

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102021000000341
Data Deposito	11/01/2021
Data Pubblicazione	11/07/2022

Classifiche IPC

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
G	01	N	33	493

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
G	01	N	27	333

Titolo

DISPOSITIVO DI ANALISI DI URINE NON TRATTATE



DESCRIZIONE

DISPOSITIVO DI ANALISI DI URINE NON TRATTATE

La presente invenzione ha per oggetto un dispositivo di analisi di urine atto ad analizzare un campione di urina non trattata del tipo precisato nel preambolo della
5 prima rivendicazione.

Nello specifico, il dispositivo è atto a determinare il valore di caratteristiche fisico-chimiche di detto campione di urina ed in particolare comprende almeno un elettrodo ionoselettivo per ioni potassio.

In più il dispositivo comprende almeno un elettrodo ionoselettivo per ioni ammonio
10 ed un elettrodo per la determinazione del pH, la cui contemporanea presenza nel dispositivo permette di avere indicazioni relative allo stato metabolico dell'attività renale ed in particolare l'acidosi metabolica.

Infine, la presente invenzione ha per oggetto un metodo per la fabbricazione di un elettrodo ionoselettivo per ioni potassio atto ad essere utilizzato in un dispositivo di
15 analisi di urine non trattate.

Sono attualmente noti i dispositivi per l'analisi delle urine, nello specifico i dispositivi per l'analisi elettrochimica delle urine, in quanto l'esame delle urine è uno dei principali metodi di analisi per dimostrare o escludere molte patologie/problemi come ad esempio lesioni strutturali, la presenza di agenti infettivi, un'alterazione di
20 uno o più organi ed altro ancora.

Nel dettaglio, alcuni dei componenti o ioni più interessati dai dispositivi di analisi delle urine, per la sua importanza nel corpo umano, sono lo ione potassio K^+ e lo ione ammonio NH_4^+ .

Infatti, la quantità dello ione ammonio NH_4^+ permette di valutare, in condizioni di
25 emergenza e/o rianimazione in terapia intensiva, la capacità del rene di mantenere



il corretto equilibrio acido base e la quantità di ione potassio K^+ permette di valutare alterazione della funzionalità del tessuto neuromuscolare e cardiaco.

L'arte nota prevede l'utilizzo di elettrodi ionoselettivi, sensori in grado di misurare in modo indiretto, quindi a contatto con una soluzione, normalmente urine diluite, la

5 concentrazione di uno specifico ione presente in detta soluzione. L'elettrodo è comunemente dotato di una parte sensibile (membrana), che genera una differenza di potenziale, dovuta alla diversa concentrazione tra la soluzione di riferimento e quella contenente l'analita. Questa differenza di potenziale viene convertita in concentrazione dello ione, attraverso equazioni matematiche che vengono
10 determinate rispetto ad un sistema di riferimento arbitrario (calibrazione).

Le formulazioni di dette membrane selettive per ioni potassio sono normalmente basate su matrici in polivinilcloruro (PVC) plasticizzate con composti idrofobici come add esempio Bis (2-ethyl hexyl) phtalate , 2 -Nitrophenyl octyl ether , Bis (2 - Ethyl hexyl) sebacate , Dibutyl phthalate e additivi come Potassiumtetrakis para chloro
15 phenyl borate.

I plasticizzanti offrono una mobilità appropriata degli ioni sulla superficie del polimero e la risultante resistenza elettrica della membrana riduce il rumore nelle analisi ed aumenta la selettività.

La tecnica nota descritta comprende alcuni importanti inconvenienti.

20 In particolare, le membrane per l'analisi degli ioni potassio normalmente utilizzate per gli elettrodi ionoselettivi che vengono impiegati su analizzatori di sangue umano non sono adatte per determinare le stesse componenti in urina non diluita e, per poterlo fare, richiedono una diluizione che va da un rapporto 1:3 fino ad un rapporto 1:10. Questo risulta evidente confrontando i risultati analitici con strumentazione di
25 riferimento come la fotometria di fiamma o con strumentazione ISE, ossia



strumentazione che impiega Elettrodi IonoSelettivi, che diluisce il campione con soluzioni note per poter eseguire l'analisi (potenziometria indiretta).

Ancora, la struttura chimica, la distribuzione delle cariche ioniche e la composizione di dette membrane non sono adatte ad ottenere risultati analitici accurati e ripetibili
5 quando in contatto con urine non diluite.

Ad esempio, l'uso di matrici a base PVC, intese come matrici in cui vi è la dissoluzione di polvere ad alto peso molecolare di PVC nella matrice della membrana sensibile e dove il PVC ne rappresenta quindi un componente specifico, non è adatto ad analizzare in continuo la concentrazione di ioni K^+ in urine non
10 diluite e/o non trattate durante il monitoraggio di pazienti in terapia intensiva con funzionalità cardiaca o renale compromessa.

Ancora, l'uso di matrici a base PVC non è adatto ad analizzare la concentrazione dello ione K^+ in un range esteso di possibile variazione e il bilancio elettrolitico obbliga il personale medico a ritardare la valutazione clinica.

15 Ancora, gli elettrodi dell'arte nota per la fabbricazione della membrana dello stesso elettrodo, e più nello specifico per la connessione della membrana sensibile al substrato, utilizzano collanti che possono inficiare la misura dello specifico ione.

Infine, l'utilizzo di eteri corona, in alternativa a ionofori, fornisce risultati soddisfacenti con sangue e siero ma presenta le problematiche già descritte di
20 accuratezza e ripetibilità con urine non diluite.

In questa situazione il compito tecnico alla base della presente invenzione è ideare un dispositivo di analisi di urine non trattate in grado di ovviare sostanzialmente ad almeno parte degli inconvenienti citati.

Nell'ambito di detto compito tecnico, è un importante scopo dell'invenzione ottenere
25 un dispositivo atto a determinare il valore di caratteristiche fisico-chimiche di un



campione di urina non trattata ed in particolare comprende almeno un elettrodo ionoselettivo per ioni potassio.

Ancora, un importante scopo della presente invenzione è realizzare un elettrodo ionoselettivo per ioni K^+ che fornisca un risultato affidabile e valido dal punto di vista
5 diagnostico in condizioni di urgenza.

Un altro importante scopo dell'invenzione è realizzare un elettrodo ionoselettivo per ioni K^+ atto ad essere messo in contatto diretto con urine non diluite e fornire risultati attendibili.

Ancora, un importante scopo della presente invenzione è un metodo per la
10 fabbricazione di un elettrodo ionoselettivo per ioni potassio che non utilizzi collanti per il collegamento della membrana sensibile al substrato.

In più, un importante scopo della presente invenzione è realizzare un dispositivo di analisi di urine non trattate comprendente un elettrodo ionoselettivo per ioni NH_4^+ atto a determinare la concentrazione dello ione ammonio in modo accurato
15 attraverso il contributo della accuratezza di analisi dell'elettrodo ionoselettivo per ioni K^+ .

Infine, un importante scopo della presente invenzione è un metodo per la fabbricazione di un elettrodo ionoselettivo tale da rendere accurata e simultanea la misurazione dello ione ammonio per via potenziometrica nel campione di urina non
20 diluita.

Il compito tecnico e gli scopi specificati sono raggiunti da dispositivo di analisi di urine non trattate comprendente almeno un elettrodo ionoselettivo per ioni potassio come rivendicato nella annessa rivendicazione 1.

Soluzioni tecniche preferite sono evidenziate nelle rivendicazioni dipendenti.

25 Le caratteristiche ed i vantaggi dell'invenzione sono di seguito chiariti dalla

descrizione dettagliata di esecuzioni preferite dell'invenzione, con riferimento agli
uniti disegni, nei quali:

la **Fig. 1** mostra il dispositivo di analisi secondo la presente invenzione;

la **Fig. 2** illustra una realizzazione schematica dell'elettrodo ionoselettivo per
5 ioni potassio;

la **Fig. 3** mostra un primo grafico di risultati ottenuti con il dispositivo di analisi
secondo la presente invenzione; e

la **Fig. 4** mostra un secondo grafico di risultati ottenuti con il dispositivo di
analisi secondo la presente invenzione;

10 Nel presente documento, le misure, i valori, le forme e i riferimenti geometrici (come
perpendicolarità e parallelismo), quando associati a parole come "circa" o altri simili
termini quali "pressoché" o "sostanzialmente", sono da intendersi come a meno di
errori di misura o imprecisioni dovute a errori di produzione e/o fabbricazione e,
soprattutto, a meno di un lieve scostamento dal valore, dalla misura, dalla forma o
15 riferimento geometrico cui è associato. Ad esempio, tali termini, se associati a un
valore, indicano preferibilmente uno scostamento non superiore al 10% del valore
stesso.

Inoltre, quando usati, termini come "primo", "secondo", "superiore", "inferiore",
"principale" e "secondario" non identificano necessariamente un ordine, una priorità
20 di relazione o posizione relativa, ma possono essere semplicemente utilizzati per
più chiaramente distinguere tra loro differenti componenti.

Salvo diversamente specificato, come risulta dalle seguenti discussioni, si
considera che termini come "trattamento", "informatica", "determinazione",
"calcolo", o simili, si riferiscono all'azione e/o processi di un computer o simile
25 dispositivo di calcolo elettronico che manipola e/o trasforma dati rappresentati come

fisici, quali grandezze elettroniche di registri di un sistema informatico e/o memorie in, altri dati similmente rappresentati come quantità fisiche all'interno di sistemi informatici, registri o altri dispositivi di memorizzazione, trasmissione o di visualizzazione di informazioni.

- 5 Le misurazioni e i dati riportati nel presente testo sono da considerarsi, salvo diversamente indicato, come effettuati in Atmosfera Standard Internazionale ICAO (ISO 2533:1975).

Con riferimento alle Figure, il dispositivo di analisi di urine secondo l'invenzione è globalmente indicato con il numero **1**.

- 10 Nello specifico, il dispositivo di analisi **1** è atto ad analizzare un campione di urina non trattata ed a determinare il valore di caratteristiche fisico-chimiche del campione di urina. Come sarà chiaro, nel presente documento si intende per campione di urina non trattata urina tal quale come prelevata dal paziente, quindi urina che non ha subito variazioni attive di temperatura, diluzioni, ossidazioni, ossia urina senza
15 aggiunta di reagenti e/o solventi di sorta.

Il dispositivo di analisi **1** comprende almeno un ingresso campionatore **2** atto ad essere messo in connessione di passaggio fluido con i fluidi corporei, in particolare urina, emessi da un paziente e a dosare una porzione di fluido da analizzare, ossia un campione di urina non trattata.

- 20 Preferibilmente, il dispositivo **1** ulteriormente comprende una stazione di analisi **3** posta in connessione di passaggio fluido con l'ingresso campionatore **2** ed atta ad effettuare una analisi di almeno parte della porzione di fluido da analizzare.

Il dispositivo **1** fin qui descritto è, ad esempio, simile ad un dispositivo di analisi urine come descritto nella domanda di brevetto EP2510877A1 di titolarità della
25 richiedente della presente domanda di brevetto.

Ancora, preferibilmente, la stazione di analisi 3 comprende una pluralità di elettrodi ionoselettivi **30**.

Nel presente documento viene utilizzato il termine elettrodo ionoselettivo **30** per indicare una intera cella elettrochimica atta a svolgere un'analisi elettrochimica del fluido ed a determinare almeno un parametro, ad esempio una differenza di potenziale, per ciascuna delle caratteristiche fisico chimiche. Nel caso di analisi di urine, la stazione di analisi 3 può comprendere una pluralità di elettrodi **30** atti ad analizzare ad esempio alcune delle seguenti caratteristiche del fluido: pH, contenuti di sodio, potassio, ammonio, cloruro ed altro ancora.

Preferibilmente, secondo la presente invenzione, la stazione di analisi 3 comprende almeno un elettrodo ionoselettivo K^+ **31** per ioni potassio K^+ .

Ancora, preferibilmente, secondo la presente invenzione, la stazione di analisi 3 comprende almeno un elettrodo ionoselettivo K^+ **31** per ioni potassio K^+ ed un elettrodo ionoselettivo NH_4^+ **32** per ione ammonio NH_4^+ . L'elettrodo ionoselettivo NH_4^+ **32** per ione ammonio NH_4^+ è ad esempio un elettrodo noto al tecnico del ramo.

Preferibilmente, come mostrato in Fig. 2, l'elettrodo ionoselettivo K^+ **31** per ioni potassio K^+ comprende un corpo di supporto **310**, un primo elettrodo di riferimento interno **311**, una soluzione di riferimento **312** ed un elemento selettivo **313**.

Preferibilmente almeno l'elemento selettivo **313** è atto ad essere in contatto diretto con un letto fluido di urina. Detto elemento selettivo **313** è la parte dell'elettrodo ionoselettivo K^+ **31** il cui potenziale varia in funzione della concentrazione di una determinata specie ionica.

La struttura dell'elettrodo **31** è per sommi capi simile alla struttura di ogni cella elettrochimica dell'arte nota.

Preferibilmente, l'elemento selettivo 313 comprende una membrana **3130** ed un substrato **3133**. La membrana 3130 è difatti l'elemento sensibile atto ad essere posto almeno parzialmente in contatto diretto con il fluido da analizzare, ossia urina non diluita.

5 La membrana 3130 comprende un polimero siliconico **3131** ed uno ionoforo **3132**. Essa comprende inoltre, al proprio interno, un supporto strutturale **3134**, quale una rete di irrigidimento, ad esempio polimerica, o altro. Il supporto strutturale 3134 è atto a conferire maggiore compattezza meccanica alla membrana 3130.

Nei dettagli la membrana 3130, preferibilmente includente il supporto strutturale
 10 3134, per la sua realizzazione, è inizialmente preferibilmente deposta su un supporto in materiale polimerico e in particolare in PTFE. La stessa membrana 3130 con il supporto strutturale 3134 viene poi distaccata meccanicamente dal supporto in PTFE e tagliata, preferibilmente tramite fustellatura e posta senza incollaggio sul substrato 3133, preferibilmente costituito da un supporto in PVC
 15 preferibilmente avente lo stesso diametro.

Preferibilmente, secondo la presente invenzione, il polimero siliconico 3131 è polidimetilsilossano o PDMS. Ancora più preferibilmente, il polimero siliconico 3131 è polidimetilsilossano a vulcanizzazione a temperatura ambiente anche detto PDMS RTV.

20 Ancora, preferibilmente lo ionoforo 3132 è valinomicina. In una forma di realizzazione della presente invenzione, preferibilmente, il substrato 3133 è un substrato rigido in polivinilcloruro o PVC.

In più preferibilmente, secondo la presente invenzione, la membrana 3130 comprende una percentuale in peso di polimero siliconico 3131 compresa tra il
 25 97.5% ed il 98%. Ancora, preferibilmente, la membrana 3130 comprende una

percentuale in peso di ionoforo 3132 compresa tra il 2% ed il 2,5%. Preferibilmente, la soluzione di riferimento 312 è una soluzione 50 millimolare di KCl.

Infine, preferibilmente, la membrana 3130 ha uno spessore compreso tra 250 μm e 300 μm .

- 5 Come anticipato, è altresì oggetto della presente invenzione un metodo **10** di fabbricazione di un elemento selettivo 313 come quello appena descritto nel documento.

Preferibilmente, quindi l'elemento selettivo 313 fa parte di un elettrodo ionoselettivo K^+ 31 per ioni potassio K^+ , questo elemento selettivo 313 atto ad essere posizionato

- 10 a contatto diretto con un letto di urina non diluita.

Il metodo 10 secondo la presente invenzione, preferibilmente, comprende una fase consistente nel preparare un composto comprendente almeno un polimero siliconico 3131, uno ionoforo 3132 ed un solvente volatile. In una forma di realizzazione preferita il solvente volatile è ad esempio diclorometano.

- 15 Ancora, il metodo 10, in seguito, prevede di miscelare, preferibilmente blandamente e preferibilmente per 15 minuti il composto.

In più il metodo 10 comprende, preferibilmente, una fase consistente nel versare il composto su di un supporto in materiale polimerico e in particolare in PTFE.

Successivamente, il metodo 10 comprende, preferibilmente, una fase in cui si lascia
20 solidificare il composto sul supporto, preferibilmente per almeno 24 ore e preferibilmente a temperatura ambiente fino a formare una membrana 3130.

In tale fase può inoltre essere inserito il supporto strutturale 3134 all'interno della membrana 3130.

- Infine, il metodo 10 secondo la presente invenzione prevede di separare
25 meccanicamente la membrana 3130 dal supporto in PTFE e quindi di punzonare



detta membrana 3130 . tramite fustella, e di depositarla su un substrato 3133, preferibilmente in PVC, per formare l'elemento selettivo 313.

Elemento selettivo che poi è accoppiato alla rimanente parte dell' elettrodo ionoselettivo K^+ 31 e inserito nel dispositivo 1.

5 Il dispositivo 1 secondo l'invenzione consegue importanti vantaggi.

Infatti, vantaggiosamente, le membrane iono-selettive a matrice siliconica permettono di ottenere un range di linearità esteso da 10^{-3} M a 10^{-1} M su urine non diluite.

Vantaggiosamente, la matrice siliconica adottata per l'elettrodo appena descritto
10 permette di ottenere valori accurati di potassio in un range di concentrazione ampio e compreso fra 1 mM e 150 mM. L'accuratezza e la riproducibilità di lettura di questa membrana permettono di ottenere, attraverso algoritmi specifici di correzione, misure corrette della concentrazione ammonio (NH_4^+) nelle urine tal quali.

Ad esempio, l'algoritmo di correzione è riconducibile ad un'equazione del tipo:

15 $NH_4^{corr} = (NH_4^{letto} +/- A * K^{letto} +/- B) / C$; dove A, B e C sono costanti derivanti dal confronto con metodi di riferimento per lo ione NH_4^+ (i.e. analisi colorimetrica su Cobas Integra[®] 400 – Roche, analisi basate sulla cromatografia ionica).

I grafici in Fig. 3 e in Fig. 4 mostrano rispettivamente due misurazioni dello ione NH_4^+ (a concentrazione fissa), dove in ascissa sono presenti i valori (in mM) della
20 quantità dello ione K^+ , mentre in ordinata sono presenti i valori (in mM) dello ione NH_4^+ . Nei grafici sono riportati, in grigio e con punti a quadratino, i valori dello ione NH_4^+ , non corretti secondo la lettura dello ione K^+ , (si osserva una deviazione di concentrazione dello ione NH_4^+ in crescita con l'aumentare della concentrazione dello ione K^+), mentre, in nero e con punti circolari, sono illustrati i valori dello ione
25 NH_4^+ corretti per la lettura dello ione K^+ (si osserva la scomparsa della deviazione

di concentrazione dello ione NH_4^+ con l'aumentare della concentrazione dello ione K^+). È possibile verificare, negli stessi grafici, la precisione delle misurazione corretta.

Infatti, vantaggiosamente, grazie alla contemporanea presenza di un elettrodo ionoselettivo per ioni ammonio e dell'innovativo elettrodo ionoselettivo per ioni potassio nel dispositivo secondo la presente invenzione, una corretta misura dello ione K^+ quando si analizza un campione di urina non trattata permette una accurata correzione attraverso l'algoritmo di correzione sopra identificato.

Il metodo 10 secondo la presente invenzione, grazie al casting o produzione della membrana K^+ a matrice siliconica su un supporto rigido che realizza la tenuta in assenza di incollaggio: eliminare inquinamenti della membrana selettiva con elementi estranei e la modifica della concentrazione dei componenti selettivi all'interno della stessa con conseguente estensione della vita utile dell'elettrodo.

Vantaggiosamente ancora, l'elettrodo ionoselettivo 31 per ioni potassio K^+ , dopo almeno 24 ore di conditioning in una soluzione 100 mM di KCl mostra una pendenza di 56mV/dec a 37°C ed una eccellente stabilità in presenza di concentrazioni di sodio comprese tra 1 e 250 mM, cationi ammonio compresi tra 1 e 150 mM e ioni cloro compresi tra 10 e 400 mM a pH compresi tra 3,5 e 8,5 e con uno scostamento in tensione di 0,1 mV ogni 30 minuti.

Inoltre, l'accuratezza dell'elettrodo ionoselettivo K^+ per ioni K^+ si è verificato nel range di concentrazione 1 mM e 150 mM su urine non trattate, in presenza di concentrazioni di ioni sodio comprese tra 1 e 250 mM, di ioni ammonio NH_4^+ comprese tra 1 e 150 mM, di ioni cloruro Cl^- comprese tra 10 e 400 mM e di pH compresi fra 3,5 e 8,5

Un ulteriore vantaggio è dato dal fatto che l'elemento sensibile 313 depositato e non



incollato su supporto rigido 3133 elimina trasferimenti inquinanti ed estranei alla composizione dell'elemento sensibile 313.

Tutto quanto ha determinato un aumento della vita utile dell'elettrodo ionoselettivo K^+ 31 preparato con metodo 10 rispetto a quelli normalmente formulati con sostanze
5 contenenti polimeri, plasticizzanti, ionofori ed additivi e normalmente impiegati sugli strumenti di analisi per sangue ed urina diluita.

Ancora, considerando ora i materiali, vantaggiosamente secondo la presente invenzione il PVC non entra nella composizione della membrana perché nella fase di preparazione viene utilizzato un prodotto RTV, e nella fase di formazione del
10 polimero (membrana ancora liquida) si utilizza come piano di reticolazione una sostanza neutra come il PTFE.

L'invenzione è suscettibile di varianti rientranti nell'ambito del concetto inventivo definito dalle rivendicazioni.



RIVENDICAZIONI

1. Dispositivo di analisi (1) di urine atto ad analizzare un campione di urina non trattata ed a determinare il valore di caratteristiche fisico-chimiche di detto campione di urina;

5 detto dispositivo di analisi (1) comprendendo un ingresso campionatore (2) atto ad essere messo in connessione di passaggio fluido con un paziente e a dosare una porzione di fluido da analizzare; e

una stazione di analisi (3) posta in connessione di passaggio fluido con detto ingresso campionatore (2) ed atta ad effettuare detta analisi di almeno parte di detta

10 porzione di fluido da analizzare;

in cui detta stazione di analisi (3) comprende una pluralità di elettrodi ionoselettivi (30);

e **caratterizzato dal fatto che** detta stazione di analisi (3) comprende almeno un elettrodo ionoselettivo K^+ (31) per ioni potassio (K^+) comprendente un corpo di
15 supporto (310), un primo elettrodo di riferimento interno (311), una soluzione di riferimento (312) ed un elemento selettivo (313);

in cui detto elemento selettivo (313) comprende una membrana (3130) ed un substrato (3133), in cui detta membrana (3130) comprendente almeno un polimero siliconico (3131) ed un polimero ionoforo (3132).

20 2. Dispositivo (1) secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto polimero siliconico (3131) è polidimetilsilossano.

3. Dispositivo (1) secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto polimero siliconico (3131) è polidimetilsilossano a vulcanizzazione a temperatura ambiente.

25 4. Dispositivo (1) secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui

detto ionoforo (3132) è valinomicina.

5. Dispositivo (1) secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta membrana (3130) comprende una percentuale in peso di detto polimero siliconico (3131) compresa tra il 97.5% ed il 98%.

5 **6.** Dispositivo (1) secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta membrana (3130) comprende una percentuale in peso di detto ionoforo (3132) compresa tra il 2% ed il 2,5%.

7. Dispositivo (1) secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto substrato (3133) è un supporto strutturale in PVC.

10 **8.** Dispositivo (1) secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta membrana comprende, al proprio interno, un supporto strutturale (3134).

9. Dispositivo (1) secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta membrana (3130) ha uno spessore compreso tra 250 e 300 micrometri.

10. Metodo (10) di fabbricazione di un detto elemento selettivo (313) parte di
15 un elettrodo ionoselettivo K^+ (31) per ioni potassio (K^+) secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto metodo (10) comprende le fasi di:

- preparare di un composto comprendente almeno un polimero siliconico (3131), uno ionoforo (3132) ed un solvente volatile,
- versare detto composto su di un supporto,
- 20 - solidificare detto composto su detto supporto fino a formare una membrana (3130),
- punzonare detta membrana (3130) e depositare detta membrana su un substrato (3133) per formare detto elemento selettivo (313).

11. Metodo (1) secondo la rivendicazione 12, in cui detto supporto è in PTFE.

12. Metodo (1) secondo la rivendicazione 12 o 13, in cui in detta membrana
25 (3130) è inserita, in fase di solidificazione, un supporto strutturale (3134).

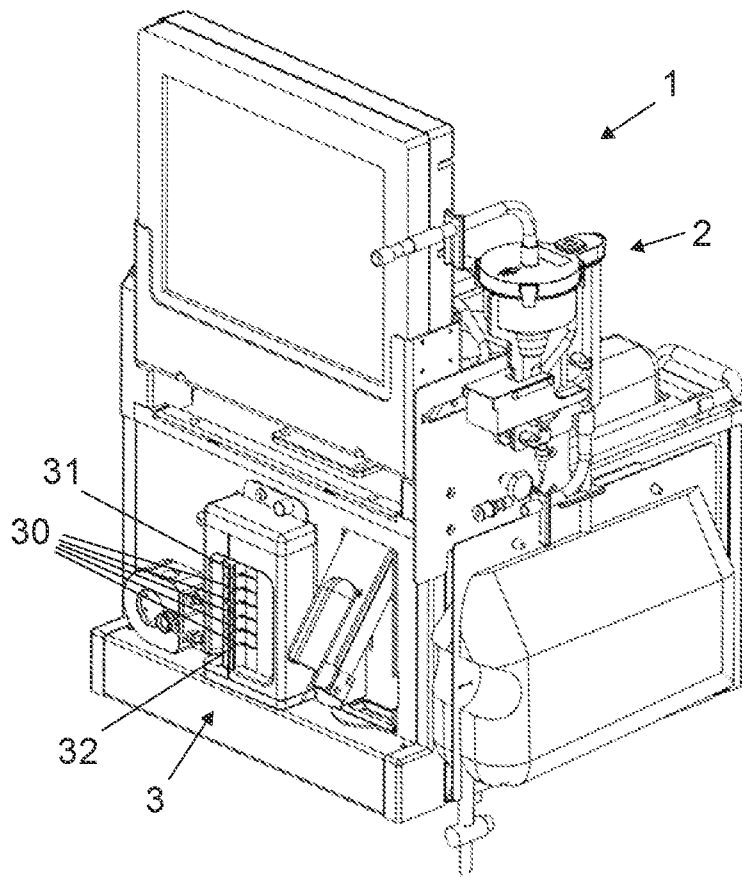


Fig. 1

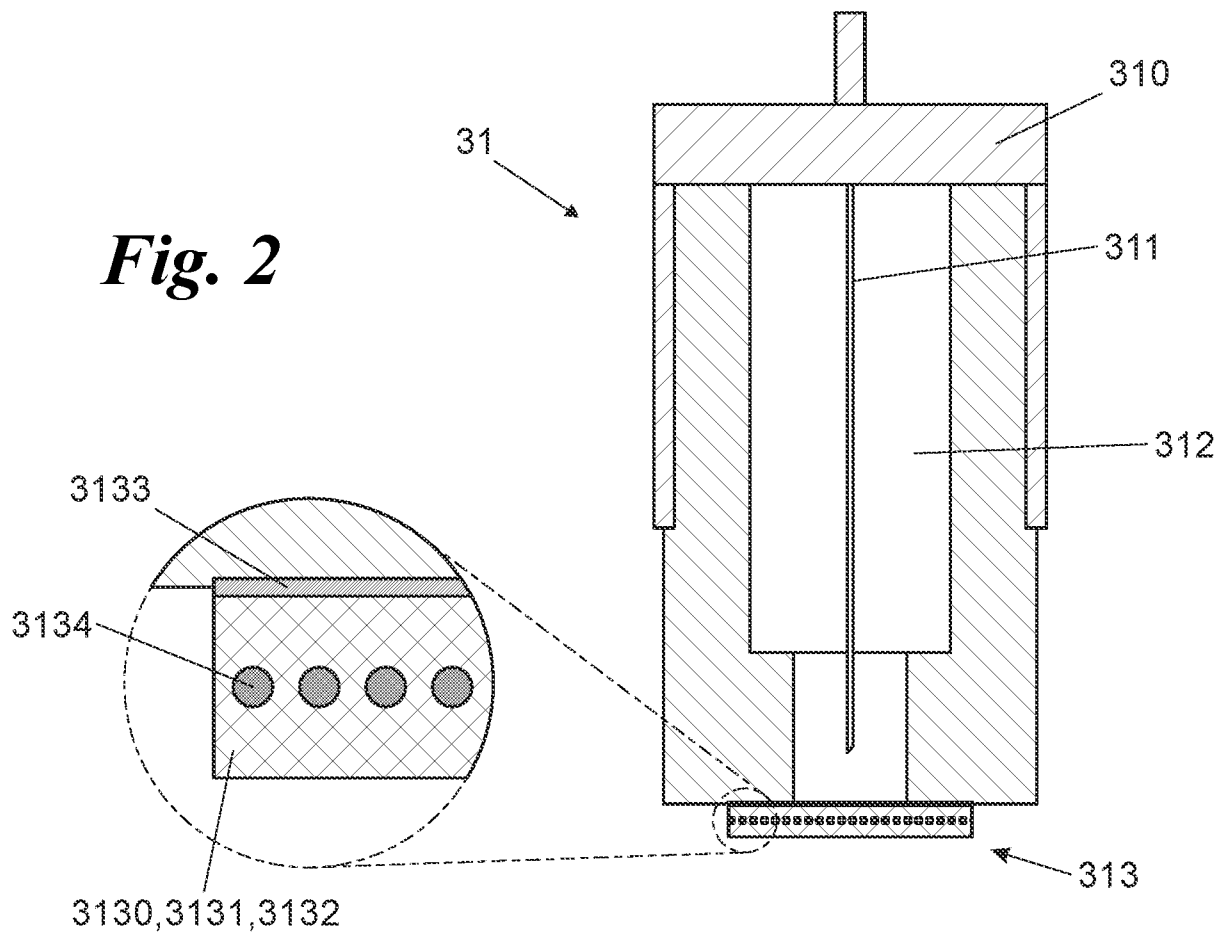
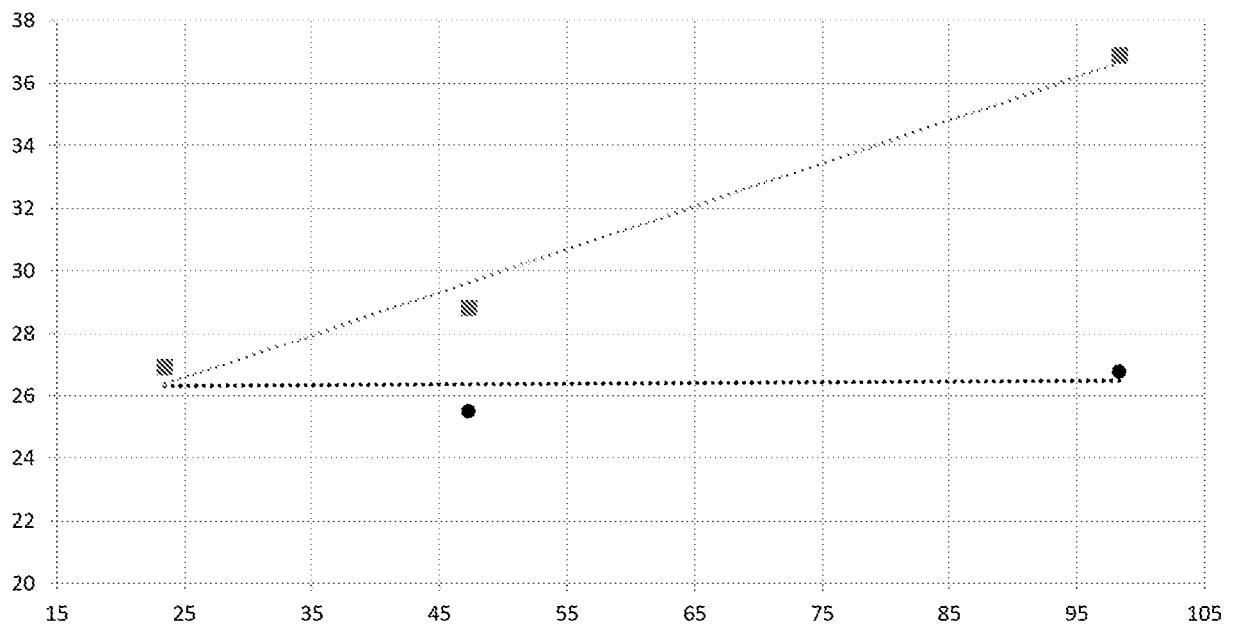


Fig. 2

*Fig. 3**Fig. 4*