

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 682**

51 Int. Cl.:

G01N 33/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2015 PCT/EP2015/052280**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2015 WO15118000**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2015 E 15704264 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 3102942**

54 Título: **Uso de metales raros como componentes clave**

30 Prioridad:

05.02.2014 EP 14153951

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

23.05.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SCHICK, WOLFGANG;
IBACH, ALEXANDER;
ISGOEREN, YILMAZ y
KUPELLMER, KAI**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 713 682 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

Uso de metales raros como componentes clave

5 La presente invención pertenece al campo de la fabricación de elementos de ensayo de diagnóstico. De manera específica, la presente invención se refiere al uso de un componente de metal raro, en particular, de componentes de metales alcalinos raros, comprendidos en una composición de recubrimiento para la determinación de la cantidad de composición de recubrimiento en estado seco en un recubrimiento. Además, la invención abarca un método para la determinación de la cantidad de composición de recubrimiento en estado seco en un recubrimiento. Adicionalmente,
10 la invención pertenece a una composición de recubrimiento que comprende un componente de metal raro, en particular, un componente de metal alcalino raro, y al uso de dicha composición de recubrimiento para la fabricación de un elemento de ensayo de diagnóstico, así como al dicho elemento ensayo.

15 Los procesos de recubrimiento se usan en muchas áreas de la técnica. En particular, la fabricación de elementos de ensayo de diagnóstico útiles en la medición de analitos biológicos, tales como glucosa en sangre, requiere la generación de diferentes películas de capa sobre un soporte sólido. Estas capas se obtienen mediante un proceso de recubrimiento en el que se aplican una o más composiciones de recubrimiento al soporte sólido. Los elementos de ensayo de diagnóstico y los procesos de recubrimiento típicos para la generación de los mismos se describen en, por ejemplo, los documentos DE 196 29 656 A1, DE 196 29 657 A1, WO 2010/052306 o EP 0 821234 B1.

20 Sin embargo, resulta decisivo, para que los elementos de ensayo de diagnóstico funcionen de manera fiable, que se pueda garantizar la calidad del recubrimiento. Con este fin, resulta necesario caracterizar el recubrimiento, es decir, las capas, mediante la determinación de la cantidad de composición de recubrimiento en estado seco que forma el dicho recubrimiento. Se requiere tal caracterización para evaluar la calidad del recubrimiento en el contexto de especificaciones deseadas.
25

En la actualidad, la cantidad de composición de recubrimiento en estado seco aplicada a un soporte sólido se determina mediante pesaje diferencial, es decir, mediante el pesaje de la cantidad de composición de recubrimiento, antes y después de la aplicación. De este modo, se puede calcular la cantidad de composición de recubrimiento que se ha aplicado. Además, la cantidad de composición de recubrimiento en estado seco se determina posteriormente mediante el cálculo de la suma de las cantidades de los componentes sólidos de la composición.
30

El pesaje diferencial también se puede usar para determinar la composición de recubrimiento en estado seco aplicada directamente. Con este fin, el soporte sólido con el recubrimiento de la composición de recubrimiento en estado seco se pesa en el primer lugar. A continuación, el recubrimiento en estado seco se retira por completo del soporte sólido, por ejemplo, mediante tratamiento con ultrasonidos, y el soporte sólido sin el recubrimiento se pesa de nuevo. La diferencia determinada de los pesos representa la cantidad de composición de recubrimiento en estado seco aplicada como recubrimiento al soporte sólido.
35

40 La cantidad de composición de recubrimiento en estado seco en un recubrimiento también se puede determinar mediante técnicas espectroscópicas infrarrojas (IR) o mediante la determinación de elementos pesados por fluorescencia de rayos X (para la determinación de elementos pesados mediante fluorescencia de rayos X, véase Rizescu 2001, International Journal of Energy and Environment 4(5):503-513; enero de 2010, Rom Journal Phys. 55(7-8):815-820). Sin embargo, estas técnicas son sensibles a los efectos de la matriz del recubrimiento o requieren la adición de altas concentraciones de elementos pesados al recubrimiento. El documento US 4.752.567 desvela un método de detección microscópica de partículas de metales raros para determinar el espesor de un recubrimiento.
45

Por tanto, existe la necesidad de una técnica mejorada para la determinación de la calidad de un recubrimiento y, en particular, la composición de recubrimiento en estado seco aplicada.
50

El problema técnico subyacente a la presente invención se puede considerar como la provisión de medios y métodos para cumplir con las necesidades mencionadas anteriormente. El dicho problema técnico se resuelve con las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones y en el presente documento más adelante.

55 Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de un componente de metal raro comprendido en una composición de recubrimiento para la determinación de la cantidad de composición de recubrimiento en estado seco en un recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 1. Adicionalmente, la presente divulgación se refiere, en general, al uso de un componente de metal raro comprendido en una composición de recubrimiento para la determinación de la cantidad de composición de recubrimiento en estado seco en un recubrimiento.
60

La expresión "componente de metal raro", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una composición que comprende un átomo o ion de metal raro. En el presente contexto, por "raro" ha de entenderse que el ion o átomo de metal no estará presente en otros componentes de la composición de recubrimiento en cantidades detectables. Por consiguiente, será un componente único de la composición de recubrimiento. Por lo tanto, los iones de metal que se producen con frecuencia que forman parte de las sales usadas para los tampones convencionales o similares no
65

se considerarán raros. Los metales raros y los iones de metal se pueden seleccionar del grupo de metales pesados que incluyen metales de transición, metaloides, lantánidos y actínidos y algunos metales alcalinos.

De acuerdo con la presente invención, se contemplan, en particular, como metales pesados raros aquellos que tienen una densidad mayor de 5 g / m^3 , más normalmente, mayor de 10 g / cm^3 y, lo más normalmente, de 20 g / m^3 . Los metales pesados que tienen una densidad de al menos 5 g / m^3 son V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, Ge, As, Zr, Nb, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, In, Sn, Sb, Te, La, Hf, Ta, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Hg, Tl, Pb, Bi, Po, Ra, Ac, Rf, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu, Th, Pa, U, Np, Pu, Am, Cm, Bk, Cf o Es. Además, se prevé, en particular, que el átomo o ion de metal pesado raro usado en el componente de metal pesado raro de la invención se cargue positivamente después de la ionización en el contexto del análisis de EM. Además, se prevé que el componente de metal pesado raro no interfiera con otros componentes de la composición de recubrimiento y su fin en el recubrimiento. Por ejemplo, para la mayoría de los fines de un recubrimiento, se pueden desear metales pesados no radioactivos.

En un aspecto, el componente de metal raro es un componente de metal alcalino raro. La expresión "componente de metal alcalino raro", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una composición que comprende un átomo o ion de metal alcalino raro. Los metales alcalinos frecuentes de acuerdo con la presente invención son el sodio (Na) y el potasio (K). Por consiguiente, un componente de metal alcalino raro de acuerdo con la presente invención comprende un átomo o ion de litio (Li), rubidio (Rb), cesio (Cs) o francio (Fr). La composición que puede ser adecuada como componentes de metales alcalinos raros para la composición de recubrimiento que se va a usar de acuerdo con la presente invención son sales, hidróxidos o compuestos organometálicos que comprenden los dichos átomos o iones de metales alcalinos raros. En particular, se contemplan sales, tales como sales de halógeno, e hidróxidos de los metales alcalinos raros. Por tanto, en un aspecto, los componentes de metales alcalinos raros de acuerdo con la presente invención pueden ser LiCl, RbCl, CsCl o FrCl. En lugar del anión de cloruro (Cl⁻), se puede usar cualquier otro haluro, tal como fluoruro (F⁻), bromuro (Br⁻), yoduro (I⁻) o astaturo (At⁻). Por tanto, en otro aspecto, los componentes de metales alcalinos raros de acuerdo con la presente invención pueden ser LiF, RbF, CsF o FrF o LiBr, RbBr, CsBr o FrBr o Lil, Rbl, Csl o FrI o LiAt, RbAt, CsAt o FrAt. También se pueden usar otros aniones de formación de sales. En otro aspecto, los componentes de metales alcalinos raros de acuerdo con la presente invención pueden ser LiOH, RbOH, CsOH o FrOH. En particular, LiOH o RbOH son componentes de metales alcalinos raros adecuados de acuerdo con la presente invención.

La expresión "composición de recubrimiento", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una composición líquida que es capaz de formar un recubrimiento tras la aplicación sobre, por ejemplo, un soporte sólido. Un "recubrimiento", al que se hace referencia en el presente documento, se forma mediante la retirada del disolvente de la composición de recubrimiento, de tal manera que una capa seca de la composición de recubrimiento permanece sobre el soporte sólido como recubrimiento. En función del fin deseado del recubrimiento, la composición de recubrimiento puede comprender diversos componentes. Sin embargo, se entenderá que la composición de recubrimiento comprenda un disolvente retirable, tal como un disolvente acuoso. Los disolventes acuosos, por ejemplo, se pueden retirar de la composición de recubrimiento mediante la aplicación de un tratamiento térmico, evaporación o liofilización. Otros disolventes retirables, tales como disolventes orgánicos, también son concebibles de acuerdo con la presente invención. Sin embargo, la composición de recubrimiento de acuerdo con la presente invención comprenderá al menos un componente de metal raro, tal como se ha especificado anteriormente. En un aspecto, el al menos un componente de metal raro es al menos un componente de metal alcalino raro. En un aspecto, el dicho componente está comprendido en la composición de recubrimiento en cantidades definidas previamente, de tal manera que, basándose en la cantidad definida previamente de los componentes de metales raros, el recubrimiento de formación de la composición de recubrimiento aplicada se puede determinar con precisión incluso después de la retirada del disolvente. Se entenderá que, en función de la técnica de aplicación usada para la aplicación de la composición de recubrimiento al soporte, se pueden aplicar cantidades diferentes. Aunque se use la misma técnica para la aplicación, las cantidades aplicadas pueden variar de soporte recubierto a soporte recubierto. Basándose en la cantidad de componente de metal raro determinado en el recubrimiento, resulta posible comparar las cantidades de composición de recubrimiento en estado seco aplicada a diferentes soportes, por ejemplo, como una medida de control de calidad para el proceso de recubrimiento.

En un aspecto particular del uso de la presente invención, dicha composición de recubrimiento es capaz de formar una capa de detección o una capa de reacción que se usa en un elemento de ensayo de diagnóstico.

Los elementos de ensayo de diagnóstico, en principio, comprenden al menos un reactivo de detección para la detección cualitativa y/o cuantitativa de un analito. En general, ha de entenderse que un reactivo de detección significa una sustancia química o una mezcla de sustancias químicas que, en presencia del dicho analito, cambia al menos una propiedad detectable, más particularmente una propiedad físicamente y/o químicamente detectable. Preferentemente, este cambio de propiedad se produce de manera específica únicamente en presencia del analito que se va a detectar, pero no en presencia de otras sustancias.

El al menos un cambio de propiedad puede ser, por ejemplo, el cambio en una propiedad ópticamente detectable, más particularmente un cambio de color. Los ejemplos de elementos de ensayo de diagnóstico que tienen reactivos de detección óptica se conocen bien en la técnica anterior. Por ejemplo, los documentos DE 196 29 656 A1, DE 196 29 657 A1, WO 2010/052306 o EP 0 821 234 B1 describen elementos de ensayo de diagnóstico para la determinación

de un analito a partir de sangre entera por medio de un sistema de reactivo que está presente en el elemento y que incluye un reactivo de formación de color. Tal elemento de ensayo de diagnóstico comprende un campo de ensayo con un lado de carga de muestra, sobre el que se añade la muestra, y un lado de detección, sobre el que se produce un cambio ópticamente detectable, como resultado de la reacción del analito con el sistema de reactivo. El campo de ensayo se configura de tal manera que los eritrocitos presentes en la muestra de sangre no alcanzan el lado de detección. Asimismo, el campo de ensayo tiene un portaobjetos transparente y una primera capa de película y también una segunda capa de película aplicada a la primera capa de película. La primera capa o capa de reacción localizada sobre el portaobjetos transparente está en un estado húmedo y presenta, de este modo, una dispersión de la luz considerablemente menor que la segunda capa que se extiende sobre la misma. Esta comprende los reactivos de detección para la detección del analito. La primera capa de película comprende una carga cuyo índice de refracción es cercano al índice de refracción del agua, por lo que la segunda capa o capa de detección contiene un pigmento que tiene un índice de refracción de al menos o incluso $> 2,0$, más particularmente de al menos $2,2$, en una concentración de al menos el 25 % en peso o incluso más del 25 % en peso, basándose en la segunda capa en estado seco. Por ejemplo, la primera capa puede comprender un silicato de sodio y aluminio como carga.

La expresión "capa de reacción" (o "primera capa"), tal como se usa en el presente documento, por tanto, se refiere a una capa de película en el campo de ensayo que comprende el/los reactivo/s de reacción para la detección del analito. Además, la dicha capa también comprenderá compuestos de recubrimiento que contienen formadores de película poliméricos, agentes de hinchamiento y cargas de dispersión de la luz débil o ninguna carga de ninguna manera. Las cargas de luz débil son aquellas de acuerdo con la presente invención cuyo índice de refracción es cercano al índice de refracción del agua. El dióxido de silicio, los silicatos y silicatos de aluminio han demostrado ser particularmente adecuados para este fin.

La expresión "capa de detección" (o "segunda capa"), tal como se usa en el presente documento, se refiere a una capa de película en el campo de ensayo que comprende componentes sólidos saturados en dispersión. Normalmente, la capa de detección requiere un agente de hinchamiento y, en cualquier caso, al menos un pigmento que dispersa luz fuerte. De manera ideal, el índice de refracción de los pigmentos en la segunda capa de película debe ser de al menos $2,5$. Por tanto, el TiO_2 se añade normalmente a la capa. Además, la segunda capa puede contener también cargas no porosas, así como cargas porosas. Mediante la adición de un agente de hinchamiento que se hincha bien (es decir, una sustancia que aumenta su volumen cuando absorbe agua) no solo se obtienen capas que se pueden penetrar con relativa rapidez mediante el líquido de muestra, sino que también tienen buenos eritrocitos y, de manera adicional, también propiedades de separación de pigmento en sangre, a pesar de este efecto de apertura del agente de hinchamiento. Las propiedades de hinchamiento deben ser tan buenas que, para un ensayo en el que la tasa de formación de color, tal como, por ejemplo, una reacción de ensayo de glucosa, depende principalmente de la penetración del líquido de muestra a través de la capa, la reacción ópticamente detectable se puede medir después de un máximo de un minuto. Los agentes de hinchamiento especialmente adecuados han demostrado ser el copolímero de metil vinil éter y anhídrido de ácido maleico, la goma de xantano y el copolímero de metil vinil éter y ácido maleico. Se entenderá que la una o más capas de reacción se pueden usar de acuerdo con el elemento de ensayo de diagnóstico de la presente invención.

La composición de recubrimiento que es capaz de formar la capa de detección o capa de reacción es normalmente una composición acuosa. Los componentes de la dicha capa de detección o capa de reacción también están contenidos en la dicha composición de recubrimiento. Además, la dicha composición comprenderá disolventes adecuados para dichos componentes bien conocidos para el experto en la materia a partir de, por ejemplo, los documentos DE 196 29 657 A1, DE 196 29 656 A1, EP 0 821 234 B1, EP 1 035 919 B1 o EP 1 035 920 B1.

La fabricación de elementos de ensayo de diagnóstico que comprenden campos de ensayo que tienen una estructura de múltiples capas, en principio, es bien conocida por parte de la persona experta en la materia y se describe, por ejemplo, en los documentos DE 196 29 657 A1, DE 196 29 656 A1 o EP 0 821 234 B1. En un aspecto, una composición de recubrimiento para la capa de reacción se aplica al campo de ensayo sobre el primer elemento de diagnóstico. Posteriormente, el disolvente se retira de la composición de recubrimiento, lo que da como resultado la formación de un recubrimiento seco que es la primera capa, es decir, la capa de reacción. En una etapa adicional, la composición de recubrimiento para la capa de detección se aplica a la primera capa. El disolvente se retira de nuevo con el fin de generar la segunda capa, es decir, la capa de detección. El disolvente se puede retirar de la composición de recubrimiento después de la aplicación de la dicha composición al campo de ensayo del elemento de ensayo de diagnóstico mediante todas las técnicas conocidas para la retirada de disolventes, incluyendo el tratamiento térmico, la evaporación o la liofilización.

En un aspecto, la capa de detección de un dispositivo de ensayo de diagnóstico se forma a partir de una composición de recubrimiento que comprende un primer componente de metal raro, mientras que la capa de reacción se forma a partir de una composición de recubrimiento que comprende un segundo componente de metal raro, por lo que el primer y el segundo componentes de metales raros difieren con respecto al átomo o ion de metal raro. En tal aspecto, resulta posible usar los diferentes componentes de metales raros para la determinación de la cantidad de ambas, siendo la composición de recubrimiento en estado seco la capa de detección y siendo la composición de recubrimiento en estado seco la capa de reacción. En un aspecto, el al menos un componente de metal raro en la composición de recubrimiento

es al menos un componente de metal alcalino raro. En un aspecto particular, se aplican RbOH y LiOH como primer y segundo componentes de metales alcalinos raros.

5 El término "cantidad", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad absoluta o una cantidad relativa, es decir, una concentración de los componentes en un determinado volumen. Se entenderá que, basándose en la cantidad de composición de recubrimiento en estado seco, también se pueden calcular otros parámetros que caracterizan un recubrimiento, tales como su espesor o su peso.

10 De manera ventajosa, en los estudios que subyacen a la presente invención se ha hallado que los componentes de metales raros, tales como los hidróxidos o sales de los dichos metales raros, se pueden usar como componentes clave en cantidades definidas previamente en una composición de recubrimiento. En un aspecto, los componentes de metales raros son componentes de metales alcalinos raros. Basándose en estos componentes clave, la cantidad de composición de recubrimiento en estado seco en un recubrimiento, por ejemplo, una capa de reacción o de detección en un elemento de ensayo de diagnóstico, se puede determinar con precisión. Puesto que los componentes clave sirven como marcas detectables para el recubrimiento, se entenderá que el átomo o ion de metal raro del componente de metal raro no se introducirá a través de componentes distintos de los dichos componentes clave o mediante contaminaciones. Los componentes de metales raros, en particular, los componentes de metales alcalinos raros, son particularmente muy adecuados como componentes clave en las capas de detección o reacción comprendidas en los elementos de ensayo de diagnóstico porque estos componentes son bastante inertes con respecto a otras reacciones químicas que necesitan llevarse a cabo en las dichas capas. Además, estos no alteran de manera significativa las propiedades físicas requeridas, tales como las propiedades ópticas de las capas. Una ventaja adicional del uso de los componentes de metales raros, en particular, los componentes de metales alcalinos raros, como componentes clave es que estos átomos o iones de metales raros comprendidos en los componentes se pueden detectar a niveles de detección muy bajos, por ejemplo, en el intervalo de ppb (ng/g). Con este fin, la espectroscopia de masa, tal como la EM de ICP, resultó ser una técnica de detección favorable de acuerdo con los hallazgos subyacentes a la presente invención. Además, los isótopos de los metales raros se pueden usar como patrones internos para los fines de calibración, por lo que se permite una determinación precisa y cuantitativa de la cantidad de componente de metal raro en una composición de recubrimiento en estado seco. Gracias a la presente invención, la calidad de los recubrimientos, en particular, en el campo de los elementos de ensayo de diagnóstico, se puede mejorar de manera significativa.

Las definiciones y explicaciones de los términos desarrollados anteriormente se aplican *mutatis mutandis* a las realizaciones descritas más adelante.

35 A continuación, se especifican las realizaciones particulares del uso de la invención: en una realización del uso de la presente invención, dicho componente de metal raro es un componente de metal alcalino raro.

40 En una realización adicional del uso de la presente invención, dicho componente de metal alcalino raro comprende un ion de Litio, Rubidio o Cesio.

En una realización adicional del uso de la presente invención, dicho componente de metal raro es un hidróxido o sal de metal alcalino raro.

45 En una realización más del uso de la presente invención, dicho componente de metal raro está presente en la composición de recubrimiento en una cantidad definida previamente.

50 En una realización del uso de la presente invención, dicho componente de metal raro no reacciona con otros componentes de la composición de recubrimiento.

En otra realización del uso de la presente invención, dicho recubrimiento es una capa de detección o una capa de reacción.

55 En una realización adicional del uso de la presente invención, dicha capa de detección o capa de reacción está comprendida por un elemento de ensayo de diagnóstico.

60 Además, la presente invención se refiere a un método para la determinación de la cantidad de composición de recubrimiento en estado seco en un recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 7. Adicionalmente, la presente divulgación se refiere a un método para la determinación de la cantidad de composición de recubrimiento en estado seco en un recubrimiento, comprendiendo dicho método:

- a) disolver el recubrimiento que comprende una composición de recubrimiento en estado seco en un disolvente, en el que dicha composición de recubrimiento comprende un componente de metal raro y en el que dicho disolvente comprende un patrón interno para el dicho componente de metal raro;
- 65 b) detectar la cantidad del componente de metal raro; y

c) determinar la cantidad de composición de recubrimiento en estado seco comprendida en el recubrimiento basándose en la cantidad detectada del componente de metal raro.

5 La disolución del recubrimiento, a la que se hace referencia en el presente documento, comprende movilizar los componentes individuales de la composición de recubrimiento en estado seco en el recubrimiento y ponerlos en solución. Normalmente, el recubrimiento o una parte definida previamente del mismo se disolverá en una solución acuosa ácida, tal como una solución de HNO₃. Además, la disolución también puede comprender la aplicación de fuerzas físicas, por ejemplo, mediante agitación, o la aplicación de irradiación de microondas.

10 Normalmente, un patrón interno para el componente de metal raro, en particular, un componente de metal alcalino raro, se añade al recubrimiento disuelto en una cantidad definida previamente. Tal patrón puede comprender o consistir en un isótopo del metal raro o puede ser un compuesto que comprende el mismo. Basándose en el dicho patrón que se añade en una cantidad definida previamente conocida a la solución, resulta viable una calibración de las diferentes cantidades del componente de metal raro.

15 La detección del componente de metal raro, en particular, el componente de metal alcalino raro, se puede llevar a cabo mediante diversas técnicas de detección que permiten una determinación cuantitativa específica de los átomos o iones de metales raros comprendidos en la solución que comprende el recubrimiento disuelto. En particular, las técnicas de espectroscopía son adecuadas para la determinación de los átomos o iones de metales raros basándose en sus propiedades físicas y/o químicas. No obstante, también se abarcan otras técnicas de acuerdo con la presente invención. En particular, las técnicas de espectroscopía de masa, tales como la espectroscopía de masa acoplada inductivamente (EM de ICP), proporcionan resultados favorables particulares cuando se aplican en el método de acuerdo con la presente invención. Las técnicas, tales como la espectroscopía infrarroja (IR), dependen de los efectos de matriz o, en el caso de, por ejemplo, el análisis de fluorescencia de rayos X, requieren que estén presentes componentes clave pesados en concentraciones bastante altas en la composición de recubrimiento.

20 La cantidad de composición de recubrimiento en estado seco comprendida en el recubrimiento se puede determinar basándose en la cantidad detectada del componente de metal raro. Con este fin, la cantidad determinada se compara con las cantidades de patrón interno definidas previamente, de tal manera que la cantidad se puede calcular de manera cuantitativa.

25 En un aspecto, el método abarca la disolución de dos recubrimientos diferentes, tales como una capa de reacción y una de detección de un elemento de ensayo de diagnóstico, por lo que los recubrimientos comprenden diferentes componentes de metales raros. De este modo, el método de la presente invención permite la determinación de la cantidad de composición de recubrimiento en cada uno de los diferentes recubrimientos dentro de un proceso, puesto que la una composición de recubrimiento se representa mediante un primer componente de metal, mientras que la otra composición de recubrimiento se representa mediante un segundo componente de metal raro que difiere del primero con respecto al átomo o ion de metal raro. Por tanto, el método de la presente invención permite la determinación de las cantidades relativas, así como las cantidades absolutas de las composiciones de recubrimiento en las diferentes capas entre sí. Mediante la comparación de las dichas cantidades absolutas o relativas en dos capas diferentes, las relaciones se pueden calcular y establecer para fines de, por ejemplo, control de calidad en el proceso de recubrimiento. En determinados aspectos, los componentes de metales raros son componentes de metales alcalinos raros.

35 A continuación, se especifican las realizaciones particulares del elemento de ensayo de diagnóstico de la invención: en una realización del método de la presente invención, dicho componente de metal raro es un componente de metal alcalino raro, en particular, tal como se especifica en otra parte en el presente documento.

40 En una realización del método de la presente invención, dicha cantidad del componente de metal raro se detecta mediante espectroscopía de masa.

45 En una realización adicional del método de la presente invención, dicha espectroscopía de masa es espectroscopía de masa acoplada inductivamente (EM de ICP).

50 En otra realización más del método de la presente invención, dicha disolución comprende un tratamiento ácido y/o un tratamiento de microondas.

55 En una realización del método de la presente invención, dicho patrón interno es un componente de metal raro enriquecido en isótopos.

60 En una realización adicional del método de la presente invención, se disuelven, respectivamente, dos recubrimientos que comprenden una primera y una segunda composición de recubrimiento en estado seco, en la que la primera composición de recubrimiento comprende un primer componente de metal raro en un disolvente, dicho disolvente comprende un patrón interno para el dicho primer componente de metal raro y en la que la segunda composición de recubrimiento comprende un segundo componente de metal raro en un disolvente, dicho disolvente comprende un patrón interno para el dicho segundo componente de metal raro.

En una realización particular, el dicho método comprende, adicionalmente, comparar la cantidad de la composición de recubrimiento en estado seco comprendida en el dicho primer y el dicho segundo recubrimiento.

5 En otra realización del método de la presente invención, se disuelven, respectivamente, dos recubrimientos que comprenden una primera y una segunda composición de recubrimiento en estado seco en al menos un disolvente, en la que la primera composición de recubrimiento comprende un primer componente de metal raro, en la que la segunda composición de recubrimiento comprende un segundo componente de metal raro y en la que dicho al menos un disolvente comprende al menos un patrón interno para el dicho primer componente de metal raro y/o para el dicho segundo componente de metal raro, determinando de este modo la cantidad absoluta y/o
10 relativa de dicha primera y dicha segunda composición de recubrimiento en estado seco comprendidas en dichos dos recubrimientos basándose en la cantidad detectada del dicho primer y el dicho segundo componente de metal raro.

La presente invención también contempla una composición de recubrimiento para la formación de un recubrimiento que es una capa de detección o una capa de reacción comprendida por un elemento de ensayo de diagnóstico de acuerdo con la reivindicación 13. Adicionalmente, la presente divulgación se refiere a una composición de recubrimiento para la formación de un recubrimiento que es una capa de detección o una capa de reacción comprendida por un elemento de ensayo de diagnóstico, en la que dicha composición de recubrimiento comprende un componente de metal raro, en particular, un componente de metal alcalino raro.
15

20 La presente invención abarca, adicionalmente, un elemento de ensayo de diagnóstico de acuerdo con la reivindicación 14. Dicho elemento de ensayo comprenderá un recubrimiento que es una capa de detección o una capa de reacción, comprendiendo dicho recubrimiento una composición de recubrimiento en estado seco que comprende un componente de metal raro, en particular, un componente de metal alcalino raro.

25 En un aspecto, el dicho elemento de ensayo de diagnóstico comprende un recubrimiento que es una capa de detección y un recubrimiento que es una capa de reacción, en el que el recubrimiento que es la capa de detección comprende un componente de metal raro que difiere con respecto al metal del componente de metal comprendido en el recubrimiento que es la capa de detección. De este modo, resulta posible determinar la cantidad de composición de recubrimiento en estado seco en diferentes recubrimientos usando el mismo análisis, por ejemplo, la espectroscopía de masa, tal como la EM de ICP.
30

Por último, la invención se refiere al uso de la composición de recubrimiento de la invención para la fabricación de un elemento de ensayo de diagnóstico de acuerdo con la reivindicación 15. Adicionalmente, la presente divulgación se refiere al uso de la composición de recubrimiento de la invención para la fabricación de un elemento de ensayo de diagnóstico que comprende dicha composición de recubrimiento en un recubrimiento que es una capa de detección o una capa de reacción.
35

Figuras

40 La Fig. 1 muestra un dibujo esquemático del método de una realización del método de la invención. Las composiciones de recubrimiento para las capas de detección y reacción se generan con componentes de metales alcalinos raros como componentes clave (100). Un área de un campo de ensayo (110) se disuelve y un patrón interno para el componente clave incluido, es decir, el componente de metal alcalino raro, se añade (120). Posteriormente, el contenido de átomos o iones de metales alcalinos raros se determina mediante espectroscopía de masa (130), tal como EM de ICP. Basándose en el contenido del componente de metal alcalino raro, la cantidad de composición de recubrimiento en estado seco aplicada se calcula (140).
45

La Fig. 2 muestra los análisis de EM de ICP para la determinación de la cantidad de iones de Litio presentes en un recubrimiento obtenido a partir de una composición de recubrimiento que contiene LiOH. (A) Análisis de las capas de detección sobre diferentes elementos de ensayo. (B) Ampliación del diagrama de (A) en el intervalo entre 8,00 y 9,00 mg/m². La numeración 1-1, 1-2 y 1-3 para las tres piezas de ensayo de la primera muestra en bruto cortada previamente, 2-1, 2-2, 2-3 para las tres piezas de ensayo de la segunda muestra en bruto cortada previamente y 3-1, 3-2 y 3-3 para las tres piezas de la tercera muestra en bruto cortada previamente.
50

55 Ejemplos

Los siguientes Ejemplos ilustrarán simplemente la invención o los aspectos de la misma. Sin embargo, no debe interpretarse, de ninguna manera, que estos limiten el alcance de la invención.

60 Ejemplo 1: Fabricación de los elementos de ensayo de diagnóstico con composiciones de recubrimiento que comprenden metales alcalinos raros como componentes clave

Las composiciones de recubrimiento para las capas de detección y reacción se generaron esencialmente tal como se han descrito en los documentos DE 196 29 657 A1, DE 196 29 656 A1 o EP 0 821 234 B1.
65

Además, sin embargo, se añadió LiOH a la composición de recubrimiento de la capa de detección en tal cantidad que el recubrimiento final comprendiera 10 mg de Li+ / m². Se añadió RbOH a la composición de recubrimiento de la capa de reacción en tal cantidad que el recubrimiento final comprendiera 10 mg de Rb+ / m². Con este fin, se añadió RbOH en una concentración de 0,01 g / 100 g de la composición de recubrimiento respecto a la composición de recubrimiento de la capa de reacción, mientras que se añadió LiOH en una concentración de 0,06 g / 100 g de la composición de recubrimiento respecto a la composición de recubrimiento de la capa de detección.

Ejemplo 2: Medición de las cantidades precisas de las composiciones de recubrimiento en estado seco en los recubrimientos usando EM de ICP

Se disolvió un área de 1 cm² de un campo de ensayo de un elemento de ensayo de diagnóstico fabricado tal como se ha indicado en el Ejemplo 1 en HNO₃ y se sometió a tratamiento en microondas hasta que se disolvieron (110) por completo las capas y las matrices de soporte. Se añadieron Y⁸⁹Cl y Li⁶Cl en cantidades definidas previamente como patrones de calibración internos a las diferentes muestras (120). Se llevó a cabo la EM de ICP con el fin de determinar las relaciones de Li⁷/Li⁶ y Rb⁸⁶/Y⁸⁷ (130). La cantidad de composición en estado seco en la capa de detección y reacción se calculó (140) basándose en las cantidades usadas para la generación de las composiciones de recubrimiento y las relaciones de los isótopos determinadas mediante EM de ICP (véase la Fig. 1).

Los resultados obtenidos para los diferentes elementos de ensayo se muestran en la Fig. 2. En particular, la Fig. 2 (B) muestra que las diferencias menores en la cantidad de composición de recubrimiento en estado seco se pueden determinar basándose en los iones de Li como componentes clave mediante EM de ICP. Se investigaron tres piezas de ensayo de tres muestras en bruto cortadas previamente (numeración 1-1, 1-2 y 1-3 para las tres piezas de ensayo de la primera muestra en bruto cortada previamente, 2-1, 2-2, 2-3 para las tres piezas de ensayo de la segunda muestra en bruto cortada previamente y 3-1, 3-2 y 3-3 para las tres piezas de la tercera muestra en bruto cortada previamente).

REIVINDICACIONES

1. Uso de un componente de metal raro comprendido en una composición de recubrimiento para la determinación de la cantidad de composición de recubrimiento en estado seco en un recubrimiento, en el que dicho componente de metal raro es una composición que comprende un átomo o ion de metal raro seleccionado (i) de V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, Ge, As, Zr, Nb, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, In, Sn, Sb, Te, La, Hf, Ta, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Hg, Tl, Pb, Bi, Po, Ra, Ac, Rf, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu, Th, Pa, U, Np, Pu, Am, Cm, Bk, Cf y Es o (ii) de Li, Rb, Cs y Fr,
 5 en el que dicho recubrimiento es una capa de detección o una capa de reacción
 10 y en el que dicha determinación comprende la disolución de dicho recubrimiento en un disolvente.
2. El uso de la reivindicación 1, en el que dicho componente de metal raro es un componente de metal alcalino raro, en una realización, en el que dicho componente de metal alcalino raro comprende un ion de Litio, Rubidio o Cesio.
- 15 3. El uso de la reivindicación 1 o 2, en el que dicho componente de metal raro es un hidróxido o sal de metal raro.
4. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho componente de metal raro está presente en la composición de recubrimiento en una cantidad definida previamente.
- 20 5. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho componente de metal raro no reacciona con otros componentes de la composición de recubrimiento.
6. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicha capa de detección o capa de reacción está comprendida por un elemento de ensayo de diagnóstico.
- 25 7. Un método para la determinación de la cantidad de composición de recubrimiento en estado seco en al menos un recubrimiento, comprendiendo dicho método:
- 30 a) disolver el dicho al menos un recubrimiento que comprende una composición de recubrimiento en estado seco en un disolvente, en el que dicha composición de recubrimiento comprende un componente de metal raro y en el que dicho disolvente comprende un patrón interno para el dicho componente de metal raro, en el que dicho componente de metal raro es una composición que comprende un átomo o ion de metal raro seleccionado (i) de V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, Ge, As, Zr, Nb, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, In, Sn, Sb, Te, La, Hf, Ta, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Hg, Tl, Pb, Bi, Po, Ra, Ac, Rf, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu, Th, Pa, U, Np, Pu, Am, Cm, Bk, Cf y Es o (ii) de Li, Rb, Cs y Fr;
 35 b) detectar la cantidad del dicho componente de metal raro; y
 c) determinar la cantidad de composición de recubrimiento en estado seco comprendida en el al menos un recubrimiento basándose en la cantidad detectada del componente de metal raro;
- 40 en el que dicho al menos un recubrimiento es una capa de detección o una capa de reacción.
8. El método de la reivindicación 7, en el que dicho componente de metal raro es un componente de metal alcalino raro.
- 45 9. El método de la reivindicación 7 u 8, en el que dicha cantidad del componente de metal raro se detecta mediante espectroscopía de masa, en una realización, en el que dicha espectroscopía de masa es espectroscopía de masa acoplada inductivamente (EM de ICP).
- 50 10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que dicha disolución comprende un tratamiento ácido y/o un tratamiento de microondas.
11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que dicho patrón interno es un componente de metal raro enriquecido en isótopos.
- 55 12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en el que se disuelven dos recubrimientos que comprenden una primera y una segunda composición de recubrimiento en estado seco en al menos un disolvente, en el que la primera composición de recubrimiento comprende un primer componente de metal raro, en el que la segunda composición de recubrimiento comprende un segundo componente de metal raro y
 60 en el que dicho al menos un disolvente comprende al menos un patrón interno para el dicho primer componente de metal raro y/o para el dicho segundo componente de metal raro,
 determinando de este modo la cantidad absoluta y/o relativa de dicha primera y dicha segunda composición de recubrimiento en estado seco comprendidas en dichos dos recubrimientos basándose en la cantidad detectada del dicho primer y el dicho segundo componente de metal raro.
- 65 13. Una composición de recubrimiento para la formación de un recubrimiento que es una capa de detección o una capa de reacción comprendida por un elemento de ensayo de diagnóstico, en la que dicha composición de

recubrimiento comprende un componente de metal raro, en la que dicho metal raro es un metal no presente en otros componentes de la composición de recubrimiento en cantidades detectables y en la que dicho componente de metal raro no altera de manera significativa las propiedades ópticas de la capa.

5 14. Un elemento de ensayo de diagnóstico que comprende un recubrimiento que es una capa de detección o una capa de reacción, comprendiendo dicho recubrimiento una composición de recubrimiento en estado seco que comprende un componente de metal raro, en el que dicho metal raro es un metal no presente en otros componentes de la composición de recubrimiento en cantidades detectables, en el que dicho componente de metal raro no altera de manera significativa las propiedades ópticas de la capa.

10 15. Uso de la composición de recubrimiento de la reivindicación 13 para la fabricación de un elemento de ensayo de diagnóstico que comprende dicha composición de recubrimiento en un recubrimiento que es una capa de detección o una capa de reacción.

Fig. 1

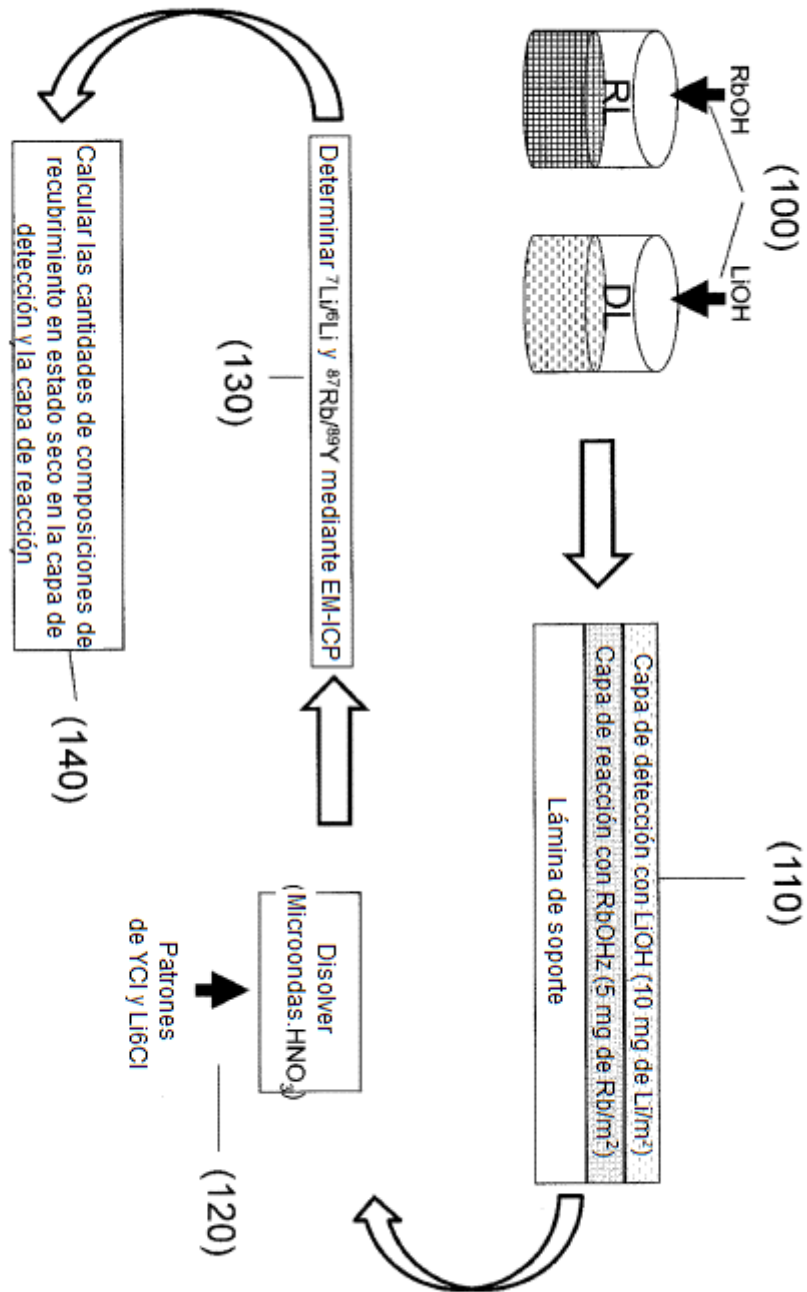
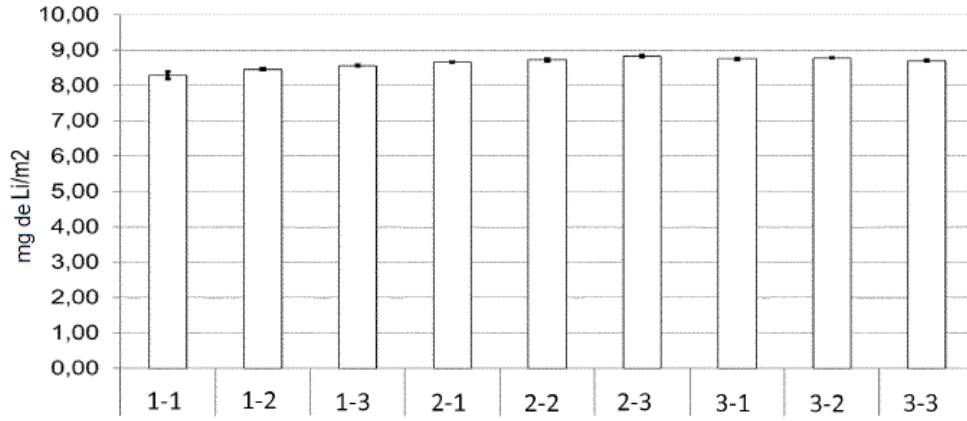


Fig. 2

A



B

