

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 219**

51 Int. Cl.:

B01D 63/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2010 PCT/US2010/037621**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2010 WO10151419**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2010 E 10724641 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2445615**

54 Título: **Dispositivos microfluídicos para diálisis**

30 Prioridad:

24.06.2009 US 220117 P

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

02.10.2017

73 Titular/es:

**OREGON STATE UNIVERSITY (50.0%)
312 Kerr Administration Bldg.
Corvallis, OR 97331-2140, US y
OUTSET MEDICAL, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**DROST, KEVIN;
JOVANOVIC, GORAN, NADEZDA;
MILLER, RICHARD, T.;
ANDERSON, ERIC, K.;
WARNER-TUHY, ALANA;
CURTIS, JAMES, R.;
JOHNSON, BRUCE W. y
WRAZEL JULIE S.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 635 219 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

Dispositivos microfluidicos para diálisis

Campo

Esta divulgación se refiere a dispositivos microfluidicos y a procedimientos para su uso y fabricación.

5 **Antecedentes**

La aparición de la tecnología de microfluidica es bastante prometedora para aplicaciones de transferencia de masa y calor. Por ejemplo, hay varios sistemas importantes que requieren separación de especies, adición o retirada de calor, o una combinación de los mismos. Los ejemplos incluyen diálisis de sangre, separación de agua potable de fuentes de agua contaminadas, pasteurización del agua e intercambio de calor minimizado.

10 La hemodiálisis, la purificación de sangre externa al cuerpo, es un procedimiento usado para tratar la insuficiencia renal. La composición química de la sangre debe estar controlada para realizar sus funciones esenciales de proporcionar nutrientes y oxígeno a las células del cuerpo, y transportar materiales de residuo lejos de esas células. La sangre contiene partículas de muchos tamaños y tipos diferentes, incluyendo células, proteínas, iones disueltos y productos de residuos orgánicos. Algunas de estas partículas, incluyendo proteínas tales como hemoglobina y albúmina, son esenciales para que el cuerpo funcione apropiadamente. Otras, tales como urea, un producto residual del metabolismo de proteínas, y productos de residuos moleculares grandes que solamente puede eliminar la hemodiafiltración, deben retirarse de la sangre. De lo contrario, se acumulan e interfieren con los procesos metabólicos normales. Otras partículas más, incluyendo muchos de los iones sencillos disueltos en la sangre, son necesarias para el cuerpo en ciertas concentraciones que deben estar estrechamente reguladas, especialmente cuando el consumo de estas sustancias varía. Típicamente, para dializar la sangre se usan tecnologías de membrana, teniendo el dializado concentraciones de diversas sales cuidadosamente controladas. Existe la necesidad de mejorar los mecanismos asociados con la diálisis para dializar y diafiltrar sangre de forma más eficaz y más rentable. Además, para la diálisis fuera de una situación clínica, tal como en casa durante el día o por la noche, existe la necesidad de dializar la sangre a caudales más lentos (significativamente más lentos que los caudales de sangre mínimos para sistemas de diálisis convencionales) durante tiempos de tratamiento más largos, ambos de los cuales ayudan a reducir la cantidad de sangre que está fuera del cuerpo del paciente en cualquier momento dado, reduciendo de este modo el riesgo de una posible pérdida de sangre o de producirse daños y aumentando la seguridad del paciente.

30 El documento WO 2006/042079 A1 se refiere a un dializador con eficacia mejorada de transferencia de masa a través de una membrana de diálisis usando separación de microcanales.

El documento US 2005/0202557 A1 describe un aparato que duplica la funcionalidad de un sistema fisiológico, incluyendo el aparato primera y segunda capas que definen cada una superficie superior e inferior, en las que cada capa puede comprender un molde y una membrana semipermeable puede fijarse al primer y segundo moldes de modo que la superficie superior de la membrana se fije adyacente a la superficie inferior del primer molde y la superficie inferior de la membrana se fije adyacente a la superficie superior del segundo molde.

El documento US 4.310.416 A describe un aparato de tratamiento de fluido de tipo placa para la filtración y separación de un fluido, transferencia de sustancias entre fluidos a través de membranas o trasvase de sustancias específicas contenidas en el fluido a través de membranas.

40 El documento EP 0 324 922 A2 desvela un plan para la difusión de sustancias entre dos fluidos a través de membranas semipermeables que se disponen en una pila separada por placas de soporte que tienen una primera cara plana y una segunda cara plana y que comprenden orificios que atraviesan conectados a una entrada y una salida, respectivamente.

Sumario

La presente divulgación se refiere a un dispositivo microfluidico como se define en la reivindicación independiente 1. El dispositivo se configura para transferencia de masa por diálisis. Por ejemplo, ciertas realizaciones desveladas incorporan membranas semipermeables en dispositivos de transferencia microfluidicos para transferir sustancias diana de un fluido a otro, tal como después de un procedimiento de hemodiálisis. El dispositivo de transferencia microfluidico se describe en ocasiones en el presente documento para su uso en un procedimiento de hemodiálisis aunque el dispositivo de transferencia microfluidico es adecuado para otros usos.

50 Las velocidades de transferencia de masa a través de membranas en sistemas convencionales pueden verse afectadas por las velocidades de difusión a través de la capa límite relativamente espesa entre el fluido de carga y la superficie de membrana. El aumento de la velocidad del fluido cerca de la superficie de membrana, por ejemplo, por agitación, es un método habitual para reducir el grosor de la capa límite, y por lo tanto la longitud de difusión efectiva. La separación de membrana en un dispositivo microfluidico supera esta dificultad usando una configuración microfluidica tal como microcanales o campos de flujo. La reducción de profundidad de canal de un dispositivo microfluidico puede afectar a la limitación de transferencia de masa provocada por difusión a través de la masa de

fluido. Sin embargo, la fabricación de dispositivos microfluídicos implica con frecuencia procedimientos complicados y lentos que hacen la producción comercial menos viable.

Otro problema con la separación de membrana usando dispositivos microfluídicos son las limitaciones inherentes en el volumen que puede procesarse. Los dispositivos de membrana microfluídicos previamente desvelados superan esta dificultad apilando múltiples separadores en paralelo hasta alcanzar las velocidades volumétricas deseadas. Dichos dispositivos de membrana microfluídica se desvelan en la solicitud de Estados Unidos n.º 11/243.937; publicación de Estados Unidos n.º 2008/0093298; y publicación de Estados Unidos n.º 2008/0108122, que se incorporan en el presente documento por referencia. Adicionalmente, la contaminación cruzada es un riesgo significativo en procedimientos de separación de fluidos. Esta aplicación se dirige a realizaciones de dispositivos microfluídicos que mitigan el riesgo de contaminación cruzada. Por ejemplo, ciertas realizaciones desveladas usan sellado por compresión para reducir o eliminar sustancialmente la contaminación cruzada de fluidos. En determinadas realizaciones desveladas se integra un sello de compresión completo alrededor de cada región que contiene fluidos, evitando de este modo la contaminación cruzada. Además, el dispositivo puede fabricarse usando técnicas convencionales de alto volumen y bajo coste.

Se ha descrito microfluídica y tecnología de transferencia de calor en patente de Estados Unidos n.º 6.793.831; patente de Estados Unidos n.º 6.688.381; patente de Estados Unidos n.º 6.672.502; patente de Estados Unidos n.º 5.813.235; publicación de Estados Unidos n.º 2008/0006040; y publicación de Estados Unidos n.º 2004/0157096, que se incorporan en el presente documento por referencia.

Una realización del dispositivo desvelado comprende múltiples láminas, teniendo al menos una lámina un lado frontal que define elementos de lado frontal y un lado posterior que define elementos de lado posterior. Los elementos de lado frontal pueden conectarse de forma fluida a los elementos de lado posterior por al menos una vía. Las láminas se intercalan por al menos una capa de transferencia. Los elementos en el lado frontal pueden ser, por ejemplo, un colector de entrada y un colector de salida. Los elementos en el lado posterior pueden ser uno o más microcanales o un campo de flujo. En una realización el colector de entrada puede comprender un orificio de entrada y el colector de salida puede comprender un orificio de salida.

Para cambiar la escala del dispositivo a la capacidad volumétrica deseada, el dispositivo puede comprender una pila de múltiples subunidades capaces de realizar una operación unitaria, tal como purificación de fluidos. Cada subunidad tiene una primera lámina, una segunda lámina y una capa de transferencia situada entre el lado posterior de la primera lámina y el lado posterior de la segunda lámina. El dispositivo puede comprender además juntas situadas entre las subunidades. Cada lámina comprende un primer lado, un segundo lado y un campo de flujo o al menos un microcanal, y típicamente múltiples. Las múltiples subunidades se alinean y apilan. La pila puede situarse entre una primera placa de compresión y una segunda placa de compresión. La pila puede después comprimirse para crear un sello sustancial de todas las regiones que contienen fluidos.

Los diseños de juntas para diversas realizaciones pueden tener un corte para que el fluido se comunique entre capas y/o un corte sobre las entradas y salidas de fluido para evitar que el material de junta cuelgue en la entrada y ocluya el flujo. Las capas de transferencia en las diversas realizaciones pueden comprender cortes en las áreas correspondientes a los colectores de entrada y los colectores de salida de capas adyacentes. De forma similar a la junta esto evita que la capa de transferencia se colapse en los colectores y ocluya el flujo.

Las láminas individuales pueden tener elementos en el lado frontal y el lado posterior, los elementos conectados de forma fluida por una vía o varias vías. Por ejemplo, las láminas pueden comprender una entrada y una salida en el lado frontal y microcanales o uno o más campos de flujo en el lado posterior. La entrada y la salida pueden asociarse con colectores de fluidos, y pueden conectarse de forma fluida con extremos opuestos de los múltiples microcanales o el campo de flujo mediante una primera vía o vías y una segunda vía o vías situadas en extremos opuestos de los microcanales o el campo de flujo. Las entradas y salidas de fluido pueden definir columnas de soporte para evitar que las láminas adyacentes cuelguen en las entradas y salidas y ocluyan el flujo.

Las vías que conectan el lado frontal y el lado posterior pueden ser perpendiculares a los microcanales o al campo de flujo. Sin embargo, puede ser deseable que las vías crucen las láminas en un ángulo no perpendicular. El ángulo no perpendicular puede ser mayor de cero y menor de 90, pero más típicamente es de entre aproximadamente 45 ° y aproximadamente 90 °. Las vías no perpendiculares pueden proporcionar diversos beneficios, tales como minimización de áreas de estancamiento de fluidos o inmovilización de gases.

El dispositivo desvelado puede configurarse de diversas maneras. Por ejemplo, en una realización del dispositivo desvelado, las subunidades son sustancialmente idénticas con láminas respectivas en la pila en orientaciones sustancialmente similares. Por ejemplo, las subunidades pueden estar todas orientadas con el lado frontal de la primera lámina frente a la misma placa de compresión. Los microcanales o el o los campos de flujo de capas adyacentes dentro de una subunidad pueden ser paralelos o perpendiculares entre sí. Las subunidades con microcanales paralelos pueden ser perpendiculares a subunidades adyacentes para mantener un sello de compresión alrededor de los colectores.

Las subunidades adyacentes también pueden ser imágenes especulares entre sí y pueden orientarse en la pila de modo que los lados frontales de la primera lámina de subunidades adyacentes se enfrenten entre sí y los lados frontales de la segunda lámina de unidades adyacentes se enfrenten entre sí. Una ventaja de esta realización es un diseño de juntas simplificado. Otra ventaja de esta realización es la contaminación cruzada reducida ya que las capas que tienen el mismo fluido son adyacentes entre sí.

Las láminas individuales pueden tener más de una ruta de flujo independiente. Por ejemplo, una lámina puede tener una primera ruta de flujo definida en un primer lado y una segunda ruta de flujo definida en un lado opuesto de la misma lámina. En esta realización se indica en el presente documento que las láminas tienen doble cara. Por ejemplo, además de la lámina descrita anteriormente, los lados posteriores de la primera lámina y la segunda lámina en la subunidad pueden comprender además un colector de entrada y un colector de salida, y los lados frontales de la primera lámina y la segunda lámina pueden comprender además microcanales o uno o más campos de flujo. Los microcanales o uno o más campos de flujo en el lado frontal pueden conectarse de forma fluida con el colector de entrada en el lado posterior por una o más vías y conectarse de forma fluida con el colector de salida en el lado posterior por una o más vías. En lugar de juntas situadas entre las subunidades, se sitúan capas de transferencia entre las subunidades. Las capas de transferencia pueden ser capas de transferencia de masa.

Esta realización reduce el número de láminas requerido por unidad de transferencia. Las realizaciones de una sola cara requerían dos láminas para cada unidad de transferencia, mientras que la realización de doble cara requiere $(n+1)$ láminas por unidad de transferencia, donde n es el número de unidades de transferencia deseadas. Por lo tanto para un dispositivo que tenga cien unidades de transferencia, la realización de doble cara solamente requiere 101 láminas, mientras que una realización de una sola cara requeriría 200 láminas. Para mitigar la contaminación cruzada entre el fluido contenido en la entrada y la salida del lado frontal y del fluido contenido en los microcanales del lado frontal para esta realización, la capa de transferencia puede sellarse sustancialmente con láminas adyacentes entre los colectores de entrada y microcanales o campos de flujo y entre los colectores de salida y los microcanales o el campo de flujo. De forma similar existe un riesgo de contaminación cruzada en el lado posterior, que puede mitigarse de forma similar.

Una realización que emplea microcanales de cortes pasantes o campos de flujo también alivia el riesgo de contaminación cruzada consiguiendo al mismo tiempo la eficacia de una realización de doble cara. En la realización de corte pasante, una parte sustancial de los múltiples microcanales o campos de flujo de cada lámina se extienden a través del grosor de la lámina completa, concretamente desde el lado frontal al lado posterior para formar microcanales de cortes pasantes o campos de flujo. De esta manera, los microcanales o campos de flujo actúan simultáneamente con dos unidades de separación.

Las láminas de esta realización comprenden un lado frontal y un lado posterior, teniendo el lado frontal una entrada y una salida. La entrada conecta de forma fluida con el lado posterior por una o más vías de entrada. La o las vías de entrada conectan de forma fluida con los microcanales de cortes pasantes o campos de flujo por microcanales de grosor parcial o campos de flujo en el lado posterior, y la salida conecta de forma fluida con el lado posterior por una o más vías de salida. Las vías de salida conectan de forma fluida con los microcanales de cortes pasantes o campos de flujo por microcanales de grosor parcial en el lado posterior. Para añadir estabilidad a los microcanales de cortes pasantes o campos de flujo, pueden situarse separadas estructuras de soporte perpendiculares de grosor parcial a lo largo de los microcanales o campos de flujo. Las láminas de cortes pasantes pueden disponerse en subunidades que tengan una primera lámina, una segunda lámina y una capa de transferencia. El dispositivo puede tener múltiples subunidades y los microcanales en la primera lámina pueden estar sustancialmente en paralelo o sustancialmente perpendiculares a los microcanales o campos de flujo de la segunda lámina, y los microcanales o campos de flujo de subunidades adyacentes pueden ser perpendiculares.

Una realización de un dispositivo microfluídico puede comprender múltiples láminas, teniendo al menos una de las láminas un lado frontal que define un colector de entrada y un colector de salida y un lado posterior que define al menos un elemento de lado posterior. El colector de entrada y el colector de salida pueden conectarse de forma fluida con al menos un elemento de lado posterior por una o más vías. Una o más de las vías pueden ser no perpendiculares. En esta realización una o más capas de transferencia, que definen cortes correspondientes a los colectores de entrada y colectores de salida, se intercalan con las láminas.

La presente divulgación también se refiere a un dispositivo microfluídico que comprende múltiples láminas, teniendo al menos una lámina un cabezal de entrada y un cabezal de salida, donde las capas de transferencia que definen cortes correspondientes al colector o los colectores de entrada y el colector o los colectores de salida se intercalan con las láminas. Como realizaciones previas, esta realización puede configurarse en subunidades que comprenden una primera lámina, una segunda lámina y una capa de transferencia. Una o más subunidades pueden apilarse entre placas de compresión. Los colectores pueden definir múltiples postes de apoyo y orificios para entrada y salida de fluidos. Las láminas pueden definir microcanales o uno o más campos de flujo y los colectores también pueden moldearse para proporcionar longitudes de ruta de flujo aproximadamente iguales entre el orificio de entrada y el orificio de salida. Los colectores pueden ser, por ejemplo, aproximadamente triangulares.

Esta realización, como con realizaciones previamente desveladas puede configurarse como subunidades de imagen especular, en las que los lados frontales de la primera lámina de subunidades adyacentes se enfrentan entre sí y los

5 lados frontales de la segunda lámina de subunidades adyacentes se enfrentan entre sí. Adicionalmente, las láminas pueden ser láminas de doble cara o pueden definir microcanales de cortes pasantes como se ha descrito previamente. Esta realización puede tener diversas configuraciones, tales como microcanales de patrón en paralelo o de espina de pescado, o uno o más campos de flujo. Las láminas adyacentes pueden tener microcanales o campos de flujo sustancialmente paralelos o sustancialmente perpendiculares entre sí dentro de una subunidad o entre subunidades.

10 Otra realización de la presente divulgación es un dispositivo microfluídico que comprende múltiples láminas que tienen lados frontales y lados posteriores, donde al menos una lámina define una vía para conectar de forma fluida el lado frontal y el lado posterior y donde la vía corta el lado frontal y el lado posterior en un ángulo no perpendicular. El dispositivo comprende además capas de transferencia que se intercalan con las láminas. Las láminas pueden tener elementos en el lado frontal y en el lado posterior, por ejemplo colectores de entrada, colectores de salida y microcanales o un campo de flujo, y pueden disponerse en una o más subunidades. Las subunidades pueden apilarse entre placas de compresión, y pueden colocarse juntas entre subunidades.

15 Los múltiples microcanales de las diversas realizaciones pueden ser sustancialmente paralelos; sin embargo pueden ser deseables otros patrones de microcanales dependiendo de la aplicación. Un experto habitual en la materia reconocerá que los microcanales pueden ser una serpentina anidada, fractalmente divergente, convergente o de un patrón de hueso de pescado. Adicionalmente, en lugar de microcanales, también se puede proporcionar una matriz de estructuras de soporte que podrían formar un campo de flujo. Un campo de flujo puede tener las ventajas añadidas de aumentar el área de superficie activa de la capa de transferencia, permitir que el fluido fluya alrededor de burbujas de aire inmovilizadas u otras oclusiones, y mejorar la distribución del flujo de fluido.

20 Los campos de flujo pueden estar formados por un par de paredes externas, opuestas, que definen un espacio de flujo en el que el fluido fluye. Las estructuras de soporte comprenden cada una columnas que pueden ser prismas con bases circulares, tales como cilindros. Sin embargo las bases del prisma también pueden tener una forma rectangular, de lágrima, triangular, de elipse, poligonal o de lágrima.

25 El campo de flujo define una serie de estructuras de soporte que tienen densidades de gradiente y diversos tamaños. Un extremo del campo de flujo tiene estructuras de soporte mayores y dispersas, que se reducen gradualmente de tamaño y aumentan de densidad a medida que se acercan al extremo opuesto. Adicionalmente, parte de o todo el campo de flujo puede tratarse con un tratamiento de superficie para potenciar la dinámica de flujo. Por ejemplo, la superficie puede tratarse para hacerla hidrófila para reducir la inmovilización de aire. Como alternativa, puede tratarse selectivamente para ser hidrófoba en un área de soporte dispersa e hidrófila en un área de soporte densa, promoviendo que el aire inmovilizado se mueva a través del área dispersa al área densa donde la absorción y las fuerzas mecánicas pueden obligar al gas a salir. Las estructuras de soporte también pueden distribuirse aleatoriamente por todo el campo de flujo sujeto a restricciones de diseño.

30 Las capas adyacentes de las diversas realizaciones pueden orientarse de modo que los microcanales o los campos de flujo dirijan sus fluidos respectivos para fluir en la misma dirección (corriente paralela), direcciones opuestas (contracorriente) o en algún ángulo en relación entre sí, tal como perpendicularmente (corriente cruzada). En el caso de campos de flujo, la dirección de flujo puede comprender la dirección predominante del fluido que fluye a través de campos de flujo. Las consideraciones de diseño equilibrarán la necesidad de fuerza impulsora de transferencia potenciada (gradientes de temperatura o gradientes de concentración) con las dificultades en la construcción y el funcionamiento inherentes en las configuraciones; dichas dificultades incluyen alineamiento y diferenciales de presión entre capas. Un experto habitual en la materia reconocerá que la dirección de flujo relativa preferida dependerá de la aplicación.

35 Las realizaciones desveladas se configuran para realizar transferencia de masa. El dispositivo desvelado es compatible con cualquier membrana adecuada para aplicaciones particulares. Son membranas típicas para transferencia de masa membranas semipermeables. Dichas membranas pueden ser membranas de polímero, copolímero, metal, cerámica, compuesto y/o líquido. Un ejemplo de una membrana de compuesto es membrana de compuesto de polisulfona-celulosa nanocrystalina, que puede emplearse para un dispositivo de diálisis de microcanales, donde se transfieren residuos metabólicos de la sangre al dializado. También pueden emplearse membranas de contacto de gas-líquido para transferencia de una sustancia entre un líquido y un gas. Una de dichas aplicaciones sería la oxigenación de la sangre, por lo que la membrana permite la transferencia de dióxido de carbono y oxígeno, de modo que el oxígeno se transfiera a la sangre desde oxígeno o aire con oxígeno enriquecido, y el dióxido de carbono se transfiera de la sangre al gas. También pueden emplearse membranas de fluido. Las membranas de fluido comprenden una lámina que tiene microcanales de cortes que atraviesan que contienen fluido y un primer y un segundo soporte de membrana situado para contener fluido en los microcanales. La capa de transferencia también puede configurarse para una pila de combustible donde la capa de transferencia comprende una membrana polimérica de electrolitos situada entre una capa catódica y una capa anódica.

40 Las láminas usadas en las diversas realizaciones pueden ser de cualquier material que pueda disponerse en patrones con elementos de microcanales o elementos capaces de crear uno o más campos de flujo. Los materiales de láminas típicos incluyen polímeros, metales, aleaciones metálicas, superaleaciones o intermetálicos. Los polímeros adecuados incluyen, sin limitación, policarbonato, tereftalato de polietileno (PET), polieterimida (PEI),

poli(metil metacrilato) (PMMA) o un polietileno halogenado tal como poli(tetrafluoroetileno) (PTFE). Los metales o las aleaciones metálicas adecuados incluyen, sin limitación, acero inoxidable, cobre, titanio, níquel o aluminio.

La profundidad del microcanal/ campo de flujo generalmente puede ser tan superficial como sea posible permitiendo aún al mismo tiempo el paso de fluido a través del microcanal. La profundidad superficial debería ser coherente con, o calibrarse con, la longitud de difusión o conducción, de modo que cuanto más superficial será el campo de flujo/ microcanal, más corta será la ruta de difusión o conducción, aumentando de este modo la eficacia de transferencia. El riesgo de oclusión de flujo puede restringir la profundidad mínima debido a irregularidades de profundidad, viscosidades de fluido en el procedimiento, contaminantes de fluido en el procedimiento o preocupaciones biológicas tales como daño celular en el caso de hemodiálisis u oxigenación de la sangre. Para conseguir el beneficio del fenómeno de los microcanales, las dimensiones de microcanales son típicamente mayores de cero y menores de aproximadamente 1.000 μm . Más típicamente, los microcanales son de más de cero y menos de aproximadamente 400 μm y aún más típicamente mayores de cero y menores de aproximadamente 100 μm , tal como de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 90 μm .

Las realizaciones de la presente divulgación pueden ser útiles para transferir calor o masa de un fluido a otro. Proporcionando una realización de la presente divulgación que tiene una primera lámina y una segunda lámina, teniendo cada una de la primera y la segunda lámina colectores de entrada y colectores de salida conectados a microcanales o uno o más campos de flujo separados por una capa de transferencia, proporcionando después un primer fluido al colector de entrada de la primera lámina y un segundo fluido al colector de entrada de la segunda lámina, el calor o la masa se transferirán del primer fluido al segundo fluido o viceversa, dependiendo de la configuración del dispositivo. Por ejemplo, proporcionando un dispositivo donde la capa de transferencia es una membrana semipermeable, tal como compuesto de polisulfona-celulosa nanocristalina, y proporcionando sangre a una lámina y dializado a otra lámina, las sustancias en la sangre se transferirán al dializado.

De forma similar, ciertas realizaciones desveladas son útiles para sistemas de transferencia de calor. La incorporación de capas térmicamente conductoras a dichos dispositivos permite que el calor se transfiera de un fluido a otro. Por tanto, en algunas realizaciones, las capas de transferencia pueden ser capas de transferencia de calor.

Lo anterior y otros objetos, elementos y ventajas de la invención resultarán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, que continúa con referencia a las figuras adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es una vista esquemática de un dispositivo de transferencia microfluídico que tiene una vía de flujo a través.
 La FIG. 2 es una vista en perspectiva de una realización de una única capa del dispositivo de transferencia microfluídico.
 La FIG. 3 es una vista en plano del campo de flujo microfluídico con soportes de segmentos de pared.
 La FIG. 4 es una vista en plano de un campo de flujo microfluídico con segmentos de pared en ángulo.
 La FIG. 5 es una vista en plano esquemática de la yuxtaposición de campos de flujo con segmentos de pared en ángulo.
 La FIG. 6A es una vista en plano de un campo de flujo microfluídico con soportes cilíndricos.
 La FIG. 6B muestra una vista superior de un par de soportes cilíndricos.
 La FIG. 6C muestra una vista lateral de un par de soportes cilíndricos.
 La FIG. 7 es una vista ampliada en plano de un campo de flujo microfluídico con estructura de soporte en forma de lágrima.
 La FIG. 8 es una vista ampliada en plano de un campo de flujo microfluídico que tiene densidad y tamaño de estructura de soporte en gradiente.
 La FIG. 9 es una vista ampliada en plano de un campo de flujo microfluídico con estructuras de soporte distribuidas aleatoriamente.
 La FIG. 10 es una vista en perspectiva parcial de un dispositivo ensamblado que muestra entradas y salidas de fluido.
 La FIGURA 11 es una vista en perspectiva de dos dispositivos ensamblados combinados con colectores fluidicos unidos.
 La FIGURA 12 es una vista de conjunto de una realización de un dispositivo de transferencia microfluídico con láminas con una sola cara.
 La FIGURA 13 es una vista en plano de una realización de una lámina.
 La FIGURA 14 es una vista en perspectiva del dispositivo ensamblado mostrado en la FIGURA 6.
 La FIGURA 15 es una vista detallada de las rutas de flujo de fluido internas en el dispositivo de la FIGURA 6.
 La FIGURA 16 es una vista en plano esquemática de la yuxtaposición de colectores de fluido y microcanales de capas adyacentes, que tienen flujo de corriente cruzada.
 La FIGURA 17 es una vista en planta esquemática parcial de la yuxtaposición de capas adyacentes que tienen el campo de flujo mostrado en la FIGURA 3.
 La FIGURA 18 es una vista detallada de las rutas de flujo de fluido interno de una realización que tiene un diseño

especular de una sola cara.

La FIGURA 19 es una vista en perspectiva detallada de las rutas de flujo de fluido de una realización que tiene un diseño especular de una sola cara con microcanales paralelos.

5 La FIGURA 20 es una vista de conjunto parcial de una realización de un dispositivo de transferencia microfluídico que tiene láminas de doble cara.

La FIGURA 21 es una vista en plano de una lámina de doble cara.

La FIGURA 22 es una vista en plano de una capa de transferencia.

La FIGURA 23 es una vista en detalle de la ruta de flujo de un dispositivo de transferencia microfluídico que tiene láminas de doble cara.

10 La FIGURA 24 es una vista en detalle de la ruta de flujo de un dispositivo de transferencia microfluídica que tiene láminas de doble cara con flujo de corriente paralela.

La FIGURA 25 es una vista en plano de una lámina que tiene microcanales de cortes que atraviesan.

La FIGURA 26 es una vista en plano detallada de una lámina que tiene microcanales de cortes pasantes con soportes laterales.

15 La FIGURA 27 es una vista en plano detallada de una lámina que tiene microcanales de cortes pasantes con un patrón de hueso de pescado.

La FIGURA 28 es una vista en perspectiva detallada de una lámina que tiene microcanales de cortes pasantes con un patrón de hueso de pescado.

20 La FIGURA 29 es una vista de conjunto de un dispositivo de transferencia microfluídico que tiene láminas de cortes pasantes.

La FIGURA 30 es una vista detallada de la ruta de flujo de fluido de un dispositivo que tiene láminas de cortes pasantes.

La FIGURA 31 es una vista en perspectiva de un dispositivo que tiene microcanales de cortes pasantes perpendiculares y paralelos alternos.

25 La FIGURA 32 es una vista en plano de la yuxtaposición de las capas de una subunidad que incorpora una membrana de fluido.

La FIGURA 33 es una vista esquemática de un dispositivo que tiene membranas de fluido.

La FIGURA 34 es una vista esquemática de un dispositivo que tiene pilas de combustible.

30 La FIGURA 35 es una vista en plano de una realización de una lámina de un dializador de campo de flujo sin regiones de colector.

La FIGURA 36 es una vista en plano de otra realización de una lámina de un dializador de campo de flujo sin regiones de colector.

La FIGURA 37 es una vista esquemática, en plano, de una ruta de láseres para formar un campo de flujo.

La FIGURA 38 es una vista ampliada de una parte de una lámina donde se cortan canales formados por láser.

35 La FIGURA 39 es una vista ampliada de una superficie de lámina que muestra canales ondulantes y clavijas formadas entre los canales.

La FIGURA 40 es una realización en la que se apilan láminas sin colector alternantes en un sentido de corriente cruzada.

Descripción detallada

40 A. Definiciones

El dializado se refiere a un fluido acuoso que tiene los solutos apropiados en las concentraciones apropiadas para diálisis de sangre.

El microcanal se refiere a un espacio sustancialmente unido en un dispositivo microfluídico que permite el flujo del fluido, teniendo el espacio al menos una dimensión menor de aproximadamente 1000 μm .

45 El campo de flujo significa una ruta microfluídica con una relación de aspecto de aproximadamente 10 o más, en la que la relación de aspecto se define como la relación de la anchura de la ruta microfluídica y la profundidad de la ruta microfluídica y el fluido fluye sustancialmente en la dirección de la longitud de la ruta microfluídica.

Microcanal de cortes pasantes se refiere a un microcanal con una profundidad igual al grosor de la lámina en la que se forma.

50 Las láminas de una sola cara se refieren a láminas que tienen elementos, tales como elementos de microcanales o campo de flujo, en los que la transferencia de calor o de masa a través de las capas de transferencia se produce solamente en un lado.

Las láminas de doble cara se refieren a láminas que tienen elementos, tales como elementos de microcanales o elementos de campo de flujo, en ambos lados.

55 La membrana semipermeable se refiere a una membrana que permite el paso a través de ella de algunas sustancias mientras que restringe otras.

Vía se refiere a un microcanal que permite que el fluido fluya a través de una lámina para conectar de forma fluida microcanales o campos de flujo en el lado frontal de la lámina con los del lado posterior de la lámina.

B. Descripción de dispositivo de transferencia microfluidico

La FIGURA 1 representa un diagrama de flujo contracorriente 100 para un primer fluido y un segundo fluido. Aunque la ruta de flujo se describe en el contexto de un microcanal, también se puede usar una ruta de flujo a través de un campo de flujo. Además, aunque se muestran diversas realizaciones descritas en el presente documento con configuraciones de microcanales, cada realización podría construirse y manejarse usando un campo de flujo fluido en lugar de un microcanal.

Un primer fluido entra en la entrada de microcanal 102 y fluye a través de la lámina superior 104 al microcanal 106 por medio de la vía 108 donde el fluido entra en contacto con la capa 110 de transferencia. Simultáneamente, un segundo fluido en el microcanal 112 entra en contacto con la capa 110 de transferencia antes de fluir a través de la lámina inferior 114 a la salida 116 por medio de la vía 118. La capa 110 de transferencia puede ser una membrana semipermeable elegida para la aplicación específica para permitir la transferencia de una o más sustancias del fluido en el microcanal 106 al fluido en el microcanal 112, o viceversa. Por ejemplo, la aplicación específica puede ser un procedimiento de hemodiálisis.

La anchura de los microcanales 106 y 112 será la más amplia posible teniendo en cuenta parámetros operativos y requisitos de construcción, tal como para evitar sustancialmente que la capa 110 de transferencia cuelgue en los microcanales. La anchura real variará dependiendo de ciertos factores, tales como la rigidez de la capa 110 de transferencia y el diferencial de presión a través de la capa de transferencia. Las anchuras de microcanales típicas son de entre 100 μm y 500 μm , y más típicamente entre aproximadamente 200 μm y aproximadamente 400 μm .

Para dispositivos de transferencia de masa, la capa 110 de transferencia puede ser cualquier material que permita la transferencia selectiva de una sustancia o sustancias diana a través de la capa de transferencia. Un experto habitual en la materia reconocerá que la selección de membrana dependerá de otros criterios de diseño incluyendo, sin limitación, la sustancia que se transfiere, otras sustancias presentes en los fluidos, la velocidad de transferencia deseada, los fluidos que portan la sustancia, el fluido que recibe la sustancia, la temperatura operativa y la presión operativa. Las membranas adecuadas pueden incluir, sin limitación, polímero, copolímero, metal, cerámica, compuestos, compuesto de polisulfona-celulosa nanocristalina, membranas de contacto de gas-líquido, membranas de fibra hueca y membranas de fluido.

Cuando el dispositivo de transferencia de masa es un dispositivo de hemodiálisis, algunas membranas adecuadas para la capa de transferencia incluyen sin limitación polisulfona, polietersulfona, poliacrilnitrilo, acetato de celulosa, diacetato de celulosa y triacetato de celulosa.

Las láminas 104 y 114 pueden ser cualquier material que pueda disponerse en patrones con elementos útiles para una aplicación particular, tales como vías y microcanales o tales como estructuras de soporte para campos de flujo. El grosor de la lámina puede ser de entre aproximadamente 200 μm y aproximadamente 1000 μm , siendo el grosor típico entre aproximadamente 300 μm y aproximadamente 500 μm . Los materiales de lámina adecuados incluyen, sin limitación, polímeros y metales. Los ejemplos de materiales poliméricos adecuados incluyen policarbonato, tereftalato de polietileno (PET), polieterimida (PEI), poli(metilmacrilato) (PMMA) y polietileno halogenado tal como poli (tetrafluoroetileno) (PTFE). Las láminas de metal pueden ser cualquiera que pueda tener elementos deseados formados en las mismas, tales como materiales que pueden grabarse fotoquímicamente o mecanizarse de otro modo para tener elementos deseados, incluyendo elementos ciegos. Los ejemplos incluyen aceros inoxidables, cobre, titanio, níquel y aluminio.

La FIGURA 2 muestra una vista en perspectiva de una realización de un diseño de lámina. Aunque la FIGURA 2 se describe en el contexto de un microcanal, puede usarse una configuración de colector similar para flujo de fluido a un campo de flujo. El lado de colector 120 de la lámina 104 comprende la entrada 102 para recibir un fluido y dirigir el fluido a la vía 108 donde el fluido fluye a través de la placa al lado de microcanal 122 (o lado de campo de flujo) de la placa. El fluido fluye después a través de los microcanales 106 o el campo de flujo, donde el fluido entra en contacto con la capa de transferencia, no mostrado. La entrada 102 tiene estructuras de soporte 124 para evitar el colapso de la lámina adyacente en la entrada 102. La FIGURA 2 desvela microcanales 106 como múltiples microcanales en paralelo, sin embargo la presente divulgación no se limita a esta configuración.

1. Campos de flujo

Como se ha mencionado, cualquiera de las realizaciones puede incorporar uno o más campos de flujo en lugar de microcanales. La FIGURA 3 muestra una realización que utiliza un campo de flujo 126 en lugar de los microcanales en paralelo usados en la realización de las FIGURAS 1 y 2. El campo de flujo 126 puede en general formarse a partir de un par de paredes opuestas 127 que definen la periferia externa del campo de flujo 126. Se sitúa un espacio entre las paredes y el fluido fluye dentro del espacio desde una entrada hacia una salida. Se sitúan una o más estructuras de soporte discretas, tales como segmentos de pared 128, en el espacio entre las paredes. Las estructuras de soporte actúan al menos parcialmente para proporcionar soporte a la lámina adyacente para evitar que la lámina se colapse sobre otra. Las estructuras de soporte también evitan que la membrana se colapse en la ruta de flujo y bloquee el flujo de sangre o dializado. Las estructuras de soporte pueden disponerse en una diversidad de disposiciones espaciales en relación entre sí. Las estructuras de soporte pueden tener una diversidad

de formas y tamaños y pueden estar en forma de clavijas, segmentos de pared, salientes, protrusiones, etc.

Las estructuras de soporte difieren de las paredes elongadas o divisores que forman los microcanales por que las estructuras de soporte no definen rutas de flujo alargadas, discretas. En su lugar, una pluralidad de las estructuras de soporte se sitúa en el espacio de flujo general entre las paredes opuestas 127 sin guiar específicamente el fluido en una dirección particular. Las estructuras de soporte permiten más libertad de dirección de flujo para el fluido en relación con el flujo direccional finamente guiado de los microcanales.

Además, la naturaleza discreta, separada de las estructuras de soporte da como resultado exposición de más superficie de capa de transferencia que cuando se usen divisores de microcanales contiguos. La exposición de más de la capa de transferencia interpuesta a los fluidos para dializar, por ejemplo, mejora la eficacia del dispositivo en general. Un experto habitual en la materia reconocerá que es deseable maximizar el área de la capa de transferencia expuesta al fluido manteniendo al mismo tiempo la integridad de la capa de transferencia con suficientes estructuras de soporte para que la capa de transferencia no colapse en una parte del campo de flujo. Además, las realizaciones del campo de flujo mitigan la oclusión de flujo provocada por inmovilización de burbujas de aire permitiendo que el fluido fluya alrededor de las burbujas de aire, lo que puede no producirse tan fácilmente en el volumen más restringido de un microcanal porque la burbuja puede ser de un tamaño que bloquee significativamente el flujo en un canal particular.

En el ejemplo de la FIGURA 3, las estructuras de soporte están en forma de segmentos de pared 128 comprendidos por cuerpos de forma rectangular o prismática que se extienden hacia arriba desde la superficie de la lámina. Los segmentos de pared 128 se sitúan en grupos de modo que un solo grupo forme una columna desde el punto de vista de la FIGURA 3. El campo de flujo completo 126 incluye una serie de columnas. Cada columna tiene una pluralidad de segmentos de pared 128 alineados extremo a extremo y separados entre sí dentro de la columna. Cada una de las columnas está separada de una columna adyacente. La separación entre segmentos de pared puede variar dentro de una única columna, como también lo puede hacer la separación entre una columna y una columna adyacente. Además, los segmentos de pared 128 pueden disponerse en otros patrones espaciales y no están limitados a su disposición en patrones de columna.

La FIGURA 4 muestra otro ejemplo de un campo de flujo 126 con los segmentos de pared 128 en ángulo ligero en relación con los ejes largos de las paredes opuestas 127. La magnitud del ángulo de los segmentos de pared en relación con las paredes opuestas 127 puede variar. Todos los segmentos de pared 128 pueden orientarse en el mismo ángulo. Como alternativa, el ángulo puede variar de un segmento de pared 128 a otro segmento de pared 128 de modo que uno o más de los segmentos de pared 128 pueden orientarse en un ángulo mientras que otros segmentos de pared pueden orientarse en un ángulo diferente.

El ángulo de los segmentos de pared 128 da como resultado un diseño tolerante de alineamiento cuando el dispositivo se ensambla para flujo de corriente paralela o contracorriente. Puede ser deseable que un segmento de pared se sitúe al menos parcialmente sobre otro segmento de pared cuando las capas adyacentes se apilan para proporcionar soporte estructural apropiado entre las capas en la pila. A este respecto, los segmentos de pared 128 pueden tener tamaños y formas relativos y pueden también disponerse en patrones para maximizar la probabilidad de que los segmentos de pared se alineen uno sobre otro cuando se apilan las capas. La FIGURA 5 muestra una yuxtaposición de capas adyacentes en configuración de corriente cruzada 130 y configuración de corriente paralela 132, teniendo cada uno segmentos de pared 128 en ángulo. La naturaleza angular de los segmentos de pared aumenta la probabilidad de que los segmentos de pared se corten o se apilen entre sí cuando las láminas se apilan. El movimiento ligero de una capa en relación con la otra o en la dirección x o y aún soportará la membrana en la intersección de los segmentos de pared.

La FIGURA 6A desvela un laminado 134 que tiene un campo de flujo 136 en el que las estructuras de soporte comprenden múltiples postes 138 cilíndricos de soporte. De forma similar a los segmentos de pared 128 (FIGURA 3), los múltiples postes 138 de soporte aumentan el área de superficie de la capa de transferencia (no mostrado) expuesta para transferencia. Adicionalmente, el fluido no se restringe a canales estrechos como en los microcanales 106 (FIGURA 2), permitiendo de este modo que el fluido atraviese lateralmente alrededor de oclusiones de flujo tales como burbujas de aire o contaminantes. La FIGURA 6B muestra una vista superior de un par de estructuras de soporte comprendidas en los postes 138 cilíndricos de soporte. La FIGURA 6C muestra una vista lateral esquemática de un par de postes 138 cilíndricos de soporte. Las dimensiones de los postes 138 cilíndricos de soporte pueden variar como también lo puede hacer la separación relativa entre postes 138 cilíndricos de soporte adyacentes para proporcionar al campo de flujo características de flujo deseadas. Por ejemplo, el radio R de cada poste 138 de soporte puede estar predeterminado, como lo puede estar la distancia S entre postes 138 de soporte adyacentes. La altura H de cada poste de soporte también puede variar. Los postes de soporte 138 pueden ser prismas con bases circulares, tales como un cilindro. Sin embargo, las bases del prisma también pueden tener una forma rectangular, triangular, de elipse, poligonal o de lágrima. Por ejemplo, la FIGURA 7 desvela un campo de flujo 136 que tiene estructuras de soporte formadas por postes 138 de soporte en forma de lágrima. Esta realización se configura para aerodinamizar el flujo de fluido a través del campo de flujo 136.

En una realización, el tamaño de los postes de soporte es el mínimo posible medido en diámetro para postes cilíndricos, la anchura de postes rectangulares, o dos veces la distancia promedio al centro geométrico para formas

irregulares, sin perforar la capa de transferencia y suficientemente grande para permitir el alineamiento de postes de capas adyacentes. Las estructuras de soporte son típicamente mayores de $100\ \mu\text{m}$ y menores de $1000\ \mu\text{m}$. Más típicamente las estructuras de soporte son mayores de $500\ \mu\text{m}$ y menores de $500\ \mu\text{m}$, tal como de aproximadamente $100\ \mu\text{m}$ a aproximadamente $400\ \mu\text{m}$. Un experto habitual en la materia reconocerá que la forma y el tamaño deseados de las estructuras de soporte dependerán de diversos factores tales como el material y el grosor de capa de transferencia, los fluidos implicados, las tolerancias de alineamiento de fabricación y la eficacia de la capa de transferencia.

El campo de flujo 136 define una serie de estructuras 138 de soporte que tienen densidades de gradientes y diversos tamaños como se muestra en la FIGURA 8. Un extremo del campo de flujo 136 tiene estructuras 138 de soporte mayores y dispersas, cuyo tamaño se reduce gradualmente y que aumenta de densidad al acercarse al extremo opuesto. Adicionalmente parte de o todo el campo de flujo puede tratarse con un tratamiento de superficie para potenciar la dinámica de flujo. Por ejemplo la superficie puede tratarse para hacerla hidrófila para reducir la inmovilización de aire. Como alternativa, se puede tratar selectivamente para que sea hidrófoba en un área de densidad de soporte baja e hidrófila en un área de densidad de soporte alta, promoviendo que el aire inmovilizado se mueva a través del área dispersa hacia el área densa donde la absorción y fuerzas mecánicas pueden obligar al gas a salir. Las estructuras 138 de soporte pueden no estar distribuidas aleatoriamente por todo el campo de flujo sujeto a restricciones de diseño como se muestra en la FIGURA 9.

La distancia S entre las estructuras de soporte 138 puede ser la más amplia posible teniendo en cuenta los parámetros operativos y los requisitos de construcción, tal como para evitar sustancialmente que la capa 110 de transferencia (FIGURA 1) cuelgue en el campo de flujo 136. La anchura real variará dependiendo de ciertos factores, tales como la rigidez de la capa 110 de transferencia (FIGURA 1) y el diferencial de presión operativa a través de la capa de transferencia. Las anchuras típicas son entre $100\ \mu\text{m}$ y $500\ \mu\text{m}$, y más típicamente entre aproximadamente $200\ \mu\text{m}$ y aproximadamente $400\ \mu\text{m}$.

La profundidad del microcanal o el campo de flujo crean una ventaja de eficacia de transferencia. Las dimensiones a escala micrométrica reducen las limitaciones de la transferencia de masa reduciendo las longitudes de difusión o conducción a través de la masa de fluido, aumentando de este modo la tasa de masa por unidad de área de la capa 110 de transferencia (FIGURA 1), aumentando en consecuencia la eficacia y reduciendo el tamaño del dispositivo. La profundidad de los microcanales o el campo de flujo es típicamente mayor de cero y menor de $1000\ \mu\text{m}$. Más típicamente la profundidad es mayor de cero y menor de $400\ \mu\text{m}$. Aún más típicamente, la profundidad es mayor de cero y menor de aproximadamente $100\ \mu\text{m}$, tal como de aproximadamente $10\ \mu\text{m}$ a $90\ \mu\text{m}$.

2. Dispositivos de transferencia de masa

En referencia a las FIGURAS 10 y 11, el dispositivo de transferencia de masa ensamblado 200 está comprendido por láminas 202, láminas 204 y capas 206 de transferencia. Se proporcionan placas 208 de compresión para aplicar presión a las placas en capas 202 y 204 y las capas 206 de transferencia para proporcionar microcanales o campos de flujo de fluido sustancialmente sellados. Las placas 208 de compresión aplican presión usando, por ejemplo, cierres que conecten las placas de compresión o colocando el dispositivo 200 en un mecanismo de pinza. Un experto habitual en la materia reconocerá que existen en la técnica diversos métodos adicionales para aplicar fuerza a las placas de compresión. Los colectores fluidicos 210 se conectan operativamente con dispositivo de transferencia de masa 200, y están conectados de forma fluida con entradas 212 de microcanales y salidas 214 de microcanales, para suministrar fluidos a los microcanales internos 106 y 112 (FIGURA 1). La FIGURA 11 muestra dos dispositivos de transferencia microfluidicos dispuestos en paralelo, sin embargo un experto habitual en la materia reconocerá que pueden configurarse cualquier variedad de dispositivos en paralelo, en serie o ambos.

Las placas 208 de compresión pueden prepararse a partir de cualquier material con suficiente rigidez para comprimir uniformemente las láminas 202 y 204 y las capas 206 de transferencia. Los materiales adecuados incluyen, sin limitación, polímero, metales, cerámica o compuestos. Un material ejemplar puede ser, por ejemplo, acrílico. Sin embargo, un experto habitual en la materia reconocerá que el material de placa de compresión y su grosor puede depender de diversos factores, por ejemplo, el número de capas en la pila, la forma requerida para afectar a un sello, y las temperaturas operativas. Las placas 208 de compresión pueden ser planas o pueden tener una cara curvada, tal como una cara convexa, que tenga una curvatura adecuada para distribuir preferentemente de forma uniforme la presión a través del dispositivo 200.

La FIGURA 12 muestra una vista de conjunto de una realización de un dispositivo 300 de transferencia microfluidico. El dispositivo de transferencia de masa 300 comprende una pila secuenciada de láminas mantenidas entre placas 302 de compresión. La pila secuenciada comprende juntas de cabeza 304, y subunidades repetidas separadas por juntas 306. Las subunidades repetidas comprenden, en orden, una primera lámina 308, una capa 310 de transferencia y una segunda lámina 312. El número de subunidades dependerá de la aplicación y del rendimiento volumétrico y la capacidad de transferencia requerida. Adicionalmente, pueden conectarse dispositivos en paralelo como se muestra en la FIGURA 11. Las láminas 308 y 312 son de diseño sustancialmente similar. En referencia a la FIGURA 13, las láminas 308 y 312 tienen colectores de fluido 314, entrada de fluido 316, estructuras de soporte 318, vías 322, microcanales 324 (o campos de flujo) localizados en el lado opuesto, y salida de fluido 326. Esto puede verse en más detalle en el análisis de la FIGURA 16 posteriormente. En referencia de nuevo a la FIGURA 12, las

5 juntas 304 y 306 tienen cortes 325 de modo que la junta no abarca los colectores de fluido 314, evitando el colapso del material de junta en el colector e impidiendo el flujo de fluido. Las estructuras de soporte 318 pueden transferir la fuerza de compresión a través de la pila para facilitar el sellado de compresión por toda la pila y evitar que la lámina adyacente se colapse en el colector. Las estructuras de soporte también pueden prevenir que la membrana de transferencia bloquee el flujo de fluido en y a través del colector. Están conectados operativamente a la placa de compresión 302 los conectores 328, 330, 332 y 334 de fluido.

10 La FIGURA 14 muestra una vista en perspectiva de dispositivo 300 de transferencia microfluidico ensamblado. Las placas 302 de compresión tienen aperturas 336 para recibir cierres para acoplar y comprimir la pila 338. Un primer fluido entra en el dispositivo 300 a través del conector de fluido 328 y sale del dispositivo a través del conector de fluido 330. Un segundo fluido entra en el dispositivo 300 a través del conector de fluido 332 y sale del dispositivo a través del conector de fluido 334.

15 La FIGURA 15 proporciona una vista detallada de la ruta de flujo interna de dos subunidades de la pila 400. Las rutas de flujo de fluido 402 muestran un primer fluido que entra a través de la entrada de fluido 404. La entrada de fluido 404 es un agujero que atraviesa que conecta de forma fluida el primer fluido con subunidades en la pila. El fluido entra en los colectores 405, fluye alrededor de la estructura de soporte 406 a través de las vías 408 a los microcanales 410 o campos de flujo donde entra en contacto con capas 412 de transferencia. Las capas 412 de transferencia conectan operativamente los microcanales 410 o campos de flujo que contienen el primer fluido y los microcanales 414 o campos de flujo que contienen el segundo fluido para permitir la transferencia de calor o seleccionar sustancias en los fluidos. Por ejemplo una capa de transferencia de masa, por ejemplo una membrana, puede permitir que componentes permeables a membrana del primer y el segundo fluido se transfieran a través de la membrana de un fluido al otro.

20 La FIGURA 16 es una vista esquemática de los patrones de flujo de fluido de ambos fluidos yuxtapuestos. La entrada de fluido 404 proporciona el primer fluido al colector de entrada 422, donde fluye alrededor de las estructuras de soporte 406 a los microcanales 423 y se recoge en el otro extremo de los microcanales en el colector de salida 424, y después sale a través de la salida de fluido 418. Si la realización de la FIGURA 16 incluyera un campo de flujo en lugar de microcanales 423, entonces el fluido fluiría desde el colector de entrada 422, a través del campo de flujo, y hacia el colector de salida 424. A medida que el fluido fluye a través del campo de flujo, este fluiría alrededor de las diversas estructuras de soporte situadas dentro del campo de flujo.

25 El segundo fluido entra a través de la entrada de fluido 416 al colector 426 de entrada, donde se dirige a microcanales 427 o campo de flujo, y se recoge en el colector 428 de salida y sale a través de la salida 420. La FIGURA 16 desvela un dispositivo que tiene el primer y el segundo fluido que fluyen en perpendicular entre sí; sin embargo un experto habitual en la materia reconocerá que se puede configurar este dispositivo para flujo de corriente paralela, a contracorriente o de corriente cruzada.

30 La FIGURA 17 desvela la yuxtaposición de capas adyacentes de otra realización que utiliza campos de flujo 430 y 432 en lugar de múltiples microcanales paralelos.

35 En una realización, el dispositivo de transferencia de masa es un dializador tal que el primer fluido es sangre y el segundo fluido es dializado. La sangre entra en la entrada de fluido 404 y fluye al colector de entrada 422. La sangre fluye después al campo de flujo o microcanales hacia el colector de salida 424, después sale a través de la salida de fluido 418. El dializado entra en el dializador a través de la entrada de fluido 416 y fluye al colector 426 de entrada, donde se dirige a microcanales 427 o campo de flujo, y se recoge en el colector 428 de salida y sale a través de la salida 420. A medida que la sangre y el dializado fluyen a través de sus campos de flujo respectivos, los solutos se difunden a través de la capa de transferencia de masa. Puede formarse un gradiente de presión entre los campos de flujo respectivos para conseguir hemodiafiltración de la sangre donde el fluido pasa periódicamente del dializado a la sangre y/o de la sangre al dializado, transfiriendo de este modo moléculas por medio de movimiento de solutos convectivo que de otro modo cruzaría lentamente la barrera de membrana solamente por difusión. La ultrafiltración es un procedimiento en diálisis en el que se provoca que el fluido se mueva a través de una membrana dializadora mediante difusión de la sangre al dializado con el fin de retirar el exceso de fluido del torrente sanguíneo del paciente. Junto con agua, algunos solutos también se extraen a través de la membrana mediante convección en lugar de difusión. La ultrafiltración es un resultado de un diferencial de presión entre el compartimiento de sangre y el compartimiento de dializado donde el fluido se moverá de una mayor presión a una menor presión.

40 La FIGURA 18 desvela una realización del dispositivo 500 que tiene subunidades de imagen especular alternantes 502 y 504. Esta realización crea un colector 506 de fluido combinado, que dirige fluido a los microcanales 508 (o campos de flujo) a través de las vías 510. Las subunidades 502 y 504 se separan por una junta 512 con un corte para colector 506. Esta disposición reduce la contaminación cruzada de fluido en relación con realizaciones que tienen colectores con fluidos diferentes que se enfrentan entre sí. Además, la disposición de las subunidades 502 y 506 de esta manera permite un único diseño de junta simplificado en comparación con los dos diseños de junta mostrados como 304 y 306 en la FIGURA 12. Esta realización puede configurarse para flujo cruzado como se muestra en la FIGURA 18 o para flujo de corriente paralela o contracorriente como se muestra en la FIGURA 19.

En referencia a la FIGURA 19, el dispositivo 520 comprende la subunidad 522 que tiene los colectores combinados 524 y 526. Las láminas 528 y 530 comprenden microcanales paralelos 532 y 534 (o campos de flujo) separados por la capa 536 de transferencia. Los microcanales paralelos 532 y 534 permiten las rutas de flujo de corriente paralela 538 y 540. Como alternativa, la inversión de la dirección de la ruta de flujo 538 o 540 conseguirá un flujo contracorriente.

En otra realización más, se elimina completamente la necesidad de juntas entre subunidades. La FIGURA 20 desvela una vista de conjunto parcial de un dispositivo de transferencia de masa 600 donde la lámina 604 tiene microcanales (o campos de flujo) y colectores en ambos lados. Esta configuración permite que el dispositivo 600 se ensamble como capas alternas de capas 602 de transferencia idénticas y láminas 604. La FIGURA 21 es una vista en plano del frontal 606 y la parte posterior 608 de la lámina 604. El frontal 606 de la lámina tiene una primera entrada de fluido 610 conectada de forma fluida con el primer colector 612 de entrada de fluido. El primer colector de entrada de fluido 612 dirige el fluido a través de la vía 614 a los primeros microcanales 616 de fluido (o campo de flujo) en la parte posterior 608 de la lámina. Los microcanales 616 dirigen el fluido a la vía 618 que conecta de forma fluida los microcanales con el primer colector 620 de salida de fluido en el frontal 606 de la lámina, donde el primer fluido sale por la primera salida de fluido 622. De forma similar, la parte posterior 608 de la lámina tiene la segunda entrada de fluido 624 que conecta de forma fluida con el segundo colector 626 de entrada de fluido. El segundo colector 626 de entrada de fluido está conectado de forma fluida con la vía 628 que conecta de forma fluida el segundo colector de entrada de fluido con los segundos microcanales 630 de fluido (o campo de flujo) en el frontal 606 de la lámina. Los segundos microcanales 630 de fluido dirigen el fluido a la vía 632 que conecta de forma fluida los segundos microcanales de fluido y el segundo colector de salida de fluido 634, que se conecta de forma fluida con la segunda salida 636 de fluido.

La FIGURA 22 desvela la capa 602 de transferencia usada en el dispositivo 600 de transferencia microfluídico (FIGURA 20). La capa 602 de transferencia tiene cuatro cortes 638 asociados con las localizaciones de los colectores 612, 620, 626 y 634 de fluido en la placa 604 (FIGURA 21). Aunque la lámina de doble cara 604 permite un dispositivo con casi la mitad del número de láminas en comparación con realizaciones previamente desveladas, la compresión solamente puede no sellar adecuadamente la capa de transferencia entre los colectores y los microcanales localizados en el mismo lado de la lámina.

La FIGURA 23 muestra una vista detallada de un dispositivo 700 de transferencia microfluídico que emplea láminas 604 de doble cara. El primer fluido fluye de los colectores 706 a través de la lámina 604 a los microcanales 702 (o campo de flujo). De forma similar el segundo fluido fluye de un colector, no mostrado, en la lámina 604 a los microcanales 704 (o campo de flujo) localizados en el mismo lado de la placa que el colector 706. Debido a que la capa 602 de transferencia se comprime contra las capas adyacentes por divisores 708 de microcanales en lugar de una superficie sólida, el fluido podría filtrarse bajo la capa de transferencia permitiendo que el fluido del colector 706 entre en el microcanal 704. La unión 710 de capa de transferencia evita esto. Los adhesivos o la soldadura por láser podrían crear la unión 710 de capa de transferencia, sin embargo un experto en la materia reconocerá que se pueden emplear otros procedimientos para crear la unión. Dichos procedimientos incluyen pero sin limitación soldadura en RF, soldadura ultrasónica y soldadura térmica.

Aunque la FIGURA 23 desvela un dispositivo de doble cara con flujo de corriente cruzada, también es posible configurar un dispositivo de doble cara con flujo de corriente paralela o contracorriente. Por ejemplo, la FIGURA 24 ilustra el dispositivo 720 que tiene las láminas 722 y 724 de doble cara dispuestas para proporcionar los colectores combinados 726 y 728. Los microcanales 730 y 732 son paralelos y están separados por la capa 734 de transferencia, lo que permite las rutas de flujo de corriente paralela 736 y 738. De forma similar los microcanales 740 y 742 son paralelos entre sí y están separados por la capa 744 de transferencia, lo que permite las rutas de flujo de corriente paralela no mostradas. Un experto habitual en la materia reconocerá que esta realización también permite el flujo contracorriente.

Una realización del dispositivo de transferencia microfluídico emplea microcanales que se cortan a través del grosor de la lámina completo. La FIGURA 25 es una vista en plano de una lámina 800 que atraviesa. La lámina 800 tiene entrada 802 de fluido, conectada de forma fluida con el colector 804 de entrada. El colector 804 de entrada está conectado de forma fluida con la vía 808. Los microcanales 810 de cortes pasantes están conectados de forma fluida con las vías 808 por medio de microcanales 812. Los microcanales 814 conectan de forma fluida los microcanales 810 de cortes pasantes con el colector de salida 816, que dirige el flujo de fluido a la salida 818. Con los microcanales de cortes que atraviesan el grosor de la lámina completa, los divisores de microcanales pueden necesitar apoyo estructural. La FIGURA 26 muestra la lámina 800 que tiene microcanales 810 de cortes pasantes con soporte de divisores 812 de grosor parcial. Para proporcionar un sello de compresión robusto, la lámina 800 tiene una cara 820 de sellado de compresión para comprimir la capa de transferencia contra la capa adyacente. Otra realización de una lámina de microcanales de cortes pasantes se muestra en la FIGURA 27.

La FIGURA 27 muestra una vista en plano de la lámina 800 que tiene divisores de microcanales que forman un patrón de hueso de pescado. En referencia a la FIGURA 28, los divisores 814 de microcanales comprenden múltiples segmentos 816 de pared de grosor parcial dispuestos en un patrón de hueso de pescado. Los segmentos 816 de pared de grosor parcial alternan en el patrón de hueso de pescado de modo que los segmentos de pared adyacente están nivelados con lados opuestos de la lámina 800. Este diseño aumenta la eficacia del dispositivo

exponiendo una mayor área de la superficie de la capa de transferencia (no mostrada). Los segmentos 816 de la pared de grosor parcial pueden formar esencialmente un campo de flujo en lugar de microcanales, ya que los segmentos 816 de pared de grosor parcial no restringen necesariamente el flujo de fluido a un único canal.

5 La FIGURA 29 muestra una vista de conjunto del dispositivo 900 de transferencia microfluidico usando láminas 906 de cortes pasantes. Las placas 902 de compresión, conectadas operativamente con juntas 904, mantienen y comprimen subunidades repetidas que comprenden, en orden, la lámina 906 de primer fluido, capa 908 de transferencia y lámina 910 de segundo fluido. Las subunidades se separan por capas 912 de transferencia. Una ventaja de esta realización es la exposición de capa de transferencia aumentada por microcanal. Ya que los microcanales de cortes pasantes están unidos en dos lados con capas 908 y 912 de transferencia, lo que las conecta operativamente con placas adyacentes, el área de superficie de capa de transferencia por lámina casi se duplica. Esto permite menos capas, y permite la reducción de costes y dispositivos más pequeños.

10 La FIGURA 30 proporciona un detalle de la ruta 1000 de flujo de fluido. El fluido entra en el colector 1002 de entrada, que dirige el fluido a la vía 1004. El fluido viaja a través de la vía 1004 hasta el microcanal 1006, después al microcanal 1008 de cortes pasantes. El microcanal 1008 de cortes pasantes se orienta perpendicular al microcanal 1010 de cortes pasantes. Los microcanales 1008 y 1010 de cortes pasantes tienen divisores 1012 de grosor parcial para soporte estructural. Adicionalmente, los divisores 1012 proporcionan mezcla sin impedir sustancialmente el flujo de fluido. Las capas 1014 de transferencia separan y conectan operativamente los microcanales 1008 y 1010 de cortes pasantes para permitir la transferencia de calor o masa de un fluido a otro.

15 La FIGURA 31 desvela un detalle de un dispositivo de cortes que atraviesan 1100 que tiene flujo tanto de corriente paralela como de corriente cruzada. El dispositivo 1100 comprende múltiples subunidades 1102. La subunidad 1102 comprende una capa 1104 de transferencia entre una primera lámina 1106 y una segunda lámina 1108. Las láminas 1106 y 1108 tienen microcanales 1110 y 1112 de cortes pasantes, respectivamente. Los microcanales 1110 y 1112 son paralelos entre sí y perpendiculares a microcanales de subunidades 1102 adyacentes. Las subunidades 1102 se separan por capas 1114 de transferencia. En consecuencia, las subunidades 1102 tienen flujo de corriente paralela o contracorriente entre las láminas 1106 y 1108 dentro de la subunidad 1102, y flujo de corriente cruzada entre subunidades.

20 El dispositivo desvelado puede utilizar membranas de fluido. La FIGURA 32 desvela una vista en plano de la yuxtaposición de las rutas 1202 y 1204 de flujo de fluido de procedimiento y los canales 1206 de membrana de fluidos. Las rutas 1202 y 1204 de flujo de fluidos son sustancialmente paralelas entre sí y sustancialmente perpendiculares a los canales 1206 de membrana de fluidos. En referencia ahora a la FIGURA 33, el dispositivo 30 1300 de membrana de fluidos comprende láminas de cortes pasantes separadas por membranas 1304 de fluido. Las membranas 1304 de fluido comprenden lámina 1306 de cortes pasantes que contiene el fluido 1308 y soportes 1310 de membrana. La lámina 1308 de cortes pasantes tiene los microcanales 1312 sustancialmente perpendiculares a microcanales 1314 de láminas 1302 de cortes pasantes. Un experto habitual en la materia reconocerá que los soportes de membrana pueden ser de cualquier material adecuado para aplicaciones de membrana de líquidos. Por ejemplo y sin limitación, puede usarse una película de polietileno microporosa como un soporte de membrana. Un experto habitual en la materia reconocerá que la necesidad de, composición y situación de soportes de membrana dependerá de, por ejemplo, el fluido usado en la membrana de fluidos, los fluidos de procedimiento y las temperaturas y presiones operativas.

35 El dispositivo desvelado también puede configurarse como una pila de combustible. La FIGURA 34 desvela un dispositivo 1400 de pila de combustible que comprende múltiples láminas 1402 de cortes pasantes separadas por una capa 1404 de transferencia que comprende un cátodo 1406, un ánodo 1408 y una membrana polimérica 1412 de electrolitos entre medias. El dispositivo de la FIGURA 34 puede contener, por ejemplo, hidrógeno en los microcanales 1414 y oxígeno en los microcanales 1416. Las capas 1404 de transferencia se orientan de modo que el ánodo 1408 sea adyacente a los microcanales 1414 y el cátodo sea adyacente a los microcanales 1416. Un experto habitual en la materia reconocerá que este dispositivo puede usarse con cualquier pila de combustible y la configuración de la capa de transferencia dependerá de, por ejemplo, los combustibles usados y la temperatura y presión operativas. Un experto habitual en la materia también reconocerá que el dispositivo también puede configurarse para flujo de corriente paralela o contracorriente.

40 La FIGURA 35 muestra una vista en plano de una realización de una lámina de un dializador de campo de flujo sin regiones de colector. En esta realización, el campo de flujo tiene una forma poligonal con una entrada 1505 situada en un punto superior del campo de flujo y una salida 1510 situada en un punto inferior del campo de flujo. Una pluralidad de estructuras de soporte, tales como clavijas, se localizan dentro del campo de flujo. Para mayor claridad de ilustración, las estructuras de soporte no se muestran en el campo de flujo de la FIGURA 35. La configuración de las estructuras de soporte dentro del campo de flujo puede variar como se ha descrito anteriormente en referencia a las FIGURAS 3-9.

45 El campo de flujo se define por paredes opuestas 1517 con un espacio entre medias para flujo de fluido. Las paredes 1517 divergen de la entrada 1505 de modo que el campo de flujo tenga un tamaño transversal relativamente pequeño en la región de la entrada 1505 y un tamaño transversal ampliado en una región central 50 1520. La región central 1520 se representa aproximadamente con una forma oval en la FIGURA 35, aunque la forma

de la región central puede variar. De la región central 1520, las paredes 1517 convergen hacia la salida 1510 de modo que el campo de flujo tiene un tamaño transversal más pequeño en la salida 1510 en relación con la región central 1510. La entrada 1505 aporta fluido al campo de flujo sin ninguna región de flujo particular para que el fluido obtenga una distribución relativamente homogénea antes de entrar en el campo de flujo.

- 5 El tamaño relativamente restringido en la entrada 1505 en relación con la región central 1520 da como resultado un diferencial de presión entre el fluido que fluye en la entrada en relación con el fluido que fluye en la región central 1520. Es decir, la presión desciende a medida que el fluido fluye a la región central ampliada. La presión se eleva después a medida que el fluido fluye hacia la región más pequeña de la salida 1510. Esto da como resultado un aumento de la velocidad de fluido a medida que el fluido fluye de la entrada 1505 hacia la región central 1520, y después una reducción de la velocidad a medida que el fluido fluye de la región central 1520 hacia la salida 1510. El campo de flujo puede variar de tamaño y puede tener cualquiera de una diversidad de formas que consiguen el diferencial de tamaño entre las regiones de la entrada/salida y la región central. Por ejemplo, la FIGURA 36 muestra un campo de flujo circular que consigue diferenciales de tamaño entre las regiones de la entrada/salida y la región central. Son posibles otras formas, tales como oval, en rombo, etc.
- 10
- 15 En dicha realización, puede no requerirse ningún colector como resultado de la actuación del campo de flujo en sí mismo como su propia región de colector y obtención de una distribución de flujo relativamente uniforme sencillamente mediante el efecto del descenso de presión entre la región de presión relativamente alta, de mayor velocidad de fluido asociada con la corriente de fluido entrante inmediatamente adyacente a la entrada 1505, y la región 1520 de presión relativamente menor, de menor velocidad hacia la región central 1520 del campo de flujo, combinado con las diversas estructuras de soporte tales como clavijas con los que impacta el fluido y alrededor de los que fluye para crear una distribución de flujo uniforme. A medida que entra más fluido en el campo de flujo a través de la entrada 1505, el fluido que ya está en el campo de flujo se empuja hacia la salida 1510 y fuera de ella. Además, la reducción de la velocidad de fluido a medida que el fluido fluye hacia la región central 1520 da como resultado un aumento del tiempo de residencia para el fluido en el campo de flujo. El tiempo de residencia aumentado puede dar como resultado una cantidad aumentada de difusión a través de la membrana dializadora y eficacia aumentada del dializador.
- 20
- 25

En una realización, las clavijas 1512 se disponen en una serie de filas de modo que las clavijas forman esencialmente canales a través del campo de flujo. Usando técnicas conocidas, pueden conseguirse canales de una cierta profundidad entre las filas de clavijas de la siguiente manera. En primer lugar puede crearse una lámina modelo, por ejemplo, mecanizando un material adecuado, tal como aluminio, a las dimensiones deseadas o grabando por láser una lámina de material adecuado, tal como una lámina de poliimida. En una realización, se usa una cantidad suficiente de láminas para formar un campo de flujo rectangular que tenga dimensiones de aproximadamente 10 centímetros por aproximadamente 10 centímetros aunque son posibles variaciones. Se crea después un modelo de impresión a partir de la lámina modelo bien imprimiendo una lámina de polieterimida con el modelo previamente creado o mediante una combinación de grabado por láser e impresión con el modelo previamente creado. Finalmente, cada lámina se crea a partir del modelo de impresión. Debería apreciarse que son posibles variaciones en el procedimiento de fabricación.

30

35

Al crear el patrón usando grabado por láser, las trayectorias de los haces de láser cortan rutas de profundidad aproximadamente uniforme en el sustrato. Esto está representado esquemáticamente en la FIGURA 37, donde las líneas 1610 representan rutas sucesivas de haces de láser que forman los canales. Un canal de profundidad relativamente uniforme en la lámina se forma a lo largo de la longitud de cada ruta de láser. Sin embargo, cuando las rutas de láser se cruzan entre sí, tales como en el punto de unión 1615, la lámina se corta a aproximadamente el doble de profundidad que cuando las rutas de láser no se cruzan. La profundidad aumentada en los puntos de unión 1615 es al menos parcialmente resultado de la energía láser que se multiplica cuando los dos láseres se cruzan entre sí. Esto da como resultado una ruta ondulante para cada canal en la que cada canal tiene una profundidad relativamente uniforme a lo largo de una parte de su longitud y profundidad aumentada en los puntos de unión 1615.

40

45

La FIGURA 38 muestra una vista ampliada de una parte de lámina donde los canales formados por láser se cortan y tienen este tipo de canal de suelo ondulante resultante de un corte grabado por láser. La FIGURA 39 muestra una vista ampliada de la superficie de la lámina que muestra los canales ondulantes y clavijas formados entre los canales. La realización mostrada en la FIGURA 39 tiene superficies elevadas que son generalmente planas en los laterales y la parte superior. En otra realización, las superficies elevadas están redondeadas en los laterales y la parte superior. El suelo de la ruta de canal ondulante da como resultado condiciones de más mezcla en el flujo de lo que se conseguiría de otro modo con un suelo de ruta entre todas las clavijas de profundidad relativamente igual, tal como se crea típicamente cuando se mecaniza aluminio, por ejemplo. Es decir, el suelo de ruta de canal ondulante da como resultado variaciones localizadas en la velocidad de flujo y dirección de flujo en cada región de profundidad aumentada. Esto provoca mezcla localizada del fluido a medida que fluye a lo largo de las regiones de profundidad aumentada. La mezcla tiende a aumentar la eficacia del dispositivo llevando repetidas veces el dializado nuevo más cerca de la superficie de la membrana de transferencia.

50

55

La FIGURA 40 muestra una realización en la que se apilan láminas simétricas alternantes en un modo de corriente cruzada para separación de las entradas 1505a y salidas 1510a de las láminas que manipulan el fluido para dializar, por ejemplo, de las entradas 1505b y salidas 1510b de las láminas intercaladas que manipulan el dializado. Para

60

dicha realización, cada lámina puede ser sustancialmente simétrica alrededor de un eje central, tal como una forma cuadrada o circular, de modo que pueda conseguirse apilamiento uniforme. Puede configurarse casi cualquier grado de flujo contracorriente o de corriente cruzada o de corriente paralela con un campo de flujo sin colector y entradas y salidas localizadas apropiadamente y quedarían dentro del alcance de la presente invención.

5 Para determinar la viabilidad del uso del dispositivo desvelado para hemodiálisis, se fabricaron dispositivos basados en microcanales de una, tres y cinco capas y un dispositivo de campo de flujo de una única capa. El dispositivo basado en microcanales contenía microcanales que eran de 100 μm de profundidad y 400 μm de anchura con divisores de 200 μm de anchura. Hay 51 canales en la serie, que proporcionan un área de transferencia de membrana relativamente pequeño de 4,2 cm^2 por capa (o unidad de transferencia). El diseño del campo de flujo tuvo
10 6,3 cm^2 de área de transferencia de membrana con una profundidad de campo de flujo de 60 μm . Las láminas se prepararon y se moldearon usando una técnica de impresión en caliente. Todos los dispositivos se configuraron para flujo cruzado y sellado usando compresión. Las capas de transferencia fueron membranas de láminas planas AN69 disponibles de Gambro Medical.

Los caudales de fluidos a través de las diversas realizaciones microfluídicas desveladas dependen del caudal a través de una lámina individual y del número de láminas en una pila. En un dispositivo microfluídico que se usa para diálisis dentro de un sistema de diálisis, el caudal a través del dializador microfluídico puede coincidir sustancialmente con el caudal de dializado que se produce corriente arriba del dializador, tal como se desvela en la Solicitud de Patente de Estados Unidos titulada "Dialysis System with Ultrapurification Control", presentado el 7 de junio de 2010, y que nombra a James R. Curtis, Ladislaus F. Nonn, y Julie Wrazel que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. De esta manera pueden conseguirse caudales de hasta 1000 ml/min, aunque pueden preferirse caudales menores, tales como 100 ml/min a través de uno de los lados de la membrana para aplicaciones de diálisis fuera de la situación clínica, tal como diálisis doméstica o nocturna. La Solicitud de Patente de Estados Unidos titulada "Fluid Purification System", presentada el 7 de junio de 2010, que nombra a Richard B. Peterson, James R. Curtis, Hailei Wang, Robbie Ingram-Gobel, Luke W. Fisher y Anna E. Garrison y
20 "Dialysis System", presentada el 7 de junio de 2010, que nombra a Julie Wrazel, James R. Curtis, Ladislaus F. Nonn, Richard B. Peterson, Hailei Wang, Robbie Ingram-Govel, Luke W. Fisher, Anna B. Garrison, M. Kevin Drost, Goran Jovanovic, Todd Miller, Bruce Johnson y Alana Warner-Tuhy, también se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

C. Preparación de dispositivos de transferencia microfluídicos

30 Pueden producirse dispositivos desvelados en el presente documento por muchas de las técnicas implicadas en un enfoque de fabricación conocido como microlaminación. Se describen procedimientos de microlaminación en varias patentes y solicitudes pendientes de cesión común a la Universidad Estatal de Oregón, incluyendo las Patentes de Estados Unidos n.º 6.793.831, 6.672.502 y Publicación de Estados Unidos n.º 2007/0029365, titulada High Volume Microlamination Production of Mecs Devices y 2008/0108122, titulada Microchemical Nanofactories, todas las cuales se incorporan en el presente documento por referencia.

La microlaminación consiste en la creación de patrones y unión de capas finas de material, denominadas láminas, para generar un dispositivo monolítico con características incluidas. La microlaminación típicamente implica al menos tres niveles de tecnología de producción: 1) creación de patrón de lámina, 2) registro de láminas y 3) unión de láminas. Por lo tanto, el procedimiento de la presente invención para preparar dispositivos comprende proporcionar múltiples láminas, registrar las láminas y unir las láminas. La unión de láminas no se requiere para todas las realizaciones desveladas, ya que las láminas registradas se mantienen entre placas de compresión lo que proporciona un sello de compresión. Como otra alternativa más, ciertas realizaciones pueden tener al menos algunas láminas unidas entre sí en combinación con compresión. El procedimiento también puede incluir disociar componentes (es decir, subestructuras de estructuras) para preparar el dispositivo. La disociación de componentes
40 puede realizarse antes de, después de o simultáneamente con la unión de las láminas.

En un aspecto de la invención, se forman láminas a partir de una diversidad de materiales, particularmente metales; aleaciones, incluyendo metales intermetálicos y superaleaciones; materiales poliméricos, incluyendo únicamente como ejemplo y sin limitación, policarbonato, tereftalato de polietileno (PET), polieterimida (PEI), poli(metil metacrilato) (PMMA) y polietileno halogenado tal como poli(tetrafluoroetileno) (PTFE); cerámica; y combinaciones de dichos materiales. La selección apropiada de un material para una aplicación particular se determinará por diversos factores, tales como las propiedades físicas del metal o la aleación metálica y el coste. Los ejemplos de metales y aleaciones particularmente útiles para microlaminación metálica incluyen aceros inoxidables, cobre, titanio, níquel y aluminio. Las láminas útiles para el procedimiento de microlaminación de la presente invención pueden tener una diversidad de tamaños. En general, las láminas tienen grosores de aproximadamente 25 μm a aproximadamente
50 1000 μm de grosor, preferentemente de aproximadamente 25 μm a aproximadamente 500 μm de grosor y aún más preferentemente de aproximadamente 25 μm a 250 μm de grosor. Las láminas individuales dentro de una pila también pueden tener diferentes grosores.

1. Patrones de láminas

La creación de patrones de láminas puede comprender maquinado o grabar un patrón en la lámina. La creación de patrones de láminas puede también comprender impresión, impresión por rodillo y/o estampado. El patrón producido depende del dispositivo que se fabrique. Sin limitación, las técnicas para maquinación o grabado incluyen haz de láser, haz de electrones, haz de iones, deposición o retirada de material electroquímico, por electrodescarga, química y mecánica. Pueden crearse patrones de las láminas por combinaciones de técnicas, tales como procedimientos tanto litográficos como no litográficos. Los procedimientos litográficos incluyen procedimientos de micromoldeo y galvanoplastia, tales como LIGA, y otras técnicas de fabricación de forma final. Algunos ejemplos adicionales de técnicas litográficas incluyen micromecanización química (es decir, grabado húmedo), mecanización fotoquímica, micromecanización electroquímica (EMM) a través de mascarilla, grabado plasmático, así como técnicas de deposición, tales como deposición de vaporización química, pulverización, evaporación y galvanoplastia. Las técnicas no litográficas incluyen mecanización de electrodescarga (EDM), micromecanización mecánica y micromecanización por láser (es decir, fotoablación por láser). Probablemente se prefiera micromecanización fotoquímica y electroquímica para dispositivos de producción en masa.

Un procedimiento para creación de patrones de láminas para realizaciones de dispositivo desveladas es la microimpresión. Por ejemplo, ciertas realizaciones de la presente divulgación se prepararon usando las siguientes técnicas. Se usó un sistema de litografía de nanoimpresión Obducat para transferir patrones de microescala de modelos a partes poliméricas. La fabricación de modelos se consiguió por modelos de micromolienda en metal, tal como aluminio. También se usó un procedimiento de doble transferencia usando otro material, tal como polieterimida (PEI), como el intermedio. También se usó un procedimiento de triple transferencia usando fotorresistente en patrón como el modelo de partida. El patrón se transfirió del fotorresistente, típicamente SU-8, a polidimetilsiloxano (PDMS), después a un epoxi termoendurecible (por ejemplo, Conapoxi FR-1080) que después se usó como el modelo de impresión en la herramienta Obducat, transfiriendo el patrón a un polímero de menor temperatura de fusión, tal como tereftalato de polietileno (PET). El SU-8 puede depositarse y tener un patrón en múltiples capas, lo que permite la creación de modelos de múltiples planos de precisión. Estos planos pueden estar tanto por encima como por debajo del plano con el sello de compresión, lo que permite, por ejemplo, la formación de elementos protruyentes tales como protuberancias de sellado así como canales con múltiples profundidades. Las láminas también pueden imprimirse en ambos lados simultáneamente usando simultáneamente dos modelos. Se usaron técnicas de alineamiento tales como marcas y clavijas durante la creación de prototipos. Se anticipa que se conseguirá producción de volumen usando impresión en rodillo y técnicas de laminación, también conocidas como procedimientos de conversión, que incluirán alineamiento automático usando sistemas de visión.

Otro procedimiento usado para preparar realizaciones desveladas fue grabado fotoquímico de láminas metálicas, por ejemplo, acero inoxidable 316/316L. Se usó fotorresistente en patrón para enmascarar tanto el lado frontal como el posterior de las láminas, con diferentes patrones de enmascaramiento para cada lado. El grabado parcial de cada lado creó canales de flujo intrincados, incluyendo vías de un lado al otro y canales abiertos a ambos lados. También se crearon estructuras de soporte pequeñas usadas para estabilizar los divisores de canales. Dichas estructuras pueden usarse para crear arquitecturas divisoras de canales segmentadas, aumentando de este modo el área de superficie activa de la capa de transferencia.

También se usó mecanización por láser para cortar vías, orificios de entrada y salida y orificios de clavijas de alineamiento en láminas así como modelos de impresión. Se usó un ESI 5330 con un láser de longitud de onda de 355 nm para mecanización por láser. En producción en volumen también puede usarse un láser para cortar vías y otras penetraciones. Para crear la vía, el ángulo del láser será preferentemente no perpendicular para crear una vía no perpendicular, reduciendo de este modo los volúmenes muertos en el canal del flujo. Como alternativa, las vías y otras penetraciones pueden crearse usando una operación de estampado. La operación de estampado puede realizarse como parte de la operación de impresión mediante el diseño de modelos de estampado/impresión apropiados. También se crean vías no perpendiculares en particular diseñando modelos de estampado/impresión apropiados.

Se ha conseguido micromecanización por láser con acción de láser por pulsos o continua. Los sistemas de mecanizado basados en Nd:YAG y láseres de excímeros son típicamente por pulsos, mientras que los sistemas de láser de CO₂ son continuos. El modelo 4420 de Electro Scientific Industries es un sistema típico de Nd:YAG. Este sistema de micromecanización usa dos grados de libertad moviendo el flujo de láser enfocado a través de una parte en un movimiento X-Y controlado digitalmente. La acción de corte es térmica o químicamente ablativa, dependiendo del material que se mecanice y la longitud de onda usada. El mecanismo conductor para el láser de Nd:YAG puede ser un servo actuador controlado digitalmente que proporciona una resolución de aproximadamente 2 µm. La anchura del corte que atraviesa sin embargo, depende del diámetro del haz enfocado.

También se han mecanizado láminas con sistemas de láser de CO₂. La mayoría de los láseres de CO₂ comerciales realizan semiablación o licuan el material que se corta. Se usa con frecuencia un eyector a gas de alta velocidad para ayudar a retirar los residuos. Como con los sistemas de Nd:YAG, el láser (o la pieza de trabajo) se traslada en las direcciones X-Y para obtener un patrón deseado en el material.

Se ha usado un láser por pulsos Nd:YAG para cortar, por ejemplo, a través de cuñas de acero de 90 µm de grosor. Las anchuras en línea para estos cortes fueron de aproximadamente 35 µm de ancho, aunque con el acero, se observó algo de ahusamiento. Puede producirse algo de residuo y formación de rebordes a lo largo del borde del corte en el lado frontal. Este material puede retirarse fácilmente a partir de la superficie durante la preparación de láminas, tal como por pulido de la superficie.

También pueden crearse patrones de láminas usando un láser de CO₂. Los cortes pasantes de CO₂ fueron de aproximadamente 200 µm de ancho y también mostraron un ligero ahusamiento. La anchura del corte de láser de CO₂ fue la mínima que pudo obtenerse con el sistema usado. La parte puede limpiarse en una etapa de preparación de lámina usando pulido de superficie para retirar los residuos.

Los láseres Nd:YAG por pulsos también son capaces de micromecanizar láminas preparadas a partir de materiales poliméricos, tales como láminas hechas de poliimidadas. Los láseres Nd:YAG por pulsos son capaces de micromecanizar estos materiales con alta resolución y sin residuos de refundición. Las longitudes de onda ultravioletas parecen mejores para este tipo de trabajo donde la ablación química es aparentemente el mecanismo implicado en la retirada de material. Se han producido orificios limpios, con bordes afilados en el intervalo de 25-50 µm de diámetro.

2. Preparación de láminas

Dependiendo de la lámina y la técnica de creación de patrones usada, la creación de patrones de láminas puede incluir preparación de láminas. Las láminas pueden prepararse por una diversidad de técnicas. Por ejemplo, puede ser beneficioso el pulido de superficie de una lámina después de la formación de patrón. Además, puede usarse grabado ácido para retirar cualquier óxido de una lámina de metal o aleación. La preparación de láminas también puede incluir aplicar un revestimiento sin óxidos a parte de o todas las láminas. Un ejemplo de esto sería la galvanoplastia de oro en la lámina para evitar la oxidación en condiciones ambientales.

3. Registro

El registro de láminas comprende (1) apilar las láminas de modo que cada una de las múltiples láminas en una pila usada para preparar un dispositivo esté en su localización apropiada dentro de la pila, y (2) colocar láminas adyacentes unas con respecto a las otras de modo que se alineen de forma apropiada como se determina por el diseño del dispositivo. Debería reconocerse que puede usarse una diversidad de métodos para alinear apropiadamente láminas, incluyendo alinear manual y visualmente las láminas.

La precisión con la que pueden situarse láminas unas con respecto a otras puede determinar si funcionará un dispositivo final. La complejidad puede variar de estructuras tales como series de microcanales, que son tolerantes a un cierto grado de alineamiento erróneo, a dispositivos más sofisticados que requieren alineamiento altamente preciso. Un experto habitual en la materia reconocerá que los microcanales en láminas adyacentes que son paralelas entre sí requieren una mayor precisión de alineamiento que las realizaciones que tienen flujo de corriente cruzada. Pueden usarse varios procedimientos de alineamiento para conseguir la precisión deseada. Puede conseguirse registro, por ejemplo, usando una guía mecánica de alineamiento que acepte la pila de láminas y las alinee usando algún elemento incluido, por ejemplo, esquinas y bordes, que funcionan mejor si dichos elementos son comunes para todas las láminas. Otro enfoque incorpora elementos de alineamiento, tales como orificios, en cada lámina al mismo tiempo que se mecanizan otros elementos. Después se usan guías mecánicas de alineamiento que incorporan clavijas que pasan a través de los orificios de alineamiento. El enfoque de alineamiento de bordes puede registrar las láminas hasta 10 micrómetros, suponiendo que los bordes de las láminas sean precisos hasta esta precisión. Con clavijas de alineamiento y una técnica de mecanización de láminas de alta precisión, es viable el posicionamiento a nivel micrométrico.

También pueden usarse sistemas de visión y registro de láminas asistido térmicamente según se desee. Se proporcionan detalles adicionales con respecto a registro de lámina asistido térmicamente en la Publicación de Patente n.º 2007/0029365, que se incorpora en el presente documento por referencia. Un experto habitual en la materia también reconocerá que el procedimiento de registro puede automatizarse.

4. Fabricación del dispositivo

La unión de láminas comprende unir al menos algunas de múltiples láminas entre sí para producir un dispositivo monolítico (también denominado laminado). La unión de láminas puede conseguirse por varios procedimientos incluyendo, sin limitación, soldadura/unión de difusión, abrasión térmica, unión adhesiva, unión adhesiva térmica, unión adhesiva curativa, unión electrostática, soldadura de resistencia, soldadura de microproyección y combinaciones de las mismas. Además de o como alternativa a la unión de las láminas registradas, el dispositivo desvelado puede ensamblarse entre placas de compresión. Sin embargo, para algunas aplicaciones, la unión de las láminas a la capa de transferencia puede ser preferible. Adicionalmente, puede usarse una unión o una soldadura, tal como una soldadura de adherencia por láser, para facilitar el ensamblaje durante la fabricación.

Un procedimiento preferido de fabricación de dispositivo implica técnicas de fabricación de bajo coste, de alto rendimiento. Se consigue la creación de patrones de láminas usando diversas técnicas, incluyendo impresión,

estampado y grabado fotoquímico, entre otras. En una realización preferida, se consigue ensamblaje usando técnicas de rodillo, tales como las usadas en el procesamiento de redes o industrias de conversión. Las películas poliméricas se imprimen y estampan en rodillo y después se laminan para formar un subensamblaje. Se crean patrones de las láminas metálicas usando grabado fotoquímico. También pueden usarse técnicas de chorro de agua abrasivo que se están desarrollando ahora, para creación de patrones de láminas metálicas en el futuro. Los subensamblajes se separan, se apilan y se ensamblan en marcos de compresión. El procedimiento de sellado primario es por compresión de un marco externo, sin embargo, pueden usarse técnicas de unión tales como soldadura por láser y adhesivos para partes de algunas realizaciones. Puede aplicarse un sellante o procedimiento de sellado a los bordes para evitar filtraciones externas a través de la membrana.

10 **5. Operaciones de transferencia de calor**

En otras realizaciones, los dispositivos de transferencia microfluídicos desvelados en el presente documento pueden usarse en diversas operaciones de transferencia de calor. Como con los dispositivos de transferencia de masa desvelados en el presente documento, los dispositivos de transferencia de calor pueden comprender una pila de múltiples subunidades para cambiar la escala del dispositivo a la capacidad volumétrica deseada. Pueden incorporarse capas térmicamente conductoras a dichos dispositivos (por ejemplo, situadas entre las subunidades) para permitir que el calor se transfiera de un fluido a otro.

Por ejemplo, en referencia a la FIGURA 1, en una realización de transferencia de calor, la capa 110 de transferencia puede ser una capa de transferencia de calor para permitir que el calor se transfiera del fluido en el microcanal 106 al fluido en el microcanal 112, o viceversa. En esta realización, la capa 110 de transferencia puede ser cualquier material capaz de conducir el calor de un fluido a otro a una velocidad suficiente para la aplicación deseada. Los factores relevantes incluyen, sin limitación, la conductividad térmica de la capa 110 de transferencia de calor, el grosor de la capa de transferencia de calor y la velocidad deseada de transferencia de calor. Los materiales adecuados incluyen, sin limitación, metal, aleación metálica, cerámica, polímero o compuestos de los mismos. Los metales adecuados incluyen, sin limitación, hierro, cobre, aluminio, níquel, titanio, oro, plata o estaño. El cobre puede ser un material particularmente deseable.

De forma similar a los dispositivos de transferencia de masa descritos en el presente documento, las dimensiones de escala micrométrica de un dispositivo de transferencia de calor microfluídico reduce las limitaciones de transferencia de calor reduciendo las longitudes de difusión o conducción a través de la masa de fluido, aumentando de este modo la velocidad de transferencia de calor por unidad de área de la capa 110 de transferencia (FIGURA 1), aumentando en consecuencia la eficacia y reduciendo el tamaño del dispositivo.

Las realizaciones desveladas también pueden incorporar componentes de transferencia tanto de calor como de masa. Un experto habitual en la materia reconocerá que son posibles varias configuraciones y la aplicación deseada dictará las configuraciones óptimas.

A la vista de las muchas realizaciones posibles a las que pueden aplicarse los principios del dispositivo desvelado, se reconocerá que las realizaciones ilustradas son solamente ejemplos preferidos y no deberían interpretarse como limitantes de las realizaciones a un alcance más estrecho que el que apreciaría un experto habitual en la materia. En su lugar, el alcance se define por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo microfluidico para realizar diálisis, que comprende:

una primera lámina que comprende un primer campo de flujo que comprende un primer conjunto de estructuras de soporte alrededor de las que fluye la sangre durante la operación;

5 una segunda lámina que comprende un segundo campo de flujo (136) que comprende un segundo conjunto de estructuras de soporte (138) alrededor de las cuales fluye el dializado durante la operación, en la que cada una de las estructuras de soporte (138), en al menos uno del primer campo de flujo y el segundo campo de flujo (136), comprende una columna que tiene una base con una forma seleccionada de un círculo, una lágrima, un triángulo, una elipse o un polígono, y en la que las estructuras de soporte en al menos uno del primer campo de flujo y el segundo campo de flujo (136), tiene un gradiente de tamaño y/o un gradiente de densidad de un extremo del campo de flujo (136) al extremo opuesto del campo de flujo (136); y

10 al menos una capa de transferencia de masa intercalada entre el primer y el segundo campos de flujo (136), a través de cuya capa se produce la diálisis de la sangre cuando está en operación,
caracterizado porque las estructuras de soporte (138) en al menos uno del primer campo de flujo y el segundo campo de flujo (136) tienen un gradiente de tamaño y un gradiente de densidad en el campo de flujo (136) que se reducen gradualmente de tamaño y aumentan de densidad de un extremo del campo de flujo (136) al extremo opuesto del campo de flujo (136).

2. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el dispositivo no comprende una región colectora, el dispositivo comprende además una región colectora conectada de forma fluida con al menos uno de los primer o
 20 segundo campos de flujo, o el dispositivo comprende además regiones colectoras conectadas de forma fluida tanto con el primer como con el segundo campos de flujo.

3. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las primera y segunda láminas, junto con la capa de transferencia de masa intercalada, forman una subunidad.

4. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 3 que tiene múltiples subunidades.

25 5. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la primera lámina y la segunda lámina tienen un lado frontal y un lado posterior, y en el que la capa de transferencia se sitúa entre el lado posterior de la primera lámina y el lado frontal de la segunda lámina.

6. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la capa de transferencia de masa es una membrana o membrana semipermeable.

30 7. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada uno de los primero y segundo campos de flujo tiene una dirección de flujo predominante, y en el que una dirección de flujo predominante de la sangre es contracorriente a una dirección predominante de flujo del dializado, o la dirección de flujo de la sangre es de corriente cruzada con una dirección predominante de flujo del dializado.

35 8. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las estructuras de soporte (138) definen sustancialmente la misma forma geométrica, o las estructuras de soporte definen múltiples formas geométricas diferentes.

9. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la capa de transferencia de masa es una membrana semipermeable que se intercala con láminas adyacentes.

40 10. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la al menos una capa de transferencia de masa comprende una membrana semipermeable, el dispositivo comprende además una capa de transferencia de calor o el dispositivo se configura tanto para transferencia de calor como para transferencia de masa.

11. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los elementos que definen un campo de flujo tienen una dirección predominante de flujo de fluido, y en el que las múltiples estructuras de soporte son segmentos de pared en ángulo en relación con la dirección predominante del flujo de fluido.

45 12. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tamaño se reduce y la densidad aumenta en una dirección predominante del flujo de fluido.

13. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende múltiples láminas que definen microcanales, en el que los microcanales de cada lámina son sustancialmente paralelos o sustancialmente perpendiculares a los microcanales de al menos una lámina adyacente.

50 14. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 13, en el que una parte sustancial de los microcanales se extienden del lado frontal al lado posterior para formar microcanales de corte pasante, estando los microcanales de corte pasante conectados de forma fluida con una o más vías de entrada por primeros microcanales de grosor parcial y los microcanales de corte pasante conectados de forma fluida con la o las vías de salida por segundos microcanales de grosor parcial.

55

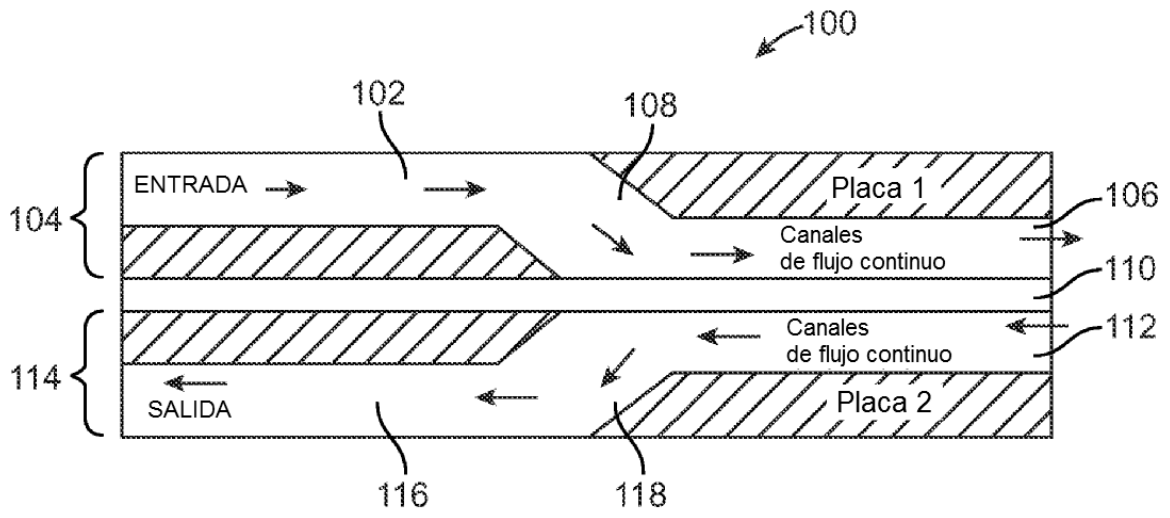


FIG. 1

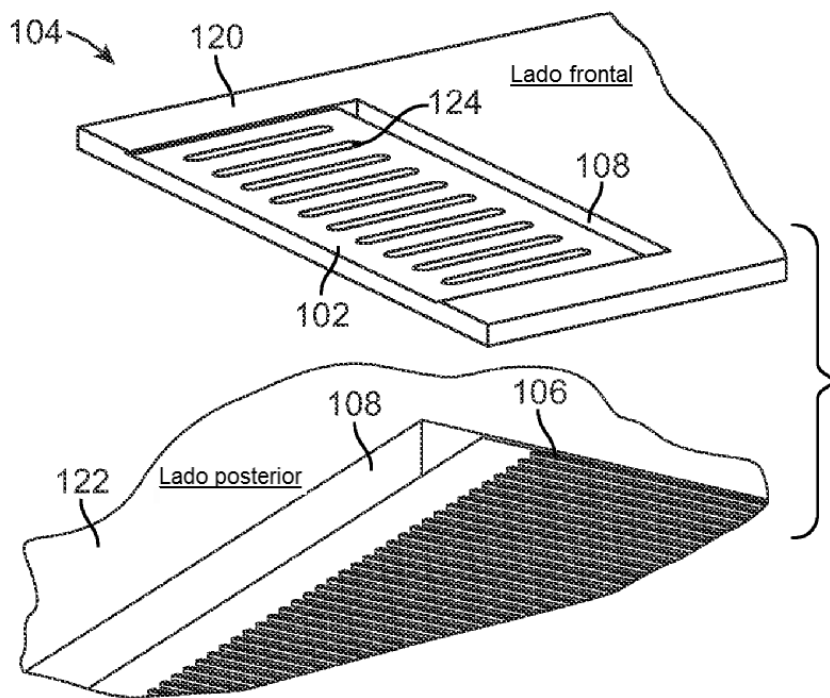


FIG. 2

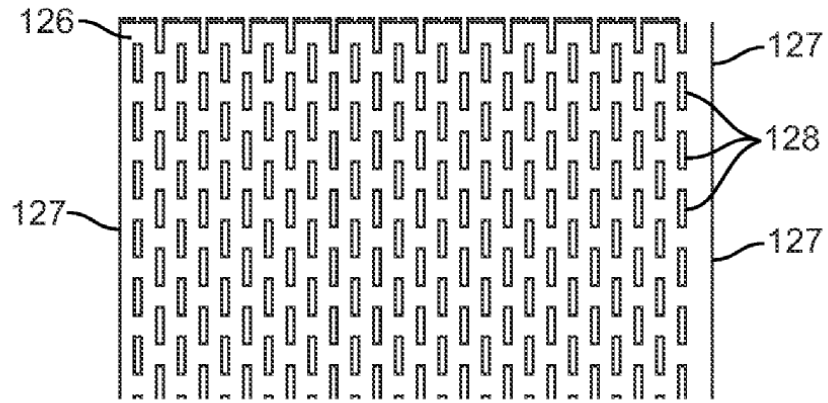


FIG. 3

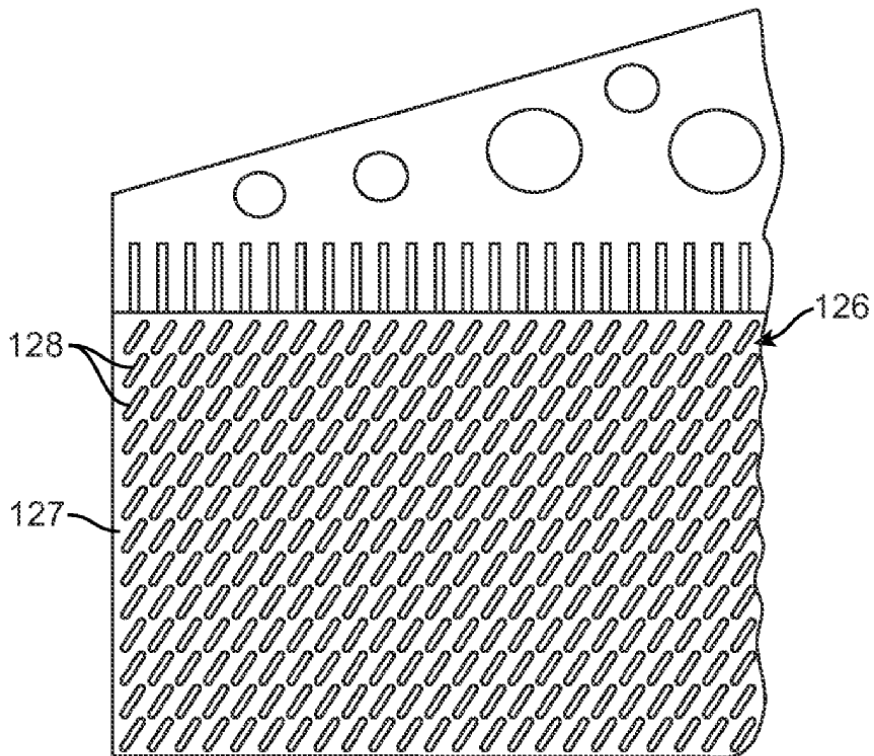


FIG. 4

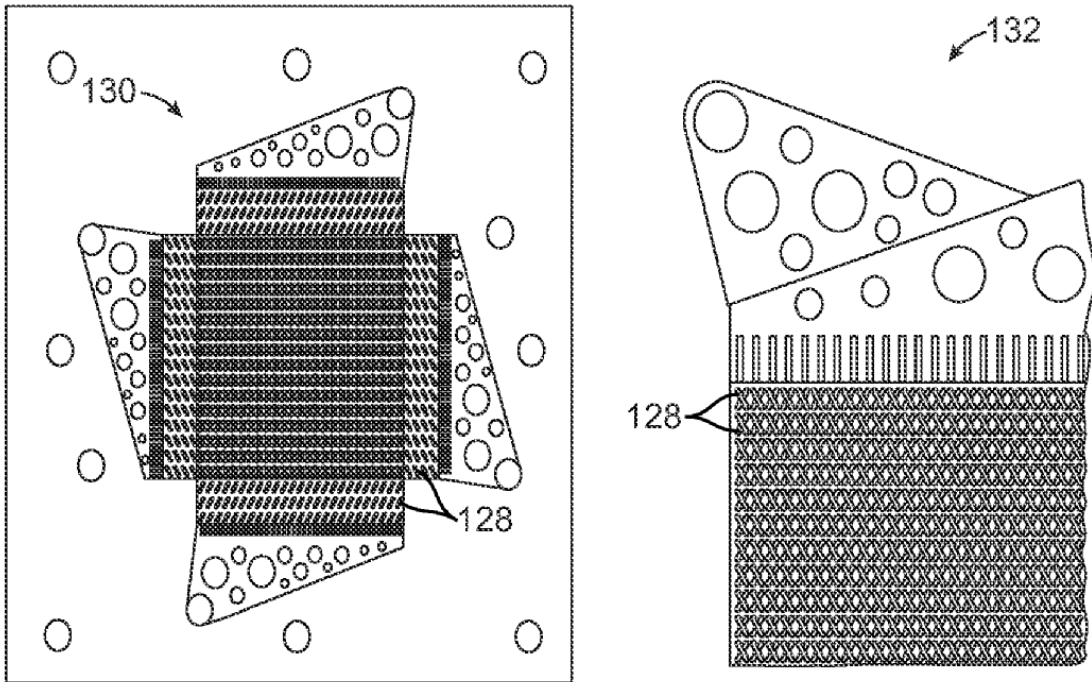


FIG. 5

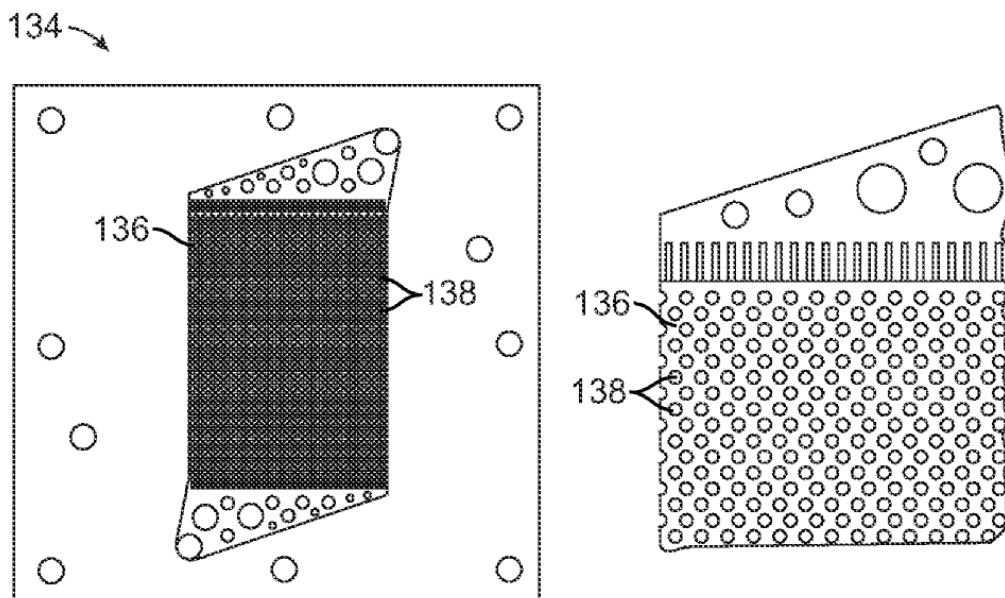


FIG. 6A

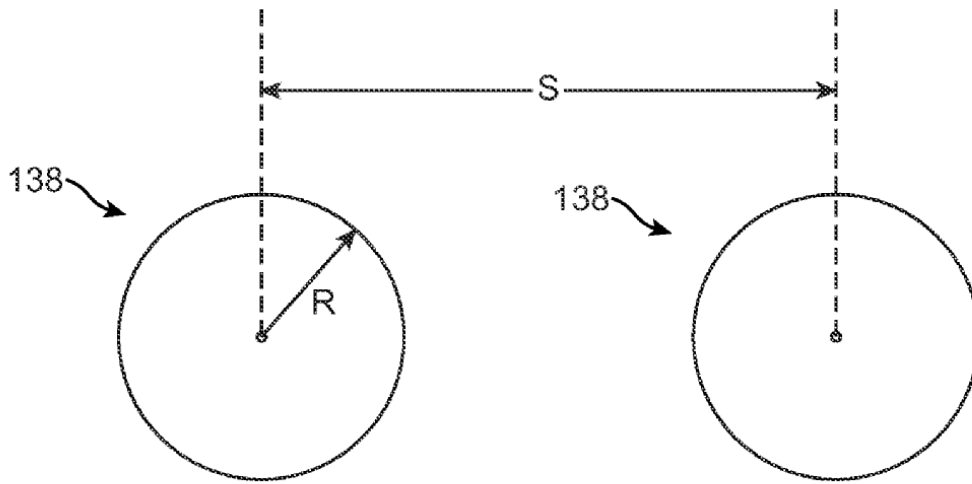


FIG. 6B

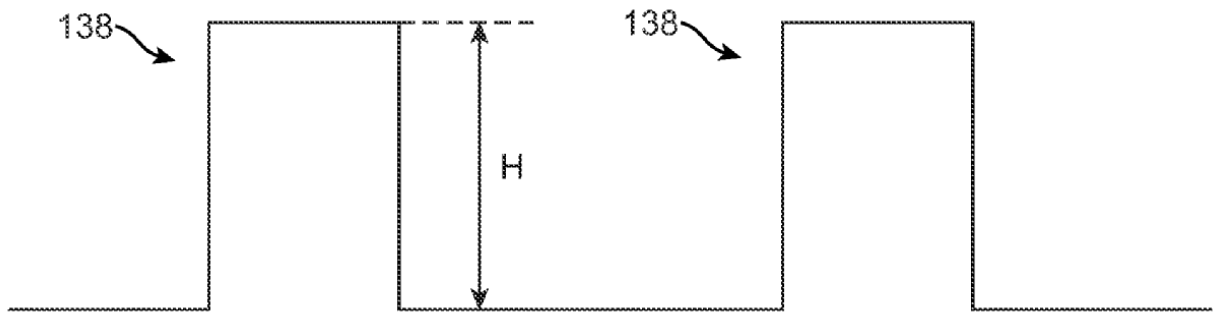


FIG. 6C

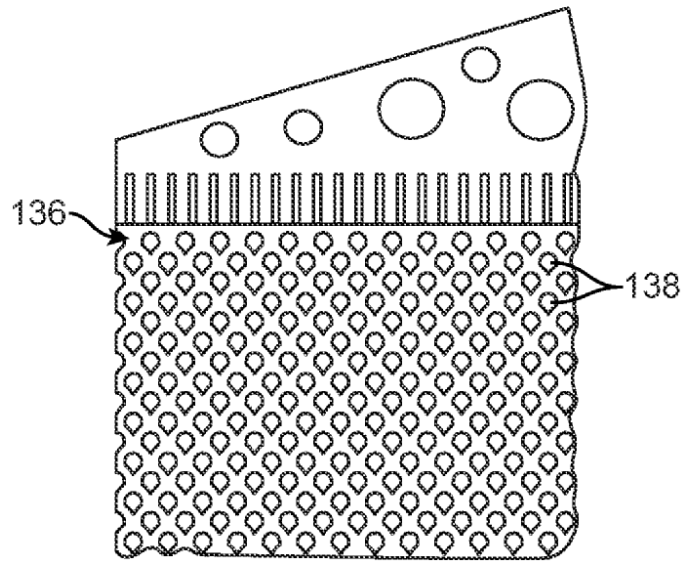


FIG. 7

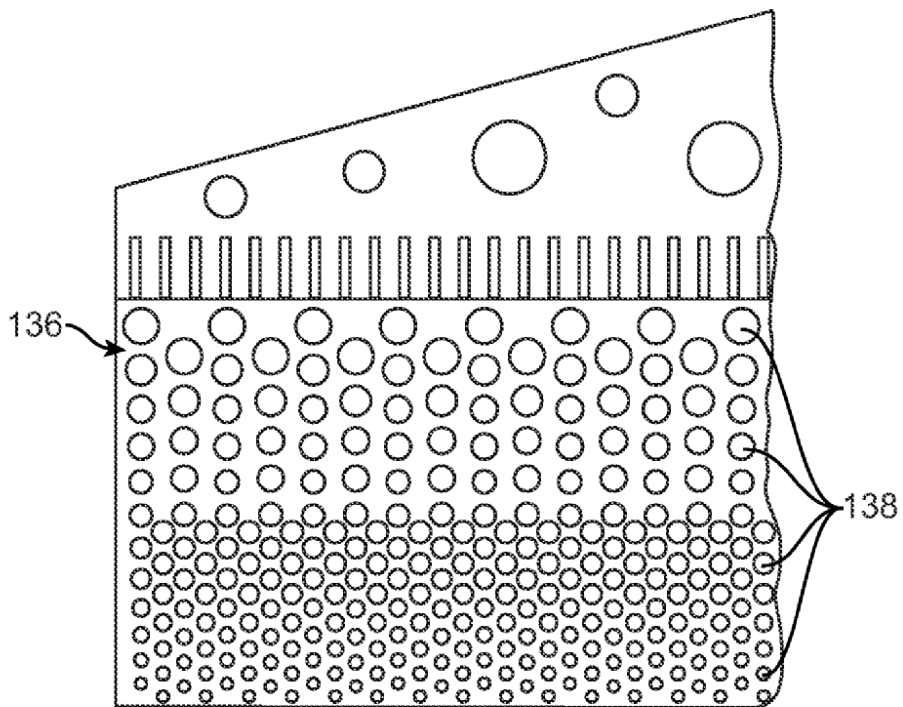


FIG. 8

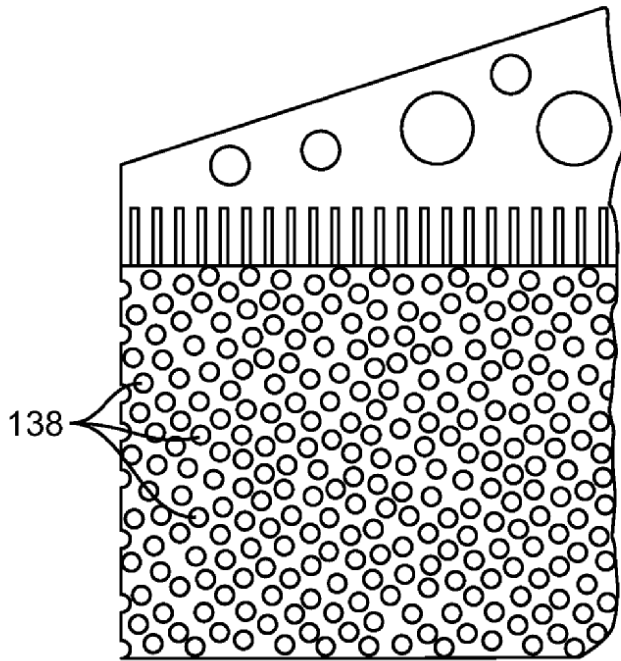


FIG. 9

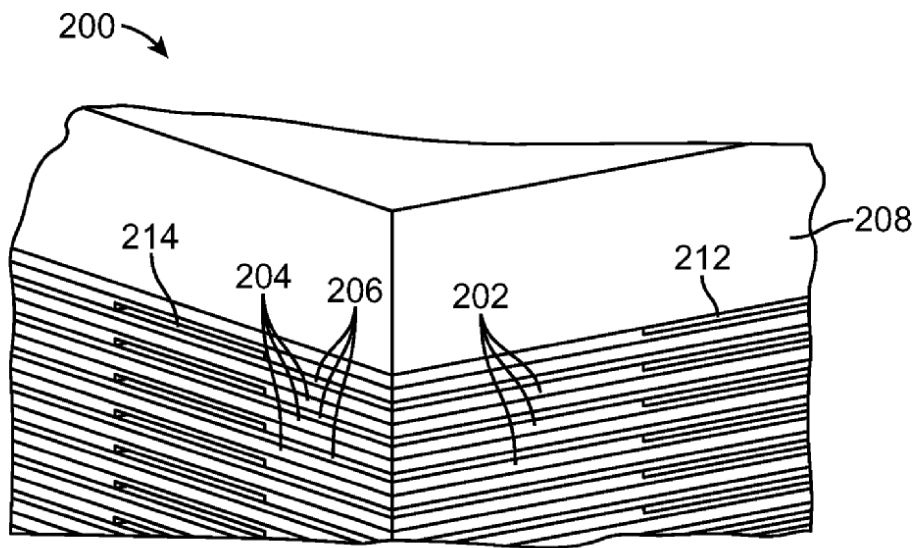


FIG. 10

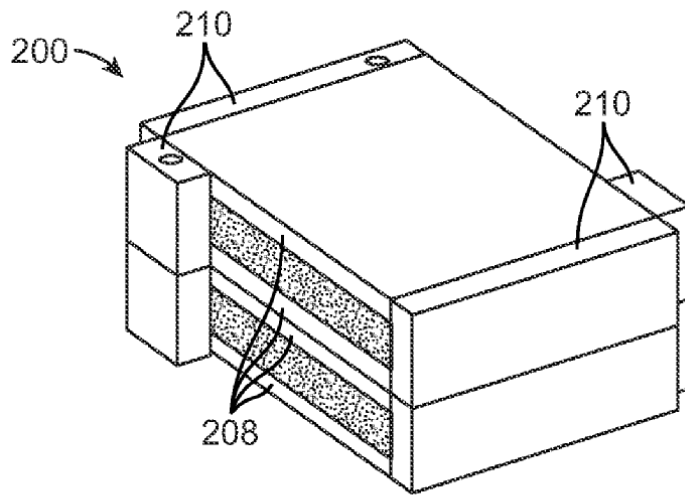


FIG. 11

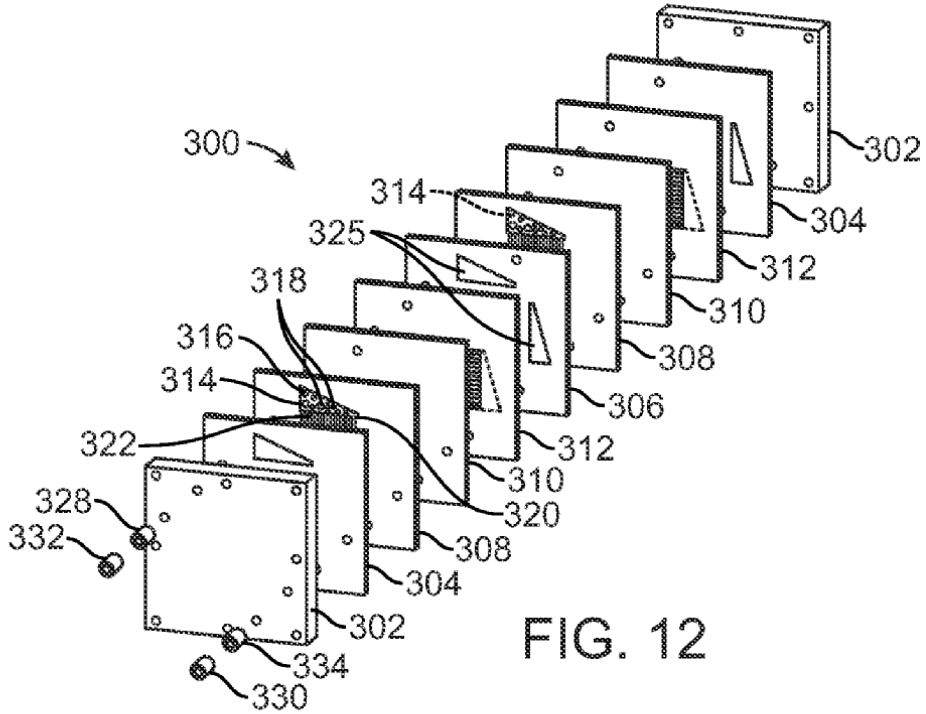


FIG. 12

308, 312 →

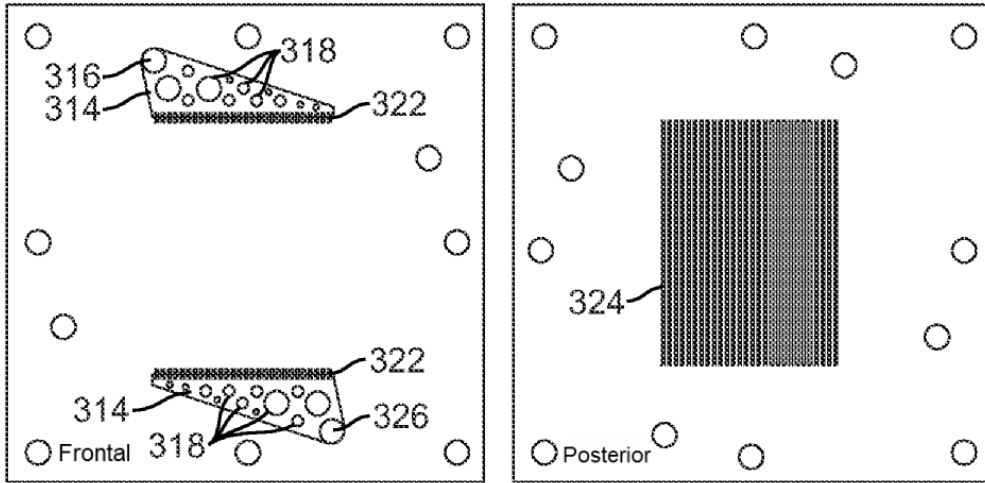


FIG. 13

300 →

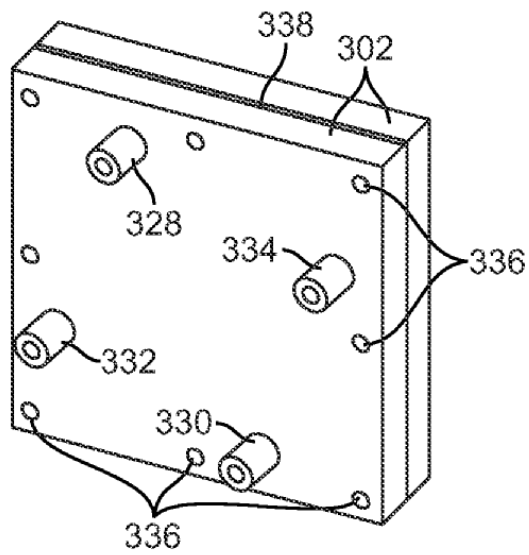


FIG. 14

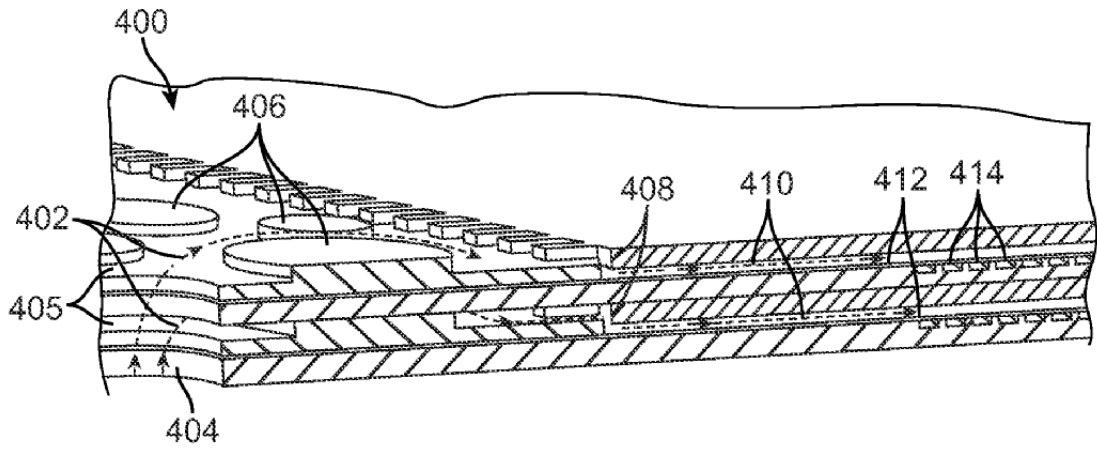


FIG. 15

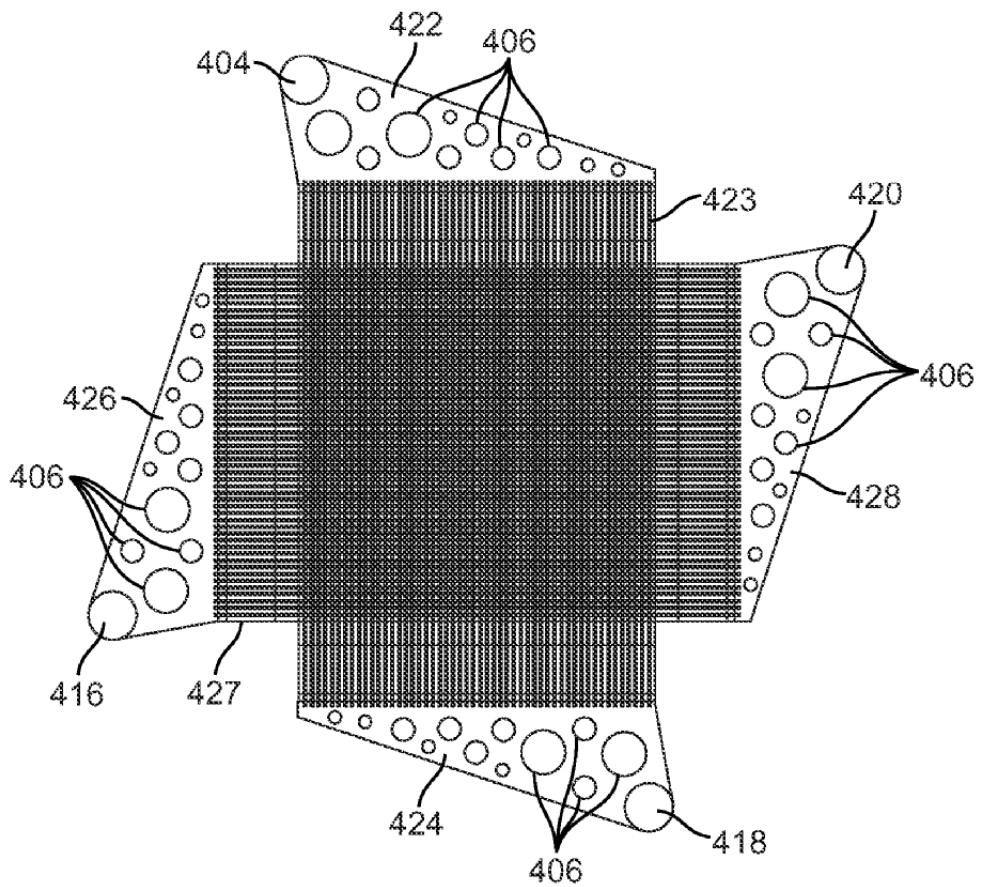


FIG. 16

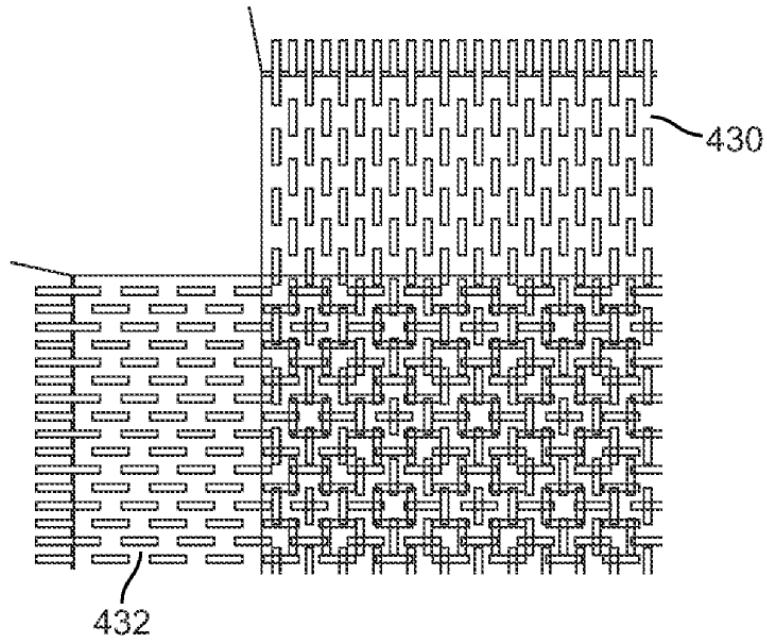


FIG. 17

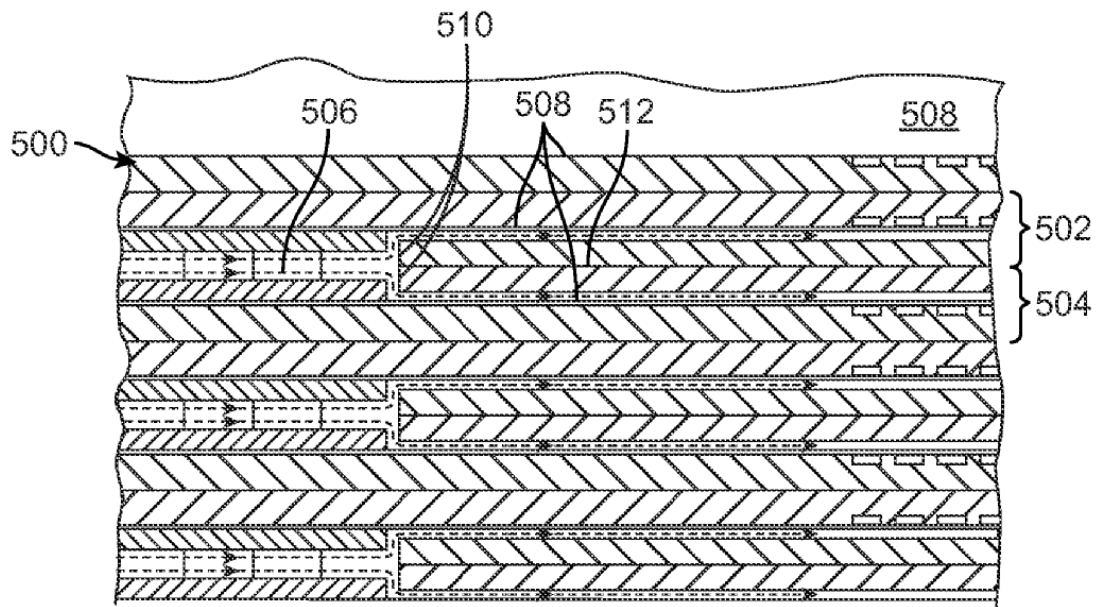


FIG. 18

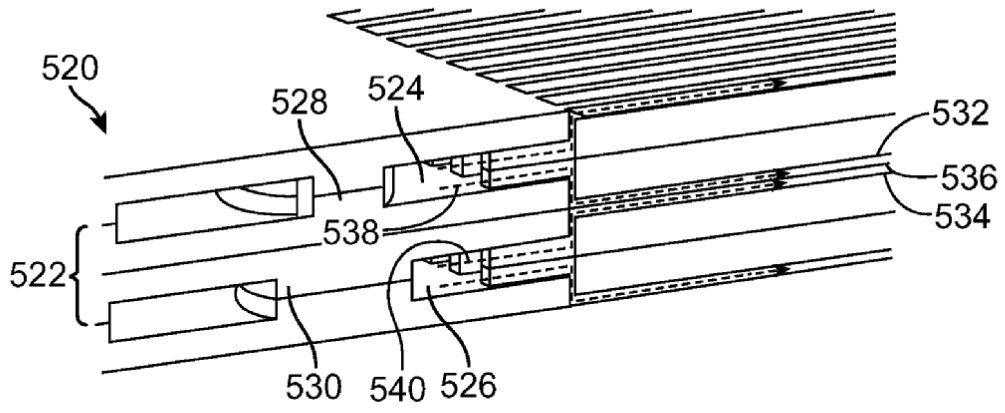


FIG. 19

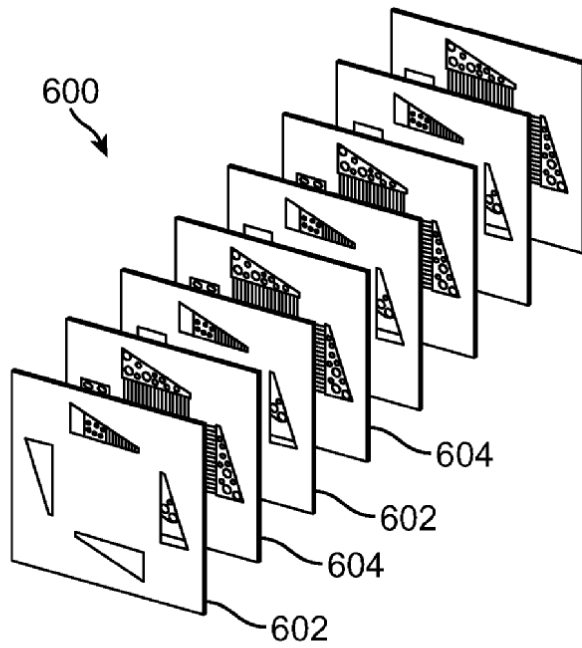


FIG. 20

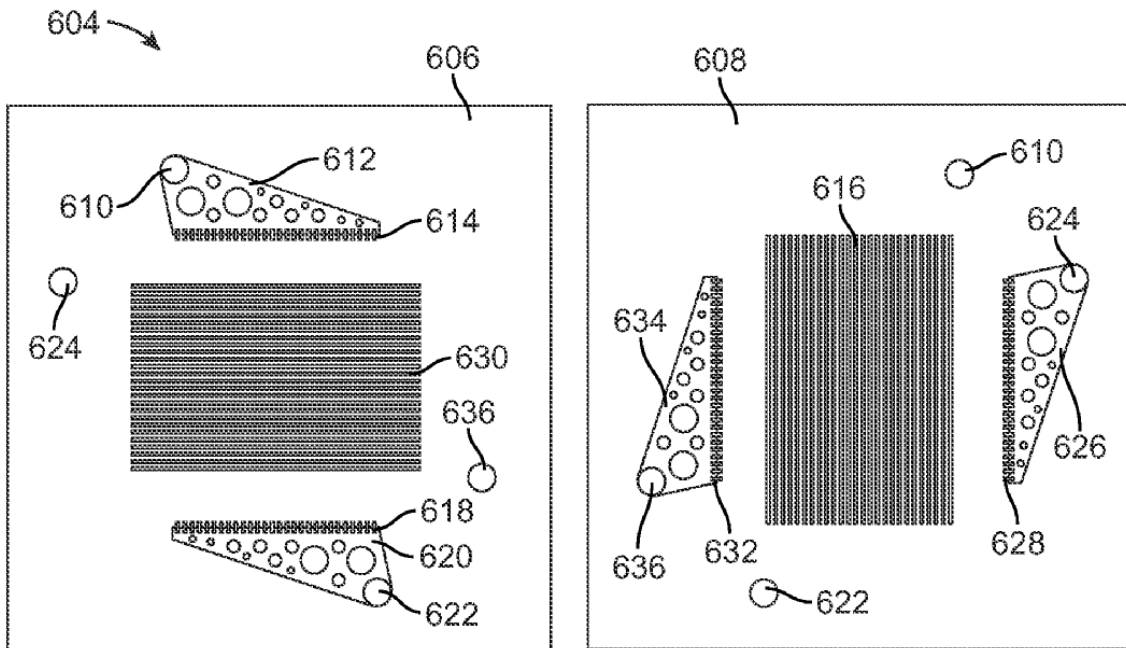


FIG. 21

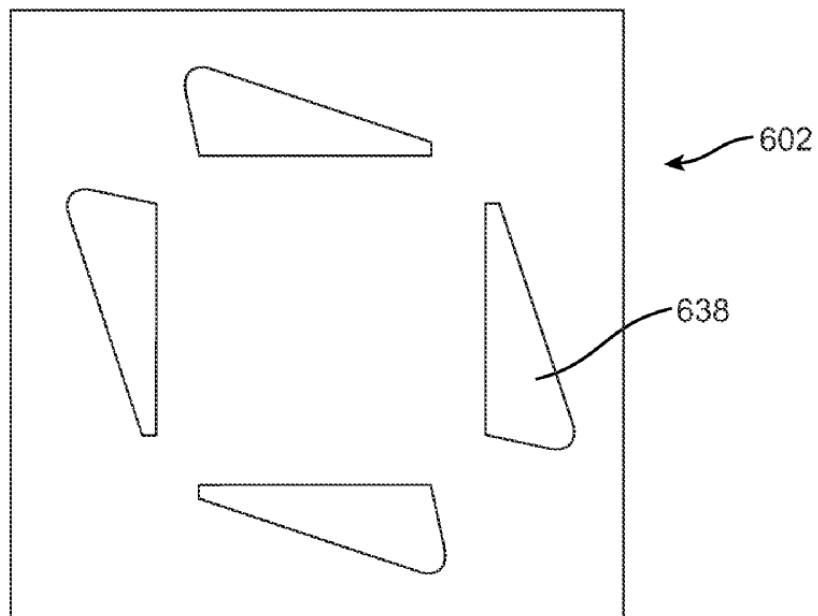


FIG. 22

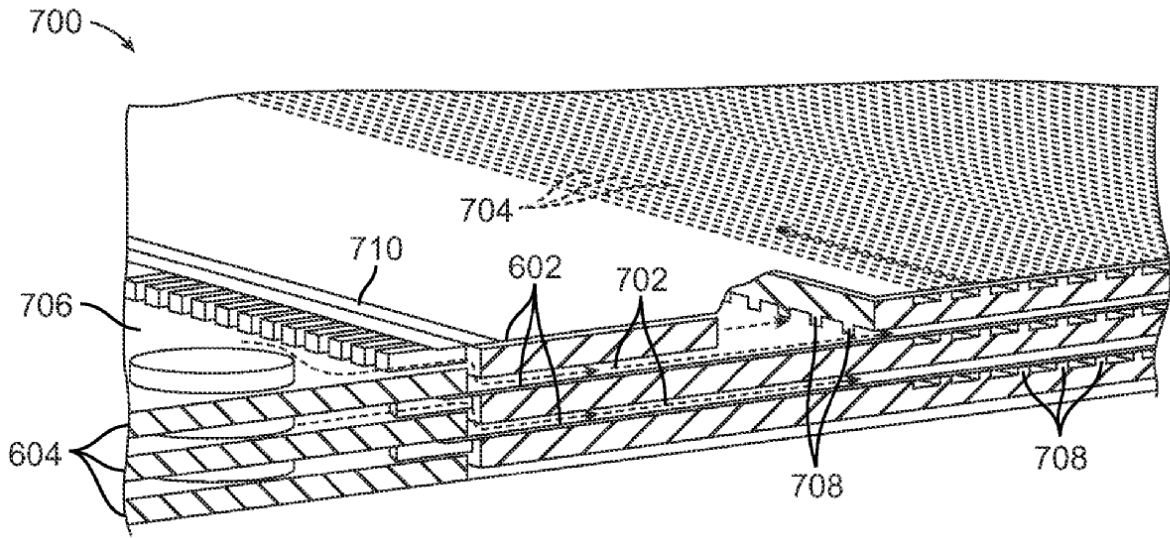


FIG. 23

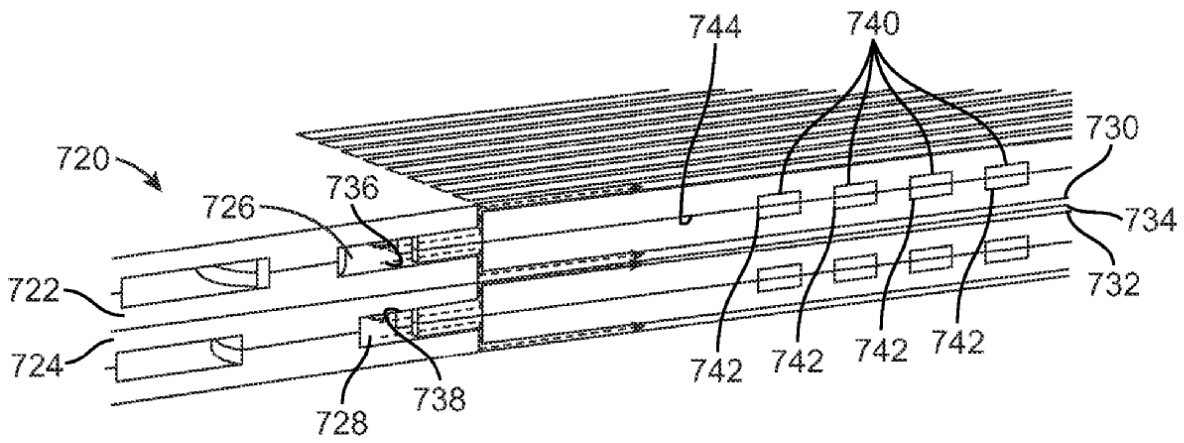


FIG. 24

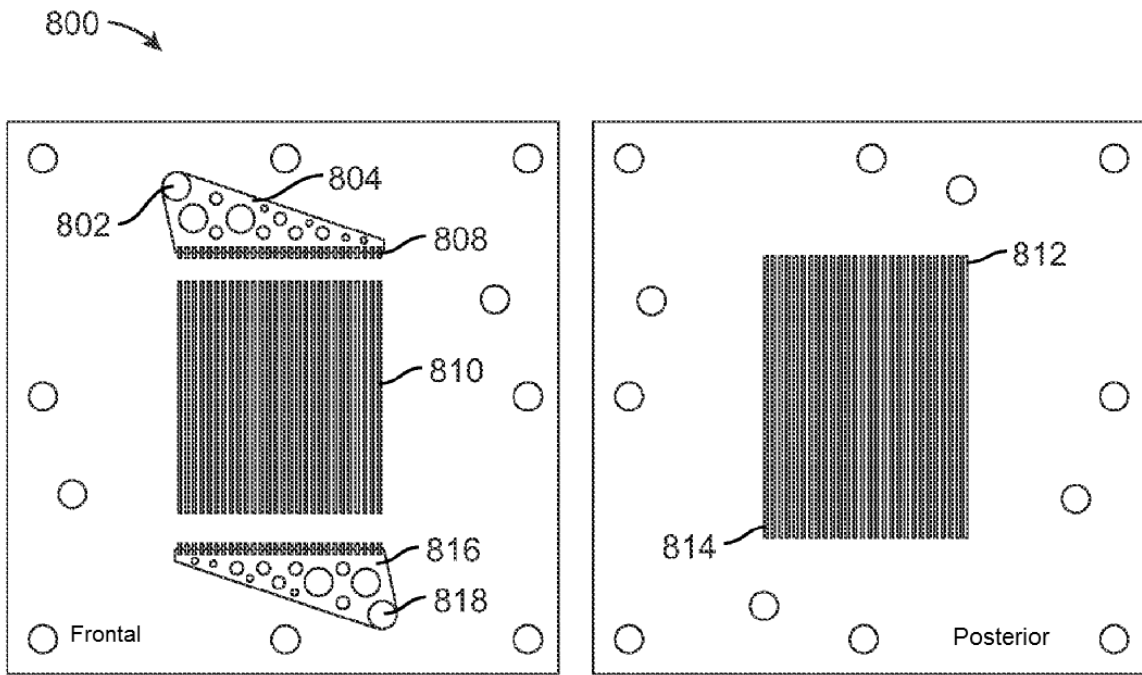


FIG. 25

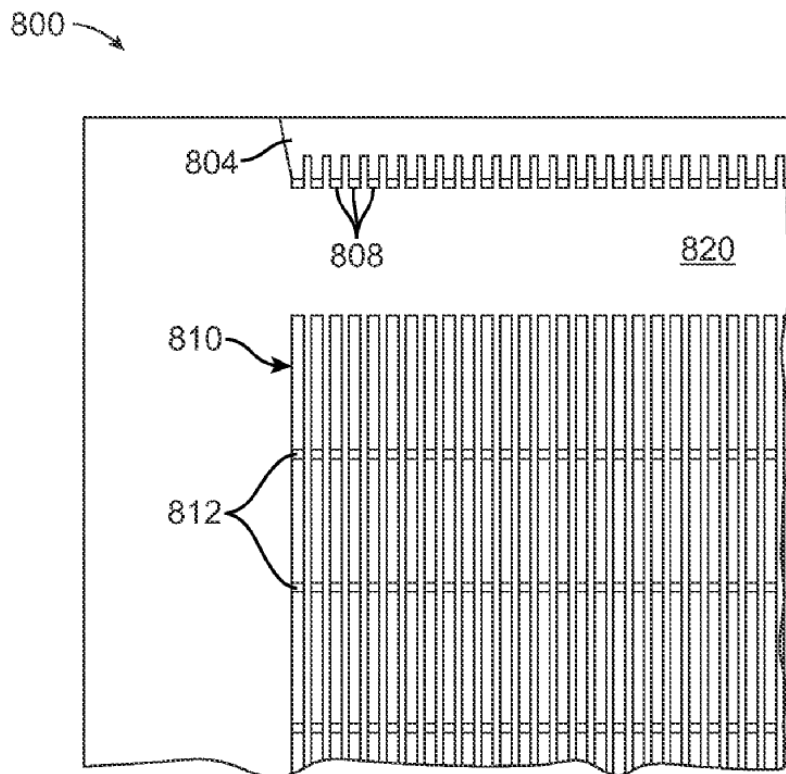


FIG. 26

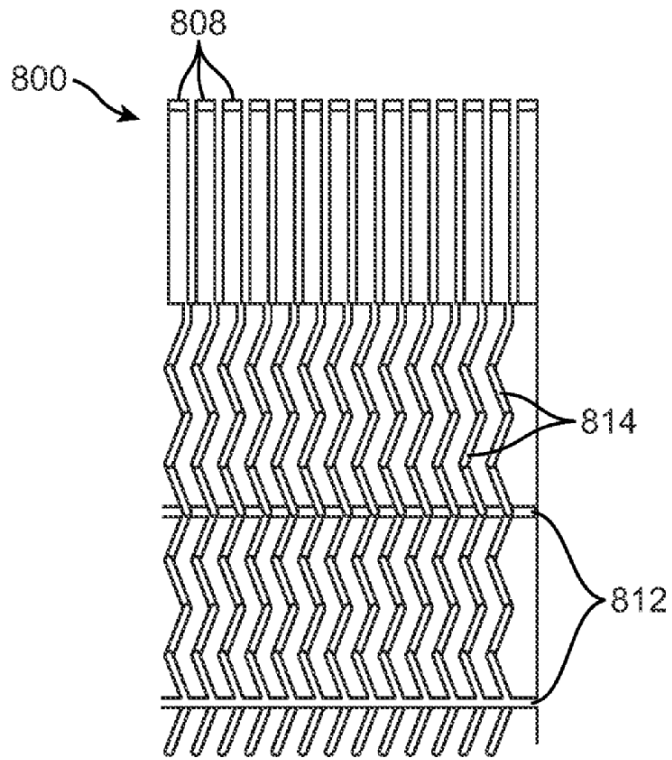


FIG. 27

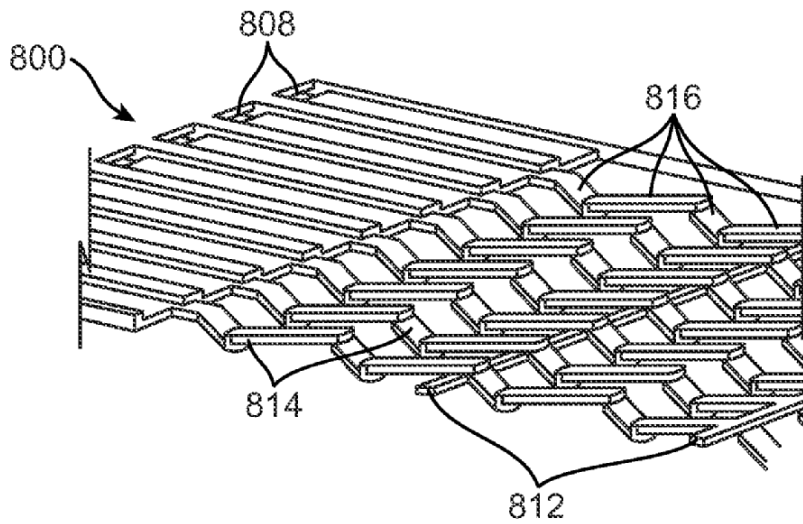


FIG. 28

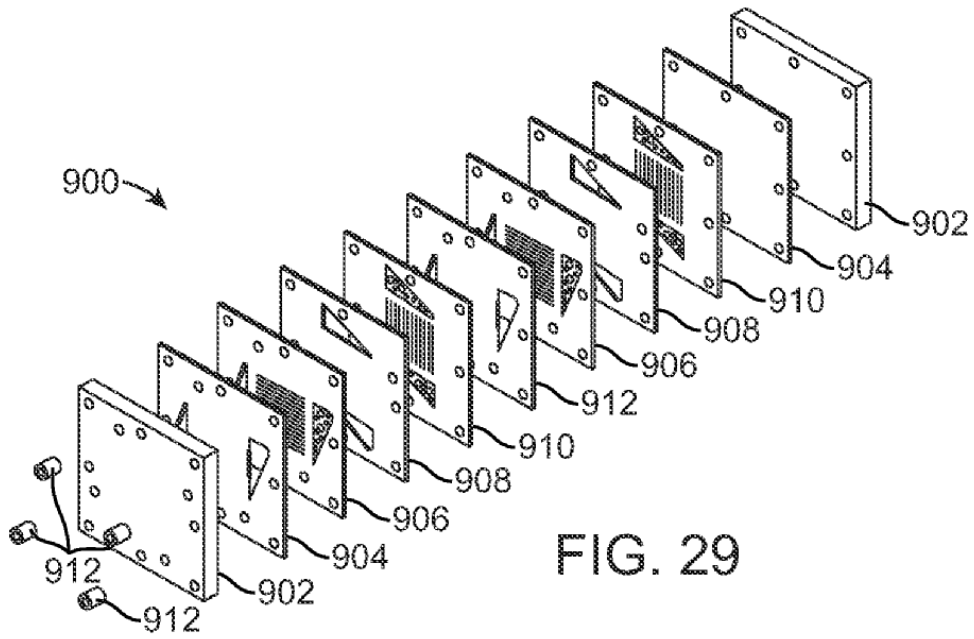


FIG. 29

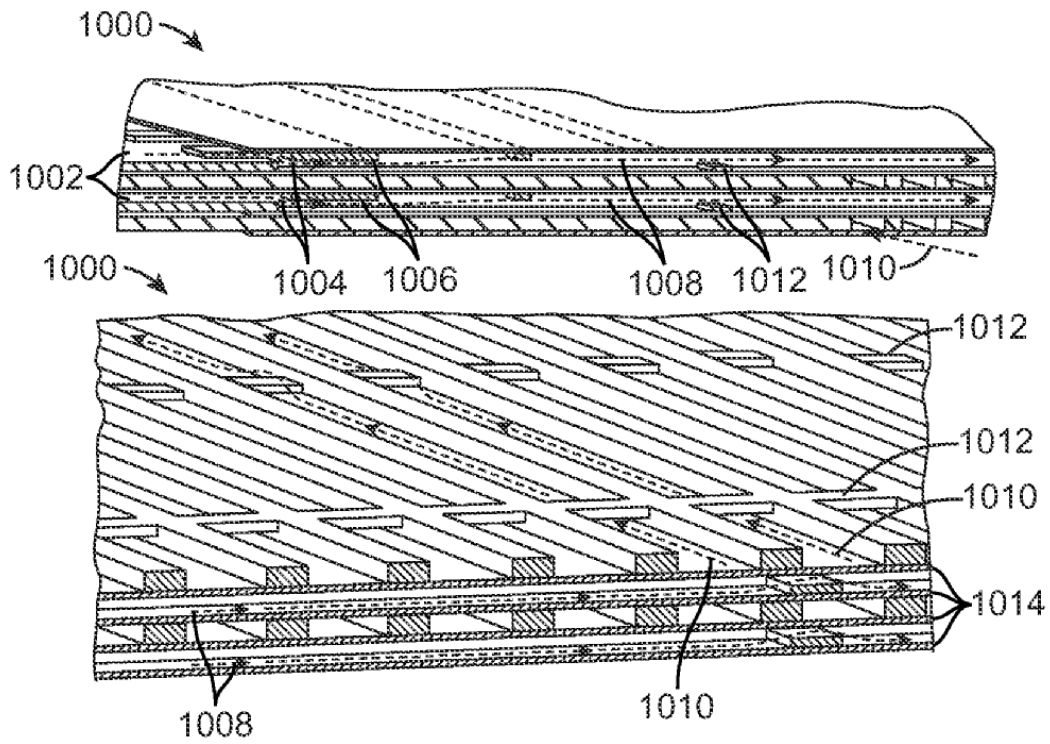


FIG. 30

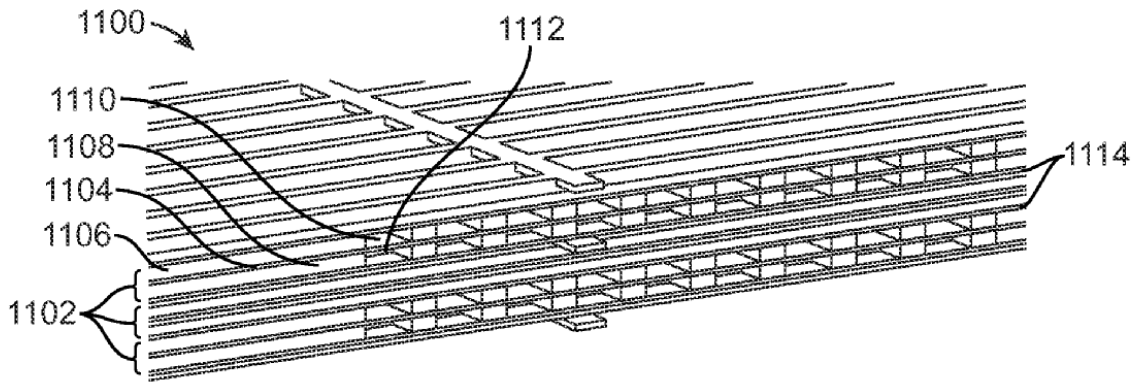


FIG. 31

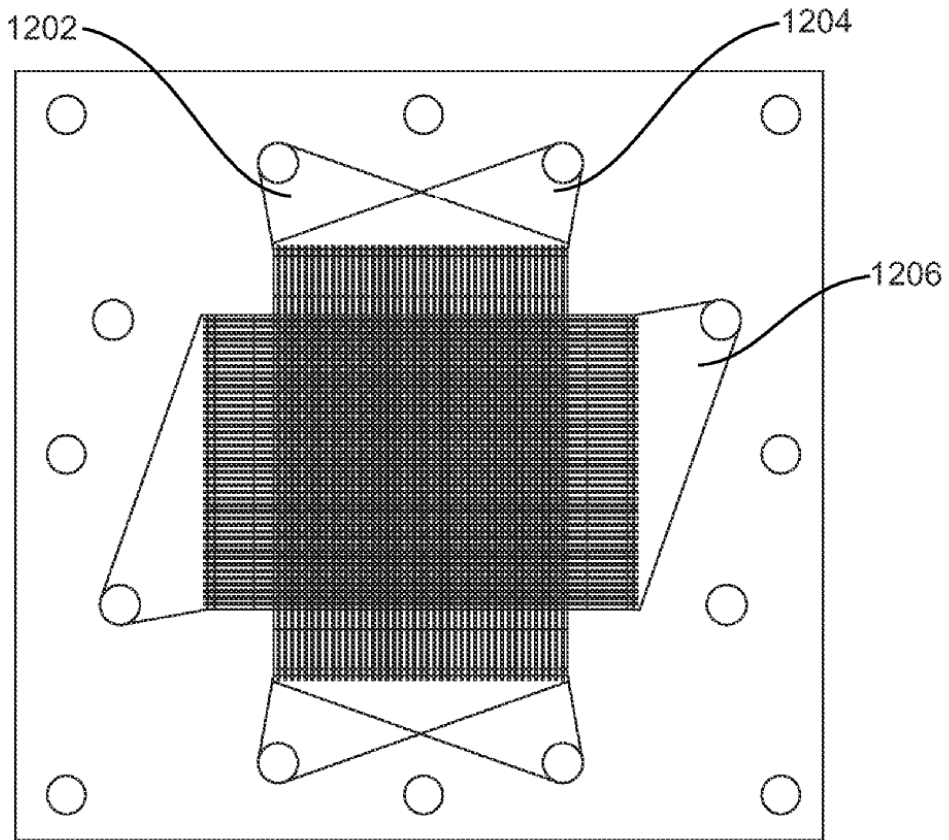


FIG. 32

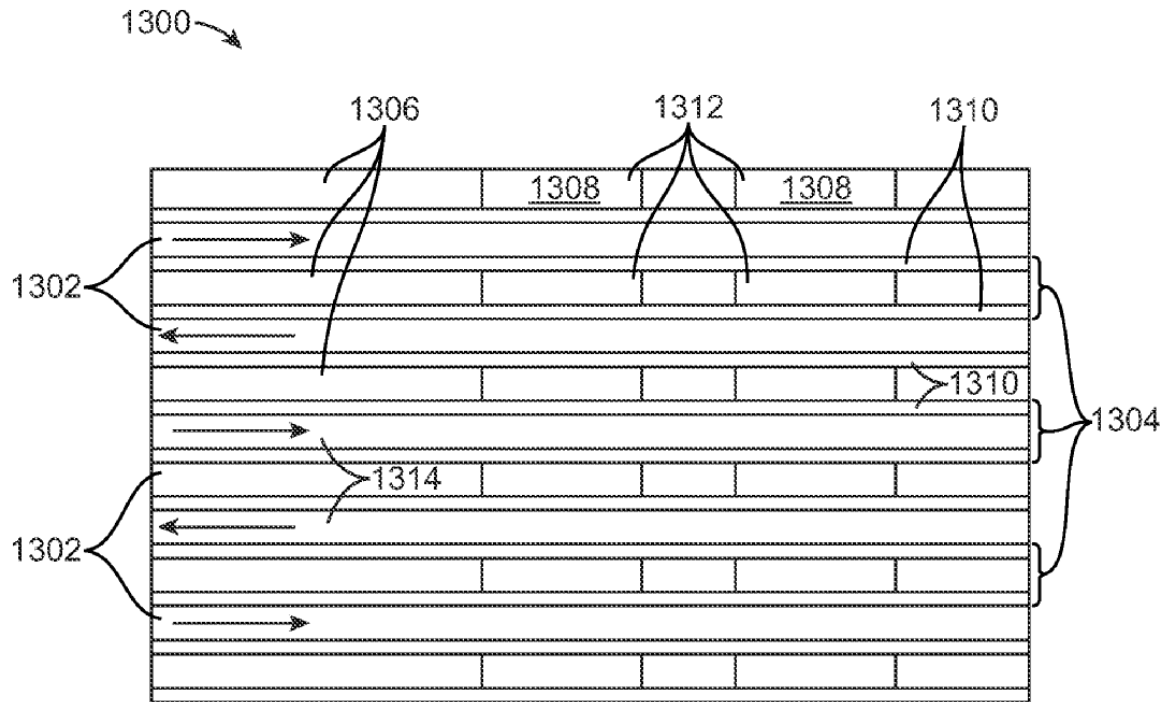


FIG. 33

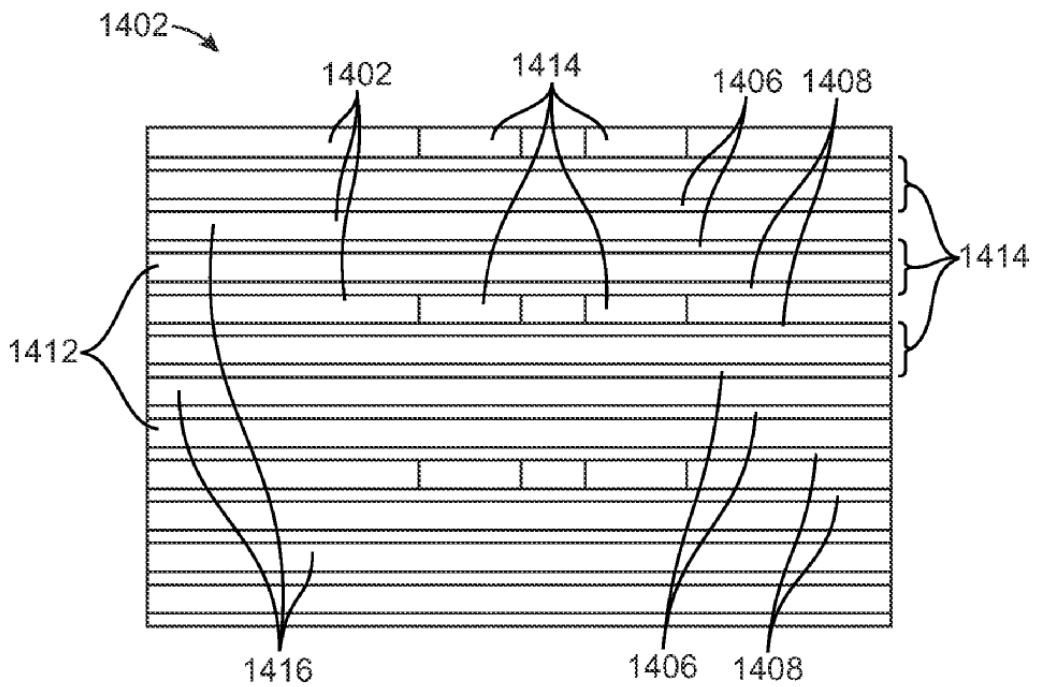


FIG. 34

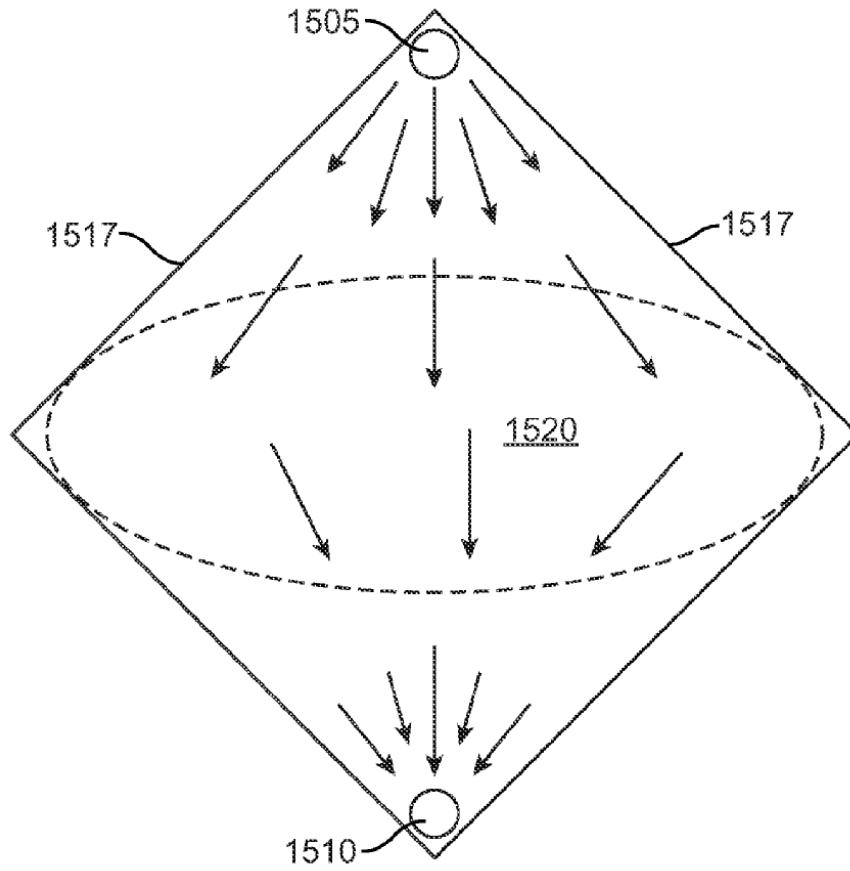


FIG. 35

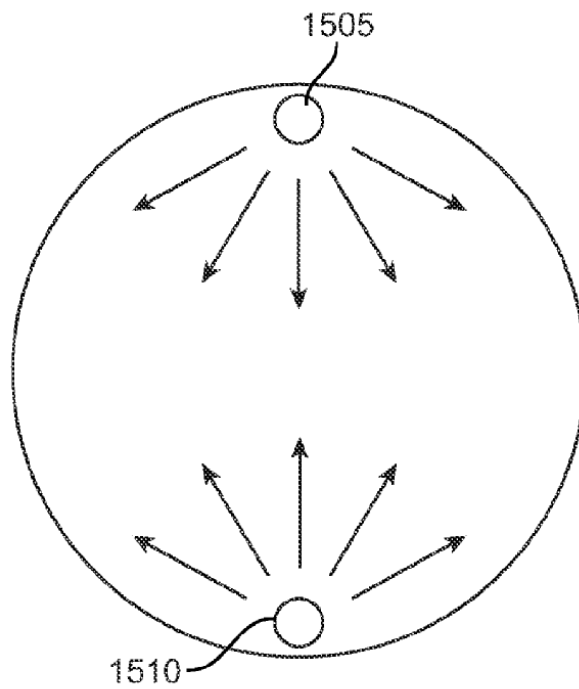


FIG. 36

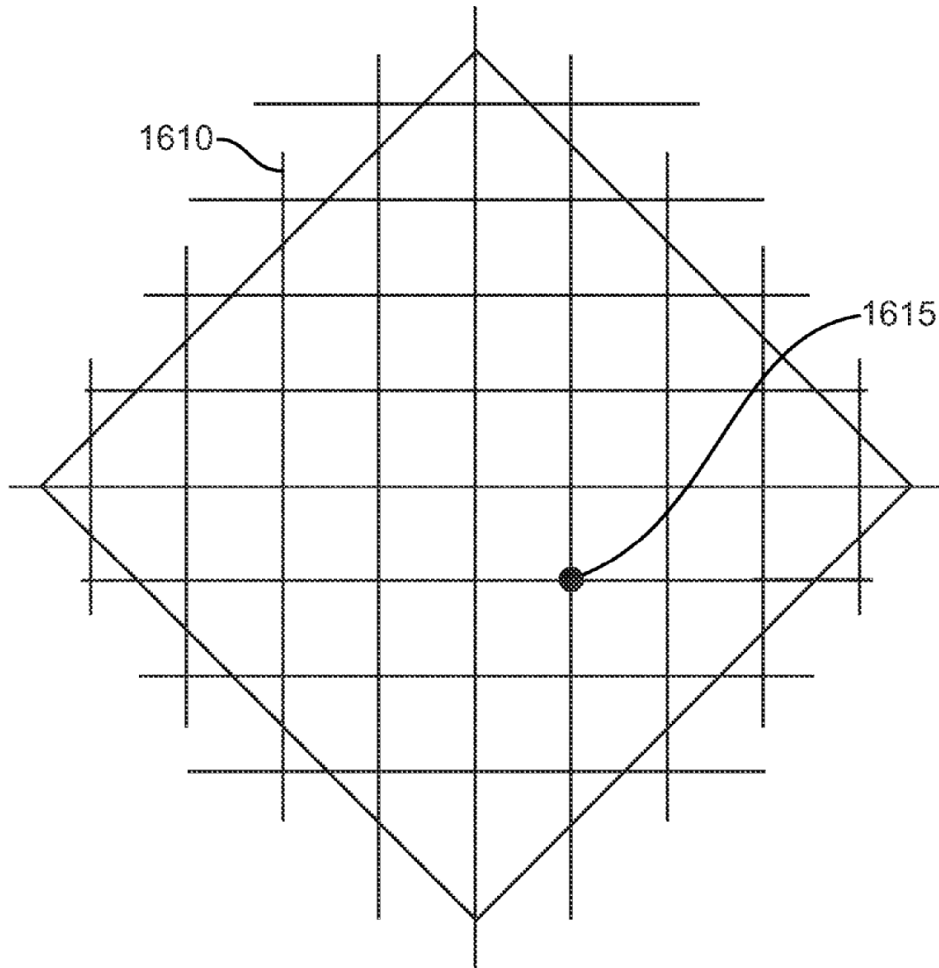


FIG. 37

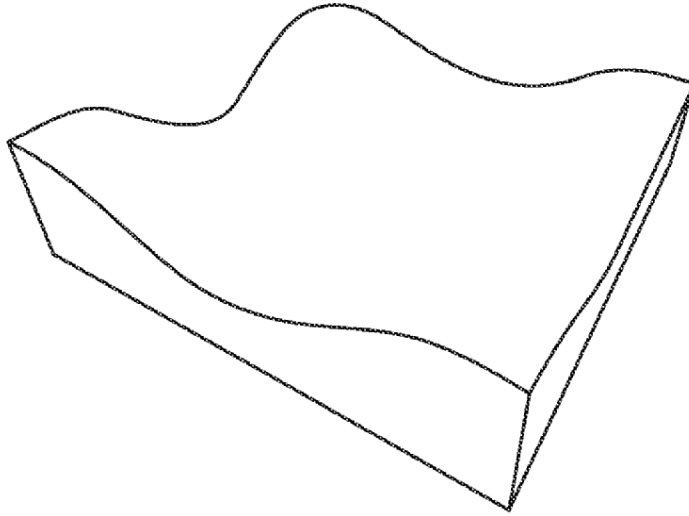


FIG. 38

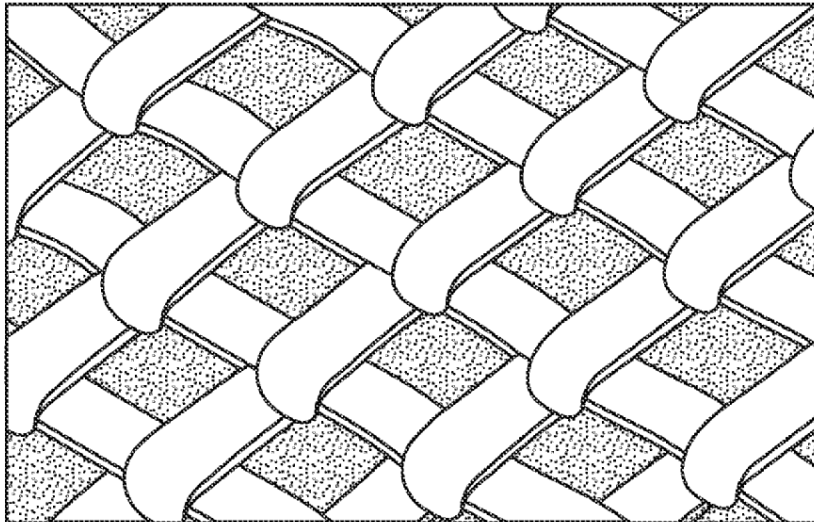


FIG. 39

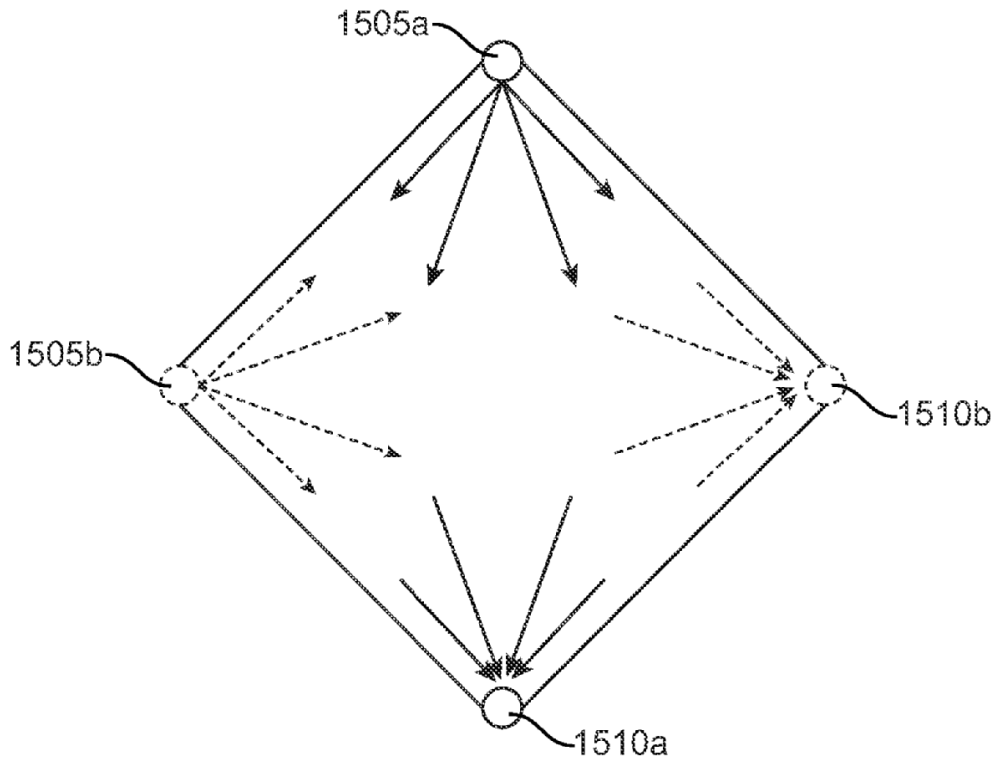


FIG. 40