

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 613**

51 Int. Cl.:

**G01N 33/543** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2013 PCT/EP2013/068201**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014 WO14033329**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2013 E 13756177 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2893348**

54 Título: **Control en chip de fluidos usando electrodos**

30 Prioridad:

**03.09.2012 EP 12182729**

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

**29.11.2017**

73 Titular/es:

**GINOLIS OY (100.0%)  
Automaatitietie 1  
90460 Oulunsalo, FI**

72 Inventor/es:

**JANSSON, FREDRIK y  
MOLIN, MAGNUS**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 644 613 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

Control en chip de fluidos usando electrodos

5 **Campo técnico**

La presente invención está relacionada con dispositivos para controlar el movimiento de muestras fluidas en chips microfluídicos y a un procedimiento para controlar o manipular un flujo de fluido a través de canales de dichos chips microfluídicos. Los chips microfluídicos pueden usarse en aplicaciones biotecnológicas, de diagnosis y  
10 farmacéuticas.

**Antecedentes de la invención**

La microfluídica se relaciona con un campo multidisciplinar que comprende física, química, ingeniería y biotecnología  
15 que estudia el comportamiento y flujo de fluidos en escalas de nano y microlitros en el interior de microcanales abiertos o cerrados. La microfluídica ha permitido el desarrollo de los llamados dispositivos y sistemas "lab-on-a-chip" que pueden procesar volúmenes de microlitros y nanolitros de muestra de fluido, y realizar medidas analíticas altamente complejas y precisas. "Lab-on-a-chip" indica el escalamiento de un único o múltiples procesos de laboratorio en un formato chip, que tiene tan solo de unos milímetros a unos pocos centímetros de tamaño.

20 Los chips de análisis basados en microfluídica y los chips de pruebas de diagnóstico basados en microfluídica (referidos colectivamente de aquí en adelante simplemente como "chips") se usan en una variedad de aplicaciones biotecnológicas y de diagnóstico, como la detección de ácido nucleico, caracterización, separación, medición, y tipificación; manipulación y clasificación de células; detección de biomarcadores, detección de patógenos  
25 microbiales; y miniaturización de síntesis química.

Los chips basados en la microfluídica ofrecen muchas ventajas comparados con sus contrapartes macrodimensionadas: Fácil manejo (reduce el tiempo de administración manual, y se requiere menos muestra y reactivos) y resultados de pruebas rápidos (menor tiempo de análisis). El menor tiempo de análisis y el fácil manejo  
30 de los chips microfluídicos es atractivo para aplicaciones de diagnóstico porque permite rápidas pruebas en cama y en la consulta del médico, ofreciendo la ventaja de resultados de pruebas rápidos que pueden compartirse al momento con el paciente.

Sin embargo, las aplicaciones de diagnóstico requieren un estricto control del flujo de muestra en el interior del chip  
35 para asegurar la precisión requerida y la reproducibilidad del análisis/prueba. Operaciones típicas como mezclar, incubar, separar, y detectar se realizan en el interior del chip, que requiere un control firme del flujo de la muestra de fluido en términos de temporización, volúmenes y caudales.

Se han desarrollado varios mecanismos de actuación y se usan en la actualidad, como, por ejemplo, microbombas,  
40 microválvulas, y motores rotatorios que aplican fuerzas centrífugas. Sin embargo, el mecanismo más usado en los productos de hoy en día son los flujos impulsados por capilaridad, en gran parte debido a su simplicidad.

Para controlar el flujo de fluido en chips microfluídicos impulsados por capilaridad, se han desarrollad esquemas de control pasivos que dependen de geometrías reproducibles y propiedades de superficie estable. Se pueden diseñar  
45 puertas de tiempo para ralentizar o frenar el flujo de un volumen predeterminado para un tiempo predeterminado y se pueden designar canales para tener la fuerza capilar adecuada para impulsar el flujo a un caudal predeterminado.

Sin embargo, para aplicaciones de diagnóstico la composición y viscosidad variable de las muestras supone un gran desafío para el desarrollo de un ensayo microfluídico. Las típicas muestras biológicas incluyen por ejemplo saliva,  
50 orina, suero, plasma y sangre entera, y pueden variar en composición y viscosidad de individuo a individuo, así como dependiendo de cuando se tomó la muestra. Estas variaciones junto con las variaciones en las propiedades de los chips microfluídicos, causa variaciones en la temporalización, volúmenes y caudales y puede por tanto afectar negativamente la reproducibilidad de pruebas de diagnóstico basadas en microfluidos.

55 Para obtener el control firme necesario para el flujo de la muestra de fluido, en términos de temporalización, volúmenes y caudales en los chips de microfluidos impulsados por capilaridad, se han desarrollado varios interruptores de humectabilidad. Un interruptor de humectabilidad permite manipular la habilidad de una superficie sólida de mantener el contacto con un líquido. La humectabilidad es determinada por un equilibrio de fuerzas entre las fuerzas adhesivas y cohesivas cuando la superficie de interruptor sólido está en contacto con el líquido. Las  
60 fuerzas adhesivas entre el sólido y el líquido generan una gota líquida para que se extienda por toda la superficie.

Las fuerzas cohesivas entre el líquido provocan que la gota líquida forme una bola y evite el contacto con la superficie de interruptor. El equilibrio de fuerza puede ser manipulado a través de varias influencias como la luz, temperatura, química, electroquímica o campo eléctrico. En el ámbito de los microfluidos se prefiere algún tipo de influencia electrónica debido a su rápida actuación y baja interferencia con el fluido.

5

Una tecnología usada para alterar de manera electrónica la humectabilidad de una superficie es la humectabilidad eléctrica electroquímica, en donde un voltaje del orden de un voltio se aplica entre un electrodo de trabajo y un electrodo de referencia, en contacto eléctrico el uno con el otro a través de un fluido electrolítico, formando una doble capa electroquímica en la superficie del electrodo de trabajo que incrementa su humectabilidad.

10

Otra tecnología usada para alterar electrónicamente la humectabilidad de una superficie es humectar eléctricamente mediante dieléctrico, en donde de decenas a cientos de voltios se aplican entre un electrodo de trabajo y un electrodo de referencia, aislados eléctricamente el uno del otro, formando un fuerte campo eléctrico que fuerza a la gotita hacia la superficie aislada el electrodo de trabajo.

15

Otra tecnología más usada para alterar electrónicamente la humectabilidad de una superficie es humectar eléctricamente con polímeros conductores dopados con iones, en donde unos pocos voltios se aplican entre un electrodo de trabajo dopado con iones polares, con un extremo hidrofóbico e hidrofílico, y un electrodo de referencia, haciendo que los iones polares cambien su orientación y por tanto cambie la humectabilidad de la superficie del electrodo de trabajo.

20

Para el control de flujo en aplicaciones de flujo continuo se prefiere la humectabilidad eléctrica electroquímica por su simplicidad, debido entre otras razones a un mayor cambio de la humectabilidad y una estabilidad a largo plazo comparada con la humectabilidad eléctrica que usa polímeros conductores dopados con iones y debido a una

25

necesidad de voltaje y efectividad de coste comparada con la humectabilidad eléctrica mediante dieléctrico. La técnica anterior de humectabilidad eléctrica electroquímica ha descrito chips de microfluidos con un electrodo de referencia situado en el comienzo de una trayectoria de flujo (canal microfluídico) seguido por uno o unos cuantos electrodos de trabajo más adelante en la trayectoria de flujo. Los electrodos de trabajo son normalmente

30

hidrofóbicos parando por tanto el fluido en su estado natural, pero se vuelven hidrofílicos y dejan pasar el fluido cuando se aplica un voltaje. Sin embargo, una de las principales desventajas con la tecnología de humectabilidad eléctrica electroquímica de microfluidos de acuerdo con la técnica anterior es que la velocidad del frente de flujo de fluido puede descender

35

rápidamente con la distancia recorrida a lo largo de la trayectoria de flujo. Cuando lleva recorrido alrededor de un centímetro del canal, el flujo activado eléctricamente puede haber cesado más o menos, impidiendo por tanto la activación de un interruptor. Un ejemplo de la técnica anterior es descrito por un equipo de investigación de Tsukuba en Japón en el artículo

40

Microfluidic transport based on direct electrowetting, J. Appl. Phys. 96, 835 (2004). El artículo describe un chip de microfluído de aproximadamente 20x30 mm con un canal de aproximadamente 18 mm de largo. Un electrodo de trabajo de Au cubre el fondo del canal y se coloca un electrodo de referencia de Ag/AgCl antes del electrodo de trabajo. En el artículo el equipo de investigación concluye que, cuando se aplica un voltaje entre el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia, el fluido comienza a moverse a lo largo del electrodo de trabajo. Sin embargo, concluyen que la velocidad del frente de fluido desciende con la distancia recorrida en el canal y que el movimiento cese finalmente. De hecho, el equipo de investigación concluye que el frente de fluido nunca atraviesa el canal con

45

50

aproximadamente 18 mm de longitud. El equipo de investigación concluye que el descenso del caudal y el cese final del flujo son debidos a la resistencia viscosa, que incrementa de manera lineal con la distancia recorrida. El equipo de investigación concluye además que trabajando con chips de microfluidos de aproximadamente 10x10 mm esta limitación puede ser aceptable.

55

Sin embargo, un límite de la longitud del canal de aproximadamente 1 cm está limitando por razones prácticas la cantidad de muestra de fluido que es posible manejar (en términos de temporalización, volúmenes y caudales), a volúmenes de nanolitros más que volúmenes de microlitros. Cuando se abordan aplicaciones de diagnósticos médicos esto es una desventaja importante, ya que la mayoría de las pruebas de punto de atención requieren un volumen de muestra en el intervalo de los microlitros para producir resultados precisos y reproducibles.

60

En realidad, la longitud del canal es más corta que 1 cm cuando se usa(n) el(los) electrodo(s) para dirigir un flujo en el interior del canal. Cuando se abordan aplicaciones de diagnósticos médicos, se requieren normalmente velocidades de flujo de décimas de milímetro por minuto. Debido al rápido descenso de la velocidad de flujo, la velocidad del frente de flujo está por debajo de lo que se requiere apenas ha penetrado unos centímetros en el canal.

- La limitación de la longitud del canal es por razones prácticas y también limita el número de electrodos que es posible colocar a lo largo de la trayectoria de flujo, con un cierto tamaño funcional mínimo de electrodo posible para producir un coste efectivo (por ejemplo, el electrodo de trabajo más pequeño posible para producir con una máscara de pulverización catódica de metal en lugar de fotolitografía). Cuando se abordan diagnósticos médicos, se necesitan realizar múltiples operaciones de acuerdo con lo anteriormente expuesto con un control firme y bien ajustado. Sin embargo, un número limitado de electrodos bastante grandes, relativos a la longitud del canal, está limitando por tanto el número de operaciones y la posibilidad de control de flujo bien ajustado.
- 15 En general, debido a una limitación de longitud del canal de aproximadamente 1 cm o incluso menos, la técnica anterior tiene una habilidad limitada para manejar volúmenes de microlitros de muestra de fluido con el firme control de la temporalización, volúmenes y caudales requeridos para muchas aplicaciones en el ámbito de los diagnósticos médicos.
- 20 Otro ejemplo de la técnica anterior es el documento WO2011/131795 que puede manipular el flujo de un fluido en un microcanal. Este usa estímulos electrónicos aplicados a una superficie de interruptor en un microcanal para provocar un cambio en el ángulo de contacto entre la pared y el fluido en el microcanal. El efecto mejora proporcionando el interruptor con una superficie micro o nanoestructurada.

## 25 **Resumen**

Un objetivo de la presente invención es superar total o parcialmente las desventajas mencionadas anteriormente de la técnica anterior y proporcionar una alternativa a la técnica mencionada anteriormente.

- 30 Estos y otros objetivos se alcanzan con la presente invención como se define en las reivindicaciones independientes. Una selección de posibles realizaciones se define en las reivindicaciones dependientes. Sin embargo, como el experto en la técnica se percatará cuando estudie las especificaciones que aparecen más adelante, hay un número de realizaciones adicionales y/o alternativas de la presente invención que son concebibles.
- 35 Los inventores de la presente invención han encontrado sorpresivamente que las limitaciones mencionadas anteriormente de la técnica anterior no solo dependen de la resistencia viscosa, sino que también dependen del diseño y situación de los electrodos, y que una nueva configuración de electrodos puede superar las limitaciones mencionadas anteriormente de la técnica anterior.
- 40 Por lo tanto, de acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un dispositivo para controlar el movimiento de una muestra fluido a lo largo de una trayectoria de flujo. El dispositivo comprende un electrodo de trabajo dispuesto para entrar en contacto con la muestra de fluido cuando la muestra de fluido se mueve a lo largo de la trayectoria de flujo, un electrodo de referencia dispuesto para entrar en contacto con la muestra de fluido cuando dicha muestra de fluido se mueve a lo largo de la trayectoria de flujo y una superficie hidrofóbica dispuesta para entrar en contacto con la muestra de fluido cuando dicha muestra de fluido se mueve a lo largo de la trayectoria de flujo. Al menos una parte del electrodo de referencia está dispuesta al lado de o por debajo de al menos una parte del electrodo de trabajo y al menos una parte de la mencionada superficie hidrofóbica está dispuesta al lado de al menos una parte del electrodo de trabajo.
- 45
- 50 De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para transportar una muestra de fluido a lo largo de una trayectoria de flujo. El procedimiento comprende las etapas de proporcionar un electrodo de trabajo dispuesto para entrar en contacto con la muestra de fluido cuando la muestra de fluido se mueve a lo largo de la trayectoria de flujo, proporcionando un electrodo de referencia dispuesto para entrar en contacto con la muestra de fluido cuando dicha muestra de fluido se mueve a lo largo de la trayectoria de flujo,
- 55 proporcionando una superficie hidrofóbica dispuesta para entrar en contacto con la muestra de fluido cuando dicha muestra de fluido se mueve a lo largo de la trayectoria de flujo. Al menos una parte del electrodo de referencia está dispuesta al lado de o por debajo de al menos una parte del electrodo de trabajo y al menos una parte de la mencionada superficie hidrofóbica está dispuesta al lado de al menos una parte del mencionado electrodo de trabajo. El procedimiento puede comprender además las etapas de proporcionar una muestra de fluido en un extremo de la trayectoria de flujo, y aplicar un voltaje entre el electrodo de trabajo y electrodo de referencia. El
- 60

voltaje aplicado modifica la humectabilidad de la superficie del electrodo de trabajo y promueve por lo tanto el avance del frente de fluido a través de la superficie del electrodo de trabajo, a lo largo de la trayectoria de flujo.

Por tanto, en contraste con la técnica anterior, en donde el electrodo de referencia es situado por encima del/de los electrodo(s) de referencia, la presente invención está basada en la idea de que situando al menos una parte de un electrodo de referencia al lado de o por debajo de una parte del extremo ascendiente de un electrodo de trabajo (que puede ser el primero de muchos electrodos de trabajo a lo largo de la trayectoria de flujo en la dirección del flujo), la presente invención puede preservar la capacidad del/de los electrodo(s) de trabajo para modificar la humectabilidad a lo largo de la trayectoria de flujo y puede por tanto superar la limitación de longitud de canal de la técnica anterior.

Como un ejemplo, disponiendo un electrodo de referencia al lado del electrodo de trabajo (por ejemplo, en el techo del canal sobre el electrodo de trabajo), la distancia entre el electrodo de referencia y el electrodo de trabajo puede limitarse cuando se compara con la técnica anterior, en la que la distancia entre el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia ascendiente tiende a incrementar a lo largo del canal en la dirección del flujo.

Como otro ejemplo, disponiendo un electrodo de referencia por debajo de un electrodo de trabajo (por ejemplo por debajo de un primer electrodo de trabajo y por encima de un segundo electrodo de trabajo en la dirección del flujo), la distancia entre cada electrodo de trabajo y un electrodo de referencia puede limitarse en comparación con la técnica anterior, en la que la distancia entre el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia ascendiente tiende a incrementar a lo largo del canal en la dirección del flujo.

Reduciendo la distancia entre el/los electrodo(s) de trabajo y el/los electrodo(s) de referencia, por ejemplo, la distancia sobre la que una corriente puede aplicarse a través del fluido, puede reducirse la pérdida de potencia del fluido. Por tanto, la capacidad de/de los electrodo(s) de trabajo para cambiar la humectabilidad puede mejorarse.

Preservando la habilidad de modificar la humectabilidad del electrodo de trabajo a lo largo de la trayectoria de flujo, la muestra de fluido puede transportarse y controlarse de manera precisa, en relación a por ejemplo temporalización, volúmenes y caudales, a lo largo de grandes distancias comparadas con la técnica anterior. La mayor distancia a lo largo de la que la muestra de fluido puede ser controlada permite, entre otros:

- El manejo de volúmenes de muestra de fluido en el intervalo de los microlitros (como se necesita para la precisión en muchas pruebas en el punto de atención) es posible debido a los canales más largos y más anchos. Esto es ventajoso en comparación con la técnica anterior, en donde los volúmenes de las muestras en el rango de los nanolitros (que es insuficiente para muchas pruebas en el punto de atención) se manejan en canales cortos y estrechos.

- Conducir un flujo de muestra fluido con suficiente velocidad del frente de fluido en distancias de centímetros (como se necesita en muchas pruebas en el punto de atención) debido a la capacidad preservada de cambiar la humectabilidad a lo largo de la trayectoria de flujo. Esto tiene ventajas sobre la técnica anterior, en donde la velocidad del frente de fluido desciende por debajo de lo que se requiere para muchos puntos de atención de las pruebas tras unos pocos milímetros de desplazamiento.

- Controlar la temporalización y los volúmenes de manera más reproducible (como se necesita en muchas pruebas en el punto de atención) mediante la capacidad de diseñar más puertas de flujo seguro (es decir paradas) debido a la capacidad preservada para alterar la humectabilidad a lo largo de la trayectoria de flujo y por tanto la habilidad preservada de pasar una puerta de flujo seguro. Esto es ventajoso en comparación con la técnica anterior, en donde la habilidad de pasar una puerta de flujo disminuía rápidamente, porque la habilidad de parada de la puerta de flujo tiene que disminuir por tanto de manera igualada para poder pasar por ella, lo que a su vez provoca una parada menos segura.

- Controlar el flujo en pulsos bien ajustados en una configuración de flujo pulsado en donde se deja que el fluido se propague a lo largo de varios electrodos de trabajo a lo largo de la trayectoria de flujo, un electrodo cada vez, para obtener un medio de caudal reproducible en distancias de centímetros (como se necesita en muchas pruebas en el punto de atención). Esto tiene ventajas sobre la técnica anterior, en donde cada electrodo de trabajo del mismo tamaño representa una parte mayor de un canal más corto y por tanto provoca un flujo pulsado menos ajustado y en donde la velocidad del frente de fluido desciende por debajo de lo que se requiere tras unos pocos milímetros de desplazamiento limitando el uso de una configuración de flujo pulsado.

En general, debido a la capacidad preservada de modificar la humectabilidad de/de los electrodo(s) a lo largo de la trayectoria de flujo la presente invención puede superar las limitaciones mencionadas anteriormente de la técnica anterior y puede tener la capacidad de manejar volúmenes de micro litros de muestra de fluido con el control firme de la temporalización, volúmenes y caudales requeridos para muchas aplicaciones en el ámbito de los diagnósticos médicos.

Por "electrodo" debe entenderse cualquier superficie conectable de manera eléctrica que se adapta para estar en contacto eléctrico con la muestra de fluido y una fuente de alimentación externa. Los electrodos pueden por ejemplo disponerse en cualquier superficie orientada a la dirección del flujo.

5

Un electrodo de trabajo puede definirse como un electrodo que cambia, o está adaptado para cambiar, la humectabilidad (o capacidad hidrofóbica/hidrofílica) tras la aplicación de un voltaje entre el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia. Un electrodo de referencia puede definirse como un electrodo que actúa como un contraelectrodo o un electrodo de referencia de un electrodo de trabajo tras la aplicación de un voltaje entre el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia. Pueden combinarse también un contraelectrodo y un electrodo de referencia. La diferencia de potencia eléctrica puede generarse mediante un suministro externo de voltaje.

10

El electrodo de trabajo y el electrodo de referencia están dispuestos para contactar la muestra de fluido cuando dicha muestra de fluido se mueve a lo largo de los medios de trayectoria de flujo en el que los electrodos están dispuestos a lo largo de la trayectoria de flujo de manera que entre en contacto con la muestra de fluido cuando el dispositivo de la invención está usándose para controlar el movimiento de un fluido.

15

Se apreciará también que el electrodo de referencia y el electrodo de trabajo juntos pueden formar un primer par de electrodos relacionados eléctricamente. Sin embargo, el electrodo de referencia y el electrodo de trabajo pueden formar también parte de diferentes pares de electrodos, como un segundo y tercer par, respectivamente.

20

Además, el dispositivo puede comprender una pluralidad de electrodos de trabajo y/o una pluralidad de electrodos de referencia. Los electrodos también pueden disponerse en pares, o en grupos de tres o más electrodos.

25

La trayectoria de flujo puede ser una parte longitudinal del dispositivo a lo largo de la cual la superficie frontal de la muestra de fluido se mueve durante el uso, provocando por tanto un flujo o movimiento subsecuente de la muestra de fluido. La trayectoria de flujo puede comprender una entrada, adaptada para recibir un fluido y administrarlo a la trayectoria de flujo, y una salida adaptada para dejar salir un fluido (como por ejemplo la muestra de fluido, o aire). Durante su uso, el fluido puede fluir desde la parte del extremo ascendente del flujo hacia la parte descendiente.

30

Esta dirección también puede ser llamada dirección de flujo. La dirección de flujo puede por ejemplo ser un canal o tubo, definido total o parcialmente por partes de los electrodos u otros materiales adecuados.

Controlar el movimiento del fluido comprende accionar y parar el flujo, lo que puede permitirse mediante la aplicación y no aplicación, respectivamente, de un voltaje entre el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia. El control del movimiento puede incluir también variar la velocidad del flujo de fluido, por ejemplo, incrementando o disminuyendo el voltaje aplicado.

35

Por fluido debe entenderse, en el contexto de la presente invención, cualquier líquido eléctricamente conductivo, o electrolito. Esto puede por ejemplo incluir fluidos corporales como saliva, orina, suero, plasma y sangre entera.

40

Una parte de un electrodo de referencia siendo dispuesto al lado de una parte de un electrodo de trabajo, significa que una parte del electrodo de referencia y una parte del electrodo de trabajo ambos se cruzan en un plano común que es perpendicular a la dirección del flujo de fluido, o movimiento, a lo largo de la trayectoria de flujo. Una parte de un electrodo de referencia puede estar dispuesta también por debajo de una parte de un electrodo de trabajo. Por debajo de un punto a lo largo de la trayectoria de flujo, en este contexto, se entiende como la parte de la trayectoria de fluido situada tras ese punto en la dirección de flujo, o movimiento, de un fluido cuando un dispositivo de la invención está siendo usado para controlar el movimiento de un fluido. Por encima de un punto a lo largo de la trayectoria de flujo, en este contexto, se entiende como la parte de la trayectoria de fluido situada antes de ese punto en la dirección de flujo, o movimiento, de un fluido cuando un dispositivo de la presente invención está siendo usado para controlar el movimiento de un fluido.

45

50

De acuerdo con una realización de la presente invención, el electrodo de trabajo puede ser un electrodo plano. Esto puede aplicarse también para el electrodo de referencia. Un electrodo plano es preferiblemente un electrodo con una extensión lateral que es mayor que la anchura del electrodo, como un cable depositado en un sustrato. Esta realización es ventajosa porque puede permitir que el material del electrodo pueda aplicarse a una superficie de la trayectoria de flujo mediante la pulverización catódica, evaporación, serigrafía, u otras técnicas de deposición conocidas en la técnica. Los electrodos pueden ser definidos de manera ventajosa mediante procedimientos de estampado que se usan por ejemplo en la industria de componentes electrónicos.

55

De acuerdo con una realización de la presente invención, el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia pueden

60

extenderse en planos separados, o superficies. Cada plano puede estar definido por ejemplo por una pared de un canal, de manera correspondiente, en donde el electrodo de trabajo puede estar dispuesto en una primera pared, como el fondo del canal, y en donde el electrodo de referencia puede estar dispuesto en una segunda pared, como la pared superior opuesta (techo) del canal. Esta realización es ventajosa porque puede facilitar la producción de los

- 5 electrodos, que pueden fabricarse procesos separados. Ser capaz de usar procedimientos de producción separados para el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia puede ser una ventaja por ejemplo en el caso en el que el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia no estén fabricados del mismo material, o requieran un manejo distinto.
- 10 De acuerdo con una realización de la presente invención, el electrodo de trabajo puede ser un electrodo longitudinal en relación con la trayectoria de flujo. Esto puede aplicarse también para el electrodo de referencia. Un electrodo longitudinal puede, preferiblemente, ser un electrodo con una extensión en la dirección del flujo (longitud) que es más larga que la extensión en una dirección perpendicular al flujo de fluido (anchura). La longitud del electrodo puede por ejemplo ser esencialmente igual que la longitud del canal. Debe apreciarse también que el dispositivo
- 15 puede comprender una pluralidad de electrodos de trabajo y electrodos de referencia. Los electrodos longitudinales pueden ser ventajosos porque pueden permitir que la muestra de fluido sea transportada activamente largas distancias a lo largo de la trayectoria de flujo.

- De acuerdo con una realización de la presente invención, el dispositivo comprende al menos dos electrodos de
- 20 trabajo y/o al menos dos electrodos de referencia que está dispuestos de manera consecutiva a lo largo de la trayectoria de flujo. Esto puede reducir el área total de electrodo y puede, de manera ventajosa, permite una aplicación individual de voltaje. Un grupo de control separado de cada uno o de un grupo de electrodos puede incrementar el control del movimiento del fluido durante el uso del dispositivo (por ejemplo, un electrodo de trabajo separado usado como una puerta de flujo/parada o varios electrodos de trabajo dispuestos de manera consecutiva
- 25 usados para obtener un flujo pulsado en donde la activación (aplicación de voltaje) de cada electrodo de trabajo representa un flujo pulsado.

- De acuerdo con una realización de la presente invención, el dispositivo puede comprender al menos dos electrodos interdigitados. Un electrodo de trabajo puede estar interdigitado con un electrodo de referencia o un segundo
- 30 electrodo de trabajo. De manera correspondiente, un electrodo de referencia puede estar interdigitado con otro electrodo de referencia. Debe apreciarse que los electrodos interdigitados pueden ser electrodos longitudinales. Esta realización es ventajosa porque puede permitir un control mejorado del flujo de fluido, como se describe en la realización anterior, usando sin embargo un reducido número de conexiones eléctricas (por ejemplo, un panel de conexión por electrodo).

- 35 De acuerdo con una realización de la presente invención, el dispositivo puede comprender al menos un electrodo de referencia y al menos dos electrodos de trabajo interdigitados (interdigitados el uno con el otro). Esta realización es ventajosa porque puede permitir un flujo pulsado bien ajustado con un único panel de contacto eléctrico para el primer electrodo de trabajo interdigitado, un panel de contacto eléctrico para el segundo electrodo de trabajo
- 40 interdigitado y un panel de contacto para el electrodo de referencia. Aplicando un voltaje entre el primer electrodo de trabajo interdigitado y el electrodo de referencia la muestra de fluido puede pasar el primer "dedo" del primer electrodo de trabajo interdigitado, pero puede parar al principio del primer "dedo" del segundo electrodo de trabajo interdigitado, ya que puede no estar activado todavía (es decir no se aplicado ningún voltaje en el segundo electrodo de trabajo interdigitado). Cuando el fluido ha alcanzado el primer "dedo" del segundo electrodo de trabajo
- 45 interdigitado, el voltaje entre el primer electrodo de trabajo interdigitado y el electrodo de trabajo puede desconectarse. Aplicando entonces un voltaje entre el segundo electrodo de trabajo interdigitado y el electrodo de referencia la muestra de fluido puede pasar el primer "dedo" del segundo electrodo de trabajo interdigitado, pero puede parar al principio del segundo "dedo" del primer electrodo de trabajo interdigitado, ya que puede no estar activado todavía. Cuando el fluido ha alcanzado el segundo "dedo" del primer electrodo de trabajo interdigitado, el
- 50 voltaje entre el segundo electrodo de trabajo interdigitado y el electrodo de trabajo puede desconectarse. Al activar un electrodo de trabajo interdigitado en un tiempo dado y conducir el flujo al siguiente "dedo" del electrodo y usar el siguiente "dedo" del otro electrodo de trabajo interdigitado para parar el flujo, se puede obtener un flujo pulsado bien ajustado a lo largo de largas distancias con solo tres paneles de contacto como se ha descrito anteriormente. Esto es ventajoso porque el flujo puede controlarse de manera reproducible y porque el medio de caudal puede
- 55 controlarse de manera precisa. La conmutación del voltaje aplicado puede incluir también un retardo de tiempo, como un «tiempo de inactividad» durante el que voltaje aplicado es cero, o cercano a cero. Este retardo de tiempo puede por ejemplo permitir que una reacción química ocurra, o se realice una medición, antes del transporte posterior.

- 60 De acuerdo con una realización de la presente invención, la trayectoria de flujo puede ser un canal. El canal puede

estar definido por una o varias paredes, como una pared de fondo, dos paredes laterales, y una pared superior. Las paredes pueden tener partes hidrofílicas, que pueden promover el flujo de capilaridad de la muestra de fluido. Las paredes pueden tener también partes hidrofóbicas, que pueden promover el flujo de la muestra de fluido para que descienda o cese. El canal puede tener también una sección transversal circular, rectangular o triangular, o cualquier forma adecuada que permita un flujo de la muestra de fluido.

De acuerdo con una realización de la presente invención, el dispositivo puede comprender además un depósito de fluido dispuesto para recibir y acomodar la muestra de fluido, y desde el que el frente de fluido se mueve a lo largo de la trayectoria de flujo. El depósito puede ser por ejemplo un contenedor o vacío que puede comunicar con la trayectoria de flujo de manera que una muestra de fluido puede suministrarse a la trayectoria de flujo. Esta realización es ventajosa porque puede facilitar la aplicación de la muestra de fluido, y porque puede suministrar a la trayectoria de flujo con suficiente volumen de la muestra para permitir un flujo de fluido continuo durante el uso del dispositivo o el transporte del fluido.

De acuerdo con una realización de la presente invención, el electrodo de trabajo y/o el electrodo de referencia pueden comprender al menos una superficie que es menos propensa a interferir con la muestra de fluido de una manera negativa, como una superficie bicompatible, y que conduce la electricidad. Puede ser posible para modificar la humectabilidad de la superficie del electrodo de trabajo alternando un potencial aplicado. Ejemplos de dichos materiales pueden incluir metales nobles, carbono y alótropos de carbono, como el oro, platino, iridio, osmio, plata, paladio, carbono, grafito, grafeno y fullerenos. Otros ejemplos pueden incluir polímeros conductores de la electricidad.

De acuerdo con una realización de la presente invención, el electrodo de trabajo y/o el electrodo de referencia puede comprender una superficie estructurada adaptada para entrar en contacto con la muestra de fluido durante el uso del dispositivo. La superficie estructurada puede por ejemplo ser una superficie micro y/o nanoestructurada (por ejemplo, crestas, pilares, etc.). Esta realización es ventajosa porque la superficie estructurada puede incrementar la capacidad hidrofóbica de la superficie del electrodo de trabajo en su estado inactivo (es decir sin voltaje aplicado). Puede incrementar también la capacidad hidrofóbica del electrodo de referencia. Dado que el frente de fluido puede tender a dejar de propagarse cuando se encuentra con una superficie hidrofóbica, esta realización puede permitir una habilidad mejorada de parar, y por lo tanto controlar, el flujo de fluido.

De acuerdo con una realización de la presente invención, el dispositivo puede comprender al menos una superficie hidrofóbica dispuesta para entrar en contacto con la muestra de fluido cuando se mueve a lo largo de la trayectoria de flujo, y en donde al menos una parte de la mencionada superficie hidrofóbica está dispuesta al lado de la menos una parte del electrodo de trabajo. Por lo tanto, la parte de superficie hidrofóbica puede cooperar con un electrodo de trabajo de manera que la muestra fluida, en caso de que el electrodo de trabajo está, por ejemplo, en un estado hidrofóbico, puede prevenirse que pase la parte de superficie hidrofóbica y por tanto puede mejorarse el control del flujo de fluido. La parte superficie hidrofóbica puede tener un ángulo de contacto con el agua (WCA) que exceda los 80 grados, como por ejemplo que exceda los 100 grados WCA, y preferible que exceda 120 grados WCA. Las propiedades de superficie hidrofóbica de la parte de superficie hidrofóbica pueden depender la química de la superficie (por ejemplo, materiales fluorados) o en efectos de agarre de las micro/nanoestructuras (por ejemplo, crestas, pilares, etc.) o una combinación de ambos. El efecto de agarre puede entenderse por ejemplo como el efecto de frenado que ocurre cuando el fluido va a pasar un borde afilado, como una cresta o surco micro y/o nanoestructurado. Debe apreciarse sin embargo que otros materiales adecuados, efectos o estructuras pueden usarse para prevenir que la muestra de fluido pase la parte del electrodo de trabajo y proporcione por tanto una puerta de flujo o parada en el canal.

De acuerdo con una realización de la presente invención, el dispositivo puede comprender al menos una parte de superficie hidrofílica. La parte de superficie hidrofílica, que por ejemplo puede tener un WCA por debajo de los 80 grados, como por debajo de 50 grados WCA, y preferiblemente por debajo de 20 grados WCA, puede disponerse para que entre en contacto con la muestra de fluido y para que coopere con el electrodo de trabajo y/o de referencia de manera que la muestra de fluido pueda pasar la parte de superficie hidrofílica.

De acuerdo con una realización de la presente invención, el dispositivo puede adaptarse para aplicar una diferencia de potencial entre el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia. El voltaje entre los electrodos puede elegirse de manera que un cambio de humectabilidad puede obtenerse sin afectar a la muestra de fluido de manera que se ponga en riesgo el resultado de la medición o del análisis. El voltaje puede estar por ejemplo en el intervalo de -5 V a +5 V, y preferiblemente en el intervalo de -1,3 a +1,3 V.

Debe apreciarse que cualquiera de las características descritas anteriormente para el dispositivo de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención puede combinarse con el procedimiento de acuerdo con el segundo aspecto



de la presente invención.

Objetivos, características y ventajas adicionales de la presente invención se hará evidentes cuando se estudie la siguiente divulgación detallada, los dibujos y las reivindicaciones adjuntas. Los expertos en la técnica se darán cuenta de que pueden combinarse las diferentes características de la presente invención para crear otras realizaciones distintas a las que se describen a continuación.

### **Breve descripción de los dibujos**

- 10 Los objetivos anteriores, así como objetivos, características y ventajas adicionales de la presente invención, se entenderán mejor a través de las siguientes descripciones ilustrativas detalladas y no limitantes de realizaciones preferidas de la presente invención, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:  
La Figura 1 es una vista en perspectiva de un canal con dos electrodos de referencia planos y longitudinales y un electrodo de trabajo idéntico,
- 15 La Figura 2 es una vista de planta superior de un canal con un electrodo de referencia de referencia longitudinal (esbozo indicado por una línea de puntos), y dos electrodos de trabajo dispuestos de manera consecutiva en la superficie del fondo del canal,  
La Figura 3 muestra una realización de la presente invención en donde se proporciona el canal con electrodos de trabajo interdigitados dispuestos en el fondo del canal y en donde un electrodo de referencia longitudinal está
- 20 dispuesto en el techo del canal.  
La Figura 4 es una vista de planta superior del canal con un electrodo de referencia con una parte dispuesta al lado de una parte del electrodo de trabajo.  
La Figura 5 muestra una realización de la presente invención en donde todos los electrodos están dispuestos en la superficie del fondo del canal.
- 25 La Figura 6 es una vista detallada de un dispositivo de acuerdo con un ejemplo de la invención.  
La Figura 7 es una vista superior de planta superior del dispositivo de la Figura 6, en donde los esbozos de los electrodos y el canal se indican con líneas de puntos, y  
La Figura 8 es un diagrama que muestra caudales discretos par una realización de la invención comparada con la técnica anterior.
- 30 Las Figuras 1-7 son esquemáticas, no necesariamente a escala, y generalmente solo muestran partes que son necesarias para elucidar la invención, en donde otras partes puede omitirse o sugerirse meramente.

### **Descripción detallada:**

- 35 En referencia a la Figura 1, se muestra una vista esquemática de un dispositivo para mover una muestra de fluido a lo largo de una trayectoria de flujo 1 de acuerdo con una realización de la presente invención.

El dispositivo de la presente realización comprende un canal 1 definido por un fondo, un techo y dos paredes laterales. Un electrodo de trabajo 2 longitudinal y plano se dispone en una superficie del fondo del canal 1 orientado hacia el fluido. El techo está provisto de dos electrodos de referencia 3 longitudinales y planos dispuestos en una superficie del techo extendiéndose a lo largo de, y de manera paralela a, el electrodo de trabajo 2. Ambos electrodos están dispuestos para entrar en contacto de manera eléctrica con la muestra de fluido mientras se mueve a lo largo del canal 1.

- 45 Como se muestra en la Figura 6, el electrodo de trabajo 2 puede comprender una capa de oro de pulverización catódica y proporcionarse con contactos 5 para aplicar un voltaje. El electrodo de referencia 3 puede ser un electrodo de plata que está serigrafiado en una película plástica, comprendiendo además un área de contacto 4 para conectarla a la electricidad. El fondo y el techo del canal 1 puede estar unido por una cinta adhesiva intermedia 8, que define el canal 1 en el que la muestra de fluido puede fluir durante el uso.

- 50 El dispositivo comprende preferiblemente un agujero de descarga de muestra 10 que se comunica con un depósito de fluido 6 dispuesto para recibir y acomodar la muestra de fluido. El depósito de fluido 6 puede comunicar con el canal 1 de manera que la muestra de fluido puede suministrarse al canal 1. Un agujero de salida de fluido 11 está dispuesto de manera que por ejemplo el aire puede evacuarse del canal mientras la muestra de fluido es introducida
- 55 en el canal 1.

El dispositivo puede comprender además a través de conexiones y paneles de contacto 4, 5 para conectar los electrodos a por ejemplo una fuente de alimentación externa para permitir que el electrodo de trabajo 2 actúe como un interruptor de humectabilidad.

60

Durante el uso, un volumen de muestra de fluido de por ejemplo 20  $\mu\text{l}$  se aplica a la parte del extremo final ascendiente del canal 1 mediante la entrada y el depósito de fluido 6. Cuando se aplica un voltaje entre el electrodo de trabajo 2 y el electrodo de referencia 3, por ejemplo -1,2 V, la humectabilidad del electrodo de trabajo 2 se cambia a su estado más hidrofílico, induciendo un movimiento del frente de fluido.

5

En otras palabras, una actuación del flujo de fluido puede obtenerse aplicando un voltaje eléctrico entre los electrodos 2, 3. El electrodo de trabajo 2 puede entonces conmutarse a un estado más hidrofílico y que permite por tanto que el fluido pase los electrodos. De manera correspondiente, se puede evitar que un flujo de fluido pase por el electrodo de trabajo 2 eliminando el voltaje eléctrico. Por lo tanto, se permite un control del movimiento, en donde el

10

Uno de, o todos los electrodos 2, 3 puede(n) proporcionarse con una superficie estructurada que comprende micro y/o nanoestructuras que pueden incrementar la naturaleza hidrofóbica de las superficies, al menos en su estado inicial desactivado. Las microestructuras y/o nanoestructuras puede por ejemplo incluir la forma geométrica de

15

La Figura 2 es una vista superior de planta superior que ilustra otra realización de un dispositivo para mover una muestra de fluido a lo largo de una trayectoria de flujo 1, con un electrodo de referencia 3 longitudinal y plano (esbozos indicados por líneas de puntos) dispuesto en una superficie del techo y que se extiende a lo largo, y

20

De acuerdo con esta realización, una serie de electrodos de trabajo 2 están dispuesto en el fondo del canal 1 y conectado a una fuente de alimentación externa para permitir un cambio de humectabilidad. La humectabilidad de electrodo de trabajo 2 puede controlarse de manera individual (por ejemplo, para usar como puertas de flujo/parada dispuestas de manera consecutiva en un canal capilar hidrofílico).

Como se muestra en la Figura 3, una realización del dispositivo puede comprender también electrodos de trabajo interdigitados 2a, 2b y un electrodo de referencia 3 longitudinal, en donde al menos una parte del electrodo de referencia 3 longitudinal está situado al lado de o por debajo de al menos una parte de uno o varios de los electrodos de trabajo 2 interdigitados. De acuerdo con esta realización, dos electrodos de trabajo 2a y 2b longitudinales, que se extienden a lo largo de la superficie del fondo del canal 1, pueden compartir un área interdigitada común definida por

25

30

35

Cada uno de los dos electrodos de trabajo interdigitados 2a y 2b pueden tener áreas de contacto separadas 5a, 5b. La humectabilidad de los dos electrodos de trabajo interdigitados 2a, 2b puede controlarse de manera individual. Cada dedo electrodo de trabajo i, ii, iii, iv, v, vi, vii en combinación con el electrodo de referencia, que puede ser hidrofóbico, puede proporcionar una puerta de flujo (por ejemplo, para usar como

puertas de flujo/parada dispuestas de manera consecutiva en un canal capilar hidrofóbico).

Cuando una muestra de fluido se añade a la entrada del canal, el frente de fluido puede tender a moverse, por ejemplo, mediante flujo capilar, debido a la naturaleza hidrofílica del fondo del canal alrededor de los electrodos de

40

trabajo, en el canal en el que puede parar en la puerta de flujo proporcionada por el dedo del electrodo de trabajo i. La dirección del flujo es indicada por la flecha en la Figura 3. El frente de fluido puede quedarse en la puerta de flujo debido a las propiedades hidrofóbicas del electrodo de trabajo en su estado natural y debido a las propiedades hidrofóbicas de la parte del electrodo de referencia situado a su lado.

45

Cuando se aplica un potencial negativo al electrodo de trabajo 2a en relación con el electrodo de referencia 3 a su lado, el dedo del electrodo de trabajo i puede volverse hidrofílico y permitir que el frente de fluido pase la puerta de flujo. El frente de fluido puede entonces proceder a lo largo del canal, por ejemplo, conducido por el flujo capilar, y pararse en la puerta de flujo en el dedo ii del electrodo de trabajo, ya que no está activado todavía.

50

Cuando se aplica un potencial negativo al electrodo de trabajo 2b respecto al electrodo de referencia 3 a su lado, el dedo del electrodo de trabajo ii puede volverse hidrofílico y permitir que el frente de fluido pase la puerta de flujo. El frente de fluido puede entonces penetrar más en el canal 1, por ejemplo, mediante flujo capilar, y pararse en la puerta de flujo del dedo iii del electrodo de trabajo ya que dicho dedo no está activado todavía.

55

Siguiendo el mismo procedimiento para la activación de la puerta de flujo iii-vii, la muestra de fluido puede moverse paso a paso durante todo el recorrido a través del canal.

La Figura 4 ilustra una realización más de la presente invención, en la que una parte de un electrodo de referencia 3 (esbozado por líneas de puntos) se dispone al lado de una parte de un electrodo de trabajo 2. El electrodo de trabajo

60

2 puede disponerse en la superficie del fondo, y el electrodo de referencia 3 en el techo del canal 1.

Como se muestra en la Figura 5, una realización del dispositivo puede comprender también electrodos de trabajo 2a, 2b y un dedo del electrodo de referencia 3 compartiendo un plano o superficie común, en donde al menos una parte del electrodo de referencia 3 está situado al lado de y/o por debajo de al menos una parte de un electrodo de trabajo

5 2. De acuerdo con esta realización, dos electrodos de trabajo 2a, 2b, y un electrodo de referencia 3 pueden extenderse a lo largo de la superficie del fondo del canal 1. La superficie del techo del canal 1 puede proporcionarse con partes de superficie hidrofóbica sobre los dedos ii y iv del electrodo de trabajo.

Cada uno del electrodo de trabajo 2a, 2b puede tener un área de contacto separada 5a, 5b, respectivamente. La

10 humectabilidad de los dos electrodos de trabajo 2a, 2b puede ser controlada manualmente. Cada dedo del electrodo de trabajo orientado hacia una parte de superficie hidrofóbica en el techo puede proporcionar una puerta de flujo (por ejemplo, para usarla como puertas de flujo/parada dispuestas de forma consecutiva en un canal capilar hidrofílico).

Cuando se añade una muestra de fluido en la entrada del canal el frente de fluido puede comenzar a moverse, por

15 ejemplo, mediante flujo capilar debido a la naturaleza hidrofílica del techo del canal, penetra en el interior del canal, pasa el dedo i del electrodo de referencia, y se para en la puerta de flujo en el dedo ii del electrodo de trabajo. La dirección del movimiento del frente de fluido es indicado por la flecha en la Figura 5. El frente de fluido puede quedarse en la puerta de flujo debido a las propiedades hidrofóbicas del electrodo de trabajo en su estado natural y debido a la parte de superficie hidrofóbica en el techo.

20 Cuando se aplica un potencial negativo al electrodo de trabajo 2a en relación con el electrodo de referencia 3, el dedo del electrodo de trabajo ii puede volverse hidrofílico y permitir que el frente de fluido pase la puerta de flujo hasta el electrodo de trabajo ii. El frente de fluido puede entonces penetrar aún más en el canal, por ejemplo, mediante flujo capilar, y pasar el dedo iii del electrodo de referencia, debido a la naturaleza hidrofílica del techo del

25 canal, y parar en la puerta de flujo en el dedo iv del electrodo de referencia ya que este dedo iv no está activado todavía.

Cuando se aplica un potencial negativo al electrodo de trabajo 2b en relación con el electrodo de referencia 3, el

30 dedo del electrodo de trabajo iv puede volverse hidrofílico y dejar que el frente de fluido pase la puerta de flujo hasta el dedo iv electrodo de trabajo. El frente de fluido puede entonces penetrar aún más en el canal, por ejemplo, mediante flujo capilar, y pararse al final del canal.

La Figura 6 muestra una vista detallada de un dispositivo de acuerdo con una realización de la presente invención. En esta realización, una capa de fondo 2 está recubierta con oro constituyendo el electrodo de trabajo 2. El lado

35 recubierto de oro de la capa del fondo 2 define el fondo del canal 1. Sobre la capa de fondo 2 se coloca una cinta de espaciado autoadhesiva 8, que define las paredes del canal 1 y el depósito del volumen 6. Una película de polímero 9, sobre la que se ha serigrafiado un electrodo de referencia 3 de plata, se coloca sobre las capas apiladas. El lado serigrafiado de la película de polímero 9 define el techo del canal 1. Las capas de electrodo están conectado a los paneles de contacto 4, 5 para permitir la conexión eléctrica a una fuente de alimentación externa.

40 La Figura 7 muestra una vista de planta superior de la realización de la Figura 6, en donde el borde externo 12 y el borde interno 13 del electrodo de referencia 3, las paredes laterales del canal 14, y una conexión eléctrica 15 que atraviesa el electrodo de referencia 3 y el área de contacto 4 del electrodo de referencia 3 se indican mediante líneas de puntos.

45 El dispositivo de acuerdo con la presente invención puede usarse en por ejemplo aplicaciones biotecnológicas, como sistemas de análisis micrototales (sistemas "lab-on-a-chip"); microfábricas y microplantas químicas o bioquímicas; miniaturización de síntesis químicas, biosensores, separación y calibrado rápido de ADN; manipulación y ordenamiento de células; análisis de comida, detección de guerra biológica, y aplicaciones de diagnóstico, como

50 detección de biomarcadores; análisis genético, dactilografía y dactiloscopia, detección de patógenos microbiales, y en varias aplicaciones farmacéuticas.

Aunque se han descrito realizaciones específicas, el experto en la técnica entendería que se pueden concebir varias modificaciones y alteraciones en el ámbito como se define en las reivindicaciones adjuntas.

55 Por ejemplo, aunque los canales 1 descritos en referencia a las Figuras 1-7 tienen una superficie protectora rectangular, se apreciará que, en la presente invención, el canal 1 del dispositivo no está limitado a dicha forma y puede, por ejemplo, tener una sección transversal circular, o únicamente dos o tres paredes. En consecuencia, aunque los electrodos de trabajo 2 y los electrodos de referencia 3 descritos en la presente aplicación son electrodos

60 planos, se apreciará que los electrodos 2, 3 puede tener otras formas adaptadas a la forma del interior del canal 1 en

el que se pretende disponer dichos electrodos 2, 3.

Las realizaciones no están limitadas a tener el electrodo de referencia 3 dispuesto en el techo y el electrodo de trabajo 2 en el fondo del canal 1. Los electrodos pueden disponerse también de la otra manera, es decir, con el electrodo de referencia 3 dispuesto en el fondo y electrodo de trabajo 2 en el techo del canal 1. Uno o varios de los electrodos pueden también situarse en la(s) pared(e)s laterale(s).

### **Ejemplo 1**

10 El experimento descrito aquí se hizo para determinar la influencia de la colocación del electrodo de referencia 3 en la longitud del flujo de fluido. Los chips microfluidos producidos internamente se usaron para pruebas de flujo de fluido para caracterizar el caudal y la longitud del flujo de fluido accionado por humectabilidad eléctrica. Los chips microfluidicos fueron construidos por un ensamblaje de lo siguiente: una lámina microscópica cubierta de oro 2, una cinta espaciadora autoadhesiva de 73  $\mu\text{m}$  8, una película plástica 9 de polímero de olefina cíclica (COP) tal cual, o  
15 con un electrodo de referencia 3 de plata/cloruro de plata orientado hacia el microcanal 1.

La Figura 6 muestra la composición de las diferentes capas de los chips microfluidicos donde la lámina cubierta de oro 2 conforma el suelo, la cinta espaciadora 8 las paredes, y la película COP 9 (incluyendo el electrodo de referencia 3) el techo del canal microfluidico 1. Por lo tanto, el canal microfluidico 1 o la trayectoria de flujo 1 se definen aquí por un electrodo plano metálico en el fondo, paredes de cinta espaciadora 8 de la cinta espaciadora 8 en los lados, y partes del techo del electrodo de referencia 3 del electrodo de referencia 3 y una parte de la película plástica 9 de la película plástica 9. La geometría del canal (anchura y longitud) fue creada cortando con láser la cinta espaciadora creando un canal de 2 mm de ancho 1 con una altura de 73  $\mu\text{m}$ , y una longitud de 63 mm. Un agujero circular 10 que permite cargar muestras, y un agujero rectangular de 0.5x2 mm 11 para la salida del aire fue creado  
25 cortando con láser la película COP 9.

Como se ha mencionado anteriormente, en este ejemplo se han usado dos configuraciones de chip para comparar las características de un chip de acuerdo con la invención y un chip de acuerdo con la técnica anterior. Por tanto, la película COP 9, es decir el techo, fue:

30 usada en la configuración de chip 1 tal cual, es decir sin ninguna cobertura, y cubierta en la configuración de chip 2 mediante serigrafiado con un electrodo de referencia 3 de plata/cloruro de plata sobre la película 9, para servir como electrodo de referencia 3.

Una composición de plata/cloruro de plata para serigrafiado fue usado par serigrafiar el electrodo de referencia 3. Para la configuración de chip 1, un cable de plata de 0,38 mm de grosor fue usado como electrodo de referencia 3. Los chips fueron montados entonces permitiendo que una cinta espaciadora autoadhesiva 8 se adhiresse a las láminas cubiertas de oro 2 seguido por la colocación de la película COP 9 (con o sin electrodo 3 serigrafiado de plata/cloruro de plata) de manera que la carga de la muestra 10 y los agujeros de entrada de aire estén alineados con la geometría del microcanal del adhesivo.  
40

Después, 20  $\mu\text{l}$  de suero bovino se usaron como una muestra de fluido y se aplicó al agujero de carga de muestra 10 del chip usando una micropipeta. Se permitió que la muestra de fluido se asentase en el agujero de carga de muestra 10 durante 30 segundos, para permitir que humedeciese los bordes de película COP 9 que rodean el agujero de carga 10, donde después se aplicó corriente negativa (-) 1,2V al electrodo de trabajo 2 (es decir la superficie de oro), para estimular la humectabilidad eléctrica y el flujo subsecuente de fluido pasando por la superficie del electrodo. En la configuración de chip 2, el voltaje se aplicó hasta que el fluido había pasado a través del canal de flujo completo 1. Para la configuración de chip 1 el voltaje se aplicó hasta que el flujo de fluido se detuvo.  
45

50 La Figura 6 es una vista detallada que muestra un chip montado de acuerdo con la configuración 2, comprendiendo un electrodo 2 de trabajo, es decir una lámina cubierta de oro, una cinta adhesiva 8, y una película plástica 9 con un serigrafiado de plata/cloruro de plata formando el electrodo de referencia 3. La Figura 7 es una vista superior que muestra un agujero de carga de muestra 10, un borde interno y externo de la plata o del electrodo de referencia 3, una pared lateral del canal 1, y áreas de contacto 4, 5 para los electrodos 3, 2 de referencia y trabajo.  
55

Cuando se usan chips de acuerdo con la configuración 2, una corriente negativa (-) de 1.2 V durante 25 segundos fue suficiente para permitir a la muestra entrar y fluir a través del canal 1 entero. En contraste, los chips de acuerdo con la configuración 1 (es decir con el electrodo de referencia 3 situado por encima del canal de fluido 1) no permitía al fluido alcanzar la mitad del canal 1, ni siquiera tras aplicar voltaje durante un minuto adicional. Cuando se observan los caudales a través de la longitud completa del flujo con chips de acuerdo con la configuración 1 (la  
60

longitud media del flujo era 25 mm), puede señalarse que el caudal estaba disminuyendo rápidamente. Un caudal inicial de 1,3-1,4 mm/s que rápidamente descendió a 0,2-0,3 mm/s. Por lo tanto, parece que el flujo accionado mediante humectabilidad eléctrica solo puede ocurrir en los primeros 10 mm mientras que el resto del flujo puede ocurrir debido al flujo pasivo que puede no ser afectado por el voltaje aplicado. El fluido puede parar eventualmente antes de atravesar la mitad del canal 1, quizás debido al descenso del potencial de voltaje a lo largo del frente de fluido cuando la resistencia del fluido contenido en el interior del canal 1 incrementa con la longitud del flujo de fluido. Una vez que el flujo accionado por humectabilidad eléctrica ha cesado (aproximadamente 10 mm) el fluido continúa desplazándose al punto donde la llamada resistencia viscosa contrarresta la fuerza capilar. Para los chips de acuerdo con la configuración 2, teniendo un electrodo de referencia 3 situado paralelo a, y a una distancia esencialmente constante de, el electrodo de trabajo 2 no experimentó ninguna limitación de longitud en el flujo de fluido, es decir el flujo no parece ser afectado por la longitud de la trayectoria de flujo, y el caudal desciende solo marginalmente a través del canal 1 de 63 mm de largo, y raramente desciende por debajo de los 1,8 mm/s. Por lo tanto, para chips de acuerdo con la realización de la invención, con el electrodo de referencia 3 y el electrodo de trabajo 2 situados a lo largo de la trayectoria de flujo 1 para entrar en contacto con la muestra de fluido a lo largo del recorrido, se puede obtener un flujo controlado y fiable de la muestra de fluido.

Es importante que, las medidas del ángulo de contacto mostraron que la superficie con el electrodo de plata serigrafiado tenía más capacidad hidrofóbica que la película COP. El ángulo de contacto del electrodo de plata era de alrededor 120° medidos 30 segundos después de aplicar 20 µl de suero bovino, mientras que la película COP mostraba un ángulo de contacto de alrededor de 90° para la misma muestra. Por lo tanto, la configuración de chip 2 presenta una mayor resistencia al flujo capilar comparado con la configuración 1 (sin un electrodo de referencia 3 serigrafiado).

En general, la configuración del electrodo de referencia y de trabajo 2 del dispositivo de acuerdo con la realización descrita aquí puede prevenir la pérdida/descenso del potencial de voltaje a través del frente de fluido, porque las limitaciones de longitud del fluido pueden ser, si no completamente eliminadas, al menos mejoradas sustancialmente, y no limitadas notablemente por la resistencia viscosa.

### Ejemplo 2

El experimento descrito aquí se hizo para examinar aún más y caracterizar la influencia de la colocación del electrodo de referencia 3 en el caudal del fluido accionado por electrohumectabilidad y longitud del flujo.

Los chips microfluídicos fueron construidos por un ensamblaje de lo siguiente:

- 35 i) Película plástica 9 de polímero de oleofina cíclica (COP):
  - 40 a. 188 µm de grosor
    - i. pulverización catódica con titanio y oro (50 Å titanio y 1000 Å oro)
    - 40 b. 100 µm de grosor
      - i. tal cual
      - ii. con un electrodo de referencia 3 de plata/cloruro de plata serigrafiado orientado hacia el microcanal 1
  - 45 ii) 73 µm de cinta espaciadora autoadhesiva 8.

Las capas del chip fueron ensambladas como se describe en el Ejemplo 1. 20 µl de suero bovino se usaron como muestra de fluido y se aplicó al agujero de carga de muestra 10 de cada chip usando una micropipeta. Se permitió que la muestra de fluido se asentase en el agujero de carga de muestra durante 30 segundos, para permitir que humedeciese los bordes de película COP 9 que rodean el agujero de carga 10, donde después se aplicó corriente negativa (-) 1,2V al electrodo de trabajo 2 (es decir la superficie de oro), para estimular la humectabilidad eléctrica y el flujo subsecuente de fluido pasando por la superficie del electrodo. Se aplicó entonces el voltaje de acuerdo con un esquema preprogramado.

55 Chips de acuerdo con la configuración 1 (con un electrodo de cable de plata por encima) y la configuración 2 (con electrodos longitudinales o electrodos dispuestos a lo largo de la trayectoria de flujo 1) como se describe en el Ejemplo 1 fueron usados para el experimento. Pulsos cortos de 1 segundo de potencia negativa (-) de 1.2 V (seguidos de un periodo de espera de 30 segundos) se aplicaron repetidamente, para permitir caudales discretos a lo largo de toda la distancia recorrida por el fluido para ser medida. Se hace referencia a la Figura 8 que muestra un diagrama del caudal contra la longitud del flujo del microcanal. Los resultados se muestran para un flujo activado

para un electrodo de referencia longitudinal, flujo activado para un electrodo de referencia por encima, flujo pasivo para un electrodo de referencia longitudinal y flujo pasivo para un electrodo de referencia por encima.

Los chips con un electrodo de cable de plata por encima aguantaron un flujo de fluido accionado por humectabilidad eléctrica de no más de 10 mm, y un flujo inicial de 240 mm/min descendió rápidamente a la décima parte, hasta 24 mm/min tras una distancia de solo 7 mm. Tras 10 mm el flujo de fluido había descendido a 10 mm/min, lo que es apenas perceptible por inspección visual. Esto concuerda con los resultados del experimento descrito en el Ejemplo 1, en donde parece que el flujo accionado solo ocurre durante los primeros 10 mm mientras que el resto del flujo parecía ocurrir por flujo pasivo.

10

Los chips con un electrodo de referencia 3 situado paralelo a, y a una distancia constante de, el electrodo de trabajo 2 (es decir de acuerdo con la configuración 2) no experimentó ninguna limitación de longitud del flujo de fluido, y el caudal disminuyó únicamente por quintuplicado como máximo y se estabilizó a 100 mm/min al final del canal de 63 mm de largo, lo que concuerda con los resultados obtenidos en el experimento descrito en el Ejemplo 1 (donde el flujo mínimo era 1,8 mm/s, lo que equivale a 108 mm/min). Por lo tanto, en general argumentamos que situando el electrodo de referencia 3 de los sistemas microfluídicos de acuerdo con la presente invención se mejora sustancialmente los caudales microfluídicos y traspasa las fronteras de longitud del flujo de fluido a un punto en donde se permite el desarrollo de una variedad de aplicaciones microfluídicas y dichos chips microfluídicos se vuelven realizables.

20

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo para controlar el movimiento de una muestra de fluido a lo largo de una trayectoria de flujo (1), que comprende:
- 5 un electrodo de trabajo (2) dispuesto para entrar en contacto con la muestra de fluido cuando dicha muestra de fluido se mueve a lo largo de la trayectoria de flujo;  
un electrodo de referencia (3) dispuesto para entrar en contacto con la muestra de fluido cuando dicha muestra de fluido se mueve a lo largo de la trayectoria de flujo; y
- 10 una parte de superficie hidrofóbica dispuesta para entrar en contacto con la muestra de fluido cuando dicha muestra de fluido se mueve a lo largo de la trayectoria de flujo;  
en donde al menos una parte del mencionado electrodo de referencia está dispuesta al lado de o por debajo de al menos una parte del mencionado electrodo de trabajo, y en donde al menos una parte de la mencionada superficie hidrofóbica está dispuesta al lado de y opuesta a al menos una parte del electrodo de trabajo.
- 15 2. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el electrodo de trabajo y/o el(los) electrodo(s) de referencia es/son electrodo(s) plano(s).
3. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia se extienden en planos separados.
- 20 4. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia están opuestos el uno al otro.
- 25 5. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el electrodo de trabajo y/o el electrodo de referencia comprende(n) una superficie estructurada, preferiblemente una superficie micro y/o nanoestructurada, adaptada para estar en contacto con la muestra de fluido.
6. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo además al menos una parte de superficie hidrofílica dispuesta para estar en contacto con la muestra de fluido y en donde al menos una parte de la mencionada parte de superficie hidrofílica está dispuesta al lado de al menos una parte del electrodo de trabajo y/o referencia.
- 30 7. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el electrodo de trabajo y/o el electrodo de referencia es/son electrodo(s) longitudinales en relación con la trayectoria de flujo (1).
8. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo al menos dos electrodos de trabajo y/o al menos dos electrodos de referencia que están dispuestos de manera consecutiva a lo largo de la trayectoria de flujo (1).
- 40 9. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo al menos dos electrodos de trabajo y/o al menos dos electrodos de referencia que son electrodos interdigitados.
10. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el dispositivo comprende además un canal que define la trayectoria de flujo.
- 45 11. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el dispositivo comprende además un depósito de fluido dispuesto para recibir y alojar la muestra de fluido y desde donde la muestra de fluido se mueve a lo largo de la trayectoria de flujo.
- 50 12. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el electrodo de trabajo y/o el(los) electrodo(s) de referencia comprende(n) al menos una superficie que comprende un material seleccionado del grupo formado por el oro, platino, iridio, osmio, plata, paladio, grafito, grafeno, y fullerenos.
- 55 13. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, adaptado además para aplicar un voltaje en el intervalo de -5V a 5 V, y preferiblemente en el intervalo de -1,3 V a 1,3 V, entre el electrodo de referencia y el electrodo de trabajo.
14. Un procedimiento para controlar el movimiento de una muestra de fluido a lo largo de una trayectoria de flujo, en donde el procedimiento comprende las etapas de:
- 60

- proporcionar un electrodo de trabajo dispuesto para entrar en contacto con la muestra de fluido cuando dicha muestra de fluido se mueve a lo largo de la trayectoria de flujo;
- proporcionar un electrodo de referencia dispuesto para entrar en contacto con la muestra de fluido cuando dicha muestra de fluido se mueve a lo largo de la trayectoria de flujo;
- 5 proporcionar una parte de superficie hidrofóbica dispuesta para entrar en contacto con la muestra de fluido cuando dicha muestra de fluido se mueve a lo largo de la trayectoria de flujo;
- en donde al menos una parte del mencionado electrodo de referencia está dispuesto al lado de o por debajo de al menos una parte del mencionado electrodo de trabajo, y en donde al menos una parte de la mencionada superficie
- 10 hidrofóbica está dispuesta al lado de y opuesta a al menos una parte del mencionado electrodo de trabajo.



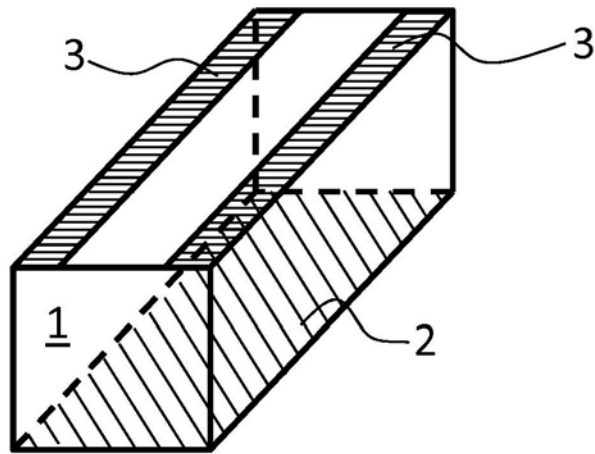


Fig. 1

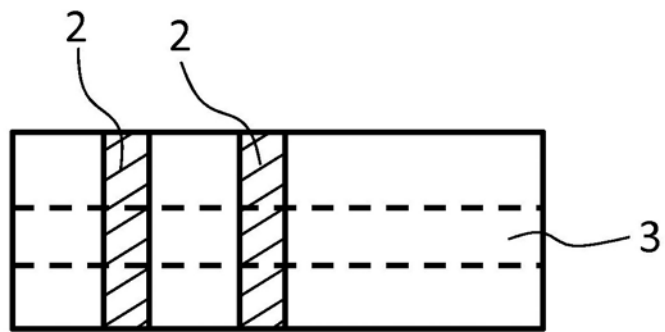


Fig. 2

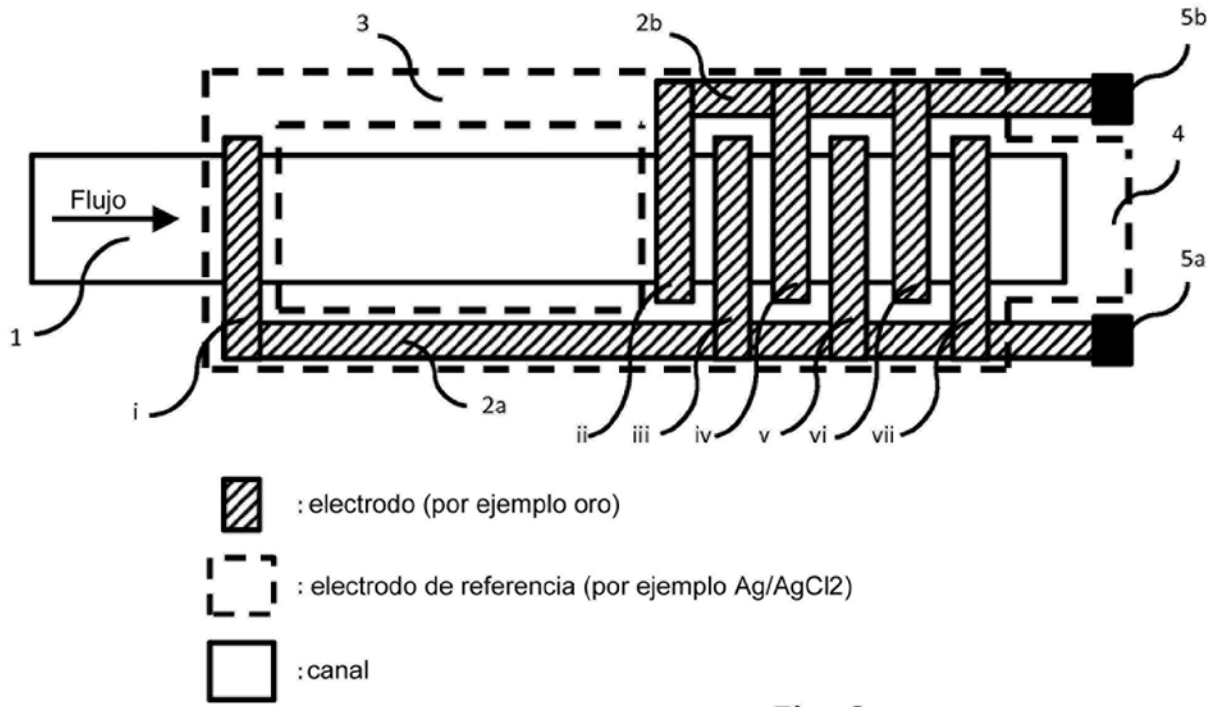


Fig. 3

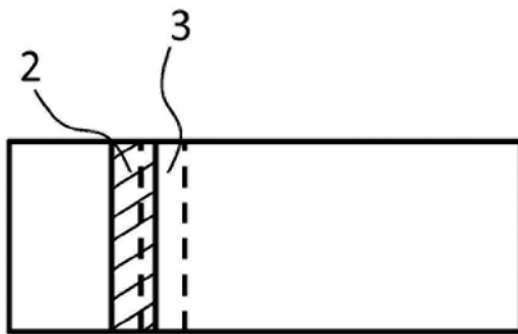


Fig. 4

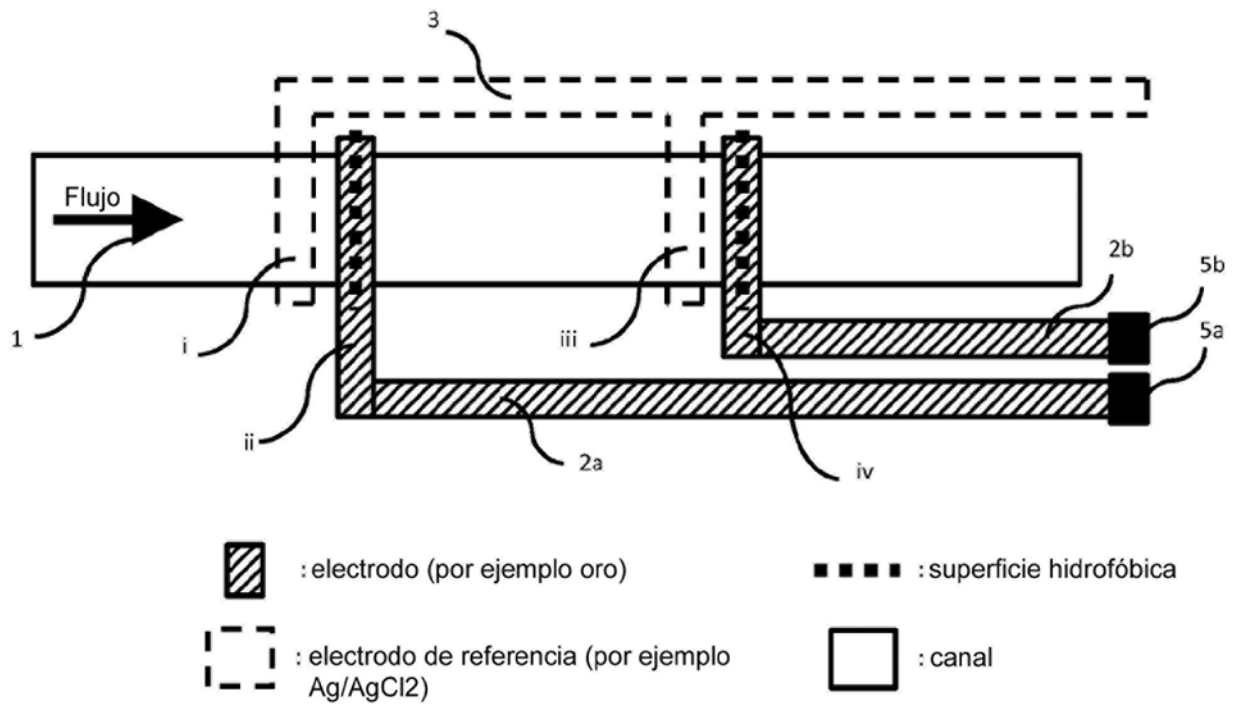


Fig. 5

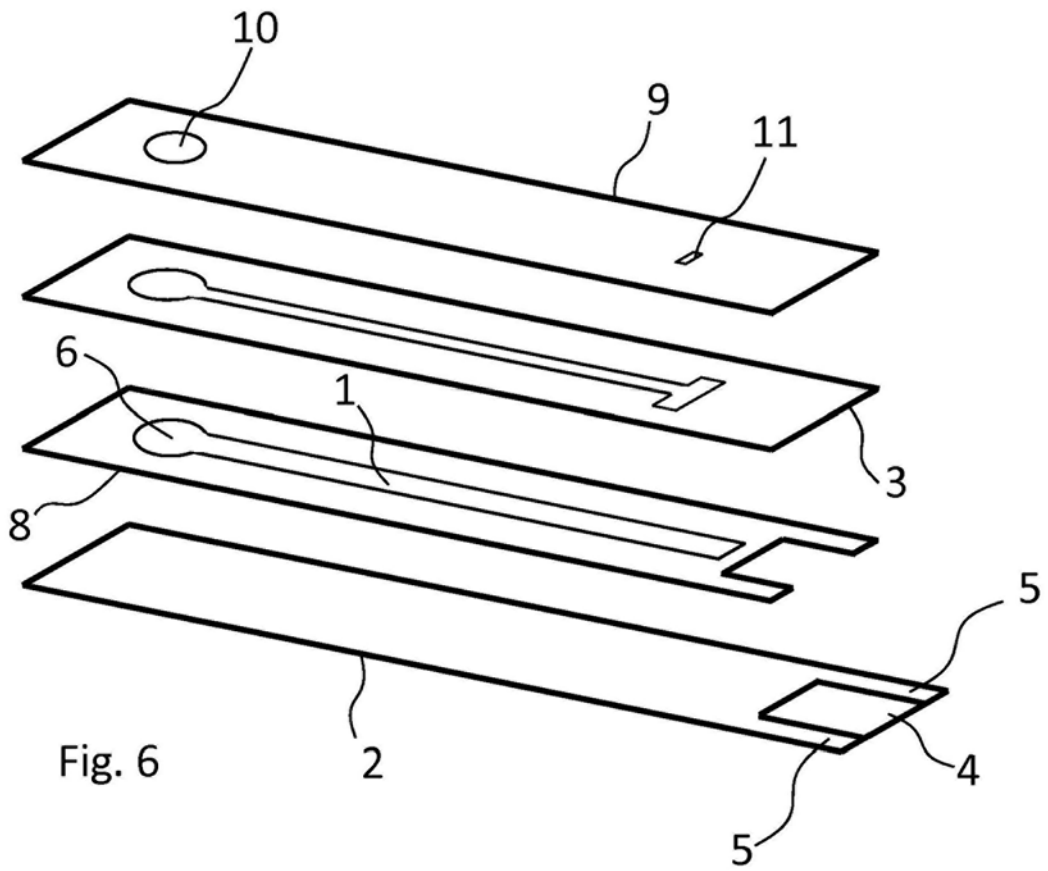


Fig. 6

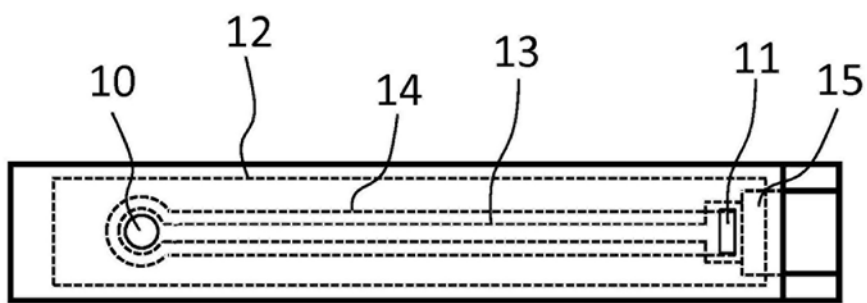


Fig. 7

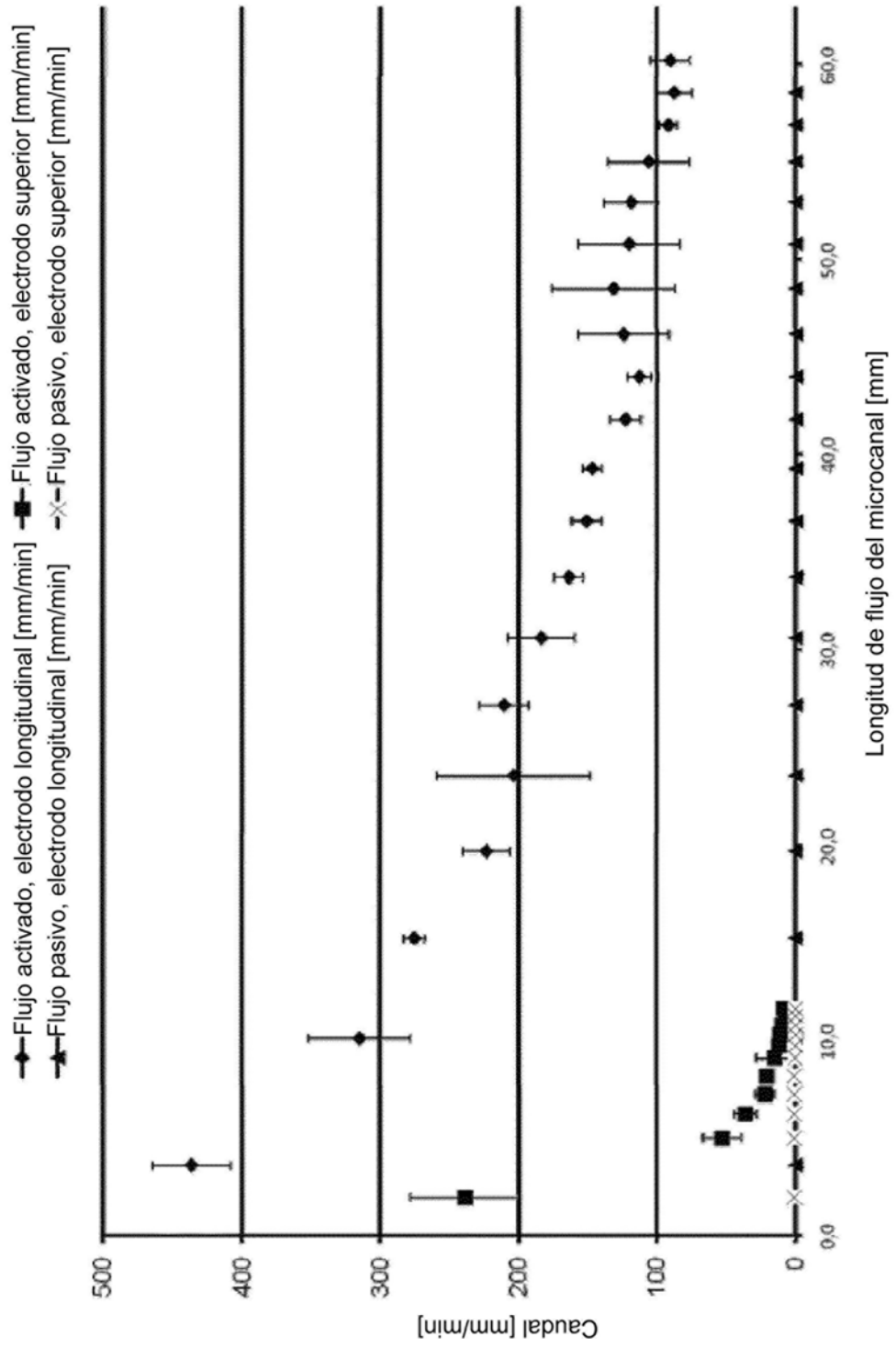


Fig. 8