

**ÖZET****DAR, HOMOJEN BELİRTEÇ ŞERİTLERİNİN ÜRETİLMESİ**  
**İÇİN YONTEM VE BELİRTEÇ**

Mevcut buluş, test şeritlerinin üretim proseslerinde düz destek maddelerinin açıklıklı kalıplı kaplanmasında kullanılabilen bir belirteç kaplaması ile ilgilidir. Avantajlı bir şekilde, buluşun belirteç kütlesi, viskozite, yüzey gerilimi ve tiksotropi gibi belirli üstün reolojik özellikleri sergiler. Belirteç kütlesi tercih edildiği üzere belirteç maddesinin ince, dar ve homojen şeritlerini düz ağ maddesi üzerine kaplamak üzere kullanılır.

## İSTEMLER

1. Açıklıklı kalıplamalı kaplama prosedüründe bir belirteç şeridinin hazırlanması için kullanışlı bir belirteç bileşimi olup, bileşim bir belirteç, su, viskozite ve tiksotropinin arttırılması için bir katkı ve bir sürfaktanı kapsar, burada bileşim 70 ila 130 mPsa s viskoziteye ve 30 ila 50 mN/m yüzey gerilimine sahip olan kayma incelmesi veya en azından hafifçe tiksotropiktir.
2. İstem 1'in belirteci olup, 95 ve 115 mPa s arasındaki aralık içindeki bir viskoziteye sahiptir.
3. İstem 1 veya 2'nin belirteci olup,  $40 \pm 2$  mN/m yüzey gerilime sahiptir.
4. İstem 1, 2 veya 3'ün belirteci olup, silika kapsar.
5. İstemler 1 ila 4'ün herhangi birinin belirteç bileşimi olup, ayrıca tamponlar veya enzimleri veya mediatörleri ya da stabilizanları veya proteinleri ya da endikatörleri veya boyaları veya film oluşturucuları ya da ko-faktörleri ya da sözü edilen bileşenlerin bir birleşimini kapsar.
6. Önceki istemlerin herhangi birinin belirteci olup, ksantan zatkını kapsar.
7. Önceki istemlerin herhangi birinin belirteci olup, karboksimetil selülozu kapsar.

8. İstem 4'ün belirteci olup, ksantan zımkı ve karboksimetil selülozu kapsar.

9. Katı destek maddesi olarak polimer ađ (1) üzerinde bir belirteç tabakasının (5, 5') üretilmesi için proses olup, aşığıdaki aşamaları kapsar:

(a) katı destek maddesinin (1) temin edilmesi;

(b) ya katı destek maddesi (1) ya da açıklıklı kalıplamalı kaplama kafasının hareket ettirilmesi yoluyla açıklıklı kalıplamalı kaplama kafasına göre katı destek maddesinin hareket ettirilmesi, böylelikle açıklıklı kalıplamalı kaplama kafası ve katı destek maddesinin yüzeyi arasındaki tanımlanmış mesafenin sürdürülmesi;

(c) katı destek maddesi (1) üzerinde belirteç bileşiminin sürekli bir şeridini (5, 5') meydana getirmek üzere açıklıklı kalıplamalı kaplama kafası içinden belirteç bileşiminin biriktirilmesi; ve

(d) ađ (1) üzerinde kaplanmış belirteç şeridinin (5, 5') kurutulması,

buradaki belirteç bileşimi bir belirteç, su, viskozite ve tiksotropinin arttırılması için bir katkı ve bir sürfaktanı kapsar ve 70 ila 130 mPsa s viskoziteye ve 30 ila 50 mN/m yüzey gerilimine sahip olan kayma incelmesi veya en azından hafifçe tiksotropiktir

10. İstem 9'un prosesi olup, belirtecın şeridi 1 cm'den daha az genişliğe (5, 5') sahiptir.

**11.** İstem 9'un prosesi olup, belirtecin şeridi (5, 5') kuru film kalınlığı olarak 10  $\mu\text{m}$ 'den daha az yüksekliğe sahiptir.

**12.** İstem 9'un prosesi olup, açıklıklı kalıplamalı kaplama kafasına göre katı destek maddesinin (1) hareket ettirilme hızı 20 ve 80 m/dakika arasındadır.

**13.** İstem 9'un prosesi olup, açıklıklı kalıplamalı kaplama kafasına göre destek maddesinin (1) hareket ettirilme hızı 30 ve 40 m/dakika arasındadır.

**14.** İstem 9 veya 12'nin prosesi olup, belirteç destek maddesine (1) 5.5 ila 30 g/dakika kaplama akışında taşınır.

**15.** İstem 9 veya 12'nin prosesi olup, belirteç destek maddesine 13 ila 15 g/dakika kaplama akışında taşınır.

**16.** İstem 9'un prosesi olup, açıklıklı kalıplamalı kaplama kafası ve destek maddesi (1) arasındaki mesafe 30 ve 90  $\mu\text{m}$  arasındadır.

24412

**TARİFNAME****DAR, HOMOJEN BELİRTEÇ ŞERİTLERİNİN ÜRETİLMESİ**  
**İÇİN YONTEM VE BELİRTEÇ**

5

**İlgili Başvurular**

Bu başvuru, 20 Haziran 2003'te dosyalanan, ABD Geçici Patent Başvurusu Seri No. 60/480,397'ye öncelik talep etmektedir. Bu başvuru, bununla birlikte aynı tarihte dosyalanan, "Test Şeridi için Belirteç Şeridi" (burada bundan sonra, "Belirteç Şeridi başvurusu") başlıklı müştereken tahsis edilen başvuru ile ilgilidir.

**Buluşun İlgili Olduğu Alan**

Mevcut buluş, genel olarak biyo sensorlar veya test şeritlerinde kullanılan belirteçlerle ve daha özel olarak, test şeritlerinin düz yüzeyleri üzerinde dar, homojen belirteç şeritlerinin üretimi ile ilgilidir.

**BULUŞUN GEÇMİŞİ VE ÖZETİ**

Belirteçlerin test şeritlerine tatbik edilmesi için sayısız yöntemlerin içinden, geçmişte, elektrokimyasal biyo sensorlar esasen serigraf baskı prosesleri veya sıvı belirteç uygulaması için dağıtma teknikleri ve takiben boyama gibi baskı teknikleri kullanılarak üretilmiştir (bakınız, örneğin; ABD Patent Numarası 5,437,999 ve WO 97/02487). "Kapiler doldurma" adı verilen test şeritleri ile ilgili olarak, bu dağıtım yöntemleri, Roche Diagnostic AccuChek®

Advantage test şeritlerinin üretiminde olduğu gibi başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Bu teknikler güvenilir elektrokimyasal biyo sensorların üretimine izin verirken, bunlar yüksek verimli üretim hatları için çok uygun değildir. İlave olarak, bu dağıtım teknikleri, kaplanan elektrot alanı üzerinde homojen olmayan belirteç kalınlığına yol açan, 5 belirtecin homojen olmayan kuruması şeklindeki dezavantajdan muzdariptir. Aynı zamanda, yukarıda söz edilen teknikler, son derece ince belirteç tabakalarının (10 µm veya daha az) güvenilir ve tekrar edilebilir üretimi için uygun değildir. Bu nedenle, iyileştirilmiş 10 belirteç uygulama yöntemlerine gereksinim vardır.

Düz substratlar üzerine belirteç bileşimlerinin bıçak kaplaması ileri sürülmüştür ve örneğin, saydam polimerik substratlar üzerine kaplanan belirteç filmlerinin üretiminde başarılı bir şekilde kullanılmıştır (örneğin, ABD Patent No 5,437,999 ve 6,036,919). 15 Genellikle, birkaç santimetreden birkaç metreye değişen kalınlıktaki filmler bu yöntem yoluyla üretilir. Test şeritlerinin üretimi için, bu şekilde meydana getirilen belirteç tabakaları küçük şeritler halinde kesilir ve daha sonra test şeridi substratına tatbik edilirler. Belirteç kütlelerinin bıçak kaplaması, -filmin merkezi kısmının kalınlık 20 açısından homojen olmasına rağmen- kaplanan alanın kenarında, kurumanın etkilerine ve kenar etkilerine bağlı olduğuna inanılan, homojen olmayan kısımların bulunması şeklinde dezavantaja sahiptir. Eğer geniş belirteç bantları substratlar üzerine kaplanırsa, kaplamanın homojen olmayan kenar kısımları kenar kırpması yoluyla 25 atılabildiğinden, bu homojensizlikler kabul edilirken, belirteç şeridi daha küçük / daha dar hale geldikçe, bu homojensizlikler daha da kabul edilemez hale gelmektedir.

WO 02/057781 ağ maddelerinden belirteç şeritlerinin üretilmesi için bir yöntemi açıklamaktadır. Diğer şeyler arasında, belirteç maddesinin, şerit destek maddesine belirteç maddenin dar şeridinin döşenmesi yoluyla tatbik edilebileceğini açıklamaktadır ki  
 5 bu destek taşıyıcı tarafından desteklenebilir veya desteklenemeyebilir.

ABD Patent Başvuru Yayını 2003/0097981, ABD Patent Yayın Numarası 2003/0099773, ABD Patent Numaraları 6,676,995 ve 6,689,411 ve EP 1 316 367), belirteç çözeltilerinin şeritlerinin bir substrat üzerine döşenmesi için bir çözelti soyma sistemini  
 10 açıklamaktadır. Sistem, belirteç çözeltilerinin ağ maddesine örneğin, elektrokimyasal glukoz sensorlarına, açıklıklı kalıplı kaplanmasına izin verir, buradaki çözeltiler yaklaşık olarak 0.5 ila 25 santipaz (cP = mPa-s) düşük viskoziteye sahiptir.

ABD Patent Numaraları 3,032,008; 3,886,898; ve 4,106,437  
 15 sıvı kaplama maddesinin katı destekler üzerine kaplanması için kullanışlı kaplama aletlerini öğretmektedir.

ABD Patent Numarası 6,036,919 optik kan glukozu test şeritleri için belirteç filmlerini açıklamaktadır. Belirteç bileşimi, diğer şeyler arasında Ksantan zatkını kapsamaktadır.

20 ABD Patent Başvurusu Yayın Numarası 2003/0146113, elektrokimyasal koagülasyon sensorları için belirteç filmlerini açıklamaktadır. Belirteç bileşimi diğer şeyler arasında, film oluşturuca olarak karboksillenmiş mikrokristalize selülozu (Avicel® R591) kapsar.

25 EP 0 267 724 A1, mikro kimyasal bir test gerçekleştirmek için bir test cihazını açıklamaktadır. Test cihazı, sözü edilen testin

yapılması sırasında reaksiyon sıvısının temas ettirilmesi için bir kabı kapsamaktadır, sözü edilen kap kullanımda sözü edilen reaksiyon sıvısı ile temas etmek üzere bunun yüzeyi üzerinde, 1 ila 40 mg/cm kare aralığı içindeki bir miktarda tatbik edilen, polimerik bir bağlayıcı ile birlikte, 0.5 ila 25 aralığında, örneğin 1 ila 20 mikron partikül büyüklüğüne sahip olan katı partikülleri kapsayan bileşim şeklinde çöktürülmüş olan kimyasal veya elektrokimyasal açıdan aktif bir maddeyi kapsayan yapışkan bir tabakaya sahiptir. Kimyasal veya elektrokimyasal açıdan aktif madde tabakasının, bu tip bir cihazı oluşturmak üzere substratın yüzeyi üzerine basılması için tekabül eden basılabilir bileşim şunları kapsar: (a) aşağıdaki içinde çözündürülecek, çöktürülecek olan kimyasal veya elektrokimyasal açıdan aktif madde, (b) sözü edilen madde (a) için (örneğin, sulu) çözücü, (c) çözücü (b) içinde çözündürülen veya dağıtılan polimerik bir bağlayıcı veya kıvam verici, (c) partikül büyüklüğü 1 ila 50 mikron aralığı içinde olan ve 25 derece C'de 1 ila 250 puaz viskoziteye sahip olan, ağırlık olarak yüzde 1'den 15'e kadar disperse edilmiş ince bölünmüş inert partikülat madde.

WO 98/30904 A1, belirtecin analitik test cihazına tatbik edilmesi için yöntemleri ve apareyi tarif etmektedir. Yöntemler ve aparey bir ağızlığı ve test cihazına tatbik edilen belirtecin miktarını kesin doğru şekilde kontrol etmek üzere esnek bir kısıtlayıcıyı kullanmaktadır. Yöntemler yoluyla hazırlanan analitik test cihazları, tam kan gibi sıvı bir numunede bir analitin varlığını ve miktarını tayin etmek üzere kullanılmaktadır.

“Adhäsion Kleben und Dichten”, Cilt 37, no. 12, Aralık 1993, sayfalar 17-20, ISSN 0943-1454; Fietzek H ve ark. “Verarbeitung von

Dispersionsharftklebstoffen”, uygulama teknolojisinin işlev göstermesini tarif etmekte olup, burada kimya mühendisliği ve mekanik mühendisliğin şartları yerine getirilmektedir.

WO 02/32559 A1, poröz bir polimer membranın üretilmesi için serigraf baskıya uğrayabilen bir macunu tarif etmektedir. Sözü edilen macun en az bir polimer; >100 derece C kaynama noktasına sahip olan polimer için bir veya daha fazla çözücü; çözücününkinden daha yüksek kaynama noktasına sahip olan polimerler (gözenek oluşturan ajanlar) için bir veya daha fazla non-solvent içerir ve hidrofilik bir viskozite modifiye ediciyi ihtiva eder.

Yukarıda sözü edilen referansların hiçbiri, test şeritlerinin, özellikle de elektrokimyasal test şeritlerinin üretilmesi için dar (örneğin, 1 cm’den daha az), ince (örneğin, 10 µm’den daha az) ve homojen belirteç şeritlerinin, katı destek maddesi üzerinde oluşturulması için güvenilir bir yöntem ihtiyacını karşılamamaktadır.

Bu nedenle, bunlarla ince, dar ve homojen belirteç sıralarının veya şeritlerinin düz yüzeyler örneğin; ağ maddesi üzerine ve özellikle elektrokimyasal biyo sensor test şeritlerinin elektrot alanları üzerine çöktürülebileceği bir yöntem ve tekabül eden belirteç bileşiminin temin edilmesi buluşun bir amacıdır.

Bu amaca, dar ve homojen belirteç şeritleri için açıklıklı kalıplı kaplama prosesi için bir belirteç ile ilgili mevcut buluş yoluyla ulaşılmaktadır.

Birinci yaklaşımda, mevcut buluş kayma incelmesi, hafifçe tiksotropik veya tiksotropik davranış gösteren bir belirteç bileşimi ile ilgilidir.

İkinci yaklaşımda, mevcut buluş, açıklıklı kalıplı kaplama prosesi kullanılarak ağ madde üzerine hafifçe tiksotropik veya tiksotropik belirteç bileşiminin kaplanması yöntemi ile ilgilidir.

Başka bir yaklaşımda, mevcut buluş, kayma incelmesi, hafifçe tiksotropik veya tiksotropik belirteci kapsayan analitik test öğeleri ile ilgilidir.

Halen bir diğer yaklaşımda, mevcut buluş, kayma incelmesi ve en azından hafifçe tiksotropik olan belirteç bileşimleri ile ilgilidir. Aynı zamanda, kayma incelmesi ve en azından hafifçe tiksotropik belirteç bileşimlerini içine alan analitik test öğelerinin yapılması için yöntemler ve analitik test öğeleri ile de ilgilidir.

### **Çizimlerin Özet Tanımı**

Şekil 1, tek bir belirteç alanlı elektrokimyasal bir test öğesinin, mevcut buluşun açıklıklı kalıplı kaplama prosesi kullanılarak nasıl üretildiğini şematik şekilde 6 aşamada (A- F) göstermektedir.

Şekil 2, iki belirteç alanlı elektrokimyasal bir test öğesinin, mevcut buluşun açıklıklı kalıplı kaplama prosesi kullanılarak nasıl üretildiğini şematik şekilde 6 aşamada (A- F) göstermektedir.

Şekil 3, Örnek 1'e göre belirteç şeridi boyunca profilometrik ölçümün sonuçlarını göstermektedir.

Şekil 4, mevcut buluşa göre belirteç şeritleri boyunca profilometrik ölçümlerin verilerini temsil etmektedir.

Şekil 5, mevcut buluşun reolojik modifiye edicileri kullanılmaksızın, belirteç şeritleri boyunca profilometrik ölçümlerin verilerini temsil etmektedir.

Şekil 6, mevcut buluşa göre bir ağ maddesi üzerine kaplanan belirteç şeridinin mikroskop görünümünün bir fotoğrafıdır.

Şekil 7, mevcut buluşun reolojik modifiye edicileri kullanılmaksızın, bir ağ maddesi üzerine kaplanan belirteç şeridinin mikroskop görünümünün iki fotoğrafını göstermektedir (Şekiller 7A ve 7B).

### **Tercih Edilen Uygulamaların Tarifi**

Buluşun ilkelerinin anlaşılmasının teşvik edilmesi amacıyla, şimdi burada açıklanan spesifik uygulamalara başvurulacaktır ve aynılarını tarif etmek üzere özel bir dil kullanılacaktır. Buna karşın, bu şekilde buluşun kapsamına yönelik hiçbir sınırlama yapılmasına niyetli olunmadığı anlaşılabacaktır. Tarif edilen prosesler veya cihazlarda her türlü değişiklik ve diğer modifikasyonlar ve burada tarif edildiği gibi buluşun ilkelerinin her türlü başka uygulamaları, buluşun ilgili olduğu bu alanda uzman bir kimsenin aklına normal olarak geleceği gibi tasarlanmaktadır. Buluşun tercih edilen uygulamaları bağlı istemlerin konusudur.

Mevcut buluşun belirteç bileşimi kayma incelmesi, hafifçe tiksotropik veya tiksotropiktir. Tiksotropik belirteç bileşimleri, harici kesme kuvvetinin belirteç bileşimine tatbik edilmesine veya edilmemesine bağlı olarak reolojik davranış gösteren belirteç bileşimleridir. Kayma incelmesi olan belirteç bileşimleri, kesme kuvveti bunlara tatbik edildiği zaman daha ince hale geçen, diğer bir deyişle daha az viskoz hale geçen belirteç bileşimleridir. Genel olarak, kesme kuvveti mevcut buluşun belirteç bileşimine tatbik edilmeden önce, bileşim belirli bir viskoziteye sahiptir. Kesme kuvveti bileşime

tatbik edildiği zaman viskozitesi azalır. Eğer viskozite tekrar artarsa – belirli bir zamana bağımlılıkla- kesme kuvveti durdurulduktan sonra, belirteç bileşimi “kayma incelmesi olan” olarak kabul edilecektir. Eğer viskozite kesme kuvveti durdurulduktan sonra sadece belirli gecikme ile artarsa, belirteç bileşimi “tikotropik” olarak kabul edilecektir.

Tiksotropi psödo-plastikliğin özel bir durumudur. Tikotropik sıvı “kayma incelmesine” uğrar. Fakat kesme kuvvetleri azaldıkça, viskozite yeniden inşa edilir ve daha yavaş bir hızda artar, bundan 10 ötürü histerez çevrimi meydana getirir. Hafifçe tikotropik sıvılar daha az belirgin histereze sahiptir. İlave olarak, tikotropik davranış araştırma altındaki maddenin kesme geçmişinden kayda değer şekilde etkilenir. Mukayese ölçümlerinde, mukayese edilecek olan numunelerin aynı veya en azından çok benzer geçmişlerinin 15 bilinmesinin temin edilmesine dikkat edilmelidir.

Mevcut buluşun belirteç bileşimleri açıklıklı kalıplı kaplama proseslerinde kullanışlıdır. Açıklıklı kalıplı kaplama sırasında, sıvı belirteç bileşimi, katı substrata, tercih edildiği üzere ağ maddesi şeklindeki bir substrata belirteç sıvısı veya karışımı açıklıklı kalıplı 20 kaplama kafasının açıklığı içinden itilerek tatbik edilir. Genellikle, ağ maddesi açıklığı belirli bir mesafede, belirli bir hızla geçer. Bununla birlikte, açıklıklı kalıplı kaplama kafasının ağ maddesi boyunca hareket etmesi veya yiv - kalıp kafası ve ağın her ikisinin hareket etmesi mümkündür.

25 Mevcut buluşun amaçlarına ulaşmak üzere, kaplama kütlesi olarak kullanılan belirteç bileşiminin reolojik özelliklerinin belirli

tercih edilen aralıklar içinde olması avantajlıdır: Viskozite tercih edildiği üzere yaklaşık olarak 70 ve yaklaşık olarak 130 mPa-s arasındadır, en çok tercih edildiği üzere 95 ve 115 mPa-s aralığı içindedir. Yüzey gerilimi aralıkları avantajlı bir şekilde 30 ve 50 mN/m arasındadır ve tercih edildiği üzere yaklaşık olarak  $40 \pm 2$  mN/m'dir. Kaplama kütlesinin kayma incelmesi, hafifçe tiksotropik veya tiksotropik davranış göstermesi de önemlidir.

Mevcut buluşun bir yaklaşımı, Ksantan zambının belirteç kaplama kütlesi içine katılmasıdır. Kullanılabilen bir ksantan zambı markası Keltrol®'dir. Bu bileşen belirteç kütlesinin tiksotropisi üzerinde etkiye sahiptir. Ksantan zambı, örneğin; Keltrol® içeren belirteç kaplama kütleleri, son derece ince belirteç tabakalarının üretilmesine izin verir. Tercih edildiği üzere, belirteç tabakası kurutulan filmler 10 µm'den daha az bir kalınlığa sahiptir, özellikle tercih edilenler, 1.5 ila 5 µm kalınlık aralığında kurutulmuş belirteç tabakalarıdır.

Silikanın mevcut buluşun belirteç bileşimlerine dahil edilmesinin, belirtecin tiksotropi davranışı ve viskozitesi açısından avantajlı bir etkiye sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Her iki özellik silika ilavesiyle arttırılır. Tercih edildiği üzere, işlem görmemiş, hidrofilik silika kullanılır. Silikanın tercih edilen şeklinin partikül büyüklüğü yaklaşık olarak 1 ila 7 µm arasında değişmektedir. Silikanın kaplama kütlesinin diğer bileşenlerinin, özellikle de karboksimetil selüloz ve Keltrol®'un tiksotropik davranışını beklenmedik şekilde arttırdığı ortaya çıkmıştır. Aynı zamanda, kuru filmdeki silika partikülleri kaplanan şeritler ve ağın arka tarafı arasındaki arka tarafa transferi engeller, bu da kaplanan ağ maddesinin madde ruloları şeklinde

saklanması izin verir. İlave olarak, kuru filmdeki silika partikülleri belirteç kaplamasının spesifik yüzeyini arttırır, örneğin, belirtecin numune sıvısı içinde hızla çözünmesini mümkün kılar. Mevcut buluşun belirteç bileşimini içine alan kapiler doldurma biyo sensorlarında, silika aynı zamanda kapiler doldurma sürelerini ve belirteç şeridindeki bileşenlerin göç etmesini iyileştirir.

Belirtecin viskozitesi ve tiksotropisinin arttırılması için yine diğer bir katkı maddesi karboksimetil selülozdur (CMC). Buluşun belirteç bileşiminin özellikle tercih edilen uygulamaları bu nedenle Ksantan zımkı, örneğin; Keltrol®, silika ve CMC'yi kapsar.

Mevcut buluşun belirteç bileşimleri, ince belirteç tabakalarının oluşumuna, örneğin, elektrokimyasal biyo sensorların üretimine izin verir. İnce belirteç tabakaları pek çok avantaja sahiptir: Numune bileşenleri, belirteç bileşenlerine kıyasla aşırı miktardadır, bu nedenle reaksiyonların tayininde sınırlayıcı değildir.

İnce belirteç tabakaları kalınlık açısından homojen yapılabilir.

İnce belirteç tabakaları belirtecin sadece küçük miktarlarını içerir, bu da hızlı ölçümlere yol açar.

Reaksiyonlar sadece kısa difüzyon sürelerine sahiptir.

İnce belirteç tabakaları hızla çözünürdür ve bu nedenle, hızlı belirteç mevcudiyetine ve belirteç şeridinin numune rehidrasyonundan sonra matriksin hızlı ekilibrasyonuna yol açar, bu da hızlı ölçümlere yol açar.

Buluşun belirteç tabakaları sadece çok ince yapılmaz fakat aynı zamanda reaksiyon alanında yüksek homojeniteli aşağı doğru ağ

ve boyuna ağ gösterir. Test alanındaki belirteç tabakası düzdür ve kalınlık açısından tek tiptir. Kaplanmış şeritteki kalınlık farklılıkları tercih edildiği üzere sadece şeridin dışta 0.2 cm (veya daha az) kenarlarında meydana gelir. Tercih edilen uygulamalarda, bu alanlar

5 avantajlı bir şekilde ya aralık yapıcı tabakalar yoluyla sensor montajı sırasında kaplanabilir ya da nihai montaj prosesinde tamamlanmış sensordan kırılabilir.

Mevcut buluşun belirteç bileşiminin reolojik özelliklerini etkileyen yukarıda söz edilen bileşenlerden başka, belirteç ayrıca

10 aşağıdaki sınıfların içinden bir veya daha fazla maddeyi (bileşen) kapsayabilir. Belirtece ilave edilebilen maddeler, katkılar ve bileşenler aşağıdakileri içine alır ancak bunlar ile sınırlı değildir:

tamponlar, örneğin, fosfat tamponları;

glukoz dehidrojenaz, glukoz boya oksidoredüktaz, glukoz

15 oksidaz ve diğer oksidazlar veya laktat veya kolesterol tayini için olduğu gibi dehidrojenazlar, esterazlar vb. gibi enzimler;

nitrozoanilinler, ferrisiyanid, rutenyum hekzamin, osmiyum kompleksleri gibi mediatörler;

trehaloz, sodyum süksinat gibi stabilizanlar;

20 Keltrol®, CMC gibi kıvam vericiler

enzimler, sığır serumu albümini gibi proteinler

endikatörler;

boyalar;

Mega 8®, Geropon®, Triton®, Tween®, Mega 9®, DONS gibi sürfaktanlar;

Keltrol®, Propiofan®, polivinil pirolidon, polivinil alkol, Klucel® gibi film oluşturunlar;

5 NAD, NADH, PQQ gibi enzimler için ko-faktörler; ve

silika, örneğin, DS 300, DS 320, DS 300'ün öğütölmüş silikası, DS 320'nin öğütölmüş silikası.

Ozel analitlerin ölçölmesinde kullanılabilen enzimlerin ve mediatörlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri aşağıda Tablo 1'de listelenmektedir.

**Tablo 1**

Ozel analitlerin düzeylerini ölçmek için kullanılabilen bazı analitler, enzimler ve mediatörlerin kısmî listesi

| <u>Analit</u>  | <u>Enzimler</u>                                        | <u>Mediatör</u><br>(Oksitlenmiş Şekil) | <u>İlave Mediatör</u>                                                              |
|----------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Glukoz         | Glukoz Dehidrojenaz ve Diaforaz                        | Ferrisiyanid                           |                                                                                    |
| Glukoz         | Glukoz- Dehidrojenaz (Kuinoprotein)                    | Ferrisiyanid                           |                                                                                    |
| Kolesterol     | Kolesterol Esteraz ve Kolesterol Oksidaz               | Ferrisiyanid                           | 2,6-Dimetil-1,4-Benzokinon<br>2,5-Dikloro-1,4-Benzokinon<br>veya Fenazin Etosülfat |
| HDL Kolesterol | Kolesterol Esteraz ve Kolesterol Oksidaz               | Ferrisiyanid                           | 2,6-Dimetil-1,4-Benzokinon<br>2,5-Dikloro-1,4-Benzokinon<br>veya Fenazin Etosülfat |
| Trigliseritler | Lipoprotein Lipaz, Gliserol Kinaz ve Gliserol-3-Fosfat | Ferrisiyanid veya Fenazin Etosülfat    | Fenazin Metosülfat                                                                 |

|                     |                                 |                                                                 |                                           |
|---------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                     | Oksidaz                         |                                                                 |                                           |
| Laktat              | Laktat Oksidaz                  | Ferrisiyanid                                                    | 2,6-Dikloro -1,4-Benzokinon               |
| Laktat              | Laktat Dehidrojenaz ve Diaforaz | Ferrisiyanid<br>Fenazin Etosülfat<br>veya Fenazin<br>Metosülfat |                                           |
| Laktat Dehidrojenaz | Diaforaz                        | Ferrisiyanid                                                    | Fenazin Etosülfat veya Fenazin Metosülfat |
| Piruvat             | Piruvat Oksidaz                 | Ferrisiyanid                                                    |                                           |
| Alkol               | Alkol Oksidaz                   | Fenilendiamin                                                   |                                           |
| Bilirubin           | Bilirubin Oksidaz               | 1-Metoksi-Fenazin<br>Metosülfat                                 |                                           |
| Urik Asit           | Urikaz                          | Ferrisiyanid                                                    |                                           |

Tablo 1’de gösterilen örneklerin bazılarında, en az bir ilave enzim reaksiyon katalizörü olarak kullanılır. Aynı zamanda, Tablo 1’de gösterilen örneklerin bazıları, mediatörün okside edilmiş şekline elektron transferini kolaylaştıran ilave bir mediatör kullanabilir. İlave mediatör, belirtece mediatörün okside edilmiş şeklinden daha az miktarda konulabilir. Yukarıdaki tayinler tarif edilirken, numunenin akım, yük, direnç, iletkenlik, potansiyel veya diğer elektrokimyasal açıdan belirtilen özelliğinin, bu tarifnameye uygun şekilde elektrokimyasal bir biyo sensor ile numunedeki analitin konsantrasyonuna kesin doğru bir şekilde korrele edilebilmesi tasarlanmaktadır.

Belirteç bileşimlerinin örnekleri sırasıyla elektrokimyasal kan glukozu ve koagülasyon sensorları için Örnekler 1, 2, 3 ve 4 şeklinde verilmektedir.

Tercih edilen bir uygulamada, yukarıdaki belirteç bileşimleri, açıklıklı kalıplı kaplama prosesi aracılığıyla, halihazırda elektrokimyasal sensorun devrelerini veya elektrot izleri içeren substratlara tatbik edilir. Bu prosesin bir örneği Örnek 5'te  
5 verilmektedir.

Bu elektrot devreleri için tercih edilen bir üretim tekniği lazer ile uzaklaştırma prosesini kullanmaktadır. Lazer ile uzaklaştırma konusunun daha fazla irdelenmesi için, lütfen WO 01/25775'e bakınız. En çok tercih edildiği üzere teknik, iki makaralı (=reel to  
10 reel) lazer ablasyon prosesini kullanır. Bu proses, polimerik substratlar üzerinde son derece ince metal yapılar oluşturmak üzere iki makaralı şekilde kullanılabilir, buradaki metal yapılar elektrokimyasal sensorlarda elektrot izleri şeklinde kullanılabilir. Belirteç, yukarıdaki proses kullanılarak bu yapılara tatbik edilebilir.

Şaşırtıcı bir şekilde, sensorun aralık yapıcı yapısı ve kapiler kanalın, elektrot substrat üzerinde belirteç tabakasının örtücü kısımları ve aralık yapıcı yapı olarak karşılık gelen kesmeyle çift taraflı yapışkan bant kullanılması yoluyla oluşturulabildiği bulunmuştur. Beklenmedik bir şekilde, çift taraflı yapışkan bandın belirteç filmini  
20 örttüğü pozisyonlarda numune sıvısının hiçbir şekilde sızması gözlenmedi. Bu nedenle, ağ maddesi üzerinde lazer ile uzaklaştırma yoluyla ilk olarak yapılandırılmış elektrot izlerinin yapılması, sonra belirteç maddesinin açıklıklı kalıplı kaplanması ve takiben, sırasıyla oluşturulan çift taraflı yapışkan aralık yapıcı kullanılarak, kan  
25 numunesi ile temasa giren aktif belirteç alanın tanımlanması mümkündür. Bu proses, üretim hattındaki toleransları ortadan kaldırmak üzere avantajlı bir şekilde kullanılabilir. Özellikle, aralık

yapıcı ile belirteç kaplamasının maskelenmesi, fiili reaksiyon alanını kesin doğru bir şekilde tanımlamak üzere kullanılabilir.

Mevcut buluşun ikinci yaklaşımında, buluş, buluşun kayma incelmesi, hafifçe tiksotropik veya tiksotropik belirteç bileşimi kullanılarak, katı destek maddesi üzerinde bir belirteç tabakasının üretilmesi için bir yöntem veya proses ile ilgilidir. Proses, DuPont'un Melinex® 329 benzeri bir plastik madde ağ gibi bir katı destek maddesinin temin edilmesini içine alır. Mevcut buluşun prosesi sırasında, katı destek madde, açıklıklı kalıplı kaplama kafasına göre hareket ettirilir. Genellikle, katı destek ağ maddesi, kalıplama - kaplama kafasının yivi boyunca iki makaralı (reel to reel) proseste taşınır. Bununla birlikte, kalıplama - kaplama kafasını hareket ettirmek ve ağ maddesini hareketsiz tutmak da mümkündür. Kalıplama - kaplama kafasına göre ağ maddesinin hareketi sırasında, ağ ve kalıplama kafası arasındaki tanımlanmış mesafe sürdürülür. Tercih edildiği üzere, kaplama boşluğu 30 ve 90 µm arasındaki; tipik bir şekilde 68 ve 83 µm arasındaki, en çok tercih edildiği üzere 72 ve 76 µm arasındaki aralık içindedir. Belirteç bileşiminin, açıklıklı kalıplı kaplama kafası içinden itilmesi yoluyla, belirteç katı destek madde üzerine birikir, katı destek madde üzerinde belirtecin sürekli bir şeridini oluşturur. Yukarıda söz edildiği gibi, ağ maddesi elektrot izlerini kapsayabilir ve belirteç şeridi kısmen bu izleri örtebilir. Tercih edildiği üzere, kurutulmuş halde belirteç şeridi 1 cm'den daha az genişliğe ve 10 µm'den daha az yüksekliğe sahiptir.

Tercih edildiği üzere, katı destek maddesi, 20 ve 80 m/dakika hızda, en çok tercih edildiği üzere 30 ve 40 m/dakika hızda açıklıklı kalıplı kaplama kafasına göre hareket ettirilir.

Tercih edildiği üzere, belirteç bileşimi, 5.5 ila 30 g/dakika kaplama akışında, en çok tercih edildiği üzere 13 ila 15 g/dakika akışta katı destek maddesine taşınır.

Takiben, biriken belirteç şeridi ya oda koşulları altında ya da ısıtılmış hava akışında kurutulur.

Başka bir yaklaşımda, tarifname yukarıdaki belirteç bileşimini kapsayan analitik test öğeleri ile ilgilidir. Tercih edildiği üzere, analitik test öğeleri yukarıda tarif edildiği gibi prosese göre üretilir.

Buluş aşağıdaki avantajlara sahiptir:

1. Küçük numune hacimleri (tipik bir şekilde 100 ila 1000 nl) gerektiren sensorlar, açıklıklı kalıpla kaplanmış kuru film ve aralık yapıcı / kapiler kanal laminasyon prosesleri kullanılarak kolaylıkla yapılandırılabilir. Kuru film şeridi tek tip kalınlıktadır ve elektrokimyasal laminasyon reaksiyon alanı boyunca homojendir. Sensorun gereken kapiler boyutları / beklenmeyen hali kapiler kanalın yapımı ve aralık yapıcı kalınlıktaki farklılığa bağlıdır.

2. Açıklıklı kalıplamalı kaplama teknolojisi, elektrotların tasarımının komplike tasarımıyla birleştirilebilir, bundan ötürü sensor kapilerinde çoklu uygulamaları minyatür haline getirme ve meydana getirme becerisini (örnek olarak, elektrotların uygun şekilde tasarlanmış tasarımı içinde farklı belirteçlerin iki veya daha fazla sırası/ şeridinin istiflenmesi) mümkün kılar. İki veya daha fazla sıvı için tasarlanmış özel bir açıklıklı kalıp düzeneği veya istiflenmiş iki oyuklu kalıp bu amaca ulaşmak için kullanılabilir. Kaplama sıvıları tercih edildiği üzere uygun şekilde eşleşen reolojik özelliklere sahip

olacaktır. En iyi teknolojik duruma eğer farklı sıvıların kaplama pencereleri uyumlu bir üst üste binme bölgesine sahip ise ulaşılır.

3. Belirtecin reolojik özellikleri ile eşleştirilen ve birleştirilen açıklıklı kalıplamalı kaplama film uygulaması teknolojisi, iki makaralı kaplama prosesi kullanılarak homojen kaplamaların diyagnostik sensorların hızlı üretimini mümkün kılar.

4. Tiksotropi veya kayma incelmesi davranışı, kütle dağılımına ve bunun kaplanan tabaka boyunca profiline göre kaplanacak olan sıvının asıl reolojik özelliği olup, ıslak ve kurutulmuş tabakanın düzlüğü, tekrar edilebilirliği ve homojenitesi üzerine etki eder. Bu özellik, kaplama sıvısının arzu edilen kayma incelmesi, hafifçe tiksotropik veya tiksotropik davranışı ile eşleşmek üzere bir konsantrasyonda ve kombinasyonda Ksantan zımkı, örneğin, Keltrol®, CMC ve Silika kullanılarak elde edilir.

Şaşırtıcı bir şekilde, silikanın rolünün, özellikle de tercih edilen işlem görmemiş, hidrofilik, tercihen 1 ila 7 µm'lik D50 partikül büyüklüğü olan (diğer bir deyişle, partiküllerin %50'sinin belirlenmiş büyüklükte veya altındaki bir büyüklüğe sahip olması) silikanın, "ıslak" durumdaki (kaplama sıvısı içinde) rolünün, kıvam vericilerle (Keltrol® ve CMC, bunların biri veya her ikisi) kombinasyon halinde silikanın, kaplama filminin kayma incelmesi, hafifçe tiksotropik veya tiksotropik davranışını artırması ve viskoziteyi artırmasıdır.

Silika diğer şeyler arasında, kurutulmuş durumda şu şekilde hareket eder:

a) eğer ağ maddesi, kaplama ve kurutma proseslerinden sonra rulolara sarılırsa, folyonun/ taşıyıcının kaplanmamış tarafında kurutulmuş filmin geri transferini engeller ve

b) düzgün kaplama tabakasına kıyasla kurutulmuş kaplama tabakasının spesifik yüzeyini genişletir. Herhangi bir spesifik teoriye bağlı kalmayı istemeksizin, bunun silika partiküllerinin partikül büyüklüğü dağılımına bağlı olma olasılığı vardır. Sıvı taşınmasının hızı yüzey alanı ve sıvı hacmi arasındaki oranla arttığından, bu artırılmış spesifik yüzey, kurutulmuş filmin ıslatma prosesini hızlandırmaktadır ve sonuç olarak, daha kısa kapiler doldurma süresine yol açar.

Mevcut buluş ayrıca aşağıdaki Örnekler ve Şekillerle aydınlatılmaktadır. Şekillerle ilgili olarak, mümkün olan yerlerde benzer sayılar, harfler ve semboller benzer yapılar, özellikler ve öğeleri işaret etmektedir. Örneğin, başvuruda aksi belirtilmediği takdirde, aşağıdaki anahtar tatbik edilir:

- 1 ağ ifade eder;
- 2 püskürtülmüş metal filmi ifade eder;
- 3 elektrot çifti 1'in çalışma elektrodunu ifade eder;
- 3' elektrot çifti 2'nin çalışma elektrodunu ifade eder;
- 4 elektrot çifti 1'in referans/ zıt elektrodunu ifade eder;
- 4' elektrot çifti 2'nin referans/ zıt elektrodunu ifade eder;
- 5 belirteç şeridi 1'i ifade eder;
- 5' belirteç şeridi 2'yi ifade eder;
- 6 aralık vericiyi ifade eder (örneğin; çift taraflı yapışkan);
- 7 üstteki folyoyu ifade eder; ve
- 8 üstteki folyoda havalandırma deliğini ifade eder.

Şekiller 1 ve 2, mevcut buluşun prosesi ve belirteç bileşimi kullanılarak, elektrokimyasal test öğeleri için üretim prosesi sırasında yapılan birkaç aşamanın şematik temsilleridir. Bu alanda uzmanlaşmış herhangi bir kimse, prosesin diğer elektrot konfigürasyonlarıyla ve aynı veya farklı bileşime sahip olan çok sayıda şeritle ve şerit üzerinde farklı pozisyonlar ile kullanılabileceğini hemen fark edecektir. Şekiller 1 ve 2’de tarif edilen proseslerin aynı zamanda test şeritlerinde mevcut elektrotlar olmaksızın da gerçekleştirilebileceğine dikkat çekeriz. Bu alanda uzmanlaşmış herhangi bir kimse, burada tarif edilen proses ve belirtecini aynı zamanda optik test öğelerine de tatbik edilebileceğini hemen fark edecektir.

Şekiller 1 ve 2’nin A ve B kısımları aynıdır ve polimer ağ (1), tercih edildiği üzere, püskürtme, kimyasal, elektrokimyasal veya fiziksel buhar depozisyonu, vb. gibi geleneksel teknikler yoluyla üzeri metal tabakası (2) kaplanmış (bakınız, örneğin, B kısmı) DuPont’un Melinex® 329 gibi inert bir plastik madde (bakınız, örneğin, A kısmı) gösterir.

Tercih edildiği üzere, metal tabaka (2) takiben örneğin lazer ile uzaklaştırma prosesi yoluyla yapılandırılır. Bu proses metal tabakanın (2) parçalarını uzaklaştırır ve elektrotlar (3, 4) şeklinde hareket edebilen metalin farklı yapıları polimer ağın (1) yüzeyi üzerinde kalır. Bununla birlikte, geleneksel baskı teknikleri veya litografik proseslerin de polimer ağ (1) üzerinde elektrotları (3, 4) meydana getirmek üzere kullanılabileceği anlaşılmalıdır.

Şekil 1, C kısmındaki lazer ile uzaklaştırma aşamasından sonra, iki elektrot (3, 4) polimer ağ üzerinde meydana getirilir. Şekil 2, C kısmında, iki çift elektrot (3, 3’, 4, 4’) oluşturulur.

Sonraki aşamada (Şekil 1 ve 2'nin D kısmında gösterilmiştir), belirteç şeritleri 5, 5' çalışma ve zıt elektrotlarının (3, 3', 4, 4') aktif alanı üzerinde birikir. Belirteç bileşimi, mevcut buluşun açıklıklı kalıplamalı kaplama prosesi yoluyla elektrot yapısı üzerine tatbik edilir.

Şekiller 1 ve 2'nin E kısmında, aralık yapıcı tabaka (6), Şekiller 1 ve 2'nin D kısmının elektrot yapısına lamine edilir. Aralık yapıcı (6) tercih edildiği üzere, sıvı numune ile temasa sokulmayan elektrot yapıları ve belirtecin bütün kısımlarını örten iki taraflı bir yapışkan banttır. İlave olarak, aralık yapıcı (6), altta yatan elektrotlar ve belirtecin reaktif alanını tanımlayan bir kesiğe sahiptir. Aralık yapıcının (6) zıt ucunda, diğer bir deyişle, belirteç bileşimi tarafından örtülmeyen elektrot yönlendiricilerinin bulunduğu uçta, aralık yapıcı (6), test şeridini, tekabül eden test şeridi okuyucu ölçerine birleştirmek üzere kullanılabilen elektrot yapılarının serbest kısımlarını terk eder.

Aralık yapıcı (6) tercih edildiği üzere, belirteç kaplamasının homojen olmayan nihai kenar bölgelerini maskelemek üzere belirtecin (Şekil 1'deki 5, Şekil 2'deki 5') dar kısmını (2 mm'den daha az) örter.

Aralık yapıcıyı (6) elektrot ve belirteç ağına lamine ettikten sonra, tercih edilen bir uygulamada, ağ maddesinin bir kısmı, belirteç şeridini (5) kırmak üzere kesilir.

Şekiller 1 ve 2'nin F kısmında, en üstteki örtü (7), tercih edildiği üzere inert bir plastik örtü, polimer ağ (1) ile temas etmeyen aralık yapıcının (6) yüzeyi üzerine yerleştirilir. Polimer ağ (1), aralık yapıcı (6) ve en üst folyo (7), aralık yapıcının (6) kalınlığıyla ve aralık yapıcıda kesilmelerin boyutlarını tanımlanan 3D kapiler kanalı

oluşturur. Kapiler boşluğun doldurulmasını mümkün kılmak üzere, tercih edildiği üzere ya en üst folyo (7) ya da polimerik ağ (1) bir havalandırma deliğine (8) sahiptir.

5 Bu alanda uzman kimseler tarafından açıkça anlaşılacağı üzere, kapiler boşluğa bakan ya polimer ağın (1) ya da en üstteki folyonun (7) yüzeyleri, tekabül eden hidrofilik işlem yoluyla, örneğin, bir sürfaktanla kaplama veya plazma işlemi yoluyla hidrofilik hale getirilebilir.

### **ORNEKLER**

10 Açıklama amacıyla ve sınırlayıcı olmamak üzere temin edilen aşağıdaki Örnekler buluşun daha çok ayrıntısını açıklayacaktır:

#### **Örnek 1: Elektrokimyasal amperometrik glukoz biyo sensorunda kullanım için belirteç bileşimi**

Aşağıdaki bileşenlerin sulu bir karışımı hazırlandı:

| Madde                                                       | Kaynak            | Ağırlık/ağırlık %'si |
|-------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|
| Keltrol® (Ksantan zmkı)                                     | Kelco             | %0.2136              |
| Karboksimetil selüloz (CMC)                                 | Hercules-Aqualon  | %0.5613              |
| Polivinilpirolidon (PVP) K25                                | BASF              | %1.8952              |
| Propiofan® (polivinilklörür) (%50 su)                       | BASF              | %2.8566              |
| Glukoz - boya - oksidoredüktaz<br>(GlucDOR) E.C. 1.1.99.17) | Roche Diagnostics | %0.3310              |
| Pirolokinolin kuinin (PQQ)                                  | Roche Diagnostics | % 0.0092             |
| Sipernat® 320 DS                                            | Degussa Hüls      | %2.0039              |

|                                                   |                        |          |
|---------------------------------------------------|------------------------|----------|
| (sentetik, amorf çöktürülmüş silika)              |                        |          |
| Na-Süksinat x 6 H <sub>2</sub> O                  | Mallinckrodt Chemicals | %0.4803  |
| Trehaloz                                          | Sigma-Aldrich          | %0.4808  |
| KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>                   | J. T. Baker            | %0.4814  |
| K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>                   | J. T. Baker            | % 1.1166 |
| N,N-Bis-(hidroksietil)-3-metoksi-p-nitrozo anilin | Roche Diagnostics      | %0.6924  |
| Mega 8® (n-Oktanoil-N-metilglukamid)              | Dojindo                | %0.2806  |
| Geropon® T 77<br>(Sodyum N-metil N-oleil taurat)  | Rhodia Chimie          | %0.0298  |
| KOH                                               | Merck                  | %0.1428  |
| Su, iki kere distile edilmiş                      |                        | %89.9558 |

Belirteç matriksi, oyuklu kalıplamalı kaplama prosesinin şartlarını yerine getirmek üzere özel şekilde modifiye edildi. Silika, Keltrol® (Ksantan Zamkı), karboksimetil selüloz (CMC) ve sürfaktanlar, belirteç kütlesinin reolojisini modifiye etmek üzere kaplama matriksine ilave edildi. Sürfaktan konsantrasyonları, 33 ila 42 mN/m'lik en çok tercih edilen aralık içinde yüzey gerilimleri (Tansiyometre K10T (Kruess) ile ölçüldü) elde etmek üzere ayarlandı. Bu aralık içindeki yüzey gerilimi, ağda kaplanmış şeridin daha iyi yapışmasını ve kontrollü yayılmasını teşvik eder. Kaplama kütlesi için Rheomat 115 (Contraves) kullanılarak ölçülen en çok tercih edilen viskozite aralığı 95 ila 115 mPa-s'dir. Polimerler ve silika da kaplamaya tiksotropik davranış kazandırır. Kaplamalar, ağ üzerine

açıklıklı kalıp kafası içinden dağıtıldığından ince kayma gösterir. Bu kaplamanın görünür viskozitesini azaltır.

Bu daha düşük viskoziteleri olan belirteç kaplama kütlesi, şerit kenarlarının ve belirteç bileşenlerinin kurutma prosesi sırasında şeridin merkezine doğru göç etmesini gösterir. Bu göç aynı zamanda kurutulmuş şeridin ortasında düzensiz ve tekrar etmeyen bir yüzey profiline yol açar. Kayme incelmesi, hafifçe tiksotropik veya tiksotropik özelliklere sahip olan kaplamaların dağıtımını aynı kayma incelmesi etkilerini gösterir. Bununla birlikte, kaplanan şeridin viskozitesi, dağıtıldıktan kısa bir süre sonra ve kurutma bölgesine girmeden önce görünür viskoziteye yakın bir yere döner. Kurutma sırasında merkeze doğru şerit kenarlarının göçü gecikir. Şekil 3'te çizimle açıklandığı gibi, bu reaksiyon alanında şeridin merkezinde düz tekrar edebilir bir bölgeye yol açar. Daha ince filmler ayrıca kaplama kenarlarının kaplanmış şeridin merkezine göçü geciktirir.

**Örnek 2: Elektrokimyasal amperometrik koagülasyon sensörü için belirteç bileşimi.**

Aşağıdaki bileşenlerin sulu bir karışımı hazırlandı:

| Madde                                | Kaynak               | Belirteçteki Son Konsantrasyon |
|--------------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| Glisin                               | Sigma                | 23 g/l                         |
| Polietilenglikol                     | Sigma                | 23 g/l                         |
| Sukroz                               | Sigma                | 55 g/l                         |
| Sığır Serumu Albümini                | Sigma                | 6.9 g/l                        |
| Mega 8® (n-Oktanoil-N-metilglukamid) | Dojindo              | 1 g/l                          |
| Resazurin                            | Sigma-Aldrich Chemie | 1.4 g/l 5.6 mmol/l             |

|                                                              |                      |            |
|--------------------------------------------------------------|----------------------|------------|
| Polybrene® (hekzadimetrim bromür)                            | Sigma                | 0.015 g/l  |
| Moviol® 4/86 (poli vinil alkol)                              | Clariant GmbH        | 20 g/l     |
| Keltrol®F (Ksantan zankı)                                    | Kelco                | 2.89 g/l   |
| Electrozym TH (indirgenmiş Chromozym TH;                     | Roche<br>Diagnostics | 1.226 g/l  |
| indirgenmiş tozil-glisil-prolil-arjinin-4-nitranilid asetat) |                      | 1.9 mmol/l |
| soya fasulyesi fosfolipidleri                                |                      |            |
| rekombinant doku faktörü çözeltisi                           | Dade-<br>Behring     | 109 µg/l   |

**Ornek 3: Elektrokimyasal amperometrik glukoz biyosensoru için alternatif belirteç bileşimi**

Aşağıdaki bileşenlerin sulu bir karışımı hazırlandı:

| Madde                                                      | Kaynak               | Ağırlık/ağırlık %'si |
|------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Keltrol® (Ksantan zankı)                                   | Kelco                | %0.20                |
| Gantrez® S97 (Metil vinileter/ maleik anhidrit kopolimeri) | ISP                  | 2.48                 |
| Polivinilpirolidon (PVP) K25                               | BASF                 | %1.93                |
| Propiofan® (polivinilklorür) (%50 su)                      | BASF                 | %2.94                |
| Glukoz - boya - oksidoredüktaz (GlucDOR) E.C. 1.1.99.17)   | Roche<br>Diagnostics | %0.33                |
| Pirolokinolin kuinin (PQQ)                                 | Roche<br>Diagnostics | %0.0093              |
| Silika FK 300 DS                                           | Degussa Hüls         | %1.77                |
| KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>                            | J. T. Baker          | %0.48                |
| K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>                            | J. T. Baker          | %1.47                |
| N,N-Bis-(hidroksietil)-3-metoksi-p-nitrozo anilin          | Roche<br>Diagnostics | %0.69                |

|                                               |               |         |
|-----------------------------------------------|---------------|---------|
| Mega 8® (n-Oktanoil-N-metilglukamid)          | Dojindo       | %0.29   |
| Geropon® T 77 (Sodyum N-metil N-oleil taurat) | Rhodia Chimie | %0.030  |
| KOH                                           | Merck         | %1.14   |
| Su, iki kere distile edilmiş                  |               | %86.227 |

**Ornek 4: Elektrokimyasal amperometrik glukoz biyosensoru için alternatif belirteç bileşimi**

Aşağıdaki bileşenlerin sulu bir karışımı hazırlandı:

| Madde                                                      | Kaynak             | Ağırlık/ağırlık %'si |
|------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Keltrol® (Ksantan zımkı)                                   | Kelco              | %0.20                |
| Gantrez® S97 (Metil vinileter/ maleik anhidrit kopolimeri) | ISP                | %0.50                |
| Karboksimetil selüloz (CMC)                                | Hercules – Aqualon | %0.50                |
| Polivinilpirolidon (PVP) K25                               | BASF               | %1.90                |
| Propiofan® (polivinilklorür) (%50 su)                      | BASF               | %2.89                |
| Glukoz - boya - oksidoredüktaz (GlucDOR) (E.C. 1.1.99.17)  | Roche Diagnostics  | %0.34                |
| Pirolokinolin kuinin (PQQ)                                 | Roche Diagnostics  | %0.0093              |
| KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>                            | J. T. Baker        | %0.48                |
| K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>                            | J. T. Baker        | %1.46                |
| N,N-Bis-(hidroksietil)-3-metoksi-p-nitrozo anilin          | Roche Diagnostics  | %0.71                |
| Mega 8® (n-Oktanoil-N-metilglukamid)                       | Dojindo            | %0.28                |
| Geropon® T 77 (Sodyum N-metil N-oleil taurat)              | Rhodia Chimie      | %0.030               |
| KOH                                                        | Merck              | %0.31                |
| Su, iki kere distile edilmiş                               |                    | %90.384              |

### **Örnek 5: Kaplama prosesi**

Polimer ağ (Melinex® 329, DuPont), açıklıklı kalıplama kafası ve yedek rulo içeren kaplama alanına alındı. Açıklıklı kalıplama kafası (TSE, İsviçre) ağ yüzeyine sıfırlanır ve oluktan 74 µm'lik ağ boşluğuna ayarlanır. Ağ hızı, ağ üzerinde kaplamanın toplanması için 0'dan 38 m/dakikaya yükseltilir. Belirteç matriksi dişli pompalar, pistonlar, şıngalar, torba sistemleri de dahil olmak üzere çeşitli araçlar kullanılarak açıklıklı kalıplama kafasına taşınabilir. Belirteç taşıma sistemi, kaplama kafası içinden 53 g/m<sup>2</sup>'lik kaplama ağırlığını taşımak üzere 13.58 ml/dakikalık su akışına ayarlanır. Sonuçta meydana gelen kaplanmış şeridin genişliği 7.0 ±0.3 mm'dir. Kaplama ısıtılan kurutma bölgesinde (uzunluk 15 m, sıcaklık 110°C, 38 m/dakika hızda) kurutulur ve geri sarma istasyonunda makaralara geri sarılır.

Şekiller 3 ila 5, bu örneğe göre belirteç şeridi boyunca profilometrik ölçümlerin sonuçlarını göstermektedir. Kullanılan profilometre Dektak IIA Yüzey Profili Ölçüm Sistemiydi (Veeco Instruments Inc., Sloan Technology Division, Dallas, Teksas). Dektak IIA'dan profil verilerinin taban çizgisi düzeltilmiştir.

Şekil 3'te, P (mm) ağ boyunca taramanın x pozisyonunu tasvir etmektedir ve belirteç şeridi (mm olarak) ve H (µm) kaplamanın tekabül eden bağıl yüksekliğini (µm olarak) tasvir etmektedir. Belirteç kütlesi Örnek 1'e göre hazırlanmıştır. Görülebildiği üzere, belirteç şeridi yaklaşık olarak 7 mm'lik çapraz kesit genişliğine ve yaklaşık olarak 5 µm'lik karşılık gelen ortalama merkez yüksekliğine sahiptir. Belirteç kaplamasının kenarları göreceli olarak keskindir. Kaplamanın

homojen düzlük bölgesi belirteç şeridi genişliğinin yaklaşık olarak %80'ini doldurur.

Şekil 3'te tasvir edildiği gibi belirteç kaplamasının profili, mevcut buluşa göre kaplamalar için tipiktir. Genişliği 10 mm veya daha az olan belirteç şeritleri için, keskin kenarlar elde edilebilir, bunlar altta yatan ağ maddesinden (sıfır olan kaplama yüksekliğine karşılık gelir), her bir tarafta 1 mm veya daha az (diğer bir deyişle, kaplamanın %80 veya daha fazlası homojen merkezî düzgün bölgeye aittir) içindeki kaplamanın merkezindeki düzlük bölgesine yükselir. Merkez bölgesi içinde, belirteç kaplaması pratik olarak kalınlık açısından tek tiptir.

Şekil 4, bu örneğe göre hazırlanan belirteç şeridi boyunca profilometrik ölçümlerin sonuçlarını göstermektedir. Tarama mesafesi ( $\mu\text{m}$ ) ağ boyunca taramanın x pozisyonunu tasvir etmektedir ve belirteç şeridi ( $\mu\text{m}$  olarak) ve Yükseklik ( $\mu\text{m}$  olarak) kaplamanın karşılık gelen bağıl yüksekliğini tasvir etmektedir. Belirteç kütlesi öğütülmüş silika ile Örnek 1'e göre hazırlandı. Şekiller 4A ila 4E, sırasıyla 20, 25, 30, 40 ve 50  $\text{mg}/\text{m}^2$ 'lik kaplama ağırlıkları için sonuçları vermektedir.

Şekil 5, mukayese örneğine göre hazırlanan, diğer bir deyişle, mevcut buluşun öğretilerine göre olmayan bir belirteç şeridi boyunca profilometrik ölçümlerin sonuçlarını çizimle açıklamaktadır. Tarama Mesafesi ( $\mu\text{m}$ ) ağ ve belirteç şeridi ( $\mu\text{m}$  olarak) boyunca taramanın x pozisyonunu tasvir etmektedir ve Yükseklik ( $\mu\text{m}$  olarak) karşılık gelen kaplama yüksekliğini ( $\mu\text{m}$  olarak) tasvir etmektedir. Belirteç kütlesi

Ornek 1'e göre hazırlanmıştır ancak reolojik modifiye ediciler Keltrol®, CMC ve silika mevcut değildir.

Şekil 5A ve 5B, reolojik modifiye ediciler olmaksızın, kurutulan belirteç kaplamanın, ağ maddesi üzerinde homojen olmayan belirteç şeritleri oluşturmaya eğilim gösterdiğini göstermektedir. Şekil 5A'da, belirteç kaplanan şeridin merkez kısmında konsantre olur; Şekil 5B'de, belirteç, belirteç şeritlerinin merkezi ve kenar kısımları arasında bulunan iki bölgede konsantre olur. Her iki durumda da kenar kısımları belirteçten boşaltılır.

Şekil 5'in (mukayese örneği), Şekiller 3 ve 4 (her ikisi de mevcut buluşa göre) ile mukayesesi mevcut buluşun belirteç bileşimi ve prosesinin avantajlı etkilerini ortaya koymaktadır.

Şekil 6, Ornek 1'e göre (ve Şekil 4'te gösterilen profilometrik verilere kıyasla) bir belirteç bileşiminden ağ maddesi (merkezî şeridin etrafındaki açık renk alanlar) üzerine kaplanan belirteç şeridinin (merkezî karanlık dikdörtgen alan) mikroskop görüntüsünün bir fotoğrafıdır. Kaplama Ornek 5'e göre yapıldı. Kaplanan şerit, bu yön boyunca ve yanı sıra kaplama yönü (kaplama yönü en üstten en altadır) boyunca iyi homojenite göstermektedir.

Şekil 6'da gösterilen düzgün ve tek tip belirteç tabakasının tam aksine, Şekiller 7A ve 7B, Şekil 5'te gösterilenlerle mukayese edilebilir profilometrik verilerle ağ maddesi üzerine kaplanan belirteç şeritlerinin mikroskop görünümünün (mukayese örnekleri) fotoğraflarıdır. Kaplama Ornek 5'e göre yapılmıştır, ancak, belirteç reolojik modifiye edicileri içermez. Kaplanan şeritler kaplama yönü boyunca (kaplama yönü en üstten en altadır) homojensizlikleri açıkça

göstermektedir. Örnek olarak, kıvam verici belirtecin bölgeleri şeritler boyunca ilerleyen koyu renk bantlarla açıkça gösterilmektedir. Şekil 7A, şeridin yaklaşık olarak ortasında konumlandırılan bu tip bir koyu renk bandı göstermektedir (mukayese Şekil 5A), diğer yandan Şekil 7B ise iki koyu renk bandı göstermektedir (mukayese Şekil 5B). Kıvam verici belirteç kaplamalarının, belirteç şeridi içindeki bu bir veya iki bölgesinin (koyu renk bölgeler) belirteç içeren maddelerin kurutucu etkilerine bağlı olduğuna inanılmaktadır.

#### **Örnek 6: Örnek 1'in belirteç bileşimindeki reolojik modifiye edicilerin varyasyonu**

Örnek 1'in belirteç bileşiminde, CMC, Keltrol®, Propiofan® ve PVP bileşenlerinin içerikleri aşağıdaki Tabloda uygun şekilde farklılaştırıldı. Bileşen içerikleri ağırlık/ ağırlık %'si olarak verilmektedir ve viskozite ise mPa-s cinsinden verilmektedir.

| CMC   | Keltrol® | PVP  | Propiofan® | Silika | Viskozite | Tiksotropik |
|-------|----------|------|------------|--------|-----------|-------------|
| 0.56  | 0.21     | 1.9  | 2.86       | 2      | 117       | evet        |
| 0.476 | 0.28     | 1.52 | 2.29       | 2      | 99        | evet        |
| 0     | 0.77     | 1.52 | 2.29       | 2      | 69.5      | evet        |
| 0.77  | 0        | 2.28 | 3.43       | 2      | 149       | evet        |
| 0.504 | 0.4      | 1.9  | 2.86       | 2      | 123       | zayıf       |

15

Mevcut buluşun ilkelerini içine alan tercih edilen uygulamalar burada yukarıda açıklanırken, mevcut buluş açıklanan uygulamalar ile sınırlı değildir. Bunun yerine, bu başvuru, ekli istemlerin sınırları içine giren ve bu buluşun ilgili olduğu alanda bilinen veya geleneksel uygulama içinde geldiği gibi mevcut tarifnameden bu tip ayrılışları kapsamaya yöneliktir.

20

## **TARİFNAME İÇERİSİNDE ATIF YAPILAN REFERANSLAR**

- Başvuru sahibi tarafından atıf yapılan referanslara ilişkin bu liste, yalnızca okuyucunun yardımı içindir ve Avrupa Patent Belgesinin bir kısmını oluşturmaz. Her ne kadar referansların derlenmesine büyük önem verilmiş olsa da, hatalar veya eksiklikler engellenememektedir ve EPO bu bağlamda hiçbir sorumluluk kabul etmemektedir.

### **Tarifname içerisinde atıfta bulunulan patent dökümanları:**

- |                              |                           |
|------------------------------|---------------------------|
| • US 48039703 P [0001]       | • EP 1316367 A [0006]     |
| • US 5437999 A [0003] [0004] | • US 3032008 A [0007]     |
| • WO 9702487 A [0003]        | • US 3886898 A [0007]     |
| • US 6036919 A [0004] [0008] | • US 4106437 A [0007]     |
| • WO 02057781 A [0005]       | • US 20030146113 A [0009] |
| • US 20030097981 A [0006]    | • EP 0267724 A1 [0010]    |
| • US 20030099773 A [0006]    | • WO 9830904 A1 [0011]    |
| • US 6676995 B [0006]        | • WO 0232559 A1 [0013]    |
| • US 6689411 B [0006]        | • WO 0125775 A [0041]     |

### **10 Tarifnamede belirtilen patentleştirilmemiş literatür:**

- |                                                                                          |                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| • Adhäsion Kleben und Dichten, December 1993, vol. 37 (12), ISSN 0943-1454, 17-20 [0012] | • FIETZEK H et al. Verarbeitung von Dispersionshaftklebstoffen [0012] |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|

**ŞEKİLLERDEKİ YAZILARIN ANLAMLARI****ŞEKİL 4**

A = Yükseklik ( $\mu\text{m}$ )

B = Tarama Mesafesi ( $\mu\text{m}$ )

5

**ŞEKİL 5A**

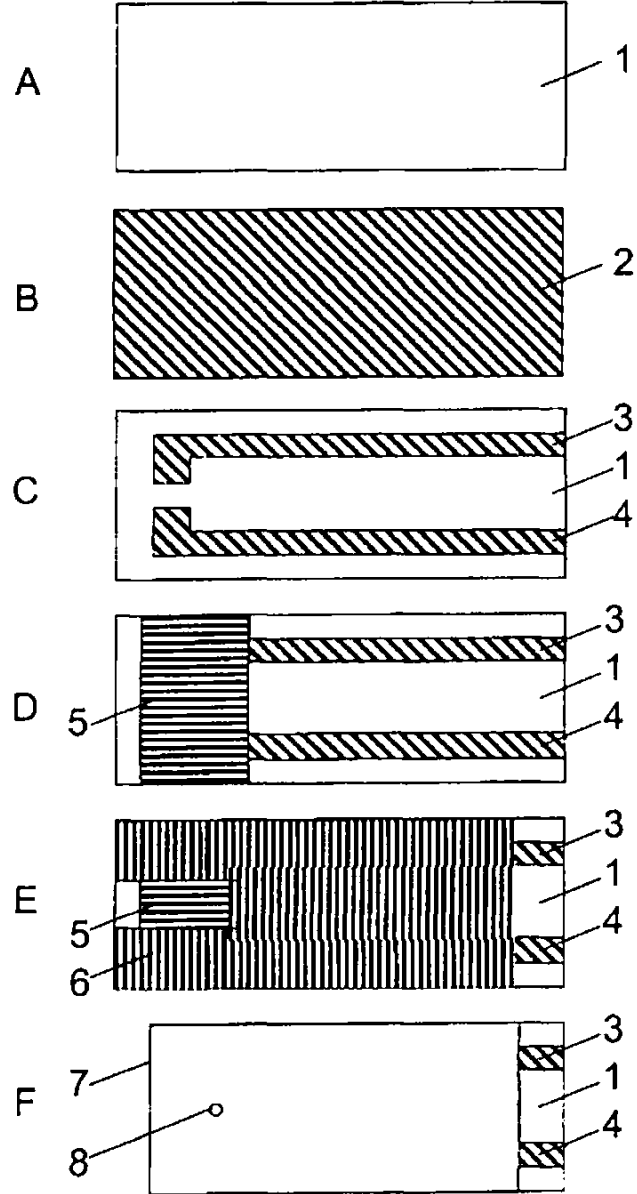
C = Şerit kenarlarının şeridin merkezine göçü

10

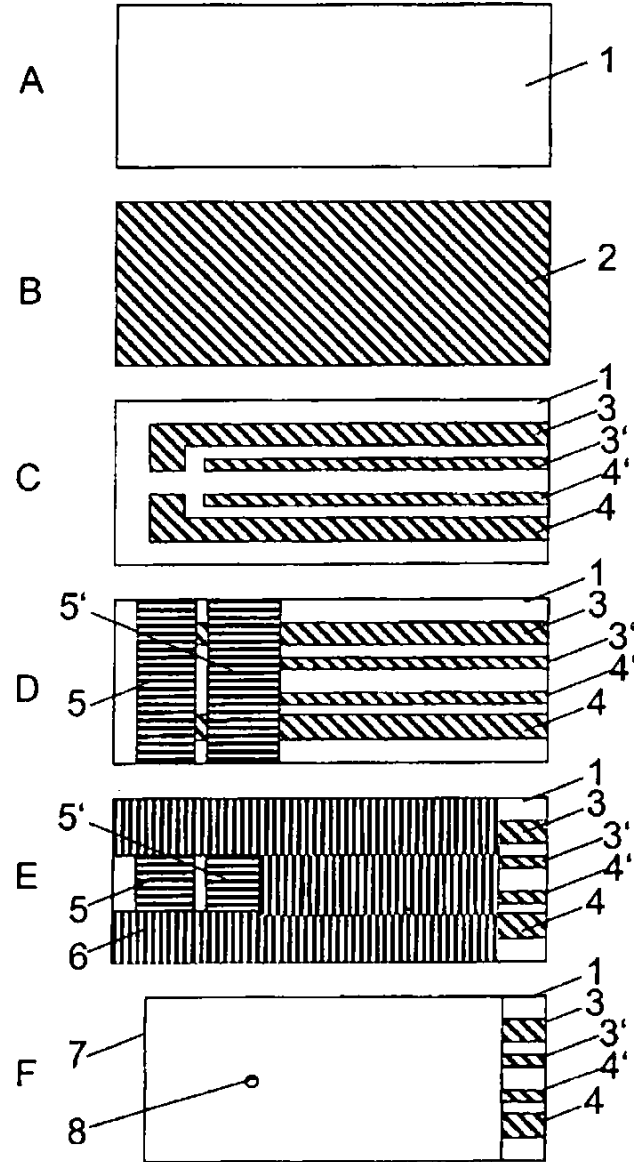
15

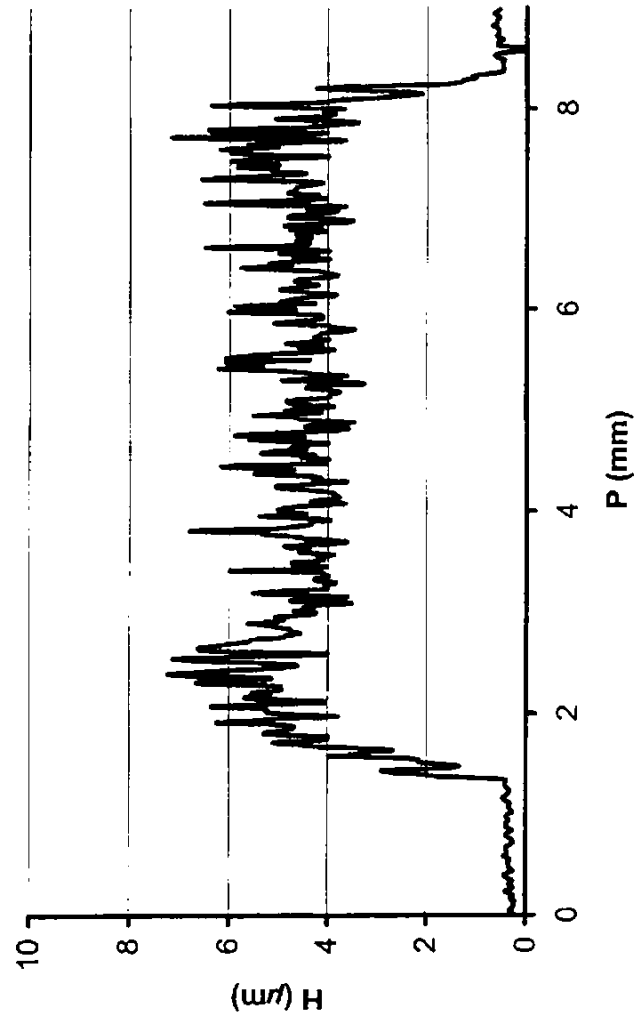
20

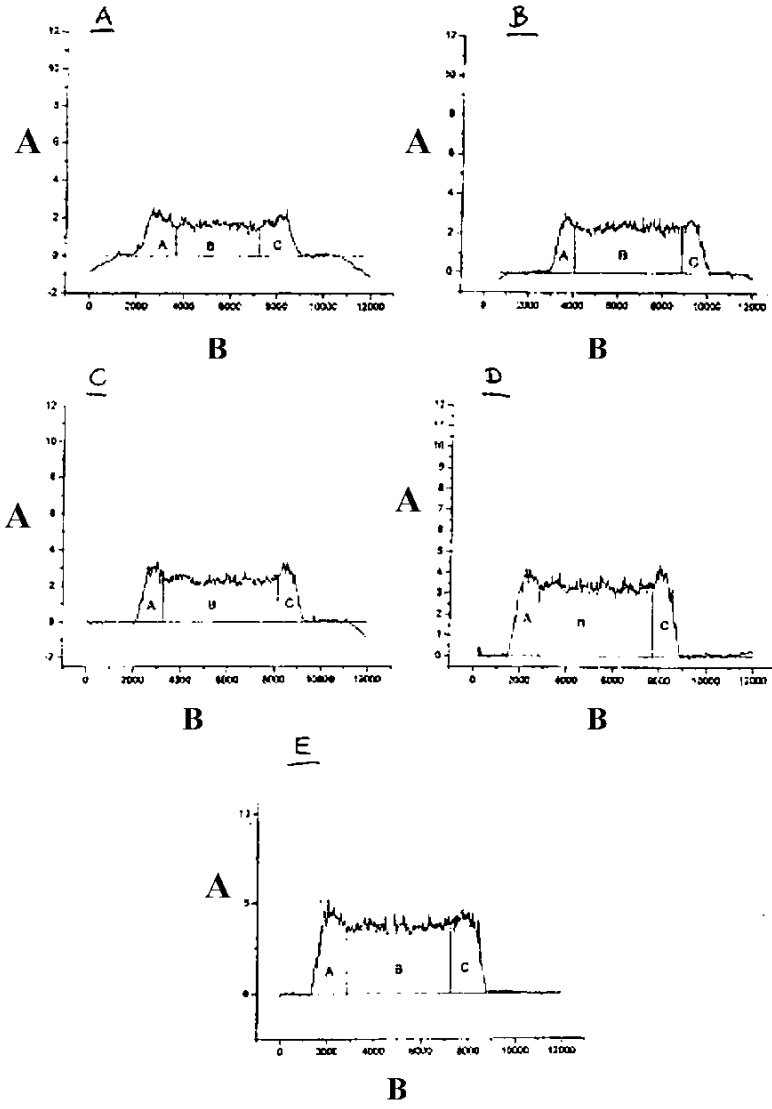
ŞEKİL 1



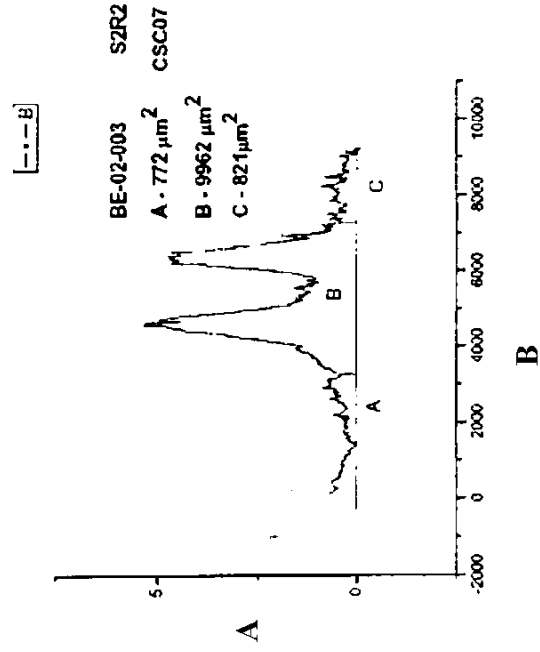
ŞEKİL 2



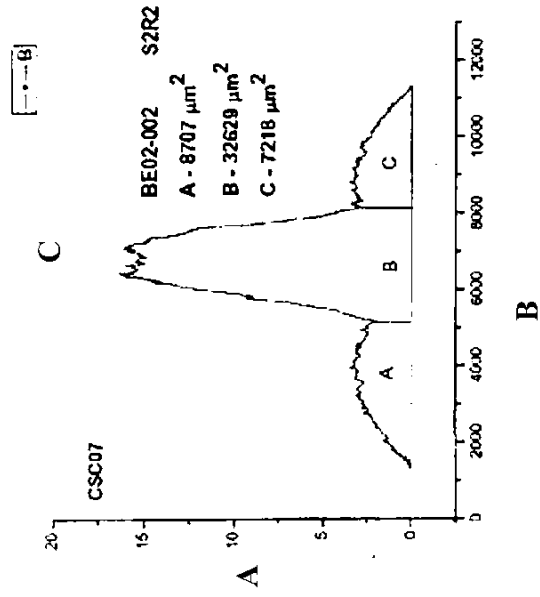


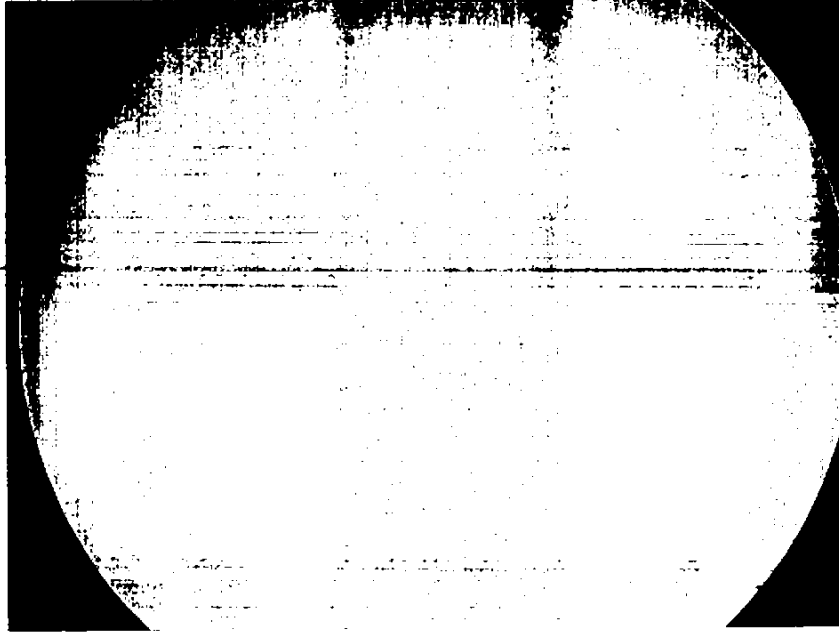
**SEKİL 4**

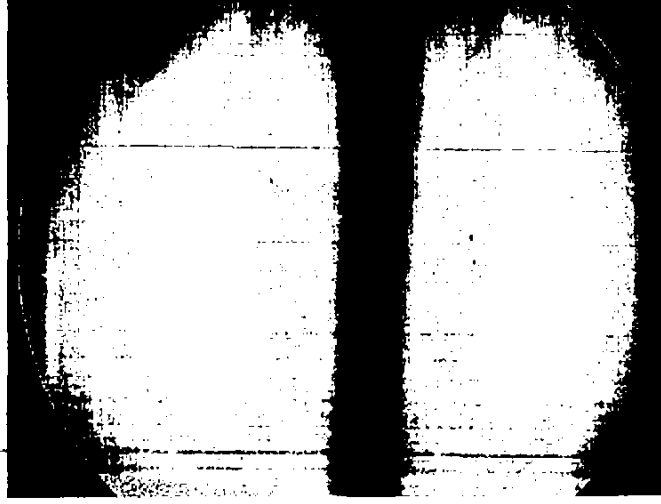
ŞEKİL 5B



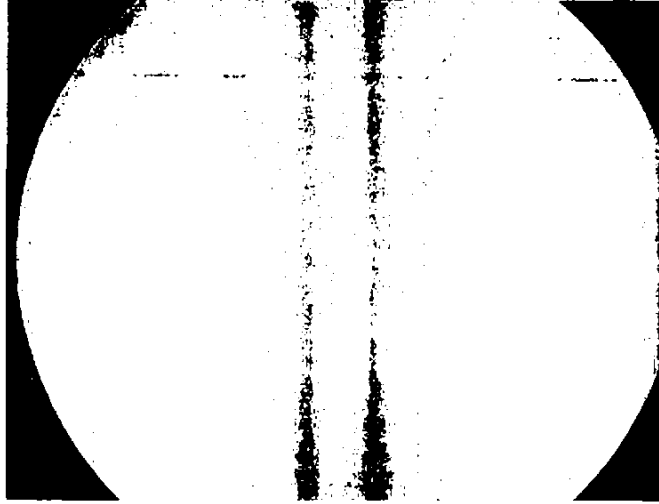
ŞEKİL 5A



**ŞEKİL 6**



ŞEKİL 7A



ŞEKİL 7B