

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 252**

21 Número de solicitud: 201531539

51 Int. Cl.:

B32B 37/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

27.10.2015

43 Fecha de publicación de la solicitud:

30.05.2017

Fecha de la concesión:

05.03.2018

45 Fecha de publicación de la concesión:

12.03.2018

56 Se remite a la solicitud internacional:

PCT/ES2016/070726

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA (50.0%)
C/ Pedro Cerbuna, 12. Edificio Interfacultades
50009 ZARAGOZA (Zaragoza) ES;
INSTITUTO TECNOLÓGICO DE ARAGÓN (45.0%) y
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN
RED (5.0%)**

72 Inventor/es:

**FERNÁNDEZ LEDESMA, Luis José;
MONGE PRIETO, Rosa María;
CALAVIA CALVO, José Luis;
SANTOLARIA MAZO, Jorge ;
ORÚS PONTAQUE, Javier ;
PERIBAÑEZ SUBIRÓN, Carlos;
RODRÍGUEZ FORTÚN, José Manuel y
OCHOA GARRIDO, Ignacio**

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

54 Título: **CHIP MICROFLUÍDICO, DISPOSITIVO MICROFLUÍDICO, PROCEDIMIENTOS Y USOS ASOCIADOS**

57 Resumen:

Chip microfluídico, dispositivo microfluídico, procedimientos y usos asociados.

La presente invención se refiere a un chip equipado con una pluralidad de válvulas microfluídicas compactas de múltiples entradas y salidas, actuables mediante un sistema de membrana flexible. El chip comprende, preferentemente, una capa sellante deformable realizada, en al menos un material flexible, elástico y aislante; una estructura formada por una sucesión de una o varias capas microestructuradas, donde dicha estructura comprende una o varias microcámaras, uno o varios canales microfluídicos y, una o varias entradas y salidas fluidicas; y donde dicha estructura se encuentra dispuesta sobre un sustrato base. La invención se refiere, asimismo, a un dispositivo microfluídico que comprende el citado chip, a un procedimiento de fabricación del chip, y a los usos asociados al chip y al dispositivo microfluídico.

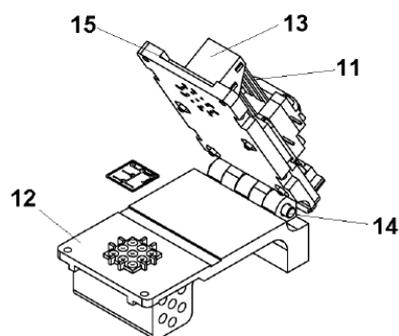


FIG. 8a

ES 2 614 252 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP 11/1986.

DESCRIPCIÓN

CHIP MICROFLUÍDICO, DISPOSITIVO MICROFLUÍDICO, PROCEDIMIENTOS Y USOS ASOCIADOS

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se enmarca dentro del campo técnico correspondiente a los dispositivos microfluídicos para el cultivo de muestras celulares, conocidos dichos dispositivos como de tipo “laboratorio en chip”. Más concretamente, la invención se refiere a un chip equipado con una pluralidad de válvulas microfluídicas compactas de múltiples entradas y salidas, actuables mediante un sistema de membrana flexible. La invención se refiere, asimismo, a un dispositivo microfluídico que comprende el citado chip, a un procedimiento de fabricación del mismo, y a sus usos asociados.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En la actualidad es conocida la existencia de una multiplicidad de sistemas de tipo “laboratorio en chip” para el cultivo de muestras celulares. Entre las diversas aplicaciones de estos sistemas se encuentra la implementación de válvulas o bombas microfluídicas de membrana, basadas en chips sobre los que se deposita una capa elastomérica recubriendo uno o más alojamientos o cámaras, cuyo volumen se desea modificar mediante la aplicación de actuadores sobre dicha capa elastomérica. Un ejemplo de los sistemas citados es la patente estadounidense US 8062612 B2 o la solicitud de patente estadounidense US 2008/0142157 A1.

25

Si bien dichos sistemas permiten la construcción de sistemas de válvulas en chips microfluídicos, todos ellos poseen una severa limitación en cuanto al tamaño mínimo que pueden alcanzar, ya que sus métodos de fabricación no resultan efectivos para la obtención de chips con alojamientos de cultivo con dimensiones inferiores a 1 mm, que permitan además realizar una gran cantidad de dichos alojamientos en los chips (favoreciendo, así, la producción en masa de los mismos).

30

Por otra parte, respecto a las técnicas de implementación de sistemas de actuadores para los chips microfluídicos conocidos, éstas también poseen una limitación en cuanto al tamaño mínimo de dichos actuadores, lo que en la práctica hace que, como consecuencia de la separación mínima que es necesario mantener entre actuadores consecutivos, se

35

5 produzcan dispositivos con un volumen excesivo de conducciones y cámaras, que hace que el elemento fungible del chip deba ser más grande, lo que supone un mayor coste económico de dicho fungible, provocando además que se deban utilizar mayores cantidades de fluido, y que exista mayor probabilidad de aparición de burbujas de aire, incompatibles con el ensayo de células vivas.

10 Adicionalmente, los sistemas conocidos presentan baja o nula flexibilidad en la configuración de la distribución interna de conducciones y microcámaras dentro del chip, por la necesidad de utilizar moldes para la fabricación de la parte fungible, siendo muy costoso modificar el diseño de las conexiones internas entre microcámaras, entradas y salidas dentro del chip, así como su número.

15 La presente invención propone una solución a los problemas técnicos antes citados, a través de un novedoso chip microfluídico cuyos elementos técnicos y cuyo proceso de fabricación permiten superar las limitaciones de los sistemas del estado de la técnica.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LA INVENCION

20 Un objeto de la presente invención es, pues, la obtención de chips microfluídicos que posean una alta capacidad de miniaturización, y que además permitan la realización efectiva de válvulas y bombas microfluídicas.

Dicho objeto de la invención se consigue, preferentemente, mediante un procedimiento de fabricación del chip microfluídico del tipo que comprende:

- 25
- una capa sellante deformable, realizada dicha capa en material flexible, elástico y aislante;
 - una estructura formada por una sucesión de una o varias capas microestructuradas, que comprenden: una o varias microcámaras; uno o varios canales microfluídicos para la circulación de fluido hacia o desde las microcámaras; y una o varias entradas y salidas fluídicas; y
 - un sustrato base.
- 30

Ventajosamente, el método de la invención comprende los siguientes pasos:

- aplicación de un tratamiento de limpieza con plasma a la capa o capas microestructuradas y a la capa sellante deformable;
- 35 - aplicación de material que comprende un compuesto que incluye radicales libres de tipo amina (-NH₂) y de tipo hidroxilo (-OH) a la capa o capas microestructuradas y a

la capa sellante deformable. Dicho compuesto es, por ejemplo, APTES (3-Aminopropil trietoxisilano);

- disposición de la capa sellante deformable sobre la estructura de capa o capas microestructuradas;
- 5 - aplicación de presión y temperatura sobre la estructura de capa o capas microestructuradas y la capa sellante deformable con objeto de sellar dichas capas.

Preferentemente, la temperatura se aplica en un rango entre 70 y 100° C, y la presión se aplica en un rango entre 0,1 y 5 bar, durante un tiempo de sellado entre 5 y 45 minutos.

10 Asimismo, el plasma de limpieza es, preferentemente, plasma de oxígeno y/o nitrógeno.

El sustrato base del chip de la invención está realizado, preferentemente, sobre un componente sólido fabricado mediante mecanizado, deposición o estratificado. Más preferentemente, dicho material comprende SU-8. Por su parte, el material flexible, elástico y aislante de la capa de recubrimiento comprende un material elastomérico, tal como la
15 silicona o el polidimetilsiloxano (PDMS).

Mediante el procedimiento de la invención es posible alcanzar una alta miniaturización en los chips fabricados, cuyas cámaras y conductos pueden poseer dimensiones inferiores a
20 las decenas de micrómetros.

Otro objeto de la invención se refiere, asimismo, a un chip microfluídico del tipo que comprende:

- una capa sellante deformable, realizada dicha capa en material flexible, elástico y
25 aislante;
- una estructura formada por una sucesión de una o varias capas microestructuradas, que comprenden: una o varias microcámaras; uno o varios canales microfluídicos para la circulación de fluido hacia o desde las microcámaras; y una o varias entradas y salidas fluídicas; y
- 30 - un sustrato base;

donde dicho chip está realizado mediante un procedimiento de fabricación según cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

35 Un tercer objeto de la invención se refiere a un dispositivo microfluídico que comprende el chip microfluidico antes descrito y que comprende, adicionalmente:

- una pluralidad de pines de cierre dispuestos para su aplicación a la capa de sellante deformable del chip, proporcionando el cierre de las microcámaras, a modo de válvulas, mediante la deformación de la capa de recubrimiento ante la presión ejercida por dichos pines; y

- 5 - una pluralidad de actuadores, configurados para aplicar los pines de cierre a la capa sellante deformable.

Preferentemente, los actuadores son piezoeléctricos de tipo “cantilever” (es decir, dispuestos en voladizo para su aplicación sobre los pines). Más preferentemente, el
10 dispositivo de la invención comprende elementos de unión entre los actuadores piezoeléctricos y los pines de cierre, configurados para dotar a dichos pines de cierre de capacidad de actuación en ambas direcciones, tanto para empujar el pin como para tirar de él para abrir la válvula.

- 15 Preferentemente, el dispositivo de la invención comprende una pluralidad de conductos que están conectados de manera estanca a la pluralidad de entradas y salidas del chip. Más preferentemente, dichas conexiones están realizadas a través de juntas tóricas.

Adicionalmente, en una realización preferente de la invención, el dispositivo microfluídico
20 comprende una estructura de soporte con, al menos:

- una primera subestructura de alojamiento del chip;
- una segunda subestructura de alojamiento de los pines de cierre y de los actuadores;
- una unión entre las subestructuras primera y segunda, preferentemente mediante
25 pines de guiado, bisagra o similar;
- un cierre entre las subestructuras primera y segunda, preferentemente un cierre de tipo pinza, unión elástica, clip de agarre, abrazadera, tornillo o similar, que comprende:
 - una posición cerrada configurada para mantener en contacto las subestructuras primera y segunda, donde los pines de cierre se disponen de forma enfrentada
30 contra la capa sellante deformable del chip; y
 - una posición abierta configurada para mantener separadas las subestructuras primera y segunda, permitiendo el acceso al chip microfluidico.

Preferentemente, el dispositivo comprende una batería recargable y/o un cargador de red
35 eléctrica para la alimentación de los actuadores piezoeléctricos. Asimismo, el dispositivo puede también disponer de un medio de control inalámbrico o de una electrónica integrada programable de los actuadores piezoeléctricos.

En una realización preferente de la invención, las subestructuras de alojamiento están fabricadas con aluminio mecanizado en aquellas regiones que no están en contacto con elementos eléctricos. Alternativamente, dichas estructuras pueden estar fabricadas con materiales plásticos, por ejemplo con termoplástico inyectado.

En otra realización preferente de la invención, la primera subestructura de alojamiento del chip, o una parte de la misma, comprende un encapsulado desechable. Se consigue con ello dotar al dispositivo de la invención de una gran comodidad de uso, pudiendo los chips utilizados ser sustituidos en caso de oclusión de sus canales, o cuando se desea realizar un nuevo experimento, sin necesidad de acceder al propio chip. De este modo, basta con retirar el encapsulado por uno nuevo, que se fija al resto de la primera subestructura de alojamiento del chip o la segunda subestructura de alojamiento de los pines y de los actuadores por medio del cierre (pinza, unión elástica, tornillo, clip de agarre, abrazadera o similar).

En otras realizaciones alternativas de la invención, el dispositivo microfluídico descrito también podría ser aplicado a otros sistemas de chips microfluídicos.

Un cuarto objeto de la invención se refiere al uso de un chip o de un dispositivo microfluídico según cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, para la implementación de sistemas de válvulas microfluídicas o para la implementación de sistemas de bombas microfluídicas.

Además de su alta miniaturización, algunas ventajas adicionales que aporta la invención propuesta son, principalmente:

- Localización y registro efectivo, sencillo y accesible del chip fungible. El resto de componentes del dispositivo pueden ser reutilizables o desechables, admitiendo procesos de limpieza y desinfección.

- Apertura y cierre independiente y sin fugas de las distintas conexiones establecidas entre entradas y salidas, con un número de entradas y salidas flexibles y configurables según necesidad. El diseño completo del chip y del dispositivo de la invención es escalable, de forma que, con sencillas variaciones, es capaz de albergar un mayor o menor número de válvulas, según las necesidades específicas.

- Montaje modular y ajustable mediante componentes sencillos, económicos y accesibles, que permiten su reemplazo en caso de avería, gracias a la independencia de sistemas y funciones, de forma que puedan montarse o sustituirse conjuntos funcionales completos de forma sencilla.
- 5
- Bajo consumo energético, que permite un uso portátil del dispositivo.
- Simplificación de las conexiones eléctricas, gracias a la unión interna de polos comunes de los actuadores mediante contactos insertados en el módulo de montaje, de forma que se minimiza el número de cables necesarios para alimentación y control.
- 10
- Protección contra fugas de fluido, sirviéndose de la posición y orientación de los pines de cierre, para evitar el contacto accidental del fluido con partes sensibles y eléctricas del dispositivo.
- 15

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las Figuras 1a y 1b muestran esquemas típicos de realización de válvulas de membrana empleadas en microfluídica.

20

Las Figuras 2a y 2b muestran, respectivamente, una vista de perfil y una vista superior del chip microfluídico de la invención, según una realización preferente del mismo basado en nueve alojamientos y válvulas de membrana, incluyéndose un ejemplo de las dimensiones típicas del chip, y donde "E/S" denota los canales de entrada/salida de fluido.

25

Las Figuras 3a y 3b muestran, respectivamente, un esquema de apertura y de cierre de las válvulas del chip de la invención en una de sus realizaciones preferentes, donde dicho cierre se realiza mediante la presión ejercida sobre la capa sellante deformable.

30

Las Figuras 4a y 4b muestran vistas en perspectiva de una realización del dispositivo microfluídico de la invención, donde se representan sus conductos microfluídicos (Fig. 4a) y sus conexiones mediante juntas tóricas (Fig. 4b).

La Figura 5 muestra una vista esquemática superior del chip de la invención, en una de sus realizaciones preferentes, donde se muestra el espacio disponible para cada actuador, su

35

correspondiente pin de cierre y su guiado y, sus dimensiones asociadas, según una realización preferente de la invención.

5 La Figura 6 muestra una vista de perfil de la disposición de pines de cierre sobre el chip de la invención, en una realización preferente de la misma.

Las Figuras 7a-7c muestran distintas vistas en perspectiva de la disposición de los pines de cierre y de los actuadores de tipo "cantilever", en un dispositivo microfluídico según una realización preferente de la invención.

10

Las Figuras 8a-8c muestran tres vistas de una realización preferente del dispositivo de la invención, donde se aprecian sus subestructuras de alojamiento del chip microfluídico y de los pines de cierre y de los actuadores y una unión de dichas subestructuras de tipo bisagra.

15 Las Figuras 9a-9b muestran dos ejemplos de medios de cierre de las subestructuras primera y segunda del dispositivo microfluídico, según una realización preferente de la invención, basados en un mecanismo de tornillo (Figura 9a) o un cierre mediante un elemento elástico de pinza (Figura 9b).

20 Las Figuras 10a-10b muestran dos vistas de elementos de unión entre los actuadores y las cabezas de los pines de cierre de la invención, representándose respectivamente dichos elementos de forma aislada (Fig. 10a), e integrados en conexión (Fig. 10b).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25

Tal y como se ha descrito en párrafos precedentes, un objeto de la presente invención se refiere a un chip microfluídico especialmente orientado al estudio y al cultivo de muestras celulares, para lo cual comprende medios de alojamiento de dichas muestras, así como una pluralidad de canales microfluídicos para la circulación de fluidos (por ejemplo, para la alimentación de las muestras alojadas). En este sentido, el chip microfluídico de la invención comprende una estructura principal formada por una sucesión de una o varias capas microestructuradas (3) dispuestas sobre un sustrato base (7). La estructura de capa o capas microestructuradas (3) conforma una red de microcámaras (2) y canales microfluídicos (4), así como entradas (5) y salidas (6) fluídicas, por los que se pueden introducir tanto las células vivas a estudiar como los fluidos que circularán por el circuito microfluídico. El sustrato base (7) puede fabricarse mediante mecanizado, deposición o estratificado.

30

35

La pluralidad de capas microestructuradas que integra la estructura del chip se puede fabricar en diversos materiales, si bien, preferentemente, se fabricará mediante deposición de material SU-8.

- 5 Mediante un proceso adicional, la estructura del chip puede ser recubierta por una capa sellante deformable (1) de material flexible, elástico y aislante, tal como los materiales elastoméricos, siliconas o PDMS, siendo por ejemplo silicona transparente de bajo espesor (decenas de micrómetros), con el objetivo de obtener microcámaras (2) sobre zonas ahuecadas en la superficie del chip, y que éstas puedan ser observadas a través de un
10 microscopio.

Para fijar la capa sellante deformable a la estructura de capas microestructuradas (3) que comprenden SU-8, se realizan preferentemente los siguientes pasos, como parte del procedimiento de fabricación de dicho chip:

- 15 - Se somete, inicialmente, cada uno de los elementos a un tratamiento de limpieza con plasma de oxígeno y/o nitrógeno.
- Posteriormente, se somete cada uno de los elementos a fijación de material APTES (3-Aminopropil trietoxisilano). Por ejemplo, dicha fijación se puede realizar mediante baño en una disolución de 15% de APTES durante 1-30 minutos.
- 20 - Por último, se realiza el sellado de ambos elementos, estructura de capas microestructuradas (3) y capa sellante deformable (1), mediante regulación de temperatura (preferentemente, en un rango entre 70° C y 100° C) y/o de presión (preferentemente, en un rango entre 0,1 y 5 bar), con un tiempo de sellado de entre 5 y 45 minutos.

25 Respecto al diseño funcional del chip, la disposición de alojamientos y canales (4) de la estructura de capas microestructuradas (3) y de la capa sellante deformable (1) es tal que, cuando dicha capa es presionada desde el exterior, limita el espacio de los alojamientos, y bloquea uno o más canales microfluídicos, a modo de válvula de paso de fluido. Las Figuras
30 1a y 1b muestran esquemas típicos de funcionamiento de este tipo de válvulas, conocidas como válvulas de tipo membrana. En ellas, se actúa sobre un disco de material elástico, por ejemplo de silicona o PDMS, deformándolo para impedir el paso de fluido a través de una cámara o conducto fabricado directamente en la estructura principal del chip.

35 Preferentemente, el chip de la invención comprende una pluralidad de alojamientos con sus correspondientes válvulas, actuables por medio de la deformación de la capa sellante deformable (1) (por ejemplo, la capa de silicona). Las Figuras 2a y 2b muestran una vista de

perfil y superior de una realización preferente de la invención basada en nueve alojamientos y válvulas. Como se aprecia en dicha realización, la geometría del chip supone el punto de partida del diseño, ya que condiciona la distribución y localización del resto de elementos. Las Figuras 2a y 2b muestran, así, un diseño inicial de chip para su utilización como
5 elemento pasivo de apertura y cierre del paso de fluido para las nueve microcámaras de cultivo correspondientes, y en ellas se incluye un ejemplo de sus dimensiones típicas. Como se aprecia, gracias al diseño de chip de la invención y a su novedoso procedimiento de fabricación, es posible obtener dimensiones muy pequeñas para los volúmenes de cultivo, con superficies globales de chip, en el ejemplo descrito, de escalas de alrededor de 1 cm²,
10 donde los diámetros de las cámaras son definidos entre 1 y 2 mm. No obstante, mediante el procedimiento de la invención es posible obtener microcámaras de dimensiones sensiblemente menores, del orden de decenas de micrómetros. Estas dimensiones no son alcanzables mediante otras técnicas conocidas de fabricación de válvulas de membrana para microfluídica, lo que hace que la presente invención, tal y como se ha mencionado
15 previamente, resulte ventajosa para la obtención dispositivos de cultivo en masa, por su gran capacidad de miniaturización.

Tal y como se muestra esquemáticamente en las Figura 3a y 3b, el mecanismo de válvula al que se refiere la presente invención se basa en la deformación mecánica de la capa sellante
20 deformable (1) (por ejemplo, de silicona o PDMS) que cubre las microcámaras (2) descritas anteriormente. Dichas microcámaras (2) están, a su vez, configuradas en una sucesión de una o varias capas microestructuradas (3), que comprende uno o varios canales microfluídicos (4) para la circulación de fluido hacia o desde las microcámaras (2), y una o varias entradas (5) y salidas (6) fluídicas. Preferentemente, la estructura de capas
25 microestructuradas (3) se encuentra depositada sobre un sustrato base (7).

Las entradas y salidas del chip se comunicarán con los conductos (8), por donde entrará o saldrá el fluido (ilustrados en la Figura 4a, conectados inferiormente al chip). La estanqueidad de esta comunicación se realiza, preferentemente, por medio de la utilización
30 de juntas tóricas (9) (ilustradas en las Figuras 4a y 4b). Las dimensiones mínimas de las juntas tóricas condicionan el tamaño total del chip (ver Figura 5, donde se muestra un ejemplo de disposición de nueve juntas tóricas (9), en vista superior).

Otro aspecto de la invención se refiere a un dispositivo microfluídico que comprende un chip
35 según cualquiera de las realizaciones aquí descritas, y un medio de actuación de sus válvulas, preferentemente de forma independiente para cada una de las mismas. Dicho medio de actuación comprende, preferentemente, un pin de cierre y un actuador por cada

válvula a operar. Dadas las dimensiones reducidas del chip de la invención en comparación con los chips de válvula del estado de la técnica, el espacio existente entre cada una de las válvulas condiciona el tipo de actuación que se puede realizar, ya que prácticamente imposibilita la disposición de actuadores directos (es decir, directamente ubicados sobre las microcámaras y la capa sellante deformable). Otro condicionante para la disposición de los actuadores es la fuerza necesaria para cerrar el dispositivo, que depende directamente de la presión del fluido sobre la membrana y de la superficie de ésta (típicamente, entre 5 y 40 mbar).

Así pues, para la implementación del dispositivo microfluídico de la invención, equipado con chips microfluídicos de múltiples entradas y salidas, y que se fundamenta en la capacidad de miniaturización de la tecnología de fabricación de chips para su uso como elemento pasivo y fungible, se utilizarán preferentemente actuadores (en combinación con puntas de actuación, conocidas como "pines de cierre") basados en materiales inteligentes, y más concretamente serán actuadores piezoeléctricos.

El diseño del dispositivo propuesto se sirve, pues, de un chip microfluídico según la presente invención, incluyendo una capa sellante deformable (por ejemplo, de silicona) a modo de membrana y microcámaras separadas y aisladas del exterior que pueden ser deformadas a través de puntas o "pines de cierre" (10) (por ejemplo, pines metálicos), permitiendo alternar entre las posiciones de abierto y cerrado (Figura 6, donde se muestra la disposición de pines de cierre (10) sobre el chip). Cada uno de estos pines (10) se desplaza de forma completamente independiente, por medio de actuadores piezoeléctricos (11), preferentemente de tipo cantilever en su disposición punta-actuador (ver, por ejemplo, Figuras 7a-7c, donde se muestra una realización preferente con dichos actuadores (11)). Así, se obtiene un dispositivo de tamaño muy reducido, que constará de tantas válvulas como módulos cámara-pin-actuador se deseen disponer. Asimismo, en una realización posible del dispositivo de la invención, se pueden incluir medios de control inalámbrico o de una electrónica integrada programable de los actuadores piezoeléctricos (11). De igual modo, es posible equipar al sistema con una batería recargable y/o un cargador de red eléctrica, para la alimentación de los actuadores piezoeléctricos.

Preferentemente, tal y como se muestra en las Figuras 8a-8c del presente documento, el dispositivo microfluídico de la invención comprende una estructura de soporte con, al menos:

- una primera subestructura (12) de alojamiento del chip microfluídico (que corresponde a la parte inferior del dispositivo, donde se dispone el chip horizontalmente).

- una segunda subestructura (13) de alojamiento de los pines de cierre (10) y de los actuadores piezoeléctricos (11) (que corresponde a la parte superior del dispositivo, donde se disponen tanto los pines (10) como los actuadores (11) correspondientes);

5 - una unión (14) de la primera subestructura (12) y de la segunda subestructura (13), preferentemente de tipo bisagra o de pines de guiado;

10 - un cierre (15) de la primera subestructura (12) y de la segunda subestructura (13), preferentemente de tipo pinza, unión elástica o tornillo, que comprende una posición cerrada configurada para mantener en contacto las subestructuras primera (12) y segunda (13), disponiendo el chip microfluídico junto a los pines de cierre (10) para su aplicación a la capa sellante deformable (1) (que actúa como membrana deformable de las válvulas); y una posición abierta configurada para mantener separadas las subestructuras primera (12) y segunda (13), permitiendo el acceso al chip microfluídico. En las Figuras 8a-8c, se muestra una unión (14) de tipo bisagra, donde las Figuras 8a-8b corresponden, respectivamente, a vistas en perspectiva y de perfil de un dispositivo en posición abierta, y la Figura 8c
15 corresponde a una vista de perfil del dispositivo en posición cerrada.

En distintas realizaciones posibles de la invención, las subestructuras de alojamiento pueden estar fabricadas con materiales plásticos, por ejemplo termoplástico inyectado, tal como poliamida (PA) o acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), o con aluminio inyectado o
20 mecanizado en aquellas regiones que no están en contacto con elementos eléctricos.

Para asegurar la estanqueidad durante el uso del dispositivo, los cierres (15) de las subestructuras primera (12) y segunda (13) pueden realizarse, por ejemplo, a través de un cierre de tornillo (Figura 9a) o un cierre mediante un elemento elástico, de pinza, clip de
25 agarre o abrazadera (Figura 9b). Estos cierres (15) permiten, además, reducir la influencia de las tolerancias de montaje y fabricación del resto de componentes sobre la función de desplazamiento de los pines (10) y actuadores (11). De este modo, se evita cualquier tipo de unión rígida entre ambos, garantizando que no se transmitan fuerzas no deseadas por desviaciones de posición en montaje de los actuadores (11). Asimismo, el movimiento
30 ligeramente angular de los actuadores (11) se transforma en un movimiento rectilíneo sin reacciones laterales, evitando bloqueos accidentales por fuerzas de fricción y permitiendo el aprovechamiento de la gravedad y otras fuerzas internas de la válvula para ayudar en el desplazamiento de los pines (10).

35 Dado que el dispositivo tiene apertura no forzada, si la presión necesaria en el dispositivo es demasiado baja, la apertura puede no producirse, por no ser el dispositivo capaz de vencer las resistencias remanentes al retirar los actuadores (11). Para evitarlo, se contempla una

alternativa de diseño o complemento que consiste en unos elementos de unión (16) entre los actuadores (11) y las cabezas de los pines (10) (Figuras 10a y 10b) de forma que, sin transmitir esfuerzos laterales, los actuadores puedan tirar de los pines al desplazarse en sentido ascendente, dotando así al dispositivo de capacidad de actuación en el sentido de la
5 apertura y/o en el de cierre.

Finalmente, además del uso de la invención para el cultivo celular en circuitos microfluídicos, se contemplan también el uso alternativo del chip y del dispositivo microfluídico descritos como bomba microfluídica, mediante el diseño de un chip específico y la programación de
10 los actuadores en el control del dispositivo, que le permita funcionar de forma similar a una bomba peristáltica. Otro uso posible de la invención comprende la combinación de aplicaciones como bomba y grupo de válvulas, utilizando distintas cámaras del mismo chip para distintas funciones como válvula o bomba peristáltica.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de fabricación de un chip microfluídico del tipo que comprende:

- 5 - una capa sellante deformable (1), donde dicha capa comprende un material flexible, elástico y aislante;
- una estructura formada por una disposición de una o varias capas microestructuradas (3), donde dicha estructura comprende:
 - 10 - una o varias microcámaras (2);
 - uno o varios canales microfluídicos (4) para la circulación de fluido hacia o desde las microcámaras (2), y;
 - una o varias entradas (5) y salidas (6) fluídicas;
- y un sustrato base (7) sobre el que se dispone la estructura de capa o capas microestructuradas (3);

caracterizado dicho procedimiento por que comprende los siguientes pasos:

- 15 - aplicación de un tratamiento de limpieza con plasma a la capa o capas microestructuradas (3) y a la capa sellante deformable (1);
- aplicación de material que incluye un compuesto que comprende radicales libres de tipo amina (-NH₂) y de tipo hidroxilo (-OH) a la estructura de capas microestructuradas (3) y a la capa sellante deformable (1);
- 20 - disposición de la capa sellante deformable (1) sobre la estructura de capas microestructuradas (3);
- aplicación de presión y temperatura sobre la estructura de capas microestructuradas (3) y sobre la capa sellante deformable (1), con objeto de sellar dichas capas (1,3).

25 2.- Procedimiento según la reivindicación anterior, donde la temperatura de sellado se regula en un rango entre 70 y 100 °C y la presión de sellado se aplica en un rango entre 0,1 y 5 bar, durante un tiempo de sellado entre 5 y 45 minutos.

30 3.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el material aplicado a la estructura de capas microestructuradas (3) y a la capa sellante deformable (1) comprende APTES.

4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el plasma de limpieza es plasma de oxígeno y/o nitrógeno.

35

5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el sustrato base (7) está fabricado mediante mecanizado, deposición o estratificado.

5 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde una o más de las capas microestructuradas (3) comprende SU-8.

7.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el sustrato base (7) comprende SU-8.

10 8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la capa sellante deformable (1) comprende material elastomérico, silicona o PDMS.

9.- Chip microfluídico, del tipo que comprende:

- 15
- una capa sellante deformable (1), comprendiendo dicha capa un material flexible, elástico y aislante;
 - una estructura formada por una o varias capas microestructuradas (3), que comprende: una o varias microcámaras (2), uno o varios canales microfluídicos (4) para la circulación de fluido hacia o desde las microcámaras, y una o varias entradas (5) y salidas (6) fluídicas;

20

 - y un sustrato base (7) sobre el que se encuentra dispuesta la estructura de capas micro estructuradas (3);

caracterizado dicho chip por que está fabricado mediante un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

25 10.- Dispositivo microfluídico que comprende un chip según la reivindicación anterior, y que comprende adicionalmente:

- uno o varios pines de cierre (10) dispuestos para su aplicación a la capa sellante deformable (1) del chip;
- uno o varios actuadores (11) configurados para aplicar los pines de cierre (10) a la

30

- capa sellante deformable (1) del chip;
- una primera subestructura (12) de alojamiento del chip;
- una segunda subestructura (13) de alojamiento de los pines de cierre (10) y de los actuadores (11);
- una unión (14) de la primera subestructura (12) y de la segunda subestructura (13);

35

- un cierre (15) de la primera subestructura (12) y de la segunda subestructura (13).

11.- Dispositivo microfluídico según la reivindicación anterior, donde los actuadores (11) son actuadores piezoeléctricos de tipo cantilever.

5 12.- Dispositivo según la reivindicación 10, que comprende elementos de unión (16) entre los actuadores (11) y los pines de cierre (10), configurados para dotar a dichos pines de cierre (10) de capacidad de actuación en ambas direcciones.

10 13.- Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 10-12, donde la unión (14) es de tipo bisagra o de pines de guiado, y/o donde el cierre (15) es de tipo pinza, unión elástica, clip de agarre, abrazadera o tornillo.

14.- Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 10-13, donde la primera subestructura (12) de alojamiento del chip, o una parte de la misma, comprende un encapsulado desechable.

15

15.- Uso de un chip según la reivindicación 9 o de un dispositivo según las reivindicaciones 10-14 para la implementación de sistemas de válvulas microfluídicas o de sistemas de bombas microfluídicas.



FIG. 1a

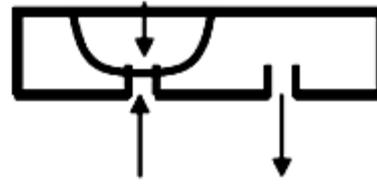


FIG. 1b

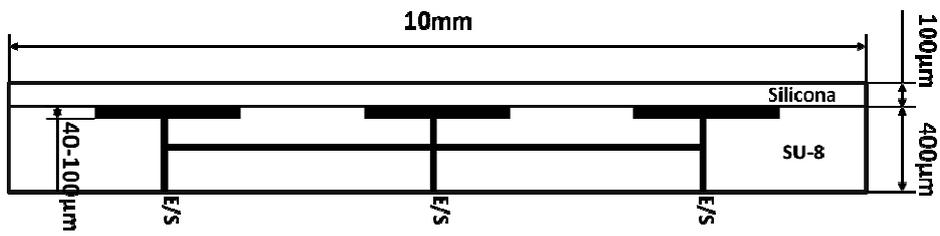


Fig. 2a

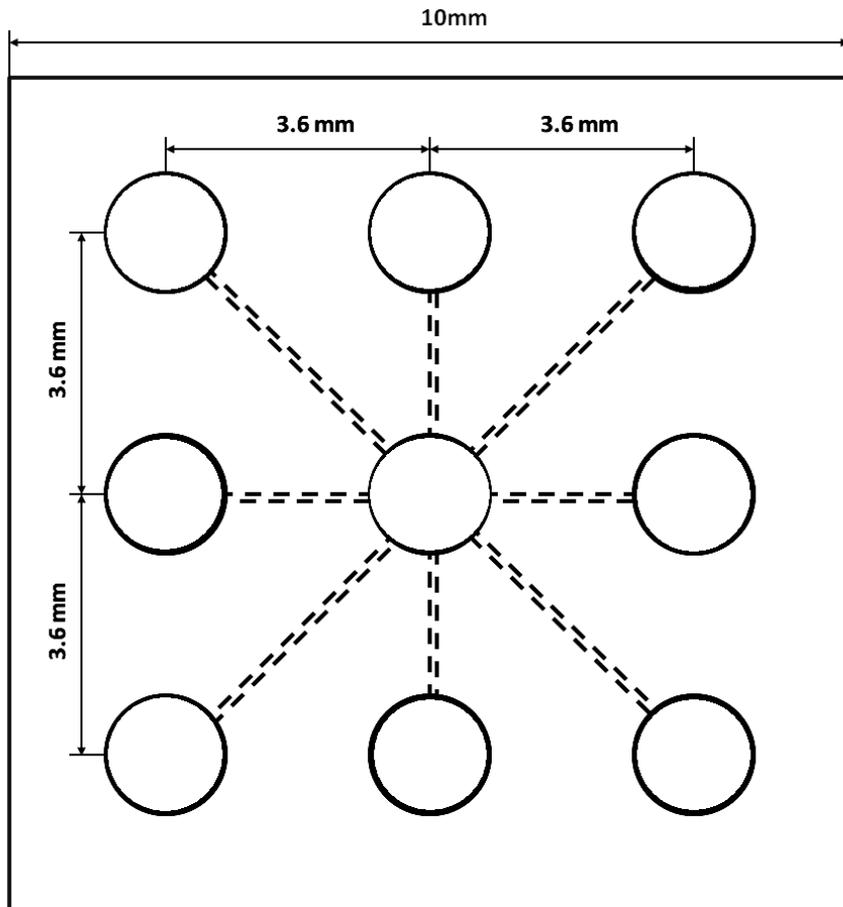


Fig. 2b

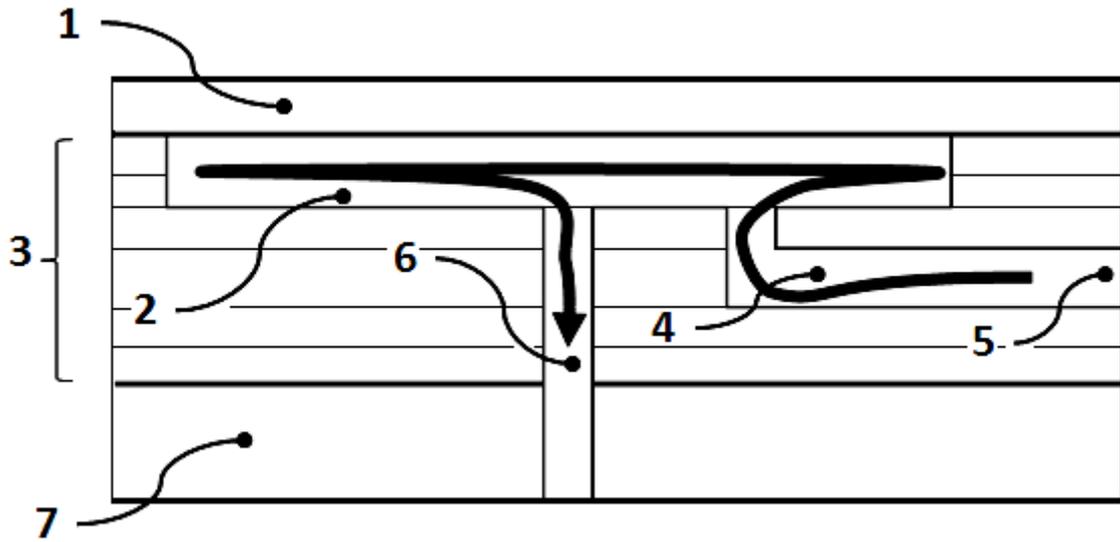


Fig. 3a

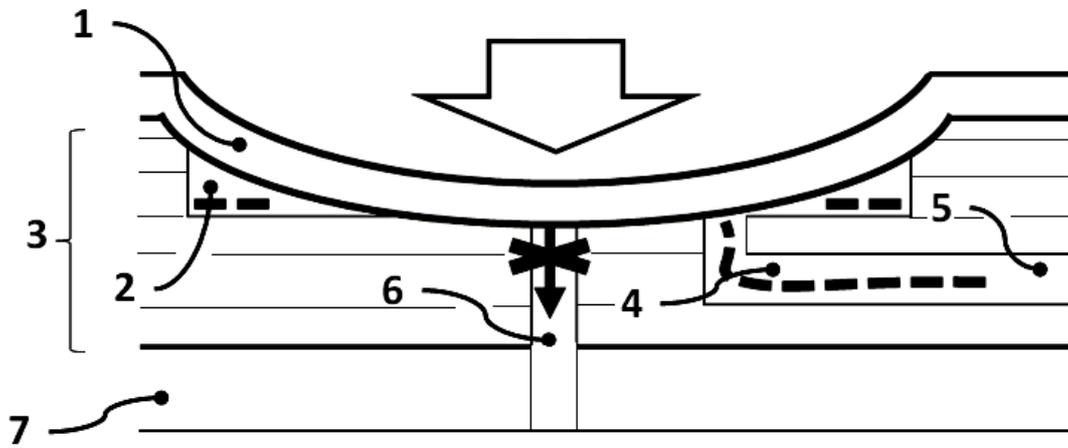


Fig. 3b

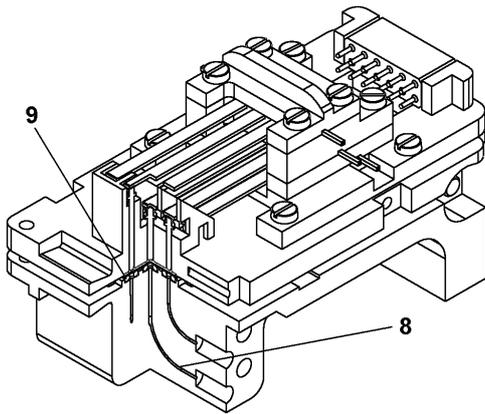


Fig. 4a

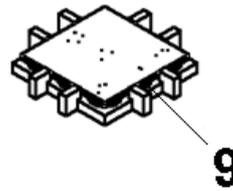


Fig. 4b

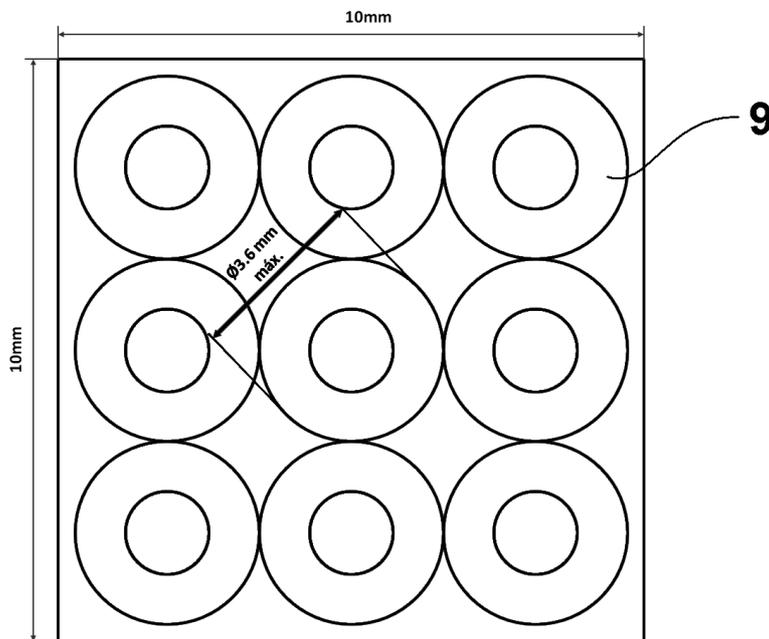


FIG. 5

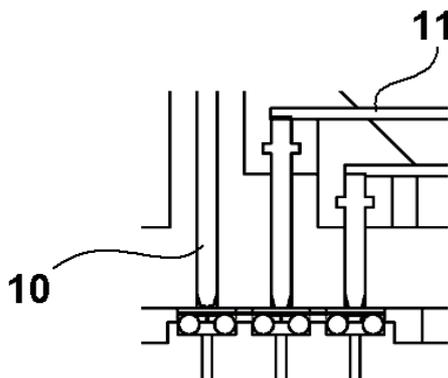


FIG. 6

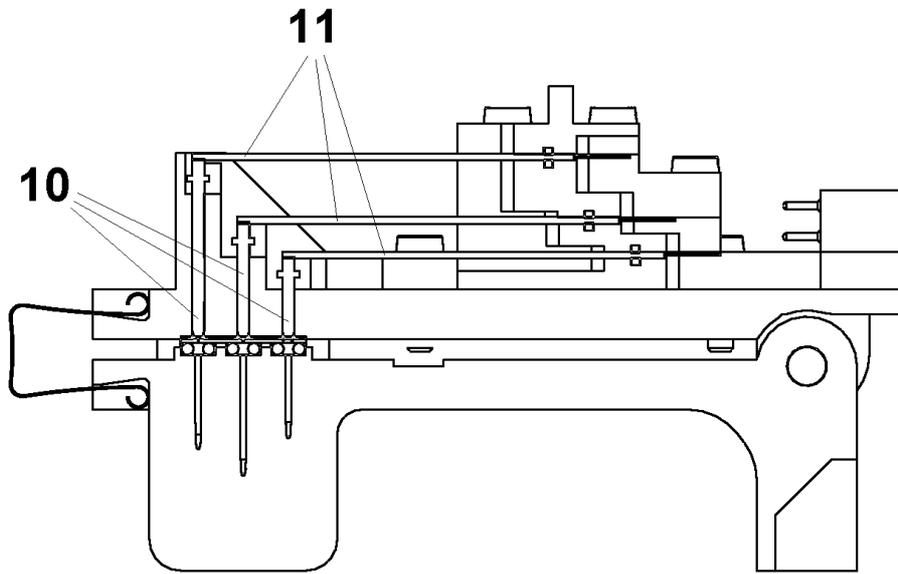


FIG. 7a

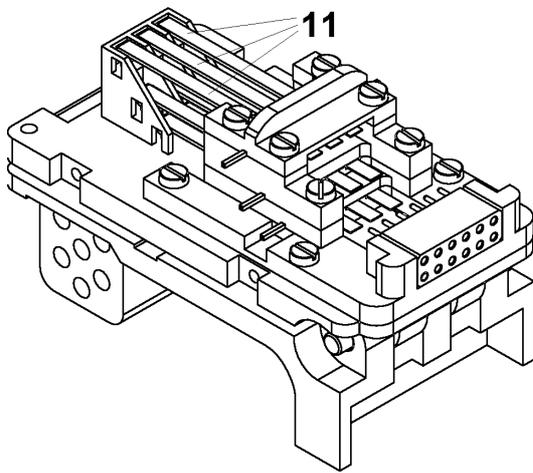


FIG. 7b

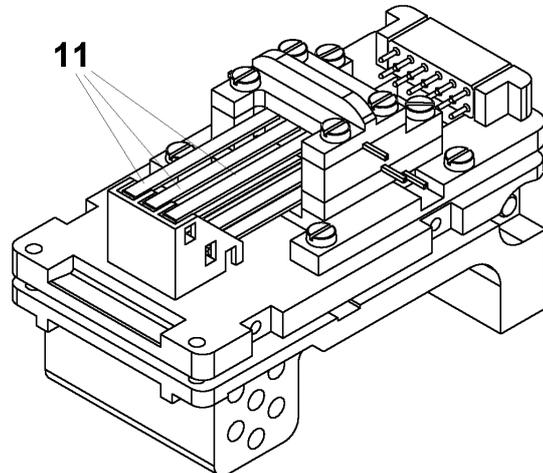


FIG. 7c

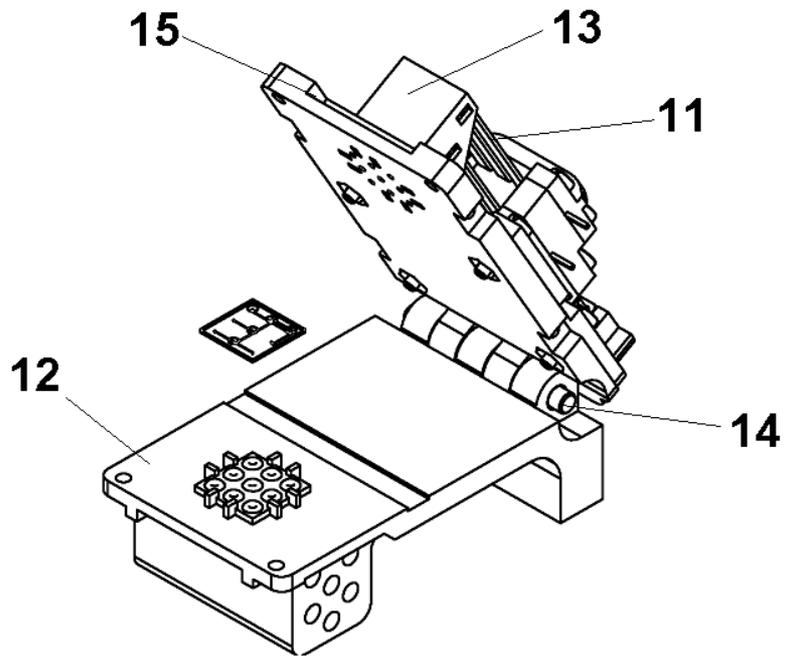


FIG. 8a

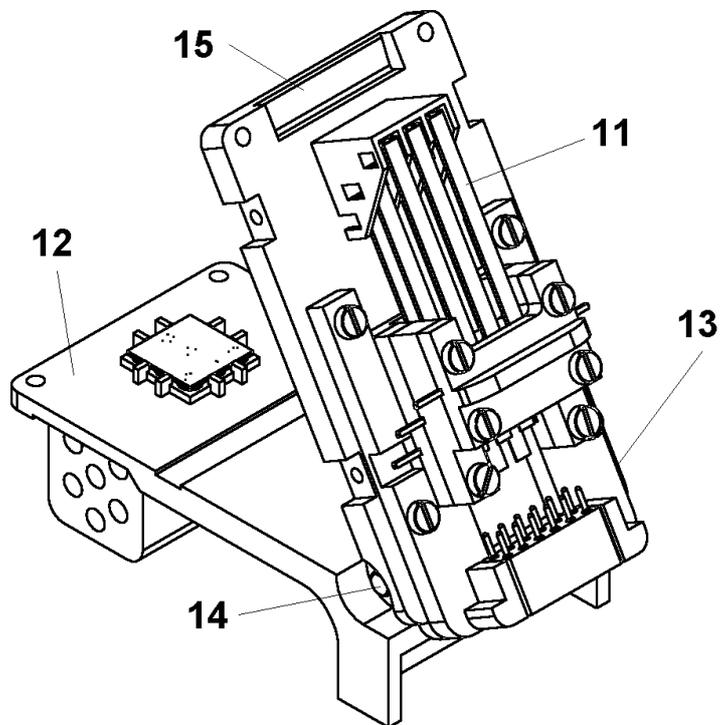


FIG. 8b

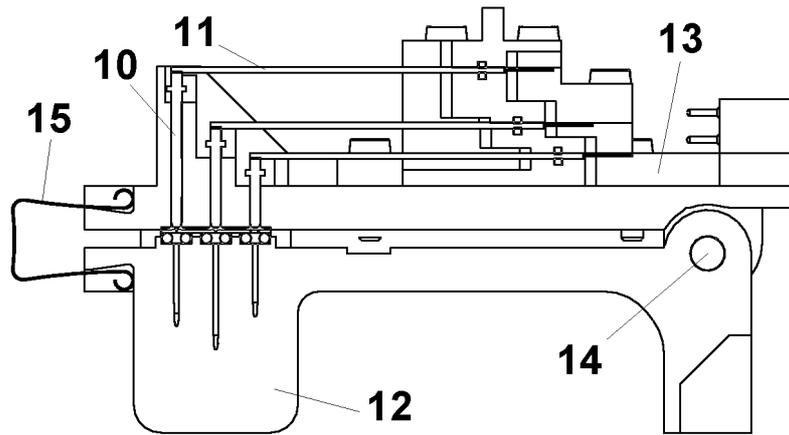


FIG. 8c

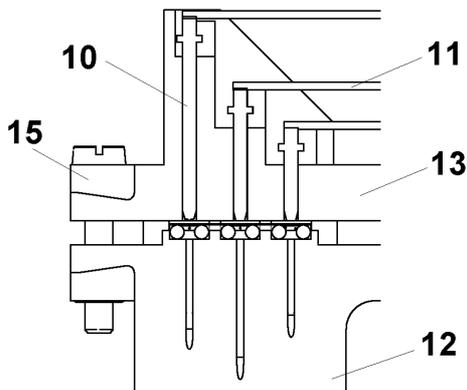


FIG. 9a

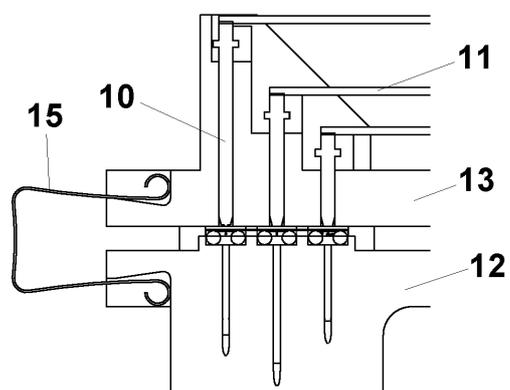


FIG. 9b

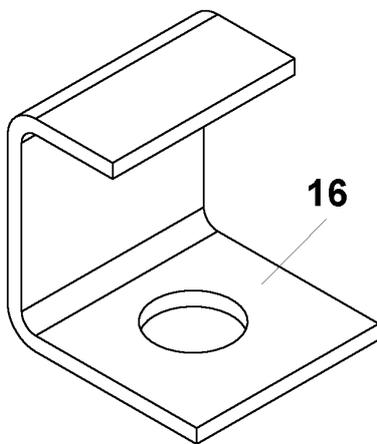


FIG. 10a

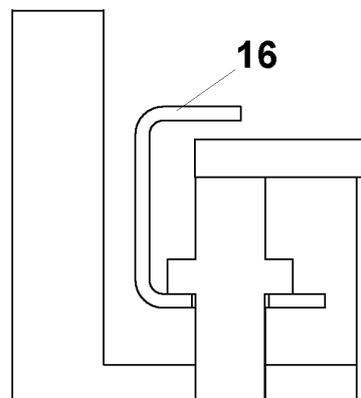


FIG. 10b