada en el proceso de la presente invención, es posible superar todos los problemas relacionados con la falta de planeidad de las superficies del dispositivo biomédico que se va a ensamblar. En particular, el solicitante ha descubierto que la composición adhesiva de (met)acrilato/epoxi puede recubrirse uniformemente en la superficie que se va ensamblar, sin ninguna tensión en los canales microhidráulicos de los dispositivos biomédicos y ningún daño al material plástico del dispositivo biomédico.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un método para ensamblar un dispositivo biomédico que comprende al menos dos componentes, en el que dicho proceso comprende los pasos de (i) formar una película de una composición adhesiva que comprende una mezcla de una composición adhesiva de (met)acrilato y una composición adhesiva de epoxi en al menos una superficie de dichos al menos dos componentes, (ii) curar previamente dicha composición adhesiva con una exposición a la radiación UV azul capaz de curar sustancialmente dicha composición adhesiva de (met)acrilato sin curar sustancialmente dicha composición adhesiva de epoxi, (iii) poner en contacto dicha al menos una superficie de dichos al menos dos componentes para ser ensamblados, y (iv) completar el curado de dicha composición adhesiva con una exposición a la radiación UV azul.

Como se menciona anteriormente, el proceso de la presente invención comprende un paso de formación de película (i), un paso curado previo (ii), un paso de contacto (iii), y un paso de curado final (iv). La polimerización de la composición adhesiva de (met)acrilato/epoxi inicia en el paso de curado previo (i) y continúa a través del paso de contacto (iii), y el paso de curado final (iv).

5 En el paso de curado previo (ii), la composición adhesiva de (M)AE se irradia con una radiación UV azul suficiente para iniciar y completar sustancialmente el curado de la porción de (met)acrilato de la composición adhesiva de (M)AE, y suficiente para iniciar pero no para completar sustancialmente el curado de la porción de epoxi de la composición adhesiva de (M)AE.

10 En el paso de contacto (iii), la composición adhesiva de (M)AE se calienta preferiblemente para completar sustancialmente el curado de la porción de epoxi de la composición adhesiva de (M)AE.

En el paso (iv) de curado, la composición adhesiva de (M)AE se irradia con una radiación UV azul capaz de completar el curado de la composición adhesiva de (M)AE completa.

15 Por consiguiente, en el proceso de la presente invención es importante elegir una condición de exposición y una mezcla de una composición adhesiva de (met)acrilato y una composición adhesiva de epoxi en la que el porcentaje de conversión y la velocidad de curado de las dos composiciones sean sustancialmente diferentes.

20 Ventajosamente, el paso de curado previo (ii) se realiza bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente irradiando una capa recubierta de composición adhesiva de (M)AE que tiene un espesor de aproximadamente 20 μm con una radiación de UV azul que proporciona una energía superior a 20 mJ/cm^2 , más preferiblemente superior a 30 mJ/cm^2 , e inferior a 80 mJ/cm^2 , más preferiblemente inferior a 70 mJ/cm^2 . Una persona experta en la técnica entenderá fácilmente cómo ajustar las condiciones de irradiación mencionadas anteriormente cuando se usa una capa de composición adhesiva de (M)AE que tiene un espesor diferente.

25 Bajo estas condiciones, en el paso de curado previo se cura más del 50% en moles de los grupos funcionales curables contenidos en la composición adhesiva de (met)acrilato, preferiblemente más de 70% en moles, y más preferiblemente más de 80% en moles, mientras que se cura menos del 50% en moles de los grupos funcionales curables contenidos en la composición adhesiva de epoxi, preferiblemente menos del 40% en moles, y más preferiblemente menos del 30% en moles.

30 Después de la irradiación bajo las condiciones anteriores, el curado de al menos 90% en moles de los grupos funcionales curables contenidos en la composición adhesiva de (met)acrilato se alcanza en unos pocos minutos a temperatura ambiente, tal como por ejemplo de 1 a 10 minutos, preferiblemente de 1 a 5 minutos, mientras que la finalización del curado de los grupos funcionales curables contenidos en la composición adhesiva de epoxi no puede alcanzarse a temperatura ambiente (el solicitante observó un curado máximo de los grupos funcionales curables contenidos en la composición adhesiva epoxi de aproximadamente 60% en moles solo después de cinco horas). El curado de al menos 90% en moles de los grupos funcionales curables contenidos en la composición adhesiva de epoxi se alcanza durante el paso de contacto (iii) y el paso final de curado (iv), en los que la composición adhesiva de (M)AE se somete a una exposición adicional a una radiación UV azul de mayor energía y/o a un calentamiento a una temperatura superior a 50°C, preferiblemente superior a 70 ° C.

35 Ventajosamente, la polimerización de la composición adhesiva de (met)acrilato se lleva a cabo mediante fotopolimerización de radicales libres usando un fotoiniciador de radicales sensible a la radiación UV azul, y la polimerización de la composición adhesiva de epoxi se lleva a cabo mediante fotopolimerización catiónica usando un fotoiniciador catiónico sensible a la radiación UV azul. Como se usa aquí, "fotoiniciador" indica un compuesto adecuado que es capaz de convertir la energía de radiación UV y/o azul en radicales libres.

40 Los ejemplos de fotoiniciadores radicales adecuados incluyen, entre otros: 2,2'-(2,5-tiofenediil)bis(5-tert-butibenzoxazole); 1-hidroxiciclohexil fenil cetona; 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona; xanona; fluorenona; antra-quinona; 3-metilacetofenona; 4-clorobenzofenona; 4,4'-dimetoxi-benzofenona; 4,4'-diaminobenzofenona; cetona de Michler; benzofenona; benzoin propil éter; benzoin etil éter; bencil dimetil cetal, 1-(4-isopropilfenil)-2hidroxi-2-metilpropano-1-ona; 2-hidroxi-2-metil-1-fenil-propano-1-ona; metilbenzoin formato tioaxantona; dietiltioaxantona; 2-isopropiltioaxantona; 2-clorotioaxantona; 2-metil-1-(4-(metiltio)fenil)-2-morfolinopropano-1-ona; y óxido de 2,4,6-tri-metilbenzoidifenilfosfina.

45 Preferiblemente, se usan fotoiniciadores radicales multifuncionales en la composición adhesiva. El uso de fotoiniciadores multifuncionales reduce adicionalmente la posibilidad de que el fotoiniciador o los fragmentos del fotoiniciador migren. Los ejemplos de fotoiniciadores multifuncionales adecuados incluyen, pero no se limitan a, el Esacure KIP 100 (una mezcla de 70% de una α -hidroxi acetofenona oligomérica y 30% de dimetil hidroxi acetofenona), KIP 150, Esacure KTO-46 (mezcla de trimetilbenzo-fenona, hidroxi-cetona polimérica y óxido de trimetilbenzoidifenil fosfina), y Esacure ONE (fotoiniciador difuncional de alfa-hidroxicetona), todos comercialmente disponibles por Lamberti SpA, Gallarate, Italia).

55 Ejemplos de fotoiniciadores catiónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a: sales de triarilsulfonio o sales de diaryliodonio que tienen aniones no nucleofílicos tales como hexafluorofosfato (también conocido como Cyracure UVI-6990), hexafluoroantimonato (también conocido como UVI-6974), tetrafluoroborato, y hexafluoroarsenato. El

fotoiniciador catiónico particularmente preferido es el hexafluoroantimoniato de triarilsulfonio, disponible comercialmente por Aldrich bajo la marca registrada LFC2178.

5 Cada uno de los fotoiniciadores de radicales y fotoiniciadores catiónicos se añade usualmente a la composición adhesiva de (M)AE en cantidades de aproximadamente 0.1 a 5% en peso, con base en el peso total de la composición adhesiva de (M)AE. También se puede usar una mezcla de diferentes fotoiniciadores catiónicos y radicales.

10 Ventajosamente, la composición adhesiva de (M)AE comprende preferiblemente desde aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en peso de oxetano, con base en el peso total de la composición. En una realización preferida, la composición adhesiva de (M)AE incluye desde aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de oxetano. El oxetano es útil para reducir la viscosidad de la composición adhesiva de (M)AE sin emplear ningún solvente orgánico convencional (como acetona, etanol, y similares). Al mismo tiempo, el oxetano puede copolimerizarse con la porción epoxi de la composición adhesiva de (M)AE.

15 Particularmente, la composición adhesiva de (M)AE comprende preferiblemente desde aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de un agente de flujo, con base en el peso total de la composición. En una realización preferida, la composición incluye desde aproximadamente 0.02% a aproximadamente 1% en peso de un agente de flujo. Como se usa aquí, "agente de flujo" indica un agente humectante o nivelador de superficie adecuado. Preferiblemente, el agente de flujo es un siloxano. Más preferiblemente, el siloxano es dimetil polisiloxano modificado con poliéster. Un producto adecuado comercialmente disponible es Byk 310® (Byk Chemie; Wallingford, Conn.). Más preferiblemente, la composición adhesiva de (M) AE incluye aproximadamente 0.1% de Byk 310®.

20 La composición adhesiva de (M)AE comprende preferiblemente desde aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, preferiblemente desde aproximadamente 2% a aproximadamente 15% en peso, con base en el peso total de la composición de (M)AE, de al menos uno agente de acoplamiento. El agente de acoplamiento puede ser especialmente un compuesto elegido entre los compuestos de silano, tales como, por ejemplo, aminosilanos y silanos insaturados tales como un vinilsilano o un metacrilsilano.

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

El solicitante ha descubierto que la adición de los compuestos de silano mencionados anteriormente puede mejorar la adhesión entre el vidrio y otras superficies, como el silicio y los materiales plásticos, como el polimetilmetacrilato (PMMA) y el estireno acrilonitrilo (SAN).

30 La composición adhesiva de (M)AE comprende preferiblemente desde aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, preferiblemente desde aproximadamente 5% a aproximadamente 10% en peso, con base en el peso total de la composición, de al menos un secuestrante de oxígeno.

35 El secuestrante de oxígeno puede ser especialmente un compuesto elegido entre fenoles sustituidos, tales como, por ejemplo, hidroxil tolueno butilado (BHT) e hidroquinona de mono-t-butilo (MTBHQ) y aminas terciarias y/o aromáticas, tales como, para ejemplo, difenil aminas alquiladas y naftilaminas. BHT está disponible comercialmente en Uniroyal Chemical Company, mientras que MTBHQ está disponible comercialmente en Eastman Chemical Company. Las difenil aminas alquiladas están disponibles comercialmente en Monsanto, bajo la serie de marca registrada Flectol. Las naftilaminas están disponibles comercialmente en Mobay, bajo la serie marca registrada Vulkanox.

40 Cuando la composición adhesiva de (M)AE comprende un secuestrante de oxígeno, los pasos de curado previo y curado también pueden realizarse en la presencia de oxígeno. Esto es particularmente ventajoso cuando el dispositivo biomédico comprende áreas o zonas, como cámaras aisladas de un sistema de válvula, alcanzadas difícilmente por un flujo de nitrógeno. En tal caso, cuando se usan aminas aromáticas, se debe aumentar la energía de térmica y/o exposición a UV requerida para completar el curado de la composición adhesiva de epoxi.

45 La composición adhesiva de (M)AE se puede emplear ventajosamente para ensamblar los componentes de un dispositivo biomédico para la distribución o contención de sustancias biológicas. Como se describió anteriormente, los componentes del dispositivo biomédico que se va a unir pueden estar hechos de diferentes materiales, tales como materiales inorgánicos, como, por ejemplo, silicio, vidrio, aluminio y otros metales empleados convencionalmente, o materiales plásticos, como, por ejemplo, polimetilmetacrilato (PMMA), copolímeros de olefina cíclica (COC), policarbonatos (PC), copolímeros de estireno acrilonitrilo (SAN), y similares. Se ha demostrado que la composición adhesiva (M)AE puede unir los componentes hechos del mismo material o diferente.

50 Los dispositivos biomédicos para la distribución o contención de sustancias biológicas son conocidos en la técnica. Los dispositivos biomédicos de la presente invención son, por ejemplo, micromatriz Biochip (descrita a continuación e ilustrada en las Figuras 1 y 2) y cabezas de eyección térmicas o piezoeléctricas (descritas a continuación, pero no ilustradas en las figuras).

55 Como se indicó anteriormente, una característica de un dispositivo biomédico para la distribución de sustancias biológicas es la provisión de un cabezal de eyección térmico o piezoeléctrico para depositar una cantidad del fluido

biológico sobre una superficie del sustrato. Los cabezales de expulsión térmicos y piezoeléctricos son bien conocidos en la técnica de impresión convencional y producción de documentos.

5 Como es conocido por aquellos expertos en la técnica, los cabezales de eyección térmica y piezoeléctrica tienen típicamente al menos los siguientes componentes: (a) un orificio; (b) una cámara de eyección; y (c) un elemento de accionamiento, que puede ser un elemento de calentamiento o piezoeléctrico. Los cabezales de eyección se forman típicamente en un sustrato de silicio que comprende los componentes electrónicos para operar el elemento de accionamiento.

10 El tamaño del orificio es suficiente para producir una mancha de dimensiones adecuadas en la superficie del sustrato, donde el orificio generalmente tiene un diámetro que varía desde aproximadamente 1 a 1000 μm , usualmente desde aproximadamente 5 a 100 μm y más usualmente desde aproximadamente 10 a 60 μm .

La cámara de eyección tiene un volumen que varía desde aproximadamente 1 pl a 10 nl, usualmente desde aproximadamente 10 pl a 5 nl y más usualmente desde aproximadamente 35 pl a 1.5 nl.

15 El elemento de accionamiento está diseñado para proporcionar un impulso de energía rápido, ya sea en forma térmica o de presión. El elemento de calentamiento es capaz de alcanzar temperaturas suficientes para vaporizar un volumen suficiente del fluido biológico en la cámara de eyección para producir una gota de un volumen predeterminado de fluido biológico desde el orificio. Generalmente, el elemento de calentamiento puede alcanzar temperaturas de al menos aproximadamente 100°C, usualmente al menos aproximadamente 400°C, y más usualmente al menos aproximadamente 700°C, donde la temperatura alcanzable por el elemento de calentamiento puede ser tan alta como 1000 °C. o más alta. El elemento piezoeléctrico es capaz de cambiar su dimensión y reducir el volumen de la cámara de eyección bajo la acción de un impulso eléctrico para producir una presión capaz de expulsar una gota de un volumen predeterminado de fluido biológico desde el orificio.

25 Una capa de barrera que define el dispositivo microhidráulico del dispositivo biomédico se lamina usualmente sobre el sustrato de silicio. Alternativamente, la capa de barrera también se puede preformar y luego ensamblar sobre el sustrato de silicio. La capa de barrera se fabrica usualmente con un compuesto de fotopolímero y define las cámaras de suministro y los microcanales que suministran el fluido biológico a la cámara de eyección. Los compuestos de fotopolímero representativos adecuados para fabricar la capa de barrera incluyen, pero sin limitación: (1) polímeros epoxi; (2) copolímeros acrílicos y de melamina, (3) copolímeros epoxi-acrilato, y (4) poliimidas, aunque se pueden usar los materiales generalmente clasificados como fotoprotectores o máscaras de soldadura para este propósito.

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

35 Finalmente, puede montarse opcionalmente una capa de cubierta sobre la capa más superior para sellar el dispositivo biomédico después de que se haya suministrado el fluido biológico para llenar sustancialmente las cámaras de depósito, los canales de suministro y las cámaras de suministro mencionadas anteriormente.

40 A su vez, una característica de un dispositivo biomédico para la contención de sustancias biológicas es la provisión de una micromatriz discreta de sondas de captura inmovilizadas en ubicaciones específicas de un sustrato sólido para usar en ensayos biológicos, por ejemplo para examinar fluidos biológicos de analito, tal como muestras de sangre o tejidos humanos, para la presencia y/o concentración de ciertas bacterias, virus y/u hongos. Tal dispositivo biomédico se conoce comúnmente como biochip de micromatrices, o simplemente biochip. En particular, un dispositivo biomédico para la contención de sustancias biológicas puede estar constituido por (i) un sustrato sólido transparente sobre el que se ha depositado una micromatriz discreta de sondas de captura (ii) una cámara de contención realizada mediante técnica fotolitográfica en una capa polimérica para confinar muestras biológicas (suero, sangre, células, oligómeros, etc.) y reactivos en correspondencia con dicha micromatriz, (iii) una cubierta con canales de entrada y salida a través de los cuales se introducen y se lavan las muestras biológicas.

50 El ensamblaje de los diversos componentes de los dispositivos biomédicos descritos anteriormente se realiza ventajosamente mediante el proceso de la presente invención, que comprende los pasos de (i) formar una película de una composición adhesiva que comprende una mezcla de una composición adhesiva de (met)acrilato y una composición adhesiva de epoxi sobre al menos una superficie de dichos al menos dos componentes, (ii) curar previamente dicha composición adhesiva con una exposición a la radiación UV capaz de curar sustancialmente dicha composición adhesiva de (met)acrilato sin curar sustancialmente dicha composición adhesiva de epoxi (iii) poner en contacto dicha al menos una superficie de dichos al menos dos componentes para ensamblar, y (iv) completar el curado de dicha composición adhesiva con una exposición a la radiación UV.

5 El paso de formación de película (i) se puede realizar ventajosamente mediante técnicas de recubrimiento por atomización. El aparato de recubrimiento por atomización típicamente requiere emplear líquido que tiene una viscosidad inferior a 100 cPoise. También se pueden usar líquidos que tienen una viscosidad superior a 100 cPoise, pero ellos requieren aparatos de recubrimiento por atomización dedicados y costosos, tales como, por ejemplo, un aparato EFD (Dispensador de Fluido Diseñado). La composición adhesiva de (met)acrilato/epoxi útil en la presente invención tiene ventajosamente una viscosidad inferior a 100 cPoise, preferiblemente inferior a 80 cPoise. Por consiguiente, la composición adhesiva de (met)acrilato/epoxi tiene una viscosidad compatible con los requisitos del aparato de recubrimiento por atomización. Esto permite evitar el uso de solventes orgánicos, que podrían dañar potencialmente los materiales plásticos, y luego permite realizar dispositivos biomédicos con materiales plásticos.

10 Por consiguiente, el paso (i) de formación de película mencionada anteriormente se realiza ventajosamente en ausencia sustancial de cualquier solvente, es decir, está libre de solvente. El uso de la composición adhesiva permite obtener una película recubierta que tiene un espesor constante y homogéneo. El espesor de la película recubierta de la composición adhesiva de (met)acrilato/epoxi no está particularmente limitado, y depende del tipo de aparato empleado para recubrirla y de la aplicación deseada. El espesor puede oscilar desde aproximadamente 1 µm (el límite inferior que depende a menudo de las especificaciones del aparato de atomización) hasta aproximadamente 500 µm, e incluso más. Sin embargo, el espesor de la película recubierta de la composición adhesiva de (M)AE varía preferiblemente desde aproximadamente 5 µm a aproximadamente 100 µm.

El solicitante ha descubierto que la superficie de los materiales tratados con la composición adhesiva de (M)AE que permanece expuesta, es decir, no unida a la superficie de otro material, muestra varias características mejoradas.

20 En primer lugar, la superficie del material tiene humectabilidad mejorada, que permite así una fácil difusión de los fluidos biológicos, que típicamente tienen una base acuosa, en el dispositivo biomédico. La humectabilidad es incluso más importante en dispositivos que contienen conductos microhidráulicos en los que el flujo de los fluidos depende de las fuerzas de capilaridad e interacciones entre el fluido y la superficie de contacto. La humectabilidad de la superficie del material cubierta con la usando una gota de agua que entra en contacto con la capa de composición adhesiva, es igual o menor que a 50°, preferiblemente menor que 40°, y más preferiblemente menor que 35°.

25 En segundo lugar, la superficie del material tiene una biocompatibilidad mejorada y exhibe excelentes propiedades de antiincrustación y de protección. En otras palabras, la superficie de los materiales cubiertos con la composición adhesiva de (M)AE curada descrita aquí no une los componentes externos contenidos en los fluidos biológicos que entran en contacto con ésta, ni libera componentes internos que podrían alterar la composición de los fluidos biológicos que entran en contacto con ésta.

30 Preferiblemente, se somete previamente la superficie de los componentes que se van a unir a un tratamiento con plasma. El tratamiento con plasma es una tecnología de procesamiento ampliamente conocida que busca modificar las propiedades químicas y físicas de una superficie mediante el uso de un material con base en plasma. El tratamiento con plasma incluye activación del plasma, modificación del plasma, funcionalización del plasma y polimerización con plasma. El procesamiento de plasma es ampliamente usado en el campo de la electrónica, automotriz, textil, médico y aeronáutico.

Se puede encontrar una revisión general sobre la tecnología de plasma en el sitio de Internet de Europlasma en <http://www.europlasma.be/pageview.aspx>.

40 El tratamiento con plasma se realiza haciendo fluir un gas de plasma sobre la superficie de los componentes en un aparato que comprende una cámara de plasma alimentada con un par de electrodos. Se puede usar cualquier gas de plasma convencional, siempre que esté libre de oxígeno, ya sea en forma atómica o molecular. El solicitante ha observado que la presencia de oxígeno reduce la fuerza de adhesión porque el oxígeno adsorbido en la superficie inhibe el curado de la composición adhesiva. El gas de plasma se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en hidrocarburos saturados e insaturados, hidrocarburos que contienen nitrógeno, nitrógeno, amoníaco, hidrógeno y una mezcla de los mismos. Los hidrocarburos saturados, tales como, por ejemplo, metano y etano, y gas de formación, una mezcla de nitrógeno e hidrógeno con un contenido máximo de hidrogeno del 10%, preferiblemente 5%, se usan preferiblemente en el proceso de la presente invención. Más preferiblemente, el gas de formación útil en el proceso de la presente invención comprende una mezcla de 95% de nitrógeno y 5% de hidrógeno. Preferiblemente, la mezcla de metano y gas de formación tiene una proporción en peso de metano a gas de formación de 1:5 a 5:1, más preferiblemente de 1:3 a 3:1 y lo más preferiblemente de 1:2 a 2:1.

50 El aparato de plasma típicamente incluye una cámara que contiene electrodos positivos y de tierra unidos a un generador de radiofrecuencia (RF). La cámara comprende un soporte que está posicionado entre los electrodos positivos y de tierra. El soporte está aislado correctamente de las paredes de la cámara. Los componentes que se van a tratar se colocan preferiblemente sobre el soporte entre los electrodos positivos y de tierra. Alternativamente, los componentes también pueden ponerse en contacto con el electrodo positivo o el electrodo de tierra. En funcionamiento, se crea un vacío dentro de la cámara hasta que se alcanza una presión preseleccionada en el intervalo de 1 a 30 miliTorr, preferiblemente de 5 a 20 miliTorr.

El gas se introduce usualmente en la cámara durante un tiempo de 15 segundos a 3 minutos hasta alcanzar la rata de flujo deseado y las presiones parciales. La rata de flujo está comprendida preferiblemente de 1 a 300 sccm, más preferiblemente de 10 a 200 sccm, y lo más preferiblemente de 50 a 150 sccm (sccm = Centímetros cúbicos estándar por minuto). Las presiones parciales están comprendidas preferiblemente de 10 a 500 miliTorr, más preferiblemente de 30 a 300 miliTorr, y lo más preferiblemente de 50 a 250 miliTorr. Una vez que se estabilizan la rata de flujo y la presión en la cámara, se aplica un alto voltaje en el intervalo de frecuencia de radio del aparato entre el suelo y los electrodos positivos y se mantiene durante el tiempo requerido. La potencia de radiofrecuencia está preferiblemente en el intervalo de 10 a 1000 Watt, más preferiblemente de 30 a 700 Watt, y lo más preferiblemente de 50 a 400 Watt. Preferiblemente, el tratamiento con plasma se lleva a cabo durante un período de tiempo en el intervalo de 10 segundos a 60 minutos, más preferiblemente de 20 segundos a 30 minutos, y lo más preferiblemente de 30 segundos a 10 minutos.

El tratamiento con plasma se puede llevar a cabo bajo condiciones constantes, es decir, sin modificar los valores descritos anteriormente de rata de flujo de gas, mezcla de gases, presión y potencia, o bajo condiciones variables.

Preferiblemente, el paso de curado previo (ii) puede realizarse por exposición a radiación que tiene una longitud de onda en el intervalo de UV azul, concretamente de 200 a 500 nanómetros. La energía de la radiación UV azul se absorbe por un fotoiniciador, que es capaz de convertir la energía de la luz en radicales libres.

El paso de curado previo se realiza preferiblemente con una exposición a la radiación UV que tiene una longitud de onda de 200 a 400 nanómetros y una energía de radiación capaz de curar sustancialmente dicha composición adhesiva de (met)acrilato sin curar sustancialmente dicha composición adhesiva de epoxi. Como se mencionó anteriormente, la expresión "sustancialmente curado" indica que se cura al menos el 50% en moles de los grupos funcionales curables contenidos en la composición adhesiva de (met)acrilato, y la expresión "sin curado sustancial" indica que se cura menos del 50% en moles de los grupos funcionales curables contenidos en la composición adhesiva de epoxi.

Ventajosamente, en el paso de curado previo se cura completamente más del 50% en moles, preferiblemente más del 70% en moles, y más preferiblemente más del 80% en moles de los grupos funcionales curables contenidos en la composición adhesiva de (met)acrilato, mientras que se cura completamente menos del 50% en moles, preferiblemente menos del 40% en moles, y más preferiblemente menos del 30% en moles de los grupos funcionales curables contenidos en la composición adhesiva epoxi.

Preferiblemente, en el paso de curado previo se curó completamente aproximadamente de 85 a 95% en moles de los grupos funcionales curables contenidos en la composición adhesiva de (met)acrilato, mientras que se curó completamente de 5 a 25% en moles de los grupos funcionales curables contenidos en la composición adhesiva epoxi.

Ventajosamente, la energía de radiación es superior a 20 mJ/cm², más preferiblemente superior a 30 mJ/cm², e inferior a 80 mJ/cm², más preferiblemente inferior a 70 mJ/cm².

Ventajosamente, se realiza el paso de contacto (iii) por termocompresión, usando un aparato provisto con medios de centrado que pueden alinear los componentes que se van a unir. El paso de contacto puede realizarse a una temperatura que varía de 50° a 250°C, preferiblemente de 60° a 150°C, dependiendo de los materiales empleados. Preferiblemente, los componentes se presionan entre sí con una presión que varía de 1 a 10 bar, preferiblemente de 2 a 7 bar. Preferiblemente, se sigue el paso de contacto (iii) por la eliminación del aire posiblemente atrapado entre dos superficies. La eliminación de aire se realiza preferiblemente sometiendo la superficie contactada a una presión reducida, tal como, por ejemplo, 50 mmHg o incluso menos. Además, el exceso de adhesivo también se puede eliminar de canales y/o rebajes de los componentes sometiendo los componentes a la acción del aparato de vacío.

Durante el paso de contacto, el calentamiento del proceso de termocompresión aumenta ventajosamente la temperatura de la composición adhesiva de (M)AE en más de 50°C, preferiblemente en más de 70°C. Como se mencionó anteriormente, tales temperaturas promueven el curado de al menos 90% en moles de los grupos funcionales curables contenidos en la composición adhesiva de epoxi.

Generalmente, se realiza el paso de curado (iv) nuevamente por exposición a radiación que tiene una longitud de onda en el intervalo de UV azul, es decir de 200 a 500 nanómetros.

El paso de curado se realiza preferiblemente con una exposición a la radiación UV que tiene una longitud de onda de 200 a 400 nanómetros y una energía de radiación capaz de completar el curado de ambas porciones (met)acrilato y epoxi de las composiciones adhesivas de (M)AE.

Ventajosamente, la energía de radiación de la radiación UV azul del paso de curado (iv) es superior a 500 mJ/cm², más preferiblemente superior a 1000 mJ/cm², e inferior a 3000 mJ/cm², más preferiblemente inferior a 2000 mJ/cm².

Tanto el paso de curado previo (ii) como el paso de curado (iv) se realizan preferiblemente bajo una atmósfera libre de oxígeno, típicamente bajo una atmósfera de nitrógeno, para evitar el efecto inhibitor mencionado anteriormente que el oxígeno tiene sobre la polimerización. De todos modos, la composición adhesiva de (M)AE puede comprender un secuestrante de oxígeno, como por ejemplo, aminas terciarias y/o aromáticas. En tal caso, también se pueden

realizar los pasos de curado previo y curado en la presencia de oxígeno. Esto es particularmente ventajoso cuando el dispositivo biomédico comprende áreas o zonas, como cámaras aisladas de un sistema de válvula, alcanzadas difícilmente por un flujo de nitrógeno.

5 La cantidad de fluido biológico requerida para llenar el dispositivo biomédico es típicamente pequeña, generalmente no excede más de aproximadamente 10 μl , usualmente no excede más de aproximadamente 5 μl y en muchas realizaciones no excede más de aproximadamente 2 μl . Como tal, la cantidad de fluido biológico que se desperdicia durante el llenado es mínima. Como tal, la carga de fluidos es altamente eficiente. Por lo tanto, el dispositivo biomédico de la presente invención es particularmente adecuado para su uso con muestras de fluidos biológicos raros y/o costosos.

10 Las muestras de fluido biológico incluyen solución o suspensión de compuestos moleculares biológicos tales como, pero sin limitación, ácidos nucleicos y compuestos relacionados (por ejemplo, ADN, ARN, oligonucleótidos o análogos de los mismos, productos de PCR, ADN genómico, cromosomas artificiales bacterianos, plásmidos y similares), proteínas y compuestos relacionados (por ejemplo, polipéptidos, anticuerpos monoclonales, receptores, factores de transcripción, y similares), antígenos, ligandos, haptenos, carbohidratos y compuestos relacionados (por ejemplo, polisacáridos, oligosacáridos y similares), orgánulos celulares, células intactas, biopolímeros y similares

15 El dispositivo de distribución biomédica lleno y opcionalmente sellado se puede usar para depositar una cantidad extremadamente pequeña del fluido biológico en un soporte adecuado, donde el soporte puede ser una estructura plana, por ejemplo, un portaobjetos, un recipiente de reactivo, por ejemplo, un pozo en una placa de múltiples pozos (como el fondo de un pozo), un canal o microestructura, una matriz, etc.

20 El dispositivo de distribución biomédica de la presente invención se puede usar para depositar una cantidad de líquido de pico litros sobre una superficie de matriz. Por "cantidad pico litro" se entiende un volumen de fluido que es al menos aproximadamente 0.1 pl, usualmente al menos aproximadamente 1 pl y más usualmente al menos aproximadamente 10 pl, donde el volumen puede ser tan alto como 250 pl o superior, pero en general no pasa de aproximadamente 100 nL y usualmente no pasa de aproximadamente 1 μl .

25 A su vez, el dispositivo de contención biomédica de la presente invención se puede usar con una cantidad extremadamente pequeña del fluido de muestra biológica (como sangre, orina, fluidos intestinales o saliva), con condiciones mejoradas de limpieza y esterilidad, y facilidad de uso. Típicamente, el dispositivo de contención biomédica de la presente invención puede contener de 10 μl a 500 μl de fluido de muestra biológica que depende del volumen de la cámara de contención, que a su vez depende de la forma y el espesor de la cámara.

30 El uso de la composición adhesiva de (met)acrilato/epoxi presentó varias ventajas.

Como se mencionó anteriormente, la composición curada exhibe excelentes propiedades de antiincrustación y de adhesión.

35 Además, la superficie de los materiales cubiertos por la composición adhesiva de (met)acrilato/epoxi curado que permanece expuesta, tal como, por ejemplo, la superficie de las cámaras de suministro, microcanales, canales de suministro y cámaras de depósito, resultó ser biocompatible con los fluidos biológicos. En otras palabras, la superficie de los materiales cubiertos con la composición adhesiva de (met)acrilato/epoxi curada no vincula los componentes externos contenidos en los fluidos biológicos que entran en contacto con ésta, ni libera componentes internos que podrían alterar la composición de los fluidos biológicos que entran en contacto con ésta.

40 Por consiguiente, el uso de la composición adhesiva de (met)acrilato/epoxi permite evitar o limitar todos los tratamientos superficiales, como el tratamiento térmico, el tratamiento de corona, el tratamiento con plasma, etc., que convencionalmente se emplean para mejorar la biocompatibilidad y propiedades de antiincrustación.

Además, el uso de la composición adhesiva de (met)acrilato/epoxi en combinación con el proceso de la presente invención permite resolver los problemas mencionados anteriormente relacionados con la falta de planeidad de las superficies que se van a ensamblar.

45 De hecho, la composición adhesiva de (met)acrilato/epoxi empleada en el paso de formación de película (i) tiene la viscosidad y la humectabilidad apropiadas para proporcionar una película continua en las superficies que se van a ensamblar, que nivela así cualquier defecto o rasguño de tales superficies, y el paso de curado previo (ii) permite aumentar la viscosidad de la composición líquida para evitar la tensión de las composiciones adhesivas líquidas en las cavidades y huecos de los canales microhidráulicos de los dispositivos biomédicos durante el siguiente paso de contacto (iii).

Breve descripción de los dibujos

55 Otras características y ventajas se harán más evidentes a partir de la descripción detallada de una realización preferida, pero no exclusiva, de un dispositivo biológico ensamblado con el proceso de la presente invención. Esta descripción se expondrá a continuación con referencia a los dibujos adjuntos, dados a manera de ejemplo no limitativo, en los que

La Fig. 1 es una vista superior esquemática de una realización del biochip de la presente invención.

La Fig. 2 es una vista esquemática A-A de corte transversal del biochip de la Fig. 1.

Descripción detallada de la invención

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

5 Las Figs. 1 y 2 muestran diferentes vistas de una realización de un biochip 10 de acuerdo con la presente invención.

El biochip 10 comprende un sustrato 11 de PMMA transparente sobre el que se ha realizado un patrón adecuado de microcanales 12 y cámara 13 para introducir, confinar y extraer muestras biológicas (suero, sangre, células, oligómeros, etc.) y reactivos.

10 Una cubierta 14 de PMMA cierra el biochip 10. Una capa delgada de la composición 15 adhesiva de (met)acrilato/epoxi curada se interpone entre el sustrato 11 transparente y la cubierta 14 para unirlos.

Se trataron las superficies 16, 18 enfrentadas de la cubierta 14 y el sustrato 11 transparente con un plasma de gas de formación que comprende 5% de hidrógeno y 95% de nitrógeno, en un aparato de Europlasma.

15 Se aplicó la composición adhesiva de (met)acrilato/epoxi de acuerdo con el proceso de la presente invención. De acuerdo con la realización específica, se aplicó la composición adhesiva de (met)acrilato/epoxi mediante el método de atomización sobre la cubierta 14. Se formó una capa 15 de composición adhesiva de (met)acrilato/epoxi sobre la superficie 16 de la cubierta 14. La capa 15 tenía un espesor de aproximadamente 10µm. Alternativamente, se puede formar otra capa de composición adhesiva de (met)acrilato/epoxi sobre la superficie 18 del sustrato 11 transparente.

20 Se curó previamente la composición adhesiva de (met)acrilato/epoxi por exposición a una radiación UV de aproximadamente 320 nm a aproximadamente 400 nm emitida desde una lámpara que tiene una energía de 17mW/cm² durante aproximadamente 3 segundos (que corresponde a una energía de aproximadamente 51 mJ/cm²). La irradiación se realizó bajo atmósfera de nitrógeno. La irradiación provocó el curado de aproximadamente el 85% en moles de los grupos funcionales curables contenidos en la porción de (met)acrilato y aproximadamente el 43% en moles de los grupos funcionales curables contenidos en la porción epoxi de la composición adhesiva de (M)AE. La capa 15 curada previamente resultante fue semisólida y perfectamente plana.

25 La superficie 16 de la cubierta 14 (que soporta la capa 15 curada previamente) se puso en contacto con la superficie 18 del sustrato 11 transparente (que opcionalmente llevaba otra capa curada previamente, no mostrada) y se sometió a un tratamiento de termocompresión durante 15 minutos a una temperatura de 80°C y una presión de 6 bar. Cuando se emplean materiales inorgánicos para la cubierta 14 y el sustrato 11, la temperatura puede elevarse hasta 250°C. El tratamiento de termocompresión se realizó usando un aparato provisto de medios de centrado que pueden alinear la cubierta 14 con el sustrato 11.

30 El tratamiento de termocompresión permite superar cualquier fenómeno de flexión de la cubierta 14 y/o el sustrato 11. Como la capa 15 tiene una consistencia semisólida, no se observó deformación al final del tratamiento, y los microcanales 12 y la cámara 13 estaban libres de cualquier composición adhesiva residual.

35 Después del tratamiento de termocompresión, la composición adhesiva de (met)acrilato/epoxi se curó finalmente por exposición a una radiación UV de aproximadamente 260 nm a aproximadamente 400 nm emitida desde una lámpara que tenía una potencia de 100 mW/cm² durante aproximadamente 15 segundos (que corresponde a una energía de aproximadamente 1500 mJ/cm²).

40 La presente invención se ilustrará adicionalmente a continuación por medio de una serie de ejemplos de preparación y evaluación de la composición adhesiva, que se proporcionan con fines puramente indicativos y sin ninguna limitación de esta invención.

Ejemplos

Se ha preparado un conjunto de composición adhesiva de (met)acrilato/epoxi usando los ingredientes y la cantidad (expresada en % en peso con respecto a la composición total) de la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

	L22	L24	L25	L26
Celvenus B1077	50	-	-	-
EEC	-	50.2	42.3	42.3

ES 2 675 875 T3

	L22	L24	L25	L26
TMPEOTA	20	20	20	20
HBA	-		15	-
Oxetano	10.1	10.1	12	12
LFC2178	2.5	2.5	2.5	2.5
Esacure One 75	3	3	3	3
BYK 310	0.2	0.2	0.2	0.2
TEGOWET 2200	0.2	-	-	-
PEG 300	7	7	-	15
SILQUEST A187	7	7	5	5
<p>Celvenus B1077 3,4-Epoxiciclohexilmetil-(3,4-epoxi)ciclohexano carboxilato, Daicel Chemical Industries</p> <p>EEC Epoxiciclohexilmetil-Epoxiciclohexano Carboxilato</p> <p>TMPEOTA Trimetilolpropano triacrilato etoxilado, Aldrich</p> <p>HBA Hidroxibutil acrilato</p> <p>LFC2178 Hexafluoroantimonato de triarilsulfonio, Aldrich</p> <p>Esacure ONE Fotoiniciador alfa-hidroxi-cetona difuncional, Lamberti S.p.A.</p> <p>BYK 310 Polisiloxano dimetil modificado con poliéster, Byk Chemie</p> <p>TEGOWET 2200 Tensioactivo de copolímero de polisiloxano-poliéster, Goldschmidt</p> <p>PEG 300</p> <p>Polietilen glicol con promedio PM = 300,</p> <p>SILQUEST A187 γ-Glicidoxipropiltrimetoxi silano, GE Silicones</p>				

Prueba de adhesión

Las composiciones adhesivas descritas anteriormente se ensayaron para evaluar su resistencia a la adhesión en diferentes materiales.

- 5 Cada composición adhesiva se empleó para adherir los materiales de muestra identificados en la siguiente Tabla 2. Las muestras se prepararon atomizando la superficie que se va a unir con la composición adhesiva. Después de ponerse en contacto con las superficies que se van a unir, se curó la composición adhesiva por exposición a la radiación UV usando una lámpara D que emite de 200 a 450 nm producida por Fusion UV Systems GmbH. La energía radiada fue aproximadamente 800 mJ/cm².
- 10 La evaluación se realizó midiendo la carga de rotura o separando los materiales de muestra con un cuchillo y observando visualmente el tipo de desprendimiento.

Prueba de cuchillo

- 15 Esta prueba simple requiere el uso de un cuchillo multusos para separar dos sustratos adheridos con una capa curada de composición adhesiva. La prueba puede establecer si la adhesión está a un nivel generalmente adecuado. El rendimiento se basa tanto en el grado de dificultad para separar los sustratos como la observación del tipo de

separación. El cuchillo se fuerza entre las dos superficies adheridas y luego se usa el cuchillo para producir una fuerza perpendicular a las superficies adheridas, hasta alcanzar un desprendimiento completo o una ruptura de la muestra. Las superficies separadas se observan luego en el microscopio óptico para evaluar su apariencia.

Prueba de carga de ruptura

- 5 Esta prueba se realizó midiendo con un instrumento Instron la carga necesaria para separar una primera muestra cuadrada de 25 cm² adherida a una segunda muestra cuadrada de aproximadamente 54 cm². Las muestras fueron hechas del mismo o diferente material como se indica en la Tabla 2. En correspondencia con el centro de la primera muestra, la segunda muestra tenía un orificio a través del cual se aplicaba la fuerza de carga a la primera muestra hasta provocar el desprendimiento o la ruptura. Se realizó la medida de la fuerza de carga usando un instrumento Instron. La carga de ruptura reportada en la Tabla 2 se relaciona con el valor obtenido para separar la muestra de 25 cm².

Tabla 2

	PMMA/PMMA	COC/ COC	PMMA/ VIDRIO	SAN/ VIDRIO	SILICIO/ VIDRIO
	Carga de ruptura (Kg)	Desprendimiento de cuchillo			
L22	15	X	X	X	X
L24	17	X	X	X	X
L25	17	X	X	X	X
L26	18	X	X	X	X
X = ruptura de la muestra					

- 15 Se rompieron todas las muestras sometidas a prueba de cuchillo antes del desprendimiento. Esto indica que la fuerza adhesiva era fuerte, y en particular, que era más fuerte que las fuerzas de cohesión del mismo material adhesivo.

Prueba de almacenamiento en aire a baja temperatura

- 20 Se realizaron dos conjuntos de biochips de muestra 1 a 6 de acuerdo con las Figs. 1 y 2 empleando el material para el sustrato 11 y la cubierta 14 como se indica en la siguiente Tabla 3. El sustrato 11 y la cubierta 14 se unieron usando las composiciones adhesivas de (met)acrilato/epoxi de la Tabla 1 y el proceso de la presente invención, como se describe en la descripción detallada anterior. Se almacenó un conjunto de biochips de muestra durante siete semanas a una temperatura de aproximadamente -10°C, el otro conjunto se ajustó a una temperatura de aproximadamente 40°C. Después del almacenamiento, ambos conjuntos de biochips de muestra 1 a 6 se sumergieron en una solución acuosa de ácido iofenólico y rodamina para controlar la presencia de áreas de desprendimiento. Todas las muestras pasaron la prueba sin mostrar ningún área de separación.

25 Tabla 2

Biochip de muestra	Substrato	Cubierta
1	PMMA	PMMA
2	COC	COC
3	PC	PC
4	SILICIO	VIDRIO
5	SILICIO	SILICIO
6	VIDRIO	VIDRIO

Prueba de almacenamiento en agua a temperatura ambiente

Se atomizó un conjunto de muestras cuadradas de 25 cm² de material diferente (PMMA, COC, PC, vidrio y silicio) con las composiciones adhesivas descritas anteriormente y se curó en las mismas condiciones descritas anteriormente. Las muestras se sumergieron en agua a temperatura ambiente y se almacenaron durante una semana y tres semanas.

- 5 Después del almacenamiento, se evaluó la resistencia química y la adhesión de la capa de composición adhesiva curada mediante inspección visual con un microscopio óptico de áreas de desprendimiento.

Todas las composiciones adhesivas probadas exhibieron una buena adhesión con los materiales probados. Todas las composiciones adhesivas probadas exhibieron una buena resistencia química a la solución acuosa sin ningún área de hinchamiento o desprendimiento.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo biomédico para la distribución o contención de sustancias biológicas que comprende al menos dos componentes ensamblados entre sí con una composición adhesiva que comprende una mezcla de una composición adhesiva de (met)acrilato y una composición adhesiva de epoxi, cuyo dispositivo se puede obtener mediante un método que comprende los pasos de
- (i) formar una película de una composición adhesiva que comprende una mezcla de una composición adhesiva de (met)acrilato y una composición adhesiva de epoxi sobre al menos una superficie de dichos al menos dos componentes,
- 10 (ii) curar previamente la composición adhesiva con exposición a radiación UV azul capaz de curar sustancialmente la composición adhesiva de (met)acrilato sin curar sustancialmente la composición adhesiva de epoxi,
- (iii) poner en contacto la al menos una superficie de los al menos dos componentes que van a ensamblar, y
- (iv) completar el curado de la composición adhesiva con exposición a la radiación UV azul.
2. El dispositivo biomédico de la reivindicación 1, en el que la composición adhesiva de met(acrilato) comprende al menos un monómero de (met)acrilato seleccionado de monómeros de (met)acrilato mono y multifuncionales.
- 15 3. El dispositivo biomédico de la reivindicación 2, en el que el monómero de (met)acrilato monofuncional es seleccionado de alquil (met)acrilatos de cadena larga y corta; hidroxialquil (met)acrilatos; amino alquil (met)acrilatos; alcoxialquil (met)acrilatos; (met)acrilatos aromáticos o no aromáticos cíclicos de anillo único y multianillo; glicol (met)acrilatos; diferentes alquilfenol (met)acrilatos alcoxilados; y combinaciones de los mismo.
- 20 4. El dispositivo biomédico de la reivindicación 2, en el que el monómero de (met)acrilato multifuncional es seleccionado de di(met)acrilatos, tri(met)acrilatos, tetra(met)acrilatos, y mezclas de los mismos.
5. El dispositivo biomédico de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la composición adhesiva comprende 5-45 % en peso, preferiblemente 10-30% en peso, con base en el peso total de la composición, de la composición adhesiva de (met)acrilato.
- 25 6. El dispositivo biomédico de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la composición adhesiva de met(acrilato) comprende al menos un monómero de acrilato seleccionado de monómeros de acrilato mono- y multifuncionales.
- 30 7. El dispositivo biomédico de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la composición adhesiva de epoxi comprende al menos una resina epoxi polimerizable seleccionada de productos de reacción de condensación de epíclorohidrina y un alcohol polihídrico o fenol polihídrico, resinas epoxi de óxido de cicloalquil, resinas epoxi derivadas de diolefina o poliolefina o un copolímero de las mismas, resinas epoxi preparadas por copolimerización de glicidil metacrilato y un compuesto de vinilo, y resinas epoxi preparadas a partir de un glicérido de un ácido graso altamente insaturado.
- 35 8. El dispositivo biomédico de la reivindicación 7, en el que la composición adhesiva de epoxi comprende al menos una resina epoxi polimerizable seleccionada de resinas epoxi de cicloalquil; glicidil éteres de resinas epoxi de polifenoles; resinas epoxi de glicidil éster; y mezclas de los mismos.
9. El dispositivo biomédico de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la composición adhesiva comprende 30-80 % en peso, preferiblemente 40-70% en peso, con base en el peso total de la composición adhesiva, de la composición adhesiva de epoxi
- 40 10. Un método para ensamblar un dispositivo biomédico que comprende al menos dos componentes, que comprende los pasos de
- (i) formar una película de una composición adhesiva que comprende una mezcla de una composición adhesiva de (met)acrilato y una composición adhesiva de epoxi sobre al menos una superficie de dichos al menos dos componentes,
- 45 (ii) curar previamente la composición adhesiva con exposición a radiación UV-azul capaz de curar sustancialmente la composición adhesiva (met)acrilato sin curar sustancialmente la composición adhesiva de epoxi,
- (iii) poner en contacto la al menos una superficie de los al menos dos componentes que se van a ensamblar, y
- (iv) completar el curado de la composición adhesiva con exposición a la radiación UV-azul.
11. El método de la reivindicación 10, en el que el paso (i) se realiza mediante técnicas de recubrimiento por atomización.

12. El método de la reivindicación 10 u 11, en el que la composición adhesiva tiene una viscosidad de <100 cP.
13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 10-12, en el que el paso (i) está libre de solvente.
14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en el que la al menos una superficie se somete a un tratamiento con plasma antes del paso (i).
- 5 15. Método de la reivindicación 14, en el que el tratamiento con plasma se realiza en la ausencia de oxígeno con un gas de plasma seleccionado de hidrocarburos saturados e insaturados, hidrocarburos que contienen nitrógeno, nitrógeno, amoníaco, hidrógeno y mezcla de los mismos.
16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 10-15, en el que la película de la composición adhesiva tiene un espesor de 5-100 μm , preferiblemente 20 μm .
- 10 17. El método de cualquiera de las reivindicaciones 10-16, en el que > 50% en moles de los grupos funcionales curables contenidos en la composición adhesiva de (met)acrilato, preferiblemente > 70% en moles, y más preferiblemente > 80% en moles, es completamente curado en el paso (ii).
18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 10-17, en el que <50% en moles de los grupos funcionales curables contenidos en la composición adhesiva de epoxi, preferiblemente <40% en moles, y más preferiblemente <30% en moles, está completamente curado en el paso (ii).
- 15 19. El método de cualquiera de las reivindicaciones 10-18, en el que el paso (ii) se realiza con exposición a la radiación UV que proporciona una energía de > 20 mJ/cm^2 , preferiblemente > 30 mJ/cm^2 , y <80 mJ/cm^2 , preferiblemente <70 mJ/cm^2 .
- 20 20. El método de la reivindicación 19, en el que se cura después del paso (ii) > 50% en moles de los grupos funcionales curables contenidos en una capa de 20 μm de espesor de la composición adhesiva de (met)acrilato.
21. El método de la reivindicación 19, en el que se cura después del paso (ii) <50% en moles de los grupos funcionales curables contenidos en una capa de 20 μm de espesor de la composición adhesiva de epoxi.
22. El método de cualquiera de las reivindicaciones 10-21, en el que el paso (iii) se realiza por termocompresión a una temperatura de 50-250°C, preferiblemente 60-150°C, y a una presión de 1-10 bar, preferiblemente 2 -7 bar
- 25 23. El método de cualquiera de las reivindicaciones 10-22, en el que el paso (iv) se realiza con exposición a la radiación UV que proporciona una energía de > 500 mJ/cm^2 , preferiblemente > 1000 mJ/cm^2 , y <3000 mJ/cm^2 , preferiblemente <2000 mJ/cm^2 .

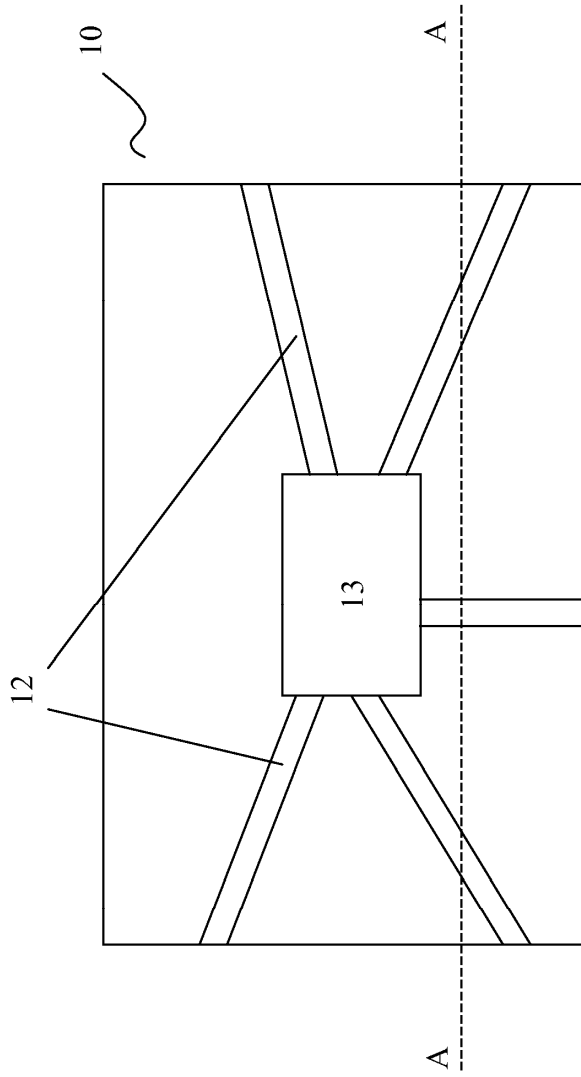


Fig. 1

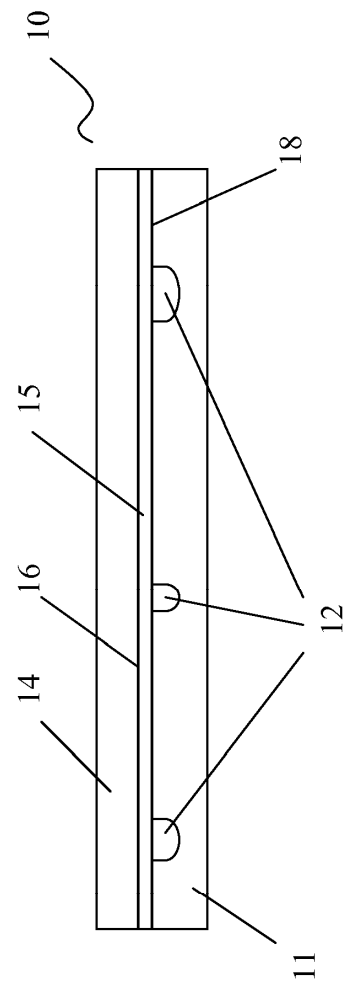


Fig. 2