

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 946**

51 Int. Cl.:

B81C 3/00 (2006.01)

C09D 181/02 (2006.01)

C08G 75/04 (2006.01)

C08G 77/392 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2011 E 11766978 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 2622002**

54 Título: **Procedimiento para la fabricación de artículos de polímeros de tiol-eno**

30 Prioridad:

01.10.2010 SE 1000972

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

27.05.2016

73 Titular/es:

**MERCENE LABS AB (100.0%)
c/o Carlborg, Liljeholmstorget 86
117 61 Stockholm, SE**

72 Inventor/es:

**CARLBORG, CARL FREDRIK;
HARALDSON, TOMMY;
ÖBERG, KIM y
MALKOCH, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 571 946 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 la fabricación de artículos de polímeros de tiol-eno

Campo técnico

5 La presente invención se refiere en general a la fabricación de artículos realizados en polímeros de tiol-eno en relación no estequiométrica (OSTE). También se refiere a artículos elaborados por el procedimiento.

Antecedentes

10 En la técnica anterior que se refiere al ensamblaje y unión de polímeros multiestratificados o artículos híbridos que consisten en polímeros y materiales inorgánicos, existe un problema con la unión de capas individuales a una baja temperatura y en condiciones exentas de disolvente. Los problemas de unión de tales artículos se agravan al incorporar patrones en una o más de las capas puesto que los líquidos, tales como los pegamentos, tienden a introducirse por las cavidades, alterando las geometrías deseadas.

15 En la técnica anterior que se refiere a artículos poliméricos existe un problema con la unión a un sustrato biofuncionalizado: Muchos biosensores requieren que una capa de canal microfluídico se distribuya, separe o mezcle con la muestra antes de la detección y mejorar el transporte de masa de analito hacia la superficie del sensor. Los polímeros son los materiales usados más comúnmente para microfluídica debido a su bajo coste, facilidad de fabricación y superficies personalizables. Sin embargo, la unión de un sustrato plástico a una superficie biofuncionalizada sigue siendo un problema. Los tratamientos con calor, disolventes y plasma de oxígeno, que con frecuencia se usan para activar las superficies antes de la unión, destruyen la biofuncionalización. Además, dos sustratos rígidos no pueden formar un sello perfecto y reaccionan mutuamente si no son perfectamente lisos a nivel molecular. La sujeción de dispositivos microfluídicos realizada con materiales de caucho solo es posible para geometrías de canal sencillas debido a la deformación del material bajo presión, la cual puede conducir a fugas y comportamiento fluido alterado.

20 En dispositivos microfluídicos con canales cerrados existe el problema de funcionalizar los microcanales abiertos: La funcionalización de superficie de canales microfluídicos es esencial para controlar el flujo de líquido, para prevenir la unión no específica de analitos y para la unión de biomoléculas. Los polímeros usados en la actualidad deben ser activados primero antes de que puedan unirse moléculas funcionales. De forma típica, el tratamiento tradicional con plasma no aporta una cobertura de superficie homogénea y la densidad de modificaciones no puede controlarse. Además, los termoplásticos activados a través de separación de hidrógeno de compuestos activados por luz tales como benzofenona adolecen de una cobertura de superficie de baja densidad.

30 En lo que se refiere, por ejemplo, a sistemas microfluídicos cerrados, existe el problema de ensamblar los dispositivos microfluídicos: Los dispositivos microfluídicos consisten típicamente en varias capas poliméricas con micropatrón. La unión de estas capas puede ser complicada y requiere calentamiento, tratamiento con plasma, soldadura ultrasónica o tratamiento con disolventes.

35 En la técnica, se conoce bien desde hace tiempo el uso de relaciones no estequiométricas y una patente que describe polímeros de tiol-eno (documento US 3697396) reivindica mezclas significativamente no estequiométricas, en proporción 0,5/1 a 2/1 eno a tiol, y proporciona ejemplos de materiales fabricados mediante relaciones no estequiométricas significativas y describe el tiempo de curado y la dureza Shore de dichos materiales. Se reivindican artículos moldeados conformados únicos de tiol-eno, mientras que no se menciona el diseño de micropatrones y el ensamblaje de artículos a partir de secciones de tiol-eno fabricadas por separado.

40 Las formulaciones no estequiométricas se han descrito con anterioridad en la técnica. En un trabajo de Khire et al. (Adv. Mater. 2008, 20, 3308-3313), se fabricaron películas de tiol-eno no estequiométricas con micropatrón muy delgadas usando un troquel de PDMS con un diseño de micropatrón. El prepolímero contenía un pequeño exceso de tioles y los grupos tiol presentes en la superficie del polímero después de la polimerización se usaron para la posterior modificación superficial mediante un proceso de injerto. La relación no estequiométrica también se usó para controlar el grosor de la capa injertada donde, ajustando la proporción tiol a eno, los oligómeros de un tamaño medio predeterminado se polimerizaban en bruto y se unían a la superficie del polímero con exceso de tiol. Aunque las formulaciones no estequiométricas se conocen en la técnica y a veces se usan, no se ha llevado a cabo una investigación sistemática en las propiedades de formulaciones no estequiométricas. Por el contrario, con frecuencia se ha argumentado que las relaciones no estequiométricas dan lugar a muy malas propiedades mecánicas y se han evitado (Belfield et al. ACS symposium series 2003, pág. 65). Las razones de esto son dobles: en primer lugar la desviación de la estequiometría da lugar a una red polimérica no optimizada con menos del número máximo de reticulaciones y la inclusión de extremos de cadena libres; y en segundo lugar, existe un riesgo finito de que los monómeros queden sin reaccionar en la red, aumentando el riesgo de vertido al medio ambiente.

55 Se han descrito con anterioridad en la técnica formulaciones de prepolímeros ternarias. Carioscia et al. (J.A. Carioscia et al., Polymer 48, (2007) 1526-1532) describen la cinética de curado y la Tg de una formulación de prepolímero ternaria de un tiol, un alilo y un monómero epoxídico. En la mezcla también se añadió un iniciador radicalico y un iniciador aniónico. Aunque se consiguieron buenas propiedades mecánicas finales, no se intentó separar

temporalmente los eventos de curado dual para utilizar la reactividad inherente después de un curado inicial ni se sugirió tal estrategia.

Para la realización de micropatrones en polímeros, se han descrito en la técnica formulaciones comerciales, así como de laboratorio de tiol-eno usando tanto moldeo como fotolitografía directa. En (D. Bartolo, et al, Lab Chip, 2008, 8, 274) un procedimiento que utiliza NOA 81, un pegamento curable por UV basado en un tiol-eno disponible comercialmente, se demostró que daba como resultado dispositivos microfluídicos, con propiedades mecánicas adecuadas y de los materiales en bruto adecuadas. También mostró buena unión a un sustrato tras una nueva polimerización de una capa de polímero no curada inhibida con oxígeno situada sobre la parte inferior del dispositivo. Además, se reivindicó que la inhibición por oxígeno, debida a la alta permeabilidad al gas del molde de PDMS, fue efectiva para crear una capa de prepolímero sin reaccionar sobre las superficies del canal, que es útil para las posteriores modificaciones superficiales. En otro ejemplo, (J. Ashley et al. Lab Chip, 2011, 11, 2772-2778), se mostró una tecnología fotolitográfica curable por UV en forma libre que usa tiol-enos. De forma característica, la propensión por el curado indeseado en regiones de sombra mostrada por los tiol-enos, debida a la alta movilidad de radicales y baja propensión por la inhibición, estuvo impedida por una gran cantidad de inhibidor añadido a la mezcla.

Aunque las formulaciones no estequiométricas se han usado en al menos un caso para la modificación superficial de materiales con micropatrón, no se ha descrito tecnología que describa estructuras poliméricas estables libres a partir de mezclas de monómeros no estequiométricas. Las tecnologías y materiales presentados antes, por tanto, son casi exclusivamente incompatibles lo cual evita combinaciones sencillas de procesos y materiales para obtener la fabricación en masa de artículos poliméricos con micropatrón. Aunque muchos de estos procedimientos pueden ser adecuados para el propósito particular que ellos pretendan, estos no son tan adecuados para la fabricación económica de artículos poliméricos con micropatrón con modificación superficial superior, fácil unión y fácil capacidad de diseño de micropatrones mediante moldeo y/o fotolitografía.

En este sentido, los materiales y su procedimiento de fabricación que permite la fabricación de dispositivos microfluídicos con conexiones en placa entre las necesidades de hoy en día y canales microfluídicos y pequeñas cámaras de reacción, propiedades superficiales duraderas que prevengan la adsorción del analito y un recinto robusto de canales de acuerdo con la presente invención se apartan sustancialmente de los conceptos y diseños convencionales de la técnica anterior, y al hacer esto, proporcionan dispositivos microfluídicos con usabilidad y economías de escala hasta ahora no realizables.

Compendio de la invención

Un objeto de la invención es evitar al menos algunas de las desventajas de la técnica anterior y proporcionar un procedimiento mejorado para fabricar artículos realizados a partir de polímeros de tiol-eno no estequiométricos.

En un primer aspecto se proporciona un procedimiento para la fabricación de un artículo, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de: a) hacer reaccionar un compuesto que comprende al menos dos grupos tiol y un compuesto que comprende al menos dos dobles enlaces carbono-carbono, con la condición de que la proporción (r_1) en la mezcla de reacción entre el número de grupos tiol y el número de dobles enlaces carbono-carbono cumple una de: $0,5 \leq r_1 \leq 0,9$ y $1,1 \leq r_1 \leq 2$, para obtener un primer artículo intermedio, donde dicho primer artículo intermedio comprende al menos un grupo sin reaccionar seleccionado de un grupo tiol sin reaccionar y un doble enlace carbono-carbono sin reaccionar, y b) poner en contacto dicho primer artículo intermedio con un segundo artículo, donde la superficie de dicho segundo artículo comprende al menos parcialmente al menos un resto químico seleccionado de un tiol, y una olefina con déficit de electrones para $0,5 \leq r_1 \leq 0,9$ y al menos un resto químico seleccionado de vinilo, norborneno, alilo, alqueno, alquino, epoxi, isocianato, grupos N-hidroxisuccinimida, bromoacetilo, yodoacetilo, piridildisulfuro, oro, platino y plata para $1,1 \leq r_1 \leq 2$ y hacer reaccionar al menos una parte de dichos grupos sin reaccionar en dicho primer artículo intermedio con grupos químicos en dicho segundo artículo para obtener uniones covalentes y formar un artículo final.

En un segundo aspecto, se proporciona un artículo fabricado haciendo reaccionar un compuesto que comprende al menos dos grupos tiol y un compuesto que comprende al menos dos dobles enlaces carbono-carbono, con la condición de que la proporción (r_1) en la mezcla de reacción entre el número de grupos tiol y el número de dobles enlaces carbono-carbono cumple una de: $0,5 \leq r_1 \leq 0,9$ y $1,1 \leq r_1 \leq 2$, para obtener un primer artículo intermedio, donde dicho primer artículo intermedio comprende al menos un grupo sin reaccionar seleccionado de un grupo tiol sin reaccionar y un doble enlace carbono-carbono sin reaccionar, y a continuación, poner en contacto dicho primer artículo intermedio con un segundo artículo, donde la superficie de dicho segundo artículo comprende al menos parcialmente al menos un resto químico seleccionado de un tiol, una olefina con déficit de electrones para $0,5 \leq r_1 \leq 0,9$ y al menos un resto químico seleccionado de vinilo, norborneno, alilo, alqueno, alquino, epoxi, isocianato, grupos N-hidroxisuccinimida, bromoacetilo, yodoacetilo, piridildisulfuro, oro, platino y plata para $1,1 \leq r_1 \leq 2$ y hacer reaccionar al menos una parte de dichos grupos sin reaccionar en dicho primer artículo intermedio con grupos químicos en dicho segundo artículo para obtener uniones covalentes y formar un artículo final.

Otros aspectos y modos de realización se definen en las reivindicaciones adjuntas, que se incorporan de forma específica en la presente memoria por referencia.

Una capa microfluídica fabricada del polímero OSTE ofrece ventajas únicas para la unión a superficies biofuncionalizadas comparada con la técnica anterior.

5 A) Los grupos reactivos presentes en la superficie (por ejemplo, tioles, epoxi o eno) de los polímeros OSTE después del proceso de curado pueden reaccionar directamente con muchas moléculas bioenzimáticas habituales y sus residuos, incluyendo aunque sin quedar limitados a, isocianatos, epoxi, aminas, alcoholes, grupos N-hidroxi succinimida, maleimidados, haloacetilo (Bromo- o yodo-) y piridildisulfuro para formar uniones covalentes, evitando de este modo la etapa de activación superficial.

10 B) Las propiedades mecánicas del OSTE pueden ajustarse con la temperatura en un intervalo estrecho. Por ejemplo, dependiendo de la proporción estequiométrica, el polímero OSTE puede ser muy rígido (> 1 GPa) a 25°C pero suficientemente reblandecido (< 10 MPa) a 37°C (temperatura biocompatible) para que pueda conformarse perfectamente a la microirregularidades de sustratos rígidos y maximizar el rendimiento de formación de uniones. Por otro lado, cuando el polímero OSTE se ha enfriado hasta 25°C , este revierte a su estado rígido y se mejora la unión debido al interbloqueo mecánico con las irregularidades de la superficie.

15 Una capa microfluídica fabricada en los polímeros OSTE ofrece además ventajas características: A) Los grupos reactivos presentes en la superficie del polímero OSTE después del proceso de curado proporcionan una densidad controlable de los anclajes químicos para la modificación superficial covalente directa. Los grupos superficiales están distribuidos de forma homogénea en toda la superficie y la densidad puede controlarse por medio de la cantidad no estequiométrica. B) La modificación superficial a través de los anclajes tiol y alilo puede controlarse fácilmente por iniciación UV y puede usarse una máscara de estampado para modificaciones superficiales de patrón de forma precisa en localizaciones deseadas.

20 Otra ventaja más es que los polímeros OSTE pueden unirse de forma directa y covalente en "seco" entre sí sin usar plasma, disolventes o pegamentos líquidos. Los grupos sin reaccionar sobre la superficie de los polímeros OSTE pueden reaccionar covalentemente con otras capas de polímeros OSTE. Por ejemplo, una capa de OSTE con un exceso de grupos tiol puede reaccionar para formar uniones covalentes con una capa OSTE con exceso de grupos eno mediante un curado UV adicional. Como las propiedades mecánicas de los polímeros OSTE pueden ajustarse mediante la temperatura, estos pueden reblandecerse para que se adapten perfectamente entre sí cuando se calientan permitiendo de este modo un perfecto comportamiento de unión.

Breve descripción de los dibujos

La invención se describe ahora, a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

30 Fig. 1 a) ilustra esquemáticamente un ejemplo de procedimiento de fabricación de artículos poliméricos. Un prepolímero líquido (2) que consiste en monómeros que se aplica a un sustrato de, por ejemplo, silicio, cobre, aluminio, polímero que puede contener características en forma de patrón para replicar en el polímero y puede estar revestido con un revestimiento desprendible hidrófobo. Puede aplicarse una placa superior (3) para aplanar la superficie del prepolímero. El prepolímero (2) se polimeriza seguidamente bien, como en la Fig. 1 b) usando radiación actínica de una fuente externa (4) o, como en la Fig. 1 c) usando energía térmica (5). Finalmente, la Fig. 1 d) ilustra la retirada de la placa superior (3) y el sustrato inferior (2) del artículo (6) ahora polimerizado.

40 Fig. 2 a) ilustra esquemáticamente el procedimiento de unión en el que dos artículos poliméricos (6) y (7) de los cuales uno o dos pueden tener un patrón para crear compartimentos o canales encerrados. Los artículos (6) y (7) tienen grupos tiol y/o alilo y/o epoxi expuestos en sus superficies. Si los artículos son rígidos y las superficies no son perfectamente lisas, la interfase puede asemejarse a la vista en aumento en la Fig. 2 c) de la interfase mostrada en la Fig. 2 b) con una rugosidad a nano- o microescala que crea huecos no deseados en la interfase que disminuyen el área de contacto y dan lugar a un menor rendimiento de unión. Los artículos estratificados pueden calentarse para reblandecer al menos uno de ellos y hacer que los artículos se adapten perfectamente a las irregularidades nano- y microscópicas de las superficies como se ilustra en la Fig. 2 d), en la que los huecos ya no están y los artículos poliméricos (6) y (7) están en contacto completo. Durante el calentamiento los grupos de superficie pueden reaccionar entre sí para formar una unión covalente. Una etapa de radiación actínica adicional puede requerirse para que los grupos de superficie reaccionen covalentemente entre sí.

50 Fig. 3 a-e) ilustra esquemáticamente el procedimiento de unión en el que un artículo polimérico que puede tener un patrón (6) y está expuesto a grupos tiol y/o alilo y/o epoxi está unido a un sustrato (10) por ejemplo una superficie de micromatriz, superficie de un sensor o cualquier metal, polímero, silicio o vidrio. El sustrato (10) puede tener un revestimiento superficial. Si el artículo polimérico (6) y el sustrato (10) son rígidos y las superficies no son perfectamente lisas la interfase puede asemejarse a la vista en aumento de la interfase mostrada en la Fig. 3 b) con una rugosidad a nano- o microescala que crea huecos no deseados en la interfase (8) que disminuyen el área de contacto y dan lugar a un menor rendimiento de unión. En la Fig. 3 c) el artículo estratificado (6) y el sustrato (10) pueden calentarse (9) para reblandecer el artículo polimérico y hacer que los artículos se adapten perfectamente a las irregularidades nano- y microscópicas de las superficies como se ilustra en la Fig. 3 d), en la que los huecos (8) ya no están y los artículos poliméricos (6) y (7) están en contacto completo. Durante el calentamiento los grupos de superficie pueden reaccionar entre sí para formar uniones covalentes. Una etapa de radiación actínica adicional puede

requerirse para que los grupos de superficie reaccionen covalentemente entre sí como se ilustra en la Fig. 3 e).

En la Fig. 4 se ilustra esquemáticamente el proceso de generación de un patrón en la superficie. Un líquido que contiene moléculas funcionalizadas (11) que puede reaccionar con los grupos superficiales del artículo se aplica sobre el artículo polimérico (6). Se coloca radiación actínica filtrada a través de una máscara de estampado (12) entre la fuente (4) de radiación actínica. Las reacciones de superficie entre las moléculas o monómeros en solución pueden producirse solo en las áreas expuestas a la radiación.

Descripción detallada

Antes de dar a conocer y describir la invención con detalle, se sobreentiende que la presente invención no está limitada a compuestos, configuraciones, etapas de procedimiento, sustratos y materiales particulares descritos en la presente invención puesto que tales compuestos, configuraciones, etapas de procedimiento, sustratos y materiales pueden variar en cierto modo. También se sobreentiende que la terminología empleada en la presente memoria se usa con el único fin de describir modos de realización particulares y no pretende ser limitante puesto que el ámbito de la presente invención está limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

Se apreciará que, tal como se usa en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular “un”, “uno” y “el” incluyen los plurales a no ser que el contexto claramente dicte lo contrario.

Si no se define nada más, cualquier término y terminología científica usada en la presente memoria pretende tener los significados habitualmente entendidos por los expertos en la técnica a la que pertenece la invención.

El término “aproximadamente” tal como se usa en relación con un valor numérico a lo largo de la descripción y las reivindicaciones denota un intervalo de exactitud, familiar y aceptable para un experto en la técnica. Dicho intervalo es de $\pm 10\%$.

En un primer aspecto se proporciona un procedimiento para la fabricación de un artículo, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de: a) hacer reaccionar un compuesto que comprende al menos dos grupos tiol y un compuesto que comprende al menos dos dobles enlaces carbono-carbono, con la condición de que la proporción (r_1) en la mezcla de reacción entre el número de grupos tiol y el número de dobles enlaces carbono-carbono cumple una de: $0,5 \leq r_1 \leq 0,9$ y $1,1 \leq r_1 \leq 2$, para obtener un primer artículo intermedio, donde dicho primer artículo intermedio comprende al menos un grupo sin reaccionar seleccionado de un grupo tiol sin reaccionar y un doble enlace carbono-carbono sin reaccionar, y b) poner en contacto dicho primer artículo intermedio con un segundo artículo, donde la superficie de dicho segundo artículo comprende al menos parcialmente al menos un resto químico seleccionado de un tiol, y una olefina con déficit de electrones para $0,5 \leq r_1 \leq 0,9$ y al menos un resto químico seleccionado de grupos vinilo, norborneno, aliilo, alqueno, alquino, epoxi, isocianato, grupos N-hidroxi succinimida, bromoacetilo, yodoacetilo, piridildisulfuro, oro, platino y plata para $1,1 \leq r_1 \leq 2$ y hacer reaccionar al menos parte de dichos grupos sin reaccionar en dicho primer artículo intermedio con grupos químicos en dicho segundo artículo para obtener uniones covalentes y formar un artículo final.

En un modo de realización, el segundo artículo se fabrica haciendo reaccionar un compuesto que comprende al menos dos grupos tiol y un compuesto que comprende al menos dos dobles enlaces carbono-carbono, con la condición de que la proporción (r_2) en la mezcla de reacción entre el número de grupos tiol y el número de dobles enlaces carbono-carbono cumple una de: para $0,5 \leq r_1 \leq 0,9$ r_2 cumple: $1,1 \leq r_2 \leq 2$ y para $1,1 \leq r_1 \leq 2$ r_2 cumple: $0,5 \leq r_2 \leq 0,9$, para obtener dicho segundo artículo que comprende al menos un grupo sin reaccionar seleccionado de un grupo tiol sin reaccionar y un doble enlace carbono-carbono sin reaccionar.

En un modo de realización alternativo r_1 cumple $0,5 \leq r_1 \leq 0,7$ y $1,4 \leq r_1 \leq 2$.

Aun en otro modo de realización alternativo r_1 cumple $0,4 \leq r_1 \leq 0,5$ y $2 \leq r_1 \leq 2,5$.

En un modo de realización, dicha olefina con déficit de electrones en la etapa b) es al menos una seleccionada de acrilato, metacrilato, maleato, fumarato y maleimida.

En un modo de realización, el grosor de dicho primer artículo intermedio varía de 100 μm a 30 mm.

En un modo de realización alternativo, el grosor de dicho primer artículo intermedio varía de 20 a 100 mm.

Aun en otro modo de realización alternativo, el grosor de dicho primer artículo intermedio varía de 0,05 micrómetros a 100 micrómetros. En un modo de realización, se hacen reaccionar con otros grupos reactivos al menos un grupo sin reaccionar seleccionado de un grupo tiol sin reaccionar y un doble enlace carbono-carbono sin reaccionar de dicho artículo final, para modificar las propiedades de dicho artículo final. En un modo de realización, la reacción se lleva a cabo en un patrón característico. En un modo de realización, la reacción se lleva a cabo en un canal cerrado en un sistema microfluídico. Esto ofrece ventajas únicas al proporcionar la posibilidad de modificaciones de una superficie en el interior de un sistema microfluídico después de su fabricación.

En un modo de realización el compuesto que comprende al menos un grupo tiol está seleccionado del grupo que

5 consiste en tetraquis (2-mercaptoacetato) de pentaeritritol, tetramercaptopropionato de pentaeritritol (PETMP); 2,4,6-trioxo-1,3,5-triazina-trii (trietil-tris(3-mercapto propionato); 1,6-hexanoditol; 2,5-dimercaptometil-1,4-ditiano, tetramercaptoacetato de pentaeritritol, trimercaptoacetato de trimetilolpropano, 2,3-dimercapto-1-propanol, 2,3-(dimercaptoetil)io-1-mercapto-1-propano, 1,2,3-trimercapto-1-propano, toluenoditol, xililenoditol, 1,8-octaneditol y 10 tris(3-mercapto-1-propano) de trimetilolpropano, y dimercapto-1-propano, y tetramercaptoacetato de pentaeritritol (PETMP). En un modo de realización el compuesto que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono está seleccionado del grupo que consiste en trietil-1,3,5-triazina-2,4,6(1H,3H,5H)-triona; divinil éter de trietilenglicol (TEGDVE); dialil éter de trimetilolpropano; 1,6-heptadiino; 1,7-octadiino; bis-2,2-[4-(2-[norborn-2-eno-5-carboxilato]etoxi)fenil]propano (BPAEDN); di-(endo,exo-norborn-2-eno-5-carboxilato) de 1,6-hexanodiol (HDDN); tri-(norborn-2-eno-5-carboxilato) de trimetilolpropano (TMPTN); tri-(norborn-2-eno-5-carboxilato) de pentaeritritol (PTN3); tetra-(norborn-2-eno-5-carboxilato) de pentaeritritol (PTN4); di-(endo,exo-norborn-2-eno-5-carboxilato) de triciclohexano dimetanol (TCDMDN); y tetra-(norborn-2-eno-5-carboxilato) de di(trimetilolpropano) (DTMPTN). En un aspecto específico, el monómero eno es trietil-1,3,5-triazina-2,4,6-triona (TATATO). En otro aspecto específico, el monómero eno es 15 tri-(norborn-2-eno-5-carboxilato) de trimetilolpropano (TMPTN).

En un modo de realización al menos uno de dicho primer artículo intermedio y dicho segundo artículo intermedio comprenden al menos un epóxido. En un modo de realización el epóxido está seleccionado del grupo que consiste en tris(2,3-epoxipropil) isocianurato, triglicil éter de trimetilolpropano, triglicil éter de tris(4-hidroxifenil)metano, diglicil éter de poli(etilenglicol), diglicil éter de bisfenol A 1,2,5,6-diepoxiciclooctano, 1,2,7,8-diepoxioctano, 20 1,2-epoxi-5-hexeno, diglicil éter de 1,4-ciclohexanodimetanol, 3,4-epoxiciclohexanocarboxilato de 3,4-epoxiciclohexilmetilo, 4,4'-metileno-bis(N,N-diglicidil-anilina), bis[4-(glicidilo)fenil]metano, bis[4-(glicidilo)fenil]metano, 1,2-ciclohexanodicarboxilato de diglicidilo, N,N-diglicidil-4-glicidiloxianilina, diglicil éter de neopentil glicol, diglicil éter de resorcinol, triglicil éter de tris(4-hidroxifenil)metano. Después de un primer curado, esto ofrece una transformación desde muy rígido (> 1 GPa) a muy blando (< 10 MPa) en un intervalo de temperaturas muy estrecho (20-30 °C). Los polímeros OSTE exponen una alta densidad de grupos de superficie tiol y epoxi, distribuidos de forma homogénea en toda la superficie. La densidad de grupos de superficie puede controlarse mediante la cantidad no estequiométrica. Estos grupos de superficie pueden usarse para la formación de uniones covalentes con otras superficies o moléculas libres. Después de un segundo proceso de curado, el material no tiene monómeros lixiviables y comparado con el OSTE sin epoxi, pueden conseguirse mayores temperaturas de transición vítrea y módulos E. Si el OSTE comprende poliéteres, la primera etapa de curado crea un polímero blando que puede sellarse al sustrato. Un segundo proceso de curado posterior endurece el polímero y aumenta la Tg puesto que este consume todo o parte del tiol y los poliéteres que quedaban. Los grupos poliéter expuestos sobre la superficie también tienen un efecto de "pegado epoxi" hacia la mayor parte de los materiales, por ejemplo, metales y plásticos.

Si el OSTE contiene grupos epoxi, la primera etapa de curado crea un polímero blando que puede alinearse y estratificarse con las otras capas. Un segundo proceso de curado posterior después de estratificar las capas endurece el polímero y consume todo o parte del exceso restante de grupos tiol y todo o parte de los grupos poliéter dependiendo de las relaciones estequiométricas. Los grupos poliéter reaccionan para formar uniones covalentes sobre las interfases para formar un artículo "monolítico".

En un modo de realización en el que dicho artículo intermedio o dicho segundo artículo comprende epóxido, dicho epóxido reacciona con al menos un grupo seleccionado de hidroxilo-, amina, tiol, anhídrido, cianoacrilato, epoxi, y compuestos que contienen óxido metálico.

En un modo de realización la reacción en la etapa a) se inicia con un iniciador. En un modo de realización la reacción en la etapa b) se inicia con un iniciador.

En un modo de realización la reacción en la etapa a) se inicia por al menos una seleccionada de radiación actínica, temperatura elevada y temperatura ambiente, y donde dicha reacción en la etapa b) se inicia por al menos una seleccionada de radiación actínica, temperatura elevada y temperatura ambiente.

En un modo de realización las reacciones en la etapa a) y en la etapa b) se inician por radiación actínica, esta se lleva a cabo adecuadamente usando un iniciador fotoactivo.

En un modo de realización alternativo la reacción en la etapa a) se inicia por radiación actínica y donde dicha reacción en la etapa b) se inicia o acelera por temperatura elevada.

Ejemplos de iniciadores que producen radicales incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, Rose Bengal (Aldrich), Darocur 2959 (2-hidroxil-1-[4-(hidroxietoxi)fenil]-2-metil-1-propanona, D2959, Ciba-Geigy), Irgacure 651 (2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona, 1651, DMPA, Ciba-Geigy), Irgacure 184 (1-hidrociclohexil fenil cetona, 1184, Ciba-Geigy), Irgacure 907 (2-metil-1-[4-(metiltio)fenil]-2-(4-morfolinil)-1-propanona, 1907, Ciba-Geigy), Canfoquinona (CQ, Aldrich), isopropil tióxantona (quantacure ITX, Great Lakes Fine Chemicals LTD., Cheshire, Inglaterra), Kip 100 y 150 de Fratelli-Lamberti, Darocur 1173 2-Hidroxil-2-metil-1-fenil-propan-1-ona (Ciba Specialty Chemicals), y óxidos de fosfina tales como Irgacure óxido de bis(2,4,6-trimetilbenzoi)-fenilfosfina 819 (Ciba). Típicamente se usa CQ en combinación con una amina tal como 4-N,N-dimetilaminobenzoato de etilo (4EDMAB, Aldrich) o trietanolamina (TEA, Aldrich) para iniciar la polimerización, para la etapa aniónica se prefiere un DBN fotolátente de BASF. Típicamente se

usa DBN fotolátente en combinación con benzofenona o ITX.

Iniciadores para el curado iniciado o acelerado térmicamente incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, DBN, DMP-30 y aminas terciarias. En un modo de realización el tratamiento a temperatura elevada fue 70 °C durante dos horas. En un modo de realización la radiación se usa durante 3-100 segundos. En un modo de realización el efecto es 6 mW/cm². En un modo de realización la longitud de onda es 365 nm.

En un modo de realización el artículo final es un dispositivo microfluídico que comprende al menos un canal cerrado.

En un modo de realización el segundo artículo es un componente eléctrico. El primer artículo intermedio se usa entonces para empaquetar el componente eléctrico.

En un modo de realización la Tg de dicho artículo intermedio es menor que la Tg para dicho segundo artículo. Ejemplos de diferencias de Tg incluyen aunque no quedan limitados a 5, 7, 10, 12, 15, 20, y 30 °C. Después de la primera reacción en la etapa a) una parte de los grupos reactivos han reaccionado dando una determinada Tg, y después de la otra reacción en la etapa b) han reaccionado más grupos dando una mayor Tg del material polimérico final en el segundo artículo. Esto ofrece, por ejemplo, la ventaja de que el artículo intermedio en la etapa a) es blando y se adapta al otro artículo de modo que se consigue una mejor unión.

En un segundo aspecto se proporciona un artículo fabricado haciendo reaccionar un compuesto que comprende al menos dos grupos tiol y un compuesto que comprende al menos dos dobles enlaces carbono-carbono, con la condición de que la proporción (r1) en la mezcla de reacción entre el número de grupos tiol y el número de dobles enlaces carbono-carbono cumple una de: $0,5 \leq r1 \leq 0,9$ y $1,1 \leq r1 \leq 2$, para obtener un primer artículo intermedio, donde dicho primer artículo intermedio comprende al menos un grupo sin reaccionar seleccionado de un grupo tiol sin reaccionar y un doble enlace carbono-carbono sin reaccionar, y a continuación, poner en contacto dicho primer artículo intermedio con un segundo artículo, donde la superficie de dicho segundo artículo comprende al menos parcialmente al menos un resto químico seleccionado de un tiol, una olefina con déficit de electrones para $0,5 \leq r1 \leq 0,9$ y al menos un resto químico seleccionado de vinilo, norborneno, alilo, alqueno, alquino, epoxi, isocianato, grupos N-hidroxi succinimida, bromoacetilo, yodoacetilo, piridildisulfuro, oro, platino y plata para $1,1 \leq r1 \leq 2$ y hacer reaccionar al menos parte de dichos grupos sin reaccionar en dicho primer artículo intermedio con grupos químicos en dicho segundo artículo para obtener uniones covalentes y formar un artículo final.

En un modo de realización dicha olefina con déficit de electrones en la etapa b) es al menos una seleccionada de acrilato, metacrilato, maleato, fumarato y maleimida.

El artículo descrito antes puede fabricarse según cualquiera de los procedimientos o modos de realización expuestos antes.

Las propiedades mecánicas a temperatura ambiente de los OSTE se personalizan ajustando sencillamente las relaciones estequiométricas de los monómeros (y/o la funcionalidad del monómero). Los polímeros OSTE exponen una alta densidad de grupos de superficie de tiol o eno epoxi, distribuidos de forma homogénea en toda la superficie. La densidad de grupos de superficie se controla mediante la cantidad no estequiométrica. Estos grupos de superficie pueden usarse para la formación de uniones covalentes con otras superficies o moléculas libres.

La invención proporciona medios para la fabricación de dispositivos poliméricos microfluídicos contruidos a partir de dos o más capas con micropatrón o sin patrón fabricadas por separado que se unen covalentemente entre sí en un procedimiento que sigue después de la fabricación de las capas fabricadas por separado. El proceso de unión covalente de las dos o más capas con micropatrón fabricadas por separado se proporciona por reactividad retenida sobre las superficies y/o en las capas sin trabajar. Además, las químicas de superficie son reactivas entre sí de modo que la química reactiva retenida en una primera capa es reactiva con una química reactiva retenida en la segunda capa. De este modo, se consigue la unión covalente cuando las superficies se ponen en contacto entre sí.

Los monómeros son monómeros de tiol difuncionales o multifuncionales o mezclas de monómeros con una funcionalidad media ≤ 2 como el un componente y al menos un -eno difuncional (por ejemplo, vinil éter, norborneno y alil éter) o mezclas de monómeros -eno con una funcionalidad media ≤ 2 como el otro componente. Mediante una formulación no estequiométrica, es decir, bien el componente tiol o el eno están en exceso, están presentes grupos reactivos en exceso en toda la red polimérica tras completarse el procedimiento de polimerización.

En un modo de realización, la invención proporciona composiciones de precursores poliméricos líquidos de tiol-eno en las que se fabrica una primera capa, bien por micromoldeado o micromecanizado por radiación actínica, a partir de una composición de tiol-eno con un exceso estequiométrico significativo, bien de tiol o de eno, y una segunda capa que se fabrica, bien por micromoldeado o micromecanizado por radiación actínica, a partir de una composición de tiol-eno con un exceso estequiométrico significativo de tiol o eno complementario con la primera capa, es decir, si en la primera capa se usa un exceso de tiol entonces para la segunda capa se usa un exceso de eno.

Formulaciones ternarias, es decir, formulaciones que contienen tres grupos reactivos, son útiles en la invención siempre que después de la fabricación de la capa de polímero con micropatrón esté presente un exceso estequiométrico de al menos uno de los componentes.

En un modo de realización la composición comprende tiol-eno-epoxi (oxirano).

5 En otro modo de realización la invención proporciona composiciones de los precursores poliméricos líquidos tiol-eno donde se fabrica una primera capa, bien por micromoldeado o micromecanizado por radiación actínica, a partir de una composición de tiol-eno-epoxi con un exceso estequiométrico significativo, bien de tiol o de eno y/o epoxi, y una segunda capa que se fabrica, bien por micromoldeado o micromecanizado por radiación actínica, a partir de una composición de tiol-eno con un exceso estequiométrico significativo de tiol o eno y/o epoxi complementario con la primera capa, es decir, si en la primera capa se usa un exceso de tiol entonces para la segunda capa se usa un exceso de eno, mientras que el epoxi puede estar en exceso en ambas formulaciones.

10 En otro modo de realización, se consigue polimerización de epoxi por contacto con una superficie que contiene grupos funcionales capaces de iniciar la polimerización iónica, catiónica o aniónica de grupos epoxi sobre la superficie, así como, propagación en grueso del material polimérico.

Otras características y usos de la invención y sus ventajas asociadas serán evidentes para un experto en la técnica tras la lectura de la descripción y los ejemplos.

15 Se sobreentiende que la presente invención no queda limitada a los modos de realización particulares mostrados aquí. Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos y no pretenden limitar el ámbito de la invención puesto que el ámbito de la presente invención está limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

Ejemplos

Ejemplo 1:

Propiedades mecánicas de los sistemas de tiol-eno no estequiométricos (OSTE)

20 Los sistemas tiol-eno se polimerizan mediante una reacción en varias etapas que permite un elevado control de las propiedades finales del polímero final. Las formulaciones de tiol-eno no estequiométricas proporcionan la capacidad de personalizar polímeros con un módulo E y temperatura de transición vítrea específicos cambiando la proporción no estequiométrica de la funcionalidad del monómero.

25 En la Tabla 1, se muestra el módulo E (a 25 °C y 50 °C) y la temperatura de transición vítrea de un sistema de tiol-eno no estequiométrico que consiste en monómeros tetraquis[2-mercaptoacetato] de pentaeritritol PETMP y tri-1,3,5-triazin-2,4,6[1H,3H,5H]-triona TATATO con una cantidad variable de grupos tiol en exceso. Este sistema polimérico se denominará como "OSTE-Tiol" en el resto de los ejemplos. La relación no estequiométrica se define aquí como la proporción de grupos tiol a grupos alilo (tiol:alilo).

30 En la Tabla 2, se muestra el módulo E (a 25 °C y 50 °C) y la temperatura de transición vítrea de un sistema de tiol-eno no estequiométrico ejemplo que consiste en monómeros tris[2(3-mercaptopropioniloxi)etil]isocianurato y trialil-1,3,5-triazin-2,4,6[1H,3H,5H]-triona (TATATO) con un exceso de alilo de un 30 %. Este sistema polimérico se denominará como "OSTE-Alilo" en el resto del documento. La relación no estequiométrica se define aquí como la proporción de grupos tiol a grupos alilo (tiol:alilo).

35 En la Tabla 3, se muestra el módulo E (a 25 °C y 50 °C) y la temperatura de transición vítrea de un sistema de tiol-eno no estequiométrico ejemplo que consiste en monómeros tris[2(3-mercaptopropioniloxi)etil]isocianurato y 1,1,2,2-tetraquis(aliloxi)etano con una cantidad variable grupos alilo en exceso. Este sistema polimérico también se denominará como "OSTE-Alilo II" en el resto del documento. La relación no estequiométrica se define aquí como la proporción de grupos tiol a grupos alilo (tiol:alilo).

40 En la Tabla 4, se muestran el módulo E y la temperatura de transición vítrea de un sistema PDMS tiol-eno no estequiométrico ejemplo que consiste en los polidimetilsiloxanos funcionalizados con vinilo (AB109358, AB109359, AB109360, AB112958) y el copolímero de dimetilsiloxano (4-6 % de (Mercaptopropil)metilsiloxano) (AB113728) (todos de ABCR GmbH, Alemania) con una proporción no estequiométrica de un 30 % de grupos tiol. Este sistema polimérico se denominará como "OSTE-PDMS" en el resto del documento. La relación no estequiométrica se define aquí como la proporción de grupos tiol a grupos alilo (tiol:alilo).

45 Las proporciones de mezcla para un OSTE-Tiol-PDMS (1,2:1) fueron:

AB109358	AB109359	AB109360	AB112958	AB113728
800 mg	100 mg	300 mg	100 mg	462 mg

50 Para polimerizar películas de 1 mm de grosor se añadió 0,5 % de iniciador de fotoblanqueo (Lucirin TPO-L de BASF GmbH Alemania) a todas las formulaciones anteriores. Las formulaciones de prepolímero se desgasificaron todas en una cámara de vacío y se irradiaron con una lámpara UV de sobremesa convencional equipada con un filtro paso banda de 365 nm de longitud de onda durante 60 segundos (EFOS Lite, EFOS, Ontario, Canadá) a 4 mW/cm².

Se caracterizaron las propiedades mecánicas, tales como el módulo E y la temperatura de transición vítrea usando análisis mecánico y térmico dinámico (DMTA) (DMA Q800, PerkinElmer, Waltham, Estados Unidos de América).

Tabla 1: Formulaciones OSTE-Tiol ejemplo. El módulo E y la temperatura de transición vítrea de un sistema de tiol-eno ejemplo que consiste en tetratiol y trialilo mezclado con exceso de grupos tiol.

Proporción de mezcla no estequiométrica (grupos tiol:grupos alilo)	Nombre	Módulo E (@ 25 °C)	Módulo E (@ 50 °C)	Temperatura de transición vítrea (°C)
1:1	OSTE Tiol (1:1)	3100 MPa	2900 MPa	83
1,1:1	OSTE Tiol (1,1:1)	2900 MPa	2700 MPa	79
1,2:1	OSTE Tiol (1,2:1)	2400 MPa	625 MPa	60
1,5:1	OSTE Tiol (1,5:1)	1800 MPa	80 MPa	42
1,7:1	OSTE Tiol (1,7:1)	420 MPa	40 MPa	37
1,9:1	OSTE Tiol (1,9:1)	210 MPa	11 MPa	35
2,0:1	OSTE Tiol (2,0:1)	103 MPa	8 MPa	34

5

Tabla 2: Formulación OSTE-Alilo ejemplo. El módulo E y la temperatura de transición vítrea de un sistema de tiol-eno no estequiométrico ejemplo que consiste en trialilo tritriol mezclado con exceso de grupos alilo.

Proporción de mezcla no estequiométrica (grupos tiol:grupos alilo)	Nombre	Módulo E (@ 25 °C)	Módulo E (@ 50 °C)	Temperatura de transición vítrea (°C)
1:1,3	OSTE Alilo (1:1,3)	1800 MPa	400 MPa	66

10

Tabla 3: Formulaciones OSTE-Alilo ejemplo. El módulo E y la temperatura de transición vítrea de un sistema de tiol-eno no estequiométrico ejemplo que consiste en tetraalilo tritriol mezclado con exceso de grupos alilo.

Proporción de mezcla no estequiométrica (grupos tiol:grupos alilo)	Nombre	Módulo E (@ 25 °C)	Módulo E (@ 50 °C)	Temperatura de transición vítrea (°C)
1:1	OSTE Alilo II (1:1)	520 MPa	16 MPa	35
1:1,2	OSTE Alilo II (1:1,2)	200 MPa	15 MPa	29
1:1,6	OSTE Alilo II (1:1,6)	2,4 MPa	2,3 MPa	5

15

Tabla 4: Módulo E y temperatura de transición vítrea de un polímero OSTE compuesto de poldimetilsiloxanos funcionalizados con vinilo (AB109358, AB109359, AB109360, AB112958) y el copolímero de dimetilsiloxano (4-6 % de (mercaptopropil)metilsiloxano) (AB113728) (todos de ABCR GmbH, Alemania) con una proporción no estequiométrica de un 20 % de grupos tiol.

Proporción de mezcla no estequiométrica (grupos tiol:grupos alilo)	Nombre	Módulo E (@ 25 °C)	Módulo E (@ 50 °C)	Temperatura de transición vítrea (°C)
1,2:1	OSTE PDMS (1,2:1)	0,45	0,45	-36

Ejemplo 2:

Propiedades mecánicas de sistemas de tiol-eno-epoxi (OSTE+)

Los polímeros OSTE contienen grupos tiol o alilo sin reaccionar después de la polimerización. Esto afecta a la

densidad de reticulación y, por tanto, a las propiedades mecánicas y permite la modificación de la superficie directa covalente y unión a otros sustratos y capas. Al añadir un tercer monómero, por ejemplo, un epoxi, el sistema tiol-eno-epoxi resultante, denominado en lo sucesivo OSTE(+), puede alcanzar una mayor temperatura de transición vítrea, sin componentes lixiviables, unión a un número muy elevado de sustratos y dispositivos estratificados monolíticos. Al separar temporalmente los procesos de curado en dos etapas pueden combinarse las ventajas del OSTE (por ejemplo, grupos de superficie reactivos y propiedades mecánicas ajustables) con un material final rígido que no lixivia y tiene una alta temperatura de transición vítrea. Primero se cura el sistema tiol-eno para conseguir un polímero con un exceso de grupos tiol que puede usarse como polímeros OSTE de referencia descritos antes. Segundo, los grupos tiol en exceso se curan con los grupos epoxi.

- 5
- 10 En este ejemplo de experimento, se prueban formulaciones de polímero de OSTE(+), que consisten en monómeros de tiol(tetraquis (2-mercaptoacetato) de pentaeritritol), alilil (trialilil-1,3,5-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona) y epoxi (tris(2,3-epoxipropil)isocianurato). En la Tabla 4, se variaron las proporciones estequiométricas del OSTE(+) con respecto al exceso de tiol después del primer curado (grupos tiol: grupos alilo: grupos epoxi) desde un 20 % en exceso de tioles después del primer curado (1,2:1:0,2) hasta un 100 % de exceso de tioles después del primer curado (2:1:1).
- 15 En el procedimiento dual empleado, el tiol y el alilo reaccionan rápidamente mediante una copolimerización radicalica alternante iniciada por medio de Lucirin TPO (BASF) y luz UV, mientras que el tiol y el epoxi reaccionan mediante un mecanismo aniónico alternante iniciado por DBN (1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno).

20 En el procedimiento de curado doble del prepolímero OSTE(+), la primera etapa de curado iniciada por UV a TA (lámpara de mercurio de media presión equipada con un filtro paso banda de 365 nm, 6 mW/cm² durante 10 s) consume todo el alilo y una cantidad igual de tioles dando lugar a un material blando parcialmente polimerizado. En esta etapa, el material contiene grupos tiol residuales que están en exceso con relación a los grupos alilo y epoxi que han reaccionado en un grado insignificante. Este producto intermedio es ideal para la unión por secado directo para muchos tipos de sustratos tales como silicio y vidrio puesto que se ajusta a las irregularidades del sustrato y puede formar enlaces epoxídicos covalentes y tiol tras un curado posterior. El segundo curado térmico (70 °C, 2 horas)

25 produce materiales con elevada temperatura de transición vítrea y componentes no lixiviables por polimerización aniónica, del tiol y epoxi restantes como es evidente por la desaparición del pico de tiol en un análisis de espectro Raman. El curado con epoxi también proporciona una unión eficiente a muchas superficies de sustratos diferentes (Ejemplo 6).

30 Tabla 5: Sistemas ternarios de OSTE(+) con el monómero de tiol tetraquis(2-mercaptoacetato) de pentaeritritol, el monómero de alilo trialilil-1,3,5-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona y el monómero de epoxi isocianurato de tris(2,3-epoxipropilo). Las proporciones de mezcla se eligieron para conseguir un material totalmente curado después de la segunda polimerización de tioles y epóxidos. Las muestras fueron de 1 mm. La tabla lista las propiedades mecánicas después de ambas etapas de curado.

Parte de cada grupo funcional alilo/epoxi/tiol tiol:alilo:epoxi	Nombre	Módulo E (@ 25 °C)	Módulo E (@ 50 °C)	Temperatura de transición vítrea (°C)
1,2/1/0,2	OSTE(+) (1,2/1/0,2)	2252	1584	90
1,4/1/0,4	OSTE(+) (1,4/1/0,4)	2472	2191	115
1,6/1/0,6	OSTE(+) (1,6/1/0,6)	3091	2247	101
1,8/1/0,8	OSTE(+) (1,8/1/0,8)	3081	1733	96
2/1/1	OSTE(+) (2/1/1)	2316	1905	103

35 **Ejemplo 3:**

Modificación directa de la superficie

La capacidad de modificación directa de la superficie usando los grupos tiol disponibles en las superficies de OSTE se demostró modificando de forma permanente el ángulo de contacto con agua. Se prepararon en un disolvente soluciones de moléculas de injerto funcionalizadas con alilo o tiol en un disolvente. Como modificador hidrófobo se sintetizó PEG funcionalizado en el extremo-alilos y PEG-tioles (MW 5 kDa), que se diluyó como soluciones al 10 % p/p en 2-propanol con fotoiniciador ITX al 0,5 % p/p (Firstcure® ITX, Albemarle Corp., Baton Rouge, Estados Unidos). Como modificadores hidrófobos se usaron PDMS funcionalizado con alilo (homopolímero de vinilmetilsiloxano, lineal,

40

- AB109397) y PDMS funcionalizado con tiol (poli(mercaptopropil)metilsiloxano, AB113729), ambos de ABCR GmbH, Alemania. Las moléculas de PDMS se diluyeron como soluciones al 10 % p/p en tolueno con fotoiniciador ITX al 0,5 % p/p. Para cambiar la humectación de un OSTE con exceso de tiol, se usaron las soluciones de moléculas funcionalizadas con alilo y para cambiar la humectación de un OSTE con exceso de alilo, se usaron las soluciones de moléculas funcionalizadas con tiol. Las soluciones se aplicaron a su polímero OSTE correspondiente, se aplicó una delgada película de policarbonato para evitar la inhibición de oxígeno y las superficies se irradiaron durante 60 segundos con una lámpara UV de sobremesa (EFOS Lite, EFOS, Ontario, Canadá) 4 mW/cm² a 365 nm de longitud de onda. La superficie se lavó cuidadosamente con disolvente y se secó bajo una corriente de nitrógeno. Finalmente, se midió el ángulo de contacto sobre la superficie modificada.
- Se midieron los ángulos de contacto usando el procedimiento de la gota sésil. En la Tabla 5 se listan los diferentes ángulos de contacto en polímeros OSTE modificados y no modificados. En su estado no modificado, el OSTE-Tiol (1,9:1) y OSTE-Alilo (1:1,3) tienen ángulos de contacto de 76° y 68° respectivamente, similares a termoplásticos tales como PMMA y PC. Injertando PEG o PDMS en la superficie después del procedimiento antes descrito, sus propiedades de humectación pueden cambiar. El gran cambio en el ángulo de contacto indica una reacción de injerto de alto rendimiento y una abundancia de sitios reactivos sobre la superficie. Al contrario que los monómeros multifuncionales pequeños usados en los materiales OSTE-Tiol y OSTE-Alilo, los OSTE-Tiol-PDMS tienen solo un 5 % de grupos tiol junto con sus cadenas siloxano, y la densidad de grupos sin reaccionar sobre la superficie por tanto no es suficientemente elevada para tener un impacto sobre propiedades macroscópicas tales como el ángulo de contacto. En lugar de una primera capa de PDMS funcionalizado con alilo, mezclado como antes, se injerta para aumentar el número de sitios reactivos. Estas largas cadenas de PDMS reaccionan con uno o más tioles sobre la superficie y crean un hilo molecular de cadenas de siloxano con varios grupos alilo sin reaccionar. En una segunda etapa, el PEG funcionalizado con tiol reacciona con los alilos para crear una superficie injertada con PEG. Este procedimiento da como resultado un cambio claramente visible en el ángulo de contacto.

Tabla 6. Ángulo de contacto después de injerto directo sobre algunos polímeros OSTE

Material	Modificación	Ángulo de contacto (°)
OSTE-Tiol (1,9:1)	-	76 ± 4
OSTE-Tiol (1,9:1)	AB109397 (vinil PDMS)	97 ± 3
OSTE-Tiol (1,9:1)	mono alil poli(etilenglicol) MW 5kDa	48 ± 4
OSTE-Alilo (1,9:1)	-	68 ± 3
OSTE-Alilo (1:1,3)	AB 113729 (tiol PDMS)	77 ± 5
OSTE-Alilo (1:1,3)	mono tiol poli(etilenglicol)	35 ± 4
OSTE-Tiol-PDMS (1,2:1)	-	102
OSTE-Tiol-PDMS (1,2:1)	AB109397 (vinil PDMS)	86
OSTE-Tiol-PDMS (1,2:1)	AB109397 (vinil PDMS) y mono tiol poli(etilenglicol)	49 ± 6

- Ejemplo 4:**
- Generación de un patrón de modificaciones superficiales usando una máscara de estampado**
- Puesto que la reacción puede ser iniciada por UV, el injerto puede generarse con un patrón usando, por ejemplo, una máscara de estampado. Aquí, se demuestra la creación de diferentes propiedades humectantes en diferentes partes de los circuitos integrados.

- Se demostraron válvulas de retención hidrófoba generando un patrón por moléculas hidrófobas sobre la superficie de dos polímeros OSTE (OSTE-Tiol y OSTE-Alilo) que se unieron seguidamente por UV entre sí. Primero se fabricó una capa de canal de 0,5 mm de grosor en el polímero OSTE-Tiol (1,9:1). La capa de canal tiene tres canales rectos, cada uno de 200 µm de anchura y 30 µm de altura. Los orificios se practicaron en cada extremo de los canales como entradas y salidas. Se fabricó también una capa de fondo de 0,5 mm de grosor plana en el OSTE-Alilo rígido (1:1,3). Alineando una máscara de estampado con aberturas transparentes sobre algunas partes de los canales, se generó un patrón en la capa de canal con PDMS funcionalizado con alilo (homopolímero de vinilmethylsiloxano, lineal, AB109397), CA = 97° (preparado como antes). Se alineó también la misma máscara de estampado con la capa de fondo que se modificó con PDMS funcionalizado con tiol (poli(mercaptopropil)metilsiloxano, AB1 13729), CA = 77° (preparada como antes). Finalmente, se alinearon las capas, se calentaron hasta 35 °C para reblandecer el OSTE-Tiol (1,9:1) y se maximizó el área de contacto entre las capas. Las capas se expusieron seguidamente a luz UV sin filtrar para iniciar el

acoplamiento tiol-eno covalente sin iniciador. Se colocaron gotas de agua en los orificios de entrada taladrados. El líquido llenó lentamente todos los tres canales por acción capilar hasta que llegó a las áreas modificadas con las moléculas hidrófobas, en las que se detuvo.

Ejemplo 5:

5 Unión directa a otro polímero OSTE con los grupos en exceso opuestos

Pueden unirse covalentemente dos capas de polímeros OSTE con diferentes grupos en exceso cuando se exponen a luz UV. Puesto que no hay iniciador disponible en el material ya polimerizado, se usó luz UV con una longitud de onda de 250 nm para iniciar la reacción de polimerización tiol-eno entre los grupos tiol y alilo en la interfase. Aquí, se unió un OSTE-Alilo (1:1,3) con un OSTE-Tiol (1,9:1).

10 El contacto perfecto es muy importante para un alto rendimiento en la formación de la unión y normalmente es un problema usar dos sustratos rígidos. Las capas de OSTE tienen una temperatura de transición vítrea muy estrecha y permanecen rígidos hasta una temperatura muy bien definida cuando se reblandecen rápidamente. Esta característica se usa para conseguir un contacto perfecto durante la unión.

15 Las capas se alinearon, se pusieron en contacto y se calentaron hasta 35 °C. A esta temperatura el polímero de OSTE Tiol (1,9:1) se reblandece ($T_g = 35$) y se adapta a las micro- y nanoirregularidades de la superficie del OSTE-Alilo más duro (1:1,3).

20 A continuación, se expusieron las capas a luz UV (EFOS Lite, espectro de Hg de media presión sin filtrar). El tiempo de exposición varió desde 5 min a 10 min debido a la baja intensidad de luz a una longitud de onda de 254 nm producida por la lámpara de mercurio de media presión. La resistencia de la unión se probó por una prueba de ampolla, en la que aire a presión está conectado neumáticamente a una cavidad de 2 mm de diámetro entre las dos capas unidas. Cuando se aumenta la presión diferencial, las capas soportan hasta 4×10^5 Pa, momento después se rompe el material en bruto, indicando una resistencia de unión mayor que la integridad del material, y superando las necesidades de la mayoría de las aplicaciones microfluídicas.

Ejemplo 6:

25 Unión a superficies biofuncionalizadas

Se desarrolló un material OSTE adaptado para un proceso de unión biocompatible a sensores y sustratos. Este consiste en el polímero OSTE-Tiol (1,7:1), que tiene una temperatura de transición vítrea de 37 °C y es rígido a temperatura ambiente (200 MPa) pero que se reblandece en un estrecho intervalo cercano a 37 °C a 30 MPa que permite el contacto ajustado a micro- y nanoirregularidades en el sustrato. Los grupos tiol en exceso pueden reaccionar ahora de forma espontánea con muchos revestimientos de superficie comunes (por ejemplo, isocianatos, ésteres activados, grupos epoxi, etc.).

35 En un ejemplo, se usó un OSTE Tiol (1,7:1) con micropatrón, denominado "Biosticker", para integrar una capa microfluídica a micromatrices. La integración de microfluídica con micromatrices proporciona: multiplexado, transporte de masa mejorado, tiempos de reacción más rápidos y eliminación de interferencias. El Biosticker proporciona un procedimiento de unión biocompatible rápido en una etapa para integrar microfluídica con diferentes superficies de micromatrices.

40 Se fabricó una capa de Biosticker con micropatrón, que contenía una cámara de detección de $9 \times 9 \text{ mm}^2$ de 30 μm de altura (relación de aspecto $> 1:300$) moldeando el polímero OSTE en un molde de obleas de silicio de 4"/SU-8, seguido de una planarización hasta 500 μm de grosor usando un soporte de policarbonato. El prepolímero se curó usando una lámpara UV de sobremesa (365 nm, 4 mW/cm², EFOS Lite, EXFOS) durante 30 segundos. La hoja de polímero curada se separó del molde y el soporte calentando el paquete hasta 45 °C en una placa caliente en la que después de practicar los orificios de acceso la hoja se cortó en una capa de polímero de $15 \times 15 \text{ mm}^2$. Las micromatrices se prepararon a partir de circuitos integrados de silicio ($15 \times 15 \text{ mm}^2$) revistiendo con un éster activo expuesto en la superficie (N-hidroxi succinimida, NHS), que es un engarce común para proteínas y ADN. El Biosticker se calentó por separado hasta 40 °C en una placa caliente y luego se prensó ligeramente contra la micromatriz antes de enfriar. El biosticker caliente se adaptó perfectamente a la superficie de la micromatriz y los grupos tiol pudieron reaccionar con los ésteres activados (NHS) en la capa enlazadora del receptor para formar una unión covalente.

45 Cuando el Biosticker se enfría hasta temperatura ambiente se forma una cubierta de plástico duro unida covalentemente con una red microfluídica integrada en la micromatriz. Los orificios fluidicos se conectaron a una bomba y la desactivación se llevó a cabo en el interior del circuito integrado usando solución de etanolamina. Se ejecutaron dos bioensayos: 1) un experimento con proteína fluorescente con β -lactoglobulina salpicada que detecta 1 ng/ml de anticuerpo anti β -lactoglobulina, y 2) una prueba de hibridación de ADN que usa oligonucleótidos modificados con 5'-amina de 23 mer salpicados y oligonucleótido complementario diana (1 μM). Después de completarse el ensayo, se pelaron los Biostickers calentando las micromatrices hasta 45 °C.

55 Los resultados de ambos ensayos, el ensayo de proteína y las pruebas de hibridación de ADN, medidos con un

escáner fluorescente (Scan Array, Perkin Elmer), mostraron una excelente señal y una homogeneidad de manchas, demostrando la posibilidad de usar los Biostickers para unir a superficies ya funcionalizadas y evitar la necesidad de complejos procedimientos de unión, fijación impráctica o materiales subóptimos.

- 5 En otro experimento, se unió el Biosticker exactamente del mismo modo que se ha descrito antes a una micromatriz que expone grupos epoxi (Thermo Scientific prod. n°.: 82052) que produce un sello estanco a fugas similar haciendo reaccionar los grupos tiol libres en la superficie del Biosticker con los grupos epoxi en la superficie de la micromatriz.

Ejemplo 7:

Unión a otras superficies con OSTE y OSTE(+)

- 10 Los polímeros OSTE también pueden unirse directamente a superficies que estén sin modificar, es decir, el material nativo. Durante la unión el polímero OSTE puede calentarse hasta su temperatura de transición vítrea para reblandecer la capa de polímero y hacer que se adapte a las microirregularidades de la superficie del sustrato. Esto aumenta el área de unión y es esencial para crear una unión fuerte entre dos superficies duras. El OSTE(+) puede usarse para unir a una gama incluso mayor de sustratos desde metales a plásticos.

OSTE a superficies de oro

- 15 Los grupos tiol en exceso del polímero OSTE pueden formar directamente una unión con una superficie de oro. Se unió una película del OSTE-Tiol (1,9:1) a una superficie de oro limpia a 37 °C. Se llevó a cabo una medida de la presión de rotura en una muestra de OSTE-Tiol (1,9:1) de 1 mm de grosor y 15 mm de diámetro unida a una sección de oro con un orificio de 2 mm de diámetro. Se encontró que la unión soportaba hasta 2×10^5 Pa de presión.

OSTE(+) a superficies de aluminio

- 20 Se llevó a cabo una medida de la presión de rotura en una muestra de OSTE(+) (1,4:1:0,4) (tiol:alilo:epoxi) de 1 mm de grosor y 15 mm de diámetro unida a una sección de aluminio con un orificio de 2 mm de diámetro. El conjunto se montó en un soporte, se sumergió en agua hirviendo y se aumentó la presión de aire de entrada hasta que se detectó fallo en la unión. Se encontró que la unión soportaba hasta 3×10^5 Pa de presión a 100 °C.

OSTE(+) a superficies de silicio

- 25 Se llevó a cabo una medida de la presión de rotura en una muestra de OSTE(+) (1,4:1:0,4) (tiol:alilo:epoxi) de 1 mm de grosor y 15 mm de diámetro unida a una sección de silicio con un orificio de 2 mm de diámetro. El conjunto se montó en un soporte, se sumergió en agua hirviendo y se aumentó la presión de aire de entrada hasta que se detectó fallo en la unión. Se encontró que la unión soportaba hasta $4,4 \times 10^5$ Pa de presión, que fue el límite del sistema de presión.

OSTE(+) a OSTE(+)

- 30 Se moldearon primero por separado dos capas de OSTE(+) (1,4:1:0,4), de 1 mm de grosor usando curado UV 6 mW/cm² durante 10 s para hacer reaccionar todos los grupos alilo con los grupos tiol y dejar una cantidad igual de grupos tiol y epoxi sin reaccionar. Las capas se estratificaron a continuación y se curaron térmicamente durante 2 horas a 70 °C. Las capas no pudieron separarse y estaban unidas monolíticamente.

Ejemplo 8:

35 Material extraíble

Se llevó a cabo una lixiviación en cloroformo también para determinar la cantidad de material extraíble en los polímeros no estequiométricos. Se prepararon secciones de 1 cm x 1 cm x 1 mm de polímeros como en el Ejemplo 1. Las secciones se pesaron, se sumergieron en cloroformo durante 24 horas, se secaron en un horno de vacío y se pesaron de nuevo.

- 40 Tabla 7: Cantidad de material extraíble en algunas formulaciones de OSTE y OSTE(+)

	Extraíble en cloroformo	Extraíble en agua
OSTE-Tiol (90 %)	8 ± 2 %	0 %
OSTE-Alilo (30 %)	2 ± 1 %	0 %
OSTE PDMS (20 %)	10 ± 2 %	0 %
OSTE(+) (1/2/1)	$0,22 \pm 0,05$ %	0 %

Ejemplo 9:

Piezas micromoldeadas

5 Se ha mostrado una solución para conectores de circuitos integrados a tubos normalizados. La capacidad de la familia de polímeros OSTE para simplificar todo el ciclo de preparación rápida de prototipos se demostró mecanizando conectores fluidicos en el OSTE-Alilo (1:1,3) y secar-unir los mismos con capas de canales OSTE-Tiol (1,9:1) usando luz UV a temperatura ambiente. Se creó una cavidad de molde vertiendo y curando PDMS en un conector NanoPort™. Se inyectó OSTE-Alilo (1:1,3) en la cavidad del molde de PDMS y se curó usando una lámpara de UV de sobremesa (365 nm, 4 mW/cm², EFOS Lite, EXFOS) durante 30 segundos. El molde de PDMS se retiró y el conector replicado de OSTE-Alilo (1:1,3) se roscó a conectores cónicos 6-32 normalizados (UNC 3,5 mm). Las aberturas se alinearon a los 10 orificios de entrada taladrados en el OSTE-Tiol (1,9:1), se calentó hasta 35 °C para mejorar el contacto y se unieron por UV durante 5 minutos con UV sin filtrar (EFOS Lite, lámpara convencional sin filtro). Los conectores se probaron bajo presión para ver su resistencia.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la fabricación de un artículo, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- 5 a) hacer reaccionar un compuesto que comprende al menos dos grupos tiol y un compuesto que comprende al menos dos dobles enlaces carbono-carbono, con la condición de que la proporción (r_1) en la mezcla de reacción entre el número de grupos tiol y el número de dobles enlaces carbono-carbono cumple una de: $0,5 \leq r_1 \leq 0,9$ y $1,1 \leq r_1 \leq 2$, para obtener un primer artículo intermedio, donde dicho primer artículo intermedio comprende al menos un grupo sin reaccionar seleccionado de un grupo tiol sin reaccionar y un doble enlace carbono-carbono sin reaccionar,
- 10 b) poner en contacto dicho primer artículo intermedio con un segundo artículo, donde la superficie de dicho segundo artículo comprende al menos parcialmente al menos un resto químico seleccionado de un tiol, y una olefina con déficit de electrones para $0,5 \leq r_1 \leq 0,9$ y al menos un resto químico seleccionado de vinilo, norborneno, alilo, alqueno, alquino, acetato de vinilo, vinil naftaleno, vinil benceno, compuestos etilénicamente insaturados, epoxi, isocianato, grupos N-hidroxisuccinimida, bromoacetilo, yodoacetilo, piridildisulfuro, oro, platino y plata para $1,1 \leq r_1 \leq 2$ y hacer reaccionar al menos una parte de dichos grupos sin reaccionar en dicho primer artículo intermedio con grupos químicos en dicho segundo artículo para obtener uniones covalentes y formar un artículo final, donde dicha olefina con déficit de electrones es al menos una seleccionada de acrilato, metacrilato, maleato, fumarato y maleimida.
- 15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho segundo artículo se fabrica haciendo reaccionar un compuesto que comprende al menos dos grupos tiol y un compuesto que comprende al menos dos dobles enlaces carbono-carbono, con la condición de que la proporción (r_2) en la mezcla de reacción entre el número de grupos tiol y el número de dobles enlaces carbono-carbono cumple una de: para $0,5 \leq r_1 \leq 0,9$ r_2 cumple: $1,1 \leq r_2 \leq 2$ y para $1,1 \leq r_1 \leq 2$ r_2 cumple: $0,5 \leq r_2 \leq 0,9$, para obtener dicho segundo artículo que comprende al menos un grupo sin reaccionar seleccionado de un grupo tiol sin reaccionar y un doble enlace carbono-carbono sin reaccionar.
- 20 3. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que dicho compuesto que comprende al menos dos grupos tiol y dicho compuesto que comprende al menos dos dobles enlaces carbono-carbono se hacen reaccionar con un iniciador.
- 25 4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que al menos un grupo sin reaccionar seleccionado de un grupo tiol sin reaccionar y un doble enlace carbono-carbono sin reaccionar en dicho artículo final se hacen reaccionar con otros grupos reactivos para modificar las propiedades de dicho artículo final.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que dicha reacción se lleva a cabo en un patrón característico.
- 30 6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que dicho compuesto que comprende al menos un grupo tiol está seleccionado del grupo que consiste en tetraquis(2-mercaptoacetato) de pentaeritritol, tetramercapto-propionato de pentaeritritol (PETMP); 1-octanotiol; 3-mercaptopropionato de butilo; 2,4,6-trioxo-1,3,5-triazina-triil (trietil-tris(3-mercapto propionato); 1,6-hexanoditioil; 2,5-dimercaptometil-1,4-ditiano, tetramercaptoacetato de pentaeritritol, trimercaptoacetato de trimetilolpropano, 2,3-dimercapto-1-propanol, 2,3-(dimercaptoetiltilio)-1-mercaptopropano, 1,2,3-trimercaptopropano, toluenoditioil, xililenoditioil, 1,8-octanoditioil y tris(3-mercaptopropionato) de trimetilolpropano y dimercaptoacetato de glicol y tetramercaptoacetato de pentaeritritol (PETMP)
- 35 7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que dicho compuesto que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono está seleccionado del grupo que consiste en trialil-1,3,5-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona; divinil éter de trietilenglicol (TEGDVE); dialil éter de trimetilolpropano; 1,6-heptadiino; 1,7-octadiino; bis-2,2-[4-(2-[norborn-2-eno-5-carboxilato]etoxi)fenil]propano (BPAEDN); di-(endo,exo-norborn-2-eno-5-carboxilato) de 1,6-hexanodiol (HDDN); tri-(norborn-2-eno-5-carboxilato) de trimetilolpropano (TMPTN); tri-(norborn-2-eno-5-carboxilato) de pentaeritritol (PTN3); tetra-(norborn-2-eno-5-carboxilato) de pentaeritritol (PTN4); di-(endo,exo-norborn-2-eno-5-carboxilato) de triclodecano dimetanol (TCDMDN); y tetra-(norborn-2-eno-5-carboxilato) de di(trimetilolpropano) (DTMPTN).
- 40 8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que al menos uno de dicho primer artículo intermedio y dicho segundo artículo intermedio comprende al menos un epóxido.
- 45 9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que dicho epóxido está seleccionado del grupo que consiste en tris(2,3-epoxipropil)isocianurato, triglicidil éter de trimetilolpropano, triglicidil éter de tris(4-hidroxifenil)metano, diglicidil éter de poli(etilenglicol), diglicidil éter de bisfenol A, 1,2,5,6-diepoxiciclooctano, 1,2,7,8-diepoxioctano, 1,2-epoxi-5-hexeno, diglicidil éter de 1,4-ciclohexanodimetanol, 3,4-epoxiciclohexanocarboxilato de 3,4-epoxiciclohexilmetilo, 4,4'-metilenobis(N,N-diglicidil)anilina, bis[4-(glicidiloxi)fenil]metano, bis[4-(glicidiloxi)fenil]metano, 1,2-ciclohexanodicarboxilato de diglicidilo, N,N-diglicidil-4-glicidiloxianilina, diglicidil éter de neopentilglicol, diglicidil éter de resorcinol y triglicidil éter de tris(4-hidroxifenil)metano.
- 50 10. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que dicho epóxido reacciona con al menos un grupo seleccionado de hidroxil-, amina, tiol, anhídrido, cianoacrilato, epoxi, y compuestos que contienen óxido metálico.
- 55

11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que dicha reacción en la etapa a) se inicia por al menos una seleccionada de radiación actínica, temperatura elevada y temperatura ambiente, y en el que dicha reacción en la etapa b) se inicia por al menos una seleccionada de radiación actínica, temperatura elevada, y temperatura ambiente.
- 5 12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que dicho artículo final es un dispositivo microfluídico que comprende al menos un canal cerrado.
13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que dicho segundo artículo es un componente eléctrico.
- 10 14. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que la Tg de dicho artículo intermedio es menor que la Tg para dicho segundo artículo.
- 15 15. Un artículo fabricado haciendo reaccionar un compuesto que comprende al menos dos grupos tiol y un compuesto que comprende al menos dos dobles enlaces carbono-carbono, con la condición de que la proporción (r_1) en la mezcla de reacción entre el número de grupos tiol y el número de dobles enlaces carbono-carbono cumple una de: $0,5 \leq r_1 \leq 0,9$ y $1,1 \leq r_1 \leq 2$, para obtener un primer artículo intermedio, donde dicho primer artículo intermedio comprende al menos un grupo sin reaccionar seleccionado de un grupo tiol sin reaccionar y un doble enlace carbono-carbono sin reaccionar, y a continuación poner en contacto dicho primer artículo intermedio con un segundo artículo, donde la superficie de dicho segundo artículo comprende al menos parcialmente al menos un resto químico seleccionado de un tiol, y una olefina con déficit de electrones para $0,5 \leq r_1 \leq 0,9$ y al menos un resto químico seleccionado de grupos vinilo, norborneno, acrilamina, cianoacrilato, alilo, alqueno, alquino, epoxi, isocianato, N-hidroxi succinimida, bromoacetilo, yodoacetilo, piridildisulfuro, oro, platino y plata para $1,1 \leq r_1 \leq 2$ y hacer reaccionar al menos parte de dichos grupos sin reaccionar en dicho primer artículo intermedio con grupos químicos en dicho segundo artículo para obtener uniones covalentes y formar un artículo final, donde dicha olefina con déficit de electrones es al menos una seleccionada de acrilato, metacrilato, maleato, fumarato y maleimida.
- 20

Fig 1 a)

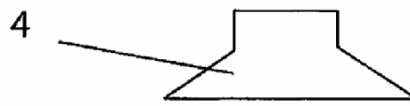
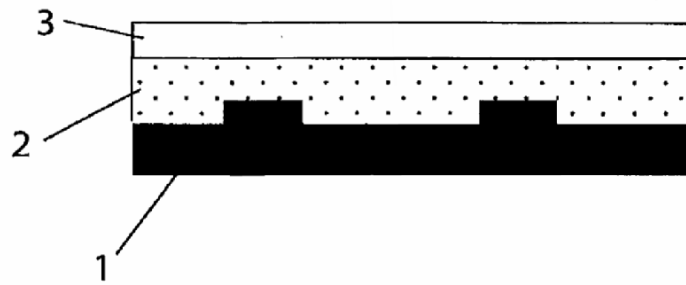


Fig 1 b)

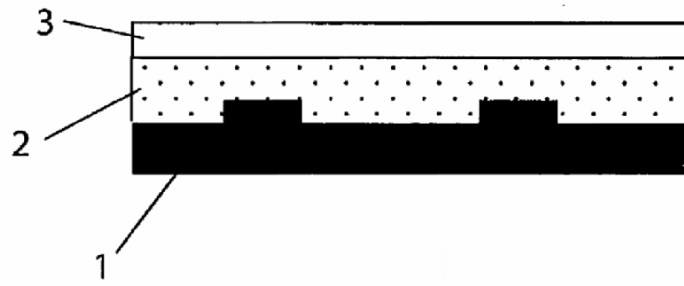


Fig 1 c)

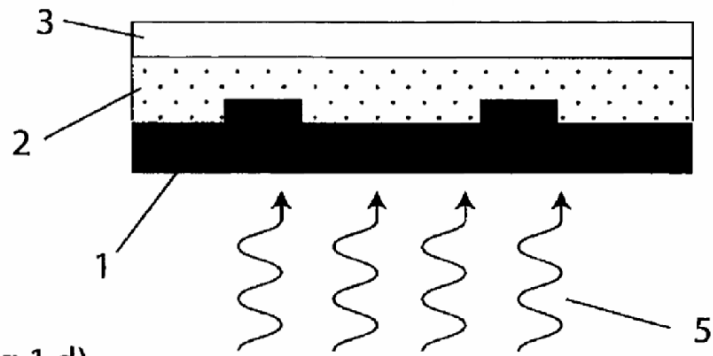


Fig 1 d)

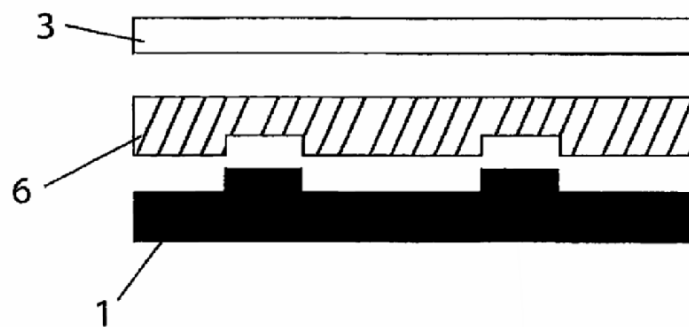


Fig 2 a)

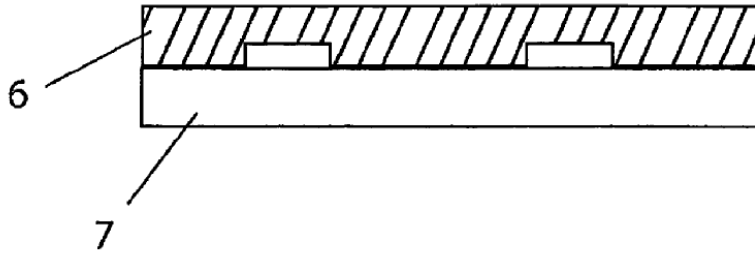


Fig 2 b)

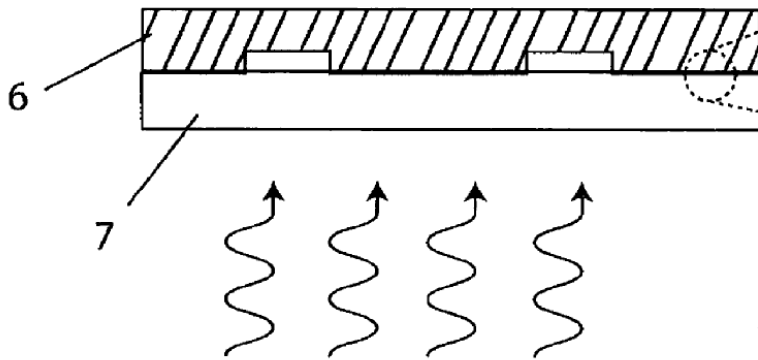


Fig 2 c)

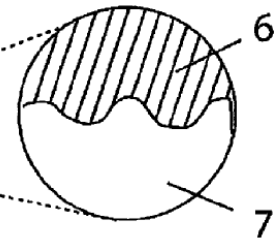


Fig 2 d)

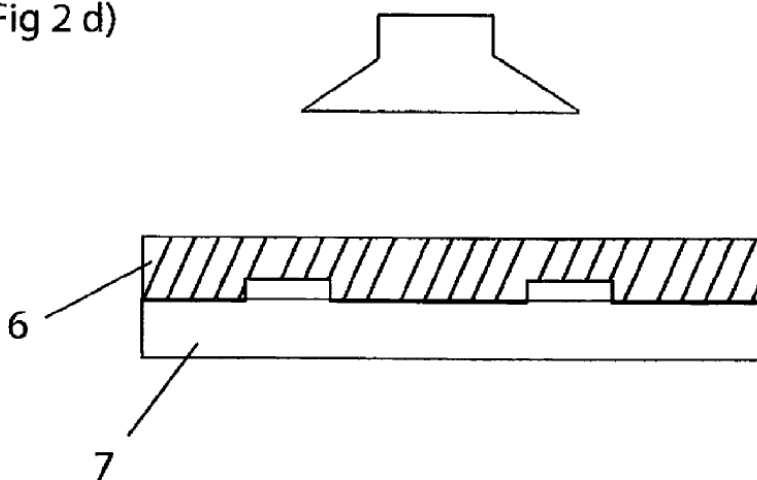


Fig 3 a)

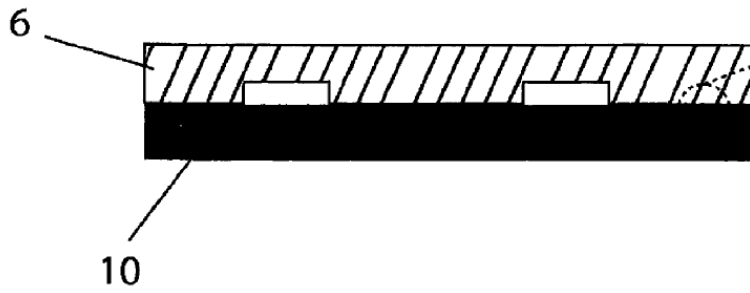


Fig 3 b)

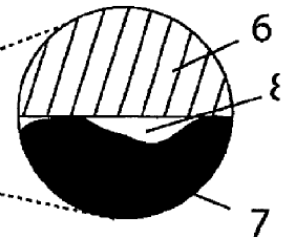


Fig 3 c)

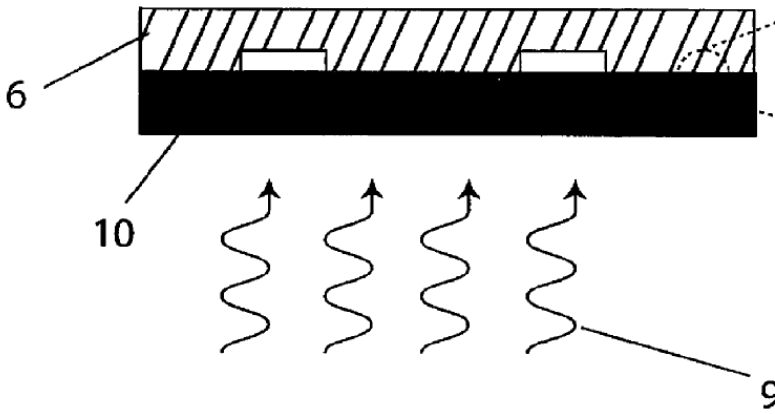


Fig 3 d)

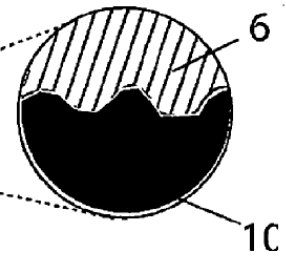


Fig 3 e)

