

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 001**

51 Int. Cl.:

B01F 5/00 (2006.01)

B01F 13/00 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

G01N 35/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.02.2014 PCT/US2014/015243**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14158367**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2014 E 14707867 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 2969156**

54 Título: **Mezcla de fluidos en sistemas fluídicos**

30 Prioridad:

13.03.2013 US 201361778905 P

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

07.02.2020

73 Titular/es:

**OPKO DIAGNOSTICS, LLC (100.0%)
4 Constitution Way Suite E
Woburn, MA 01801, US**

72 Inventor/es:

**DIRCKX, MATTHEW;
LINDER, VINCENT y
TAYLOR, JASON**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 741 001 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

Mezcla de fluidos en sistemas fluidicos

5 CAMPO TÉCNICO

Las presentes realizaciones se refieren en general a procedimientos para hacer fluir fluidos en dispositivos fluidicos, y más específicamente, a procedimientos que implican la mezcla de fluidos.

10 ANTECEDENTES

La manipulación de fluidos desempeña un papel importante en campos como la química, la microbiología y la bioquímica. Estos fluidos pueden incluir líquidos o gases y pueden proporcionar reactivos, disolventes, reactivos o enjuagues para procedimientos químicos o biológicos.

15

Si bien diversos procedimientos y dispositivos fluidicos (por ejemplo, microfluidicos), tales como ensayos microfluidicos, pueden proporcionar plataformas de análisis de bajo costo, sensibles y precisas; manipulaciones fluidicas - tales como la mezcla de múltiples fluidos, introducción de muestras, introducción de reactivos, almacenamiento de reactivos, separación de fluidos, recogida de residuos, extracción de fluidos para análisis externo, y transferencia de fluidos de un chip al próximo - pueden repercutir en el nivel de coste y sofisticación. En consecuencia, serían beneficiosos avances en el campo que pudieran reducir los costes, simplificar el uso y/o mejorar las manipulaciones fluidicas en los sistemas microfluidicos.

20

El documento US 6.610.499 B1 divulga una matriz capilar y procedimientos relacionados.

25

El documento US 2010/0208543 A1 divulga un dispositivo de mezcla de fluidos y un procedimiento de mezcla de fluidos.

El documento US 2007/0195127 A1 divulga una coalescencia de gotas fluidicas.

30

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento según la reivindicación 1.

35 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las realizaciones no limitativas de la presente invención se describirán a modo de ejemplo con referencia a las figuras adjuntas, que son esquemáticas y no pretenden estar dibujadas a escala. En las figuras, cada componente idéntico o casi idéntico ilustrado se representa normalmente por un único número. Con fines de claridad, no todos los componentes están etiquetados en cada figura, ni se muestran todos los componentes de cada realización de la invención cuando la ilustración no es necesaria para permitir que los expertos en la materia entiendan la invención. En las figuras:

40

Las FIG. 1A-1E muestran procedimientos de mezcla de tapones de fluido en un segmento de canal según un conjunto de realizaciones;

45

Las FIG. 2A-2D muestran procedimientos de mezcla de múltiples tapones de fluido en un segmento de canal según un conjunto de realizaciones;

50

Las FIG. 3A-3D muestran procedimientos de mezcla de al menos tres tapones diferentes de fluido en un segmento de canal según un conjunto de realizaciones;

Las FIG. 4A-4E muestran procedimientos de mezcla de tapones de fluido con un reactivo sustancialmente seco en un segmento de canal según un conjunto de realizaciones;

55

Las FIG. 5A-5B muestran dimensiones en sección transversal de un segmento de canal según un conjunto de realizaciones;

Las FIG. 6A-6C muestran procedimientos de mezcla que implican el uso de válvulas de ventilación según un conjunto de realizaciones;

60

La FIG. 7 muestra un gráfico que demuestra la influencia de un diámetro de canal hidráulico en la mezcla según

un conjunto de realizaciones;

La FIG. 8 muestra un gráfico que demuestra la influencia de canales tratados y no tratados en la mezcla según un conjunto de realizaciones;

5

Las FIG. 9-11 muestran gráficos de proporciones de soluciones después de una mezcla en serie entre múltiples fluidos según un conjunto de realizaciones; y

10

Las FIG. 12A-12C muestran canales que incluyen diferentes ángulos de inclinación según un conjunto de realizaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se proporcionan procedimientos para hacer fluir fluidos en dispositivos fluídicos, y componentes, dispositivos y sistemas relacionados asociados con ello. La materia objeto de esta solicitud implica, en algunos casos, procedimientos interrelacionados, soluciones alternativas a un problema particular, y/o una pluralidad de diferentes usos de fluidos y dispositivos.

En un conjunto de realización, se proporciona una serie de procedimientos. En una realización, un procedimiento comprende hacer fluir en serie en un canal un primer tapón de fluido que comprende un primer fluido, un segundo tapón de fluido que comprende un segundo fluido, y un tercer tapón de fluido que comprende un tercer fluido. El primer tapón de fluido tiene un primer volumen. El segundo tapón de fluido está colocado entre los primer y tercer tapones de fluido y el segundo fluido es inmisible con cada uno de los primer y tercer fluidos. El procedimiento comprende además una reducción del primer volumen del primer tapón de fluido en al menos un 50 % y la combinación de al menos una porción del primer fluido en el tercer tapón de fluido a fin de mezclar al menos porciones de los primer y tercer fluidos.

En otra realización, un procedimiento comprende hacer fluir en serie en un canal un primer tapón de fluido que comprende un primer fluido, un segundo tapón de fluido que comprende un segundo fluido, y un tercer tapón de fluido que comprende un tercer fluido. El segundo fluido es inmisible con cada uno de los primer y tercer fluidos y el segundo tapón de fluido está colocado entre los primer y tercer tapones de fluido. El primer fluido comprende un primer componente para una reacción química y/o biológica y el tercer fluido comprende un segundo componente para una reacción química y/o biológica. El primer componente es diferente del segundo componente. El procedimiento comprende además la deposición en al menos una porción del primer fluido en una pared del canal durante la etapa de fluido y la combinación de al menos una porción del primer fluido depositado en la pared del canal en el tercer tapón de fluido a fin de mezclar al menos porciones de los primer y tercer fluidos.

En una realización, un procedimiento comprende hacer fluir en serie en un canal un primer tapón de fluido que comprende un primer fluido, un segundo tapón de fluido que comprende un segundo fluido, y un tercer tapón de fluido que comprende un tercer fluido. El primer fluido comprende un primer componente para una reacción química y/o biológica y el tercer fluido comprende un segundo componente para una reacción química y/o biológica. El segundo fluido es inmisible con el primer y tercer fluidos, y el segundo tapón de fluido está colocado entre los primer y tercer tapones de fluido. El procedimiento comprende además la combinación en al menos una porción del primer fluido en el tercer tapón de fluido a fin de mezclar al menos porciones de los primer y tercer fluidos y la realización de una o más reacciones químicas y/o biológicas que implican cada uno de los primer y segundo componentes.

En otra realización, un procedimiento comprende la proporción de un dispositivo fluídico que contiene un primer fluido y un segundo fluido. Los primer y segundo fluidos se almacenan y se sellan en el dispositivo fluídico y se mantienen separados uno del otro durante el almacenamiento. El procedimiento comprende además la separación del dispositivo fluídico y el fluido en serie en un canal de una serie de tapones de fluido que comprenden un primer tapón de fluido que comprende el primer fluido, un segundo tapón de fluido que comprende el segundo fluido, y un tercer tapón de fluido que comprende un tercer fluido.

El tercer tapón de fluido está colocado entre los primer y segundo tapones de fluido y el tercer fluido es inmisible con los primer y segundo fluidos. El procedimiento comprende además la combinación de al menos una porción del primer fluido en el segundo tapón de fluido a fin de mezclar al menos porciones de los primer y segundo fluidos.

Otras ventajas y características novedosas de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de diversas realizaciones no limitativas de la invención cuando se considera junto con las figuras adjuntas.

Se proporcionan dispositivos fluídicos y procedimientos asociados con la mezcla de fluidos en dispositivos fluídicos.

En algunas realizaciones, un procedimiento puede implicar la mezcla de dos o más fluidos en un segmento de canal de un dispositivo fluídico. La mezcla puede tener lugar cuando al menos algunos de los fluidos están colocados en serie en el segmento de canal. Los fluidos pueden estar en forma de, por ejemplo, al menos primer, segundo y tercer tapones de fluido, compuestos del primer, segundo, y tercer fluidos, respectivamente. El segundo fluido puede ser
 5 inmiscible con el primer y tercer fluidos. En ciertas realizaciones, los tapones de fluido pueden fluir en series en el segmento de canal, por ejemplo, en un orden lineal. A medida que el primer tapón de fluido fluye en el segmento de canal, al menos una porción del primer fluido puede retirarse del primer tapón, reduciendo así el volumen del primer tapón de fluido. Por ejemplo, las porciones del primer fluido pueden depositarse en la pared del canal durante esta etapa de fluido. A medida que el tercer tapón de fluido fluye en el canal, el tercer fluido puede mezclarse con porciones
 10 del fluido depositado para formar una mezcla de los primer y tercer fluidos en el tercer tapón de fluido. La mezcla de fluidos en un segmento de canal como se describe en esta invención puede permitir un rendimiento y simplificación mejorados en el diseño y funcionamiento de dispositivos fluídicos que se basan en la mezcla de fluidos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, componentes activos tales como mezcladores no son necesarios en el dispositivo fluídico.

15 Un ejemplo de un procedimiento de mezcla en un segmento de canal se muestra en las FIG. 1A-1E. Como se muestra de manera ilustrativa en la FIG. 1 A, un segmento de canal 5, que incluye una porción aguas arriba 7 y una porción aguas abajo 8, puede contener un primer tapón de fluido 10-1 que contiene un primer fluido 10-1 A, un segundo tapón de fluido 20-2 que contiene un segundo fluido 20-2A, y un tercer tapón de fluido 10-3, que contiene un tercer fluido 10-3 A. Como se muestra de manera ilustrativa en esta figura, el segundo tapón de fluido puede colocarse entre y
 20 directamente adyacente a los primer y tercer tapones. En algunas realizaciones, el segundo fluido puede ser inmiscible con los primer y tercer fluidos, mientras que los primer y tercer fluidos pueden ser opcionalmente miscibles entre sí. Por ejemplo, el segundo fluido puede ser un gas (p. ej., aire) y los primer y tercer fluidos pueden ser líquidos. Otros tapones de fluido también pueden estar presentes en el segmento de canal como se describe en más detalle a continuación.

25 Como se usa en esta invención, cuando un fluido o tapón de fluido es referido por ser “adyacente” a otro fluido o tapón de fluido, puede ser directamente adyacente al fluido o tapón de fluido, o un también puede estar presente un fluido o tapón de fluido interpuesto. Un fluido o tapón de fluido que es “directamente adyacente” o “en contacto con” otro fluido o tapón de fluido significa que ningún fluido o tapón de fluido interpuesto está presente.

30 Como se muestra en las FIG. 1B, los fluidos pueden fluir en serie, por ejemplo, a partir de aguas arriba a aguas abajo en la dirección de la flecha 9. El segmento de canal puede ser configurado de manera tal que el flujo de los tapones de fluido conduce a la reducción del volumen del primer tapón de fluido. Por ejemplo, al menos una porción del primer fluido (por ejemplo, porción de fluido 10-1b) puede depositarse sobre una pared del segmento de canal durante el flujo
 35 de fluido. Varias configuraciones de canal y procedimientos de reducción del volumen del primer tapón de fluido se describen con más detalle en esta invención. En ciertas realizaciones, donde el segundo fluido es inmiscible con el primer fluido, la porción de fluido 10-1B no se combina con el segundo tapón de fluido y puesto que el segundo tapón de fluido fluye en el segmento de canal. En realizaciones donde el tercer fluido es miscible con el primer fluido, los primer y tercer fluidos pueden combinarse para formar una mezcla 10-3C de al menos porciones de los dos fluidos,
 40 como se muestra de manera ilustrativa en la FIG. 1C.

En algunos casos, a medida que el primer tapón de fluido fluye, su volumen puede continuar reduciéndose en un cierto grado, por ejemplo, hasta que la mezcla 10-3C incluye una determinada relación de los primer y tercer fluidos, hasta que se ha alcanzado un volumen particular reducido del primer tapón de fluido, hasta que esté presente una
 45 concentración particular de un componente, o hasta que se ha alcanzado una propiedad física o química particular. Según el procedimiento de la reivindicación 1, el volumen del primer fluido se reduce en al menos un 50 % como se muestra en las FIG. 1C. En otros casos, como se muestra de manera ilustrativa en la FIG. 1D, todo el volumen del primer tapón de fluido puede reducirse, de modo que solo permanecen el segundo y tercer tapones de fluido. El tercer tapón de fluido puede entonces mezclarse con el volumen completo del primer fluido, como se muestra en la FIG. 1E.

50 En algunas realizaciones, los primer y tercer fluidos pueden contener un primer y segundo componentes, respectivamente, para una reacción química y/o biológica. En algunos casos, los primer y segundo componentes son los mismos. En otras realizaciones, el primer y segundo componentes son diferentes. En algunas ocasiones, una reacción química y/o biológica implican que los primer y segundo componentes puedan realizarse en el tercer tapón
 55 de fluido que contiene la mezcla de los primer y tercer fluidos. Por ejemplo, el primer fluido puede contener una sal de plata y el tercer fluido puede contener un agente reductor. La mezcla del primer y tercer fluidos puede reaccionar con un reactivo (por ejemplo, coloides de oro) para formar especies detectables (por ejemplo, una película o partículas de plata que pueden ser detectadas, por ejemplo ópticamente), como se describe con más detalle a continuación. Ejemplos adicionales de reacciones químicas y/o biológicas se describen con más detalle a continuación. En ciertas
 60 realizaciones, uno o más tapones de fluido contienen una solución de aclarado. Otros tipos de fluidos también son posibles.

Como se describe en esta invención, en algunas realizaciones, un fluido procedente de un tapón de fluido puede depositarse sobre una pared de un canal (por ejemplo, en forma de una porción de fluido que puede estar disponible para la mezcla con un fluido procedente de otro tapón de fluido). La porción de fluido se puede depositar como una película (por ejemplo, una película continua o discontinua) de líquido en la pared de un canal, como gotas de fluido, o en cualquier otra forma adecuada. La forma donde se produce la deposición puede depender de factores tales como el tipo de fluido que está siendo depositado, la tensión superficial, la energía superficial de la pared de canal, la rugosidad de la superficie de la pared de canal, la geometría del canal y/u otros factores. En algunos casos, al menos una porción del fluido depositado en la pared permanece en la pared del canal para el resto del flujo de fluido. En otros casos, no obstante, sustancialmente la totalidad de la porción de fluido se combina con otro fluido durante el flujo de fluido posterior.

Un ejemplo de un procedimiento de mezcla de diversos fluidos en un segmento de canal se muestra en las FIG. 2A-E. Como se muestra en la FIG. 2A, un segmento de canal 5, que incluye una porción aguas arriba 7 y una posición aguas abajo 8, puede contener múltiples tapones de fluido. En algunas realizaciones, como se ilustra en la FIG. 2A, el segmento de canal puede incluir un primer 10-1, un segundo 20-2, un tercer 10-3, un cuarto 20-4, un quinto 10-5, un sexto 20-6, un séptimo 10-7, un octavo 20-8, un noveno 10-9, un décimo 20-10, y un undécimo 10-11 tapones de fluido, que contienen un primer, un segundo, un tercer, un cuarto, un quinto, un sexto, un séptimo, un octavo, un noveno, un décimo, y un undécimo fluidos, respectivamente. En algunos casos, los tapones de fluido pueden alternar con respecto a una propiedad particular (por ejemplo, fase, composición, viscosidad, pH, volumen, etc.). Por ejemplo, en un conjunto de realizaciones, los fluidos impares mostrados en la FIG. 2 (es decir, primero, tercero, quinto, noveno, y undécimo) pueden ser líquidos y los fluidos pares (es decir, segundo, cuarto, sexto, octavo, y décimo) pueden ser inmiscibles con esos líquidos (por ejemplo, pueden ser gases).

Se debe entender que el etiquetado de los fluidos "impares" o "pares" es solo para fines descriptivos y no tiene por objeto limitar los fluidos a una propiedad o configuración particular. Por ejemplo, en otras realizaciones, uno o más fluidos impares descritos en esta invención pueden ser fluidos inmiscibles (por ejemplo, gases) y uno o más fluidos pares pueden ser líquidos. Otras configuraciones también son posibles.

En algunas realizaciones, el segmento de canal puede estar configurado de manera que los fluidos fluyan por el segmento de canal, dando lugar a la deposición de fluidos de más de un tapón de fluido (por ejemplo, fluidos impares) en una pared del segmento de canal, como se muestra de manera ilustrativa en la FIG. 2B. Esta deposición se puede producir simultánea o posteriormente. Como se muestra en las FIG. 2B, una porción de fluido 10-1B puede retirarse del fluido 10-1A y una porción de fluido 10-3B puede retirarse del fluido 10-3A, por ejemplo, al ser las porciones de fluido depositadas en una pared del segmento de canal (por ejemplo, dispersadas a lo largo del canal o dentro del mismo). Durante el flujo, las porciones de fluido pueden mezclarse con el siguiente fluido "similar" aguas arriba en la secuencia. Por ejemplo, en realizaciones donde los fluidos impares son miscibles entre sí pero inmiscibles con los fluidos pares, las porciones de fluido (formadas a partir de un fluido par) pueden mezclarse con otros fluidos impares y no mezclarse con los fluidos pares. Por ejemplo, una porción de fluido 10-5B procedente del quinto tapón de fluido puede mezclarse con el fluido en el séptimo tapón de fluido, pero no en el sexto. De manera simultánea o secuencial, una porción de fluido 10-7B procedente del séptimo tapón de fluido puede mezclarse con el fluido en el noveno tapón de fluido, pero no en el octavo tapón de fluido.

En algunas realizaciones, ya que los fluidos fluyen en serie, la composición (u otra propiedad, tal como viscosidad, pH, y/o volumen) de las porciones de fluido y cada fluido en su respectivo tapón de fluido pueden cambiar, como se ilustra en la FIG. 2C. Por ejemplo, el tercer tapón de fluido puede contener fluido 10-3A al inicio del procedimiento, como se muestra en la FIG. 2A. A medida que el tercer tapón de fluido fluye, el tercer fluido puede mezclarse con (y opcionalmente reaccionar con) la porción de fluido 10-1B procedente del primer fluido para formar una mezcla 10-3C del primer y tercer fluidos en el tercer tapón de fluido. Las porciones de fluido posteriores 10-3D retiradas del tercer tapón de fluido pueden ser una mezcla del primer y tercer fluido como se muestra en las FIG. 2C-2D. En algunos casos, como el fluido fluye en serie, el volumen del fluido en el primer tapón de fluido puede ser reducido en diversas cantidades. En ciertos casos, el volumen total de un fluido (por ejemplo, el primer fluido como se muestra de manera ilustrativa en la FIG. 2D) puede incorporarse en uno o más tapones de fluido posteriores que contienen fluidos miscibles con el fluido, de modo que el tapón de fluido ya no está presente en el segmento de canal.

Otro ejemplo de un procedimiento de mezcla de diversos fluidos en un segmento de canal se muestra en las FIG. 3A-D. Como se muestra de manera ilustrativa en las FIG. 3A-D, un segmento de canal 5, que incluye una porción aguas arriba 7 y una porción aguas abajo 8, puede contener múltiples tapones de fluido que se alternan con respecto a una propiedad particular (por ejemplo, fase), de modo que el fluido en cada tapón de fluido es inmiscible con los fluidos en tapones de fluido adyacentes. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 3A, el primer fluido 10-1 A, el tercer fluido 10-3A, el quinto fluido 10-5A, el séptimo fluido 10-7A, el noveno fluido 10-9A, y el undécimo fluido 10-11A están separados uno de otro por tapones de fluido interpuestos 20-2, 20-4, 20-6, 20-8, y 20-10. Los primer, tercer, y quinto fluidos pueden diferir en una propiedad particular (por ejemplo, composición, viscosidad, pH, volumen, etc.) y los

- séptimo, noveno, y undécimo fluidos también pueden diferir en una propiedad particular (por ejemplo, composición, viscosidad, pH, volumen, etc.). En algunas realizaciones, los primer, tercer, y quintos fluidos pueden tener una propiedad particular que es sustancialmente similar a los séptimo, noveno, y undécimo fluidos, respectivamente, aunque en otras realizaciones la propiedad particular puede diferir. Cuando fluye en el segmento de canal, al menos uno de los primer, tercer, quinto, séptimo, noveno, y undécimo tapones de fluido puede depositar una porción de fluido (por ejemplo, 10-1B, 10-3B, 10-5B, 10-7B, 10-9B, 10-11B, respectivamente) en una pared del canal, como se muestra de manera ilustrativa en la FIG. 3B. Durante el flujo, las porciones de fluido pueden mezclarse con el siguiente fluido miscible aguas arriba en la secuencia, como se indica por las flechas 40 mostradas en la FIG. 3B-C.
- 10 En algunas realizaciones, un fluido, tras mezclarse con una porción de fluido, puede llegar a ser sustancialmente diferente de un fluido en otro tapón de fluido con respecto a al menos una propiedad (por ejemplo, composición, viscosidad, pH, volumen, etc.). Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 3C, el séptimo fluido 10-7A, que puede inicialmente ser de manera sustancial similar en composición al primer fluido 10-1A (por ejemplo, antes de la mezcla), puede diferir del primer fluido tras la mezcla con una porción de fluido (por ejemplo, una porción de fluido 10-5B procedente del quinto fluido 10-5A). En otras realizaciones, un fluido, tras mezclarse con una porción de fluido, puede llegar a ser sustancialmente similar a un fluido en otro tapón de fluido con respecto a al menos una propiedad (por ejemplo, composición, viscosidad, pH, volumen, etc.). Por ejemplo, el undécimo fluido 10-11A puede llegar a ser sustancialmente similar al tercer fluido 10-3A una vez que el undécimo fluido se mezcle con la porción de fluido 10-9B, que tiene la misma composición que el tercer fluido.
- 15 Se debe apreciar que, si bien las FIG. 3A-3D muestran que la mezcla se puede producir entre fluido o tapón de fluido "similar" (por ejemplo, primer, tercer, quinto, séptimo, noveno, y undécimo fluidos), en otras realizaciones, uno o más de tales fluidos/tapones de fluido pueden ser concebidos para no mezclarse con otro fluido, por ejemplo, al controlar la tensión superficial, polaridad, tensión interfacial, y/u otros factores como se describe con más detalle en esta invención. Por ejemplo, en una realización, el quinto tapón de fluido 10-5 puede estar concebido de tal forma que el fluido 10-5A dentro del tapón de fluido no se retira sustancialmente del tapón de fluido durante el flujo de fluido. En dicha realización, la porción de fluido 10-3B procedente del tercer tapón de fluido puede fluir más allá del tapón de fluido 10-5 y puede mezclarse directamente con el fluido del séptimo tapón de fluido 10-7. Otras configuraciones de mezcla también son posibles.
- 20 En algunas realizaciones, un tapón de fluido puede contener fluidos procedentes de más de un tapón de fluido, por ejemplo, tras un procedimiento de mezcla descrito en esta invención. Durante el flujo de fluido, el tapón de fluido que contiene los múltiples fluidos puede tener por sí mismo fluido retirado de (por ejemplo, por medio del depósito de fluido en una pared de un segmento de canal y/o dispersado a lo largo del canal o dentro del mismo) para facilitar aún más la mezcla de los fluidos. Por ejemplo, como se ilustra en la FIG. 3C, los primer, tercer, quinto, séptimo, noveno, y undécimo tapones de fluido pueden contener fluidos miscibles. Durante el flujo, el primer tapón de fluido 10-1 puede tener una porción de fluido 10-1B retirada del mismo, que se mezcla con el tercer fluido 10-3A en el tercer tapón de fluido 10-3. Como los fluidos siguen fluyendo en el segmento de canal, el tercer tapón de fluido 10-3 puede tener una porción de fluido 10-3D (es decir, una mezcla de los primer y tercer fluidos) retirados del mismo que se mezcla con el fluido en el quinto tapón de fluido 10-5. El quinto tapón de fluido 10-5 puede tener posteriormente una porción de fluido 10-5D retirada del mismo que contiene una mezcla del primer, tercer, y quinto fluidos. Esta porción de fluido puede mezclarse con el séptimo tapón de fluido 10-7.
- 30 En algunas realizaciones, la mezcla y el procedimiento de retirada de un fluido de un tapón de fluido puede continuar hasta que cada tapón contenga fluido de al menos una porción de los fluidos miscibles aguas arriba. No obstante, en otras realizaciones, solo los fluidos de ciertos tapones de fluido se mezclan uno con el otro, mientras que los tapones de fluido no se mezclan. La cantidad de mezcla y el número de tapones de fluidos que se mezclan entre sí pueden ser controlados, por ejemplo, determinando la longitud de fluidos interpuestos entre los tapones de fluido, el volumen de los tapones de fluido, la fase de los tapones de fluido, la viscosidad de los tapones de fluido, la velocidad de flujo de los tapones de fluido, la tensión superficial de los fluidos, la tensión superficial interfacial entre fluidos adyacentes, la tensión superficial interfacial entre el tapón de fluido y la pared de canal, el diseño de canal (por ejemplo, geometría, longitud, radio de curvatura de las esquinas), y propiedades de la pared del canal (por ejemplo, rugosidad de la superficie, textura de la superficie, energía superficial). Otros factores también pueden contribuir a la cantidad de mezcla.
- 45 También debe apreciarse que mientras que la retirada de una porción de fluido procedente de un tapón de fluido puede dar lugar a que una porción de fluido que se está añadiendo a otro tapón de fluido (que se produce en la mezcla) en algunas realizaciones, en otras realizaciones, la porción de fluido no se añade a otro tapón de fluido y no se produce en la mezcla entre los tapones de fluido. El tapón de fluido se puede usar para un fin diferente, tal como para el purgado de las paredes del segmento de canal (por ejemplo, para cambiar la tensión superficial de la pared de canal) o para otros fines. Por ejemplo, en algunas realizaciones, a medida que un tapón de fluido (por ejemplo, primer tapón de fluido 10-1 de la FIG. 3A) fluye en el segmento de canal, una porción de fluido 10-1B se retira del tapón de fluido pero

continúa desplazándose por el segmento de canal desde un lado aguas abajo a un lado aguas arriba. El fluido puede estar concebido para no mezclarse sustancialmente con cualquier fluido posterior en el segmento de canal y puede terminar en la región de los residuos sin ser combinados sustancialmente en un tapón de fluido. Otras configuraciones de flujo de fluido también son posibles.

5

En algunas realizaciones, la cantidad de mezcla y/o el número de tapones de fluidos que se mezclan entre sí pueden controlarse por medio de determinadas características de los tapones de fluido. En algunas realizaciones, la cantidad y/o duración de mezcla pueden controlarse, en parte, por la distancia entre los tapones de fluido o la longitud/volumen de los fluidos interpuesto en un segmento de canal. Por ejemplo, en caso de que sea deseable tener que mezclar dos fluidos, estos pueden colocarse relativamente cerca uno del otro en un segmento de canal (por ejemplo, primer y tercer fluidos en la FIG. 1A). Por ejemplo, en caso de que sea deseable tener que mezclar dos fluidos, estos pueden colocarse relativamente alejados uno del otro en un segmento de canal (por ejemplo, primer y undécimo fluidos en la FIG. 1A). En ciertas realizaciones, un tapón de fluido interpuesto más grande (más voluminoso) separará tapones de fluido en un grado mayor que un tapón de fluido interpuesto más pequeño (menos voluminoso), y puede evitar que dos tapones de fluido se mezclen debido a su larga separación en el segmento de canal. En ciertas ocasiones, un mayor porcentaje de reducción de volumen de un tapón de fluido, para una longitud de canal y tiempo de flujo dados, puede lograrse con un tapón de fluido más pequeño (menos voluminoso) en comparación con un tapón de fluido más grande (más voluminoso).

10

15

20 Se puede usar la fase de los tapones de fluido, en ciertas ocasiones, para evitar la mezcla. Por ejemplo, un tapón de fluido en la fase líquida y su porción de fluido líquido pueden no ser capaces de mezclarse con tapones de fluido en la fase gaseosa. Por consiguiente, cuando es deseable tener que mezclar fluidos, tales fluidos pueden ser miscibles entre sí para facilitar la mezcla en algunas realizaciones. Cuando no es deseable tener que mezclar fluidos, pueden ser concebidos para ser inmiscibles uno con el otro en ciertas realizaciones.

25

En algunos casos, la viscosidad del tapón de fluido puede influir en la mezcla dentro del tapón de fluido. Por ejemplo, un tapón de fluido más viscoso puede haber reducido la mezcla a través de diversos mecanismos, tales como corrientes de circulación y difusión, en comparación con un tapón de fluido menos viscoso. Un fluido relativamente más viscoso también puede depositar menos fluido en las paredes de un segmento de canal durante el flujo de fluido en comparación con un fluido relativamente menos viscoso en algunas realizaciones.

30

La velocidad de flujo de los tapones de fluido también puede influir en la mezcla dentro de un tapón de fluido y la retirada de una porción de fluido del tapón de fluido (por ejemplo, deposición de la porción de fluido en una pared del segmento de canal). Por ejemplo, las velocidades de flujo más rápidas pueden dar lugar a grandes cantidades de fluido que están siendo retiradas de un tapón de fluido, para una cantidad dada de tiempo de flujo, en comparación con la retirada a velocidades de flujo más lentas. En algunas realizaciones, las velocidades de flujo más lentas pueden resultar en una difusión potenciada de una porción de fluido en un tapón de fluido en comparación con velocidades de flujo más elevadas.

35

40 En algunos casos, la mezcla puede ser controlada usando más de una característica, tal como más de una de las características descritas anteriormente (por ejemplo, volumen y fase de los fluidos). Otros métodos de control de la mezcla basándose en características de los tapones de fluido también son posibles. En algunas realizaciones, la cantidad de mezcla y/o el número de tapones de fluidos que se mezclan entre sí pueden controlarse por medio de determinadas características de los fluidos. Por ejemplo, un fluido o tapón de fluido que tiene una tensión superficial más baja con respecto a una pared de canal puede facilitar con más facilidad la eliminación de una porción de fluido del tapón de fluido (por ejemplo, producir una porción de fluido que se deposita en la pared de canal) que un fluido/tapón de fluido que tiene una tensión superficial superior con respecto a una pared del canal. Por lo tanto, la tensión superficial relativa del fluido se puede variar para controlar la cantidad de fluido retirado de un tapón de fluido (y, por tanto, la cantidad posterior de mezcla entre fluidos).

45

50 En algunas realizaciones, la tensión superficial entre un fluido y una pared de canal puede seleccionarse según se desee. En algunos casos, un agente humectante se puede añadir a un fluido o a un tapón de fluido para controlar la tensión superficial. El agente humectante se puede añadir, por ejemplo, antes de la mezcla, como resultado de la mezcla, o como resultado de un fluido que está siendo retirado de un tapón de fluido. En ciertos casos, un agente humectante se puede añadir a la pared de canal para controlar la tensión superficial, por ejemplo, durante la fabricación del dispositivo, antes del flujo de fluido, y/o como resultado del flujo de fluido. En general, puede usarse cualquier agente humectante adecuado a cualquier concentración deseada. Ejemplos de agentes humectantes adecuados incluyen, entre otros, alcohol polivinílico, detergentes no iónicos (por ejemplo, derivados de poli(óxido de etileno) como Tween 20 y tritón, alcoholes grasos), detergentes aniónicos (por ejemplo, sulfato dodecil de sodio y detergentes relacionados con cadenas de alcanos más cortas o más largas tales como sulfato decil de sodio o sulfato octadecil de sodio, o sales de ácidos grasos), detergentes catiónicos (por ejemplo, cationes de amonio cuaternario tales como bromuro de cetiltrimetilamonio), detergentes zwitteriónicos (por ejemplo, betaína de dodecilo), perfluorodetergentes

55

60

(por ejemplo, Capstone FS-10), líquidos de tensión superficial baja (por ejemplo, alcoholes tales como isopropanol), y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un agente no humectante (por ejemplo, compuestos iónicos) se puede añadir para aumentar la tensión superficial.

5 En realizaciones donde se añade un agente humectante a un fluido o tapón de fluido, el porcentaje (en peso/volumen) del agente humectante en el fluido o tapón de fluido puede ser superior o igual a aproximadamente 0,001 %, superior o igual a aproximadamente 0,01 %, superior o igual a aproximadamente 0,025 %, superior o igual a aproximadamente 0,05 %, superior o igual a aproximadamente 0,1 %, superior o igual a aproximadamente 0,1 %, superior o igual a aproximadamente 0,5 %, superior o igual a aproximadamente 1 %, superior o igual a aproximadamente 5 %, superior o igual a aproximadamente 10 %, superior o igual a aproximadamente 20 %, superior o igual a aproximadamente 30 %, superior o igual a aproximadamente 40 %, o superior o igual a aproximadamente 40 %. En algunos casos, el porcentaje de agente humectante en el fluido o tapón de fluido puede ser inferior o igual a aproximadamente 75 %, inferior o igual a aproximadamente 50 %, inferior o igual a aproximadamente 40 %, inferior o igual a aproximadamente 30 %, inferior o igual a aproximadamente 20 %, inferior o igual a aproximadamente 10 %, inferior o igual a aproximadamente 5 %, inferior o igual a aproximadamente 1 %, inferior o igual a aproximadamente 0,5 %, inferior o igual a aproximadamente 0,01 %, o inferior o igual a aproximadamente 0,01 %. Las combinaciones de los intervalos anteriormente referenciados también son posibles (por ejemplo, superiores o iguales a aproximadamente 0,01 % o inferiores o iguales a aproximadamente 50 %). Otros intervalos de porcentajes de agente humectante también son posibles.

20 La polaridad de los fluidos también puede influir en la mezcla. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los fluidos con polaridades diferentes (por ejemplo, un fluido a base de agua y un fluido a base de aceite) pueden no mezclarse o pueden mezclarse en un grado relativamente menor, mientras que los fluidos con polaridades similares (por ejemplo, un fluido a base de agua y un fluido a base de metanol) pueden mezclarse o pueden mezclarse en un grado relativamente mayor. En algunos casos, la polaridad se puede usar para evitar o limitar fluidos adyacentes a partir de la mezcla y/o evitar o limitar porciones de fluido de la mezcla con determinados tapones de fluido no adyacentes. En otros casos, la polaridad se puede usar para evitar o limitar fluidos adyacentes a partir de la mezcla y permitir que se mezclen porciones de fluido con determinados tapones de fluido no adyacentes.

30 En algunas ocasiones, la densidad de los fluidos puede usarse para controlar la mezcla. Las diferencias significativas en la densidad entre fluidos pueden evitar o limitar que los fluidos se mezclen. En cambio, los fluidos con densidades similares pueden mezclarse fácilmente.

35 En ciertos casos, la tensión interfacial entre fluidos también puede influir en la mezcla. Por ejemplo, los fluidos con una alta tensión interfacial entre sí pueden o no mezclarse o pueden mezclarse en menor medida, mientras que los fluidos con una baja tensión interfacial entre sí pueden mezclarse en un grado relativamente mayor. En algunos casos, la tensión interfacial se puede usar para evitar o limitar fluidos adyacentes a partir de la mezcla y evitar o limitar porciones de fluido de la mezcla con determinados tapones de fluido no adyacentes. En otros casos, la tensión interfacial se puede usar para evitar o limitar fluidos adyacentes a partir de la mezcla y permitir que se mezclen porciones de fluido con determinados tapones de fluido no adyacentes.

40 En algunos casos, la mezcla puede ser controlada usando más de una propiedad descrita en esta invención (por ejemplo, tensión superficial y polaridad). Otros procedimientos de control de la mezcla basándose en características de los fluidos también son posibles.

45 En algunas realizaciones, la cantidad de mezcla y/o el número de tapones de fluidos que se mezclan entre sí pueden controlarse por medio de determinadas características del segmento de canal. Por ejemplo, la geometría del segmento de canal puede usarse para controlar la mezcla. Ejemplos no limitativos de las características del canal geométrico que pueden influir en la mezcla incluyen una forma de sección transversal, un área de sección transversal, una relación de aspecto, un diámetro hidráulico, radio de curvatura de las esquinas internas, desviaciones en el canal (por ejemplo, giros, curvas), radio de curvatura de desviaciones en el canal, y cambios graduales y/o abruptos en la geometría del canal (por ejemplo, cambios en el área de sección transversal). Por ejemplo, una sección transversal de canal con esquinas más puntiagudas puede facilitar más fácilmente la retirada de un fluido procedente de un tapón de fluido en comparación con una sección transversal de canal con esquinas romas. En un ejemplo, un canal con una sección transversal que incluye un radio de curvatura sustancialmente inferior a la media anchura y/o media altura del canal puede facilitar más fácilmente la retirada de un fluido de un tapón de fluido en comparación con una sección transversal de canal que no incluye de modo que un radio de curvatura, o una sección transversal tienen un radio relativamente mayor de curvatura. Un radio de curvatura sustancialmente inferior a la media anchura y/o a la media altura del canal puede ser, inferior o igual a aproximadamente 50 %, inferior o igual a aproximadamente 40 %, inferior o igual a aproximadamente 30 %, inferior o igual a aproximadamente 20 %, inferior o igual a aproximadamente 10 %, o inferior o igual a aproximadamente 5 % de la media anchura y/o de la media altura del canal. Ejemplos adicionales de las configuraciones y dimensiones de canal se proporcionan con más detalle a continuación.

La longitud del segmento de canal también puede usarse para controlar la mezcla. Por ejemplo, segmentos de canal más largos pueden permitir una mayor reducción de volumen de un tapón de fluido en comparación con un canal más corto, con todos los demás factores siendo idénticos. En algunos casos, un canal que es sustancialmente mayor que la longitud ocupada por el tapón de fluido puede permitir una mayor reducción de volumen del fluido (por ejemplo, el volumen completo) que un canal que no es sustancialmente mayor que la longitud ocupada por el tapón de fluido. Ejemplos de valores de longitudes se proporcionan con más detalle a continuación. En algunos casos, la mezcla puede ser controlada usando una pared de una característica (por ejemplo, forma de sección transversal y longitud). Otros procedimientos de control de la mezcla basándose en características del canal también son posibles.

En algunas realizaciones, la cantidad de mezcla y/o el número de tapones de fluido que se mezclan entre sí pueden ser controlados por determinadas características de una pared de canal (por ejemplo, rugosidad de la superficie, textura de la superficie, energía superficial), polaridad superficial, carga superficial, tensión superficial interfacial entre la pared de canal y un fluido, variaciones locales en las características de la pared de canal). Por ejemplo, la rugosidad de la superficie de una pared del canal puede seleccionarse para facilitar o evitar la retirada de una porción de fluido de un tapón de fluido. Una pared de canal con una mayor rugosidad de la superficie puede facilitar con más facilidad la retirada de una porción de fluido de un tapón de fluido que una pared de canal con una rugosidad de la superficie inferior.

En algunas realizaciones, un segmento de canal (o una porción del mismo) puede tener una rugosidad de la superficie de valor cuadrático medio (RMS, por sus siglas en inglés) de menos de aproximadamente inferior o igual a aproximadamente 10 micrómetros. En algunas realizaciones, la rugosidad de la superficie RMS puede ser, por ejemplo, inferior o igual a aproximadamente 5 micrómetros, inferior o igual a aproximadamente 3 micrómetros, inferior o igual a aproximadamente 1 micrómetro, inferior o igual a aproximadamente 0,8 micrómetros, inferior o igual a aproximadamente 0,5 micrómetros, inferior o igual a aproximadamente 0,3 micrómetros, inferior o igual a aproximadamente 0,1 micrómetro, inferior o igual a aproximadamente 0,08 micrómetros, inferior o igual a aproximadamente 0,05 micrómetros, inferior o igual a aproximadamente 0,08 micrómetros, inferior o igual a aproximadamente 0,01 micrómetros, o inferior o igual a aproximadamente 0,005 micrómetros. En algunos casos, la rugosidad de la superficie RMS puede ser superior o igual a aproximadamente 0,005 micrómetros, superior o igual a aproximadamente 0,01 micrómetros, superior o igual a aproximadamente 0,05 micrómetros, superior o igual a aproximadamente 0,1 micrómetro, superior o igual a aproximadamente 0,5 micrómetros, superior o igual a aproximadamente 1 micrómetro, o superior o igual a aproximadamente 3 micrómetros. Las combinaciones de los intervalos anteriormente referenciados también son posibles (por ejemplo, superiores o iguales a aproximadamente 0,05 micrómetros o inferiores o iguales a aproximadamente 5 micrómetros. La rugosidad de la superficie RMS es un término conocido por los expertos en la materia, y puede ser expresado como:

$$\sigma_h = \left[\left\langle (z - z_m)^2 \right\rangle \right]^{1/2} = \left[\frac{1}{A} \int_A (z - z_m)^2 dA \right]^{1/2}$$

donde A es la superficie a examinar, y $|z - z_m|$ es la desviación de altura local de la media.

En general, la rugosidad de la superficie y/o textura de la superficie del canal puede formarse durante la fabricación o posterior modificación usando cualquier procedimiento adecuado. Procedimientos ejemplares de fabricación o modificación de la rugosidad de la superficie y/o textura de la superficie del canal incluyen atacado químico (por ejemplo, disolvente ácido, alcalino, corrosivo), ataque con plasma (por ejemplo, presión atmosférica baja, llama, ataque con plasma con gases inertes y/o reactivos), atacado electroquímico, descarga en corona, procedimientos mecánicos (por ejemplo, mecanizado mecánico, mecanizado por láser, pulido mecánico, esmerilado mecánico, limpieza por chorro de granalla, limpieza por chorro de arena a presión, granallado), mecanizado ultrasónico, procedimientos eléctricos (por ejemplo, pulido electroquímico, mecanizado de descarga eléctrica, electroformación), revestimiento (por ejemplo revestimiento por pulverización, deposición física de vapor, deposición química de vapor, pintura), y combinaciones de los mismos. En algunos casos, la rugosidad y/o textura de la superficie pueden producirse usando un procedimiento de moldeo. La textura y/o rugosidad de la superficie del molde pueden modificarse usando cualquiera de los procedimientos y/o revestimientos o electrodeposición anteriores de la superficie del molde. Otros procedimientos de producción de una textura superficial deseada y/o rugosidad de la superficie también son posibles.

En algunas ocasiones, la carga superficial de un canal puede usarse para controlar la mezcla. En un ejemplo, la carga superficial de una pared de canal puede usarse para facilitar la formación de una porción de fluido de un fluido con carga opuesta. En algunas realizaciones, la densidad de carga superficial en una pared de canal o una porción de la misma puede ser superior o igual a aproximadamente 0 C/m², superior o igual a aproximadamente 0,01 C/m², superior o igual a aproximadamente 0,05 C/m², superior o igual a aproximadamente 0,1 C/m², o superior o igual a

aproximadamente $0,5 \text{ C/m}^2$. En algunos casos, la densidad de carga superficial en una pared de canal o una porción de la misma puede ser inferior o igual a aproximadamente 1 C/m^2 , inferior o igual a aproximadamente $0,5 \text{ C/m}^2$, inferior o igual a aproximadamente $0,1 \text{ C/m}^2$ o inferior o igual a aproximadamente $0,05 \text{ C/m}^2$. Las combinaciones de los intervalos anteriormente referenciados también son posibles (por ejemplo, superiores o iguales a aproximadamente 0 5 C/m^2 o inferiores o iguales a aproximadamente 1 C/m^2). Otros valores de la densidad de carga superficial también son posibles.

En algunos casos, la mezcla puede ser controlada usando más de una característica (por ejemplo, energía superficial, polaridad superficial, y rugosidad superficial). Otros procedimientos de control de la mezcla basándose en características de la pared de canal también son posibles. Debe entenderse también que otras características de una pared de canal pueden usarse para controlar la mezcla.

En algunas realizaciones, la energía superficial de una pared de canal o una porción de la misma puede usarse para controlar la mezcla. En algunos casos, la energía superficial de una pared de canal puede ser superior o igual a aproximadamente 10 dinas/cm , superior o igual a aproximadamente 25 dinas/cm , superior o igual a aproximadamente 50 dinas/cm , superior o igual a aproximadamente 75 dinas/cm , superior o igual a aproximadamente 100 dinas , superior o igual a aproximadamente 200 dinas/cm , superior o igual a aproximadamente 300 dinas/cm , o superior o igual a 400 dinas/cm . En algunas realizaciones, la energía superficial de una pared de canal puede ser inferior o igual a aproximadamente 500 dinas/cm , inferior o igual a aproximadamente 400 dinas/cm , inferior o igual a aproximadamente 300 dinas/cm , inferior o igual a aproximadamente 200 dinas/cm , inferior o igual a aproximadamente 100 dinas , inferior o igual a 75 dinas/cm , o inferior o igual a aproximadamente 25 dinas/cm . Las combinaciones de los intervalos anteriormente referenciados también son posibles (por ejemplo, superiores o iguales a aproximadamente 10 dinas/cm e inferiores o iguales a aproximadamente 200 dinas/cm). Otros valores de la energía superficial también son posibles.

Como es conocido por los expertos en la materia, la energía superficial incluye tanto un componente polar y un componente de dispersión (no polar). En algunas realizaciones, la polaridad de la superficie (por ejemplo, como se indica por la relación del componente polar al componente dispersivo de la energía superficial) de una pared de canal o una porción de la misma puede usarse para controlar la mezcla. Por ejemplo, para un copolímero de cicloolefina, la polaridad superficial es 0 (completamente dispersiva), para el agua la polaridad de la superficie es $2,3$ (bastante polar), y para las superficies tratadas con plasma, la polaridad superficial puede tener una relación de 3 o más.

En algunos casos, la relación del componente polar al componente dispersivo de la energía superficial puede ser superior o igual a aproximadamente 0 , superior o igual a aproximadamente $0,5$, superior o igual a aproximadamente 1 , superior o igual a aproximadamente $1,5$, superior o igual a aproximadamente 2 , superior o igual a aproximadamente $2,5$, superior o igual a aproximadamente 3 , superior o igual a aproximadamente $3,5$, o superior o igual a aproximadamente 4 . En algunas realizaciones, la relación del componente polar al componente dispersivo de la energía superficial puede ser inferior o igual a aproximadamente 5 , inferior o igual a aproximadamente $4,5$, inferior o igual a aproximadamente 4 , inferior o igual a aproximadamente $3,5$, inferior o igual a aproximadamente 3 , inferior o igual a aproximadamente $2,5$, inferior o igual a aproximadamente 2 , inferior o igual a aproximadamente $1,5$, o inferior o igual a aproximadamente 1 . Las combinaciones de los intervalos anteriormente referenciados también son posibles (por ejemplo, superiores o iguales a aproximadamente 0 e inferiores o iguales a aproximadamente 3). Otros valores de la polaridad superficial también son posibles.

En algunas realizaciones, la carga superficial, la energía superficial, y/o la polaridad superficial del canal pueden seleccionarse según se desee. En general, la carga superficial, la energía superficial, y/o la polaridad superficial del canal puede formarse durante la fabricación o posterior modificación usando cualquier procedimiento adecuado. Procedimientos ejemplares de fabricación o modificación de la carga superficial, la energía superficial, y/o la polaridad superficial del canal incluyen la exposición a agentes reactivos (por ejemplo, agentes redox, permanganato, peróxidos, ácido crómico, otros ácidos, soluciones alcalinas, disolvente corrosivo), exposición al plasma (por ejemplo baja presión atmosférica, llama, ataque con plasma con gases inertes y/o reactivos), funcionalización superficial, procedimientos de recubrimiento (por ejemplo, evaporación, pulverización catódica, procedimientos de deposición de vapor, galvanización no electrolítica, procedimientos de deposición química, procedimientos de deposición electroquímica), y combinaciones de los mismos. En algunos casos, una porción del canal puede ser revestido con materiales tales como material metálico, material no metálico, nanopartículas, agentes reactivos de la superficie, grupo reactivo con amina (por ejemplo, moléculas activadas con NHS, moléculas con ácido carboxílico o aldehído), grupos reactivos con tiol (por ejemplo, moléculas activadas con maleimido), grupos reactivos con carboxi (por ejemplo, aminas), polielectrolito (por ejemplo, polietilenamina (por ejemplo, sulfato de dextrano, copolímero con cadenas laterales cargadas), material hidrófobo o parcialmente hidrófobo (por ejemplo, copolímero con cadenas hidrófobas tal como poliestireno), silano (por ejemplo, metoxisilanos, etoxilanos, tricloro(1H, 1H, 2H, 2H-perfluorooctil)silano, silanos epoxi), parileno, dióxido de silicio, polivinilpirrolidona, nanoestructuras a base de carbono (por ejemplo, nanotubos de carbono), moléculas fotosensitivas (por ejemplo, derivados de diazirina), biomoléculas (por ejemplo proteínas, ADN, carbohidratos, lípidos, cadenas laterales de aminoácidos), y combinaciones de los mismos. Otros procedimientos de

producción de una carga superficial deseada, y/o polaridad de la superficie también son posibles.

En ciertos casos, como se muestra de manera ilustrativa en la FIG. 3D, el volumen entero de un fluido (por ejemplo, el primer fluido) puede incorporarse en uno o más tapones de fluido aguas abajo de tal manera que el tapón de fluido ya no esté presente en el segmento de canal. En algunos casos, el volumen del fluido en el tapón de fluido puede reducirse en un porcentaje determinado (por ejemplo, en comparación con el volumen inicial del tapón de fluido). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el volumen de un tapón de fluido puede reducirse en más de o igual a aproximadamente un 50 %, en más de o igual a aproximadamente un 60 %, en más de o igual a aproximadamente un 70 %, en más de o igual a aproximadamente un 80 %, en más de o igual a aproximadamente un 90 %, o en más de o igual a aproximadamente un 95 %. En algunos casos, el volumen de un fluido en un tapón de fluido puede reducirse en menos de o igual a aproximadamente un 100 %, en menos de o igual a aproximadamente un 90 %, en menos de o igual a aproximadamente un 80 %, en menos de o igual a aproximadamente un 70 %, o en menos de o igual a aproximadamente un 60 %. Las combinaciones de los intervalos anteriormente referenciados también son posibles (por ejemplo, superiores o iguales a aproximadamente 50 % o inferiores o iguales a aproximadamente 100%). En algunos casos, el 100 % del volumen del fluido se retira de un tapón de fluido, de modo que el tapón de fluido ya no permanece en el sistema. En tales realizaciones, el fluido retirado del tapón de fluido puede dispersarse por completo a lo largo del canal o dentro del mismo. En otras realizaciones, el 0 % del fluido se retira de un tapón de fluido durante el flujo de fluido. Otros valores del porcentaje de reducción del volumen también son posibles. Como se describe en esta invención, en algunas realizaciones, el volumen de más de un tapón de fluido se reduce por las cantidades indicadas anteriormente.

Además de los tapones de fluido, un segmento de canal también puede contener al menos un reactivo sustancialmente seco en algunas realizaciones (por ejemplo, durante el almacenamiento y/o antes de una etapa de fluido descritos en esta invención). Un ejemplo de mezcla entre un fluido de un tapón de fluido y un reactivo sustancialmente seco se muestra en las FIG. 4A-E. Como se muestra de manera ilustrativa en la FIG. 4A, un segmento de canal 5, que incluye una porción aguas arriba 7 y una porción aguas abajo 8, puede contener un reactivo sustancialmente seco 30, un primer tapón de fluido 10-1, un segundo tapón de fluido 20-2, un tercer tapón de fluido 10-3. Los tapones de fluido pueden contener un primer fluido 10-1A, un segundo fluido 20-2A, y un tercer fluido 10-3A, respectivamente. Como se muestra de manera ilustrativa en esta figura, el segundo tapón de fluido puede posicionarse entre los primer y tercer tapones de fluido. En algunos casos, el segundo fluido puede ser inmisible con los primer y tercer fluidos, mientras que los primer y tercer fluidos pueden ser opcionalmente miscibles entre sí. Adicionalmente, como se muestra en la figura, el reactivo sustancialmente seco puede colocarse aguas debajo de los tapones de fluido. En general, sin embargo, el reactivo sustancialmente seco puede tener cualquier posición relativa a los tapones de fluido. Por ejemplo, el reactivo sustancialmente seco puede posicionarse entre dos tapones de fluido en algunas realizaciones. En algunos casos, un reactivo sustancialmente seco se coloca en un tapón de fluido gaseoso (por ejemplo aire) que está flanqueado en ambos extremos por dos tapones de fluido líquido. Tal configuración puede ser apropiada para el almacenamiento de los reactivos en ciertas realizaciones.

Como se muestra en la FIG. 4B, los fluidos pueden fluir en serie hacia el reactivo sustancialmente seco, por ejemplo, a partir de aguas arriba a aguas abajo en la dirección de la flecha 9. En algunas realizaciones, el primer tapón de fluido que fluye 10-1 sobre el reactivo sustancialmente seco puede hacer que el primer fluido se mezcle con el reactivo (que ya no es sustancialmente seco). El reactivo puede mezclarse con el primer fluido para formar una mezcla homogénea o heterogénea (por ejemplo solución o suspensión). Durante el flujo, una mezcla de 10-1C del primer fluido y reactivo puede dejar una porción de fluido 10-1D, que puede ser inmisible con el segundo fluido 20-2A y miscible con el tercer fluido 10-3A, como se ilustra en la FIG. 3C. Como se muestra en las Fig. 3D-E, la porción de fluido 10-D puede mezclarse con el tercer fluido en el tercer tapón de fluido para formar una mezcla del primer fluido, y el tercer fluido 10-3E. En ciertos casos, el volumen entero de la mezcla del primer fluido y el reactivo pueden retirarse del primer tapón de fluido 10-1 y pueden mezclarse con el tercer tapón de fluido.

Los fluidos pueden fluir en un dispositivo descrito en esta invención usando cualquier procedimiento adecuado. En algunas realizaciones, un dispositivo flúidico emplea una o más válvulas de ventilación para fluir de forma controlable y/o mezclar porciones de fluido dentro del sistema. Las válvulas de ventilación pueden comprender, por ejemplo, un puerto en comunicación fluida con el canal donde se coloca un fluido, y pueden accionarse por el posicionamiento de un sello sobre la apertura del puerto o por retirada del sello de la apertura del puerto. En ciertas realizaciones, el sello puede incluir un mecanismo de válvula tal como una válvula mecánica asociada operativamente con un tubo en comunicación fluida con el puerto. En general, la apertura de la válvula de ventilación permite que el puerto funcione como un agujero de ventilación. Cuando el puerto funciona como un agujero de ventilación, el fluido ubicado en un lado de la válvula de ventilación fluye, mientras que el fluido ubicado en el lado opuesto de la válvula de ventilación en relación con el primer fluido permanece estacionario. Cuando la válvula está cerrada, el puerto ya no funciona como un agujero de ventilación, y el fluido ubicado en ambos lados de la válvula de ventilación puede fluir por el sistema hacia una salida. Ventajosamente, el control de fluido tal como una secuencia de flujo de fluido y/o un cambio en el caudal, pueden lograrse por la apertura y cierre de una o más válvulas de ventilación y mediante la aplicación de una

5 sola fuente de flujo de fluido (por ejemplo, un vacío) llevado a cabo en una presión sustancialmente constante. Esto puede simplificar el funcionamiento y el uso del dispositivo por parte de un usuario previsto. Las válvulas de ventilación se describen en más detalle en la publicación de patente estadounidense n.º 2011/0120562, depositada el 24 de noviembre de 2010 y titulada "Fluid Mixing and Delivery in Microfluidic Systems".

5 En algunas realizaciones, cuando la fuente de flujo de fluido es activada, uno o más canales en el dispositivo fluido pueden estar presurizados (por ejemplo a aproximadamente -30kPa) que puede conducir a los fluidos en el canal hacia la salida. En algunas realizaciones, los fluidos pueden almacenarse en serie en un canal aguas arriba de una válvula de ventilación colocada a lo largo del canal, y tras cerrar la válvula de ventilación, los fluidos pueden fluir
10 secuencialmente hacia la salida del canal. En algunos casos, los fluidos pueden almacenarse en canales de intersección separados, y tras cerrar una válvula de ventilación, los fluidos pueden fluir secuencialmente. El momento de la entrega y el volumen del fluido pueden controlarse, por ejemplo, por el momento del accionamiento de la válvula de ventilación.

15 Un ejemplo de control del movimiento de los tapones de fluido en un dispositivo fluido que comprende múltiples segmentos de canal (por ejemplo canales de ramificación) y al menos una válvula de ventilación se muestra en las FIGS. 6A-6C. En el dispositivo ilustrado en la FIG. 6A, un segmento de canal 210 está conectado fluidicamente a dos segmentos de canal (por ejemplo, canales de ramificación) 212 y 214, que se cruzan en la válvula de ventilación 216. Como se muestra en esta figura, el segmento de canal 210 puede contener opcionalmente un tapón de fluido 218. En
20 algunas realizaciones, los tapones de fluido 220 y 222 pueden ser almacenados y/o sellados en segmentos de canal 212 y 214, respectivamente (por ejemplo, antes del primer uso del dispositivo). El segmento de canal 210 se muestra conectado a la salida 224, mientras que los segmentos de canal 212 y 214 se muestran conectados a las entradas 226 y 228, respectivamente. Todos los fluidos en el dispositivo pueden estar separados por tapones de gas (inmiscibles con tapones de fluido 218, 220 y 222).

25 Como se muestra de manera ilustrada en la FIG. 6B, los fluidos 220 y 222 pueden ser transportados secuencialmente. Para transportar un tapón de fluido 222, la válvula de ventilación 216 y la entrada 228 pueden cerrarse (mientras que la entrada 226 está abierta). Para transportar un tapón de fluido 220, tras haber transportado un tapón de fluido 222, la válvula de ventilación 216 y la entrada 226 pueden cerrarse (mientras que la entrada 228 está abierta). La mezcla
30 puede producirse entonces entre los fluidos de fluido 218, 222 y/o 220 en el segmento de canal 210 como se describe en esta invención (por ejemplo, con respecto a las FIGS. 1-4). El momento donde las válvulas de ventilación se abren o cierran, las mismas pueden ser usadas para variar la longitud/volumen de los tapones de gas que separan los tapones de fluido 218, 222 y/o 220, así como la duración de flujo de fluido.

35 Ventajosamente, las válvulas de ventilación pueden funcionar sin limitar la sección transversal del canal microfluido donde operan, como podría ocurrir con ciertas válvulas en la técnica anterior. Tal modo de funcionamiento puede ser eficaz en la prevención de fugas en la válvula. Además, debido a que las válvulas de ventilación pueden usarse, algunos sistemas y procedimientos descritos en esta invención no requieren el uso de ciertas válvulas internas, que puede ser problemáticos debido a, por ejemplo, su alto costo, complejidad en la fabricación, fragilidad, compatibilidad
40 limitada con sistemas de gas y líquido mixto, y/o falta de fiabilidad en sistemas microfluidicos.

Se debe entender que si bien las válvulas de ventilación se describen, otros tipos de mecanismos de válvulas se pueden usar con los sistemas y procedimientos descritos en esta invención. Ejemplos no limitativos de un mecanismo de válvulas que puede estar asociado operativamente con una válvula incluyen una válvula de diafragma, válvula de
45 bola, válvula de corredera, válvula de mariposa, válvula esférica, válvula de aguja, válvula de estrangulación, válvula de asiento cónico, o válvula de estrangulación. El mecanismo de válvulas puede accionarse por cualquier medio adecuado, incluyendo un solenoide, un motor, a mano, por accionamiento electrónico, o por presión hidráulica/neumática.

50 Como se describe en esta invención, en algunas realizaciones, los reactivos (por ejemplo para una reacción química y/o biológica) se pueden almacenar en forma de fluido y/o seca en un dispositivo fluido. El procedimiento de almacenamiento puede depender de la aplicación. Los reactivos se pueden almacenar, por ejemplo, como un líquido, un gas, un gel, una pluralidad de partículas, o una película. Los reactivos pueden colocarse en cualquier porción adecuada de un dispositivo, incluyendo, entre otros, en un canal o segmento de canal, depósito, en una superficie, y
55 en o sobre una membrana, que puede formar parte de un área de almacenamiento de reactivos. Un reactivo puede estar asociado con un sistema fluido (o componentes de un sistema) de cualquier manera adecuada. Por ejemplo, los reactivos pueden ser reticulados (por ejemplo, covalentemente o iónicamente), absorberse, o adsorberse (fisiosorberse) sobre una superficie dentro del sistema fluido. En algunos casos, un líquido se contiene en un canal o depósito de un dispositivo.

60 En algunas realizaciones, uno o más segmentos de canal de un dispositivo fluido incluyen un reactivo líquido almacenado (por ejemplo, en forma de un tapón de fluido). En algunos casos, más de uno de los reactivos líquidos

(por ejemplo, tapones de fluido) se almacenan en un canal o segmento de canal.

Los reactivos líquidos se pueden separar por un fluido de separación, que puede ser inmiscible con los reactivos líquidos. Los reactivos de fluido pueden almacenarse en el dispositivo antes de la primera utilización, o introducirse en el dispositivo en el primer uso. En algunos casos, los reactivos líquidos pueden mantenerse separados durante el almacenamiento de los fluidos (por ejemplo, mientras que el dispositivo está sellado). Durante el uso del dispositivo, al menos porciones de los líquidos se pueden combinar (por ejemplo, mezclarse) usando los procedimientos descritos en esta invención.

10 Ciertos dispositivos fluídicos se pueden diseñar para incluir tanto reactivos líquidos y secos almacenados en un único artículo antes del primer uso y/o antes de la introducción de una muestra en el dispositivo. En algunos casos, los reactivos líquidos y secos se almacenan en comunicación fluida entre sí antes del primer uso. En otros casos, los reactivos líquidos y secos no están en comunicación fluida entre sí antes del primer uso, pero en el primer uso se colocan en comunicación entre sí. Por ejemplo, uno o más reactivos líquidos se pueden almacenar en un primer canal común y uno o más reactivos secos se almacenan en un segundo canal común, no estando los primer y segundo canales comunes conectados o en comunicación fluida entre sí antes del primer uso. De forma adicional o alternativa, los reactivos se pueden almacenar en recipientes separados de manera que un reactivo no esté en comunicación fluida con el dispositivo microfluídico antes del primer uso. El uso de reactivos almacenados puede simplificar el uso del dispositivo microfluídico por un usuario, ya que se reduce al mínimo el número de etapas que el usuario debe realizar para hacer funcionar el dispositivo. Esta simplicidad puede permitir que los dispositivos microfluídicos descritos en esta invención sean usados por usuarios no capacitados, tales como aquellos que trabajan en entornos de puntos de atención, y en particular, para dispositivos diseñados para realizar inmunoensayos.

En diversas realizaciones que implican el almacenamiento de reactivos de fluido (por ejemplo, líquidos) antes del primer uso, los fluidos pueden almacenarse (y, en algunas realizaciones, mantenerse estáticamente sin mezclar) en un dispositivo fluídico durante más de 10 segundos, un minuto, una hora, un día, una semana, un mes, o un año. Al impedir el contacto entre ciertos fluidos, los fluidos que contienen componentes que reaccionarían o se unirían normalmente entre sí no lo hace ya, por ejemplo, mientras se mantienen en un canal común. Por ejemplo, mientras se almacenan, los fluidos (por ejemplo, en forma de tapones de fluido) pueden mantenerse separados al menos en parte por los fluidos de separación de modo que los fluidos que podrían reaccionar normalmente entre sí cuando entran en contacto se pueden almacenar durante periodos prolongados de tiempo en un canal común. En algunas realizaciones, los fluidos pueden ser almacenados de modo que se mantienen estáticamente y no se mueven en relación con su posición en el canal. A pesar de que los fluidos pueden cambiar ligeramente o vibrar y expandirse y contraerse mientras se mantienen estáticamente, ciertos dispositivos fluídicos descritos en esta invención se adaptan y disponen de modo que los fluidos en un canal común no se mezclan entre sí durante estos procedimientos.

Los dispositivos fluídicos que se utilizan para el almacenamiento de uno o más reactivos (por ejemplo, antes del primer uso) se pueden almacenar a temperaturas reducidas, tales como menos o igual a 10 °C, 4 °C, 0 °C, o -10 °C. Los fluidos también pueden estar expuestos a temperaturas elevadas tales como superiores a 25 °C, superiores a 35 °C o superiores a 50 °C. Los fluidos pueden ser enviados desde una ubicación a otra por superficie o aire sin permitir la mezcla de fluidos de reactivo contenidos en el canal. La cantidad de fluido de separación puede ser elegida basándose en el procedimiento final con el que los fluidos se van a usar, así como en las condiciones a las que se espera que el dispositivo fluídico se exponga. Por ejemplo, si se espera que el dispositivo fluídico reciba un choque físico o vibración, los fluidos solo pueden rellenar porciones pero no todas de un segmento de canal. Es más, los tapones más grandes de fluido de separación inmiscible se pueden usar junto con una o más configuraciones de canal descritas en esta invención. De esta manera, los distintos fluidos en un sistema de canales de un dispositivo fluídico pueden evitar la mezcla.

Un dispositivo fluídico puede incluir una o más características que facilitan el control sobre el transporte de fluido y/o evitar que los fluidos se mezclen entre sí durante el almacenamiento. Por ejemplo, un dispositivo puede incluir características estructurales (por ejemplo, una indentación o protuberancia) y/o características físicas o químicas (por ejemplo, hidrofobicidad frente a hidrofiliidad) u otras características que pueden ejercer una fuerza (por ejemplo, una fuerza de contención) en un fluido. En algunos casos, un fluido puede mantener dentro de un canal utilizando tensión superficial (por ejemplo, un menisco cóncavo o convexo). Por ejemplo, algunas porciones de un segmento de canal pueden tener patrones con porciones hidrófobas e hidrófilas para evitar el movimiento y/o mezcla de fluidos durante el almacenamiento. Una medida de la hidrofobicidad que puede ser útil en la selección de tales materiales son mediciones de ángulo de contacto tomadas entre agua y un material candidato. Si bien "hidrófobo" puede ser considerado un término relativo en algunos casos, un grado o cantidad particular de hidrofobicidad se puede seleccionar con facilidad por los expertos en la materia, con la ayuda del conocimiento de las características de materiales particulares y/o mediciones de ángulo de contacto determinadas fácilmente para seleccionar fluidos y/o materiales descritos en esta invención.

En algunos casos, un segmento de canal puede tener una ausencia de paredes internas u otros divisores para mantener los fluidos separados y los fluidos pueden separarse por un fluido de separación como se describe en esta invención.

- 5 En algunas realizaciones, los fluidos se pueden almacenar en dos lados de un dispositivo fluídico, como se describe con más detalle en la publicación de patente estadounidense n.º 2010/0158756, depositada el 17 de diciembre de 2009, titulada "Reagent Storage in Micro fluidic Systems and Related Articles and Methods". En algunos casos, el dispositivo fluídico puede incluir segmentos de canal que tienen secciones transversales no circulares y segmentos de canal que tienen secciones transversales circulares. En algunas realizaciones, al menos algunos de los segmentos de canal que tienen secciones transversales circulares pueden pasar por el espesor del artículo y pueden conectar canales formados en cualquiera de las superficies del artículo.

- En algunas realizaciones, un segmento de canal puede incluir una o más esquinas (por ejemplo, esquinas curvadas) que tienen un cierto radio de curvatura. La esquina curvada puede ser, por ejemplo, una porción convexa de una superficie que se acopla a una cubierta. La porción convexa de la superficie se puede formar durante la fabricación del segmento de canal mediante diversas técnicas (por ejemplo, moldeo por inyección). En algunas realizaciones, un segmento de canal puede tener una o más esquinas (por ejemplo, esquinas curvadas) con un radio de curvatura de, por ejemplo, menos o igual a aproximadamente 100 μm , menos o igual a aproximadamente 50 μm , menos o igual a aproximadamente 30 μm , menos o igual a aproximadamente 20 μm , menos o igual a aproximadamente 10 μm , menos o igual a aproximadamente 5 μm , menos o igual a aproximadamente 3 μm , menos o igual a aproximadamente 2 μm , menos o igual a aproximadamente 1 μm , menos o igual a aproximadamente 0,5 μm , o menos o igual a aproximadamente 0,1 μm . En algunas realizaciones, el radio de curvatura de una esquina curvada de un canal puede ser, por ejemplo, superior o igual a aproximadamente 0,1 μm , superior o igual a aproximadamente 0,5 μm , superior o igual a aproximadamente 1 μm , superior o igual a aproximadamente 2 μm , superior o igual a aproximadamente 3 μm , superior o igual a aproximadamente 5 μm , superior o igual a aproximadamente 10 μm , superior o igual a aproximadamente 20 μm , superior o igual a aproximadamente 30 μm , superior o igual a aproximadamente 50 μm , o superior o igual a aproximadamente 100 μm . Las combinaciones de los intervalos anteriormente referenciados también son posibles (por ejemplo, un radio de curvatura de más o igual a aproximadamente 1 micrómetro y menos o igual a aproximadamente 20 micrómetros). Otros intervalos también son posibles. Una esquina curvada que tiene un radio de curvatura relativamente pequeño puede aumentar la cantidad de fluido que se está retirando de un tapón de fluido que fluye a lo largo de una porción del canal, en comparación con un tapón de fluido que fluye en un canal que un radio de curvatura relativamente mayor.

- En algunas realizaciones, un canal que tiene una esquina curvada puede tener una relación de una dimensión de la sección transversal (por ejemplo, una anchura o una altura) del canal al radio de curvatura de la esquina sustancialmente curvada de más o igual a aproximadamente 1:1, más o igual a aproximadamente 2:1, más o igual a aproximadamente 3:1, más o igual a aproximadamente 5:1, más o igual a aproximadamente 10:1, más o igual a aproximadamente 20:1, más o igual a aproximadamente 30:1, más o igual a aproximadamente 50:1, más o igual a aproximadamente 100:1, más o igual a aproximadamente 200:1, o más o igual a aproximadamente 500:1. En algunos casos, la relación de una dimensión de la sección transversal (por ejemplo, una anchura o una altura) del canal al radio de curvatura de la esquina sustancialmente curvada puede ser inferior o igual a aproximadamente 600:1, inferior o igual a aproximadamente 400:1, inferior o igual a aproximadamente 200:1, inferior o igual a aproximadamente 100:1, inferior o igual a aproximadamente 75:1, inferior o igual a aproximadamente 50:1, inferior o igual a aproximadamente 25:1, inferior o igual a aproximadamente 10:1, o inferior o igual a aproximadamente 5:1. Las combinaciones de los intervalos anteriormente referenciados también son posibles (por ejemplo, superiores o iguales a aproximadamente 5:1 e inferiores o iguales a aproximadamente 400:1). Otros valores de la relación de una dimensión de sección transversal (por ejemplo, una anchura o una altura) del canal a la relación de curvatura de la esquina sustancialmente curvada son posibles.

- 50 En algunos dispositivos fluídicos descritos en esta invención, es deseable tener componentes fluídicos (por ejemplo, canal, segmento de canal, porción de canal) con ángulos de inclinación diferente a cero. Como saben los expertos en la materia, un ángulo de inclinación es la magnitud de la conicidad, por ejemplo, para piezas moldeadas o de colada, perpendiculares a la línea de separación. Por ejemplo, como se muestra de manera ilustrativa en la FIG. 5A, un canal sustancialmente rectangular 125, que tiene paredes 125-A y 125-C que son sustancialmente perpendiculares a la superficie 121 (por ejemplo, una línea de separación), tiene un ángulo de inclinación 196 de 0°. Las secciones transversales de los canales fluídicos que tienen ángulos de inclinación distintos de cero, por otra parte, pueden parecerse a un triángulo, un paralelogramo, un trapecioide. Por ejemplo, como se muestra en la realización ilustrada en la FIG. 5B, el canal 127 tiene una sección transversal sustancialmente trapecoidal. El ángulo de inclinación 196 está formado por el ángulo entre una línea perpendicular a la superficie 121 y la pared 127-A del canal, y es distinto de cero en esta realización.

En algunas realizaciones, durante un flujo de fluido, una esquina de un canal que tiene un ángulo de inclinación inferior

a 90° puede provocar que un fluido deposite una porción de fluido relativamente más grande que una esquina de un canal que tiene un ángulo de inclinación superior o igual a 90°, como se muestra en la FIG.

12. La Figura 12A muestra una sección transversal de una porción de canal que incluye esquinas con un ángulo de inclinación 200 inferior a 90° y un ángulo de inclinación 205 superior a 90°. Durante el flujo de fluido, una porción de fluido 201 en la esquina del canal que abarca un ángulo de inclinación 200 puede ser superior a una porción de fluido 206 en la esquina que abarca un ángulo de inclinación 205, como se muestra de manera ilustrativa en la FIG. 12B. En determinadas realizaciones, la cantidad de una porción de fluido depositada en una esquina de un canal puede aumentar con la disminución de un ángulo de inclinación. Por ejemplo, puede depositarse más fluido en la porción de canal 215 que en la porción de canal 210 mostrado en la FIG. 12C.

El ángulo de inclinación de un canal, segmento de canal, o una porción de canal, por ejemplo, superior o igual a aproximadamente 1°, superior o igual a aproximadamente 2°, superior o igual a aproximadamente 3°, superior o igual a aproximadamente 5°, superior o igual a aproximadamente 8°, superior o igual a aproximadamente 10°, superior o igual a aproximadamente 20°, superior o igual a aproximadamente 30°, superior o igual a aproximadamente 45°, superior o igual a aproximadamente 60°, o superior o igual a aproximadamente 75°. En algunos casos, el ángulo de inclinación puede ser inferior o igual a aproximadamente 90°, inferior o igual a aproximadamente 75°, inferior o igual a aproximadamente 60°, inferior o igual a aproximadamente 45°, inferior o igual a aproximadamente 30°, inferior o igual a aproximadamente 20°, inferior o igual a aproximadamente 10°, o inferior o igual a aproximadamente 5°. Las combinaciones de los intervalos anteriormente referenciados también son posibles (por ejemplo, superiores o iguales a aproximadamente 1° e inferiores o iguales a aproximadamente 60°).

Debe entenderse que un canal, un segmento de canal, o una porción de canal pueden tener cualquier dimensión de sección transversal adecuada, que puede depender de, por ejemplo, el lugar donde se coloca el canal, la forma donde se va a usar el canal (por ejemplo, para mezcla o para almacenamiento de reactivos), el tamaño del dispositivo fluido, el volumen de reactivos destinados a fluir en el dispositivo, etc. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un canal, un segmento de canal o una porción de canal, etc., pueden tener cualquier dimensión de sección transversal (por ejemplo, una anchura o altura) de menos o igual de aproximadamente 5 mm, menos o igual de aproximadamente 3 mm, menos o igual de aproximadamente 1 mm, menos o igual de aproximadamente 750 micrómetros, menos o igual de aproximadamente 600 micrómetros, menos o igual de aproximadamente 500 micrómetros, menos o igual de aproximadamente 300 micrómetros, menos o igual de aproximadamente 200 micrómetros, menos o igual de aproximadamente 100 micrómetros, menos o igual de aproximadamente 50 micrómetros, menos o igual de aproximadamente 25 micrómetros, menos o igual de aproximadamente 10 micrómetros, o menos o igual de aproximadamente 5 micrómetros. En algunos casos, un canal, un segmento de canal, o una porción de canal, pueden tener una dimensión de la sección transversal máxima de más o igual a aproximadamente 0,1 micrómetros, más o igual a aproximadamente 1 micrómetros, más o igual a aproximadamente 5 micrómetros, más o igual a aproximadamente 10 micrómetros, más o igual a aproximadamente 25 micrómetros, más o igual a aproximadamente 50 micrómetros, más o igual a aproximadamente 100 micrómetros, más o igual a aproximadamente 200 micrómetros, más o igual a aproximadamente 400 micrómetros, más o igual a aproximadamente 600 micrómetros, más o igual a aproximadamente 900 micrómetros, más o igual a aproximadamente 1 mm, más o igual a aproximadamente 1,5 mm, o más o igual a aproximadamente 3 mm. Las combinaciones de los intervalos anteriormente referenciados también son posibles (por ejemplo, superiores o iguales a aproximadamente 1 micrómetro e inferiores o iguales a aproximadamente 1 mm). Otros valores de las dimensiones de la sección transversal máxima también son posibles.

En algunos casos, al menos uno o al menos dos dimensiones de la sección transversal (por ejemplo, una altura y una anchura) del canal un canal, un segmento de canal, o una porción de canal puede ser inferior o igual a aproximadamente 2 mm, inferior o igual a aproximadamente 1 mm, inferior o igual a aproximadamente 750 micrómetros, inferior o igual a aproximadamente 500 micrómetros, inferior o igual a aproximadamente 300 micrómetros, inferior o igual a aproximadamente 200 micrómetros, inferior o igual a aproximadamente 100 micrómetros, inferior o igual a aproximadamente 50 micrómetros, inferior o igual a aproximadamente 25 micrómetros, inferior o igual a aproximadamente 10 micrómetros, o inferior o igual a aproximadamente 5 micrómetros. En algunos casos, al menos uno o al menos dos dimensiones de la sección transversal de un canal, un segmento de canal, o una porción de canal etc., puede ser superior o igual a aproximadamente 0,1 micrómetros, superior o igual a aproximadamente 1 micrómetro, superior o igual a aproximadamente 5 micrómetros, superior o igual a aproximadamente 10 micrómetros, superior o igual a aproximadamente 25 micrómetros, superior o igual a aproximadamente 50 micrómetros, superior o igual a aproximadamente 100 micrómetros, superior o igual a aproximadamente 200 micrómetros, superior o igual a aproximadamente 400 micrómetros, superior o igual a aproximadamente 600 micrómetros, o superior o igual a aproximadamente 700 micrómetros. Las combinaciones de los intervalos anteriormente referenciados también son posibles (por ejemplo, superiores o iguales a aproximadamente 10 µm e inferiores o iguales a aproximadamente 500 µm). Otros valores también son posibles.

Un canal, un segmento de canal, o una porción de canal pueden tener una determinada relación anchura a altura. En

algunos casos, la relación de la anchura a altura de un canal, segmento de canal, o porción de canal puede ser superior o igual a aproximadamente 1:1, superior o igual a aproximadamente 2:1, superior o igual a aproximadamente 5:1, superior o igual a aproximadamente 10:1, superior o igual a aproximadamente 15:1, o superior o igual a aproximadamente 20:1. En algunos casos, la relación de la anchura a altura puede ser inferior o igual a aproximadamente 30:1, inferior o igual a aproximadamente 20:1, inferior o igual a aproximadamente 15:1, inferior o igual a aproximadamente 10:1, inferior o igual a aproximadamente 5:1, o inferior o igual a aproximadamente 2:1. Las combinaciones de los intervalos anteriormente referenciados también son posibles (por ejemplo, superiores o iguales a aproximadamente 1:1 e inferiores o iguales a aproximadamente 20:1). Otros valores también son posibles.

10 Un canal, segmento de canal, parte de canal también puede tener una relación de aspecto (longitud a la mayor dimensión de sección transversal media) de al menos 2:1, más normalmente al menos 3:1, 5:1 o 10:1. En algunos casos, los canales, segmentos de canal, o porciones de canal pueden tener relaciones de aspecto muy grandes, por ejemplo, al menos 100:1, 500:1 o 1000:1. Tales canales largos pueden ser útiles para la mezcla de grandes volúmenes de fluidos y/o grandes cantidades de tapones de fluido diferentes en el canal. Por ejemplo, el canal, el segmento de canal, o porción de canal puede contener más o igual a 3, 5, 10, 20, 30, o 50 tapones de fluido (por ejemplo, los reactivos de fluido y los fluidos de separación son contados como tapones diferentes). En ciertas realizaciones, una canal, un segmento de canal, o una porción de canal tiene una longitud a una mayor anchura de menos o igual a 10, 7, 5, 3, o 2. Los canales cortos pueden ser útiles en ciertos dispositivos para mezclar volúmenes más pequeños de fluidos.

20 Un canal, un segmento de canal, o una porción de canal pueden tener una longitud y/o volumen para mezclar como se describe en esta invención. En algunas realizaciones, un canal, un segmento de canal, o una porción de canal, pueden tener un volumen de más o igual a aproximadamente 0,001 picolitros, más o igual a aproximadamente 0,01 picolitros, más o igual a aproximadamente 0,1 picolitros, más o igual a aproximadamente 1 picolitros, más o igual a aproximadamente 10 picolitros, más o igual a aproximadamente 100 picolitros, más o igual a aproximadamente 0,001 microlitros, más o igual a aproximadamente 0,01 microlitros, más o igual a aproximadamente 0,1 microlitros, más o igual a aproximadamente 1 microlitros, más o igual a aproximadamente 10 microlitros, más o igual a aproximadamente 25 microlitros, más o igual a aproximadamente 50 microlitros, más o igual a aproximadamente 100 microlitros, más o igual a aproximadamente 150 microlitros, o más o igual a aproximadamente 200 microlitros. En algunos casos, un canal, un segmento de canal, o una porción de canal, pueden tener un volumen de menos o igual a aproximadamente 250 microlitros, menos o igual a aproximadamente 200 microlitros, menos o igual a aproximadamente 150 microlitros, menos o igual a aproximadamente 100 microlitros, menos o igual a aproximadamente 50 microlitros, menos o igual a aproximadamente 25 microlitros, menos o igual a aproximadamente 15 microlitros, menos o igual a aproximadamente 10 microlitros, menos o igual a aproximadamente 5 microlitros, menos o igual a aproximadamente 1 microlitros, o menos o igual a aproximadamente 0,1 microlitros, menos o igual a aproximadamente 0,01 microlitros, menos o igual a aproximadamente 0,001 picolitros, menos o igual a aproximadamente 100 picolitros, menos o igual a aproximadamente 10 picolitros, menos o igual a aproximadamente 1 picolitros, o menos o igual a aproximadamente 0,1 picolitros, menos o igual a aproximadamente 0,01 picolitros. Las combinaciones de los intervalos anteriormente referenciados también son posibles (por ejemplo, superiores o iguales a aproximadamente 0,001 picolitros e inferiores o iguales a aproximadamente 200 microlitros). Otros volúmenes también son posibles.

En algunas realizaciones, un canal, un segmento de canal, o una porción de canal, pueden tener una longitud de más o igual a aproximadamente 1 mm, más o igual a aproximadamente 5 mm, más o igual a aproximadamente 10 mm, más o igual a aproximadamente 20 mm, más o igual a aproximadamente 40 mm, más o igual a aproximadamente 60 mm, o más o igual a aproximadamente 80 mm. En algunos casos, la longitud puede ser inferior o igual a aproximadamente 100 mm, inferior o igual a aproximadamente 90 mm, inferior o igual a aproximadamente 70 mm, inferior o igual a aproximadamente 50 mm, inferior o igual a aproximadamente 30 mm, o inferior o igual a aproximadamente 10 mm. Las combinaciones de los intervalos anteriormente referenciados también son posibles (por ejemplo, superiores o iguales a aproximadamente 1 mm e inferiores o iguales a aproximadamente 100 mm). Otros valores de la longitud también son posibles.

Un canal, un segmento de canal, o una porción de canal pueden tener cualquier configuración adecuada. En algunas realizaciones, un canal, un segmento de canal, o una porción de canal pueden tener un canal común, un canal de ramificación, un segmento de canal en un lado de un dispositivo que está separado de otro segmento de canal por un canal interpuesto (por ejemplo, un segmento de canal que paso por el espesor del dispositivo, como parte de un dispositivo de dos caras), o cualquier otra configuración adecuada. En algunos casos, segmentos de canal o porciones de canal puede estar separados unos de otros por un componente (por ejemplo, una válvula o puerto de ventilación), o pueden diferir entre sí en base a una característica del segmento o porción de canal (por ejemplo, rugosidad de la superficie, dimensión, etc.). Otras configuraciones también son posibles.

60 Un canal, segmento de canal, o porción de canal pueden estar cubiertos o descubiertos. En realizaciones donde está cubierta, al menos una porción del canal puede tener una sección transversal que está sustancialmente confinada, o

- todo el canal puede estar sustancialmente confinado a lo largo de toda su longitud con la excepción de su(s) entrada(s) y salida(s). Una o más entradas y/o salidas también pueden estar confinadas y/o selladas. En ciertas realizaciones, una o más cubiertas están adaptadas y dispuestas de modo tal que un segmento de canal, una entrada, y/o una salida están sustancialmente confinados y/o sellados antes del primer uso del dispositivo por parte de un usuario, pero
- 5 abiertos o sin sellar en un primer uso. En algunas realizaciones, tal configuración puede evitar sustancialmente que se retiren los fluidos y/u otros reactivos almacenados en el dispositivo del dispositivo (por ejemplo, debido a la evaporación) durante la fabricación, transporte, y/o almacenamiento del dispositivo, como se describe en esta invención.
- 10 Como se utiliza en esta invención, “antes del primer uso” del dispositivo significa un tiempo o tiempos antes de que el dispositivo sea usado por primera vez por un usuario previsto después de una venta comercial. El primer uso puede incluir cualquier etapa o etapas que requieran la manipulación del dispositivo por parte de un usuario. Por ejemplo, el primer uso puede implicar una o más etapas, como perforar una entrada sellada o retirar una cubierta de una entrada para introducir un reactivo en el dispositivo, conectar dos o más canales para provocar la comunicación fluida entre
- 15 los canales, preparar el dispositivo (por ejemplo, carga de reactivos en el dispositivo) antes del análisis de una muestra, cargar una muestra en el dispositivo o sobre el mismo, preparar una muestra en una región del dispositivo, llevar a cabo una reacción con una muestra, detectar una muestra, etc. El primer uso, en este contexto, no incluye la fabricación u otras etapas de preparación o de control de calidad de control adoptadas por el fabricante del dispositivo. Los expertos en la materia conocen bien el significado del primer uso en este contexto, y podrán determinar fácilmente
- 20 si un dispositivo de la invención ha experimentado o no el primer uso. En un conjunto de realizaciones, los dispositivos de la invención son desechables tras el primer uso, y resulta particularmente evidente cuando tales dispositivos se usan primero, ya que normalmente es poco práctico usar los dispositivos apenas después del primer uso.
- Un dispositivo fluídico, o porciones del mismo, puede fabricarse de cualquier material adecuado para la formación de
- 25 un canal u otro componente. Ejemplos no limitantes de materiales incluyen polímeros (por ejemplo, polietileno, poliestireno, polimetilmetacrilato, policarbonato, poli(dimetilsiloxano), PVC, PTFE, PET, y un copolímero de cicloolefina), o metales que incluyen níquel, cobre, acero inoxidable, vidrio metálico en masa, u otros metales o aleaciones, o cerámicas que incluyen vidrio, cuarzo, sílice, alúmina, zirconia, carburo de tungsteno, carburo de silicio, o materiales no metálicos tales como grafito, silicio, u otros. El material que forma el dispositivo fluídico y cualesquiera
- 30 componentes asociados (por ejemplo, una cubierta) puede ser duro o flexible. Los expertos en la materia pueden seleccionar fácilmente un material(es) adecuado(s) basándose, por ejemplo, en su rigidez, su inercia (por ejemplo, la ausencia de degradación) de un fluido que se hará pasar a través de él, su robustez a una temperatura a la que se encuentra un dispositivo concreto para su uso, su transparencia/opacidad a ondas electromagnéticas (por ejemplo, luz en las regiones ultravioleta y visible), ondas de terahertz, microondas, etcétera), y/o el procedimiento usado para
- 35 fabricar características en el material. Por ejemplo, para artículos moldeados por inyección u otros artículos extruidos, el material usado puede incluir un termoplástico (por ejemplo, polipropileno, poliestireno, polietileno, polimetilmetacrilato, copolímero de cicloolefina, policarbonato, acrilonitrilo-butadieno-estireno, nailon 6, PVC, PTFE, PET), un elastómero (por ejemplo, poliisopreno, isobuteno-isopreno, nitrilo, neopreno, etileno-propileno, hipalón, silicona), un material termoendurecible (por ejemplo, epóxido, poliésteres insaturados, compuestos fenólicos) o
- 40 combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los dispositivos fluídicos que incluyen dos o más componentes o capas pueden estar formados en diferentes materiales para adaptar los componentes a la(s) función(es) principal(es) de cada uno de los componentes, por ejemplo, en función de los factores descritos en esta invención.
- 45 En algunas realizaciones, el material y las dimensiones (por ejemplo, espesor) de dispositivo fluídico (y/o cubierta de un dispositivo) se eligen de manera que sea sustancialmente impermeable al vapor de agua. Por ejemplo, un dispositivo fluídico diseñado para almacenar uno o más fluidos en el mismo antes del primer uso puede incluir una cubierta que comprende un material conocido por proporcionar una alta barrera al vapor, tal como lámina metálica, ciertos polímeros, ciertas cerámicas y combinaciones de los mismos. En otros casos, el material se elige basándose
- 50 al menos en parte en la forma y/o configuración del dispositivo fluídico. Por ejemplo, ciertos materiales pueden usarse para formar dispositivos planos mientras que otros materiales son más adecuados para formar dispositivos que tienen forma curva o irregular.
- En algunos casos, un dispositivo fluídico está formado por una combinación de dos o más materiales, tales como los
- 55 enumerados anteriormente. Por ejemplo, los canales del dispositivo fluídico se pueden formar en poliestireno u otros polímeros (por ejemplo, mediante moldeo por inyección) y se puede usar una cinta biocompatible para sellar los canales. La cinta biocompatible o material flexible puede incluir un material conocido por mejorar las propiedades de barrera de vapor (por ejemplo, lámina metálica, polímeros u otros materiales que se sabe que tienen altas barreras de vapor), y opcionalmente pueden acceder a las entradas y salidas por punción o pelado de la cinta. Se pueden usar
- 60 diversos procedimientos para sellar un canal o porciones de un canal microfluídico, o para unir múltiples capas de un dispositivo, que incluyen, pero no se limitan a, el uso de adhesivos, uso de cintas adhesivas, encolado, unión, soldadura, brazaje, laminación de materiales o por procedimientos mecánicos (por ejemplo, mecanismos de pinzado,

tronzado por cizallamiento).

En algunos casos, un dispositivo fluidoico comprende una combinación de dos o más componentes separados (por ejemplo, capas o dispositivos fluidoicos) montados entre sí. Las redes de canales independientes, que pueden incluir 5 opcionalmente reactivos almacenados y/o sellados en las mismas antes del primer uso, pueden incluirse sobre o en los diferentes componentes del dispositivo fluidoico. Los componentes separados se pueden montar entre sí o de otro modo asociarse entre sí por medios adecuados, tales como por los métodos descritos en esta invención, por ejemplo, para formar un único dispositivo fluidoico (compuesto). En algunas realizaciones, dos o más redes de canal se colocan en diferentes componentes o capas del dispositivo fluidoico y no están conectados de manera fluida antes del primer 10 uso, pero están conectados de manera fluida en el primer uso, por ejemplo, por uso de un conector fluidoico, como se describe con más detalle en la patente estadounidense n.º 8.202.492, concedida el 19 de junio de 2012 (depositada el 1 de mayo de 2008) y titulada "Fluidic Connectors and Microfluidic Systems". En otras realizaciones, las dos o más redes de canal se conectan de manera fluida antes del primer uso.

15 Ventajosamente, cada uno de los diferentes componentes o capas que forman un dispositivo fluidoico compuesto puede adaptarse individualmente dependiendo de la(s) función(es) diseñada(s) de ese componente o capa. Por ejemplo, en un conjunto de realizaciones, un componente de un dispositivo fluidoico compuesto puede adaptarse para almacenar reactivos en húmedo. En algunas de tales realizaciones, ese componente puede estar formado de un material que tiene una permeabilidad relativamente baja de vapor. Adicional o alternativamente, por ejemplo, dependiendo de la 20 cantidad de los fluidos a ser almacenados, la(s) región(es) de almacenamiento de ese dispositivo fluidoico puede(n) fabricarse con mayores dimensiones de sección transversal que los canales o regiones de otros componentes no usado para un almacenamiento de líquidos. El material utilizado para formar el dispositivo fluidoico puede ser compatible con las técnicas de fabricación adecuadas para la formación de mayores dimensiones de sección transversal. Por el contrario, un segundo componente que puede ser adaptado para la detección de un analito puede, en algunas 25 realizaciones, incluir porciones de canal que tienen dimensiones más pequeñas de sección transversal. Las dimensiones más pequeñas de sección transversal pueden ser útiles, por ejemplo, en ciertas realizaciones para permitir más tiempo de contacto entre los fluidos que fluyen en el canal (por ejemplo, una solución de reactivo o un fluido de lavado) y un analito unido a una superficie del canal, para un volumen dado de fluido. Adicional o alternativamente, una porción de canal del segundo componente puede tener una rugosidad de superficie menor en 30 comparación con una porción de canal de otro componente. Las dimensiones más pequeñas de sección transversal o la rugosidad de la superficie menor de las porciones de canal del segundo componente pueden, en ciertas realizaciones, requerir una determinada técnica de fabricación o herramienta de fabricación diferente de la usada para formar un componente diferente del dispositivo fluidoico. Además, en algunas realizaciones particulares, el material usado para el segundo componente puede estar bien caracterizado para la unión y detección de proteínas. Como tal, 35 puede resultar ventajoso formar diferentes segmentos de canales usados para fines diferentes en compuestos diferentes de un dispositivo fluidoico, que luego pueden unirse entre sí antes de su uso por un usuario previsto.

Las características y ejemplos de dispositivos fluidoicos adicionales y componentes de los mismos que pueden combinarse con aspecto descritos en esta invención se describen con más detalle en la publicación de patente 40 estadounidense n.º 2011/0256551, depositada el 15 de abril de 2011 y titulada "Systems and Devices for Analysis of Samples".

Los procedimientos y sistemas descritos en esta invención pueden implicar una variedad de diferentes tipos de análisis, y pueden usarse para determinar una variedad de diferentes muestras. En algunos casos, un análisis implica 45 una reacción química y/o biológica. En algunas realizaciones, una reacción química y/o biológica implica unión. Diferentes tipos de unión pueden tener lugar en dispositivos fluidoicos descritos en esta invención. La unión puede implicar la interacción entre un par correspondiente de moléculas que exhiben afinidad mutua o capacidad de unión, normalmente unión o interacción específica o no específica, incluyendo interacciones bioquímicas, fisiológicas, y/o farmacéuticas. La unión biológica define un tipo de interacción que se produce entre pares de moléculas que incluyen 50 proteínas, ácidos nucleicos, glicoproteínas, hidratos de carbono, hormonas y similares. Los ejemplos específicos incluyen anticuerpo/antígeno, anticuerpo/hapteno, enzima/sustrato, enzima/inhibidor, enzima/cofactor, proteína de unión/sustrato, proteína portadora/sustrato, lectina/hidrato de carbono, receptor/hormona, receptor/efector, cadenas complementarias de ácido nucleico, represor/inductor de proteínas/ácidos nucleicos, receptor de ligando/superficie celular, virus/ligando, etc. La unión también puede producirse entre proteínas u otros componentes y células. Además, 55 los dispositivos descritos en esta invención pueden usarse para otros análisis de fluido (que pueden o no pueden implicar la unión y/o reacciones) tales como la detección de los componentes, concentración, etc.

En algunas realizaciones, una reacción química y/o biológica implica un agente reductor (por ejemplo, hidroquinona, clorohidroquinona, pirogalol, metol, 4-aminofenol y fenidona, Fe(+2), Ti(+3), y V(+2)). En algunos casos, una reacción 60 química y/o biológica implica un precursor metálico (por ejemplo, una solución de una sal metálica, tal como una sal de plata).

En algunos casos, una reacción heterogénea (o ensayo) puede tener lugar en un dispositivo fluídico; por ejemplo, un ligando puede estar asociado con una superficie de un canal, y el ligando complementario puede estar presente en la fase fluida. Otros ensayos de fase sólida que implican la reacción de afinidad entre las proteínas u otras biomoléculas (por ejemplo, ADN, ARN, carbohidratos), o moléculas de origen no natural, también se pueden realizar. Ejemplos no limitantes de las reacciones típicas que pueden realizarse en un dispositivo fluídico incluyen reacciones químicas, reacciones enzimáticas, reacciones basadas en el sistema inmunológico (por ejemplo, antígeno-anticuerpo), y reacciones basadas en células.

Ejemplos no limitantes de analitos que se pueden determinar (por ejemplo, detectar) usando dispositivos fluídicos descritos en esta invención incluyen proteínas específicas, virus, hormonas, fármacos, ácidos nucleicos y polisacáridos, específicamente anticuerpos, por ejemplo inmunoglobulinas IgG, IgM o IgA hasta HTLV-I, VIH, hepatitis A, B y no A/no B, rubéola, sarampión, parvovirus B19 humano, paperas, malaria, varicela o leucemia; autoanticuerpos; hormonas humanas y de animales, por ejemplo, hormona estimulante del tiroides (TSH, por sus siglas en inglés), tiroxina (T4), vitamina D, vitamina B12, hormona luteinizante (LH, por sus siglas en inglés), hormonas estimulantes del folículo (FSH, por sus siglas en inglés), testosterona, progesterona, gonadotropina coriónica humana, estradiol; otras proteínas o péptidos, por ejemplo, troponina I, troponina T, proteína C reactiva, mioglobina, proteína natriurética cerebral, antígeno específico de próstata (PSA, por sus siglas en inglés), PSA libre, PSA complejo, pro-PSA, EPCA-2, PCADM-1, ABCA5, hK2, beta-MSP (PSP94), AZGP1, anexina A3, PSCA, PSMA, JM27, PAP; fármacos, por ejemplo, paracetamol o teofilina; ácidos nucleicos marcadores, por ejemplo, PCA3, TMPRS-ERG; polisacáridos tales como antígenos de superficie celular para la tipificación de tejidos HLA y material de la pared celular bacteriana. Los productos químicos que se pueden detectar incluyen explosivos como TNT, agentes nerviosos y compuestos peligrosos para el medio ambiente como bifenilos policlorados (PCB, por sus siglas en inglés), dioxinas, hidrocarburos y MTBE. Los fluidos de muestra típicos incluyen fluidos fisiológicos tales como sangre completa humana o animal, suero sanguíneo, plasma sanguíneo, semen, lágrimas, orina, sudor, saliva, líquido cefalorraquídeo, secreciones vaginales; fluidos *in vitro* usados en investigación o fluidos ambientales tales como líquidos acuosos que se sospecha están contaminados por el analito.

En algunas realizaciones, uno o más reactivos que pueden utilizarse para determinar un analito de una muestra (por ejemplo, un ligando del analito a determinar) se almacenan y/o sellan en un canal o cámara de un dispositivo fluídico antes del primer uso con el fin de realizar una prueba o ensayo específico.

En casos en que se está analizando un antígeno, un anticuerpo o aptámero correspondiente puede ser el ligando asociado con una superficie de un canal microfluídico. Si un anticuerpo es el analito, entonces un antígeno o aptámero apropiado puede ser el ligando asociado con la superficie. Cuando se está determinando un estado de enfermedad, puede ser preferible poner el antígeno en la superficie y someter a ensayo un anticuerpo que ha sido producido en el sujeto. Tales anticuerpos pueden incluir, por ejemplo, anticuerpos a VIH.

En algunas realizaciones, un dispositivo fluídico está adaptado y dispuesto para realizar un análisis que implica la acumulación de un material opaco en una región de un segmento de canal, exponiendo la región a la luz, y determinando la transmisión de luz a través del material opaco. Un material opaco puede incluir una sustancia que interfiere con la transmitancia de la luz a una o más longitudes de onda. Un material opaco no refracta simplemente la luz, sino que reduce la cantidad de transmisión a través del material, por ejemplo, mediante la absorción o reflexión de la luz. Los diferentes materiales opacos o diferentes cantidades de un material opaco pueden permitir la transmitancia de menos de, por ejemplo, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 o 1 por ciento de la luz que ilumina el material opaco. Ejemplos de materiales opacos incluyen capas moleculares de metal (por ejemplo, metal elemental), capas cerámicas, tintes, capas poliméricas, y capas de una sustancia opaca (por ejemplo, un tinte). El material opaco puede, en algunos casos, ser un metal que se puede depositar sin electrodos.

Estos metales pueden incluir, por ejemplo, plata, oro, cobre, níquel, cobalto, paladio, y platino. Precursores de estos metales pueden almacenarse y/o fluir en los dispositivos descritos en esta invención. Un material opaco que forma un canal puede incluir una serie de partículas independientes discontinuas que entre sí forman una capa opaca, pero en una realización, es un material continuo que adopta una forma generalmente plana. El material opaco puede tener una dimensión (por ejemplo, una anchura de longitud), por ejemplo, de más o igual a 1 micrómetro, más o igual a 5 micrómetros, más de 10 micrómetros, más o igual a 25 micrómetros, o más o igual a 50 micrómetros. En algunos casos, el material opaco se extiende a través de la anchura del canal (por ejemplo, una zona de medición) que contiene el material opaco. La capa opaca puede tener un espesor por ejemplo, de menos o igual a 10 micrómetros, menos o igual a 5 micrómetros, menos de 1 micrómetro, menos o igual a 100 nanómetros o menos o igual a 10 nanómetros. Incluso en estos espesores pequeños, puede obtenerse un cambio detectable en la transmitancia. La capa opaca puede proporcionar un aumento en la sensibilidad del ensayo cuando se compara con técnicas que no forman una capa opaca.

En un conjunto de realizaciones, se usa un dispositivo fluídico descrito en esta invención para realizar un

- inmunoensayo (por ejemplo, para IgG o PSA humanos) y, opcionalmente, se usa un refuerzo de plata para la amplificación de la señal. En dicho inmunoensayo, después de la administración de una muestra (por ejemplo, que contiene IgG humana) a un sitio de reacción o región de análisis, puede tener lugar la unión entre dos componentes (por ejemplo, entre la IgG humana y la IgG anti-humana). Uno o más reactivos, que pueden almacenarse
- 5 opcionalmente en un canal del dispositivo antes del uso pueden fluir sobre este complejo de pares de unión. Opcionalmente, uno de los reactivos almacenados puede incluir una solución de coloide metálico (por ejemplo, un anticuerpo conjugado con oro) que se une específicamente al antígeno que se ha de detectar (por ejemplo, IgG humana). En otras realizaciones, el coloide metálico puede estar unido con la muestra antes de llegar al sitio de reacción o región de análisis. Este coloide metálico puede proporcionar una superficie catalítica para la deposición de
- 10 un material opaco, tal como una capa de metal (por ejemplo, plata), en una superficie de la región de análisis. La capa de metal se puede formar usando un sistema de dos componentes: un precursor metálico (por ejemplo, una solución de sales de plata) y un agente reductor (por ejemplo, hidroquinona, clorohidroquinona, pirogalol, metol, 4-aminofenol y fenidona, Fe(+2), Ti(+3), and V(+2), que se puede almacenar opcionalmente en diferentes canales antes del uso.
- 15 La mezcla de los dos reactivos se puede realizar usando los procedimientos descritos en esta invención (por ejemplo, como se muestra de manera ilustrada en las FIG. 1-4). En otras realizaciones, cuando se aplica un diferencial de presión positiva o negativa al sistema, las soluciones de sal de plata y reductoras pueden fusionarse en una intersección de canal, donde se mezclan (por ejemplo, debido a la difusión) en un canal y a continuación fluyen sobre la región de análisis. Si la unión anticuerpo-antígeno tiene lugar en la región de análisis, el flujo de la solución de
- 20 precursor metálico a través de la región puede dar como resultado la formación de una capa opaca, tal como una capa de plata, debido a la presencia del coloide catalítico de metal asociado con el complejo anticuerpo-antígeno. La capa opaca puede incluir una sustancia que interfiere con la transmitancia de la luz a una o más longitudes de onda. Una capa opaca que se forma en el canal puede detectarse ópticamente, por ejemplo, midiendo una reducción en la transmitancia de luz a través de una porción de la región de análisis (por ejemplo, una región de canal serpenteante)
- 25 en comparación con una porción de un área que no incluye el anticuerpo o antígeno.

Alternativamente, se puede obtener una señal midiendo la variación de la transmitancia de la luz en función del tiempo, a medida que se forma la película en una región de análisis. La capa opaca puede proporcionar un aumento en la sensibilidad del ensayo cuando se compara con técnicas que no forman una capa opaca. Adicionalmente, se pueden

30 usar diversas químicas de amplificación que producen señales ópticas (por ejemplo, absorbancia, fluorescencia, brillo o quimioluminiscencia instantánea, electroquimioluminiscencia), señales eléctricas (por ejemplo, resistencia o conductividad de estructuras metálicas creadas por un procedimiento no electrolítico) o señales magnéticas (por ejemplo, perlas magnéticas) para permitir la detección de una señal por un detector.

- 35 Varios tipos de fluidos se pueden utilizar con los dispositivos fluidicos descritos en esta invención. Como se describe en esta invención, los fluidos pueden introducirse en el dispositivo fluidico en el primer uso, y/o almacenarse en el dispositivo fluidico antes del primer uso. Los fluidos incluyen líquidos tales como disolventes, soluciones y suspensiones. Los fluidos también incluyen gases y mezclas de gases. Los fluidos pueden contener cualquier especie tal como un componente para una reacción química y/o biológica, un tampón, y/o un agente de detección. Cuando
- 40 varios fluidos están contenidos en un dispositivo fluidico, los fluidos pueden separarse con otro fluido que preferentemente es sustancialmente inmiscible en cada uno de los primeros dos líquidos. Por ejemplo, si un canal contiene dos soluciones acuosas diferentes, un tapón de separación de un tercer fluido puede ser sustancialmente inmiscible en ambas de las soluciones acuosas. Cuando las soluciones acuosas se deben mantener separadas, los fluidos sustancialmente inmiscibles que pueden usarse como separadores pueden incluir gases tales como aire o
- 45 nitrógeno, o fluidos hidrófobos que son sustancialmente inmiscibles con los fluidos acuosos. Los fluidos también pueden seleccionarse basándose al menos en parte en la reactividad del fluido con fluidos adyacentes, o basándose en otros factores descritos en esta invención. Por ejemplo, un gas inerte tal como nitrógeno puede usarse en algunas realizaciones y puede ayudar a preservar y/o estabilizar cualquier fluido adyacente. Un ejemplo de un líquido sustancialmente inmiscible para la separación de soluciones acuosas es perfluorodecalina.

- 50 La selección de un fluido separador puede realizarse asimismo en función de otros factores, que incluyen cualquier efecto que el fluido de separación puede tener sobre la tensión superficial de los tapones de fluido adyacentes. En algunas realizaciones, puede resultar preferente maximizar la tensión superficial dentro de cualquier tapón de fluido para promover la retención del tapón de fluido como una única unidad continua en diversas condiciones ambientales
- 55 tales como variaciones de vibración, choque y temperatura. Otros factores relevantes para la mezcla entre fluidos y tapones de fluidos también pueden ser considerados como se describe en esta invención.

Los fluidos separadores también pueden ser inertes en un sitio de reacción (por ejemplo, zona de medición) a la que se suministran los fluidos. Por ejemplo, si un sitio de reacción incluye un ligando biológico, un fluido separador tal como

60 aire o nitrógeno puede tener poco o ningún efecto sobre el ligando. El uso de un gas (por ejemplo, aire) como un fluido separador también puede proporcionar espacio para la expansión dentro de un canal de un dispositivo fluidico donde los líquidos contenidos en el dispositivo deben expandirse o contraerse debido a los cambios tales como las

variaciones en la temperatura (incluyendo congelación) o en la presión.

Una variedad de técnicas de determinación (por ejemplo, medición, cuantificación, detección, y cualificación) puede usarse, por ejemplo, para analizar un componente de la muestra o de otro componente o condición asociada con un fluido descrito en esta invención. Las técnicas de determinación pueden incluir técnicas basadas en óptica tales como transmisión de la luz, absorbanza de luz, dispersión de luz, reflexión de luz y técnicas visuales. Las técnicas de determinación también pueden incluir técnicas de luminiscencia tales como fotoluminiscencia (por ejemplo, fluorescencia), quimioluminiscencia, bioluminiscencia, y/o electroquimioluminiscencia. En otras realizaciones, las técnicas de determinación pueden medir la conductividad o la resistencia. Como tal, un analizador puede configurarse para incluir estos y otros sistemas de detección adecuados.

Las diferentes técnicas de detección óptica proporcionan una serie de opciones para la determinación de los resultados de reacción (por ejemplo, ensayo). En algunas realizaciones, la medición de la transmisión o absorbanza significa que la luz puede ser detectada en la misma longitud de onda a la que se emite desde una fuente de luz. Si bien la fuente de luz puede ser una fuente de banda estrecha que emite en una única onda de longitud, también puede ser una fuente de amplio espectro, que emite en un intervalo de longitudes de onda, ya que muchos materiales opacos pueden bloquear eficazmente un amplio intervalo de longitudes de onda. En algunas realizaciones, un sistema puede funcionar con un mínimo de dispositivos ópticos (por ejemplo, un detector óptico simplificado). Por ejemplo, el dispositivo de determinación puede estar libre de un fotomultiplicador, puede estar libre de un selector de longitudes de onda tal como una rejilla, prisma o filtro, puede estar libre de un dispositivo para dirigir o colimar luz tal como un colimador, o puede estar libre de óptica de aumento (por ejemplo, lentes) La eliminación o reducción de estas características puede dar como resultado un dispositivo menos costoso y más robusto.

Ejemplos adicionales de sistemas de detección se describen con más detalle en la publicación de patente estadounidense n.º 2011/0256551, depositada el 15 de abril de 2011 y titulada "Systems and Devices for Analysis of Samples".

Los artículos, componentes, sistemas, y procedimientos descritos en esta invención pueden combinarse con los descritos en la publicación de patente internacional n.º WO2005/066613 (solicitud de patente internacional n.º de serie PCT/US2004/043585), depositada el 20 de diciembre de 2004 y titulada "Assay Device and Method" [H0498.70211WO00]; publicación de patente internacional n.º WO2005/072858 (solicitud de patente internacional n.º de serie PCT/US2005/003514), depositada el 26 de enero de 2005 y titulada "fluid Delivery System and Method" [H0498.70219WO00]; publicación de patente internacional n.º WO2006/113727 (solicitud de patente internacional n.º de serie PCT/US06/14583), depositada el 19 de abril de 2006 y titulada "Fluidic Structures Including Meandering and Wide Channels" [H0498.70244WO00]; patente estadounidense n.º 8.202.492, concedida el 19 de junio de 2012 (depositada el 1 de mayo de 2008) y titulada "Fluidic Connectors and Microfluidic Systems" [C1256.70000US01]; publicación de patente estadounidense n.º 2009/0075390, depositada el 22 de agosto de 2008, titulada "Liquid Containment for Integrated Assays" [C1256.70001US01]; patente estadounidense n.º 8.222.049, concedida el 17 de julio de 2012 (depositada el 25 de abril de 2008), titulada "Flow Control in Microfluidic Systems" [C1256.70002US01]; patente estadounidense n.º 8.221.700, concedida el 17 de julio de 2012 (depositada el 2 de febrero de 2010), titulada "Structures for Controlling Light Interaction with Microfluidic Devices", [C1256.70003US01]; publicación de patente estadounidense n.º 2010/0158756, depositada el 17 de diciembre de 2009, titulada "Reagent Storage in Microfluidic Systems and Related Articles and Methods", [C1256.70004US01]; publicación de patente estadounidense n.º 2011/0120562, depositada el 24 de noviembre de 2010, titulada "Fluid Mixing and Delivery in Microfluidic Systems", [C1256.70005US01]; publicación de patente estadounidense n.º 2011/0253224, depositada el 15 de abril de 2011, titulada "Feedback Control in Microfluidic Systems", [C1256.70006US01]; publicación de patente estadounidense n.º 2011/0256551, depositada el 15 de abril de 2011, titulada "Systems and Devices for Analysis of Samples", [C1256.70010US01].

50 EJEMPLOS

Ejemplo 1

Este ejemplo muestra la influencia de la geometría de un canal y la tensión superficial de un fluido en la reducción del volumen de un tapón de fluido durante el flujo del tapón de fluido en un canal.

Los tapones de fluido que contienen un fluido y concentraciones variables de agente humectante se hicieron fluir a través de varios canales que diferían solo en el diámetro hidráulico. La reducción de volumen de un tapón de fluido para una longitud de canal dada aumentó a medida que el diámetro hidráulico del canal aumenta. La reducción de volumen para una longitud de canal dada también aumenta a medida que la tensión superficial disminuye (es decir, a medida que la cantidad de agente humectante en el tapón de fluido aumenta). El efecto de diámetro hidráulico fue menos pronunciado para fluidos a medida que la tensión superficial disminuye.

- Tres tapones de fluido, que varían únicamente en la concentración de agente humectante, fluyeron por canales con un diámetro hidráulico de 0,4 mm a 1,0 mm. La distancia requerida para completar la reducción del volumen de cada tapón de fluido (es decir, longitud del canal requerido para distribuir el tapón en mm por microlitros) se registró para cada diámetro hidráulico. Se usó alcohol polivinílico como el agente humectante para reducir la tensión superficial del fluido. Cada tapón de fluido contenía 0,025 % de alcohol polivinílico, 0,08 % de alcohol polivinílico, o 0,4 % de alcohol polivinílico en agua desionizada. La FIG. 8 muestra la distancia requerida para cada concentración de alcohol polivinílico para cada diámetro hidráulico probado.
- 10 Este ejemplo demuestra que la reducción de volumen de un tapón de fluido (y, por lo tanto, la cantidad de mezcla entre fluidos) puede variar mediante la adaptación de la geometría del canal y/o la tensión superficial del fluido contenido en el tapón de fluido.

Ejemplo 2

- 15 Este ejemplo muestra la influencia de la energía superficial del canal y la tensión superficial de un fluido en la reducción de volumen.

Se fabricaron dos canales idénticos con una altura de 3,5 mm y una anchura de 0,5 mm. Un canal fue tratado con una descarga en corona atmosférica para aumentar la energía superficial del canal. Una descarga de corona se aplicó durante aproximadamente 1 segundo a una distancia de 1 cm de distancia de la superficie del canal. El tratamiento con descarga de corona produjo una energía superficial superior a 72 dinas/cm como se indica por el agua desionizada que se esparce en una película en lugar de formar gotitas. Se usó alcohol polivinílico como el agente humectante para reducir la tensión superficial del fluido. Los tapones de fluido contenían 0,025 % de alcohol polivinílico o 0,08 % de alcohol polivinílico en agua desionizada. La FIG. 9 muestra la longitud de canal requerida para la completa reducción de volumen del tapón de fluido para cada concentración de alcohol polivinílico para el canal sin tratar y tratado con corona.

Se formaron dos canales que diferían sólo en su energía superficial. Los tapones de fluido que contienen un fluido y concentraciones variables de agente humectante fluyeron por los dos canales. La reducción de volumen de un tapón de fluido para una longitud de canal dada aumentó a medida que la energía superficial aumenta. La reducción de volumen para una longitud de canal dada también aumenta a medida que la tensión superficial disminuye (es decir, a medida que la cantidad de agente humectante en el tapón de fluido aumenta). El efecto de energía superficial fue menos pronunciado con una disminución de la tensión superficial. Además, el efecto de tensión superficial fue menos pronunciado con un aumento de la energía superficial.

El canal tratado con corona tenía aproximadamente una disminución del 50 % en la longitud media del canal requerido para distribuir el tapón en comparación con el canal sin tratar de un tapón de fluido con alcohol polivinílico al 0,025 %. La disminución de la tensión superficial del fluido causó aproximadamente una disminución del 50 % en la longitud media del canal requerido para distribuir el tapón en el canal sin tratar.

Este ejemplo demuestra que la reducción de volumen de un tapón de fluido (y, por lo tanto, la cantidad de mezcla entre fluidos) puede variar mediante la adaptación de la energía superficial del canal que contiene el tapón de fluido, y/o la tensión superficial del fluido contenido en el tapón de fluido.

Ejemplo 3

Este ejemplo muestra una mezcla en serie de múltiples tapones de fluido en un canal.

Un canal microfluídico se cargó con tapones de fluido que contenían aire o una solución de agua desionizada que contenía 5 mg/ml de un tinte azul (azul de metileno) o 10 mg/ml de un tinte rojo (rojo allura). Los tapones de fluido acuoso eran inmiscibles con los tapones de fluido de aire. Los tapones de fluido se alternan entre tapones de fluido acuoso y tapones de fluido de aire. Los tapones de fluido acuoso se alternaron en un tinte de color, de modo que el primer tapón de fluido acuoso contenía un tinte rojo, el segundo contenía un tinte azul, el tercero contenía un tinte rojo, etc. El canal contenía nueve tapones de fluido de cada tinte de color. Cada tapón de fluido acuoso tenía un volumen de 2 µl. La mezcla se inició mediante la conexión de un vacío de aproximadamente 30 kPa a la salida del sistema. Desde la salida, las soluciones mixtas fluyeron a través de un canal microfluídico donde la densidad óptica de las soluciones se midió con luz roja y verde como se describe a continuación. La relación de tinte rojo a tinte azul en los tapones de fluido después de fluir en el canal podría calcularse a partir de estas mediciones usando el modelo de regresión descrito anteriormente.

Las densidades ópticas de los tapones de fluido acuoso se midieron después de seguir en el canal. Un LED que emite

- ya sea en luz roja (~630 nm) o verde (~505 nm) se colocó por encima del canal, mientras un detector óptico se colocó por debajo del canal, y la transmisión óptica a través del canal se controló y registró usando un sistema de captura de datos. La densidad óptica se calculó utilizando la transmisión óptica de agua desionizada sin ningún colorante como valor de referencia. Varias soluciones que contienen concentraciones de tinte rojo, tinte azul, o una mezcla de los dos se hicieron fluir a través del sistema, y la densidad óptica se midió con luz roja y verde. Un modelo de regresión multivariante se ajustó a estos resultados para permitir la estimación de la concentración de tinte en soluciones mixtas basándose en la densidad óptica medida con luz roja y verde. Este modelo se usó en los experimentos descritos en esta invención.
- 10 La mezcla de múltiples tapones de fluido se mostró usando tapones de fluido acuoso que difieren solo en presencia de bien un tinte rojo o bien un tinte azul. Los tapones de fluido acuoso alternaron de color y se separaron por tapones de fluidos que contenían aire. Los tapones de fluido fluyeron en un canal microfluídico. Las relaciones de tinte rojo y azul en cada tapón de fluido acuoso se midieron después de que fluyeran en el canal microfluídico aproximadamente 350 mm (es decir, el primer tapón se alejó una distancia de 350 mm de sus posiciones iniciales). Los tres primeros tapones de fluido acuoso se disiparon por completo a lo largo de la pared del canal, como se indica por la ausencia de cualquier punto de datos en el tapón de fluido # 1-3 en la FIG. 10, y se absorbieron por los tapones de fluido acuoso posteriores. Tras el sexto tapón de fluido acuoso, el porcentaje de tinte rojo y azul en cada tapón de fluido acuoso estaba dentro de $50\% \pm 5\%$ que era el porcentaje global inicial de tinte rojo y azul en el canal. La FIG. 10 muestra una gráfica del porcentaje de tinte rojo y azul en cada tapón de fluido acuoso calculado a partir de sus densidades ópticas medidas después de fluir en el sistema microfluídico. El enriquecimiento global de solución de color rojo en los segmentos anteriores se atribuye al hecho de que los primer y tercer tapones de fluido eran de color rojo.

Este ejemplo demuestra que la mezcla de serie se puede realizar con múltiples tapones de fluido en un canal. Este ejemplo también demuestra que la relación de los componentes en los tapones de fluido después de la mezcla converge hacia la relación total inicial de los componentes en el volumen total cargado en el canal.

Ejemplo 4

Este ejemplo muestra la influencia de la rugosidad de la superficie y la longitud del canal en la mezcla de múltiples tapones de fluido.

La mezcla de múltiples tapones de fluido se realizó con una configuración idéntica al Ejemplo 3, excepto que el canal microfluídico tenía una longitud adicional de 630 mm y la longitud del canal adicional había sido tratada con granallado microabrasivo para cambiar la textura de la superficie. La rugosidad se midió por perfilometría con estilote con un radio de punta de estilote de aproximadamente $2\ \mu\text{m}$. El canal tenía una rugosidad media entre aproximadamente $0,1\ \mu\text{m}$ y $0,5\ \mu\text{m}$. Los primer cuatro tapones de fluido acuoso se disiparon completamente a lo largo de la pared del canal. Tras el quinto tapón de fluido acuoso, la relación de tinte rojo a tinte azul en los tapones de fluido acuoso era de aproximadamente 50:50, que era la relación global inicial de tinte rojo a tinte azul.

La FIG. 11 muestra una gráfica del porcentaje de tinte rojo y azul en cada tapón de fluido acuoso calculado a partir de sus densidades ópticas medidas después de fluir en el sistema microfluídico. Los primeros cuatro tapones de fluido acuoso se distribuyeron a lo largo del canal, y se absorbieron por los tapones de fluido acuoso posteriores. Tras el quinto tapón de fluido acuoso, el porcentaje de tinte rojo y tinte azul estaba dentro de $50\% \pm 5\%$ en cada tapón de fluido. El enriquecimiento global de solución de color rojo en los segmentos anteriores se atribuye al hecho de que los primer y tercer tapones de fluido eran de color rojo.

Este ejemplo demuestra que la rugosidad de la superficie se puede usar para aumentar la disipación de fluido y mejorar la mezcla en un canal.

Ejemplo 5

Este ejemplo muestra la influencia de volumen de los tapones de fluido en la mezcla de múltiples tapones de fluido.

La mezcla de múltiples tapones de fluido se realizó con una configuración idéntica al Ejemplo 3, excepto que el primer tapón de fluido acuoso tenía un volumen de 1 microlitro. Los primer y segundo tapones de fluido acuoso se disiparon completamente a lo largo de la pared del canal. Tras el segundo tapón de fluido acuoso, la relación de tinte rojo a tinte azul en los tapones de fluido acuoso era aproximadamente 50:50.

La FIG. 12 muestra una gráfica del porcentaje de tinte rojo y azul en cada tapón de fluido acuoso calculado a partir de sus densidades ópticas medidas después de fluir en el canal microfluídico. Los primeros y segundo tapones de fluido acuoso se disiparon completamente a lo largo del canal, y se absorbieron por los tapones de fluido acuoso posteriores. Tras el segundo tapón de fluido acuoso, el porcentaje de tinte rojo y tinte azul en cada tapón de fluido estaba dentro

de 50 % \pm 5 %.

Este ejemplo demuestra que la relación de componentes en cada tapón de fluido después de la mezcla depende del volumen de los tapones de fluido que transportan los fluidos a mezclar.

5

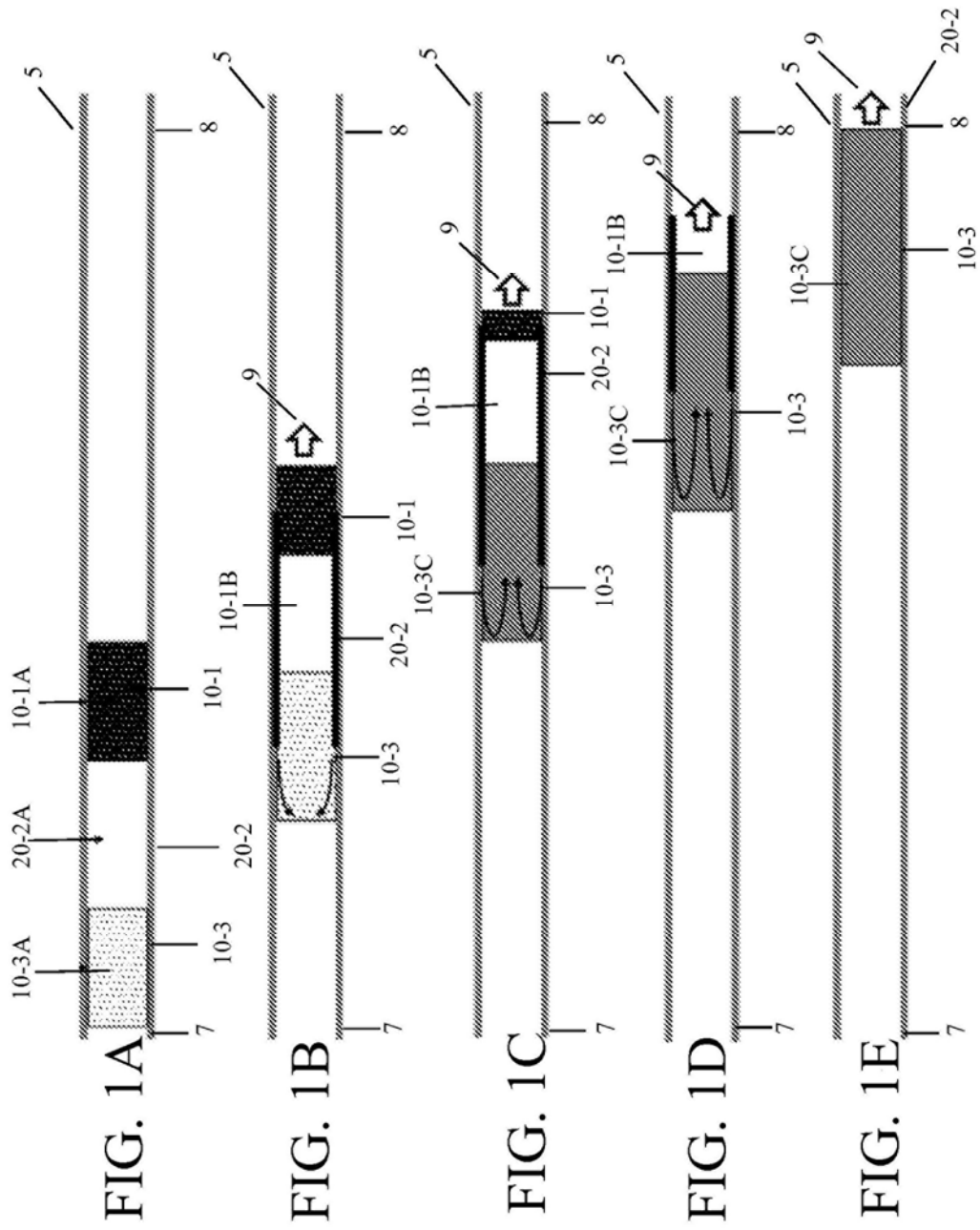
Habiendo descrito así varios aspectos de al menos una realización de esta invención, se aprecia que varias alteraciones, modificaciones, y mejoras

se producirían fácilmente por los expertos en la materia. Tales alteraciones, modificaciones y mejoras tienen por objeto ser parte de esta descripción, y tienen por objeto estar dentro del alcance de la invención, como se define por las reivindicaciones adjuntas. Por consiguiente, la descripción anterior y los dibujos son solo a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento, que comprende:
- 5 hacer fluir en un canal (5) una serie de tapones de fluido que comprenden un primer tapón de fluido (10-1) que comprende un primer fluido (10-1A), un segundo tapón de fluido (20-2) que comprende un segundo fluido (20-2A), y un tercer tapón de fluido (10-3) que comprende un tercer fluido (10-3A), donde el primer tapón de fluido (10-1) tiene un primer volumen,
- 10 donde el segundo tapón de fluido (20-2) se coloca entre el primer (10-1) y tercer (10-3) tapón de fluido, y donde el segundo fluido (20-2A) es inmisible con cada uno de los primer (10-1A) y tercer (10-3A) fluidos;
- 15 reducir el primer volumen del primer tapón de fluido (10-1) en al menos un 50 % por medio de la deposición al menos de una porción del primer fluido (10-1A) en una pared del canal (5) durante la etapa de fluido y la combinación de al menos una porción del primer fluido (10-1A) depositado en la pared del canal (5) en el tercer tapón de fluido (10-3) a fin de mezclar al menos porciones de los primer (10-1A) y tercer (10-3A) fluidos; y
- 20 después de la etapa de combinación, hacer fluir en el canal (5) el primer tapón de fluido (10-1), el segundo tapón de fluido (20-2), y el tercer tapón de fluido (10-3) que comprende el tercer fluido (10-3A) y la al menos una porción del primer fluido (10-1A).
2. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además:
- 25 depositar al menos una porción del primer fluido (10-1A) en una pared del canal (5) durante la etapa de fluido, donde el primer fluido (10-1A) comprende un primer componente de una reacción química y/o biológica y el tercer fluido (10-3A) comprende un segundo componente de una reacción química y/o biológica, y donde el primer componente es diferente del segundo componente.
- 30 3. El procedimiento de la reivindicación 2, que comprende además realizar una o más reacciones química y/o biológicas que implican cada uno de los primer y segundo componentes.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además:
- 35 proporcionar un dispositivo fluidico que contiene el primer fluido y el segundo fluido, donde los primer (10-1A) y segundo (20-2A) fluidos se almacenan y sellan en el dispositivo fluidico y se mantienen separados uno del otro durante el almacenamiento; y abrir el dispositivo fluidico.
- 40 5. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde antes de la etapa de fluido, el canal (5) comprende un reactivo que es seco, comprendiendo el procedimiento la puesta en contacto del primer (10-1A) y/o tercer fluido (10-3A) con el reactivo, opcionalmente donde el procedimiento comprende además la puesta en contacto del reactivo con un fluido y la realización de una reacción química y/o biológica entre el reactivo y al menos uno de los primer y segundo componentes, o un producto de reacción entre los primer y segundo componentes.
- 45 6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:
- a) reducir el primer volumen del primer tapón de fluido (10-1) en al menos un 75 %; o
- 50 b) reducir el primer volumen del primer tapón de fluido (10-1) en un 100 % de modo que el primer fluido (10-1A) se distribuye completamente en el canal (5).
7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde, el primer fluido (10-1A) y el tercer fluido (10-3A) son miscibles entre sí.
- 55 8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2-3 o 5-8, que comprende:
- a) realizar una o más reacciones químicas y/o biológicas que implican cada uno de los primer y segundo componentes; y/o
- 60 b) realizar una reacción química y/o biológica entre los primer y segundo componentes.

9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde fluye en serie un cuarto tapón de fluido que comprende un cuarto fluido y un quinto tapón de fluido que comprende un quinto fluido a lo largo con los primer, segundo y tercer tapones de fluido, donde el cuarto fluido es inmisible con los primer, tercer y quinto fluidos, opcionalmente donde el procedimiento comprende además combinar al menos una porción del tercer fluido en el quinto tapón de fluido a fin de mezclar al menos porciones del tercer y quinto fluidos.
10. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:
- 10 a) reducir el volumen del tercer tapón de fluido (10-3); y/o
- 10 b) reducir el volumen del tercer tapón de fluido (10-3) en al menos un 50 %.
11. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4-10:
- 15 a) que comprende depositar al menos una porción del primer fluido (10-1A) en una pared del canal (5) durante la etapa de fluido; y/o
- b) donde el primer y/o tercer fluido comprende un componente para una reacción química y/o biológica.
- 20 12. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde:
- a) el primer (10-1A) y/o tercer (10-3A) fluido comprende un agente humectante; y/o
- b) el primer (10-1A) y/o tercer (10-3A) fluido comprende una sal de metal; y/o
- 25 c) el segundo fluido (20-2A) comprende un gas; y/o
- d) el segundo fluido (20-2A) es hidrófobo; y/o
- 30 e) el segundo fluido (20-2A) es directamente adyacente a los primer (10-1A) y tercer (10-3A) fluidos.
13. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde:
- a) el canal (5) tiene una sección transversal que comprende un radio de curvatura más pequeño que la anchura a media altura del canal (5); y/o
- 35 b) el canal (5) tiene una sección transversal que comprende un radio de curvatura más pequeño que la media altura del canal; y/o
- 40 c) el canal (5) tiene un diámetro medio inferior o igual a 1 mm; y/o
- d) el canal (5), antes de la etapa de fluido, ha sido sometido a un tratamiento de plasma.
14. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde antes de la etapa de fluido, los primer (10-1A) y/o tercer (10-3A) fluidos están almacenados y sellados en el canal (5) o en uno o más canales de ramificación en comunicación fluida con el canal (5).
- 45



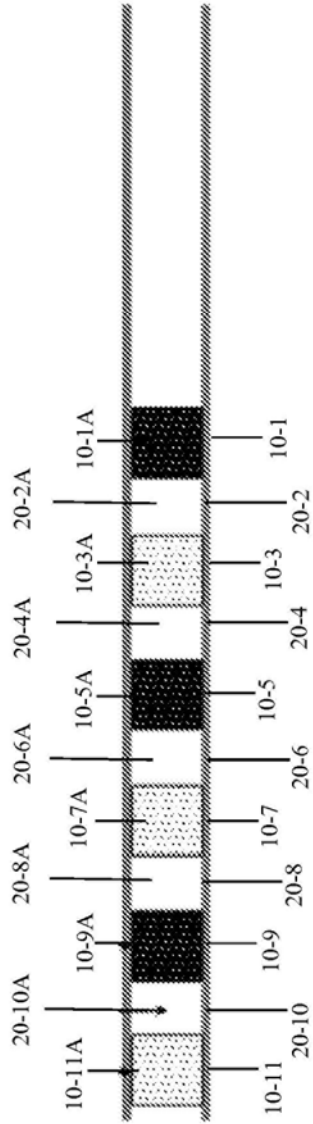


FIG. 2A

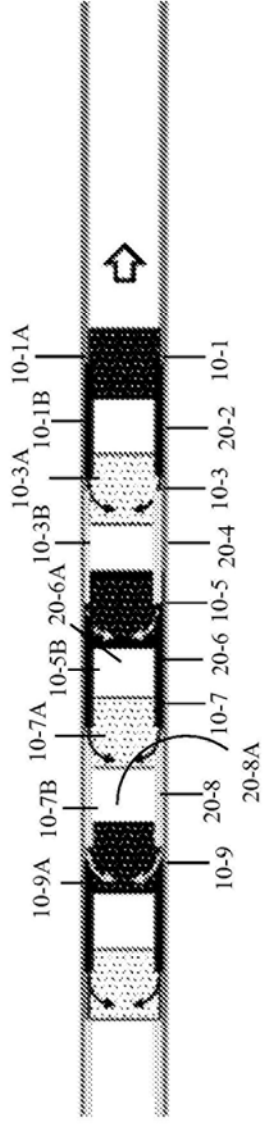


FIG. 2B

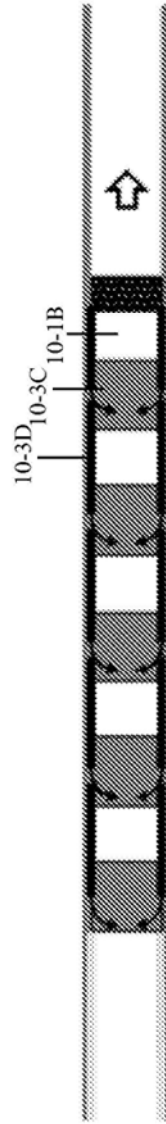


FIG. 2C

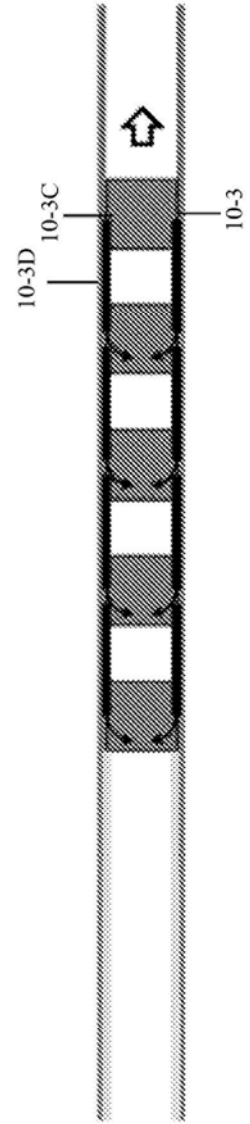


FIG. 2D

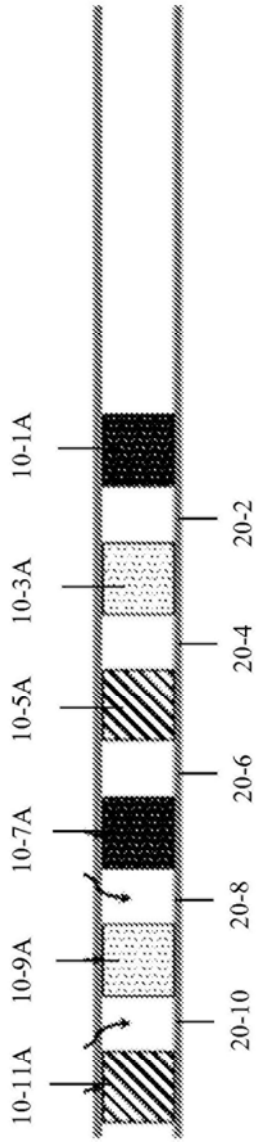


FIG. 3A

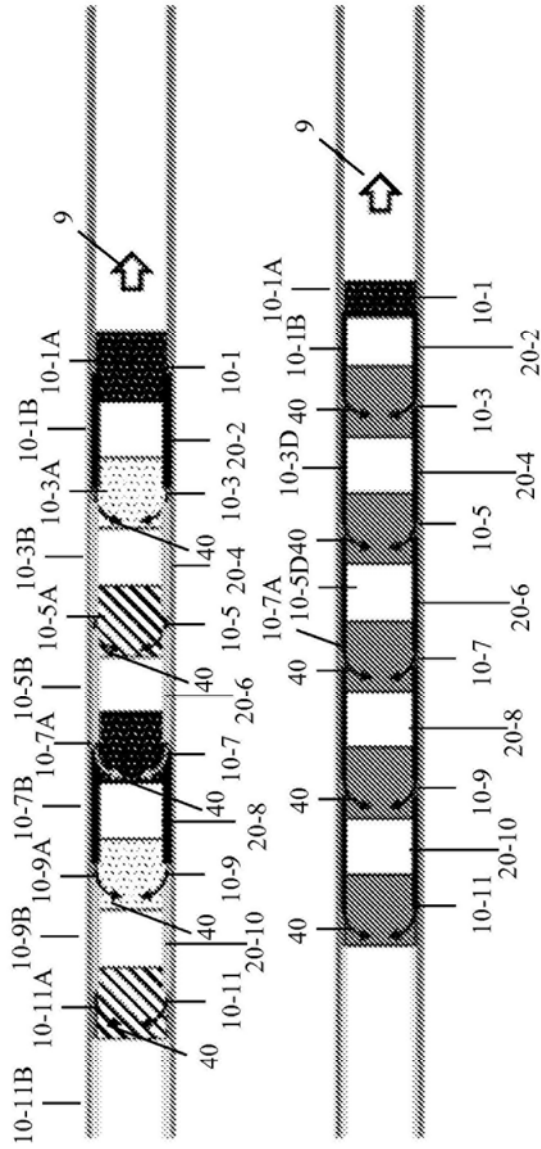


FIG. 3B

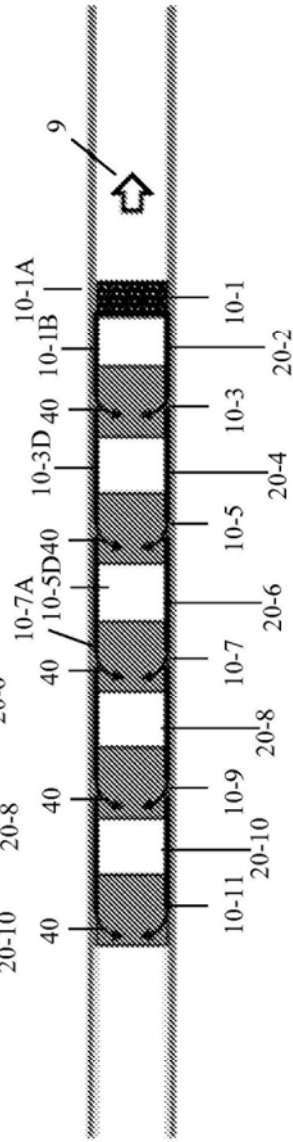


FIG. 3C

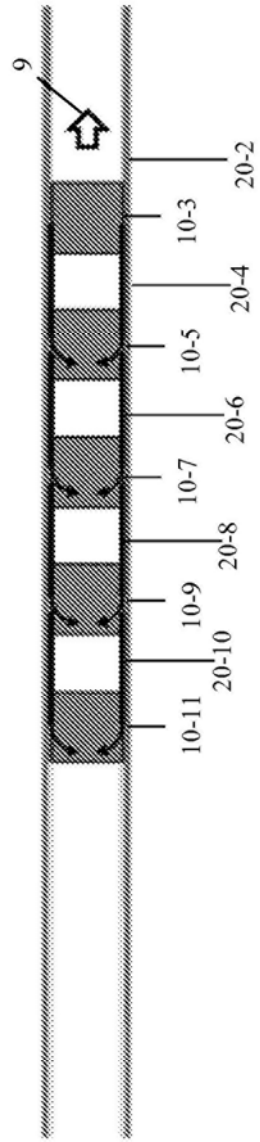


FIG. 3D

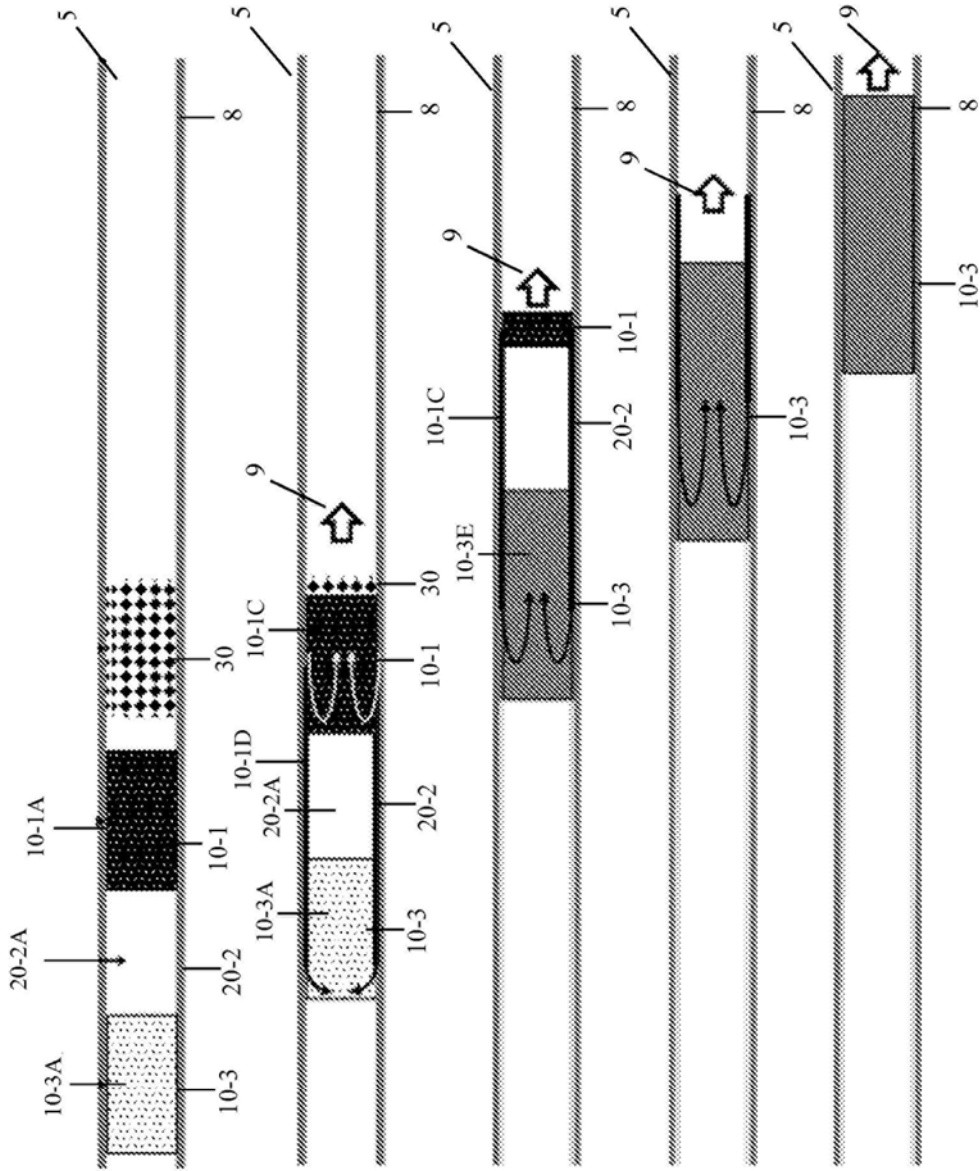


FIG. 4A

FIG. 4B

FIG. 4C

FIG. 4D

FIG. 4E

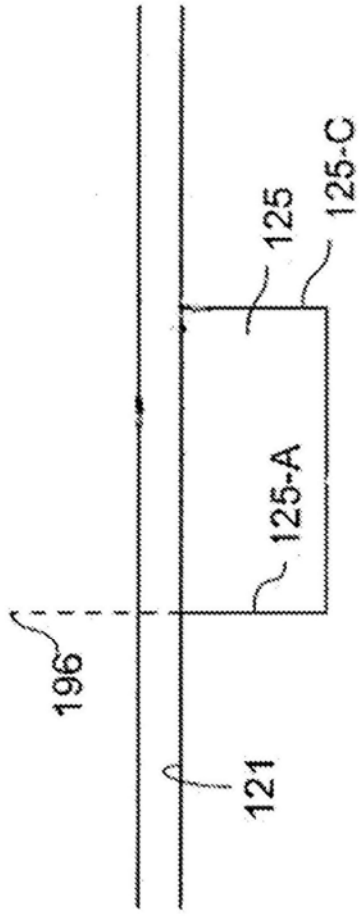


FIG. 5A

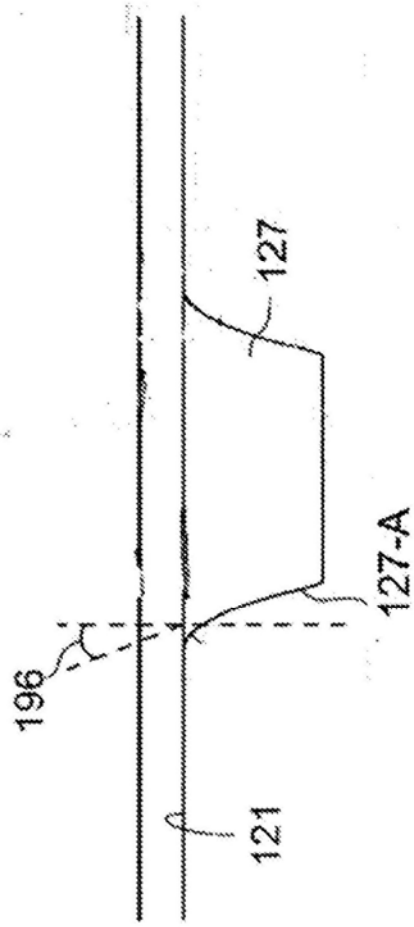


FIG. 5B

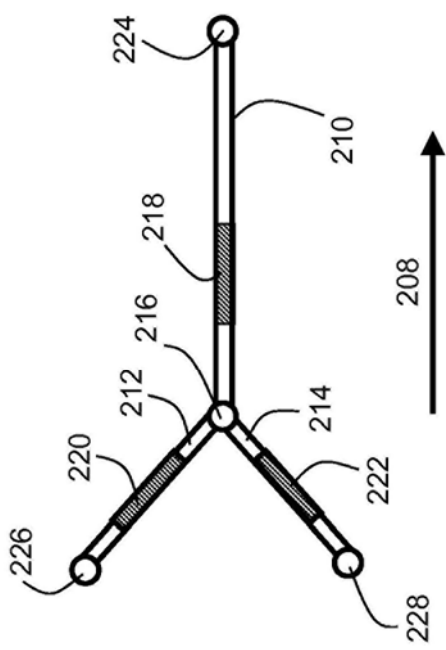


FIG. 6A

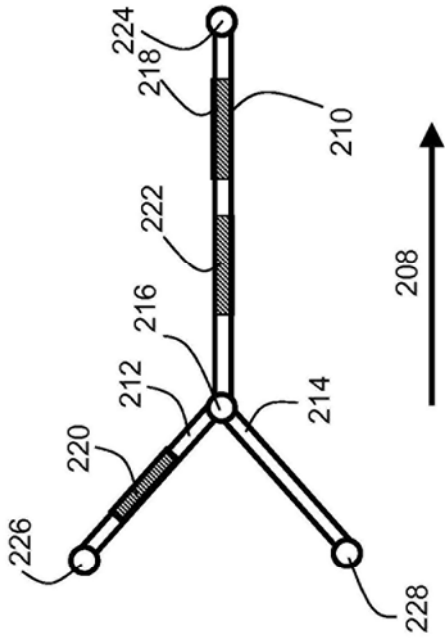


FIG. 6B

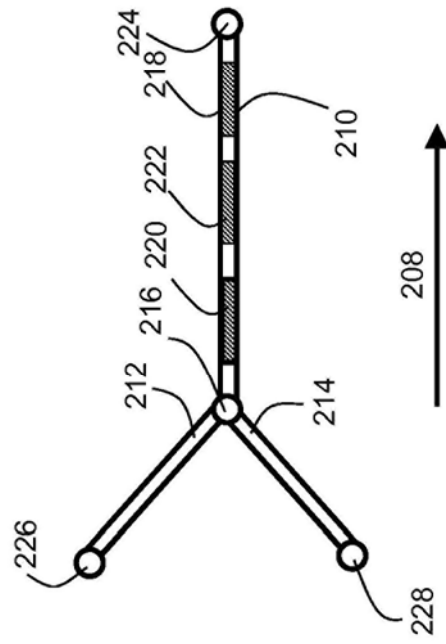


FIG. 6C

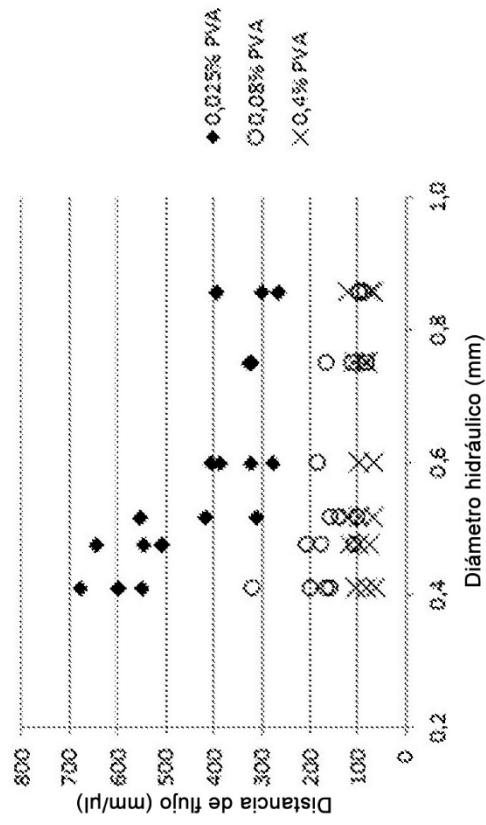


FIG. 7

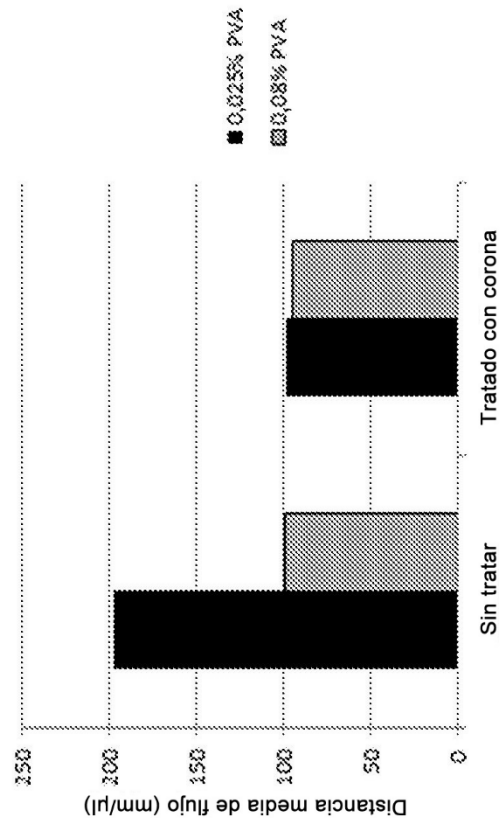


FIG. 8

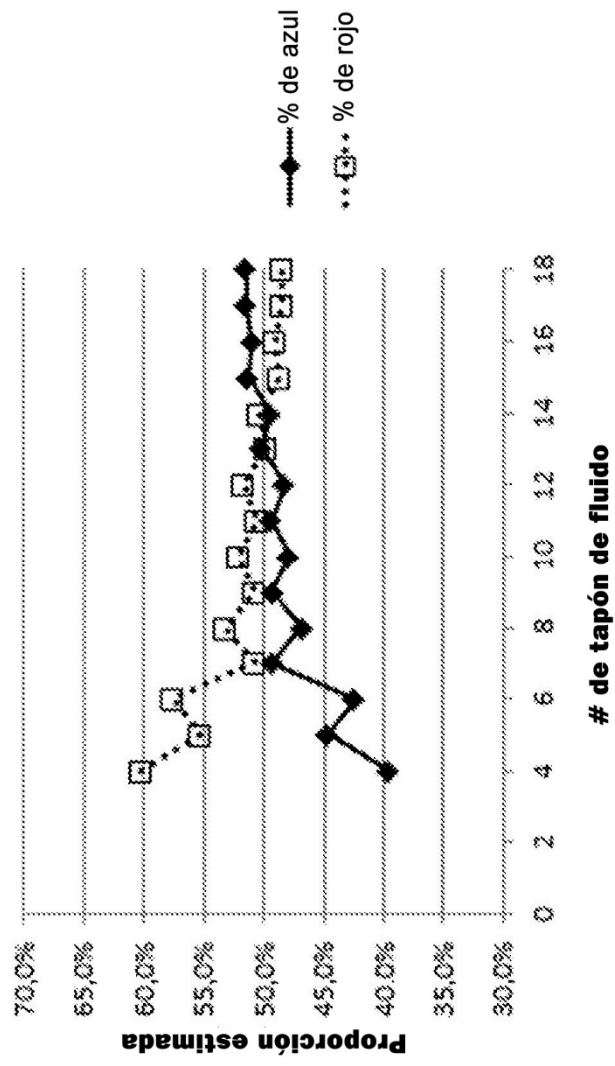


FIG. 9

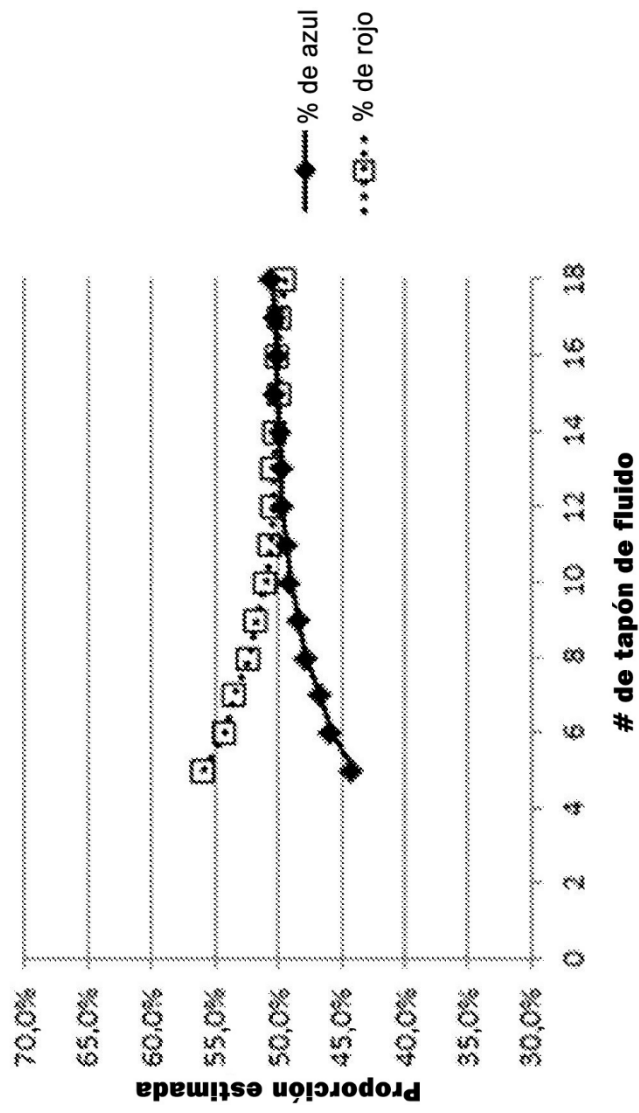


FIG. 10

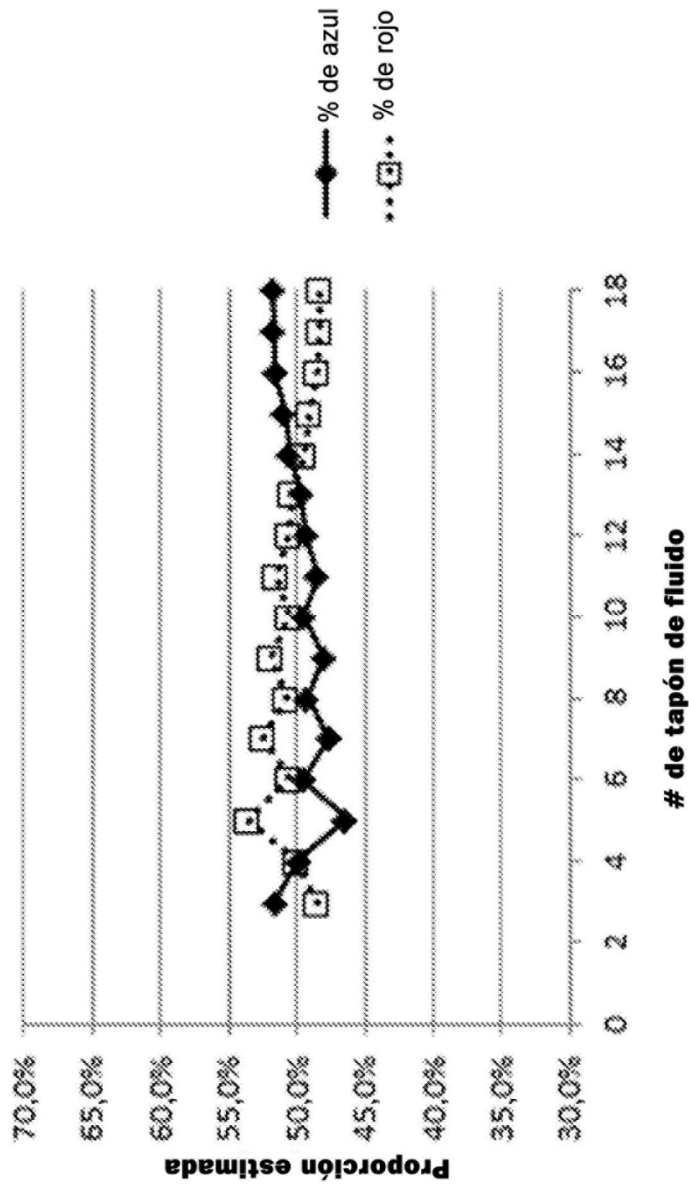


FIG. 11

FIG. 12A

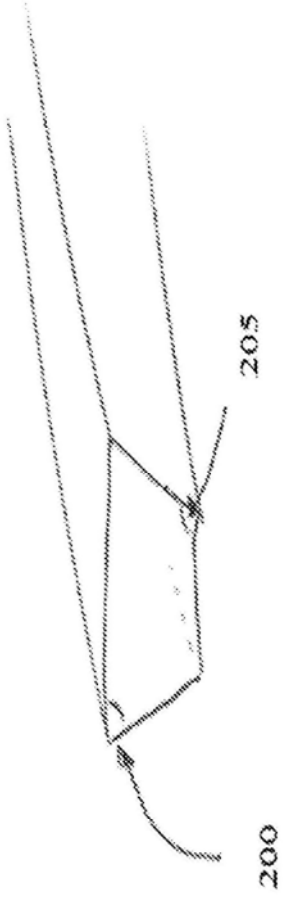


FIG. 12B

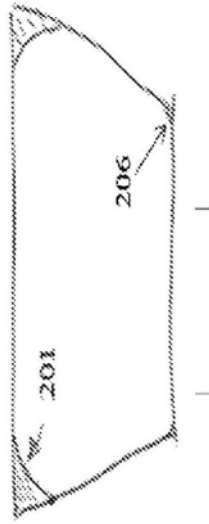


FIG. 12C

