

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 820 541**

51 Int. Cl.:

**C12Q 1/28** (2006.01)

**C12Q 1/60** (2006.01)

**G01N 33/52** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2012 PCT/EP2012/000653**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.09.2012 WO12116780**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2012 E 12704693 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020 EP 2681329**

54 Título: **Procedimiento para fabricar un elemento de prueba para analizar una muestra de líquido corporal y elemento de prueba**

30 Prioridad:

**03.03.2011 EP 11001784**

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

**21.04.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FINK, HERBERT;  
HUELLEN, VOLKER y  
DREIBHOLZ, JÖRG**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 820 541 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

Procedimiento para fabricar un elemento de prueba para analizar una muestra de líquido corporal y elemento de prueba

5 La invención se basa en un procedimiento para fabricar un elemento de prueba para analizar una muestra de líquido corporal con los rasgos característicos indicados en el preámbulo de la reivindicación 1, como se conoce a partir del documento US2005/0186109 A1.

10 Los elementos de prueba convencionales presentan un soporte, normalmente de plástico o papel, que soporta una capa de detección con reactivos de detección que, cuando entran en contacto con un analito, por ejemplo, glucosa o lactato, desencadenan una reacción de detección. En particular, en el caso de las reacciones de detección para la determinación fotométrica de una concentración de analito, es ventajosa una distribución de la muestra de líquido en un área tan grande como sea posible sobre o en la capa de detección. Por lo tanto, normalmente se aplica una capa de dispersión a la capa de detección para dispersar una gota de líquido aplicada. Se conocen elementos de prueba con capas de dispersión de este tipo a partir de las solicitudes de patentes europeas EP0524596 A1 y EP2284534 A1.

15 Para una buena capacidad de dispersión de las muestras de líquido corporal acuosas, como la sangre, la capa de dispersión debe tener una superficie hidrófila. Además, la capa de dispersión debe tener una alta permeabilidad a los líquidos, por tanto, ser porosa, de modo que una muestra de líquido corporal pueda alcanzar fácilmente la capa de detección que se extiende por debajo de la capa de dispersión.

20 Las capas de dispersión de material de fibra tienen muy buenas propiedades en este sentido. Sin embargo, una desventaja de las capas de dispersión de materiales de fibra es que es necesario realizar un gran esfuerzo de producción para evitar las considerables fluctuaciones en la capacidad de dispersión. Estas desventajas se pueden evitar en gran medida laminando una membrana de plástico porosa sobre la capa de detección como una capa de dispersión.

25 El objetivo de la presente invención es proporcionar elementos de prueba mejorados con una visualización uniforme y una fuerza elevada, así como formas para su fabricación.

30 Este objetivo se logra mediante un procedimiento con los rasgos característicos indicados en la reivindicación 1, así como mediante un elemento de prueba de acuerdo con la reivindicación 12. Los perfeccionamientos ventajosos de la invención son objeto de las reivindicaciones dependientes.

35 En un procedimiento de acuerdo con la invención, se pulveriza la capa de dispersión sobre la capa de detección. Esta medida tiene una serie de ventajas:

40 - Mediante la pulverización de una membrana como capa de dispersión, la capa de detección que contiene reactivos de detección se somete a un esfuerzo mecánico considerablemente menor que durante la laminación convencional de una membrana de plástico o el encolado de material de fibra.

45 - Una capa de dispersión pulverizada tiene una muy buena adhesión a la capa de detección que se extiende por debajo. De forma ventajosa, un elemento de prueba de acuerdo con la invención tiene, por lo tanto, una fuerza de adherencia elevada. Mientras que las capas de dispersión en forma de membranas de plástico laminadas o materiales de fibra tienden a desprenderse de la capa de detección, al menos por zonas, se puede conseguir una adhesión mejorada mediante la pulverización y, de este modo, simplificar considerablemente la fabricación. Una capa de dispersión pulverizada puede estar conformada, por ejemplo, como membrana o como tela no tejida.

50 - Mediante pulverización se pueden fabricar, con poco esfuerzo, capas de plástico con tolerancias de producción muy pequeñas. Por lo tanto, las capas de dispersión fabricadas mediante pulverización de acuerdo con la invención tienen la ventaja de disponer de una estructura más homogénea en comparación con las capas de dispersión del material de fibra. En comparación con las membranas de plástico laminadas, las capas de dispersión pulverizadas también tienen la ventaja de disponer de una mejor calidad constante. Durante la laminación de membranas de plástico, siempre existe un riesgo más o menos grande de daño de las membranas. De esta manera, cuanto más delgada sea la membrana de plástico, más grande es el riesgo de daño mediante estiramiento, formación de grietas y similares.

55 - Las capas de dispersión fabricadas mediante pulverización de acuerdo con la invención se pueden fabricar en un grosor considerablemente más pequeño que las capas de dispersión convencionales. Debido a su estructura, el material de fibra solo se puede fabricar en capas relativamente gruesas. La laminación de membranas de plástico se vuelve cada vez más problemática con espesores de capa menores de 100  $\mu\text{m}$  y alcanza sus límites con espesores de capa de 50  $\mu\text{m}$ . Las membranas de plástico más delgadas inevitablemente se dañan durante la laminación. Por el contrario, mediante pulverización también se pueden fabricar capas de plástico como capas de dispersión que tengan un grosor de capa menor de 20  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, menor de 12  $\mu\text{m}$ , en particular, menor de 10  $\mu\text{m}$ . La capa de dispersión puede tener, por ejemplo, un grosor de 1 a 12  $\mu\text{m}$ , en particular, tener un grosor de 1 a 10  $\mu\text{m}$  o también tener un grosor de 5 a 10  $\mu\text{m}$ . Las capas de dispersión más delgadas tienen la ventaja de que una muestra de líquido corporal puede alcanzar más rápidamente la capa de detección que se extiende por debajo. Además, con capas de dispersión más delgadas está disponible una proporción más grande de una muestra para la propia reacción de detección, ya que una capa de dispersión

más delgada ocupa una proporción más pequeña de una muestra que una capa de dispersión más gruesa.

5 - Una capa de dispersión delgada y una buena adhesión a la capa de detección facilitan que los elementos de prueba se conformen como una cinta que soporta diversos campos de prueba y, por ejemplo, se pueda enrollar en un rollo. Luego los elementos de prueba fabricados de acuerdo con la invención se pueden enrollar con un diámetro de rollo más delgado. Luego los elementos de prueba conformados como carretes de cinta se pueden conformar más compactos o bien posibilitar un número más grande de análisis de muestras.

10 - Las propiedades de la capa pulverizada se pueden optimizar mediante el ajuste de parámetros de pulverización, como la humedad atmosférica, temperatura, distancia de pulverización y tasa de pulverización. Mientras que probar membranas de plástico laminadas con distintas propiedades siempre comporta un esfuerzo importante, los parámetros de pulverización se pueden variar con un esfuerzo insignificante. Por lo tanto, las propiedades de una capa de dispersión se pueden optimizar de forma ventajosa para una aplicación dada, es decir, una reacción de detección deseada y el tipo y cantidad de la muestra de líquido corporal.

15 Un perfeccionamiento ventajoso de la invención prevé que las moléculas que forman la capa de dispersión de polímero se pulvericen conjuntamente con un líquido que, a continuación, es decir, después de o durante la pulverización, se evapora. En cierto sentido, se usa, por tanto, un líquido como vehículo para las moléculas que luego forman la capa de dispersión. De este modo, se puede simplificar considerablemente la pulverización.

20 En sí mismo, sin embargo, también es posible prescindir de dicho líquido vehículo aplicando moléculas que forman la capa de dispersión, como monómeros o polímeros en forma líquida, a la capa de dispersión. Mediante el cambio de temperatura o adición de un agente de polimerización o de reticulación se puede lograr entonces que la película de líquido pulverizada se solidifique. Entonces también se puede usar de forma ventajosa una polimerización o reticulación de monómeros o polímeros mediante el cambio de temperatura o adición de un agente de polimerización o de reticulación si los monómeros o polímeros se pulverizaron en primer lugar con un líquido, por ejemplo, como solución o emulsión, sobre la capa de detección, que se evapora después de la pulverización. De esta manera, un agente de polimerización o de reticulación ya puede estar contenido en el líquido pulverizado. También es posible aplicar el agente de polimerización o de reticulación en un segundo proceso de pulverización.

30 Las moléculas a partir de las que se forma la capa de dispersión pueden formar una emulsión conjuntamente con el líquido con el que se pulverizan. La capa de dispersión se fabrica preferentemente mediante pulverización de una solución. Durante el procedimiento de pulverización, los monómeros o polímeros que forman la capa de dispersión están, por tanto, disueltos en un líquido que se evapora después de la pulverización.

35 El líquido con el que se pulverizan conjuntamente las moléculas que forman la capa de dispersión es preferentemente un líquido orgánico. Son especialmente preferentes los disolventes orgánicos polares, en particular, los disolventes orgánicos polares alifáticos, por ejemplo, alcoholes, cetonas y éteres alifáticos o mezclas de los mismos. Los líquidos adecuados son, por ejemplo, metanol, acetona y tetrahidrofurano.

40 De forma ventajosa, los líquidos orgánicos fácilmente se pueden evaporar y disolver una serie de polímeros que son muy adecuados para la capa de dispersión, por ejemplo, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico) o celulosa, incluyendo celulosa modificada, como hidroxipropilcelulosa, nitrato de celulosa o acetato de celulosa. Una ventaja adicional de los disolventes orgánicos como el alcohol es que, de este modo, se puede evitar especialmente bien el deterioro de la capa de detección. Ya que las muestras de líquido corporal son líquidos acuosos, las capas de detección de los elementos de prueba típicamente contienen reactivos de detección que son solubles en agua o al menos reaccionan con sensibilidad a la presencia de agua. Por el contrario, los líquidos orgánicos como el alcohol, no son problemáticos.

50 Un perfeccionamiento ventajoso adicional de la invención prevé que se use una boquilla neumática para pulverizar. Las boquillas neumáticas atomizan líquidos por medio de un gas presurizado. De las boquillas neumáticas se expulsa, por tanto, una mezcla del líquido atomizado y un gas presurizado. Por lo tanto, las boquillas neumáticas a menudo también se denominan boquillas de dos sustancias. Las boquillas neumáticas posibilitan una atomización muy fina de líquidos y una pulverización muy uniforme. Por ejemplo, como gas se puede usar aire comprimido o nitrógeno.

55 Una capa pulverizada para conformar una capa de dispersión se puede procesar en etapas de producción adicionales si fuera necesario. Por ejemplo, se puede depositar en la capa una sustancia hidrófila, por ejemplo, un tensioactivo, para mejorar adicionalmente la capacidad de dispersión. Esta sustancia hidrófila ya puede estar contenida en la solución o suspensión pulverizada y pulverizarse con la capa. De este modo, se logra una distribución muy homogénea en la capa.

60 La presente invención se refiere además a un elemento de prueba, en particular, para el análisis fotométrico de una muestra de líquido corporal, con un soporte, una capa de detección que contiene reactivos de detección y una capa de dispersión de polímero que cubre la capa de detección, que tiene un grosor como máximo de 20  $\mu\text{m}$ , preferentemente de no más de 12  $\mu\text{m}$ , en particular, de no más de 10  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, de 1  $\mu\text{m}$  a 12  $\mu\text{m}$ , en particular, de 1  $\mu\text{m}$  a 10  $\mu\text{m}$  o de 5  $\mu\text{m}$  a 10  $\mu\text{m}$ . Con el procedimiento de acuerdo con la invención, se pueden fabricar elementos de prueba con capas de dispersión delgadas de este tipo. No se pueden lograr grosores de capa comparables mediante laminación de una membrana o película de plástico convencional.

5 La capa de dispersión se puede usar para separar los componentes de muestra, por ejemplo, los glóbulos sanguíneos. Para desencadenar dicha separación, la capa de dispersión debe tener un diámetro de poro nominal menor de 8  $\mu\text{m}$ , mejor de no más de 5  $\mu\text{m}$ . Sin embargo, con poros más pequeños se eleva el tiempo que se requiere para que una muestra penetre en la capa de dispersión. Por lo tanto, son ventajosos los diámetros de poro menores de 20  $\mu\text{m}$ . Por lo tanto, son preferentes los diámetros de poro nominales de no más de 20  $\mu\text{m}$ , de 8  $\mu\text{m}$  a 15  $\mu\text{m}$ .

10 El diámetro de poro nominal de una membrana se mide con una medición del punto de burbuja. Las mediciones del punto de burbuja a veces también se denominan pruebas de presión de burbuja.

15 La capa de dispersión tiene preferentemente un tamaño de poro que aumenta hacia la capa de detección. Se puede fabricar una capa de dispersión asimétrica cambiando los parámetros de pulverización durante la pulverización.

20 Mediante pulverización se pueden generar de forma muy ventajosa estructuras discretas muy pequeñas. Esto se puede aprovechar, por ejemplo, para proveer elementos de prueba sobre una lanceta. Para este propósito, se puede aplicar, por ejemplo, una capa de detección a una lanceta, por ejemplo, pulverizar, en una primera etapa. En una etapa adicional, luego se puede pulverizar una capa de dispersión sobre la capa de detección. Mediante el uso de microboquillas y/o máscaras se pueden integrar así elementos de prueba diminutos en una lanceta que no se pueden generar mediante laminación o solo con un esfuerzo muy grande. En este caso, el soporte del elemento de prueba puede ser el cuerpo de lanceta, que, por ejemplo, es de metal.

25 Se explican detalles y ventajas adicionales de la invención en los ejemplos de modos de realización con referencia a los dibujos adjuntos. Los componentes idénticos y correspondientes se designan con números de referencia coincidentes. Muestran:

30 la fig. 1 una representación esquemática de un ejemplo de modo de realización de un elemento de prueba para analizar de forma fotométrica una muestra de líquido corporal;

la fig. 2 una vista en sección esquemática de la figura 1; y

la fig. 3 un ejemplo de modo de realización adicional de un elemento de prueba.

35 El elemento de prueba 1 representado en las figuras 1 y 2 sirve para analizar de forma fotométrica una muestra de líquido corporal, por ejemplo, sangre y/o líquido intersticial. Con los elementos de prueba de este tipo, se pueden determinar, por ejemplo, la concentración de glucosa, lactato u otros analitos médicamente importantes.

40 Para la determinación de la concentración fotométrica, el elemento de prueba 1 contiene un denominado campo de prueba 2. El campo de prueba tiene una capa de detección 3 que contiene reactivos de detección y no está representada a escala en la figura 2. Cuando entran en contacto con los analitos, los reactivos de detección desencadenan una reacción de detección que da lugar a un cambio de color. De esta manera, la intensidad del cambio de color depende de la concentración de analito, de modo que la concentración de analito se puede determinar mediante una evaluación fotométrica del cambio de color.

45 La capa de detección 3 está cubierta por una capa de dispersión 4 de polímero. La capa de dispersión 4 es una capa que dispersa una muestra de líquido corporal aplicada. El líquido que se va a analizar pasa luego a través de la capa de dispersión 4 a la capa de detección 3.

50 La capa de detección 3 está dispuesta sobre un soporte 5. En el ejemplo de modo de realización representado, el soporte 5 es una película de plástico transparente. Este soporte 5 puede estar dispuesto sobre un segundo soporte 6, por ejemplo, una tira de plástico o papel. El segundo soporte 6 tiene un receso 7 que está cubierto por el soporte 5 de la capa de detección 3. De este modo, se puede realizar una medición fotométrica mediante el receso del segundo soporte 6 y a través del primer soporte transparente 5. Entonces, la capa de dispersión 4 no tiene, de forma ventajosa, ninguna influencia sobre la medición.

55 La capa de dispersión del ejemplo de modo de realización representado en las figuras 1 y 2 se fabrica mediante pulverización de un líquido, por ejemplo, por medio de una boquilla neumática, sobre la capa de detección 3.

60 Para conformar la capa de dispersión, los polímeros se pulverizan preferentemente sobre la capa de detección 3. Los polímeros luego forman una capa de dispersión 4 porosa. También es posible pulverizar monómeros o una mezcla de monómeros y polímeros sobre la capa de detección 3 y luego polimerizarlos sobre la capa de detección 3. Los polímeros también se pueden reticular y polimerizar adicionalmente después de la pulverización, pero esto no es necesario.

65 Los monómeros o polímeros para conformar la capa de dispersión 4 se pueden pulverizar sobre la capa de detección 3 como una emulsión. De esta manera, tiene lugar una inversión de fase en las gotas de la emulsión o al llegar a la capa de detección 3. Los monómeros o polímeros contenidos en la emulsión pueden formar la capa de dispersión 4, por ejemplo, como una membrana o tela no tejida, y reticularse. Una solución, en particular, una solución de polímero, se

pulveriza preferentemente para conformar la capa de dispersión.

Independientemente de si se pulveriza una emulsión o una solución, las moléculas que luego forman la capa de dispersión 4 se pulverizan conjuntamente con un líquido que, a continuación, se evapora. Este líquido puede ser un líquido orgánico, por ejemplo, un alcohol. En teoría, también se pueden usar líquidos acuosos, pero la capa de detección 4 se puede deteriorar por los líquidos acuosos en determinadas circunstancias. Por este motivo, son preferentes los líquidos orgánicos.

La capa de dispersión 4 se puede fabricar, por ejemplo, de celulosa, celulosa modificada, en particular, hidroxipropilcelulosa, nitrato de celulosa o acetato de celulosa, polietilenglicol, polisulfona, polietersulfona, poliolefina, poliuretano, poliamida, poliimida, poliacrilato, policarbonato, poliéster, poliéter, poli(éter vinílico), poli(éster vinílico), poli(alcohol vinílico), polisiloxano o una mezcla que contiene uno o más de estos polímeros. También son posibles polímeros sustituidos de estas clases, por ejemplo, politetrafluoroetileno y mezclas de polímeros, de modo que se formen copolímeros durante la pulverización.

De forma ventajosa, se puede pulverizar directamente la capa de dispersión 4 sobre la capa de detección 3. Esto significa que la capa de dispersión 4 entra en contacto con la capa de detección 3, por tanto, se sitúa sobre esta. La capa de dispersión 4 del ejemplo de modo de realización representado tiene un grosor de 5 a 10  $\mu\text{m}$ . La pequeña distancia entre la superficie de la capa de dispersión 4 y la capa de detección 3 tiene la ventaja de que una muestra de líquido corporal aplicada a la capa de dispersión 4 puede alcanzar muy rápidamente la capa de detección 3. El tiempo de paso, por tanto, el tiempo hasta que el líquido aplicado a la capa de dispersión 4 alcanza la capa de detección 3, es menor de una décima de segundo en el ejemplo de modo de realización representado. De esta manera, el pequeño espesor de la capa de dispersión 4 también tiene la ventaja de que solo queda muy poco líquido en la capa de dispersión 4 y, por tanto, una proporción muy grande de la cantidad de muestra está disponible para la reacción de detección en la capa de detección 3. Por lo tanto, para una determinación de la concentración son suficientes cantidades menores de 0,5  $\mu\text{l}$ .

En la capa de dispersión 4 puede estar depositada una sustancia hidrófila, por ejemplo, un tensioactivo u otra sustancia activa en superficie. La sustancia hidrófila ya se puede pulverizar conjuntamente con la capa de dispersión o se puede incorporar en la capa de dispersión 4 en una etapa de producción posterior.

La capa de dispersión puede tener de forma ventajosa un diámetro de poro nominal menor de 5  $\mu\text{m}$ , preferentemente de no más de 2  $\mu\text{m}$ , especialmente de forma preferente de no más de 1  $\mu\text{m}$ . En el ejemplo de modo de realización representado, el diámetro de poro nominal es de 0,5  $\mu\text{m}$ . De este modo, la capa de dispersión 4 se puede utilizar para filtrar los componentes de muestra que interfieren con la reacción de detección o su evaluación, por ejemplo, los glóbulos sanguíneos. La porosidad de la capa de dispersión 4 es preferentemente asimétrica, lo que significa que el tamaño de poro disminuye hacia la capa de detección 3.

Mediante pulverización se pueden fabricar capas de dispersión 4 con una capacidad de dispersión muy buena, por ejemplo, cuando se aplican 0,5  $\mu\text{l}$  de sangre se humedece un área que es más del doble de grande, como sobre una superficie hidrófoba.

El elemento de prueba representado en las figuras 1 y 2 está conformado como una tira reactiva. La figura 3 muestra un ejemplo de modo de realización adicional de un elemento de prueba para analizar de forma fotométrica una muestra de líquido corporal, que se diferencia esencialmente del ejemplo de modo de realización descrito anteriormente solo en que el soporte 5 es una cinta que está dispuesta en un carrete de cinta 10 enrollada en un rollo. Dicho carrete de cinta 10 posibilita analizar un número muy grande de muestras de líquido corporal. La buena adhesión de una capa de dispersión pulverizada y su pequeño grosor son especialmente ventajosos para los carretes de cinta de este tipo, ya que se facilita el enrollamiento de la cinta de soporte.

En el ejemplo de modo de realización representado en la figura 3, el soporte 5 conformado como cinta tiene diversos campos de prueba 11, cada uno de los cuales presenta una capa de detección y una capa de dispersión que cubre la capa de detección, por tanto, se pueden construir de acuerdo con el ejemplo de modo de realización de las figuras 1 y 2. El carrete de cinta 10 tiene una carcasa 12 en la que está dispuesto un rollo de alimentación 13, en el que se desenrolla el soporte 5 conformado como cinta con campos de prueba 11 no utilizados. Los campos de prueba empleados se enrollan con el soporte 5 sobre un rodillo de arrastre 14. Al enrollar el rodillo de arrastre, al mismo tiempo se desenrolla el rodillo de alimentación, de modo que los campos de prueba 11 se pueden llevar uno tras otro a una abertura de la carcasa para su empleo.

El carrete de cinta 10 puede presentar una cámara para el rollo de alimentación 13. El rodillo de arrastre 14 está dispuesto preferentemente fuera de la cámara del rodillo de alimentación 13. De este modo, el rollo de alimentación 13 con los reactivos de detección sensibles de los campos de prueba 11 no utilizados está protegido frente a las influencias ambientales perjudiciales y, en particular, frente a la humedad en los campos de prueba utilizados. En el recorrido desde el rodillo de alimentación 13 al rodillo de arrastre 14, el soporte 5 conformado como cinta, se puede guiar por elementos guía de cinta 15 que predefinen el recorrido de transporte de cinta.

Por ejemplo, se pudieron obtener capas de dispersión eficientes del siguiente modo:

5 un poliuretano alifático, por ejemplo, 80A UR Bionate de DSM Biomedical Materials, Geleen, NL, se disolvió en un disolvente orgánico (por ejemplo, éter alifático, por ejemplo, tetrahidrofurano de Sigma-Aldrich, Steinheim, D) en una concentración entre un 3-6 % (p/p). A esta solución se le añadió un tensioactivo, por ejemplo Tween 20 (monolaurato de sorbitán polioxietileno (20), otra denominación poli(éster sorbitílico del ácido (oxi-1,2-etanodiol)-monododecanoico), que se puede adquirir de Sigma-Aldrich, Steinheim, D) o DONS (sal de sodio de dioctilsulfosuccinato, otra denominación sal de sodio de bis(2-etilhexil)-sulfosuccinato, que se puede adquirir de Sigma-Aldrich, Steinheim, D), en una cantidad correspondiente a aproximadamente un 3-5 % (p/p) del contenido de polímero. La solución se pulverizó mediante una boquilla neumática de chorro rotatorio a una presión de pulverización entre 0,2-0,4 MPa (2-4 bar). El consumo de solución de polímero durante la pulverización fue de aproximadamente 2 ml/min.

10 El elemento de prueba con la capa de detección que se iba a recubrir estaba dispuesto a una distancia de 5 cm a 15 cm, por ejemplo, de aproximadamente 10 cm, por debajo de la boquilla de pulverización. El procedimiento se llevó a cabo a temperatura ambiente en una campana extractora habitual (sin control de la temperatura y humedad). La capa de polímero pulverizada se secó en pocos segundos formando una película firmemente adherida a la capa de detección.

15 El proceso de pulverización se llevó a cabo opcionalmente con un elemento de prueba estático o móvil. Para el recubrimiento con movimiento simultáneo del elemento de prueba, el elemento de prueba se fijó sobre un cilindro y el cilindro se hizo girar por debajo de la boquilla de pulverización (por ejemplo, a 100-120 revoluciones/min). Tanto las capas de dispersión estáticas como las aplicadas con movimiento mostraron un efecto de dispersión eficaz.

20 El grosor de capa de la capa de dispersión pulverizada se pudo variar simplemente mediante la selección del tiempo de pulverización. Con un tiempo de pulverización de 2 s, se formaron capas de dispersión con un grosor de capa en el intervalo de 2-5  $\mu\text{m}$ . Con un tiempo de pulverización de 10 s, el grosor de capa de la capa de dispersión estuvo en el intervalo de 8-10  $\mu\text{m}$ . Con tiempos de pulverización más largos de forma correspondiente, se puede adaptar el grosor de capa cuando fuera necesario a valores de, por ejemplo, 20  $\mu\text{m}$ , 40  $\mu\text{m}$  o 100  $\mu\text{m}$ .

25 Se comprobó la eficacia de la capa de dispersión punteando diferentes volúmenes de sangre en el intervalo de 0,05  $\mu\text{l}$ -2,0  $\mu\text{l}$  sobre la capa de detección no recubierta o sobre la capa de detección recubierta con la capa de dispersión. En la capa de detección no recubierta, por ejemplo, la gota de sangre de 0,5  $\mu\text{l}$  tenía un diámetro de aproximadamente 1,5 mm sin esparcirse sobre la superficie hidrófoba. Quedó un sobrenadante de sangre en forma de cúpula con un ángulo de contacto de aproximadamente 40°. En la capa de detección recubierta con la capa de dispersión pulverizada, la gota de sangre de 0,5  $\mu\text{l}$  tenía un diámetro de aproximadamente 2,8 mm a 3,1 mm y se había esparcido completamente, es decir, no se veía ningún sobrenadante de sangre (ángulo de contacto de 0°). Por tanto, mediante la capa de dispersión pulverizada aproximadamente se cuadruplicó el área humedecida por la sangre de la capa de detección. Se observó la mejora muy eficaz de la capacidad de dispersión independientemente del grosor de capa de la capa de dispersión, es decir, tanto para capas de dispersión delgadas (en el intervalo de 2-5  $\mu\text{m}$ ) como para capas de dispersión más gruesas (en el intervalo de 20-40  $\mu\text{m}$ ). También se observó una mejora eficaz de la capacidad de dispersión mediante la capa de dispersión pulverizada independientemente de los volúmenes de sangre para volúmenes de sangre en el intervalo pertinente de 0,05-2  $\mu\text{l}$ .

30 Se determinó el grosor de capa por microscopía digital óptica (luz incidente) de una sección transversal de cada uno de los elementos de prueba recubiertos. Se usó un microscopio Keyence VHX-1000 como dispositivo de medición. De modo correspondiente, se determinó la eficacia de la capa de dispersión, esto es, mediante microscopía digital óptica en la luz incidente de la zona humedecida de un elemento de prueba después de la aplicación de una muestra de sangre. Se determinaron los ángulos de contacto con un dispositivo de medición de ángulos de contacto Krüss DAS 100 de la compañía Krüss GmbH, Hamburgo.

**Números de referencia**

	1	Elemento de prueba
5	2	Campo de prueba
	3	Capa de detección
	4	Capa de dispersión
10	5	Soporte
	6	Soporte
15	7	Receso
	10	Carrete de cinta
	11	Campo de prueba
20	12	Carcasa
	13	Rollo de alimentación
25	14	Rodillo de arrastre
	15	Elemento guía de cinta

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Procedimiento para fabricar un elemento de prueba para analizar una muestra de líquido corporal, en el que la capa de detección (3) se cubre con una capa de dispersión (4) de polímero y se aplica a un soporte (5), caracterizado por que la capa de dispersión (4) se fabrica mediante pulverización sobre la capa de detección (3).
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que las moléculas que forman la capa de dispersión (4) se pulverizan conjuntamente con un líquido que, a continuación, se evapora.
- 10 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por que el líquido es un líquido orgánico.
4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, caracterizado por que el líquido es un disolvente polar, preferentemente un disolvente orgánico polar alifático.
- 15 5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado por que el líquido contiene una sustancia hidrófila, preferentemente un tensioactivo.
- 20 6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que se pulveriza una solución para fabricar la capa de dispersión (4).
7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado por que la solución es una solución de polímero.
8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la capa de dispersión (4) se fabrica de polímeros que se reticulan después de la pulverización.
- 25 9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que se usa una boquilla neumática para pulverizar.
- 30 10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la capa de dispersión (4) contiene celulosa, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), poliolefina, poliuretano, poliamida, poliimida, poliacrilato, policarbonato, poliéster, poliéter, poli(éter vinílico), poli(éster vinílico), poli(alcohol vinílico) y/o polisiloxano.
- 35 11. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que los reactivos de detección provocan una reacción de detección cuando entran en contacto con un analito, que da lugar a un cambio de color.
- 40 12. Elemento de prueba con un soporte, una capa de detección (3) y una capa de dispersión (4) de polímero que cubre la capa de detección (3), caracterizado por que la capa de dispersión (4) se fabrica mediante pulverización sobre la capa de detección (3) y presenta un grosor de capa menor de 20 µm.
13. Elemento de prueba de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que la capa de dispersión (4) presenta un grosor de capa de no más de 12 µm, preferentemente de no más de 10 µm.
- 45 14. Elemento de prueba de acuerdo con una de las reivindicaciones 12 a 13, caracterizado por que el soporte (5) es una cinta que está dispuesta en un carrete de cinta (10) enrollada en un rollo.

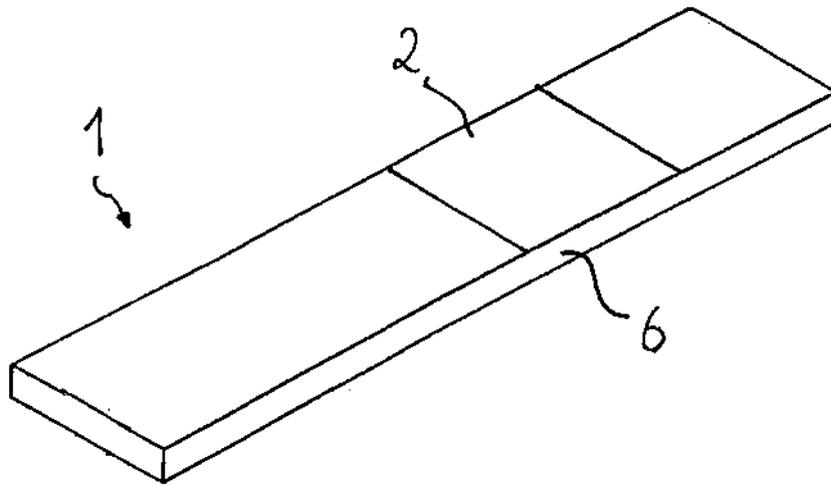


Fig. 1

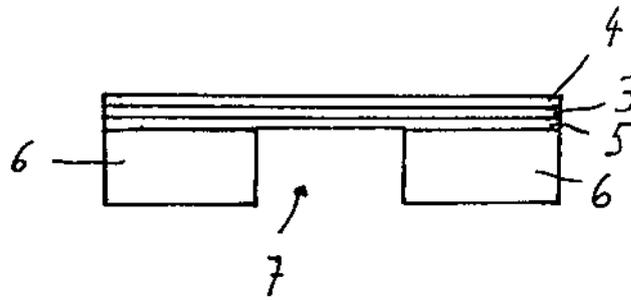


Fig. 2

