

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 798 278**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

F16K 99/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2012 PCT/EP2012/059417**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2013 WO13007433**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2012 E 12724113 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 2731721**

54 Título: **Dispositivo microfluídico, así como procedimiento para producir un dispositivo microfluídico**

30 Prioridad:

11.07.2011 DE 102011078976

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

10.12.2020

73 Titular/es:

ROBERT BOSCH GMBH (100.0%)

Postfach 30 02 20

70442 Stuttgart, DE

72 Inventor/es:

BRETTSCHNEIDER, THOMAS y

DORRER, CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 798 278 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

Dispositivo microfluídico, así como procedimiento para producir un dispositivo microfluídico

Estado del arte

5 La presente invención hace referencia a un dispositivo microfluídico, a un procedimiento para producir un dispositivo microfluídico, así como a una utilización de un dispositivo microfluídico.

10 Los dispositivos microfluídicos se emplean por ejemplo como sistemas de laboratorio en un chip en el marco de aplicaciones de laboratorio de diagnóstico molecular. La utilización de dispositivos microfluídicos de esa clase no sólo posibilita un diagnóstico en un laboratorio profesional o en una práctica médica, sino que un paciente, por ejemplo también con la ayuda del dispositivo microfluídico, puede realizar por sí mismo en su hogar controles correspondientes, por ejemplo de marcadores o del nivel de glucemia.

15 Los dispositivos microfluídicos de esa clase se producen por ejemplo de placas de polímeros con canales integrados y/o cavidades, para transportar y/o filtrar líquidos y similares. Para poder aplicar líquidos o aire comprimido al dispositivo microfluídico, el mismo puede conectarse a un dispositivo que proporciona fluidos, mediante tubos flexibles. Mediante los tubos flexibles, el dispositivo que proporciona fluidos puede aplicar presión de manera dirigida a los canales y/o las cavidades, desplazando con ello los líquidos. Además, también es posible un control neumático de bombas microfluídicas y/o válvulas. Para poder realizar funciones individuales dirigidas del dispositivo microfluídico se necesitan diferentes presiones o niveles de presión. Los mismos son generados por un dispositivo neumático, por fuera del dispositivo microfluídico, y se proporcionan mediante conexiones adicionales del dispositivo microfluídico.

20 Por la solicitud WO 2007109375 A2 se ha conocido una válvula de bloqueo microfluídica para un dispositivo microfluídico. La válvula de bloqueo microfluídica comprende una entrada, al menos tres válvulas de membrana, que comprenden entradas de la válvula, salidas de la válvula, controladores de la válvula y membranas de elastómeros. Al aplicarse una presión o un vacío al controlador de la válvula, la membrana de elastómeros se desvía para modular un flujo de un líquido. Dos de las válvulas están conectadas a una tercera válvula, de manera que un vacío
25 suficientemente grande en una entrada de la válvula de bloqueo microfluídica conduce a que la tercera válvula esté abierta y a que una presión suficiente se proporcione en la entrada de la válvula de bloqueo microfluídica, de modo que la tercera válvula se cierra.

30 Por la solicitud US 200770166199 A1 se ha conocido un sistema microfluídico que comprende un distribuidor múltiple neumático con aberturas y un distribuidor de chip con canales, para enviar señales de forma neumática, desde aberturas correspondientes hacia membranas que pueden accionarse por presión, en un chip microfluídico. Los canales transportan de ese modo las señales neumáticas en correspondencia con una configuración establecida de las membranas que pueden accionarse por presión, en el chip microfluídico. El chip microfluídico comprende igualmente depósitos de reactivo para almacenar reactivos fluidicos, y acumuladores de salida para almacenar productos de reacción de los reactivos fluidicos.

35 En la solicitud WO 02/41994 A2 se describe un dispositivo de ensayo, en el que se realiza un ensayo químico de fase líquida, con una cámara de muestras para alojar una muestra líquida y al menos un dispositivo de control de fluido para controlar el movimiento de líquido hacia y/o desde la cámara de muestras, donde el dispositivo de control de fluido presenta una cámara de salida del fluido, en comunicación fluidica con la cámara de muestras, y una membrana flexible que puede desplazarse, donde mediante su desplazamiento el volumen de la cámara de salida
40 se modifica para posibilitar y/o limitar de ese modo un flujo de fluido, una circulación de fluido, entre la salida y las cámaras de muestras.

45 La solicitud US 2010/303687 A1 muestra dispositivos microfluídicos con lógica de fluidos, con válvulas de membrana con tasas de fallos reducidas. Para ello, superficies expuestas que están orientadas a la membrana, son provistas de un material con una energía reducida, como un metal precioso, un polímero perfluorado, una monocapa auto-organizada, diamante duro, carbono duro, carbono a modo de un diamante o un óxido de metal. Además, las válvulas pueden estar provistas de nervaduras y la membrana está pegada a la capa fluidica o de accionamiento, con un adhesivo.

50 En la solicitud US 2006/076068 A1 se describen estructuras plásticas microfluídicas con una membrana esencialmente rígida que se acciona entre un estado distendido, en el cual la membrana se apoya contra la superficie de un sustrato, y un estado activado, en el cual la membrana se desplaza alejándose del sustrato.

En la solicitud EP 2 025 405 A1 se describe un dispositivo de dosificación que presenta un chip fluidico y una cámara de dosificación. Las válvulas de salida seleccionables se encuentran en una conexión activa con esa cámara de dosificación, para proporcionar un volumen dosificado de forma discreta. Las válvulas pueden controlarse de

manera conjunta y formarse como válvulas de varias etapas. Se utilizan conexiones de presión para accionar las válvulas. El dispositivo comprende una membrana flexible y una base. Un sustrato con aberturas para fluido interactúa con la membrana. El dispositivo presenta un labio que rodea la membrana.

Descripción de la invención

5 En la reivindicación 1 está definido un dispositivo microfluídico según la invención.

En la reivindicación 4 está definido un procedimiento para producir un dispositivo microfluídico según al menos una de las reivindicaciones 1 a 3, donde al menos la cavidad y/o el canal se produce mediante fresado, moldeo por inyección y/o estampado en caliente.

10 En la reivindicación 6 está definida una utilización de un dispositivo microfluídico según al menos una de las reivindicaciones 1 a 3, como un sistema de laboratorio en un chip.

En la reivindicación 7 está definido un sistema microfluídico con una pluralidad de dispositivos microfluídicos según al menos una de las reivindicaciones 1 - 3.

Ventajas de la invención

15 Mediante los volúmenes de desplazamiento predeterminados, de manera sencilla, pueden proporcionarse diferentes niveles de presión de cavidades dentro de un sistema microfluídico, con varios dispositivos microfluídicos, donde solamente un nivel de presión individual debe ponerse a disposición desde el exterior para el sistema microfluídico, así como para los dispositivos microfluídicos.

20 Por lo tanto, la presente invención se basa en la idea de que para limitar la variación de presión en la cavidad, a pesar de una presión más elevada o más reducida, proporcionada desde el exterior, así como a pesar de la aplicación de esa presión a la membrana, aunque la membrana se expande, modificando así la presión en la cavidad, ésta no se modifica más allá de un valor predeterminado. Mediante la expansión de la membrana se reduce el volumen total de la cavidad, debido a lo cual aumenta la presión en la cavidad. La presión alcanzada en la cavidad al alcanzarse la expansión máxima de la membrana es independiente de la presión externa proporcionada, en tanto el nivel de presión de la presión externa sea suficientemente elevado para desviar la membrana completamente hacia un volumen de desplazamiento predeterminado. La presión en la cavidad, en el caso de una expansión completa de la membrana, también es constante cuando la presión aplicada en el exterior fluctúa por encima de la presión mínima para una expansión completa de la membrana, por ejemplo debido a un generador de presión externo inestable. De ese modo, por una parte, se incrementa la fiabilidad de la puesta a disposición de la presión a través de la membrana en la cavidad, por otra parte son posibles generadores de presión más convenientes para proporcionar la presión externa para el dispositivo microfluídico.

35 Del mismo modo, la invención ofrece la ventaja de que para un sistema microfluídico puede prescindirse de un generador de presión externo para proporcionar diferentes presiones, ya que pueden generarse presiones reducidas dentro del sistema microfluídico mediante la membrana, la cavidad y medios de limitación. Debido a esto es posible un control extremadamente conveniente del sistema microfluídico y del dispositivo microfluídico. Además, el dispositivo que proporciona el fluido puede realizarse de forma esencialmente más compacta: si se necesita una especificación muy precisa de una presión determinada en un sistema microfluídico, generalmente se requieren generadores de presión externos, habitualmente complejos y, con ello, costosos, para poder proporcionar esa presión exacta. Debido al medio de limitación una presión deseada en la cavidad puede determinarse de forma extremadamente precisa, en particular mediante una magnitud predeterminada del volumen de desplazamiento de la membrana.

40 Asimismo, la invención brinda también la ventaja de que también son posibles sobrepresiones muy reducidas de manera sencilla y fiable. Mediante una conformación del medio de limitación, en particular al proporcionar el medio de limitación un volumen de desplazamiento correspondientemente reducido para la membrana, también las sobrepresiones más reducidas pueden proporcionarse de forma sencilla y fiable. Por último, la invención ofrece también la ventaja de que puede reducirse el número de interfaces entre los generadores de presión externos y el sistema microfluídico. Esto no sólo conduce a una reducción de los costes de producción, sino también a una menor propensión a fallos y a costes de mantenimiento más reducidos.

45 En las reivindicaciones dependientes se indican otras formas de realización ventajosas y características de la invención.

50 Según un perfeccionamiento ventajoso de la invención, el rebaje comprende bordes redondeados. De este modo se asegura que la membrana elástica, por una parte, pueda desplazar todo el volumen de desplazamiento, definido por

los medios de limitación, y que al mismo tiempo se reduzca de modo correspondiente el riesgo de un daño de la membrana en el caso de un accionamiento reiterado.

5 Según otro perfeccionamiento ventajoso de la invención, al menos una de las capas está producida de un polímero, en particular de un material termoplástico y/o la membrana está producida de un elastómero termoplástico y/o de un material termoplástico. La ventaja lograda con ello, de este modo, reside en una producción sencilla y conveniente en cuanto a los costes del dispositivo microfluídico y en una durabilidad suficiente de la membrana, posibilitándose al mismo tiempo una producción conveniente en cuanto a los costes. Como polímeros pueden utilizarse en particular materiales termoplásticos, por ejemplo PC, PT, PE, PMMA, COP, COC y similares.

10 Según otro perfeccionamiento ventajoso del procedimiento para producir un dispositivo microfluídico, según la reivindicación 4, al menos dos capas se unen de forma fija una con otra mediante soldadura por radiación láser, soldadura por ultrasonido y/o mediante un procedimiento por adhesión. La unión de la estructura de capas del dispositivo microfluídico, de este modo, puede tener lugar de forma fiable y conveniente en cuanto a los costes.

Breve descripción de los dibujos

15 Otras ventajas y características de la invención resultan de la siguiente descripción de ejemplos de ejecución, mediante los dibujos De manera esquemática, muestran:

Figura 1a: un dispositivo microfluídico según una forma de ejecución de la presente invención, en una vista superior; y

Figura 1b: el dispositivo microfluídico según la forma de ejecución, en la sección transversal.

Formas de ejecución de la invención

20 La figura 1 muestra un dispositivo microfluídico según una forma de ejecución, en una vista superior y en la sección transversal.

25 En las figuras 1a, 1b; el símbolo de referencia M indica un dispositivo microfluídico. El dispositivo microfluídico M, como una primera capa, comprende una capa superior, según las figuras 1a, 1b una capa de polímeros superior 1 y como una segunda capa una capa de polímeros inferior 3 (no mostrada en la figura 1a). Los elementos en la capa de polímeros inferior 3 están indicados en la figura 1a con líneas discontinuas. En la capa de polímeros inferior 3 está dispuesto un canal 4a que se encuentra conectado neumáticamente con un volumen de desplazamiento inferior 7b, conformado igualmente en la capa de polímeros inferior 3. El volumen de desplazamiento inferior 7b se encuentra también conectado neumáticamente con una membrana 2, que está dispuesta entre las dos capas de polímeros 1, 3. La membrana 2 puede expandirse esencialmente por completo hacia el volumen de desplazamiento inferior 7b. Además, en la capa de polímeros superior 1 está dispuesta una cavidad 6 que está conectada neumáticamente con un volumen de desplazamiento superior 7a. El volumen de desplazamiento superior 7a está diseñado como un rebaje 5a en la capa de polímeros superior 1. La membrana 2, de este modo, está dispuesta entre las dos capas de polímeros 1, 3; de manera que la membrana 2, dependiendo de la aplicación de presión en el canal 4a, puede expandirse hacia el volumen de desplazamiento superior 7a o hacia el volumen de desplazamiento inferior 7b. Si la membrana 2 se expande hacia el volumen de desplazamiento inferior 7b, dispuesto en la capa de polímeros inferior 3, entonces se reduce la presión en la cavidad 6. Si la membrana 2 se expande hacia el volumen de desplazamiento superior 7a de la capa de polímeros 3, aumenta la presión en la cavidad 6.

40 La membrana 2, según la figura 1a y 1b, está conectada a la capa de polímeros inferior y a la capa de polímeros superior 3, mediante una costura de soldadura o una unión por adhesión 2'. De este modo, la costura de soldadura o la unión por adhesión 2' está dispuesta en el área del canal 4a, en la capa de polímeros superior 1, y en el área de la cavidad 6, en la capa de polímeros inferior 3. El volumen de desplazamiento superior 7a se determina por una parte mediante el rebaje 5a, por otra parte también mediante la extensión de la costura de soldadura o la unión por adhesión 2' en la capa de polímeros inferior 3. La cavidad 6, de este modo, se forma mediante la parte del rebaje 5a según la figura 1b, en la cual la membrana 2' no puede expandirse debido a la fijación en la capa de polímeros inferior 3. En el volumen de desplazamiento inferior 7b, formado por el rebaje 5b, la membrana 2 puede expandirse completamente mediante la formación de presión negativa en el canal 4a. En la cavidad 6 está dispuesto otro canal 4b, conformado en la capa de polímeros superior 3, que se utiliza para la conexión con componentes que pueden accionarse neumáticamente, como bombas microfluídicas, válvulas, filtros, depósitos, cámaras, mezcladores y similares.

50 En general, una presión se proporciona en el canal 4a, mediante la cual la membrana 2, realizada de forma elástica, puede expandirse hacia el volumen de desplazamiento 7a, 7b superior o inferior. Para la presión en la cavidad 6, según la Ley de Boyle-Mariotte, aplica entonces:

$$p_2 = \left(\frac{V_V + V_K + V_R}{V_K + V_R} \right) p_1$$

5 en donde p_2 describe la presión después de un accionamiento de la membrana 2, p_1 una presión normal, por tanto una presión en la cual la membrana 2 no se expande y/o se comprime, V_V el volumen de desplazamiento 7a, 7b, V_K el volumen de la cavidad 6 y V_R todos los volúmenes restantes que están conectados a la cavidad 6, por ejemplo canales 4b o similares. En general, con la cavidad 6, mediante el canal 4b que está conectado neumáticamente a la cavidad 6, pueden conectarse otros elementos que pueden accionarse neumáticamente. Mediante una aplicación de presión en el canal 4a y, con ello, mediante la membrana elástica 2 y su expansión, tiene lugar un aumento de presión correspondiente en la cavidad 6, y se posibilita una actuación de los elementos que pueden accionarse neumáticamente, que necesitan un nivel de presión adaptado de modo correspondiente, por ejemplo una cámara de desplazamiento de una bomba de la membrana o válvulas de la membrana.

10 Del mismo modo es posible accionar una red de canales conectada a la cavidad, desplazando un volumen definido dentro de la red de canales, que puede estar separada de la cavidad 6 por una válvula. De este modo, la cavidad 6 puede "cargarse" de forma análoga a un condensador eléctrico y, después de la apertura de la válvula, a la red de canales puede aplicarse un volumen de líquido definido. Por ejemplo, una resistencia mecánica de una red de canales de esa clase se define como R y la capacidad neumática de la cavidad se define como C, de manera que el perfil de presión temporal, de la presión dentro de la cavidad, puede describirse aproximadamente mediante la fórmula

$$p_2(t) = p_2(t=0)e^{-t/\tau}$$

20 con la constante de tiempo característica $\tau = RC$. Debido a la alta dependencia de la resistencia neumática R antes definida, por ejemplo de un radio del canal correspondiente, que según la Ley de Hagen-Poiseuille es proporcional a $1/r^4$, la constante de tiempo característica τ puede predeterminarse mediante un rango amplio, así como puede adaptarse. De este modo, por ejemplo para aire y diámetros típicos del canal de entre 30 μm y 500 μm , son posibles valores para la constante de tiempo característica de un segundo hasta de 10^5 segundos.

25 El grosor de una capa de polímeros de un dispositivo microfluídico puede ubicarse entre 0,1 mm y 5 mm, en particular entre 0,5 mm y 3 mm. El grosor de una membrana elástica puede presentar un grosor de entre 10 μm y 500 μm , en particular de entre 25 y 300 μm . El volumen de una cavidad de un dispositivo microfluídico puede ubicarse entre 1 mm^3 y 10.000 mm^3 , en particular entre 10 mm^3 y 1.000 mm^3 y/o las dimensiones de la cavidad, para la longitud y/o la anchura de la cavidad, pueden ubicarse entre 10 μm y 50mm, en particular entre 25 μm y 25 mm, y la altura de la cavidad puede ubicarse entre 25 μm y 10 mm, en particular entre 50 μm y 5mm. El volumen de desplazamiento 7a, 7b, definido por los medios de limitación 5a, 5b, en función de la variación de presión deseada, puede ubicarse entre 0,1 mm^3 y 5.000 mm^3 , en particular entre 1 mm^3 y 2.000 mm^3 .

30 Un dispositivo microfluídico M, en particular según las figuras 1a y 1b, puede presentar dimensiones laterales de entre 1 mm^2 y 10^6mm^2 , en particular de entre 100 mm^2 y 10^4mm^2 .

REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispositivo microfluídico (M), que comprende al menos dos capas (1, 3) dispuestas una sobre otra, a saber, una primera capa (1) y una segunda capa (3), una membrana elástica (2) que está dispuesta entre las dos capas (1, 3), una cavidad (6) que está dispuesta en un rebaje (5a) de la primera capa (1) (1) y que está conectada neumáticamente con un primer volumen de desplazamiento (7a) conformado en el rebaje (5a) de la primera capa (1), y al menos un canal (4a) en la segunda capa (3) para aplicar presión a la membrana (2), donde el canal (4a) está conectado neumáticamente a un segundo volumen de desplazamiento (7b) conformado en la segunda capa (3), donde el segundo volumen de desplazamiento (7b) está conectado neumáticamente a la membrana (2), de manera que la membrana (2), dependiendo de la aplicación de presión del canal (4a), puede expandirse hacia el primer volumen de desplazamiento (7a) o hacia el segundo volumen de desplazamiento (7b) para un aumento, o para una reducción, de una presión en la cavidad (6), caracterizado porque la membrana (2), para limitar la variación de presión en la cavidad (6), mediante una costura de soldadura o una unión por adhesión (2') en el área del canal (4a), está conectada a la primera capa (1), y en el área de la cavidad (6) está conectada a la segunda capa (3), de manera que el primer volumen de desplazamiento (7a) se determina mediante el rebaje (5a) y mediante la extensión de la costura de soldadura o la unión por adhesión (2') en la segunda capa (3), y la cavidad (6) se forma mediante la parte del rebaje (5a) en el cual la membrana (2) no puede expandirse debido a la costura de soldadura o a la unión por adhesión (2') con la segunda capa (3).
- 10
- 15
2. Dispositivo microfluídico según la reivindicación 1, donde el rebaje (5a, 5b) comprende bordes redondeados.
3. Dispositivo microfluídico según al menos una de las reivindicaciones 1 ó 2, donde al menos una de las capas (1, 3, 9) está producida de un polímero, en particular de un material termoplástico, y/o la membrana (2) está producida de un elastómero termoplástico y/o de un material termoplástico.
- 20
4. Procedimiento para producir un dispositivo microfluídico (M) según una de las reivindicaciones 1 - 3, donde al menos la cavidad (6) y/o el canal (4, 10) se produce mediante fresado, moldeo por inyección y/o estampado en caliente.
- 25
5. Procedimiento para producir un dispositivo microfluídico según la reivindicación 4, donde al menos dos capas (1, 3) se unen de forma fija una con otra mediante soldadura por radiación láser, soldadura por ultrasonido y/o mediante un procedimiento por adhesión.
6. Utilización de un dispositivo microfluídico (M) según una de las reivindicaciones 1 - 3, como sistema de laboratorio en un chip.
- 30
7. Sistema microfluídico con una pluralidad de dispositivos microfluídicos según una de las reivindicaciones 1 - 3.

Fig. 1a

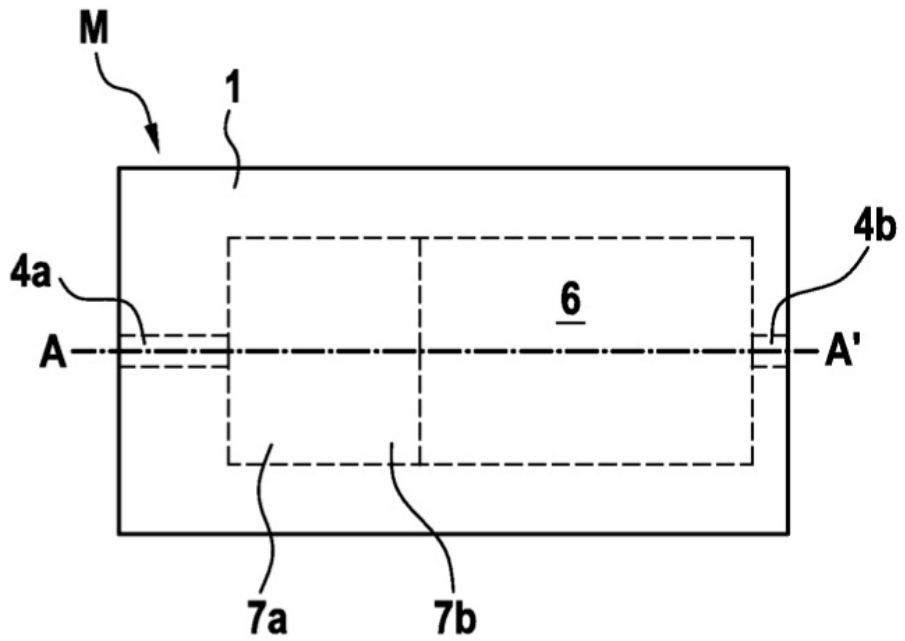


Fig. 1b

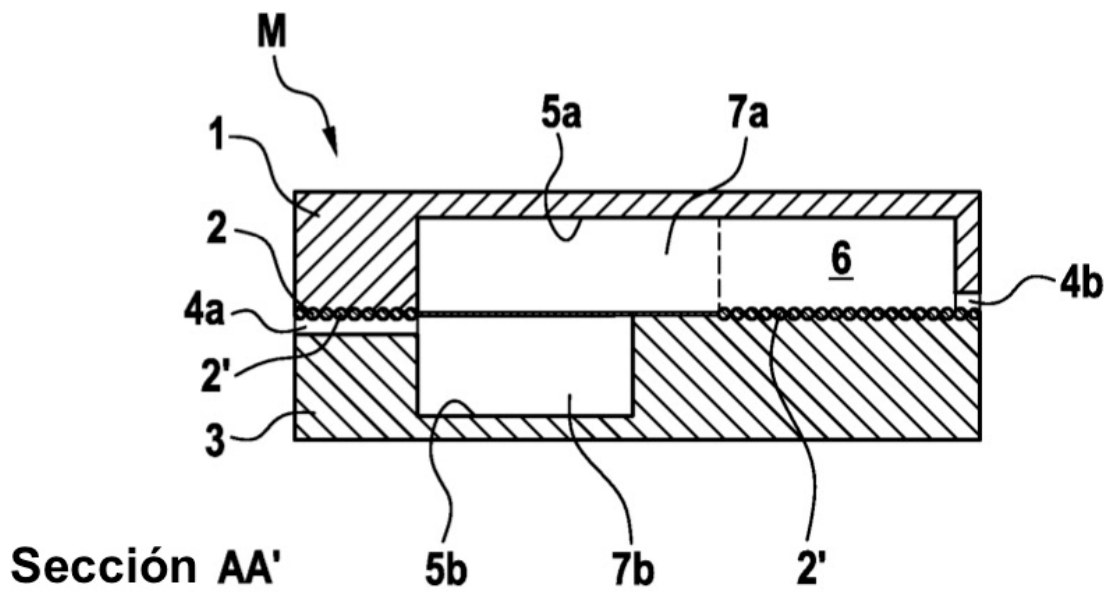


Fig. 2a

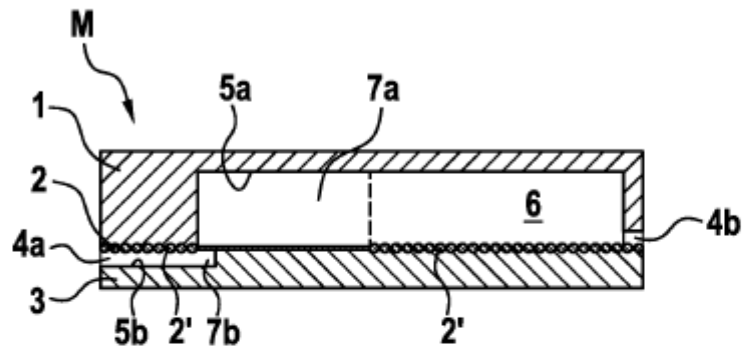


Fig. 2b

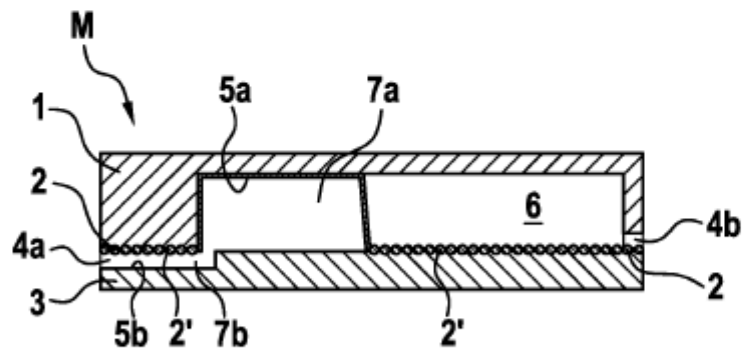


Fig. 3

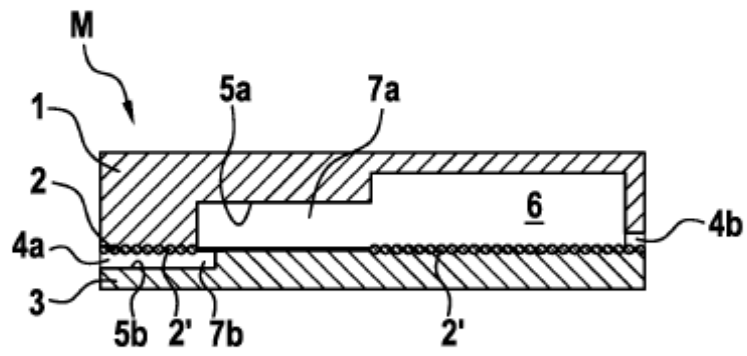


Fig. 4a

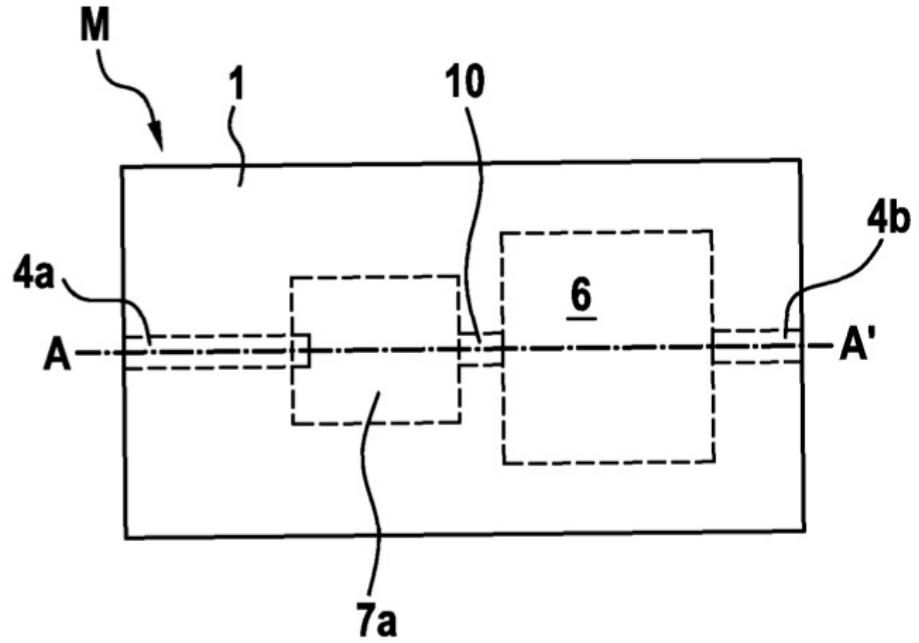
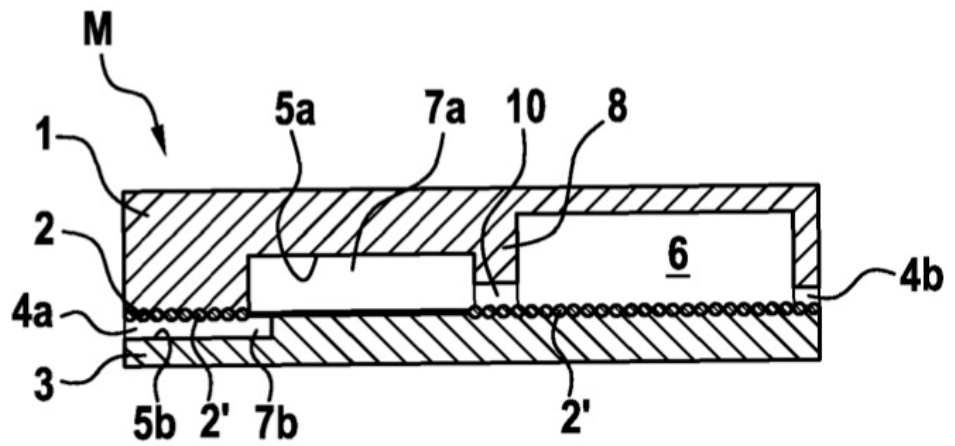


Fig. 4b



Sección AA'

Fig. 5

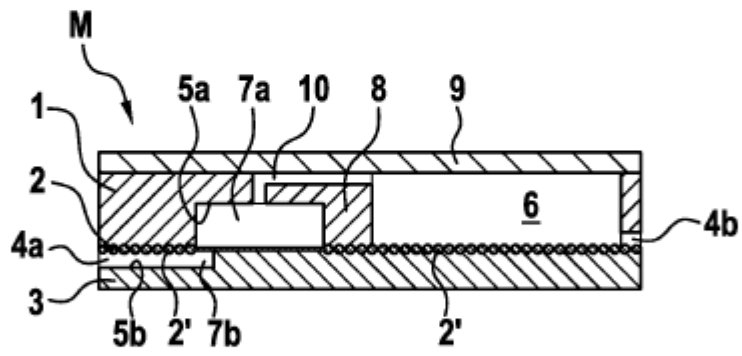


Fig. 6

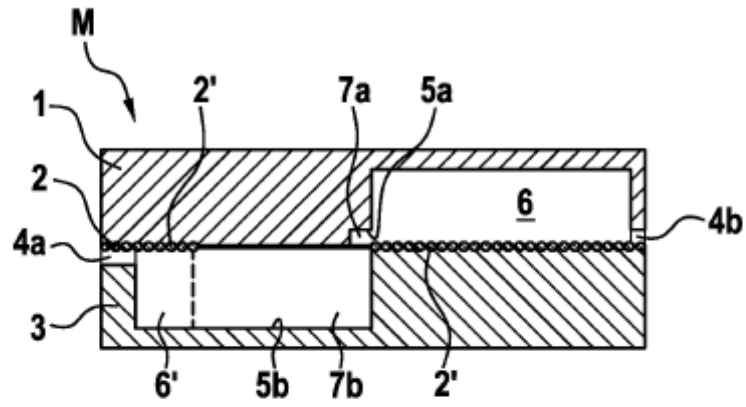


Fig. 7

