



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 303**

51 Int. Cl.:

**B01L 3/00** (2006.01)

**B01D 65/00** (2006.01)

**B01J 19/00** (2006.01)

**B01D 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04029416 .7**

96 Fecha de presentación : **13.12.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1547690**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.06.2005**

54

Título: **Procedimiento de unión de membranas por fusión por calor sin adhesivo.**

30

Prioridad: **12.12.2003 US 529192 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.11.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.11.2011**

73

Titular/es: **BECTON, DICKINSON AND COMPANY**  
**1 Becton Drive**  
**Franklin Lakes, New Jersey 07417-1880, US**

72

Inventor/es: **Heath, Michael y**  
**Perreault, Mark**

74

Agente: **De Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 367 303 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de unión de membranas por fusión por calor sin adhesivo.

### Campo de la invención

5 La presente invención se refiere en general al campo de la unión de membranas a sustratos. En particular, la presente invención se refiere a procedimientos de unión a equipos útiles para ensayos biológicos y bioquímicos, tales como dispositivos de muestreo de multipocillos útiles en tales ensayos.

### Antecedentes de la invención

10 En los laboratorios de investigación farmacéutica y biológica, las placas con una multitud de pocillos han reemplazado los tubos de ensayo tradicionales para ensayo y análisis. Durante muchos años, se han fabricado placas de laboratorio multipocillos en configuraciones de 1 pocillo a 384 pocillos y más. Los pocillos de placas multipocillos típicamente se usan como recipientes de reacción en los que se realizan varios ensayos. Los tipos de ensayos analíticos y diagnósticos son numerosos. Entre las áreas típicas de uso se encuentran cultivo de células, investigación para el descubrimiento de fármacos, inmunología y biología molecular, entre otras. Las placas multipocillo estándar actuales en la industria tienen 96 pocillos en una matriz de 8x12 (mutuamente perpendiculares con 8 filas y 12 filas). Además, la altura, longitud y anchura de las placas de 96 pocillos están normalizadas. Esta normalización ha dado por resultado una amplia serie de equipo auxiliar desarrollado específicamente para formatos de 96 pocillos

20 Muchos ensayos o pruebas requieren una mezcla de material celular o en partículas en un medio fluido. Luego la mezcla se combina con reactivos y se somete a etapas de separación y etapas de lavado. El producto final de tal análisis frecuentemente es una materia sólida que se puede extraer para posterior análisis.

La separación de sólidos de un medio fluido frecuentemente se realiza por filtración. La separación se realiza en el material o sobre el material de filtración haciendo pasar a través de él el líquido. El líquido se puede hacer pasar por una membrana por una presión diferencial o por fuerza centrífuga.

25 Una forma de filtración es usar placas de filtración que se ajustan al formato normalizado de 96 pocillos. Un problema significativo con las placas de filtración es que entre pocillos se puede producir una contaminación por cruce. Cuando un filtro unitario se empareda entre dos piezas de plástico moldeadas en formato de 96 pocillos, el líquido de un pocillo, después de mojar el material del filtro, puede desviarse a través de la hoja a los pocillos vecinos contaminando así la muestra contenida dentro de ese pocillo.

30 Otra forma de filtración es usar una hoja filtrante colocada entre de dos placas de plástico. Una de las placas tiene una serie de resaltes que cortan la hoja filtrante cuando se unen por soldadura con ultrasonidos. Cortando el filtro en torno a cada pocillo, se elimina la posibilidad de paso entre pocillos vecinos si el material filtrante se elimina completamente en el proceso de soldadura. No obstante, los materiales de membrana y los materiales de placas disponibles están limitados a los que se pueden cortar y soldar ultrasónicamente por el procedimiento.

35 Otra forma de filtración es usar una placa de filtración y una construcción de una pieza que tiene pocillos con agujeros de drenaje en el fondo, y que es capaz de recibir discos filtrantes en los pocillos. Los discos filtrantes usados en esta placa se ponen individualmente en cada pocillo y no están fijados al fondo del pocillo. Los discos filtrantes individuales se usan en contraposición a la hoja filtrante unitaria para prevenir desviaciones de líquidos. Los discos filtrantes usados en esta placa se ponen individualmente en cada pocillo y no están fijados al fondo del pocillo. Los discos filtrantes no fijados previenen una posible contaminación del filtrado porque algo de líquido del pocillo podría pasar bajo el filtro y eludir así la filtración.

40 El documento US-A-6.309.605 describe una placa de un monopocillo o multipocillos que usa una membrana, preferiblemente una membrana de ultrafiltración para filtrar solutos seleccionados de un líquido. En particular se describe una construcción preferida y un procedimiento de sellado de la membrana al interior del pocillo formando una selladura integral en la porción superior del pocillo y la porción de fondo, procedimiento que se usa para un dispositivo de sellado en caliente que fija el filtro a la porción de drenaje del dispositivo.

45 El documento WO-A-03/089136 da a conocer una placa sustrato que comprende una microplaca hecha de un material plástico, que tiene una formación de pocillos dispuestos en filas y columnas, estando provisto el fondo de al menos un pocillo de un sustrato poroso. Cada sustrato poroso está integrado en el pocillo mediante una termounión.

50 La presente invención resuelve varios problemas de los diseños de placas de filtración de la técnica anterior al proporcionar un procedimiento de anexionar una membrana a una placa multipocillos en el que el material filtrante se sujeta de forma segura a la placa sin usar cola u otros adhesivos químicos potencialmente contaminantes y

evita la contaminación por cruce.

**Sumario de la invención**

5 Se proporciona un procedimiento para unir una membrana a un sustrato por unión por calor de la membrana al sustrato. El sustrato incluye una superficie superior, una superficie de fondo y un receptáculo a través de él. La membrana puede ser una estructura soporte porosa combinada con un gel polímero. El procedimiento incluye las etapas de insertar un mandril en el receptáculo, poner la membrana sobre el sustrato a lo través del receptáculo, calentar la membrana y el sustrato y dejar que se enfríe el sustrato para obtener un entrelazamiento por termounión entre el sustrato y la membrana

10 En otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para unir una membrana a un sustrato, que incluye las etapas de proporcionar una placa multipocillos de polipropileno que tiene una superficie superior, una superficie del fondo y una pluralidad de aberturas a través de las mismas; insertar un mandril en cada una de las aberturas; poner un medio de gel que incluye un gel de poliácridamida unido a una estructura de poliéster a lo largo de la superficie superior de la placa; calentar la membrana y la placa, y dejar que se enfríe la placa formando un entrelazamiento entre el medio de gel y la placa, estando como mínimo una abertura sustancialmente cubierta en un extremo por el medio de gel.

15 En particular, la presente invención proporciona lo siguiente:

1. Un procedimiento para unir una membrana (3) a un sustrato (1), que comprende las etapas de:

(a) proporcionar un sustrato (1) que tiene distanciadas entre sí una superficie superior (1A) y una superficie de fondo (1B), y un receptáculo (2) entre ellas;

20 (b) insertar un mandril (4) en el mencionado receptáculo (2), mandril que está configurado a las dimensión es internas del receptáculo (2) para evitar una deformación excesiva del sustrato (1) dentro del receptáculo (2);

25 (c) poner una membrana (3) que comprende una composición polímera (3B) combinada con una estructura soporte (3A) a lo largo de la mencionada superficie superior (1A) del mencionado sustrato (1) sobre el mencionado receptáculo (2), siendo la mencionada estructura soporte (3A) una construcción tejida de tipo malla que tiene una estructura reticular con huecos o zonas abiertas en la misma para capturar el material polímero (3B);

(d) causar la unión entre el sustrato (1) y la membrana (3) por

aplicación de calor por conductividad al lado de la membrana (3) opuesto al sustrato (1) mediante un medio conductor (5)

etapa de calentamiento por conductividad que además comprende:

30 -poner el mencionado medio conductor (5) sobre la mencionada membrana (3) cubriendo el mencionado medio conductor (5) la mencionada membrana (3), y

35 -poner en contacto el mencionado medio conductor (5) con una fuente de calor (6) durante el tiempo requerido para fundir el mencionado sustrato (1) al estado fundido formando un sustrato fundido (1), sustrato fundido que fluye a la mencionada estructura soporte (3A) de la mencionada membrana (3) y desplaza una porción de la mencionada composición polímera (3B) de la mencionada estructura soporte (3A); y

(e) dejar que se enfríe el mencionado sustrato (1) para que resulte un entrelazamiento (7) unido por calor entre el mencionado sustrato (1) y la mencionada membrana (3).

2. El procedimiento del punto 1, en el que el mencionado medio conductor (5) es una hoja de acero inoxidable que tiene un espesor entre 0,0127 y 0,254 mm.

40 3. El procedimiento del punto 1, en el que la mencionada fuente de calor (6) está en contacto con el medio (5) mencionado durante un intervalo de tiempo de menos de 6 segundos a una presión en el intervalo de 69,0 kPa a 310 kPa.

4. El procedimiento del punto 2, en el que la mencionada fuente de calor (6) es un troquel.

45 5. El procedimiento del punto 1, que además comprende las etapas de cortar y eliminar la membrana en exceso (3) no entrelazada por termounión con el mencionado sustrato (1).

6. El procedimiento del punto 1, en el que el mencionado calentamiento es a una temperatura de 176,7°C a 210,0°C.

7. El procedimiento del punto 1, en el que la mencionada estructura soporte (3A) es una construcción porosa seleccionada entre el grupo constituido por trenzados, tejidos, membranas, géneros de punto y combinaciones de los mismos.
- 5 8. El procedimiento del punto 1, en el que la mencionada estructura soporte (3A) se selecciona entre el grupo constituido por malla, tamiz, tejido abierto, tejido cerrado y combinaciones de los mismos.
9. El procedimiento del punto 1, en el que la mencionada estructura soporte (3A) es un material polímero.
10. El procedimiento del punto 9, en el que la mencionada estructura soporte (3A) es poliéster.
11. El procedimiento del punto 1, en el que la mencionada composición polímera se selecciona entre el grupo constituido por poliácridamida, acrilamidas modificadas químicamente, almidón, dextranos, polímeros basados en celulosa y combinaciones de los mismos.
- 10 12. El procedimiento del punto 1, en el que la etapa de proporcionar la mencionada membrana comprende polimerizar la mencionada composición polímera a la mencionada estructura soporte (3A).
13. El procedimiento del punto 1, en el que el mencionado sustrato (1) se selecciona entre el grupo constituido por poliéster, polietileno, polipropileno y combinaciones de los mismos.
- 15 14. El procedimiento del punto 1, en el que el mencionado sustrato (1) es una placa de multipocillos.
15. El procedimiento del punto 1, en el que el mencionado sustrato (1) es una placa de multipocillos que tiene una pluralidad de aberturas (2) y la mencionada membrana (3) es un medio de gel que comprende un gel de poliácridamida (38) unido a una estructura de poliéster (3A).
- 20 16. El procedimiento del punto 15, que además comprende las etapas de cortar y eliminar el medio de gel (3) en exceso.
17. El procedimiento del punto 15, en el que la mencionada etapa de calentamiento incluye además:
- (a) poner el mencionado medio conductor (5) sobre la mencionada membrana (3) cubriendo el mencionado medio conductor (5) la mencionada membrana (3), y
- 25 (b) poner en contacto el mencionado conductor medio (5) con un troquel calentado durante 6 segundos o menos a presiones de 69,0 kPa a 310 kPa, por lo que la mencionada placa de multipocillos de polipropileno funde y fluye a la mencionada estructura de poliéster de la mencionada membrana de gel (3).
18. El procedimiento del punto 17, en el que la mencionada etapa de poner en contacto el mencionado troquel de latón con el mencionado medio conductor tiene una duración de 0,5 segundos a 1,0 segundo.
- 30 19. El procedimiento del punto 17, en el que la mencionada etapa de poner en contacto el mencionado troquel de latón con el mencionado medio conductor es a presiones de 10,3 kPa a 137,9 kPa.
20. El procedimiento del punto 17, en el que el mencionado troquel se calienta a una temperatura entre 198,9°C y 204,4°C.

#### Breve descripción de los dibujos

- La Fig. 1 es una representación esquemática de las etapas de procedimiento usadas en la presente invención.
- 35 La Fig. 2 es una representación esquemática de etapas de procedimiento adicionales que se pueden usar en la presente invención.
- La Fig. 3 es una representación esquemática de otra realización de etapas de procedimiento usadas en la presente invención.

#### Descripción detallada de la invención

- 40 La presente invención soslaya los inconvenientes de la técnica anterior proporcionando un procedimiento para unir un medio o membrana a un sustrato, que proporciona una unión impermeable segura entre ambos, evita la contaminación por cruce entre pocillos y elimina la introducción de otros contaminantes tales como colas y adhesivos que se usan para unir medios o membranas. El procedimiento de la presente invención incluye el entrelazamiento del medio o la membrana al sustrato mediante termounión.
- 45 Como se muestra en la Fi. 1, etapas 1-8A, y Fig. 3, etapas 1-6, los procedimientos de unión de la presente

invención incluyen el uso de la unión por calor para aplicar una membrana a un sustrato. Generalmente, los procedimientos de la presente invención incluyen tres etapas: una etapa de preparación, una etapa de calentamiento y una etapa de enfriamiento.

5 Con la primera realización de la invención, la etapa de preparación incluye proporcionar un sustrato 1, una membrana 3, un mandril 4, un medio conductor 5 y una fuente de calor 6, como se muestra en la etapa 1 de la Fig. 1. El sustrato 1 puede ser una placa, una bandeja u otra estructura similar, preferiblemente hecha de un solo material termoplástico, e incluye una pared lateral y paredes internas para delimitar al menos un receptáculo 2, que puede ser un pocillo o una abertura. Preferiblemente, el sustrato 1 es una placa, más preferiblemente una placa de multipocillos. El diseño preferido del sustrato 1 es una forma de cuadrilátero que tiene un cuerpo o placa rectangular con dos superficies opuestas, sustancialmente planas, que delimitan una superficie superior (1A) y una superficie del fondo (1B). Sin embargo, a los fines de la presente invención, el sustrato 1 se puede hacer con cualquier configuración practicable.

10 Generalmente, siendo el sustrato 1 una placa de multipocillos, se forman en ella una pluralidad de receptáculos (2) idénticos en forma de pocillos, cada uno de los cuales se extiende desde la respectiva abertura en la superficie superior (1A) del sustrato 1 a otra abertura en la superficie del fondo 1B del sustrato 1. La profundidad de cada uno de los receptáculos 2 está determinada por el espesor del sustrato 1 y, junto con el diámetro del receptáculo 2, determina el volumen de líquido que puede contener el receptáculo 2. Los receptáculos 2 pueden ser cilíndricos cónicos o tener otras configuraciones dependiendo de los deseos del diseñador o usuario. La sección transversal de los receptáculos 2 puede ser uniforme o variar en cuanto a tamaño y forma, esto es, cuadrada, rectangular, oval, etc. Por ejemplo, el sustrato 1 puede incluir aberturas de los receptáculos 2 en la superficie del fondo 1B que están rodeadas por unos surcos o canales, y la superficie superior 1A puede tener aberturas de los receptáculos 2 de diversas formas geométricas, tales como cuadradas, círculos, polígonos, etc. Preferiblemente, las aberturas de los receptáculos 2 de la superficie superior 1A están hechas para intensificar la unión de la membrana en torno a ellas (por ejemplo, estando rodeadas de superficies con texturas o en cresta).

25 Las placas multipocillos que tienen 6, 12, 24, 48 y 96 pocillos por placa son comúnmente conocidas y están disponibles. La mayoría de las placas multipocillos estándar tienen dispuestos los pocillos en filas y columnas ortogonales de manera que se pueden identificar con claridad los pocillos individuales que se están usando. Obviamente, la disposición de los pocillos en la placa no es una limitación esencial de la presente invención puesto que la invención contempla cualquier ordenamiento de pocillos.

30 El sustrato 1 preferiblemente está formado de un material termoplástico algo rígido, insoluble en agua, impermeable a líquidos, químicamente no reactivo con los líquidos a emplear en los ensayos a realizar con el aparato. El término "algo rígido", tal como se usa aquí, significa que el material resistirá una deformación o alabeo que impediría el mantenimiento de una superficie sustancialmente plana, bajo una ligera carga mecánica o térmica, aunque el material también puede ser algo elástico. Entre los materiales adecuados figuran aquellos materiales que tienen las propiedades antes discutidas y que están en estado fundido a temperaturas determinadas y vuelven a su estado original un tiempo después de eliminar la fuente de calor. Entre los materiales adecuados figuran poli(cloruro de vinilo) con o sin copolímeros, polietileno, polipropileno, poliestireno, copolímeros de poliestireno (por ejemplo, ABS), olefinas cloradas (esto es, polímeros COC, copolímeros de COC), derivados y similares.

40 El sustrato 1 se une térmicamente a la membrana 3 que está colocada a través de al menos uno de los receptáculos 2. La membrana 3 puede servir para filtración, separación y/o retención del líquido dispuesto en el receptáculo 2 y/o actuar como medio de reacción para el líquido que está en el receptáculo 2. La membrana 3 puede ser una hoja simple que cubre la superficie superior 1A del sustrato 1 que se extiende a lo largo de uno o varios de los receptáculos 2, o se puede proporcionar una pluralidad de membranas 3 separadas que se extienden a lo largo de uno o varios receptáculos (2).

45 Generalmente, la membrana o el medio 3 incluye una estructura soporte 3A que soporta una composición de polímero 3B. La estructura soporte 3A puede ser una malla, una membrana o una estructura soporte porosa que tiene un área predeterminada porosa/abierta para proporcionar a la composición de polímero 3B el soporte deseado, dejando una cantidad adecuada de la superficie de la composición de polímero 3B dentro de la zona de contacto/interacción con el medio fluido que se ensaya. Los materiales de construcción y la porosidad de la estructura soporte 3A dependen del uso deseado. La estructura soporte 3A preferiblemente es sustancialmente hidrófoba aunque puede ser hidrófila dependiendo del uso y el material compuesto relevante a usar con ella. Por tanto, la estructura soporte 3A puede estar hecha de materiales polímeros, metales, materiales naturales, textiles y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, la estructura soporte 3A está hecha de materiales polímeros tales como poliéster, polietileno, polipropileno y combinaciones de los mismos. Entre las estructuras soporte adecuadas disponibles comercialmente están, no exclusivamente, materiales de malla hechos por Sefar, de Suiza, tales como Sefar 07-105/52.

Además, las estructuras soporte 3A se pueden formar usando varias técnicas tales como construcciones textiles y no textiles, por ejemplo, tejer (tamiz, tejido abierto, tejido cerrado), trenzado, tricotado, colada porosa y similares. Preferiblemente, la estructura soporte es una construcción tejida de tipo de tamiz que tiene una estructura con huecos o áreas abiertas. El porcentaje de porosidad del área abierta dentro de la estructura reticular de la estructura soporte 3A se ajusta para impartir rigidez y resistencia a la membrana, así como para proporcionar zonas abiertas o agujeros al material polímero a capturar y formar. La mayoría de usos requerirían un porcentaje de área abierta de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% de área abierta, preferiblemente de aproximadamente 52% de área abierta. Además, la estructura soporte 3A tiene un espesor de 0,051 mm a 0,254 mm, preferiblemente entre 0,064 mm y 0,089 mm.

La estructura soporte 3A soporta una composición polímera 3B dentro de las áreas abiertas. La composición 3B preferiblemente es un gel que incluye principalmente poli(acrilamida), copolímeros de poli(acrilamida) y combinaciones de ambos. Entre las composiciones polímeras adecuadas disponibles comercialmente figuran, no limitativamente, Effipure<sup>MC</sup> (también conocido como Hybrigel), de EXACT Sciences, Corp., de Marlborough, MA. Sin embargo, se pueden usar otros materiales en combinación con poli(acrilamida), o separadamente de poli(acrilamida), tales como acrilamidas modificadas químicamente, almidón, dextranos, polímeros basados en celulosa y derivados y/o combinaciones de ellos.

La membrana 3 se puede formar usando diversas técnicas dependiendo del tipo de estructura soporte y la composición polímera que se está usando. Una manera de formar la membrana 3 es la polimerización y secado de la composición polímera 3B sobre la estructura soporte 3A. Inicialmente, la composición polímera se forma por copolimerización de una solución acuosa de acrilamida y una solución acuosa de oligonucleótidos modificados con acridita con reticulador. La solución se introduce en la estructura soporte 3A que actúa como capa de captura para conducir la solución a las áreas abiertas/huecos de la estructura soporte 3A. La solución se seca, formando un gel reticulado dejando la composición polímera 3B sobre y dentro de las áreas abiertas de la estructura soporte 3A. El gel de poli(acrilamida) funcionalizada reticulada resultante es caracterizada como material con 5% de sólidos y reticulado en un 5%. Los expertos en la técnica reconocerán que la membrana 3 puede ser un material filtrante y/o proporcionar un medio reactivo.

La etapa 1 de la Fig. 1 muestra además que se han proporcionado el medio conductor 5 y la fuente de calor 6, que seguidamente se explican detalladamente. El medio conductor 5 es conductor de calor.

Haciendo referencia a la primera realización presentada en la Fig. 1, la etapa de preparación incluye además la etapa 2 de la Fig. 1, en la que se inserta el mandril 4 en el receptáculo 2 y que está colocado alineado con el medio conductor 5. El mandril 4 está configurado a las dimensiones del receptáculo individual 2 para impedir una deformación excesiva del sustrato 1 dentro del receptáculo 2 durante las operaciones de sellado. El mandril 4 se puede hacer de una variedad de materiales conocidos en la técnica que tienen una temperatura de fusión superior a la temperatura de fusión del sustrato 1. El mandril 4 se puede construir de un material térmicamente conductor tal como un metal, esto es, latón, o un material no conductor de calor tal como un polímero.

Como se muestra en la etapa 3, la membrana 3 se pone directamente sobre la superficie superior 1A del sustrato 1 encima del receptáculo 2. La etapa 4 muestra el medio conductor 5 puesto encima de la membrana 3. Típicamente, el medio conductor 5 es cualquier material conductor de calor de la fuente de calor 6 a la membrana 3 sin interactuar térmica, química o físicamente, deformar o reaccionar con la membrana 3. El medio 5 típicamente es metálico y su espesor es variable. Un medio 5 adecuado es una hoja de acero inoxidable que tiene un espesor entre 0,013 y 0,254 mm. El medio 5 está interfoliado entre la membrana 3 y la fuente de calor 6 para coadyuvar a la transferencia de calor y asegurar que la fuente de calor 6 no tenga contacto directo con la membrana 3.

En las etapas 5 y 6 de la Fig. 1 se muestra la etapa de calentamiento. La fuente de calor 6 se calienta a la temperatura deseada para fundir el sustrato 1 y/o la membrana 3, causando así la unión entre ambos. La temperatura deseada y varía dependiendo de los materiales del sustrato 1 y la membrana 3 y sus propiedades de fusión. La fuente de calor 6 puede ser de cualquier tipo conocido en la técnica. Por ejemplo, la fuente de calor 6 puede ser un troquel de cierre construida de diversos materiales tales como latón, cobre de berilio y/o cobre de berilio revestido con cromo. El troquel puede estar unido a una pletina, estando configurada la pletina para tener contacto con el medio conductor 5. La fuente de calor 6 puede tener diversas configuraciones, conocidas en la técnica para tener un buen entrelazamiento 7 mediante unión térmica entre la membrana 3 y el sustrato 1. Preferiblemente, la fuente de calor 6 está dimensionada para formar un anillo de material fundido en torno a cada receptáculo individual 2. Por ejemplo, la fuente de calor 6 puede incluir una pletina en forma de disco con unas dimensiones ligeramente mayores que el diámetro del receptáculo 2. El solapamiento de la fuente de calor 6 y el sustrato 1 definirá el área de unión térmica. Con esta disposición, la fuente de calor 6 proporciona calor a un área localizada en torno a cada receptáculo 2. Las áreas localizadas en torno a los receptáculos 2 funden y proporcionan entrelazamiento 7 por unión térmica entre la membrana 3 y el perímetro de cada receptáculo 2.

independientemente del siguiente receptáculo 2.

Como configuración alternativa, la fuente de calor 6 puede estar conformada para unir simultáneamente dos o más de los receptáculos 2. Con esta disposición también se pueden unir al sustrato 1 porciones de la membrana 3 entre los receptáculos 2.

5 La fuente de calor 6 preferiblemente está configurada para que aporte calor suficiente para fundir el sustrato 1. Se prefiere además que no se funda la membrana 3. Así, el material fundido del sustrato 1 se dirige a la membrana 3 (en particular a la estructura soporte 3A) para conseguir interacciones mecánicas. Estando formada la estructura soporte 3A de un material compatible con el sustrato 1, se puede conseguir adicionalmente una unión química entre ambos. Se prefiere que la fuente de calor 6 proporcione calor a una temperatura entre 176,67 y 210°C, más  
10 preferiblemente entre 198,83 y 204,44°C.

Como se muestra en la etapa 5 de la Fig. 1, la fuente de calor tiene contacto con el medio conductor 5 durante un intervalo de tiempo que también depende de los materiales usados en este procedimiento de unión. También se prefiere que la fuente de calor 6 aplique presión al medio conductor 5 cuando están acoplados. Se puede utilizar cualquier configuración conocida por los expertos en la técnica. A modo de ejemplo no limitativo, se puede  
15 conectar un cilindro de aire a la fuente de calor (por ejemplo, el troquel) para la aplicación de presión. Generalmente, el medio 5 está en contacto con la fuente de calor 6 durante menos de 6 segundos a presiones de 68,95 kPa a aproximadamente 310,26 kPa. La presión se ajusta dependiendo del tamaño del cilindro y el área de unión deseada de la membrana 3, incluido el material fundido que se desplaza.

El medio conductor 5 puede estar conformado con varias configuraciones. Por ejemplo, el medio conductor 5  
20 puede ser continuación del sustrato 1. Alternativamente, el medio conductor 5 puede ser una pluralidad de componentes, correspondiendo cada componente al área unida por calor deseada. Así, usando la fuente de calor 6 con forma de disco, también se pueden usar componentes en forma de disco del medio conductor 5.

Con un calentamiento suficiente, funden porciones del material del sustrato 1, en particular en la superficie superior 1A, y fluyen a la estructura soporte 3A de la membrana 3, desplazando por ello algo de la composición polímera 3B, como se muestra en la etapa 6 de la Fig. 1. Este intercambio de material entre el sustrato 1 y la composición polímera 3B a través de la estructura soporte 3A crea una interfaz fundida. Además, la abertura del receptáculo 2 se puede deformar en la superficie superior 1A. El mandril 4 impide una deformación excesiva y generalmente  
25 mantiene la forma del receptáculo 2.

Las etapas 7, 8 y 8A muestran la etapa de enfriamiento. La etapa de enfriamiento incluye hacer que se retraiga la fuente de calor 6 del medio conductor 5, como se muestra en la etapa 7. La etapa 8 muestra la retirada del medio conductor 5. Luego se quita el mandril 4 como se muestra en la etapa 8A. La interfaz fundida se enfría formando un entrelazamiento sólido por unión térmica entre la membrana 3 y el sustrato 1. El entrelazamiento 7 unido térmicamente es un entrelazamiento mecánico, o selladura, que puede impedir la contaminación por cruce de fluido que puede estar contenido en el receptáculo 2, o que pase de otra forma a un receptáculo adyacente 2.  
30 Consecuentemente se puede evitar el paso por cruce entre receptáculos 2.

Adicionalmente, la Fig. 2 muestra las etapas opcionales 9 y 9a que se pueden usar para eliminar cualquier exceso de la membrana exterior 3 al entrelazamiento 7 unido térmicamente en torno al receptáculo 2. Después de la etapa 8 de la Fig. 1, que es previa a la eliminación del mandril 4, se usa un dispositivo de corte tal como un láser para cortar y eliminar el material de membrana 3 en exceso no entrelazado a través del receptáculo 2. La eliminación de la membrana 3 en exceso entre los receptáculos 2 evita la contaminación por cruce entre los receptáculos 2. Se pueden usar diversos dispositivos de corte dependiendo de los materiales de construcción de la membrana y el sustrato así como de cuestiones contaminantes. La etapa 9A muestra la eliminación del mandril 4, siendo el producto final la membrana 3 unida al sustrato 1 a través del receptáculo 2 en el entrelazamiento mecánico 7. La eliminación de la membrana 3 en exceso proporciona la separación física entre las partes unidas térmicamente de la membrana 3 y además minimiza la probabilidad de intercambios entre los receptáculos 2.  
40  
45

Con la segunda realización de la invención, el procedimiento, como se presenta en la Fig. 3, etapas 1-3, es similar a las etapas 1-3 de la primera realización (Fig. 1). La etapa 1 de la Fig. 3 muestra un sustrato 10, similar al sustrato 1 descrito antes, que tiene una superficie superior 11, una superficie de fondo 12 y al menos un receptáculo 20 formado en él. La etapa 2 muestra el mandril 40 insertado en el receptáculo 20. La etapa 3 muestra una membrana 30 que tiene una composición polímera 30B combinada con una estructura soporte 30A colocada a través de la superficie superior 11 del sustrato 10 sobre el receptáculo 20. La etapa 4 muestra la membrana 30 y el sustrato 10 que se calientan. Con la segunda realización no se requiere un medio conductor. El calor se puede aplicar no conductivamente de una fuente remota, como por convención o radiación. Se puede aplicar presión análogamente de una fuente remota (por ejemplo, presión ambiente alta). Después del calentamiento, la etapa 5  
50 muestra que se deja enfriar el sustrato 10 para que resulte el entrelazamiento 70 unido térmicamente entre el  
55

sustrato 10 y la membrana 30 por encima del receptáculo 20. La etapa 6 muestra la eliminación del mandril 40. Además se puede incorporar la etapa 7, que muestra la eliminación, en torno al receptáculo 20, de la membrana 30 en exceso que no está unida térmicamente sin interrumpir el entrelazamiento 70 unido térmicamente. La etapa 7 se muestra con una flecha a trazos, ya que puede no ser necesaria dependiendo del uso final.

## 5 Ejemplo

### Preparación de la membrana

10 Se dispone una matriz soporte (malla de poliéster Sefar, Sefar 07-105/52) entre dos placas de vidrio. En particular se pone una hoja previamente limpiada de malla de poliéster Sefar en el centro de una placa de vidrio previamente limpiada. En la parte superior de la malla se pone una segunda capa de vidrio previamente limpiada de manera que el borde de arriba de la malla sobresalga de la placa de vidrio de arriba.

Se prepara luego una mezcla polímera (Effipure MUMU) por copolimerización de una solución acuosa de acrilamida y una solución acuosa de oligonucleótidos modificados con acridita con reticulador.

15 La mezcla polímera se introduce en la malla usando una pipeta para aportar la mezcla al borde superior de la malla. El líquido se desplaza lentamente a la malla hasta que se cubre la totalidad de la malla. Las hojas de vidrio se mantienen juntas y se deja que el material polimerice durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de la polimerización se separan las placas de vidrio de la membrana y se seca la membrana.

### Preparación del sustrato

20 Se pone una placa multipocillos de polipropileno que tiene pocillos de captura sobre una serie de mandriles, cada uno configurado a las dimensiones internas de los pocillos de captura. La membrana se pone directamente encima de la placa a través de los pocillos de captura. Encima de la membrana se pone una pieza de 0,127 mm de espesor de acero inoxidable.

### Selladura de la membrana al sustrato

25 Se calienta a la temperatura de 198,83°C (+12,22°C) un troquel de cierre de latón, conectada a un cilindro de aire de 5 cm. Estando la hoja de acero inoxidable encima de la placa de multipocillos, el troquel calienta la membrana a través de la hoja durante un intervalo de tiempo de 0,5 segundos (+0,5 segundos) a una presión de 110,32 kPa (+27,58 kPa).

30 Porciones de la placa multipocillos funden y fluyen a la estructura de membrana desplazando algo del gel de poli(acrilamida). Luego se retira el troquel, se quita la hoja y se enfría la interfaz fundida, quedando la membrana entrelazada mecánicamente a lo largo de los pocillos de captura. El exceso de la membrana no unida en torno a los pocillos se puede cortar y desechar.



## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para unir una membrana (3) a un sustrato (1), que comprende las etapas de:

(a) proporcionar un sustrato (1) que tiene distanciadas entre sí una superficie superior (1A) y una superficie de fondo (1B), y un receptáculo (2) entre ellas;

5 (b) insertar un mandril (4) en el mencionado receptáculo (2), mandril que está configurado a las dimensiones internas del receptáculo (2) para evitar una deformación excesiva del sustrato (1) dentro del receptáculo (2);

(c) poner una membrana (3) que comprende una composición polímera (3B) combinada con una estructura soporte (3A) a lo largo de la mencionada superficie superior (1A) del mencionado sustrato (1) sobre el mencionado receptáculo (2), siendo la mencionada estructura soporte (3A) una construcción tejida de tipo malla que tiene una estructura reticular con huecos o zonas abiertas en la misma para capturar el material polímero (3B);

10 (d) causar la unión entre el sustrato (1) y la membrana (3) por

aplicación de calor por conductividad al lado de la membrana (3) opuesto al sustrato (1) mediante un medio conductor (5),

etapa de calentamiento por conductividad que además comprende:

15 -poner el mencionado medio conductor (5) sobre la mencionada membrana (3) cubriendo el mencionado medio conductor (5) la mencionada membrana (3), y

-poner en contacto el mencionado medio conductor (5) con una fuente de calor (6) durante el tiempo requerido para fundir el mencionado sustrato (1) al estado fundido formando un sustrato fundido (1), sustrato fundido que fluye a la mencionada estructura soporte (3A) de la mencionada membrana (3) y desplaza una porción de la mencionada composición polímera (3B) de la mencionada estructura soporte (3A); y

20 (e) dejar que se enfríe el mencionado sustrato (1) para que resulte un entrelazamiento (7) unido por calor entre el mencionado sustrato (1) y la mencionada membrana.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el mencionado medio conductor es una hoja de acero inoxidable que tiene un espesor entre 0,0127 y 0,254 mm.

25 3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la mencionada fuente de calor (6) está en contacto con el medio (5) mencionado durante un intervalo de tiempo de menos de 6 segundos a una presión en el intervalo de 69,0 kPa a 310 kPa.

4. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la mencionada fuente de calor (6) es un troquel.

30 5. El procedimiento de la reivindicación 1, que además comprende las etapas de cortar y eliminar la membrana en exceso (3) no entrelazada por termounión con el mencionado sustrato (1).

6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el mencionado calentamiento es a una temperatura de 176,7°C a 210,0°C.

35 7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la estructura soporte (3A) es una construcción porosa seleccionada entre el grupo constituido por trenzados, tejidos, membranas, tricotados y combinaciones de los mismos.

8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la mencionada estructura soporte (3A) se selecciona entre el grupo constituido por malla, tamiz, tejido abierto, tejido cerrado y combinaciones de los mismos.

9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la mencionada estructura soporte (3A) es un material polímero.

40 10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que la mencionada estructura soporte (3A) es poliéster.

11. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la mencionada composición polímera se selecciona entre el grupo constituido por poli(acrilamida), acrilamidas modificadas químicamente, almidón, dextranos, polímeros basados en celulosa y combinaciones de los mismos.

45 12. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa de proporcionar la mencionada membrana comprende polimerizar la mencionada composición polímera a la mencionada estructura soporte (3A).

13. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el mencionado sustrato (1) se selecciona entre el grupo constituido por poliéster, polietileno, polipropileno y combinaciones de los mismos.
14. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el mencionado sustrato (1) es una placa de multipocillos.
- 5 15. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el mencionado sustrato (1) es una placa de multipocillos que tiene una pluralidad de aberturas (2) a través y la mencionada membrana (3) es un medio de gel que comprende un gel de poliácridamida (3B) unido a una estructura de poliéster (3A).
16. El procedimiento de la reivindicación 15, que además comprende las etapas de cortar y eliminar el medio de gel (3) en exceso.
17. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que la mencionada etapa de calentamiento incluye además:
- 10 (a) poner el mencionado medio conductor (5) sobre la mencionada membrana (3) cubriendo el mencionado medio conductor (5) la mencionada membrana (3), y
- (b) poner en contacto el mencionado conductor medio (5) con un troquel calentado durante 6 segundos o menos a presiones de 69,0 kPa a 310 kPa, por lo que la mencionada placa de multipocillos de polipropileno funde y fluye a la mencionada estructura de poliéster de la mencionada membrana de gel (3).
- 15 18. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que la mencionada etapa de poner en contacto el mencionado troquel de latón con el mencionado medio conductor tiene una duración de 0,5 segundos a 1,0 segundo.
19. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que la mencionada etapa de poner en contacto el mencionado troquel de latón con el mencionado medio conductor es a presiones de 10,3 kPa a 137,9 kPa.
- 20 20. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que el mencionado troquel se calienta a una temperatura entre 198,9°C y 204,4°C.

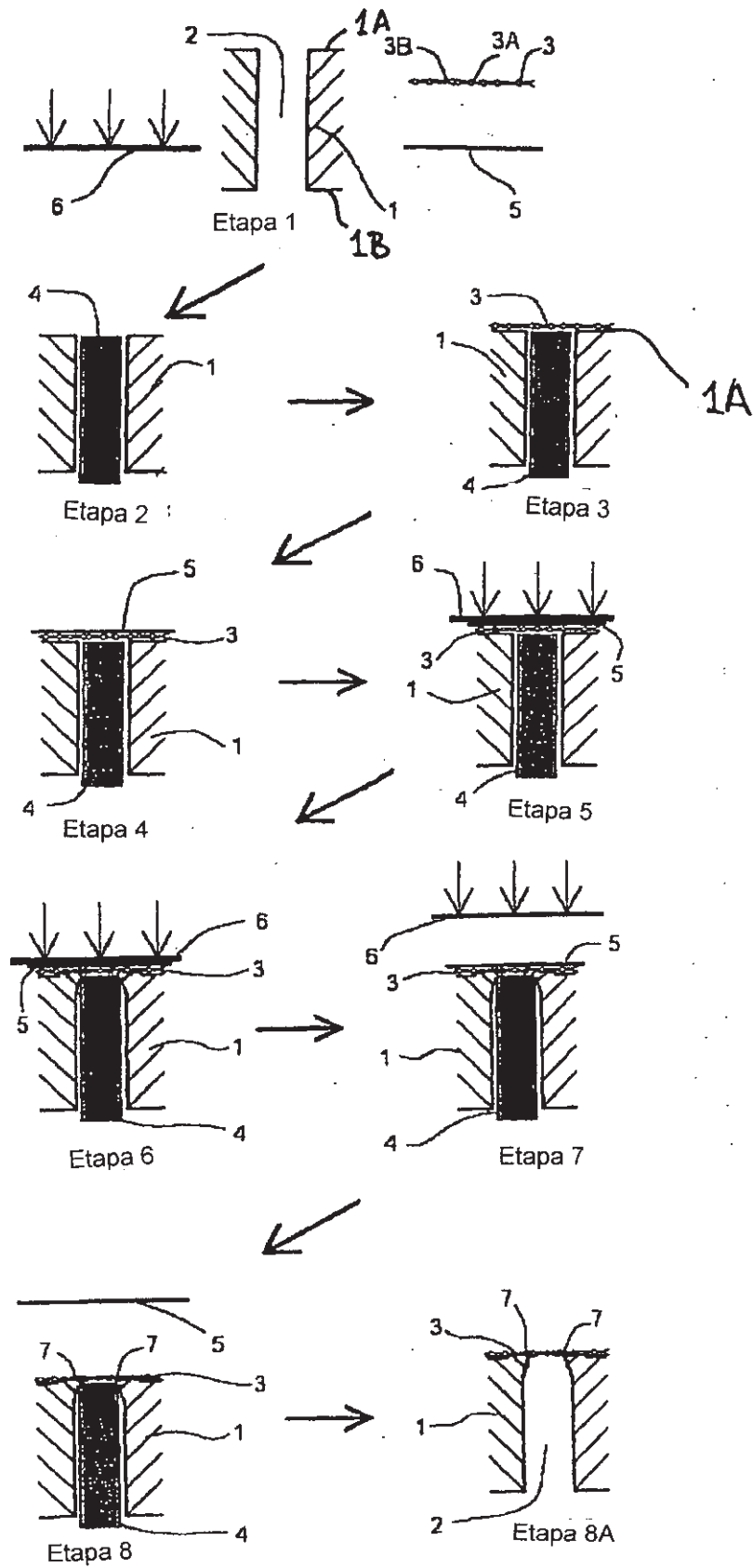
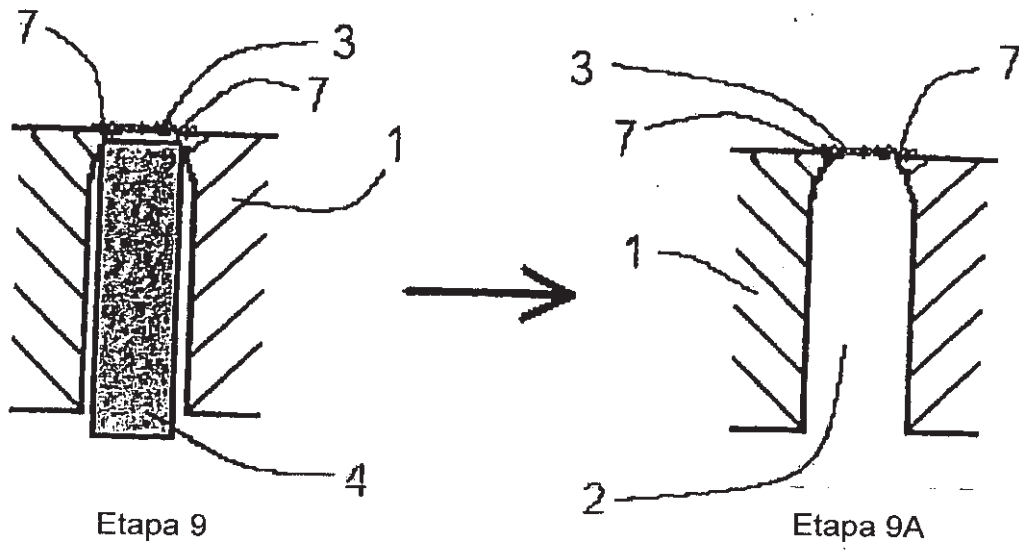


FIG. 1



**FIG. 2**

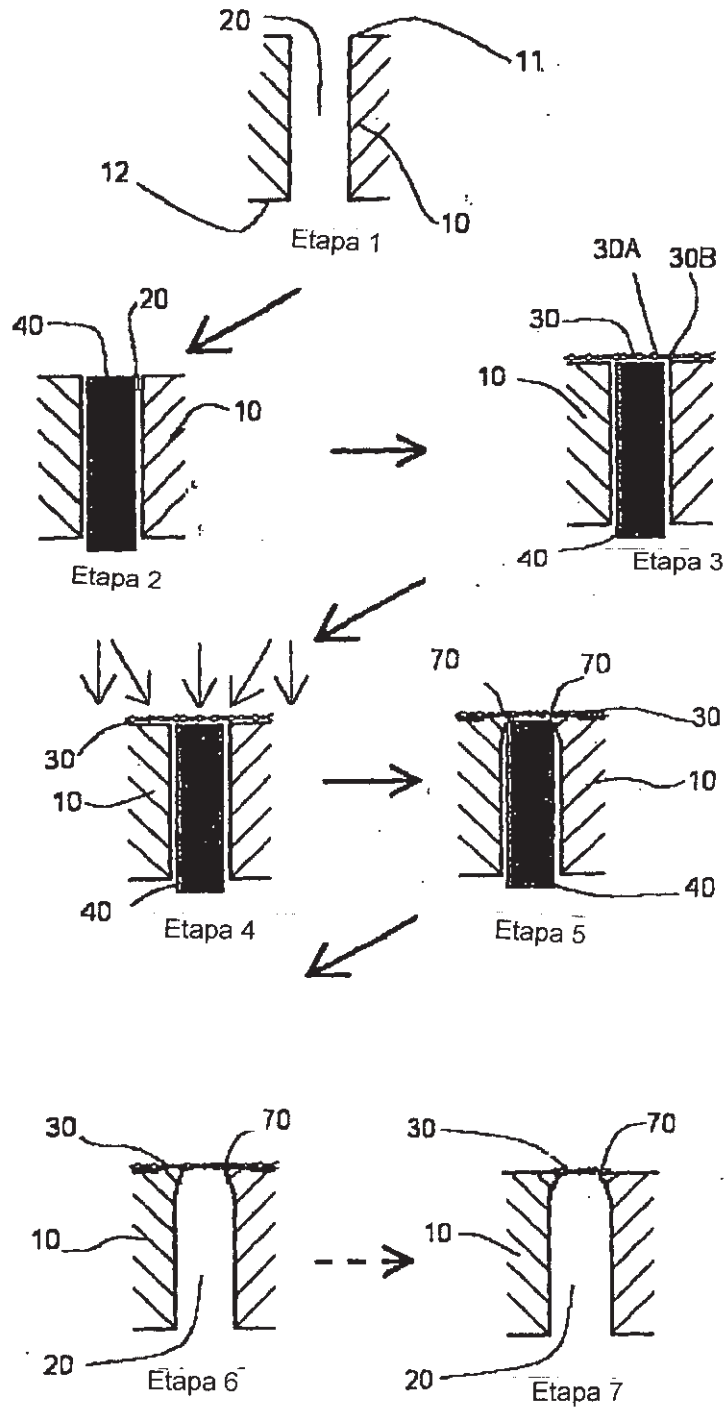


FIG. 3