

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 782**

51 Int. Cl.:

B01D 61/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2010 PCT/US2010/054602**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2011 WO11059786**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2010 E 10830479 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2493597**

54 Título: **Dispositivo microfluídico para la diálisis de sangre**

30 Prioridad:

29.10.2009 US 256093 P

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

03.08.2017

73 Titular/es:

**THE CHARLES STARK DRAPER LABORATORY,
INC (50.0%)
555 Technology Square
Cambridge, MA 02139, US y
THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**CHAREST, JOSEPH, L.;
BORENSTEIN, JEFFREY, T. y
ARNAOUT, M., AMIN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 628 782 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 para la diálisis de sangre

Solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica el beneficio y la prioridad de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos número de serie 61/256.093, presentada el 29 de octubre de 2009.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a dispositivos microfluídicos y a procedimientos de uso de dichos dispositivos para filtrar soluciones.

Antecedentes de la invención

10 La insuficiencia renal o del sistema renal, debido a lesiones, enfermedades u otros problemas de salud, puede causar diversos problemas fisiológicos. Los problemas frecuentes incluyen niveles anormales de líquidos en el organismo, niveles anormales de calcio, fosfato y/o potasio, niveles de ácido alterados y anemia. Los productos
 15 finales tóxicos del metabolismo del nitrógeno (por ejemplo, urea, ácido úrico y creatinina) pueden acumularse en sangre y tejidos. En algunos casos, puede producirse proteinuria (pérdida de proteínas en la orina) y/o hematuria (pérdida de sangre en la orina). A largo plazo, los problemas renales pueden tener repercusiones significativas en las enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades.

Los pacientes que padecen insuficiencia renal o función renal reducida suelen depender de los procedimientos de diálisis para complementar y/o reemplazar su función renal. La diálisis elimina del organismo el exceso de agua,
 20 desechos y toxinas que los riñones sanos normalmente eliminarían por sí mismos. La frecuencia y el grado del tratamiento de diálisis pueden depender, por ejemplo, del grado de la disfunción renal.

Hay dos tipos de procedimientos de diálisis usados para tratar la pérdida de la función renal: (i) hemodiálisis e (ii) diálisis peritoneal. Con la hemodiálisis, el paciente está conectado a una máquina de hemodiálisis con el uso de catéteres que están insertados en las venas y/o arterias del paciente. La sangre del paciente se pasa a través de la máquina, donde se eliminan las toxinas, los desechos y el exceso de agua, y la sangre se devuelve al paciente. La
 25 hemodiálisis se realiza habitualmente en centros de diálisis, en los que el tratamiento implica diálisis durante cuatro horas tres veces a la semana. Esto interfiere bruscamente con la calidad de vida del paciente y la capacidad de contribuir a la comunidad en general.

En la diálisis peritoneal, la membrana peritoneal del paciente se usa como filtro, y las toxinas, los desechos y el exceso de agua se drenan dentro y fuera del abdomen. La sustancia dializada (una solución de diálisis) se introduce
 30 en la cavidad peritoneal del paciente, en la que entra en contacto con la membrana peritoneal del paciente. Las toxinas, los desechos y el exceso de agua pasan a través de la membrana peritoneal y la sustancia dializada a través de difusión y ósmosis. La sustancia dializada usada, que contiene las toxinas, los desechos y el agua, se drena entonces del paciente. Puede ser necesario repetir las etapas anteriores varias veces.

Al igual que la hemodiálisis, la diálisis peritoneal es incómoda y deja un amplio espacio de mejora en la terapia para mejorar la calidad de vida del paciente. Por ejemplo, el procedimiento a menudo requiere un importante esfuerzo manual por parte del paciente, y el paciente en general necesita someterse a múltiples ciclos de tratamiento, durando cada uno de ellos aproximadamente una hora.

Por los motivos anteriores, existe la necesidad de una tecnología de filtración mejorada, en particular, de una tecnología de filtración de sangre que sea más conveniente para el paciente. La presente invención satisface estas
 40 necesidades y proporciona otras ventajas relacionadas.

El documento US2004/0265183 desvela la formación de estructuras que tienen un par de canales microfluídicos en las que un segundo canal tiene una anchura que abarca un solo Primer canal.

El documento US2005/0202557 desvela la formación de primeros y segundos canales en dos capas de molde, que se fabrican a través del mismo procedimiento, de manera que los primeros y segundos canales son de una anchura
 45 similar.

El documento WO02/076529 desvela un dispositivo de procesamiento de sangre en el que una primera placa tiene una serie de primeros canales en una primera dirección para transportar la sangre, y una segunda placa tiene un número de segundos canales para transportar un gas. Se dispone una membrana permeable al gas entre los canales de la primera y segunda placa.

50 El documento EP1.547.676 desvela dispositivos de microestructura de membrana porosa, en los que una membrana porosa está dispuesta entre los correspondientes microcanales formados en las respectivas primera y segunda placa de cerámica o de vidrio y cerámica.

El documento US2009/0211977 desvela dispositivos microfluídicos de transferencia que tienen disposiciones de primeros y segundos canales de anchuras correspondientes o similares.

Sumario

La invención reivindicada se define por las características de las reivindicaciones independientes 1 y 10.

5 La invención reivindicada proporciona dispositivos microfluídicos y procedimientos de filtración de una solución líquida. La solución líquida puede ser para aplicaciones industriales o aplicaciones médicas. Por ejemplo, los dispositivos microfluídicos y los procedimientos se contemplan para proporcionar ventajas particulares en la diálisis de la sangre y que sean aplicables para los dispositivos móviles de mejora renal. Los dispositivos microfluídicos descritos en el presente documento contienen uno o más Primeros canales que tienen dimensiones que están particularmente bien adaptadas a la diálisis de la sangre. Se ha descubierto que los Primeros canales caracterizados por determinados intervalos de altura, anchura y longitud proporcionan propiedades de flujo de fluidos superiores para las aplicaciones de filtración de la sangre. Una ventaja de las características de los Primeros canales descritos en el presente documento es que proporcionan velocidades de cizalla de fluidos que se contemplan para que sean adaptables a, por ejemplo, los glóbulos rojos contenidos en la sangre. También se entiende que las características de los Primeros canales son importantes para optimizar la cantidad de sustancias filtradas que pasa a través de una membrana de filtración que separa el/los Primer/os canal/es de uno o más Segundos canales usados para dirigir las sustancias filtradas fuera de la sangre purificada.

Por consiguiente, la invención reivindicada proporciona un dispositivo microfluídico como el expuesto en la reivindicación 1.

20 Otro aspecto de la invención reivindicada proporciona un procedimiento de filtración de una solución líquida que contiene un analito para proporcionar una solución purificada que contiene menos analito que dicha solución líquida, como se expone en la reivindicación 10.

Un aspecto adicional, que no es un aspecto reivindicado de la invención reivindicada, proporciona un dispositivo de aumento de la función renal portátil, que comprende: (i) un componente de filtración que comprende: (a) al menos un Primer canal y al menos un Segundo canal complementario a al menos un Primer canal; y (b) una membrana de filtración que separa el al menos un Primer canal del al menos un Segundo canal; en el que el al menos un Primer canal está configurado para proporcionar una velocidad de cizalla del fluido en el intervalo de aproximadamente 100 s^{-1} a aproximadamente 3.000 s^{-1} para la sangre a $37,0 \text{ }^\circ\text{C}$; (ii) un primer conducto de acceso que proporciona una comunicación fluida con un extremo de entrada del al menos un Primer canal; (iii) un primer conducto de retorno que proporciona una comunicación fluida con un extremo de salida del al menos un Primer canal; e (iv) un segundo conducto de retorno que proporciona una comunicación fluida con un extremo de salida del al menos un Segundo canal.

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** representa un dispositivo microfluídico.
 35 La **Figura 2** representa un dispositivo microfluídico en el que un Segundo canal (101) está conectado fluidamente a dos Primeros canales (100) a través de una membrana de filtración (102).
 La **Figura 3** representa una vista en sección transversal de un dispositivo microfluídico que tiene canales ramificados.
 La **Figura 4** es un gráfico que muestra los resultados de un modelo computacional que evalúa cómo los cambios en la longitud, la anchura y/o la altura de los canales de un dispositivo microfluídico alteran la velocidad de cizalla calculada para el fluido que fluye a través de dichos canales.
 40 La **Figura 5** es un gráfico que muestra los resultados de un modelo computacional que evalúa cómo los cambios en la anchura y la altura de los canales de un dispositivo microfluídico alteran el porcentaje calculado de fluido que pasa a través de una membrana de filtración unida a los canales.
 La **Figura 6** es una tabla que muestra los resultados de un modelo computacional que ilustra cómo los cambios en la longitud, la anchura y/o la altura de los canales de un dispositivo microfluídico alteran la velocidad de cizalla calculada para el fluido que fluye a través de los canales, así como el porcentaje de fluido (es decir, filtrado) que pasa a través de una membrana unida a los canales.

Descripción detallada de la invención

50 La presente invención proporciona dispositivos microfluídicos y procedimientos de filtración de una solución líquida. Los dispositivos microfluídicos y procedimientos se contemplan para proporcionar determinadas ventajas en la diálisis sanguínea. Como se ha indicado anteriormente, los dispositivos microfluídicos descritos en el presente documento contienen uno o más Primeros canales que tienen dimensiones que son particularmente adecuadas para la diálisis sanguínea. La combinación particular de altura, anchura y longitud de los Primeros canales proporciona propiedades superiores de flujo de fluido para la filtración de la sangre. Una ventaja de las características de los Primeros canales descritos en el presente documento es que proporcionan velocidades de cizalla de fluidos que se contemplan para ser adaptables a, por ejemplo, los glóbulos rojos contenidos en la sangre. Otra ventaja de las características del Primer canal es que permiten el paso de una cantidad óptima de sustancias filtradas a través de

una membrana de filtración que separa el/los Primer/os canal/es de uno o más Segundos canales usados para dirigir las sustancias filtradas fuera de la sangre purificada.

Ciertos aspectos de los dispositivos microfluídicos se ilustran en la Figura 1, que muestra un dispositivo microfluídico ilustrativo que tiene una pluralidad de Primeros canales **100** separados de los Segundos canales **101** complementarios por una membrana de filtración **102**. La membrana de filtración puede fijarse a las capas de soporte **103** y **104** mediante el uso de un adhesivo químico o por medios mecánicos. Se aplica una solución líquida que se vaya a filtrar a un extremo de entrada de los Primeros canales **100**. A medida que la solución líquida pasa a través de los Primeros canales **100**, los analitos pasan a través de la membrana de filtración **102** al Segundo canal. Los analitos que pasan a través de la membrana de filtración se denominan colectivamente sustancias filtradas, y se pueden drenar por los Segundos canales.

En ciertas realizaciones, el dispositivo microfluídico puede configurarse de acuerdo con la disposición de la Figura 2, en la que una pluralidad de Primeros canales **100** está separada de un Segundo canal **101** complementario por una membrana de filtración **102**. En dicha realización, un solo Segundo canal **101** está conectado de manera fluida a dos de los Primeros canales **100** a través de la membrana de filtración **102**. A continuación, se describen con mayor detalle realizaciones adicionales de dispositivos microfluídicos que contienen diversas disposiciones para el/los Primer/os canal/es y el/los Segundo/s canal/es.

Los dispositivos microfluídicos descritos en el presente documento se consideran adecuados para su uso en un dispositivo de aumento de la función renal (KAD). El KAD extrae las sustancias filtradas de la sangre de un paciente para aumentar la función renal nativa y tratar a los pacientes con disfunción renal. El dispositivo puede ser configurado para aumentar la función renal nativa, incluyendo el balance hídrico (Hiper/hipovolemia), el balance de solutos iónicos, la excreción de pequeñas moléculas (nitrógeno ureico en sangre, creatinina, etc.) y la extracción de moléculas intermedias (β_2 -microglobulina, etc.). El KAD puede configurarse para proporcionar un dispositivo portátil, que se puede llevar encima, que complementa o reemplaza parcialmente la diálisis o filtración renales convencionales. Además, el KAD puede configurarse para administrar iones directamente al torrente sanguíneo del paciente a través de un mecanismo de liberación de tiempo incorporado en el dispositivo.

En los siguientes apartados, se describen diversos aspectos del dispositivo microfluídico y el KAD. Las características descritas en un apartado no se limitan a ningún apartado en particular.

I. Características de los canales del dispositivo microfluídico

Los canales del dispositivo microfluídico pueden caracterizarse de acuerdo con su altura, la anchura, la longitud y la geometría de los canales. Se ha descubierto que los canales caracterizados por cierta altura, anchura y longitudes proporcionan ventajas particulares para las aplicaciones de filtración de soluciones, tales como la diálisis sanguínea. Los dispositivos microfluídicos descritos en el presente documento contienen uno o más Primeros canales y al menos un Segundo canal. A continuación, se describen diversas características del Primer canal y del Segundo canal.

A. Características del Primer canal

Los dispositivos microfluídicos del presente documento contienen uno o más Primeros canales, en los que cada Primer canal tiene una altura en el intervalo de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 500 μm , una anchura en el intervalo de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 900 μm y una longitud en el intervalo de aproximadamente 3 cm a aproximadamente 20 cm. Los Primeros canales de un dispositivo microfluídico pueden extenderse aproximadamente paralelos entre sí en el dispositivo, como se representa en la Figura 1. Como alternativa, uno o más Primeros canales pueden formar parte de una red de canales interconectados, como se representa en la vista en sección transversal de un dispositivo microfluídico mostrado en la Figura 3. La red de canales interconectados puede contener bifurcaciones u otras geometrías para dirigir el flujo de fluido a través de los canales.

El/los Primer/os canal/es pueden tener secciones transversales redondas, rectangulares, triangulares u otras geometrías. En ciertas realizaciones, el/los Primer/os canal/es tienen secciones transversales que son rectangulares.

Los canales se pueden moldear en un material polimérico tal como poliestireno, policarbonato, polidimetilsiloxano, polimetilmetacrilato, copolímero de olefina cíclica (por ejemplo, ZEONOR), polisulfona o poliuretano. Para ciertas aplicaciones, puede ser ventajoso el uso de materiales biodegradables o biocompatibles, tales como sebacato de poliglicerol, citrato de polioctanodiol, citrato de polidol, fibroina de seda, poliésteramida y/o policaprolactona.

Dimensiones de los canales

Las dimensiones del/de los Primer/os canal/es pueden caracterizarse de acuerdo con la altura, la anchura y la longitud del/de los Primer/os canal/es. Se ha descubierto que las determinadas dimensiones de los canales, caracterizadas de acuerdo con su altura, anchura y longitud proporcionan un rendimiento superior para las soluciones de filtración tales como la sangre. La Figura 4 muestra los resultados de una modelo computacional que

evalúa cómo los cambios en la longitud, la anchura y/o la altura de los canales de un dispositivo microfluídico alteran la velocidad de cizalla calculada para el fluido que fluye a través de dichos canales. Los cálculos se realizaron para modelizar las condiciones en las que la presión del fluido en el extremo de entrada de los canales es de 120 mmHg y la presión del fluido en el extremo de salida de los canales es de 105 mmHg. La Figura 5 muestra los resultados de un modelo computacional que evalúa cómo el cambio de la anchura y de la altura de los canales en un dispositivo microfluídico altera el porcentaje calculado de fluido que pasa a través de una membrana unida a los canales. Los cálculos se realizaron para modelizar las condiciones en las que la longitud del canal es de 7 cm y la presión del fluido en el extremo de salida de los canales es de 20 mmHg. La Figura 6 proporciona resultados adicionales de un modelo computacional que ilustra cómo los cambios en la longitud, la anchura y/o la altura de los canales de un dispositivo microfluídico alteran la velocidad de cizalla calculada para el fluido que fluye a través de los canales, así como el porcentaje de fluido (es decir, las sustancias filtradas) que pasa a través de una membrana unida a los canales.

Se han identificado las características del/de los Primer/os canal/es que se contemplan para proporcionar condiciones superiores (por ejemplo, velocidades de cizalla aceptables para la filtración de la sangre, la caída de presión de fluido aceptable a medida que el fluido fluye a través de los canales y el porcentaje de analito que pasa a través de una membrana unida a los canales) para la filtración de la sangre. Por ejemplo, el/los Primer/os canal/es tiene/n deseablemente una altura en el intervalo de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 500 μm . En otras ciertas realizaciones, el/los Primer/os canal/es tiene/n una altura en el intervalo de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 400 μm , de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 300 μm , de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 150 μm , de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 200 μm , de aproximadamente 150 μm a aproximadamente 250 μm o de aproximadamente 80 μm a aproximadamente 220 μm .

El/los Primer/os canal/es tiene/n deseablemente una anchura en el intervalo de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 900 μm . En otras ciertas realizaciones, el/los Primer/os canal/es tiene/n una anchura en el intervalo de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 150 μm , de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 200 μm , de aproximadamente 150 μm a aproximadamente 250 μm , de aproximadamente 200 μm a aproximadamente 300 μm , de aproximadamente 250 μm a aproximadamente 350 μm , de aproximadamente 300 μm a aproximadamente 400 μm , de aproximadamente 350 μm a aproximadamente 400 μm , de aproximadamente 500 μm a aproximadamente 600 μm , de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 500 μm , de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 2 mm, de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 1 mm o de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2 mm.

El/los Primer/os canal/es tienen deseablemente una longitud en el intervalo de aproximadamente 3 cm a aproximadamente 20 cm. En otras algunas realizaciones, el Primer/os canal/es tienen una longitud en el intervalo de aproximadamente 3 cm a aproximadamente 10 cm, de aproximadamente 3 cm a aproximadamente 5 cm, de aproximadamente 4 cm a aproximadamente 6 cm, de aproximadamente 5 cm a aproximadamente 7 cm, de aproximadamente 6 cm a aproximadamente 8 cm, de aproximadamente 6,5 cm a aproximadamente 7,5 cm, de aproximadamente 7 cm a aproximadamente 9 cm o de aproximadamente 7 cm.

Las dimensiones del/de los Primer/os canal/es también se pueden caracterizar de acuerdo con proporciones de altura frente a anchura y frente a longitud. En ciertas realizaciones, el Primer/os canal/es tiene/n una proporción de altura con respecto a anchura en el intervalo de 1:1 a aproximadamente 1:4, o de aproximadamente 1: a aproximadamente 1: 2. En ciertas realizaciones, el Primer/os canal/es tiene/n una proporción de altura con respecto a longitud en el intervalo de 1:250 a aproximadamente 1:800, o de aproximadamente 1:250 a aproximadamente 1:400. En ciertas realizaciones, el Primer/os canal/es tiene/n una proporción de anchura con respecto a longitud en el intervalo de 1:250 a aproximadamente 1:800 o de aproximadamente 1:250 a aproximadamente 1:400.

Las dimensiones del/de los Primer/os canal/es puede/n caracterizarse también por una combinación de los intervalos de altura, anchura y longitud descritos anteriormente, solos o en combinación con las proporciones de altura frente a anchura, y frente a la longitud descrita anteriormente. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cada Primer canal tiene una altura en el intervalo de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 300 μm , una anchura en el intervalo de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 900 μm y una longitud en el intervalo de aproximadamente 3 cm a Aproximadamente 10 cm. En ciertas realizaciones, el/los primer/os canal/es tiene/n una de las dimensiones expuestas en la siguiente Tabla.

TABLA 1

Ejemplo n.º	Altura (μm)	Anchura (μm)	Longitud (cm)
1	80-120	380-420	6,5-7,5
2	80-120	380-420	6,9-7,1
3	80-120	380-420	7,0
4	80-120	300-400	6,5-7,5

(continuación)

Ejemplo n.º	Altura (μm)	Anchura (μm)	Longitud (cm)
5	80-120	200-300	6,5-7,5
6	80-120	100-200	6,5-7,5
7	80-120	90-120	6,5-7,5
8	100-200	300-400	6,5-7,5
9	100-200	200-300	6,5-7,5
10	100-200	100-200	6,5-7,5
11	180-220	300-400	6,5-7,5
12	180-220	200-300	6,5-7,5
13	180-220	100-200	6,5-7,5
14	180-220	100-200	6,9-7,1
15	180-220	100-200	7,0

5 Como se ha indicado anteriormente, en ciertas realizaciones, uno o más Primeros canales forman parte de una red de canales interconectados. En el contexto de dicha red, una realización proporciona que al menos el 90 % en volumen de los canales de la red tengan una altura en el intervalo de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 300 μm y una anchura en el intervalo de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 900 μm .

Velocidad de cizalla

10 El/los Primer/os Canal/es se puede/n caracterizar de acuerdo con la velocidad de cizalla del fluido observada cuando una solución se desplaza a través del/de los Primer/os canal/es. En ciertas realizaciones, el uno o más Primeros canales se caracterizan por tener una velocidad de cizalla del fluido en el intervalo de aproximadamente 100 s^{-1} a 4.000 s^{-1} para la sangre a 37,0 °C, un intervalo de aproximadamente 100 s^{-1} a aproximadamente 3.000 s^{-1} para sangre a 37,0 °C, un intervalo de aproximadamente 400 s^{-1} a aproximadamente 2.200 s^{-1} para la sangre a 37,0 °C, un intervalo de aproximadamente 1.000 s^{-1} a aproximadamente 2.200 s^{-1} para la sangre a 37,0 °C, un intervalo de aproximadamente 1.500 s^{-1} a aproximadamente 2.200 s^{-1} para la sangre a 37,0 °C, o un intervalo de aproximadamente 1.900 s^{-1} a aproximadamente 2.200 s^{-1} para la sangre a 37,0 °C.

15 Cantidad de transporte de fluidos

20 El/los Primer/os canal/es se puede/n caracterizar además de acuerdo con la cantidad de fluido que se puede transportar a través de una población de dichos canales. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, una población de 8.000 a 9.000 Primeros canales puede transportar sangre a una velocidad de aproximadamente 1 ml/min a aproximadamente 500 ml/min, de aproximadamente 15 ml/min a aproximadamente 150 ml/min, de aproximadamente 50 ml/min a aproximadamente 100 ml/min, de aproximadamente 100 ml/min a aproximadamente 150 ml/min o de aproximadamente 15 ml/min a aproximadamente 50 ml/min. En otras ciertas realizaciones, el dispositivo microfluidico contiene una pluralidad de Primeros canales que, colectivamente, están configurados para transportar fluido en una cantidad de aproximadamente 15 ml/min a aproximadamente 150 ml/min a través de dicha pluralidad de Primeros canales.

25 Cantidad de transferencia de fluido a través de la membrana de filtración

30 El/los Primer/os canal/es se puede/n caracterizar además de acuerdo con la cantidad de fluido que pasa desde el/los Primer/os canal/es a través de la membrana de filtración hasta el/los Segundo/s canal/es. En ciertas realizaciones, uno o más Primeros canales están configurados de manera que la cantidad de fluido que pasa a través de la membrana de filtración que cubre al menos un Primer canal está en el intervalo del aproximadamente 3 % v/v al aproximadamente 50 % v/v del fluido que entra en el al menos un Primer canal. En ciertas realizaciones, uno o más Primeros canales están configurados de manera que la cantidad de fluido que pasa a través de la membrana de filtración que cubre al menos un Primer canal está en el intervalo del aproximadamente 10 % v/v al aproximadamente 25 % v/v del fluido que entra en el al menos Primer canal.

B. Características del Segundo canal

35 El/los Segundo/s canal/es está/n situado/s en el lado opuesto de la membrana de filtración del/de los Primer/os canal/es y está en comunicación fluida con al menos un Primer canal a través de la membrana de filtración, es decir, el/los Segundo/s canal/es es/son complementario/s al uno o más Primeros canales. El/los Segundo/s canal/es

puede/n tener diferentes características de altura y anchura en comparación con el/los Primer/os canal/es. En ciertas realizaciones, el/los Segundo/s canal/es es/son suficientemente ancho/s para diez o más Primeros canales, tal como para cubrir 10 o 15 Primeros canales.

5 En ciertas realizaciones, al menos un Segundo canal tiene una anchura en el intervalo de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 900 μm y una longitud en el intervalo de aproximadamente 3 cm a aproximadamente 20 cm. En otras ciertas realizaciones, el al menos un Segundo canal tiene una anchura en el intervalo de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 900 μm y una longitud en el intervalo de aproximadamente 3 cm a aproximadamente 10 cm. En otras ciertas realizaciones, el al menos un Segundo canal tiene una anchura en el intervalo de aproximadamente 50 otras a aproximadamente 500 otras. En ciertas realizaciones, al menos un Segundo canal tiene una longitud en el
10 intervalo de aproximadamente 6 cm a aproximadamente 8 cm, o una longitud de aproximadamente 7 cm.

En otros ejemplos, el/los Segundo/s canal/es pueden ser una imagen especular exacta del/de los Primer/os canal/es y situarse exactamente encima o pueden adoptar otra forma adecuada (por ejemplo, un solo canal coextensivo con y situado enfrente de la red de Primeros canales a través de la membrana).

II. Membrana de filtración

15 La membrana de filtración se puede seleccionar para conseguir la separación de determinados analitos. La membrana de filtración preferentemente es porosa y al menos semipermeable. Se conoce en la técnica una variedad de membranas de filtración, y se contempla que sean adaptables a su uso en los dispositivos microfluídicos descritos en el presente documento.

20 La estructura y el tamaño de los poros de la membrana determinan qué fluidos/solutos pasan al/a los Segundo/s canal/es y al depósito. En ciertas realizaciones, el espesor de la membrana puede variar de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 500 μm . En ciertas realizaciones, el espesor de la membrana puede variar de aproximadamente 100 μm , de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 200 μm , desde aproximadamente 200 μm a aproximadamente 300 μm o de aproximadamente 230 μm a aproximadamente 270 μm .

25 Para permitir la transferencia de masa a través de la membrana, la membrana o al menos una parte de la misma, debe ser permeable o semipermeable (es decir, selectivamente permeable a algunos, pero no a otros iones y moléculas). La permeabilidad se puede lograr usando un material semiporoso o poroso (tal como polietersulfona), por lo que la transferencia de masa tiene lugar a través de los poros.

30 Los poros de la membrana se pueden formar a través de procedimientos tales como grabado de pistas, lixiviación de solutos, degradación de disolventes, grabado selectivo, moldeo o técnicas de inversión de fase. Los tamaños de poro de la membrana pueden variar de 0 a 100 nm, y pueden escogerse para seleccionar la retención de determinados solutos y la eliminación de otros solutos. Además del líquido o del agua que se va a eliminar de la sangre, la membrana también puede permitir la eliminación de iones incluyendo potasio, sodio, cloro y magnesio, moléculas pequeñas tales como urea y creatinina, y moléculas medias tales como β 2-microglobulina. En general, la membrana permitirá la retención de proteínas tales como albúmina, fibrina y fibronectina, y de células sanguíneas.

35 Los ejemplos de materiales de la membrana incluyen polietersulfona, policarbonato, poliimida, silicio, celulosa, PoliDiMetilSiloxano (PDMS), PoliMetilMetacrilato (PMMA), PoliSulfona (PS), PoliCarbonato (PC) o de un material degradable tal como PLGA, PoliCaproLactona (PCL) o Biorubber. En ciertas realizaciones, la membrana comprende una poliétersulfona.

III. Conductos de fluidos y bombas

40 Los dispositivos microfluídicos descritos en el presente documento pueden contener opcionalmente uno o más de: (i) un primer conducto de acceso que proporciona una comunicación fluida con un extremo de entrada de uno o más Primeros canales; (ii) un primer conducto de retorno que proporciona una comunicación fluida con un extremo de salida de uno o más Primeros canales; (iii) un segundo conducto de retorno que proporciona una comunicación fluida con un extremo de salida del al menos un Segundo canal; e (iv) una bomba para asegurar que un fluido que
45 entra en el primer conducto de acceso fluye a través de uno o más Primeros canales y sale por el primer conducto de retorno.

50 Los conductos de acceso y de retorno transportan fluidos tales como la sangre del paciente hacia y desde el/los Primer/os canal/es y el/los Segundo/s canal/es. El acceso puede ser a través de una aguja IV, cánulas, fístula, catéter o un dispositivo de acceso implantado. Los puntos de acceso pueden ser puntos existentes para tratamientos previos (por ejemplo, hemodiálisis) y pueden ser de naturaleza arteriovenosa o venovenosa. Los conductos pueden ser materiales de tubos médicos convencionales incluyendo polímeros tales como caucho de silicona, poliuretano, polietileno, cloruro de polivinilo y caucho de látex. Un intervalo aproximado de tamaños del diámetro interior de los conductos de acceso puede ser de 300 μm a 1 cm. Los conductos de acceso pueden estar integrados en el dispositivo microfluídico o, en cambio, pueden estar separados y tener puntos de unión para conectarse al
55 dispositivo microfluídico.

Una bomba puede regular el caudal de sangre en el dispositivo, por ejemplo, si la presión arterial no es lo suficientemente alta para la aplicación particular o si se considera que un acceso venoso-venoso es más deseable. En algunos casos, una presión sanguínea fisiológica de 120 mmHg puede bastar para impulsar el flujo sanguíneo desde un acceso arterial a través del dispositivo microfluídico y de vuelta al paciente. En otros casos, particularmente cuando se usa el acceso venovenoso, se usa una bomba para impulsar la sangre a través del dispositivo microfluídico. El flujo y la presión de la bomba, junto con la porosidad de la membrana y la geometría de los canales, determinan la velocidad a la que se extraen los fluidos/solutos. El aumento de la presión de la bomba aumenta la velocidad de convección de los líquidos y solutos sanguíneos a través de la membrana y hacia el depósito. Además, el aumento de la presión de la bomba impulsa un flujo superior a través del dispositivo microfluídico. Aunque la presión óptima de la bomba depende del flujo sanguíneo y de las tasas de filtración deseadas, las presiones de la bomba que varían de 0 a 650 mmHg son representativas. Los caudales sanguíneos a través del dispositivo microfluídico pueden ser algo menores que el flujo sanguíneo renal típico de 1,5 l/min, por ejemplo, en el intervalo de 0 a 500 ml/min.

Se puede hacer uso de la tecnología de microbomba y de microválvula para controlar la velocidad de transferencia convectiva del agua, de las pequeñas moléculas y proteínas, y el suministro y la distribución de las moléculas de lixiviación o absorbentes. También se pueden usar sensores de microflujo y otros elementos con la capacidad de controlar el flujo en un intervalo de dimensiones y arquitecturas de los canales. Se considera que el uso de microbombas, microválvulas y sensores de microflujo es capaz de funcionar durante largos períodos en una sola carga de batería pequeña.

IV. Depósito para almacenamiento de fluidos

El dispositivo microfluídico puede comprender opcionalmente un depósito para recoger las sustancias filtradas extraídas del fluido a través de la membrana de filtración. En ciertas realizaciones, el depósito tiene un volumen que determina una cantidad de sustancias filtradas extraídas del fluido a través de la membrana de filtración. En otras ciertas realizaciones, el depósito es una extensión del al menos un Segundo canal. En otras ciertas realizaciones, el depósito se acopla fluidamente al segundo conducto de retorno.

Los depósitos (por ejemplo, para agua y otros productos de desecho procedentes de la diálisis sanguínea) pueden ser extraíbles de modo que se reduzca al mínimo el peso del dispositivo y la carga sobre el paciente. El volumen del depósito determina la cantidad de fluidos/solutos extraídos, ya que la difusión y la convección están gravemente limitadas una vez que el depósito está lleno. Esencialmente, cuando el depósito de desplazamiento fijo se llena, proporciona una contrapresión para evitar la filtración adicional de los líquidos de la sangre, y limita el flujo convectivo a través de la membrana. Además, la concentración de solutos en el depósito aumenta con el tiempo, disminuyendo así la velocidad de difusión de los solutos a través de la membrana. El peso principal en la corriente de desecho se compone de agua, puesto que el 95 % del contenido en peso de la orina es agua. Dado que la producción de orina típica para los adultos es de 1,5 l al día, si el dispositivo microfluídico elimina aproximadamente el 50 % del agua que se excreta normalmente al día, se pueden extraer de forma fácil y segura tres paquetes de 250 ml de agua del dispositivo durante un período de 24 horas. A diferencia de una unidad de filtración de agua implantable, no hay necesidad de una conexión de fluido invasiva entre el dispositivo y el sistema urinario, eliminando así el riesgo de infección y otras complicaciones quirúrgicas. Los depósitos pueden ser dimensionados de acuerdo con factores tales como la masa del paciente, la eliminación de líquido requerida, el número de cambios de depósito deseado al día, el consumo de líquido por el paciente y la presión sanguínea del paciente.

V. Sistema absorbente

El dispositivo microfluídico puede incluir uno o más componentes adicionales tales como un sistema absorbente para unir selectivamente ciertos compuestos o absorber fluido para su almacenamiento en el depósito. El material absorbente puede residir dentro del depósito y simplemente absorber agua, estabilizando así el fluido extraído del paciente. En otra aplicación, el material absorbente puede unir específicamente urea, creatinina u otros solutos, para reducir su concentración en las sustancias filtradas y, de este modo, eliminar una mayor cantidad de los mismos de la sangre.

VI. Sistema de suministro

Otro componente que se puede incorporar al dispositivo microfluídico es un sistema de suministro, tal como un sistema degradable de lixiviación iónica, un dispositivo basado en microbomba o un depósito poroso, para administrar sustancias (tales como iones, composiciones anticoagulantes y/o nutrientes) directamente al torrente sanguíneo del paciente. El sistema de suministro puede liberar, por ejemplo, iones, a la sangre dentro del dispositivo en un formato de liberación temporal para reponer los iones perdidos durante la filtración o para equilibrar de otro modo la concentración de iones en el paciente. Los iones pueden incluir sodio, magnesio, cloro y potasio. Un sistema degradable puede incluir la sustancia que se va a suministrar encerrada en una matriz degradable. A medida que el agua entra en contacto con la matriz, se degrada, liberando de este modo la sustancia de una manera dependiente del tiempo. Un sistema de microbomba puede usar la presión de la bomba para liberar una cantidad prescrita de una solución líquida que contenga la sustancia. Un depósito poroso, por ejemplo, permite el paso de los iones a través de un medio poroso por difusión impulsado por una alta concentración de iones en el depósito.

VII. Dispositivo microfluídico que contiene células

El dispositivo se puede mejorar aún más mediante la inclusión de células en las estructuras internas del dispositivo, revistiendo específicamente las paredes de los canales. Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere a dispositivos microfluídicos descritos en el presente documento en los que una célula se adhiere a una pared interior de al menos uno de los canales. Las células pueden ser células humanas u otras células de mamífero, y pueden ser, por ejemplo, procedentes de tejido renal para incluir células parenquimatosas generales del riñón, células epiteliales, células endoteliales, células progenitoras, células madre o células epiteliales del nefrón y sus estructuras (tales como el túbulo proximal y el bucle de Henle). Las células pueden ser aislamientos primarios de tejido, células de biopsia de pacientes, líneas celulares comerciales o células manipuladas de diversas fuentes.

VIII. Preparación del dispositivo microfluídico

Los dispositivos microfluídicos descritos en el presente documento se pueden preparar asegurando una membrana de filtración entre dos dispositivos poliméricos que tengan uno o más canales en la superficie del dispositivo polimérico. Los dos dispositivos poliméricos están orientados de manera que la superficie de cada dispositivo polimérico que porta los canales esté unida a la membrana de filtración, y el/los canal/es del primer dispositivo polimérico esté/n alineado/s para solaparse con el/los canal/es del segundo dispositivo polimérico, como se ilustra en la Figura 6. La membrana de filtración (es decir, la membrana porosa identificada en la Figura 6) puede adherirse a los dispositivos poliméricos usando la unión por plasma, la unión adhesiva, la unión térmica, la reticulación, la sujeción mecánica o combinaciones de las anteriores.

El dispositivo polimérico se puede preparar usando técnicas conocidas en la materia, tales como moldeando estructuras de canal en un polímero usando un molde creado mediante una técnica de microfabricación. El molde puede ser modelado a través de fotolitografía o litografía por haz de electrones, y grabado usando un ataque químico en húmedo, un ataque químico con disolvente o un procedimiento de ataque químico en seco, tal como un ataque con iones reactivos. El molde se puede fabricar en silicio, dióxido de silicio, nitruro, vidrio, cuarzo, metal o un material fotorresistente adherido a un sustrato. El molde puede convertirse opcionalmente de una forma más duradera a través de la replicación en polidimetilsiloxano, epoxi o metal. El molde se puede usar entonces para moldear las estructuras poliméricas del dispositivo tales como los conductos de acceso de gran tamaño o los canales de menor tamaño para el flujo de sangre o de sustancias filtradas. El moldeo se puede realizar mediante estampado en caliente, moldeo por inyección, colada u otros procedimientos de replicación convencionales.

En ciertas realizaciones, los dispositivos microfluídicos se fabrican a partir de polímeros duros (o "plásticos duros"). Los materiales poliméricos duros adecuados incluyen polímeros termoestables tales como, por ejemplo, poliimida, poliuretano, epoxis y cauchos duros, así como polímeros termoplásticos tales como, por ejemplo, poliestireno, polidimetilsiloxano, policarbonato, poli(metacrilato de metilo), copolímero de olefina cíclica, polietileno, tereftalato de polietileno (PET), poliuretano, policaprolactona (PCA), ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA) y poli(ácido láctico-co-glicólico) (PGLA). Algunos de estos materiales (por ejemplo, PCA, PLA, PGA y PGLA) son biodegradables y, por lo tanto, también son adecuados para las aplicaciones de ingeniería de tejidos.

Se puede usar copolímero de olefina cíclica (COC), y tiene buenas propiedades ópticas, químicas y de volumen. Por ejemplo, el COC presenta una fuerte resistencia química y una baja absorción hídrica, que son características importantes para los dispositivos a menudo esterilizados en disolventes químicos y usados en entornos acuosos.

Los materiales poliméricos duros facilitan los procedimientos de estampado en caliente (o, en algunas realizaciones, estampado en frío) para la fabricación del dispositivo. El procedimiento comienza con el diseño y la fabricación de una fotomáscara que define los microcanales, seguida por la formación de motivos fotolitográficos de una oblea de silicio (por ejemplo, convencional de algo más de 10 cm) revestida con un agente fotorresistente. En una realización, la etapa de formación de motivos implica el revestimiento por centrifugación de la oblea de silicio precocida y limpia con agente fotorresistente SU8 (disponible, por ejemplo, en MicroChem, MA, EE.UU.) dos veces a 2.000 rpm durante 30 segundos; la colocación de la fotomáscara sobre la oblea con un alineador de máscara (por ejemplo, Karl Suss MA-6, Suss America, Waterbury, VT) y la exposición de la oblea a luz UV; el revelado de la oblea durante 12 minutos en un revelador (por ejemplo, Shipley AZ400K); y la cocción de la oblea a 150 °C durante 15 minutos. En el modelo SU8 resultante, los microcanales corresponden a características elevadas que tienen, en una realización, una altura de 110 $\mu\text{m} \pm 10 \mu\text{m}$.

El agente fotorresistente SU8 modelado sirve como un molde para crear un segundo molde de colada de réplica negativo de PDMS (por ejemplo, Sylgard 184 de Dow Chemical, MI, EE.UU.) (Etapa 306). En una realización, el elastómero de base de PDMS y el agente de curado se mezclan en una proporción de 10:1 en masa, se vierten sobre la oblea SU8 modelada, se ponen al vacío durante aproximadamente 30 minutos para desgasear y se curan en un horno a 80 °C durante más de 2 horas. En el molde de PDMS, los canales están empotrados. Posteriormente, se puede crear un molde maestro de epoxi duradero a partir del molde de PDMS. En una realización, esto se consigue mezclando Conapoxy (FR-1080, Cytec Industries Inc., Olean, NY, EE.UU.) en una proporción en volumen de 3:2 de resina y agente de curado, vertiendo la mezcla en el molde de PDMS y curándola a 120 °C durante 6 horas.

El molde maestro de epoxi curado se libera entonces del molde de PDMS y se estampa en caliente en un COC u otro sustrato termoplástico para formar las características microfluídicas. La etapa de estampado normalmente se lleva a cabo bajo carga y temperaturas elevadas, por ejemplo, en una prensa que facilita el control de la temperatura a través de un termopar y un sistema de control del calentador, y la aplicación de presión a través de aire comprimido y vacío. La temperatura, la presión y la duración de su aplicación mientras que el molde maestro de epoxi está en contacto directo con el sustrato constituyen parámetros de fabricación que se pueden seleccionar para optimizar la fidelidad de las características estampadas y la capacidad de liberación y las propiedades mecánicas de las capas estampadas. En una realización, se coloca la placa de COC (u otra placa termoplástica) sobre el molde maestro de epoxi, se carga en la prensa y se estampa a 100 kPa y 120 °C durante una hora. A continuación, se enfrían las placas estampadas resultantes a 60 °C bajo una presión de 100 kPa, se descargan de la prensa y se separan del molde maestro de epoxi.

No es necesario que el molde maestro duradero que pueda soportar altas temperaturas y presiones, y sirva como sello para estampar el patrón microfluídico en la oblea termoplástica, esté fabricado de epoxi. En realizaciones alternativas, se pueden usar moldes de silicona grabados, o moldes de metal electroformados o micromecanizados (por ejemplo, níquel). Los moldes maestros de epoxi son ventajosos porque no solo son duraderos, sino también comparativamente baratos de fabricar.

Cuando el dispositivo microfluídico contiene una bomba, la bomba puede ser parte integrante del dispositivo, como en una sección flexible del canal usado como bomba peristáltica, o un componente separado montado en el dispositivo microfluídico. El propio dispositivo microfluídico puede ser flexible, y una vez que los polímeros moldeados estén unidos a la membrana, el dispositivo microfluídico puede plegarse, enrollarse o conformarse de otro modo para proporcionar un factor de forma compacto y conveniente. Los conductos de acceso se pueden unir a canales en el dispositivo microfluídico o integrarse en el dispositivo microfluídico durante el procedimiento de moldeo.

IX. Aplicación del dispositivo de filtración microfluídico en un dispositivo de aumento de la función renal

Los dispositivos microfluídicos descritos en el presente documento pueden incorporarse a un dispositivo de aumento de la función renal (KAD). En ciertas realizaciones, el KAD proporciona suficiente aumento de la función renal nativa para que un paciente evite, reduzca o complemente la diálisis durante períodos a corto plazo. A diferencia de la diálisis convencional, el KAD permite una movilidad completa del paciente al tiempo que proporciona una tasa de diálisis más suave y fisiológica durante un período de tiempo más largo. Puede no ser necesario proporcionar tanta función renal como un sistema de diálisis tradicional, ya que, en diversas realizaciones, el KAD está destinado a períodos de funcionamiento relativamente cortos para reemplazar o complementar algunas sesiones de diálisis. En comparación con un sistema de diálisis portátil, el KAD es más simple y más compacto, reduciendo así el riesgo, el coste y la complejidad para el paciente, y permitiendo una mayor movilidad del paciente.

En ciertas realizaciones, el KAD puede adoptar la forma de un dispositivo microfluídico que comprenda uno o más Primeros canales y uno o más Segundos canales complementarios al/a los Primer/os canal/es; una membrana de filtración que separe el/los Primero/s y Segundo/s canal/es; un primer conducto de acceso que proporcione una comunicación fluida con un extremo de entrada del/de los Primer/os canal/es; un primer conducto de retorno que proporcione una comunicación fluida con un extremo de salida del/de los Primer/os canal/es; un segundo conducto de retorno que proporcione una comunicación fluida con un extremo de salida del/de los Segundo/s canal/es; una bomba para asegurar que un fluido que entra en el primer conducto de acceso fluya a través del/de los Primer/os canal/es y salga del primer conducto de retorno; y un depósito para recoger la sustancias filtradas extraídas del fluido a través de la membrana de filtración.

El dispositivo puede tener un segundo conducto de acceso que permita una comunicación fluida con un extremo de entrada del/de los Segundo/s canal/es. En algunas realizaciones, hay una pluralidad de Primeros canales que adoptan la forma de una red. Por ejemplo, estos pueden comprender canales de ramificación que tienen diámetros o anchuras de canal no superiores a 500 µm. Los Segundos canales pueden ser imágenes especulares exactas de los Primeros canales y estar situados exactamente encima o pueden adoptar otra forma adecuada (por ejemplo, un solo canal coextensivo con y situado enfrente de la red de Primeros canales a través de la membrana). En otras realizaciones, el/los Primer/es canal/es son un solo canal ancho pero poco profundo que tiene una proporción de anchura con respecto a la altura de al menos 100, por ejemplo, de 7-10 µm de profundidad y varios mm de anchura.

La red de microcanales transmite la sangre y recoge las sustancias filtradas. Los microcanales se extienden desde los conductos de acceso de sangre y pueden adoptar la forma de una red de ramificación, bifurcaciones u otras geometrías para dirigir el flujo desde los conductos de acceso de sangre de gran diámetro hasta los microcanales, que pueden tener anchuras o diámetros de canal que varían de 7 a 500 µm. Las anchuras de canal pequeñas disminuyen la distancia de difusión para los fluidos y los solutos en la sangre con el fin de mejorar el transporte desde el interior del canal hasta la membrana de filtración.

Los canales pueden formarse en una matriz flexible de manera que el dispositivo presente flexibilidad. La membrana normalmente es porosa y al menos semipermeable. La membrana puede tener propiedades variables sobre su superficie, y puede haber más de una membrana (teniendo cada una, por ejemplo, una selectividad diferente).

Es deseable que el depósito esté configurado de manera que su volumen determine una cantidad de fluidos y solutos extraídos del fluido a través de la membrana de filtración. El depósito puede ser una extensión del/de los Segundo/s canal/es o puede ser una estructura separada acoplada de forma fluida al segundo conducto de retorno.

5 Una realización representativa del KAD comprende conductos de acceso y de retorno para el suministro de sangre de un paciente, una bomba para propulsar fluido a través del dispositivo según las necesidades, una red de microcanales para el flujo sanguíneo, un segundo conjunto de canales para recoger los fluidos/solutos extraídos, una membrana que separe el primer y el segundo conjunto de canales, y un depósito para recoger los fluidos/solutos extraídos. La sangre del paciente fluye a través del conducto y hacia los pequeños canales. Allí, los fluidos/solutos se extraen de la sangre a través de la membrana por difusión y convección en el segundo conjunto de canales. Los
10 fluidos/solutos extraídos fluyen entonces a un depósito para un almacenamiento temporal. La sangre filtrada continúa fluyendo a través de los pequeños canales que están conectados a la línea de retorno y devuelven la sangre al paciente.

En ciertas realizaciones, el KAD comprende un dispositivo microfluídico que comprende (i) al menos un Primer canal y al menos un Segundo canal complementario a al menos un Primer canal; (ii) una membrana de filtración que
15 separa el al menos un Primer canal del al menos un Segundo canal; (iii) un primer conducto de acceso que proporciona una comunicación fluida con un extremo de entrada del al menos un Primer canal; (iv) un primer conducto de retorno que proporciona una comunicación fluida con un extremo de salida del al menos un Primer canal; (v) un segundo conducto de retorno que proporciona una comunicación fluida con un extremo de salida del al menos un Segundo canal; (vi) una bomba para asegurar que un fluido que entra en el primer conducto de acceso
20 fluya a través del al menos un Primer canal y fuera del primer conducto de retorno; y (vii) un depósito para recoger la sustancias filtradas extraídas del fluido a través de la membrana de filtración. En ciertas realizaciones, al menos el al menos un Primer canal comprende una pluralidad de canales en forma de una red. En ciertas realizaciones, al menos los Primeros canales comprenden canales de ramificación que tienen diámetros o anchuras de canal no superiores a 500 μm . En ciertas realizaciones, la membrana es porosa y al menos semipermeable. En ciertas
25 realizaciones, el depósito tiene un volumen que determina una cantidad de sustancias filtradas extraídas del fluido a través de la membrana de filtración. En ciertas realizaciones, el dispositivo comprende además un sistema absorbente. En ciertas realizaciones, el dispositivo comprende además un sistema de suministro. En ciertas realizaciones, el dispositivo comprende además células adheridas a las paredes interiores de al menos uno de los canales. En ciertas realizaciones, los canales se forman en una matriz flexible de modo que el dispositivo presenta
30 flexibilidad. En ciertas realizaciones, el dispositivo comprende además un segundo conducto de acceso que proporciona una comunicación fluida con un extremo de entrada del al menos un Segundo canal. En ciertas realizaciones, el depósito es una extensión del al menos un Segundo canal. En ciertas realizaciones, el depósito está acoplado fluidamente al segundo conducto de retorno. En ciertas realizaciones, el al menos un Primer canal es un solo canal ancho pero poco profundo que tiene una proporción de anchura con respecto a altura de al menos
35 100.

El KAD puede ser compacto y, en algunas realizaciones, el paciente lo puede llevar en el brazo, la pierna o el torso, se puede sujetar con una correa en el paciente para evitar el movimiento y la posibilidad de eliminación de los puntos de acceso a la sangre. El acceso a la sangre puede ser a través de arterias y venas de brazos o piernas, así como vasos sanguíneos de mayor tamaño en el torso. La instalación del KAD se puede realizar en una clínica de
40 diálisis o en un consultorio médico, así como por el propio paciente.

Las ventajas del KAD incluyen la movilidad del paciente; un diseño sencillo que conduce a un bajo costo; velocidad de diálisis más lenta, más suave, en relación con las metodologías convencionales, lo que aumenta la eficacia y reduce los efectos secundarios; puede permitir la reducción de las sesiones de diálisis para un ahorro de costes de atención sanitaria; supone un menor riesgo para el paciente debido al diseño sencillo; mejores resultados para los
45 pacientes debido a un tratamiento más frecuente y más suave en relación con las alternativas convencionales; un mejor control del flujo de fluidos y la reducción de las interacciones perjudiciales entre el dispositivo y la sangre debido a los canales microfabricados; la gestión de los iones a través del sistema de suministro de tiempo de liberación; y el depósito desechable/extraíble para las sustancias filtradas permite un medio sencillo y barato de eliminación y regulación del volumen de sustancias filtradas extraído de la sangre del paciente.

50 En ciertas realizaciones, la invención proporciona un dispositivo de aumento de la función renal portátil, que comprende: (i) un componente de filtración que comprende: (a) al menos un Primer canal y al menos un Segundo canal complementario a al menos un Primer canal; y (b) una membrana de filtración que separa el al menos un Primer canal del al menos un Segundo canal; en el que el al menos un Primer canal está configurado para proporcionar una velocidad de cizalla del fluido en el intervalo de aproximadamente 100 s^{-1} a aproximadamente
55 3.000 s^{-1} para la sangre a 37,0 °C; (ii) un primer conducto de acceso que proporciona una comunicación fluida con un extremo de entrada del al menos un Primer canal; (iii) un primer conducto de retorno que proporciona una comunicación fluida con un extremo de salida del al menos un Primer canal; e (iv) un segundo conducto de retorno que proporciona una comunicación fluida con un extremo de salida del al menos un Segundo canal.

60 En ciertas realizaciones, el uno o más Primeros canales se caracterizan por tener una velocidad de cizalla del fluido en el intervalo de aproximadamente 400 s^{-1} a aproximadamente 2.200 s^{-1} para la sangre a 37,0 °C, un intervalo de aproximadamente 1.000 s^{-1} a aproximadamente 2.200 s^{-1} para la sangre a 37,0 °C, un intervalo de aproximadamente

1.500 s⁻¹ a aproximadamente 2.200 s⁻¹ para la sangre a 37,0 °C, o un intervalo de aproximadamente 1.900 s⁻¹ a aproximadamente 2.200 s⁻¹ para la sangre a 37,0 °C. En ciertas realizaciones, el dispositivo de aumento de la función renal portátil tiene al menos un Primer canal que está configurado de manera que la cantidad de fluido que pasa a través de la membrana de filtración que cubre al menos un Primer canal está en el intervalo del aproximadamente 3 % v/v al aproximadamente 50 % v/v del fluido que entra en el al menos un Primer canal. En ciertas realizaciones, el dispositivo de aumento de la función renal portátil tiene al menos un Primer canal que está configurado de manera que la cantidad de fluido que pasa a través de la membrana de filtración que cubre al menos un Primer canal está en el intervalo del aproximadamente 10 % v/v al aproximadamente 25 % v/v del fluido que entra en el al menos un Primer canal. En ciertas realizaciones, el dispositivo de aumento de la función renal portátil contiene una pluralidad de Primeros canales que, colectivamente, están configurados para transportar fluido en una cantidad de aproximadamente 1 ml/min a aproximadamente 500 ml/min a través de dicha pluralidad de Primeros canales. En ciertas realizaciones, el dispositivo de aumento de la función renal portátil comprende además una bomba para garantizar que un fluido que entra en el primer conducto de acceso fluya a través del al menos un Primer canal y fuera del primer conducto de retorno. En ciertas realizaciones, el dispositivo de aumento de la función renal portátil comprende además un depósito para recoger las sustancias filtradas extraídas del fluido a través de la membrana de filtración.

X. Uso de un dispositivo microfluídico para suministrar fluidos a la sangre

Los dispositivos microfluídicos descritos en el presente documento también se pueden usar para suministrar un fluido a la sangre u otros líquidos. Por ejemplo, mientras la sangre está pasando a través de un Primer canal, se podría aplicar un fluido a un Segundo canal en condiciones tales que el fluido pase a través de la membrana de filtración para entrar en el Primer canal y se mezcle con la sangre que está pasando a través del Primer canal. El fluido se podría aplicar al Segundo canal bajo presión, de manera que el fluido pase desde el Segundo canal a través de la membrana de filtración entrando en el Primer canal. En dichas circunstancias, se puede conectar una bomba al Segundo canal para suministrar el fluido a presión. Como alternativa, el fluido puede pasar desde el Segundo canal a través de la membrana de filtración para entrar en el Primer canal debido a un gradiente de concentración del analito u otros medios.

XI. Procedimientos de filtrado de una solución líquida

Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento de filtración de una solución líquida que contiene un analito para proporcionar una solución purificada que contenga menos analito que dicha solución líquida. El procedimiento comprende las etapas de: (i) introducir dicha solución líquida que contiene dicho analito en el extremo de entrada de uno o más Primeros canales del dispositivo descrito en el presente documento y que está configurado con una membrana de filtración que es al menos semipermeable a dicho analito; e (ii) recoger la solución líquida purificada desde el extremo de salida de uno o más Primeros canales.

En ciertas realizaciones, la solución líquida es sangre. En ciertas realizaciones, el analito es urea, ácido úrico, creatinina o una mezcla de los mismos. En ciertas realizaciones, el analito es agua, un ion de metal alcalino o un ion de metal alcalinotérreo.

EQUIVALENTES

La invención puede realizarse de otras formas específicas. Por lo tanto, las realizaciones anteriores deben considerarse en todos los aspectos ilustrativas, más que limitantes, de la invención descrita en el presente documento. El alcance de la invención se indica así por medio de las reivindicaciones adjuntas más que por la descripción anterior, y todos los cambios englobados por el significado y el intervalo de equivalencia de las reivindicaciones pretenden estar englobados por las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo microfluídico, que comprende:
 - (i) diez o más Primeros canales (100), teniendo cada uno de los diez o más Primeros canales (100) una altura en el intervalo de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 500 μm , una anchura en el intervalo de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 900 μm , una proporción de la altura con respecto a la anchura en el intervalo de 1:1 a aproximadamente 1:4 y una longitud en el intervalo de aproximadamente 3 cm a aproximadamente 20 cm;
 - (ii) al menos un Segundo canal (101) complementario a los diez o más Primeros canales (100), en el que cada uno de los al menos un Segundo canal tiene una anchura, y la anchura de cada uno de los al menos un Segundo canal (101) abarca al menos diez de los diez o más Primeros canales (100); y
 - (iii) una membrana de filtración permeable (102), en la que los diez o más Primeros canales (100) están en comunicación fluida con el al menos un Segundo canal (101) a través de la membrana de filtración permeable (102) que separa los diez o más Primeros canales (100) del al menos un Segundo canal (101).
2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que los diez o más Primeros canales (100) tienen una proporción de la altura con respecto a la anchura en el intervalo de 1:250 a aproximadamente 1:800.
3. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que al menos el 90 % en volumen de los canales de la red tienen una altura en el intervalo de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 300 μm y una anchura en el intervalo de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 900 μm .
4. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la membrana (102) comprende una poliétersulfona.
5. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende además:
 - (i) un primer conducto de acceso que proporciona una comunicación fluida con un extremo de entrada de los diez o más Primeros canales (100);
 - (ii) un primer conducto de retorno que proporciona una comunicación fluida con un extremo de salida de los diez o más Primeros canales (100);
 - (iii) un segundo conducto de retorno que proporciona una comunicación fluida con un extremo de salida del al menos un Segundo canal (101); y
 - (iv) una bomba que garantiza que un fluido que entra en el primer conducto de acceso fluya a través de los diez o más Primeros canales (100) y fuera del primer conducto de retorno.
6. El dispositivo de la reivindicación 5, que comprende además un depósito para recoger las sustancias filtradas extraídas del fluido a través de la membrana de filtración (102), en el que el depósito es una extensión del al menos un Segundo canal (101) y tiene un volumen que determina una cantidad de las sustancias filtradas extraídas del fluido a través de la membrana de filtración (102).
7. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende un sistema absorbente.
8. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende además al menos una célula adherida a al menos una pared interna de al menos uno de los canales.
9. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que los diez o más Primeros canales (100) están configurados para transportar el fluido en una cantidad de aproximadamente 1 ml/min a aproximadamente 500 ml/min a través de dichos diez o más Primeros canales (100).
10. Un procedimiento de filtración de una solución líquida que contiene un analito para proporcionar una solución purificada que contenga menos analito que dicha solución líquida, procedimiento que comprende las etapas de:
 - (i) proporcionar un dispositivo microfluídico de cualquiera de las reivindicaciones 1-9;
 - (ii) introducir dicha solución líquida que contiene dicho analito en el extremo de entrada de los diez o más Primeros canales (100) del dispositivo microfluídico, en el que la membrana de filtración (102) es al menos semipermeable a dicho analito;
 - (iii) recoger la solución líquida purificada del extremo de salida de los diez o más Primeros canales (100) del dispositivo microfluídico,

en el que el procedimiento no es para el tratamiento de un cuerpo humano ni animal.
11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que la solución líquida es sangre y el analito es urea, ácido úrico, creatinina o una mezcla de los mismos.

50

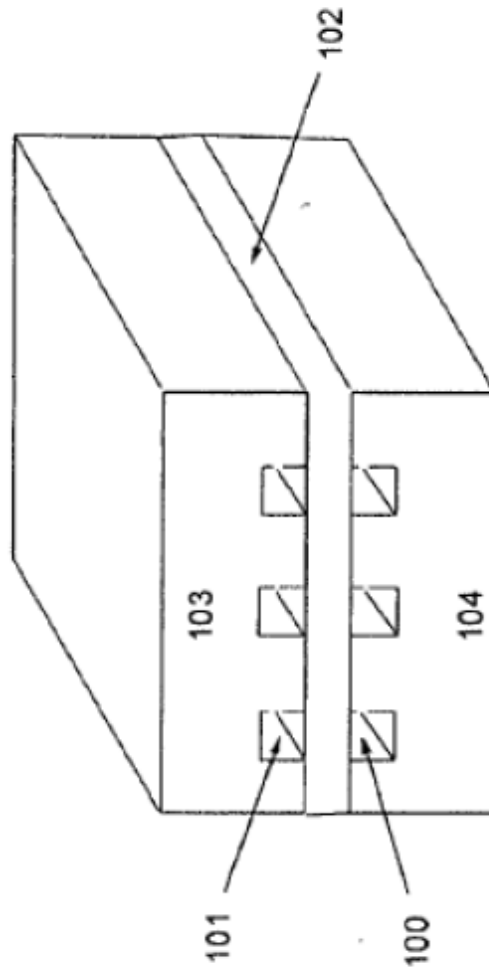


Figura 1

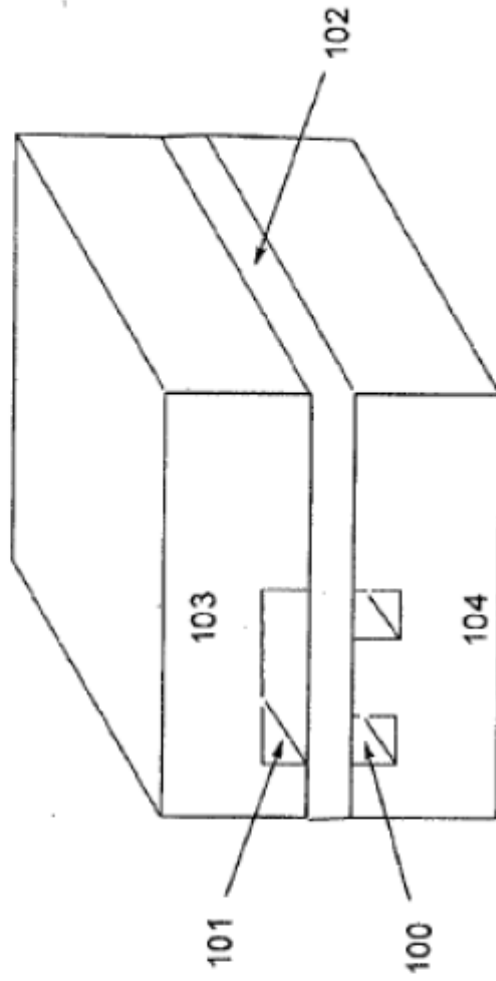


Figura 2

Figura 3

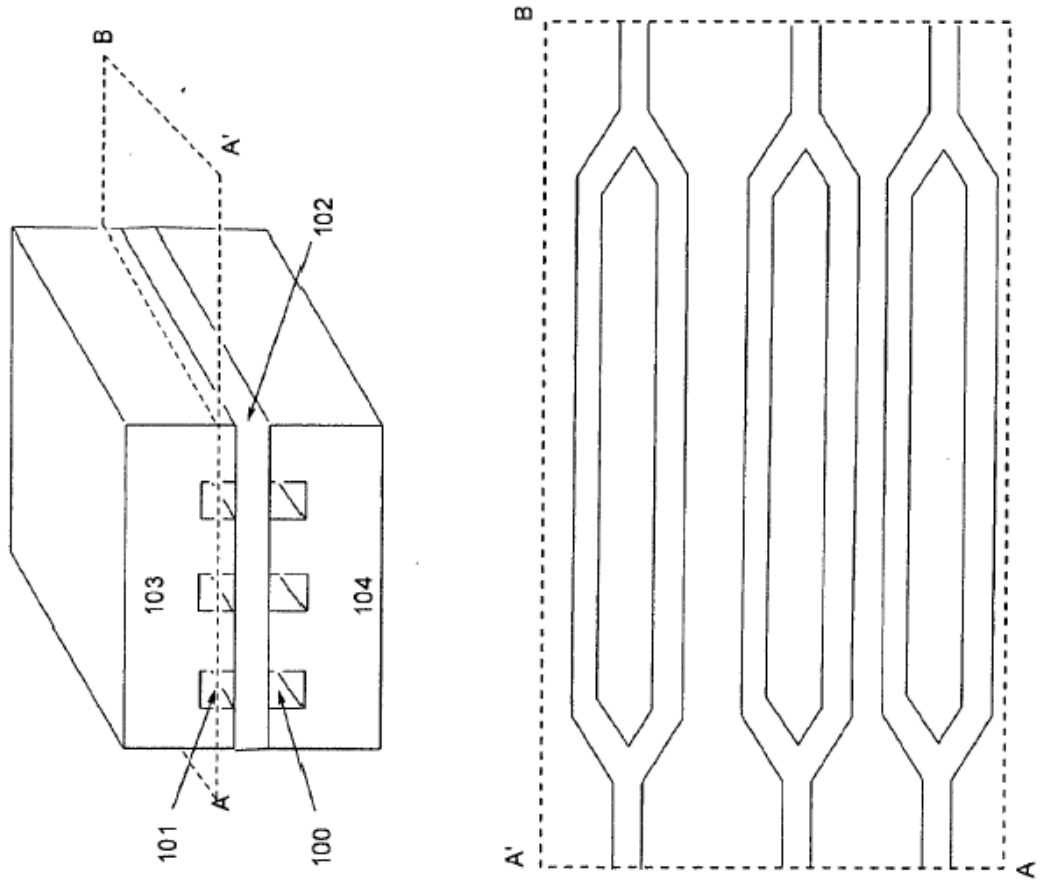


Figura 4

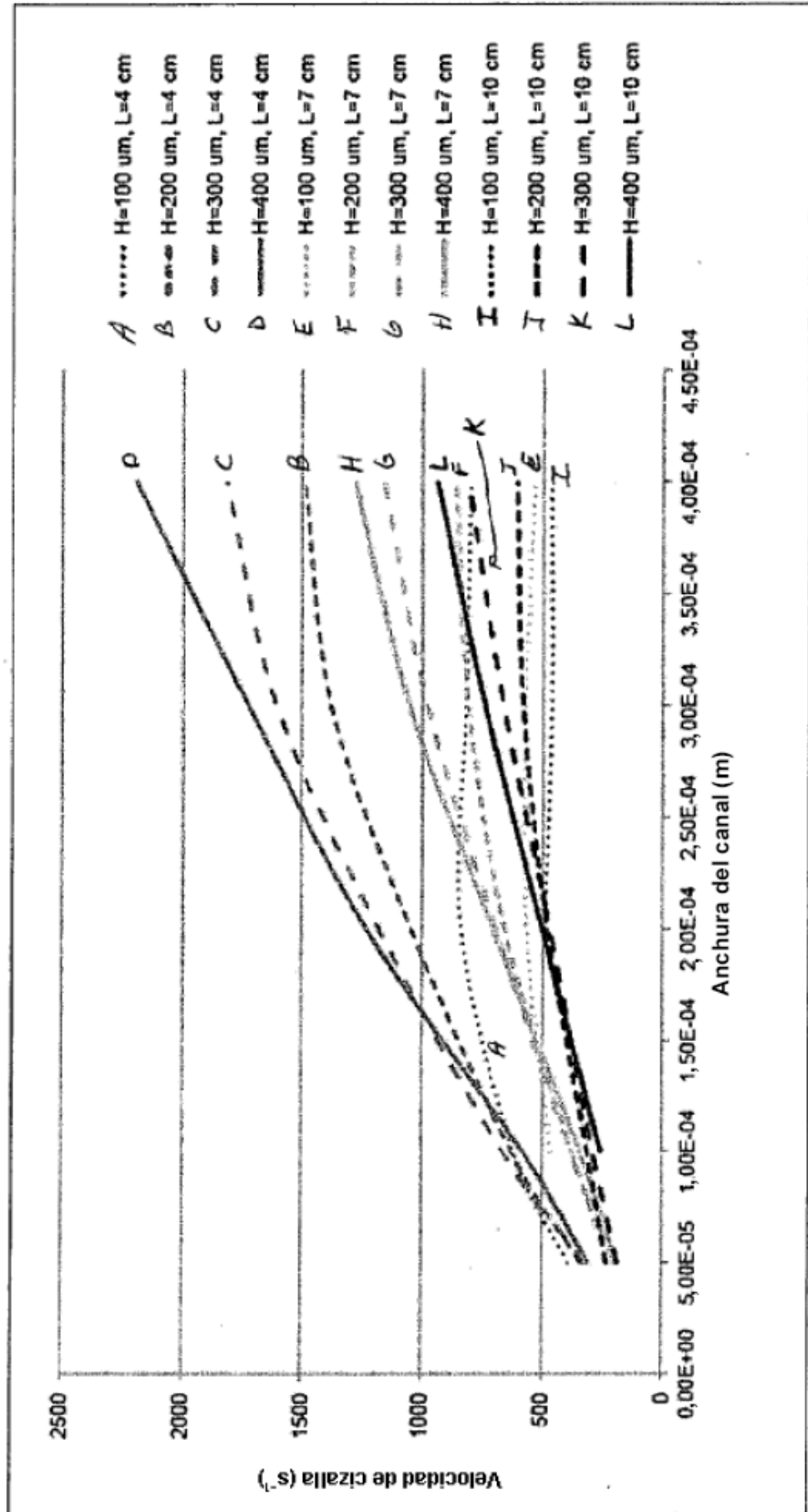


Figura 5

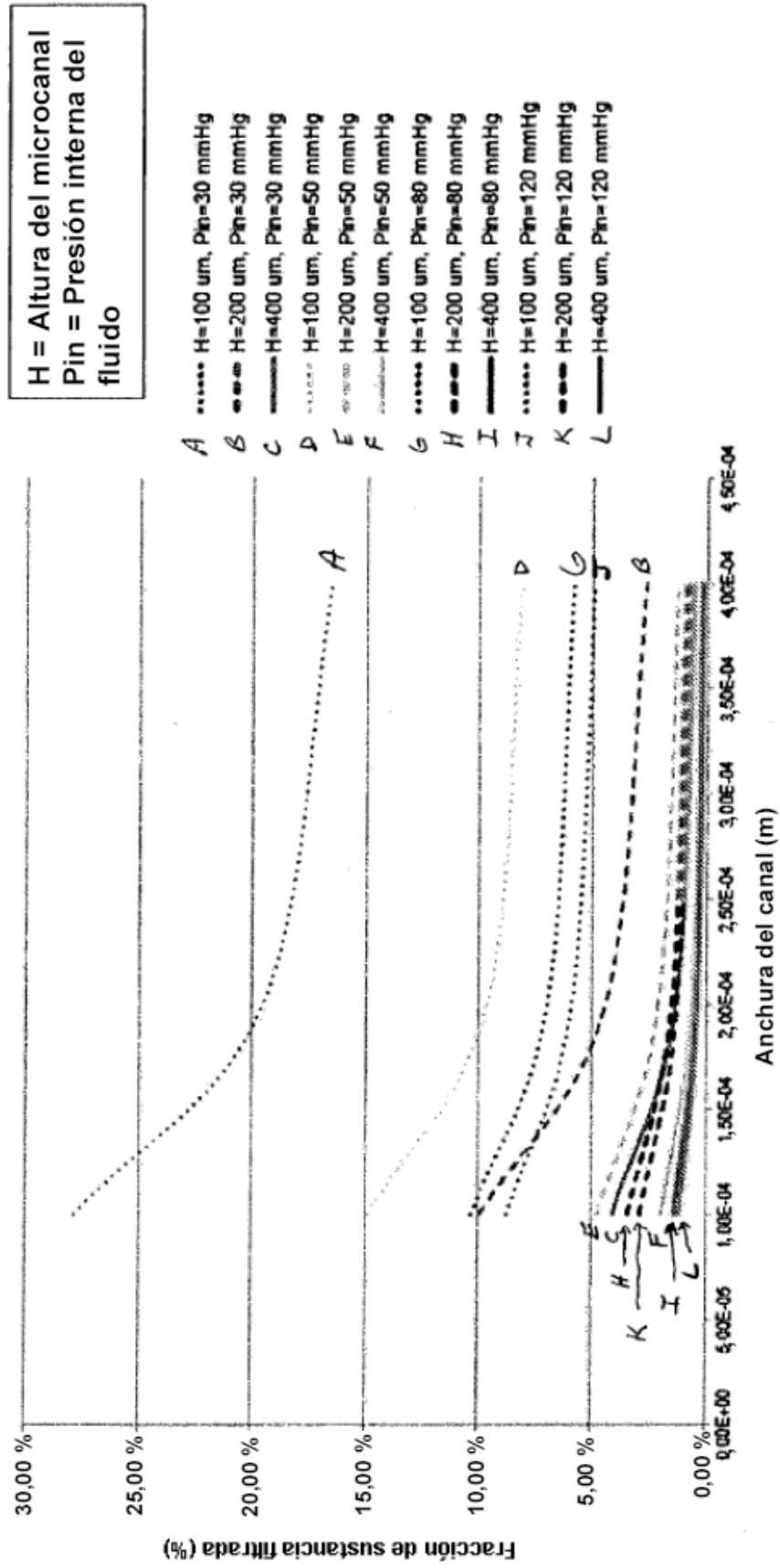


Figura 6

Ejemplo n.º	Presión interna (mmHg)	Número de canales	Anchura (m)	Altura (m)	Longitud (m)	Velocidad de cizalla (s ⁻¹)	Presión TMP* (mmHg)	Presión de salida de sangre (mmHg)	Fración de sust. filtradas (%)
1	100	6046,16	2,00E-04	2,00E-04	7,00E-02	1998,90	75	50	2,70
2	100	12777,16	1,00E-04	1,00E-04	7,00E-02	1138,57	75	50	17,74
3	100	6102,22	2,00E-04	1,00E-04	7,00E-02	1150,51	75	50	12,21
4	100	2978,10	4,00E-04	1,00E-04	7,00E-02	1470,64	75	50	10,37
5	80	14743,49	1,00E-04	1,00E-04	7,00E-02	710,00	65	50	24,62
6	80	7040,04	2,00E-04	1,00E-04	7,00E-02	954,17	65	50	17,15
7	80	3435,82	4,00E-04	1,00E-04	7,00E-02	902,48	65	50	14,63
8	140	10087,04	1,00E-04	1,00E-04	7,00E-02	1995,49	95	50	12,85
9	120	11272,36	1,00E-04	1,00E-04	7,00E-02	1572,34	85	50	14,63
10	120	5385,02	2,00E-04	1,00E-04	7,00E-02	2146,65	85	50	10,01
11	120	2628,01	4,00E-04	1,00E-04	7,00E-02	2038,80	85	50	8,48
12	70	3721,87	4,00E-04	1,00E-04	7,00E-02	618,41	60	50	19,69
13	70	3000,65	5,00E-04	1,00E-04	7,00E-02	629,66	60	50	19,00
14	70	2527,59	6,00E-04	1,00E-04	7,00E-02	656,90	60	50	17,88
15	70	15935,60	1,00E-04	2,00E-04	7,00E-02	489,85	60	50	11,80
16	70	15397,35	3,00E-04	2,00E-04	7,00E-02	1047,74	60	50	3,67
17	60	2706,06	8,00E-04	1,00E-04	7,00E-02	361,92	55	50	30,22
18	60	2757,00	6,00E-04	1,00E-04	7,00E-02	351,46	55	50	30,48
19	60	8511,84	2,00E-04	1,00E-04	7,00E-02	354,42	55	50	38,33
20	70	8660,02	4,00E-04	1,00E-04	6,00E-02	692,45	60	50	14,93
21	60	11394,09	5,00E-04	1,00E-04	5,00E-02	433,83	55	50	18,06

*TMP: Presión transmembra