

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 959**

51 Int. Cl.:

**G01N 1/28** (2006.01)

**B01L 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2012** **E 12198835 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017** **EP 2745936**

54 Título: **Sistema fluidoico con material absorbente y gel de polímero conmutable**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.07.2017**

73 Titular/es:  
**DIAMOND INVENTION UG  
(HAFTUNGSBESCHRÄNKT) (100.0%)  
Bergstrasse 20  
DE-14548 Schwielowsee, DE**

72 Inventor/es:  
**LASCHEWESKY, ANDRÉ;  
WISCHERHOFF, ERIK;  
BETA, CARSTEN y  
NIEDL, ROBERT**

74 Agente/Representante:  
**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 624 959 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

Sistema fluídico con material absorbente y gel de polímero conmutable

5 La presente invención se refiere a un sistema fluídico o a un dispositivo fluídico así como a un procedimiento para la liberación definida así como el transporte y/o la mezcla de líquidos usando este sistema fluídico.

10 Este almacenamiento y transporte de líquidos es muy importante en numerosos sistemas técnicos. Especialmente en el caso de procedimientos comprobatorios químicos, bioquímicos, biológicos o médicos están presentes muestras o reactivos frecuentemente en forma líquida y deben transportarse y/o mezclarse en un momento establecido o a un evento concreto. Frecuentemente, también deben almacenarse componentes líquidos en el sistema durante mucho tiempo antes de la utilización.

15 Si el almacenamiento, la liberación definida, el transporte y la mezcla de componentes líquidos se integran en un sistema, esto requiere, según el estado de la técnica, al menos la presencia de depósitos, válvulas con elementos de conmutación eventualmente complicados, canales y dispositivos de mezcla. Tales elementos se conocen y también se aplican, por ejemplo, por J.C. Kurnia *et al.*, J. Funct. Biomater., 2, 195-212 (2011) o L. Dong *et al.*, Soft Matter, 3, 1223-1230 (2007). Sin embargo, su integración en un sistema representa un esfuerzo considerable. Se conocen sistemas fluídicos comparativamente simples y económicos, a saber, por ejemplo, por E. Carrilho *et al.*, Anal. Chem. 20 81, 7091-7095 (2009), pero tales objetos no ofrecen la diversidad funcional que es necesaria para un manejo más complejo de líquidos y de muestras.

25 Por eso, al igual que antes, existe una necesidad de sistemas fluídicos o dispositivos fluídicos que posibiliten tanto la integración de las funciones de depósitos, válvulas con elementos de conmutación que pueden utilizarse de manera versátil, canales y dispositivos de mezcla, como que sean sencillos de producir y, por lo tanto, también económicos. Aparte de eso, estos sistemas fluídicos deberían poder utilizarse de manera versátil.

30 De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se refiere a un sistema fluídico o a un dispositivo fluídico, que comprende

- al menos un canal para el transporte de un líquido, estando formado el canal de un material absorbente, y
- y al menos un gel de polímero conmutable que funciona como depósito de almacenamiento y/o válvula para el líquido y está en contacto con el material absorbente del canal.

35 En el contexto de la presente invención, el canal usado para el transporte de líquido no se forma de manera convencional por un canal con pared y una cavidad cerrada por esta pared, sino por un material absorbente que provoca el transporte de líquido a través de fuerzas de capilaridad.

40 Además, el sistema fluídico contiene un gel de polímero conmutable que, dependiendo de parámetros externos, puede absorber líquido (y, a este respecto, hincharse), mantener a continuación este líquido o incluso volver a emitirlo. Tales procesos son reversibles. Puesto que el material absorbente del canal está en contacto con el gel de polímero conmutable (es decir, está presente una superficie de contacto o superficie límite común entre estos dos componentes), es posible una transferencia de líquido desde el gel de polímero al canal, por ejemplo, por la acción de un estímulo externo adecuado.

45 La superficie de contacto entre el gel de polímero conmutable y el material absorbente del canal puede realizarse de distinta manera.

50 Por ejemplo, el gel de polímero conmutable puede descansar sobre el lado superior del canal. Siempre que sea necesario, el gel de polímero puede fijarse en el sistema fluídico por elementos de fijación adecuados, por ejemplo, por una lámina adhesiva y/o una carcasa exterior.

55 Además, es posible el gel de polímero conmutable esté unido de manera firme al material absorbente por incrustación o vertido. A este respecto, el gel de polímero puede funcionar como depósito de almacenamiento y también como válvula.

El material absorbente puede estar incrustado al menos por secciones en el gel de polímero.

60 En el contexto de la presente invención, también es posible que el gel de polímero conmutable esté presente entre dos planos de materiales absorbentes, por ejemplo, entre dos planos de papel. A este respecto, el gel de polímero puede funcionar como válvula. El gel de polímero puede estar incrustado o superpuesto.

65 En el contexto de la presente invención, el sistema fluídico está preferentemente configurado de manera que el gel de polímero no presenta ningún área que esté rodeada por completo por el canal o por el material absorbente que forma el canal. Así, resulta preferente que el material absorbente no esté presente en forma de un tubo que rodea el gel de polímero.

En el contexto de la presente invención, la función de válvula se consigue por el colapso relacionado con la transición de fase en el gel con la acción del estímulo y no por la liberación/bloqueo puramente geométrico de un canal (como sería el caso, por ejemplo, si un gel de polímero estuviera posicionado dentro de un canal en forma de tubo).

5 El sistema fluídico de acuerdo con la invención posibilita la integración de funciones de depósitos, válvulas con elementos de conmutación que pueden utilizarse de manera versátil, canales y dispositivos de mezcla con los medios más sencillos y, correspondientemente, resulta económico. Especialmente, el sistema fluídico no presenta ninguna válvula con elementos de conmutación eventualmente complicados. Además, el sistema fluídico puede usarse con distintos estímulos para conmutar los depósitos, de manera que se ofrece una gran diversidad funcional. Aparte de eso, el sistema fluídico posibilita la dosificación exacta de pequeñas cantidades de sustancia en un momento deseado en el espacio más pequeño.

15 En principio, el experto conoce materiales absorbentes adecuados que pueden provocar un transporte de líquido a causa de fuerzas de capilaridad. A modo de ejemplo, en este contexto pueden mencionarse materiales que contienen celulosa.

20 En una forma de realización preferente, en el caso del material absorbente del canal, se trata de papel o nitrocelulosa o combinaciones o mezclas de estos materiales.

25 En el contexto de la presente invención, es posible que solo un gel de polímero conmutable esté en contacto con el material absorbente del canal (es decir, un gel de polímero conmutable por canal). Como alternativa, también es posible que dos o más geles de polímero conmutables estén en contacto con el material absorbente del canal (es decir, dos o más geles de polímero conmutables por canal), estando colocados en este caso los geles de polímero naturalmente en distintas posiciones del canal, por ejemplo, en los respectivos extremos del canal.

30 Además, también es posible que el gel de polímero conmutable esté en contacto con los materiales absorbentes de al menos dos canales distintos, es decir, dos o más canales se unen entre sí y posibilita así una transferencia de líquido entre estos canales.

35 En el contexto de la presente invención, pueden realizarse una pluralidad de estructuras de canal distintas. En el caso más sencillo, el canal discurre en línea recta y no presenta ninguna ramificación. Sin embargo, el canal también puede presentar al menos una ramificación, por ejemplo, una o varias ramificaciones en forma de T y/o en forma de X y/o en forma X.

40 Durante la aplicación del sistema fluídico, estos puntos de ramificación también pueden funcionar como áreas de mezcla o zonas de mezcla, en las que interactúan y se mezclan entre sí líquidos que se han liberado de distintos geles de polímero.

45 El material absorbente que forma el canal no debería ser demasiado grueso, de manera que tenga lugar una difusión lo más rápida posible del líquido en la dirección de plano. De manera más adecuada, el grosor del material absorbente asciende como máximo a 1 mm, más preferentemente como máximo a 200  $\mu\text{m}$ .

50 Según la finalidad de uso del sistema fluídico, la anchura del canal puede variarse en un amplio intervalo. Como anchura adecuada del canal puede mencionarse, por ejemplo, un intervalo de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  hasta 10 mm.

55 En el contexto de la presente invención, el sistema fluídico también puede estar dimensionado de manera que se trate de un sistema microfluídico. Por un «sistema microfluídico», el experto entiende habitualmente un sistema miniaturizado que es adecuado para el almacenamiento, la descarga y/o el procesamiento de pequeñas cantidades de líquido, por ejemplo, de cantidades de líquido de, en conjunto, menos de 1000  $\mu\text{l}$  o incluso de menos de 10  $\mu\text{l}$ .

60 El sistema fluídico puede contener un sustrato de papel que presenta una o varias áreas absorbentes y una o varias áreas no absorbentes y estando formado el canal o los canales por el o las áreas absorbentes.

65 La producción de un tal sustrato de papel estructurado puede realizarse a través de procedimientos convencionales conocidos por el experto como, por ejemplo, una microestructuración fotolitográfica o la aplicación definida de cera (por ejemplo, a través de un dispositivo de impresión o de una impresora), mediante lo cual se producen áreas hidrófobas y, por eso, ya no absorbentes. El principio se explica, por ejemplo, en A.W. Martínez *et al.*, Lab Chip (2008) 8, 2146.

El sistema fluídico puede presentar un elemento de calefacción y/o de refrigeración que está o están en contacto térmico con el canal y/o el gel de polímero conmutable. Con ello, se puede controlar de manera específica la liberación de líquido del gel de polímero conmutable.

El sistema fluídico de la presente invención presenta un gel de polímero conmutable que funciona como depósito de

almacenamiento y/o válvula para el líquido y está en contacto con el material absorbente del canal.

Por un gel de polímero se entiende una red tridimensional que ya no es soluble en un disolvente, sino que lo absorbe y, con ello, se hincha. Si en el caso del agente de hinchamiento se trata de agua, se habla de hidrogeles. La reticulación de los polímeros puede realizarse física o químicamente. En el caso de un gel reticulado físicamente, los nodos de red se forman por enredos y entrelazados de cadenas poliméricas largas entre sí. También pueden formarse nodos de red a través de interacciones físicas como, por ejemplo, interacciones electrostáticas. En el caso de geles reticulados químicamente, los puntos nodales se forman por enlaces covalentes entre las cadenas poliméricas.

Por geles de polímero conmutables, el experto entiende tales geles de polímero que pueden hincharse con absorción de líquido bajo la influencia de un estímulo externo (es decir, bajo la influencia de un parámetro externo que cambia) o, como alternativa, también pueden colapsarse con descarga de líquido. Estas transiciones son preferentemente reversibles.

En principio, el experto conoce tales geles de polímero.

Para el gel de polímero conmutable, especialmente el hidrogel conmutable, son adecuados principalmente tales materiales que presentan una transición de fase de volumen. Esto puede basarse en una temperatura de disolución crítica inferior y/o en una superior. En un sistema de este tipo, la temperatura sirve como conmutador. La liberación de líquido se realiza en el caso de un déficit o una superación de una temperatura umbral. Tales sistemas pueden modificarse por la incorporación de grupos adicionales que modifican su hidrofilia en el caso de que actúe otro estímulo distinto a la temperatura. Por la reacción de este otro estímulo, pueden realizarse, en un intervalo de temperatura determinado, muchos otros fenómenos de conmutación. Sistemas de este tipo se describen, por ejemplo en M. Irie, *Adv. Polym. Sci.* 110, 43-65 (1993). Así, por ejemplo, valor de pH, fuerza iónica, luz o reacciones químicas pueden servir como conmutador. En el caso de un diseño adecuado del sistema, biomacromoléculas complejas como proteínas también pueden funcionar como estímulo. Sistemas de este tipo se describen, por ejemplo, en J. Buller *et al.*, *Polym. Chem.* 2, 1486-1489 (2011).

Ejemplos de grupos que provocan conmutabilidad con luz son azobencenos (R. Kröger *et al.*, *Macromol. Chem. Phys.* (1994) 195, 2291-2298; H. Akiyama *et al.*, *Macromolecules* (2007) 40, 5129-5132), espiropiranos (Edahiro *et al.*, *Biomacromolecules* (2005) 6, 970-974) o derivados del colorante verde de malaquita. Ejemplos de grupos que provocan conmutabilidad a través del valor de pH son grupos amino o carboxilo. Un ejemplo de conmutabilidad a través de una reacción química se describe en P. Mi *et al.*, *Macromol. Rapid Commun.* (2008) 29, 27-32.

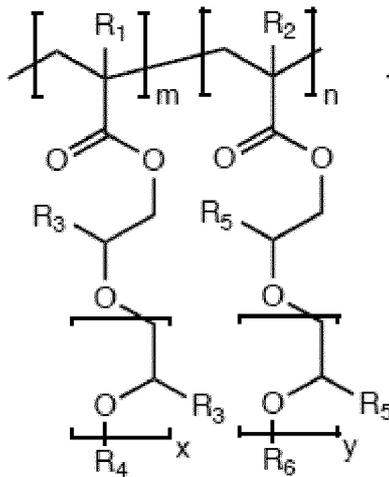
En formas de realización preferentes, en el caso de los geles de polímero, se trata de aquellos que son conmutables por un estímulo externo (es decir, por la modificación de un parámetro externo) que se selecciona de temperatura, valor de pH, fuerza iónica, tipo de iones, radiación electromagnética (especialmente luz), una reacción química, la presencia (adición o intercambio) de reactivos químicos (especialmente de bajo peso molecular) o bioquímicos o una acción por biomoléculas como proteínas, o combinaciones de los mismos.

Preferentemente, en el caso del gel de polímero conmutable, se trata de un hidrogel conmutable, es decir, un gel de polímero que puede hincharse por agua. En el contexto de la presente invención, como alternativa o en combinación con un hidrogel, también pueden usarse geles de polímero que pueden hincharse con un líquido orgánico. Ejemplos de polímeros que pueden servir como estructura básica para geles con una temperatura de disolución crítica inferior en líquidos orgánicos se describen en Z. Liu *et al.*, *Polymer Journal* (2010) 42, 901-904 y K.-I. Zeno *et al.*, *J. Polym. Sci. A* (2008), 46(17), 5724-5733.

En el caso del hidrogel conmutable, puede tratarse de un hidrogel sensible a la temperatura con una temperatura de disolución crítica superior. Ejemplos de polímeros que pueden servir como estructura básica para hidrogeles con una temperatura de disolución crítica superior se encuentran en J. Seuring *et al.*, *Macromolecules* (2012), 45, 3910-3918.

En el caso del hidrogel conmutable, también puede tratarse de un hidrogel sensible a la temperatura con una temperatura de disolución crítica inferior.

Ejemplos de polímeros que pueden servir como estructura básica para hidrogeles con una temperatura de disolución crítica inferior están enumerados en la siguiente lista:

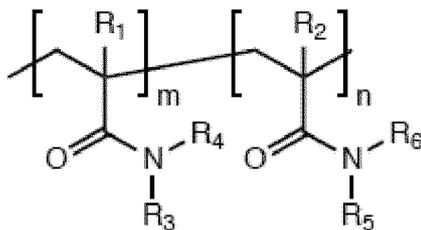


en la que

- 5  $R_1, R_2 = H$ , alquilo como, por ejemplo, alquilo  $C_{1-4}$   
 $R_3, R_5 = H$ , alquilo como, por ejemplo, alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 $R_4, R_6 = H$ , alquilo como, por ejemplo, alquilo  $C_{1-4}$ , alilo, fenilo, bencilo, acilo,  
 $x$  e  $y$ , independientemente entre sí, son 1-50, preferente 2-20,  
 $4 \leq m + n \leq 10^7$ ;

10

(2)

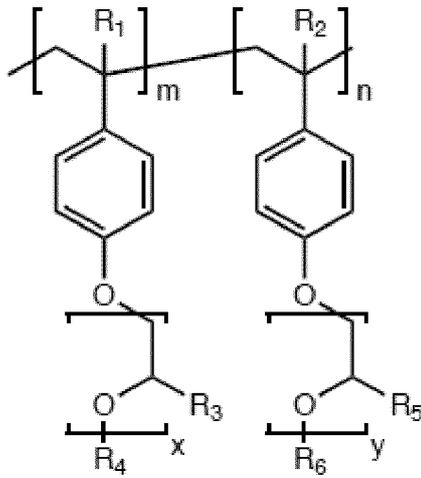


15 en la que

- $R_1, R_2 = H$ , alquilo como, por ejemplo, alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 $R_3, R_4, R_5, R_6 = H$ , alquilo como, por ejemplo, alquilo  $C_{1-4}$ , alilo, fenilo, bencilo,  
 $4 \leq m + n \leq 10^7$ ;

20

(3)

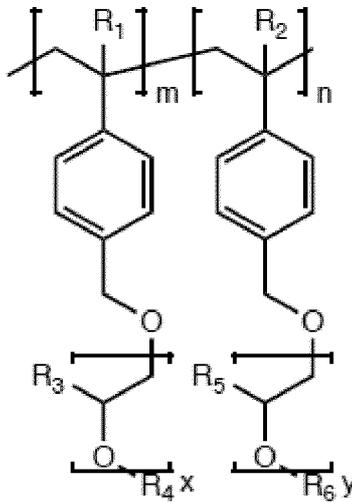


en la que

- 5  $R_1, R_2 = H$ , alquilo como, por ejemplo, alquilo  $C_{1-4}$   
 $R_3, R_5 = H$ , alquilo como, por ejemplo, alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 $R_4, R_6 = H$ , alquilo como, por ejemplo, alquilo  $C_{1-4}$ , alilo, fenilo, bencilo, acilo,  
 $x$  e  $y$ , independientemente entre sí, son 1-50, preferente 2-20,  
 $4 \leq m + n \leq 10^7$ ;

10

(4)

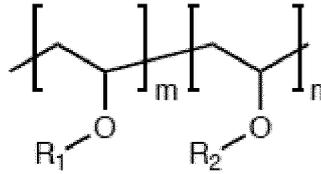


15 en la que

- $R_1, R_2 = H$ , alquilo como, por ejemplo, alquilo  $C_{1-4}$   
 $R_3, R_5 = H$ , alquilo como, por ejemplo, alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 $R_4, R_6 = H$ , alquilo como, por ejemplo, alquilo  $C_{1-4}$ , alilo, fenilo, bencilo, acilo,  
 $x$  e  $y$ , independientemente entre sí, son 1-50, preferente 2-20,  
 $4 \leq m + n \leq 10^7$ ;

20

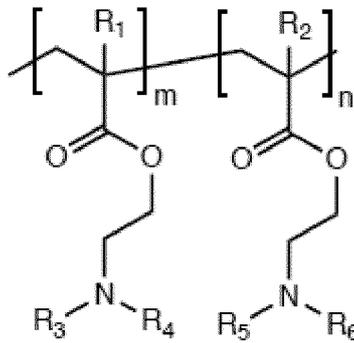
(5)



en la que

- 5  $R_1, R_2 = H, \text{alquilo como, por ejemplo, alquilo } C_{1-4}$   
 $4 \leq m + n \leq 10^7$ ;

(6)



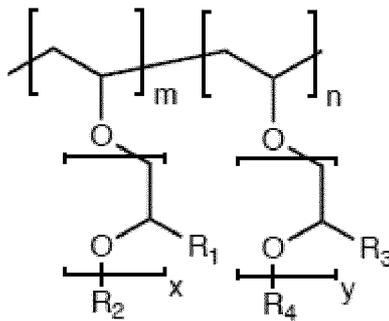
10

en la que

- 15  $R_1, R_2 = H, \text{alquilo como, por ejemplo, alquilo } C_{1-4}$   
 $R_3, R_5 = H, \text{alquilo como, por ejemplo, alquilo } C_{1-4},$   
 $R_4, R_6 = H, \text{alquilo como, por ejemplo, alquilo } C_{1-4}, \text{alilo, fenilo, bencilo, acilo,}$   
 $4 \leq m + n \leq 10^7$ ;

(7)

20

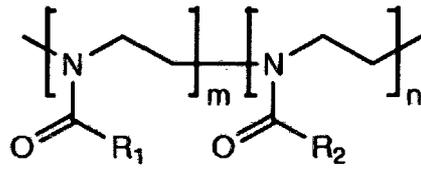


en la que

- 25  $R_1, R_3 = H, \text{alquilo como, por ejemplo, alquilo } C_{1-4}$   
 $R_2, R_4 = H, \text{alquilo como, por ejemplo, alquilo } C_{1-4}, \text{alilo, fenilo, bencilo, acilo,}$   
 $x \text{ e } y, \text{ independientemente entre sí, son } 1-50, \text{ preferente } 2-20,$   
 $4 \leq m + n \leq 10^7$ ;

30

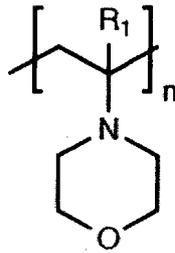
(8)



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = H, alquilo como, por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alilo, fenilo, bencilo  
 $4 \leq m + n \leq 10^7$ ;

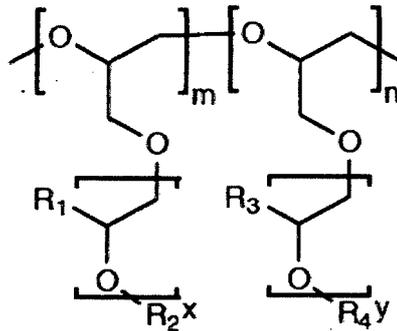
5

(9)



10 R<sub>1</sub> = H, alquilo como, por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub>, n > 5

(10)

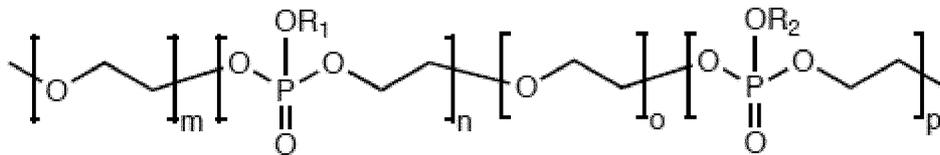


15

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> = H, alquilo como, por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> = H, alquilo como, por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alilo, fenilo, bencilo, acilo  
 x e y, independientemente entre sí, son 1-50, preferente 2-20,  
 $4 \leq m + n \leq 10^7$ ;

20

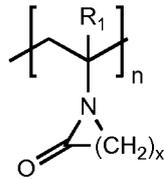
(11)



25

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = H, alquilo como, por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 $4 \leq m + n + o + p \leq 10^7$ ;

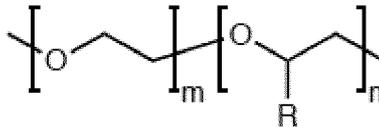
(12)



$\text{R}_1 = \text{H}$ , alquilo como, por ejemplo, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  
 $x$  es 2 a 6 para el anillo heterocíclico,

5  $n$  es mayor que 5 para el número de las unidades monoméricas en la cadena polimérica, por ejemplo,  $6 \leq n \leq 10^7$

(13)

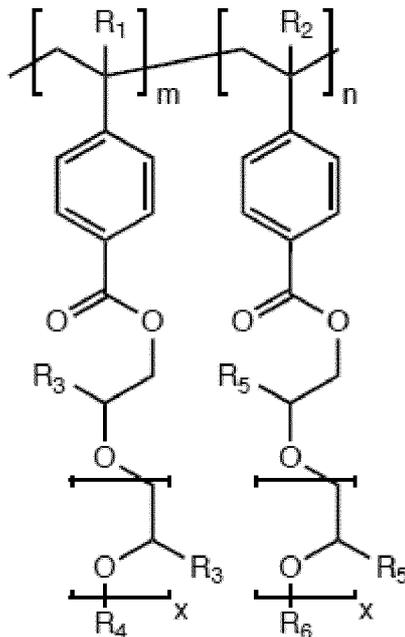


10

$\text{R} =$  alquilo, preferentemente metilo,  
 $10 > m : n > 0,1$ ;  
 $4 \leq m + n \leq 10^7$ ;

15

(14)

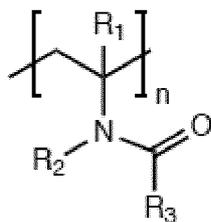


en la que

20

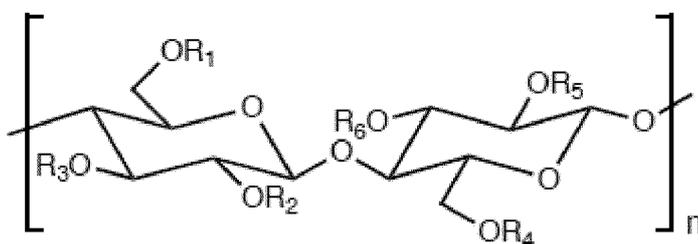
$\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{H}$ , alquilo como, por ejemplo, alquilo  $\text{C}_{1-4}$   
 $\text{R}_3, \text{R}_5 = \text{H}$ , alquilo como, por ejemplo, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  
 $\text{R}_4, \text{R}_6 = \text{H}$ , alquilo como, por ejemplo, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , alilo, fenilo, bencilo, acilo,  
 $x$  e  $y$ , independientemente entre sí, son 1-50, preferente 2-20,  
 25  $4 \leq m + n \leq 10^7$ ;

(15)



5  $R_1, R_2 = H$ , alquilo como, por ejemplo, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $R_3 =$  alquilo como, por ejemplo, alquilo  $C_{1-4}$ , alilo, fenilo, bencilo,  $4 \leq n \leq 10^7$ ;

(16)



10  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 = H$ , alquilo como, por ejemplo, alquilo  $C_{1-4}$ , alilo, fenilo, bencilo, acilo,  $4 \leq n \leq 10^7$ .

15 Ejemplos de reticulantes son monómeros acrílicos, metacrílicos, vinílicos o alílicos di- o multifuncionales. Sin embargo, también es posible una reticulación química a través de reacciones fotoquímicas cuando se parte de un polímero precursor soluble que porta, por ejemplo, unidades de diazirina, de acetofenona o de benzofenona. Además, también es posible incorporar en un polímero precursor grupos funcionales que entonces conforman enlaces covalentes con grupos funcionales complementarios en moléculas de reticulación di- o multifuncionales. Ejemplos de grupos complementarios adecuados se encuentran en E. Wischerhoff *et al.*, Adv. Polym. Sci. (2011) 240: 1-33.

20 En el contexto de la presente invención, puede resultar preferente que el líquido presente en estado hinchado en el gel de polímero conmutable presente un componente disuelto o dispersado en el mismo que se selecciona de un reactivo químico o bioquímico, un principio activo biológico, un principio activo farmacéutico, un alérgeno, un antígeno, un anticuerpo, una enzima, una proteína y mezclas de los mismos. La presencia de un componente adicional de este tipo posibilita, por ejemplo, reacciones de detección analíticas específicas. Preferentemente, en el caso de este componente adicional, se trata de un constituyente o constituyentes de un ensayo químico, biológico o médico. A este respecto, es posible que varios de estos componentes adicionales de distintos geles de polímero conmutables estén distribuidos en el sistema fluídico y solo entren en contacto entre sí cuando los líquidos se liberan bajo la influencia de un estímulo externo e interactúan en puntos determinados del canal (por ejemplo, en puntos de ramificación del canal).

35 El canal del sistema fluídico de acuerdo con la invención también puede presentar al menos un área no conmutable en la que se encuentra un componente que se selecciona de un reactivo químico o bioquímico, un principio activo biológico, un principio activo farmacéutico, un alérgeno, un antígeno, un anticuerpo, una enzima, una proteína y mezclas de los mismos. Cuando por el gel de polímero conmutable se libera un líquido que contiene uno de los componentes adicionales anteriormente mencionados o, dado el caso, un compuesto que va a detectarse analíticamente, y este líquido migra a través del canal hasta el área no conmutable, pueden producirse ahí una reacción de detección analítica correspondiente.

40 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para liberar y para transportar y, dado el caso, para mezclar líquidos, que comprende:

- la puesta a disposición del sistema fluídico de acuerdo con la invención anteriormente descrito, estando hinchado con un líquido al menos uno de los geles de polímero conmutables,
- 45 - la modificación de un parámetro externo, de manera que al menos uno de los geles de polímero hinchados libera su líquido.

La conversión del gel de polímero a su estado hinchado se realiza de manera conocida habitual para el experto. Para esto, el gel de polímero seco se pone en contacto con una cantidad suficiente del líquido hasta que el gel de

polímero está presente finalmente en el estado hinchado. Durante la conversión al estado hinchado, el gel de polímero puede estar presente ya sobre el sustrato. Como alternativa, el gel de polímero puede convertirse primero al estado hinchado en un lugar externo y solo a continuación colocarse sobre el sustrato.

5 Como ya se ha explicado anteriormente, la liberación del líquido (es decir, la conmutación del gel de polímero) se realiza preferentemente por una modificación de temperatura, valor de pH, fuerza iónica, tipo de iones, radiación electromagnética (especialmente luz), por una reacción química, por la presencia (adición o intercambio) de reactivos químicos (especialmente de bajo peso molecular) o bioquímicos o una acción por biomoléculas como proteínas, o por combinaciones de los mismos.

10 El procedimiento de acuerdo con la invención presente una alta flexibilidad. Así, el sistema fluídico puede presentar, por ejemplo, dos o más geles de polímero conmutables hinchados y la modificación del parámetro externo puede realizarse dependiendo del tiempo, de manera que todos los geles de polímero hinchados liberan su líquido simultáneamente. Como alternativa, la modificación del parámetro externo puede realizarse dependiendo del tiempo, de manera que los geles de polímero hinchados emiten su líquido con un desfase temporal entre sí.

15 La liberación del líquido también puede verse afectada por la colocación adicional o la acción de un elemento de calefacción o de refrigeración. Por un tal elemento de calefacción o de refrigeración pueden llevarse a una temperatura distinta distintas secciones de un canal o distintos canales y/o distintos geles de polímero, mediante lo cual puede afectarse de manera específica la liberación del líquido de los geles de polímero conmutables hinchados.

Por ejemplo, las temperaturas pueden seleccionarse de manera que uno de los geles de polímero hinchados conmutables libera su líquido, mientras que otro gel de polímero hinchado aún conserva su líquido.

25 En una forma de realización preferente, el sistema fluídico presenta dos o más geles de polímero conmutables hinchados y los líquidos interactúan tras su liberación en el material absorbente del canal en un área de mezcla y se mezclan entre sí.

El área de mezcla puede encontrarse, por ejemplo, en un punto de ramificación del canal.

30 El sistema fluídico de la presente invención es apropiado para su uso en la realización de un ensayo químico, biológico o médico.

35 El ensayo químico, biológico o médico puede llevarse a cabo, por ejemplo, al presentar el líquido del gel de polímero hinchado un componente disuelto o dispersado que se selecciona de un reactivo químico o bioquímico, un principio activo biológico, un principio activo farmacéutico, un alérgeno, un antígeno, un anticuerpo, una enzima, una proteína y mezclas de los mismos; introduciéndose una muestra que va a analizarse en el sistema fluídico; y migrando el líquido hacia la muestra tras su liberación en el material absorbente del canal.

40 Se describe una forma de realización a modo de ejemplo en la Figura 1a-c.

45 Un bloque de hidrogel hinchado con líquido a partir de un gel de polímero conmutable (1) se pone en contacto con una tira de papel absorbente (2), de manera que puede realizarse una incorporación del líquido almacenado en el hidrogel. En el otro extremo, la tira de papel está impregnada (3) con un reactivo que, por ejemplo, puede iniciar una reacción cromática con el líquido del hidrogel. En el estado hidrófilo, el hidrogel mantiene el líquido; no se realiza una incorporación al papel. Si el hidrogel se expone ahora a un estímulo externo (4), entonces se conmuta a un estado hidrófobo (5), se colapsa y se libera el líquido. Por el contacto directo, se aspira (6) ahora en el papel y llega a través de fuerzas de capilaridad al lugar de acción, en este caso, la parte impregnada de reactivo de la tira de papel. En el lugar de acción, el líquido interactúa con el reactivo e inicia ahí una reacción de detección (7) reconocible ópticamente.

## Ejemplos de realización

### A. Llenado controlado por estímulos de un canal en un sustrato

55 El llenado controlado por estímulos de un canal se llevó a cabo en un sustrato de papel. Para esto, se estamparon cuatro canales paralelos sobre un sustrato de papel por microestructuración fotolitográfica. Los canales paralelos estampados están en contacto respectivamente con un hidrogel de poli(N-isopropilacrilamida) [hidrogel de poli(NIPAM)]. Los hidrogeles se pusieron en contacto con las áreas finales circulares en el lado derecho del sustrato de papel y se fijaron. En los hidrogeles se introdujo tinta negra y se liberó a distintas temperaturas (temperatura de la placa calentadora izquierda, 30,2 °C; derecha, 37,2 °C). En los dos experimentos, además, se varió la temperatura entre los canales por que el canal superior estaba en contacto directamente con la placa calentadora, mientras que entre los canales inferiores y la placa calentadora se encontraba adicionalmente al menos una capa de papel aislante. Las diferencias graduales de temperatura entre los canales individuales (con número creciente de capas de papel aislantes) dio como resultado claras diferencias en las cantidades de líquido liberadas en el respectivo canal.

**B. Mezcla controlada por estímulos de sustancias en un sustrato**

La mezcla controlada por estímulos de sustancias se llevó a cabo en un sustrato de papel. La mezcla controlada por estímulos de sustancias puede realizarse por colapsos de hidrogel conmutados sucesivamente o colapsos de hidrogel conmutados simultáneamente. Para esto, se estampó un canal en forma de T sobre un sustrato de papel por microestructuración fotolitográfica. La Figura 2 muestra un tal sustrato de papel. Las áreas finales del canal estampado en forma de T están en contacto respectivamente con un hidrogel de poli(NIPAM). Por la combinación de distintos depósitos de hidrogel en el sustrato microfluídico pueden liberarse distintas sustancias con un desfase temporal por colapso de los correspondientes depósitos de hidrogel e inyectarse en el sistema microfluídico. En el punto de unión en forma de T tiene lugar una mezcla de las sustancias inyectadas. Según la estructura de la red del canal, las sustancias pueden ponerse en contacto entre sí en distintos lugares sobre el sustrato para iniciar de manera específica procesos de mezcla y de reacción.

**C. Ensayo enzimático controlado por estímulos**

El ensayo enzimático controlado por estímulos en el ejemplo de una reacción de detección para glucosa se llevó a cabo en un sustrato de papel. Para esto, se estampó sobre un sustrato de papel por microestructuración fotolitográfica un área de mezcla que está en contacto con canales correspondientemente estampados. Los canales estampados están unidos a su vez a respectivamente un área de depósito estampada que está en contacto con respectivamente un hidrogel de poli(NIPAM).

En un primer hidrogel, se introdujo peroxidasa de rábano picante (HRP, por sus siglas en inglés); en un segundo hidrogel, se introdujo glucosa oxidasa. Por el colapso de estos depósitos de hidrogel, se transportaron peroxidasa de rábano picante y glucosa oxidasa al área de mezcla estampada (campo de ensayo derecho) y se mezclaron ahí. A continuación, se aplicó una solución de muestra que contenía glucosa sobre el área de mezcla estampada. Por el doblado del sustrato de papel se puso en contacto la superficie de sensor que contenía TMB (3,3', 5,5'-tetrametilbenzidina) dispuesta sobre el lado izquierdo en un área estampada con el área de mezcla estampada y se inició la reacción de detección.

El ensayo presenta un valor de corte mínimo de 0,5 mg/ml. Por eso, por un diseño adecuado (cantidad de los reactivos de detección), puede ajustarse tanto al límite inferior (0,8 mg/ml) como al límite superior (1,8 mg/ml) de la concentración de azúcar fisiológicamente normal en la sangre del ser humano.

**REIVINDICACIONES**

1. Sistema fluídico, que comprende
- 5       - al menos un canal para el transporte de un líquido, estando formado el canal por un material absorbente (2), y  
       - y al menos un gel de polímero conmutable (1) que funciona como depósito de almacenamiento y/o válvula para el líquido y está en contacto con el material absorbente del canal.
- 10      2. El sistema fluídico de acuerdo con la reivindicación 1, siendo el material absorbente (2) del canal un material que contiene celulosa.
3. El sistema fluídico de acuerdo con la reivindicación 2, siendo el material absorbente (2) del canal papel o nitrocelulosa.
- 15      4. El sistema fluídico de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, descansando el gel de polímero conmutable (1) sobre el lado superior del canal.
5. El sistema fluídico de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, estando unido el gel de polímero conmutable (1) de manera firme al material absorbente por incrustación o vertido.
- 20      6. El sistema fluídico según una de las reivindicaciones anteriores, estando en contacto al menos dos geles de polímero conmutables (1) con el material absorbente (2) del canal; y/o presentando el canal una o varias ramificaciones, tratándose preferentemente de una o varias ramificaciones en forma de T y/o en forma de X y/o en forma de Y.
- 25      7. El sistema fluídico de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que contiene un sustrato de papel que presenta una o varias áreas absorbentes y una o varias áreas no absorbentes y estando formado el canal o los canales por el o las áreas absorbentes.
- 30      8. El sistema fluídico de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un elemento de calefacción y/o de refrigeración que está o están en contacto térmico con el canal y/o el gel de polímero conmutable (1).
- 35      9. El sistema fluídico de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, siendo el gel de polímero conmutable (1) un hidrogel conmutable.
- 40      10. El sistema fluídico de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, presentando el líquido presente en estado hinchado en el gel de polímero conmutable (1) un componente disuelto o dispersado en el mismo que se selecciona de un reactivo químico o bioquímico, un principio activo biológico, un principio activo farmacéutico, un alérgeno, un antígeno, un anticuerpo, una enzima, una proteína y mezclas de los mismos.
- 45      11. Un procedimiento para liberar y para transportar y, dado el caso, para mezclar líquidos, que comprende
- la puesta a disposición del sistema fluídico según una de las reivindicaciones 1 a 10, estando hinchado con un líquido al menos uno de los geles de polímero conmutables (1),  
       - la modificación de un parámetro externo, de manera que al menos uno de los geles de polímero hinchados libera su líquido.
- 50      12. El procedimiento según la reivindicación 11, realizándose la liberación del líquido mediante una modificación de temperatura, valor de pH, fuerza iónica, tipo de iones, radiación electromagnética (especialmente luz), por una reacción química, por la presencia de reactivos químicos o bioquímicos o una acción por biomoléculas, o mediante combinaciones de los mismos.
- 55      13. El procedimiento según las reivindicaciones 11 o 12, presentando el sistema fluídico dos o más geles de polímero conmutables (1) hinchados y realizándose la modificación del parámetro externo dependiendo del tiempo de manera que todos los geles de polímero hinchados liberan su líquido simultáneamente, o realizándose la modificación del parámetro externo dependiendo del tiempo de manera que los geles de polímero hinchados emiten su líquido con un desfase temporal entre sí.
- 60      14. El procedimiento según una de las reivindicaciones 11-13, presentando el sistema fluídico dos o más geles de polímero conmutables (1) hinchados y encontrándose y mezclándose entre sí en un área de mezcla los líquidos tras su liberación en el material absorbente del canal.
- 65      15. El procedimiento según una de las reivindicaciones 11-14, llevándose a cabo un ensayo químico, biológico o médico al presentar el líquido del gel de polímero hinchado un componente disuelto o dispersado que se selecciona de un reactivo químico o bioquímico, un principio activo biológico, un principio activo farmacéutico, un alérgeno, un

antígeno, un anticuerpo, una enzima, una proteína y mezclas de los mismos; introduciéndose una muestra que va a analizarse en el sistema fluido; y migrando el líquido hacia la muestra tras su liberación en el material absorbente del canal.

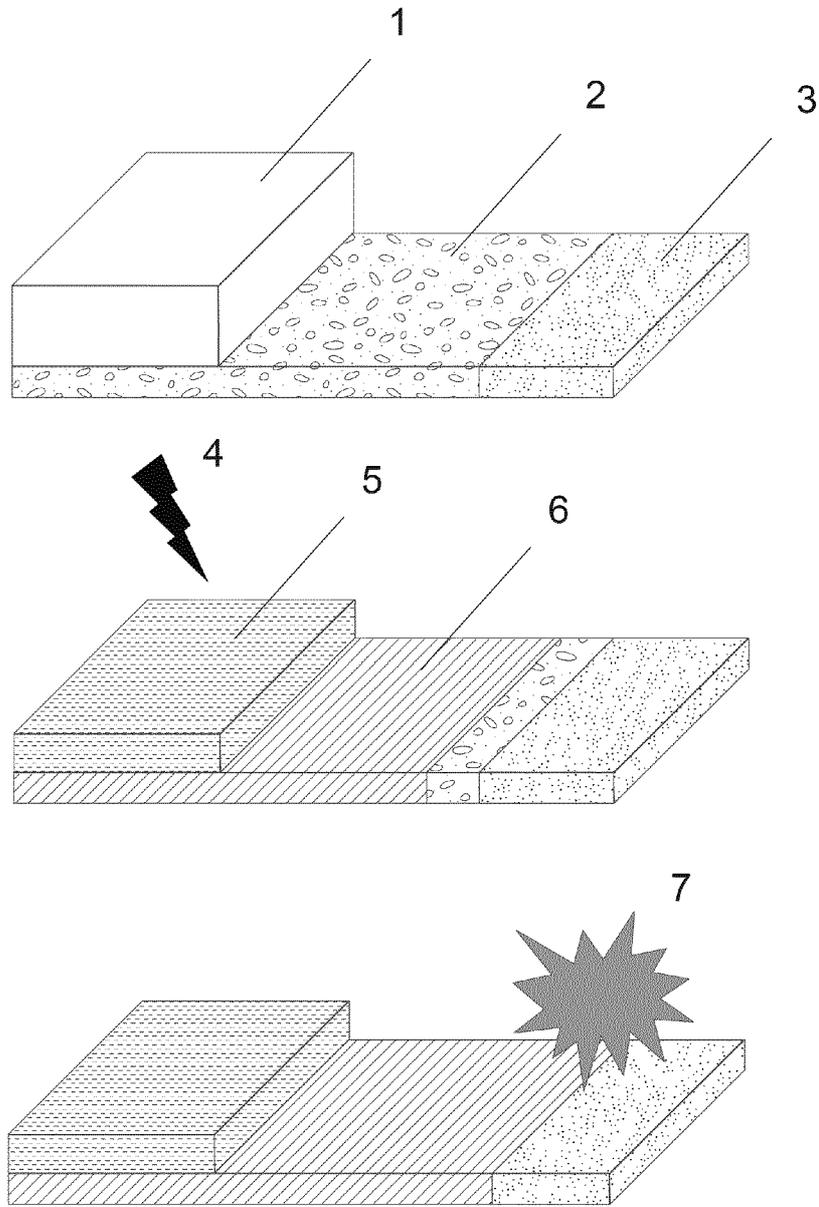


Figura 1a-c

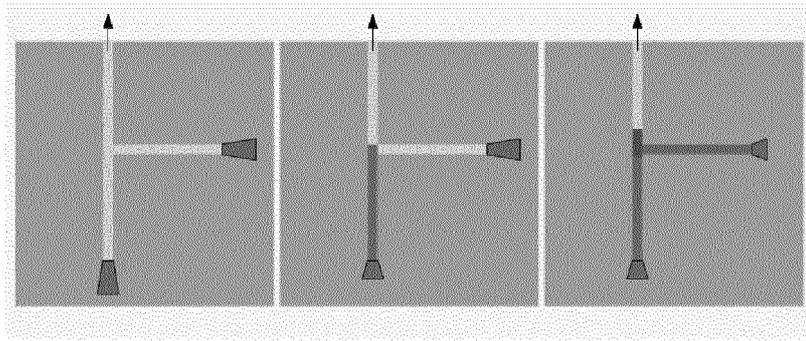


Fig. 2