

408855

408855



F-c 14-7-75

IND. CL. 601N

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
BOEHRINGER MANNHEIM GMBH., de nacionali-
dad alemana, domiciliada en Mannheim -
Waldhof (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO
PARA LA OBTENCION DE MEDIOS DIAGNOSTICOS
PARA LA DETECCION DE SUSTANCIAS EN LIQUI-
DOS".

-----ooo000ooo-----

Objeto del presente invento es un procedimiento para la obtención de medios diagnósticos para efectuar la detección de sustancias constituyentes de líquidos corporales, que consta de un soporte absorbente impregnado con reactivos.

5 Tiras de ensayo a base de papel de filtro, que están impregnadas con reactivos apropiados, ya son habituales desde hace mucho tiempo. La utilización más amplia la encuentran los papeles indicadores de pH, pero también se han propagado otros papeles con reactivos. En los últimos años han alcanzado una gran
10 importancia especialmente papeles de ensayo para la detección de glucosa, proteínas, nitritos, etc. en líquidos corporales, tales como orina y sangre, dado que posibilitan al médico efectuar una diagnosis sencilla y rápida de perturbaciones del meta

408855

- 2 -



bolismo fuera del laboratorio.

Para los diferentes ensayos se han propuesto una pluralidad de soportes absorbentes, tales como madera, amianto, yeso, fieltros de fibra de vidrio, velos de material sintético, etc., pero prácticamente de modo exclusivo se utiliza papel de filtro para las tiras de ensayo usuales en el comercio. La razón de esto, además de en la baratura y la aptitud del papel para ser transformado con facilidad, se encuentra en la capacidad especialmente buena de los reactivos para reacciones sobre las fibras celulósicas.

Si bien el papel de filtro, tal como se ha dicho, constituye normalmente el mejor material de soporte, existen reacciones químicas de ensayo que no pueden realizarse sobre papel. Dejando aparte reactivos de ensayo que en fina división son inestables en presencia del aire y por lo tanto no pueden ser impregnados sobre un soporte, existe toda una serie de reactivos de ensayo que destruyen o hacen frágiles a las fibras de papel. En calidad de éstos, además de sustancias fuertemente ácidas, fuertemente alcalinas y oxidantes, se han de citar especialmente recetas con un gran contenido de sal.

Ensayos especialmente importantes para la diagnosis medicinal, que hasta ahora no se han podido llevar a cabo con tiras de ensayo o sólo se han podido llevar a cabo de modo incompleto, son por ejemplo la detección de cuerpos cetónicos según Legal y la detección de cuerpos pirrólicos de acuerdo con Ehrlich. El ensayo de Legal, para funcionar irreprochablemente,

408855

- 3 -



exige una elevada concentración de un tampón fuertemente alcalino en la solución de reacción y el ensayo de Ehrlich exige una elevada concentración de un compuesto débilmente ácido, tal como por ejemplo ácido oxálico o bisulfato de potasio.

5 Los papeles de filtro, que han sido impregnados con las elevadas concentraciones de sal necesarias para estos ensayos, manifiestan en efecto una reacción rápida y sensible con los correspondientes substratos, pero son tan duros y frágiles que no pueden ser ni plegados ni cortados sin romperse o desmenuzarse. Dado que tanto en la fabricación como también
10 en el transporte y en la utilización de dichas tiras aparecen permanentemente, durante largo tiempo, sollicitaciones mecánicas, la aptitud de estas tiras para ser utilizadas está grandemente limitada.

15 Los intentos de hacer más estables mecánicamente a dichos papeles mediante revestimiento de los mismos con una lámina de material sintético, no condujeron a ningún éxito, dado que el papel duro, al ser plegado, se desprende de nuevo de la lámina y se desmenuza. Tampoco velos de celulosa reforzados con
20 fibras de material sintético (por ejemplo de poli(cloruro de vinilo) o de poliéster) aportan ninguna ventaja, dado que siguen sin poseer ninguna estabilidad suficiente.

 La evidente sustitución completa de la celulosa por fibras de material sintético más estables, por ejemplo por polipropileno, tal como se propuso en la memoria de publicación
25 alemana 2.007.013 para un ensayo de bilirrubina, tampoco conduce a éxito en el caso de los anteriores ensayos, dado que las tiras

408855

- 4 -



de ensayo obtenidas poseen, desde luego, una suficiente estabilidad mecánica, pero sólo manifiestan cambios de color débilmente desarrollados, que ya no pueden ser evaluados en el margen inferior de concentraciones.

5 Investigaciones con microscopio han mostrado que la diferencia esencial entre las fibras celulósicas del papel y las fibras de material sintético consiste en que las fibras celulósicas se hinchan al efectuar la impregnación y encierran una parte de los reactivos dentro de ellas, mientras que en el caso de fibras de material sintético los reactivos solamente se depositan sobre la superficie de las fibras.

10 Después de largos e infructuosos intentos con los más diferentes materiales absorbentes, especialmente con velos de material sintético de diversos tipos, se ha encontrado ahora de modo sorprendente que velos o fieltros que consisten en su totalidad o de modo predominante en poliamidas, se diferencian significativamente de todos los otros materiales. Sólo estos velos a base de poliamida proporcionan a las tiras de ensayo terminadas una estabilidad suficiente sin perturbar la capacidad de reacción ni la sensibilidad de los reactivos de ensayo.

15 No es sabida la razón por la cual las poliamidas se diferencian de este modo de otros materiales sintéticos, por ejemplo poliésteres y poli(cloruros de vinilo). La diferencia es extraordinariamente sorprendente, dado que tampoco la poliamida encierra los reactivos dentro de las fibras.

20 Como poliamidas utilizadas de acuerdo con el invento entran en consideración tanto las del tipo de nylon (a base de



ácido dicarboxílico y diamina) como también las del tipo de perlon (a base de ácidos w-amino-carboxílicos). Como componentes de mezcla en velos mixtos entran en consideración sobre todo fibras de poliéster, pero también fibras de otros materiales sintéticos tales como poli (cloruro de vinilo) y similares, que pueden ser añadidas en cantidades hasta de 50%.

Los velos pueden ser producidos tanto por extensión en húmedo como también por extensión en seco, las fibras pueden estar dispuestas de modo orientado o irregular, pueden estar unidas térmicamente o mediante aglutinantes, o pueden ser enredadas o entrelazadas por tratamiento con agujas adicional.

El tipo de velo que se escoja depende en lo esencial de la receta que ha de ser impregnada. Del gran número de velos usuales en el comercio se puede determinar el que sea más favorable mediante unos pocos ensayos.

Así, en la impregnación de sales ácidas, tales como por ejemplo bisulfato de potasio en el ensayo de urobilinógeno, se aconseja utilizar un velo mixto con poliéster. Por el contrario, en el caso de sales básicas (tal como en ensayos de cuerpos cetónicos) se han acreditado como los mejores los velos puramente de poliamida. En casos especiales también pueden encontrar utilización velos mixtos a base de fibras celulósicas y fibras de poliamida.

En lo que se refiere al espesor y al peso por unidad de superficie de los velos son posibles algunas variaciones. No obstante, velos muy delgados o ligeros absorben poca cantidad de reactivo y por consiguiente reaccionan peor. Por el contrario, velos

408855 - 6 -



gruesos o voluminosos absorben mucha cantidad de sustancia y por lo tanto son susceptibles de ser transformados con alguna mayor dificultad. También para este caso se puede determinar el velo que sea más apropiado por medio de unos pocos ensayos.

5 La impregnación de los velos se efectúa de acuerdo con los procedimientos usuales. Puede ser conveniente, para el fin de obtener la mejor humectación, añadir a la solución de impregnación algo de agente humectante o impregnar previamente el velo con agente humectante.

10 Los velos impregnados son secados de modo usual. Pueden ser cortados en forma de estrechas tiras y utilizados directamente o, en forma de un trozo todavía más pequeño, pueden ser unidos por encolado sobre un asidero de material sintético o papel, o pueden ser insertados entre láminas de material sintético y luego encerrados por soldadura de acuerdo con la memoria de
15 publicación alemana 1.546.307 o pueden igualmente ser insertados entre una lámina de material sintético y una red de material sintético y encerrados por soldadura de acuerdo con la solicitud de patente alemana número P. 21 18 455.4.

20 Por medio de los siguientes Ejemplos se explicará el invento con más detalle. Las propiedades de los materiales descritos en los Ejemplos están recopiladas en la Tabla 4.

Ejemplo 1.

Ensayo de urobilinógeno

25 Con una solución acuosa de 20 g de bisulfato de potasio y 0,2 g de para-dimetilaminobenzaldehído en 100 ml de solución se impregnan los materiales indicados en la Tabla 1. Las propiedades de las tiras de ensayo impregnadas, así como su reacción con orina que contiene urobilinógeno, están mostradas por la misma Tabla.

408855

- 7 -



Tabla 1

Material (Material N°)	Estabilidad	Reacción
Papel de filtro (1)	Muy frágil, se vuelve gris	Buena y uniforme
Velo de poliéster (9)	Estable	Débil e irregular
Velo de poliéster-poliamida (8)	Estable	Muy buena y uniforme

Ejemplo 2.Ensayo de cuerpos cetónicos

Los materiales indicados en la Tabla 2 son impregnados con Solución I, secados e impregnados posteriormente con Solución II.

Solución I.

Fosfato trisódico . 12 H ₂ O	21,0 g
Hidrógeno fosfato disódico . 2 H ₂ O	11,2 g
Glicocola	18,7 g
Agua destilada	hasta 100,0 ml.

Solución II.

Nitroprusiato sódico . 2 H ₂ O	0,9 g
Copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (Solución al 50% en etanol)	6,5 ml
Ester orgánico de fosfato de detergente aniónico (Solución al 10% en etanol)	1,7 ml
Dimetil sulfóxido	38,0 ml
Etanol	18,5 ml
Agua destilada	hasta 100,0 ml

408855

- 8 -



Las propiedades de las tiras de ensayo impregnadas y la reacción con orina, que contiene cantidades crecientes de acetoacetato o de acetona, se pueden deducir también de la Tabla 2.

5

Tabla 2

Material (Material Nº)	Estabilidad	Reacción
Papel de filtro (1)	Muy quebradizo	Muy buena y uniforme
10 Velo de poliéster (9)	Estable	Débil e irregular
Velo de poliamida (5)	Estable	Buena y uniforme

Ejemplo 3.

Ensayo de cuerpos cetónicos

15 Los materiales indicados en la Tabla 3 son impregnados con Solución I, secados e impregnados posteriormente con Solución II.

Solución I

Etilendiaminotetraacetato tetrasódico 38,5 g
Glicocola 18,7 g
20 Agua destilada hasta 100,0 ml

Solución II

Nitroprusiato sódico . 2 H₂O 1,0 g
Dimetilformamida 40,0 ml
Metanol hasta 100,0 ml

25

La Tabla 3 muestra además las propiedades mecánicas y la reacción de las tiras de ensayo con orina que contiene cantidades crecientes de acetoacetato o de acetona.

408855

- 9 -



Tabla 3

Material (Material N°)	Propiedades	Reacción
5 Papel de filtro (1)	Grandemente quebradizo	Muy buena
Velo de celulosa- algodón (2)	Grandemente quebradizo	Todavía buena
10 Velo de viscosa-poli- (cloruro de vinilo) (3)	Algo quebradizo	Buena
Velo de viscosa-poli- amida (4)	Apenas quebradizo	Muy buena
Velo de poliamida (5)	Estable	Muy buena
Velo de poliamida (6)	Estable	Buena
15 Velo de poliamida (7)	Estable	Todavía buena
Velo de poliéster- poliamida (8)	Estable	Buena
Velo de poliéster (9)	Estable	Débil
20 Velo de poliéster (10)	Estable	Débil

Tabla 4 Materiales de soporte de los Ejemplos

Nº Material	Tipo	Fabricante	Monómero de material sintético Peso molecular medio	Transformación	Espesor mm	Peso por unidad de superficie g/m ²
5 1. Papel de filtro	23 SL	Schleicher und Schüll	-	Enmarañamiento, con agente resistente a la rotura en húmedo	0,45	230 408855
10 2. Velo de celulosal- algodón (7:3)	Paratex III/50	Lohmann KG	-	Extendido longitudinalmente, con aglutinante	0,2	190
15 3. Velo de viscosal- poli (cloruro de polivinilo)	VS 446	Binzer	Cloruro de vinilo aprox. 100.000	Enmarañamiento, con aglutinante	0,5	100
20 4. Velo de viscosal- poliamida (1:1)	(Muestra)	Binzer	ε-caprolactama aprox. 22.000	Enmarañamiento, con aglutinante	1,0	150
20 5. Velo de poliamida	V 27835 (Muestra)	C.Freudenberg	ε-caprolactama aprox. 20.000	Extensión longitudinal-transversal, consolidación térmica	0,35	100



408855

Nº	Material	Tipo	Fabricante	Monómero de material sintético Peso molecular medio	Transformación	Espesor mm	Peso por unidad de superficie g/ m ²
5	6. Velo de poli-amida	N 933 c (Muestra)	C.Freudenberg	ε-caprolactama aprox. 20.000	Extensión longitudinal-transversal, consolidación térmica	0,5	95
10	7. Velo de poli-amida	FT 2114	C.Freudenberg	ε-caprolactama aprox. 20.000	Extensión longitudinal-transversal, consolidación térmica	0,25	80
15	8. Velo de poliéster-poliamida (1:1)	Suprotex	Kalle	Acido tereftálico Etilénglicol aprox. 18.000 Acido adípico Hexametilendiamina aprox. 20.000	Extensión longitudinal-transversal, consolidación térmica, tratamiento con agujas sin aglutinante	1,5	300
20	9. Velo de poliéster	E 5209 (Muestra)	Kalle	Acido tereftálico Etilénglicol aprox. 18.000	Tratamiento con agujas consolidación térmica	0,35	250
25	10. Velo de poliéster	H 1015	C.Freudenberg	Acido tereftálico Etilénglicol Aprox. 18.000	Extensión longitudinal-transversal, consolidación térmica	0,25	170



408855

- 12 -



N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

5 1.- Procedimiento para la obtención de medios diagnósticos para la detección de sustancias en líquidos, caracterizado porque soportes, en forma de velos o fieltros, constituidos total o predominantemente por fibras de poliamida, se impregnan con los reactivos necesarios, eventualmente en presencia de agentes humectantes, y a continuación se secan.

10 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque para la preparación del medio para diagnóstico con el fin de detectar cuerpos cetónicos en líquidos se impregna el soporte con los reactivos de la prueba de Legal.

15 3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque para la preparación del medio para diagnóstico con el fin de detectar urobilinógeno en líquidos se impregna el soporte con los reactivos del ensayo de Ehrlich.

4.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE MEDIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA DETECCIÓN DE SUSTANCIAS EN LÍQUIDOS".

20 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 22 de Noviembre de 1972

CARLOS FERNÁNDEZ GONZÁLEZ
P.P.