

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 294**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

F16K 99/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.10.2015 PCT/GB2015/053068**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016 WO16059419**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2015 E 15784126 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 3206795**

54 Título: **Chip microfluídico**

30 Prioridad:
15.10.2014 GB 201418233

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.04.2019

73 Titular/es:
**RANDOX LABORATORIES LTD. (100.0%)
Ardmore, Diamond Road Crumlin
Co. Antrim, Northern Ireland BT29 4QY, GB**

72 Inventor/es:
**JACKSON, STUART;
CROCKARD, MARTIN y
HASWELL, STEVE**

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 710 294 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

Chip microfluídico

La presente invención se refiere a chips microfluídicos. En particular, la presente invención tiene que ver con las válvulas utilizadas en los chips microfluídicos.

- 5 Los chips microfluídicos se utilizan frecuentemente para aplicaciones “Lab-on-a-chip” (laboratorio en un chip) en las que se realiza un ensayo para examinar una muestra de un paciente. Un chip microfluídico puede tener un único estrato o múltiples estratos con un estrato, que tiene canales de flujo a través de los que pueden pasar fluidos (lo más común líquidos).
- 10 Para llevar a cabo un ensayo en un chip microfluídico, se introduce una muestra en un chip y se pasa a través de una vía particular a lo largo de la que los reactivos requeridos para consumir el ensayo se pueden liofilizar en la pared de la vía. Los fluidos se mueven a lo largo del canal de flujo debido a la acción capilar o empleando aire comprimido para impulsar los fluidos a lo largo del canal. Para asegurar que los fluidos siguen la vía deseada para consumir el ensayo, los chips microfluídicos emplean válvulas, actuadores y otras partes móviles para guiar y modificar la vía a través de los canales de flujo que siguen los fluidos.
- 15 Las válvulas se utilizan bien para regular la proporción de flujo de los fluidos o bien para detener el flujo de los fluidos, bloqueando el canal de flujo o estrechando el canal de flujo hasta tal punto que el fluido ya no pueda pasar más a lo largo del canal de flujo. Se utiliza un número de diferentes tipos de válvula en los chips microfluídicos. Por ejemplo, se conocen válvulas espirales que aplican presión a un canal de flujo debido al movimiento axial cuando la válvula es girada, y se conocen válvulas de pistón que permiten pasar el fluido alrededor de un cabezal de pistón en
- 20 una posición, pero no en la otra. Los documentos EP 1 258 720 y US 2011/0104024 revelan ejemplos de chips microfluídicos que contiene válvulas rotativas.
- El diseño de los chips microfluídicos requiere con frecuencia muchas válvulas, accionadores y otras piezas móviles dentro del chip. Eso aumenta la complejidad de la manufactura de un chip, el coste de producir el chip y la fragilidad del chip. No obstante, se requieren esos elementos para asegurar la secuencia correcta seguida para consumir un
- 25 ensayo.
- Con la acción capilar, no se requiere ninguna interferencia activa para transportar líquidos alrededor del chip. No obstante, el líquido debe estar expuesto al ambiente para permitir que se produzca la acción capilar. Eso puede provocar contaminación por el ambiente, dando lugar a un falso diagnóstico si los líquidos se contaminan por factores inducidos por el ambiente exterior. Además, el movimiento de los líquidos tiende a ser lento por la acción capilar, limitado a un escaso volumen y sólo es efectivo a una escala reducida. Adicionalmente, la acción capilar da
- 30 lugar a un mezclado deficiente de líquidos.
- Para el uso de aire comprimido, se requiere una interfaz complicada entre el chip y el dispositivo suministrador del aire comprimido. Con frecuencia, el aire no se purifica antes de que sea bombeado al chip, por lo que cuerpos extraños pueden contaminar los líquidos, lo que nuevamente puede tener un efecto en el resultado del ensayo.
- 35 Debido a la presión, los líquidos o el vapor del interior de la tarjeta pueden rezumar a través de la interfaz al entorno exterior provocando contaminación.
- Hay, por tanto, una necesidad de simplificar el diseño de los chips monofluídicos y ser, para ello, un método más efectivo de transporte de fluidos alrededor de un chip microfluídico, mientras que se mantiene el riesgo de contaminación en un mínimo.
- 40 De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un chip microfluídico según la reivindicación 1.
- En otras palabras, el invento proporciona una válvula en un chip microfluídico que es capaz de abrir y cerrar vías de flujo entre diferentes canales de flujo, alineando o desalineando una escotadura con los canales de flujo relevantes por rotación de un fuste de la válvula en el que está situada la escotadura. La invención permite, por ello, la conexión
- 45 entre canales de flujo específicos para ser abiertos y cerrados bajo demanda, mientras que se emplea la menor cantidad de espacio en el chip microfluídico.
- Situar la escotadura en una cara del fuste reduce adicionalmente los riesgos de fugas, gradientes inaceptables de presión cuando los fluidos pasan a través de la escotadura y problemas de alineación que podrían experimentarse si se usasen las escotaduras en otras localizaciones.
- 50 La escotadura puede configurarse para proporcionar una vía de flujo entre dos canales de flujo del mismo estrato. No obstante, típicamente se configura la escotadura para facilitar una vía de flujo entre dos canales de flujo en estratos respectivamente diferentes. Eso permite mover los fluidos del chip microfluídico de un estrato a otro estrato, utilizando la escotadura del fuste de la válvula. Con eso, se mejora la capacidad del chip microfluídico como, por ejemplo, se pueden realizar más ensayos en un único chip microfluídico sin necesidad de agregar una muestra de

control al chip en múltiples localizaciones. Por ejemplo, eso sería posible si cada estrato se configurase para ejecutar un único ensayo.

5 Típicamente, la escotadura tiene un área de la sección transversal perpendicular a la dirección del flujo, cuando pasa fluido a través de la escotadura que sea similar, o aproximadamente igual, al área de sección transversal equivalente de los canales de flujo. Eso permite mantener la presión aproximadamente constante cuando pasa fluido por la escotadura. Por ejemplo, puede haber una diferencia en las áreas de la sección transversal de hasta un 10% o 5% del área de la sección transversal de uno de los canales de flujo perpendicular a la dirección de flujo.

10 El uso de la válvula significa que el número de localizaciones, en las que se agrega líquido al chip, pueden reducirse, como una válvula única es capaz de dirigir fluidos a diferentes partes del chip. Eso permite aislar más el interior del chip de los factores exteriores, haciendo los ensayos más fiables y menos susceptibles a la contaminación, puesto que hay menos factores ambientales desconocidos. Además de eso, el número de válvulas de un único chip puede reducirse ya que una única válvula puede configurarse para controlar múltiples vías de flujo, en vez de necesitar una válvula por vía de flujo que necesite ser controlada. Eso reduce la cantidad de espacio de un chip ocupado por válvulas, lo que permite una mayor cantidad del chip dedicada a realizar un ensayo.

15 Las paredes de la escotadura pueden presentar una superficie cóncava en el interior del fuste. Se designa por "superficie cóncava" una superficie que se abre radialmente hacia dentro y axialmente a lo largo del lado del fuste. Naturalmente, como alternativa, sería posible que la escotadura tuviese una forma de una sección plana en la cara del fuste. Si la escotadura forma una sección plana en la cara del fuste, el fluido aún sería capaz de fluir a través de la escotadura cuando estuviese alineada con los canales de flujo correctos. Eso es porque la sección plana se desviará de la forma natural (es decir, la curvada hacia fuera) del fuste. De esa manera, una sección plana en la cara del fuste conformará efectivamente un hueco, y por ello una escotadura en la cara del fuste.

20 Como alternativa adicional, la escotadura puede ser, por ejemplo, un hueco en el fuste que tiene paredes laterales y pared trasera, y la pared trasera puede estar curvada de tal modo que la pared trasera de la escotadura mantenga una distancia constante desde un eje longitudinal central del fuste. Tal curva no formará una superficie cóncava, sino que se proyectará, en vez de ello, hacia fuera desde donde las caras de la escotadura encuentran la pared trasera, de modo que la profundidad de la escotadura sea, por ejemplo, constante con respecto a la cara del fuste a lo ancho de la escotadura. No obstante, una superficie cóncava permite mantener una cantidad óptima de fluido en la escotadura para un tamaño dado del perímetro de la escotadura, mientras que permite una manufactura sencilla. Puede haber obviamente muchas formas adecuadas para la escotadura, que pueden ser cóncavas o no.

30 Las paredes de la escotadura pueden formar una simple superficie arqueada en un plano perpendicular al eje longitudinal central del fuste. Eso proporciona una simple superficie curvada para que el fluido pase por encima. Adicionalmente a la ventaja provocada dirigiendo el fluido hacia el centro de la escotadura, se reduce el potencial de flujo turbulento en la escotadura, lo que ralentizaría la transmisión de fluido a través de la escotadura.

35 El fuste puede tener una sección más baja en una porción extrema del fuste, en la que está situada la escotadura, teniendo el resto de la sección más baja una superficie lisa que se extiende alrededor del fuste. Tener una superficie lisa (con lo que se entiende una superficie que tiene una rugosidad superficial inferior) permite al fuste tener un ajuste más apretado en el taladro. Mientras permita todavía la rotación, cuanto más apretado sea el ajuste que el fuste tenga con el taladro, menos probable es que el fluido rezume fuera del canal de flujo al taladro y alrededor del fuste. Ello es porque un ajuste más apretado permite al fuste con eficacia sellar un extremo de un canal de flujo que se abre hacia el taladro, dificultando al fluido escapar del canal de flujo al taladro. Si la rugosidad de la superficie no fuese suficientemente baja, el fluido se saldría a lo largo de la cara del fuste, puesto que la topología de la cara del fuste permitiría al fluido fluir a hoyos de la superficie y salir del canal de flujo al taladro. En lugar de ello, cuando la rugosidad de la superficie es baja hay menos hoyos, y los hoyos no son tan profundos. Por ello, la posibilidad de escapes es reducida. En vista de las ventajas que ofrece el fuste con una porción lisa, la porción lisa puede tener preferiblemente una rugosidad superficial de hasta 10 nm.

Una ventaja más de la porción lisa, que tiene una rugosidad superficial de hasta 10 nm, es que el fuste es capaz de estar hecho de termoplásticos moldeados por inyección, mientras que una superficie más lisa necesitaría el empleo de compuestos de superficie plana y se requeriría el acabado posmoldeado, significando que se emplearían más pasos de manufactura y el proceso de manufactura sería más complejo.

50 La escotadura puede extenderse axialmente hacia abajo y abrirse en la base del fuste. Eso permite a la válvula proporcionar una vía a un canal de flujo o estrato del chip microfluídico, que esté debajo de la válvula o al lado del fuste en el extremo del fuste. Por ejemplo, eso podría proporcionar una vía de flujo a un almacén de residuos o estrato de residuos del chip microfluídico.

55 El collarín permite que la válvula tenga una parte que está fijada a los estratos del chip microfluídico y proporcione un mecanismo de apoyo, distinto del taladro, para el fuste.

El sistema de restricción puede limitar el movimiento axial del fuste dentro de un determinado campo tal como, por ejemplo, 1 cm. Eso permite un control más preciso de la posición del fuste con respecto al collarín y respecto a los

estratos del chip microfluídico, según se restringe el movimiento del fuste, que a su vez reduce las posibilidades de desalineación de la escotadura con un canal de flujo.

5 El sistema de restricción puede comprender raíles cooperantes, teniendo el fuste y de collarín un rail cada uno. Los raíles permiten al sistema de restricción estar hecho de piezas del collarín y del fuste. El sistema de restricción puede estar hecho exclusivamente de partes del collarín y del fuste, pero podría tener obviamente otros elementos que no sean parte del fuste o del collarín. Sin una necesidad de piezas extra para permitir que funcione un sistema de restricción, el sistema de restricción puede ser sencillo y la manufactura del sistema de restricción puede ser sencilla y de bajo coste.

10 Por supuesto, sería posible que el sistema de restricción adoptase cualquier otra forma. Por ejemplo, el sistema de restricción podría ser un rodamiento con el que el fuste y el collarín podrían engranar. No obstante, aunque un rodamiento puede ser adecuado en varias aplicaciones de la invención, un rodamiento es más complejo que los raíles y por ello puede tener una posibilidad mayor de fallo.

15 Pudiendo ser el sistema de restricción un par de roscas cooperantes, permite una conexión sencilla entre el fuste y el collarín que es fácil de manufacturar, resistente al desgaste y que permite una rotación fiable y repetible del fuste respecto del collarín con un grado conocido de movimiento axial respecto al grado de rotación del fuste. Mientras que proporciona una pista a lo largo de la que puede guiarse el fuste, debido a la naturaleza helicoidal de las roscas helicoidales, deberían utilizarse las roscas cooperantes, el fuste sufrirá desplazamiento axial cuando sea girado. Las roscas cooperantes permiten también extraer el fuste para limpieza o sustitución.

20 Podría proporcionarse una obturación entre el fuste y el collarín. Eso proporciona una barrera entre el fuste y el collarín, que está unida la misma a los estratos. Como tal, el taladro y el y los canales de flujo están aislados del entorno exterior en el que está situado el chip por la obturación y la unión del fuste a los estratos del chip microfluídico. Eso reduce el riesgo de contaminación de cualquier cosa sujeta en el chip microfluídico con contaminantes extraños.

25 La obturación podría ser una de entre un número de formas diferentes de la obturación. La obturación es preferiblemente una junta de estanqueidad, tal como una junta tórica.

La obturación puede formar una barrera entre la sección inferior de la válvula y el sistema de restricción. Eso reduce la posibilidad de que el fluido entre en contacto con el sistema de restricción, que reduce la necesidad de limpiar el sistema de restricción.

30 La válvula puede incluir además un elemento de unión adaptado para acoplarse con un analizador de chip microfluídico para permitir que el fuste sea girado. Eso permite que un analizador de chip microfluídico, que está tomando mediciones del chip, controle qué ensayos se han realizado dirigiendo el fluido (los fluidos) a una parte apropiada del chip, y qué vías de flujo abrir y cerrar girando el fuste de la válvula. Eso significa que el chip microfluídico puede formar parte de sistema automatizado, y que la rotación del fuste requerida para abrir una vía de flujo entre canales de flujo pueden ser controlados por el dispositivo que toma mediciones del chip microfluídico. Eso reduce el riesgo de que un resultado de un ensayo sea erróneamente registrado, puesto que el dispositivo que hace las mediciones para un ensayo en particular girará el fuste para abrir la vía de flujo para permitir que se realice el ensayo, o una parte en particular de un ensayo.

40 El elemento de unión permite además que la válvula sea operada sólo por rotación del fuste. Eso simplifica las capacidades requeridas por el mecanismo de impulsión para operar la válvula, y permite a los componentes de la válvula ser menos robustos, y más fáciles de manufacturar así puesto que experimentarán una fricción reducida y poco desgaste durante la operación.

El elemento de unión puede tener una pluralidad de rebordes poligonales, cada uno de los cuales forma un anillo alrededor de la circunferencia del fuste. Los rebordes permiten que el elemento de unión sea acoplado para permitir una rotación más fiable y repetible del fuste.

45 El uso de rebordes poligonales mejora la fiabilidad de la rotación del fuste ya que la posibilidad de que el elemento de unión se deslice contra el dispositivo al que está acoplado cuando es rotado es reducida proporcionando superficies contra las que acuñarse.

50 Cada reborde es preferiblemente hexagonal o cada reborde es cuadrado. Se podrían emplear otras formas, la superficie externa de los rebordes podría estar rayada transversalmente o estar estructurada de otra forma. En esencia, para mejorar la fiabilidad de la rotación, los nervios pueden tener una forma de estructura que eleve la resistencia al deslizamiento haciendo la superficie del elemento de unión más susceptible a la fricción.

55 Se puede proporcionar una pluralidad de escotaduras, cada una de las cuales es para cooperar con por lo menos dos canales de flujo de la pluralidad de canales de flujo. Eso tiene en cuenta que se establezca un número de vías de fluido entre canales de flujo. Naturalmente, para que cada vía de flujo sea abierta, una escotadura adecuada necesita ser alineada con los respectivos canales de flujo girando el fuste. Tener una pluralidad de escotaduras no significa que habrá siempre una vía de flujo abierta. Eso dependerá de las posiciones de las escotaduras y de las

5 posiciones relativas de los canales de flujo. Naturalmente, por las mismas razones, eso tampoco significa que siempre habrá una posición en la que todas las vías de flujo estén cerradas. Si están abiertas y/o cerradas, las vías de flujo dependerán de la disposición de las escotaduras con respecto a cada una de ellas y de sus posiciones relativas a los respectivos canales de flujo con los cuales se pueden alinear. Tener más de una escotadura aumenta la flexibilidad de cuántos ensayos, o partes de un ensayo, se ejecutan en un determinado momento, cuántos fluidos se emplean simultáneamente y desde dónde se han introducido y el número de vías de flujo que pueden establecerse, porque, por supuesto, una única escotadura podría usarse para múltiples (diferentes) vías de flujo.

10 Las escotaduras de la pluralidad de escotaduras pueden variar en longitud, anchura, profundidad y/o forma. Eso tiene en cuenta el establecimiento de vías de flujo de diferentes longitudes y permite a las escotaduras ser ajustadas alrededor de cada una y ser hechas a medida para un uso específico si se requiere.

El fuste puede hacerse de un termoplástico, que hace que el fuste sea sencillo de manufacturar y resistente a los fluidos con los que puede entrar en contacto.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se ha proporcionado una válvula microfluídica según la reivindicación 13.

15 De acuerdo con otro aspecto más de la invención, se ha proporcionado un chip microfluídico según la reivindicación 14.

20 La región de mezclado proporciona una región del canal de flujo en la que es más probable que exista turbulencia. Controlando la proporción de flujo y la presión en el canal de flujo, se puede inducir la turbulencia en la zona de mezclado. Eso posibilita asegurar que los fluidos están suficientemente mezclados a la vez que se limita la región en la que puede establecerse controladamente la turbulencia para sólo una región del canal de flujo, mientras que se permite que el flujo en las otras partes del canal de flujo sea (o permanezca) laminar. La turbulencia se puede inducir más prontamente en la zona de mezclado puesto que tendrá un mayor número de Reynolds (debido al área mayor de la sección transversal) que en otras partes del canal de flujo.

25 La zona de mezclado puede tener una entrada y/o una salida, que proporciona un cambio gradual del área de la sección transversal del canal de flujo, tal como una forma cónica. Aunque típicamente, la región de mezclado tiene una entrada y/o una salida que proporciona una transición escalonada en el área de la sección transversal del canal de flujo. La transición escalonada es un cambio súbito del área de la sección transversal. La transición súbita colabora a requerir la turbulencia en un flujo, cuando el flujo tiene que expandirse/contraerse para rellenar el espacio proporcionado en vez de tener un aumento/disminución lento en el volumen que ha de rellenar.

30 Si la entrada y/o la salida habría de proporcionar una transición cónica, hay un cambio gradual en el área de la sección transversal del canal de flujo proporcionando una vía lisa a lo largo de la cual se puede guiar el flujo. Eso fomenta el flujo laminar mejor que un cambio súbito o escalonado en el área de la sección transversal debido al cambio gradual del área de la sección transversal.

35 Convencionalmente, los canales de flujo tienen un área de sección transversal consistente. No obstante, el canal de flujo puede tener una porción cónica que proporciona una transición al área de la sección transversal del canal de flujo. Tener una porción cónica en la canal de flujo ayuda a controlar la posibilidad de turbulencia del flujo con una transición de mayor a menor haciendo más posible que el flujo sea laminar, y con una transición de menor a mayor haciendo más posible que el flujo sea turbulento. Otros aspectos de la invención pueden tener también un canal de flujo con una porción cónica.

40 Cualquier porción cónica del canal de flujo puede tener paredes curvadas o puede tener paredes planas.

45 Burbujas de aire o de gas pueden llegar a ser atrapadas o estar presentes en el interior del chip microfluídico, en particular en el canal o los canales de flujo. Dichas burbujas se pueden aislar en la zona de mezclado. Adicionalmente, la zona de mezclado puede tener un filtro adaptado para permitir el paso de gas que sale de la zona de mezclado. Las burbujas de gas pueden interferir con el resultado de un ensayo, así pues, aislarlas en la zona de mezclado y permitirles ser evacuadas permite tener más confianza en los resultados producidos por un ensayo. Las burbujas de gas pueden llegar a estar aisladas en la zona de mezclado debido a la forma de la zona de mezclado (por ejemplo, la salida cónica), pero pueden ser aisladas en la zona de mezclado por otros medios.

50 El canal de flujo puede ser recto, curvado o seguir otra forma de vía. No obstante, típicamente la al menos una parte del canal de flujo (que está situada en la por lo menos una región de prueba) tiene una forma de serpentin. Eso tiene en cuenta la mayor longitud de canal en un área dada, significando que el tamaño del chip se puede conservar en un mínimo mientras que permite grandes longitudes de canal. Tener canales largos significa también que se dispone de una distancia más larga en la cual se mezclan fluidos cuando se requiere.

55 Puede haber sólo una región, aunque típicamente, hay por lo menos dos regiones (que pueden, por ejemplo, ser conectadas mutuamente). Eso permite un ensayo más complejo o un número de ensayos a llevar a cabo utilizando un único chip.

El por lo menos un estrato puede ser translúcido en por lo menos una porción de la localización en el estrato donde la por lo menos parte del canal de flujo pasa a través de por lo menos una región de prueba. Eso permite tomar mediciones de fluidos que emiten luz por quimioluminiscencia, por tanto, evitando una necesidad de tener sensores, muestras o dispositivos de medición embutidos o insertados en el chip microfluídico. Por supuesto, si hay múltiples estratos en el chip microfluídico, uno más de los estratos puede ser translúcido mientras sigue produciendo la misma ventaja.

El chip microfluídico puede tener por lo menos un primer estrato y un segundo estrato, proporcionando la zona de mezclado una vía de flujo entre el primer estrato y el segundo estrato. Eso significa que la transición de un estrato al otro está en una región donde la lisura de las paredes de la vía de flujo es de menor importancia. Ordinariamente, las paredes deberían ser lisas de modo que no indujesen a turbulencia en el flujo. No obstante, un propósito de la zona de mezclado es inducir turbulencia, así pues, una sección rugosa o un artefacto en una pared de la zona de mezcla puede provocar menos disrupción indeseada. Mucho más, eso permite que la región de la zona de mezclado tenga un mayor volumen en el que mezclar fluido fluyendo a través del canal de flujo.

Se describen más abajo en detalle realizaciones de la invención en relación con las figuras acompañantes, en las que:

Figura 1 muestra una vista explosiva en perspectiva de una realización de la invención;

Figura 2 muestra una vista en plano de la sección transversal de un estrato de una realización de la invención;

Figura 3 muestra una vista de un plano de la sección transversal de un estrato de una realización;

Figura 4 muestra esquemáticamente un ejemplo de zona de mezclado;

Figura 5 muestra una vista de un plano transparente de una realización de la invención;

Figura 6 muestra una vista en perspectiva de un chip microfluídico;

Figura 7 muestra una vista en perspectiva de un chip microfluídico con parte de un analizador de un chip microfluídico;

Figura 8 muestra una vista explosiva en perspectiva de la válvula y conducto de introducción de muestras de una realización de la invención;

Figura 9a muestra una vista en perspectiva de una porción final de un fuste de una realización de la invención;

Figura 9b muestra una sección transversal de una porción final de un fuste de una realización de la invención;

Figuras 10a y 10b muestran respectivamente un ejemplo de vista lateral de una porción de la invención en una primera posición y un ejemplo de vista plana de una porción de la invención en una primera posición;

Figuras 11a y 11b muestran respectivamente un ejemplo de vista lateral de una porción de la invención en una segunda posición y de un ejemplo de vista plana de una porción de la invención en una segunda posición; y

Figura 12 muestra una vista plana de una parte de una realización de la invención.

El chip microfluídico de una realización se ha configurado para ser un chip de tipo "lab-on-a-chip". El chip microfluídico es capaz de realizar un ensayo completo en el chip. Eso incluye tener regiones de prueba, reactivos y lavados en el chip. El chip no se limita a realizar un simple ensayo específico, y es capaz de realizar uno de cualquier número de ensayos, incluyendo ensayos de diagnósticos moleculares que requieren PCR (reacción en cadena de polímeros) y ensayos que requieren múltiples fluidos en diferentes volúmenes, mezcla de fluidos y transporte de fluidos a largas distancias.

Para comenzar y terminar un ensayo, el chip necesita hacer interfaz con un lector o analizador. Los lectores/analizadores son máquinas conocidas que hacen interfaz con chips microfluídicos para controlar los procesos, que se realizan en el chip, y recibir y evaluar los ensayos. El chip microfluídico de la invención puede emplearse por sí mismo en una pequeña máquina analizadora capaz de hacer interfaz con un único chip, o puede emplearse con otros múltiples chips similares o idénticos en una máquina analizadora mayor.

En una realización de la invención, el chip microfluídico tiene pocas configuraciones y, en particular, no tiene elementos electrónicos o calefactores en él. No obstante, sería posible incluirlos si fuesen requeridos. La ausencia de elementos electrónicos o calefactores y el número mínimo de configuraciones significa que el chip es robusto, sencillo de manufacturar y adecuado para un transporte violento. El chip microfluídico se hace también de materiales que sean capaces de adaptarse y resistir variaciones de temperatura sin deformación o daño. Por ejemplo, los estratos del chip microfluídico pueden hacerse de vidrio o plásticos, tales como el polipropileno.

Como se ha mostrado en la figura 1, el cuerpo del chip 1 microfluídico se compone de múltiples estratos 10. Los estratos están apilados unos encima de otros para formar una tarjeta 100, que puede entonces estar sujeta a un analizador (no mostrado). Un número de estratos tiene por lo menos un canal de flujo a través de cual es capaz de fluir fluido. Convencionalmente, las tarjetas "lab-on-a-chip" llevan y emplean predominantemente líquidos, pero en algunas circunstancias pueden discurrir gases a lo largo de los canales de flujo, por ejemplo, utilizando aire/gas comprimido para impulsar líquidos a lo largo de los canales de flujo.

Los estratos 10a, 10b y 10c del chip microfluídico, que tienen canales de fluido y/o entradas para fluidos, poseen estratos 10d maleables intercalados entre ellos. Éstos reducen la posibilidad de escapes de un estrato al pasar el fluido a lo largo de un canal de flujo. Los estratos maleables pueden estar hechos de material flexible transparente, películas y/u hojas metálicas delgadas. Los estratos maleables alivian el estrés, que puede formarse cuando el chip está sujeto en una mordaza mecánica (tal como una mordaza en un analizador), y luego calentado según la flexibilidad de esos estratos permita al chip retener su forma y reducir las posibilidades de rezumar de los canales de flujo.

El estrato 10a superior de una superficie cimera de un chip microfluídico mostrado en la figura 1 tiene orificios 12 a través de los cuales pueden introducirse reactivos en los canales de flujo del chip. Los orificios permiten que los reactivos sean introducidos en los chips microfluídicos mediante jeringas, bombas, pipetas u otros dispositivos que sean capaces de retener y expulsar líquidos o alimentar líquidos a una localización particular. Alternativamente, se pueden usar ampollas (mostradas en las figuras 6 y 7) para introducir fluidos en el chip a través de los orificios.

Cuando se emplean ampollas, están situadas en el chip y se rellenan durante el proceso de manufactura/preparación del chip. Las ampollas se pueden romper mediante accionadores de un analizador, que impulsa el flujo contenido dentro de una ampolla en particular a un canal de flujo para esa ampolla. Eso se describe con mayor detalle más abajo. Naturalmente, se pueden usar otros dispositivos de introducción de fluidos en vez de jeringas, bombas, pipetas o ampollas. Eso dependerá de qué dispositivo tiene un analizador en particular para introducir reactivos en un chip. También es posible agregar reactivos a un chip microfluídico durante el proceso de manufactura. Comúnmente se hace eso poniendo reactivo desecado en una pared de un canal de flujo.

Igual que actuando como un sitio para introducir fluidos en el chip, un orificio puede actuar como un lugar para evacuar o eliminar fluido del chip. Por ejemplo, un orificio puede actuar como una válvula de descarga de contrapresión y puede ser una válvula de paso único. Eso permitirá que los gases sean expulsados del chip cuando la presión dentro del chip o dentro de un estrato del chip sea demasiado alta.

Cualquier exceso de fluido es transferible a un depósito de residuos (no mostrado) que forma parte del analizador. No obstante, sería posible mantener el exceso de fluido en el chip, por ejemplo, teniendo un estrato de residuos como uno de los estratos del chip.

Como se ha mostrado en la figura 2, que muestra una vista en planta de la sección transversal del estrato 10b central del chip microfluídico (por tanto, mostrando la estructura interna del estrato) cada orificio 12 de la capa 10a superior alimenta directamente una entrada 12b para canales 14 de flujo del estrato 10b del chip.

La figura 2 muestra un número de canales 14 situados en el estrato 10b. La forma de un canal de flujo en particular o canales de flujo depende del propósito del canal o los canales de flujo. Hay un canal 141 de flujo mostrado en la figura 2, que tiene una forma parecida a la de un serpentín (por ejemplo, un canal de flujo con un número de secciones paralelas unidas por extremos alternos con una curva de 180°, o vuelta en U, en el canal) y que tiene una gran área de sección transversal. Por ejemplo, el canal 141 de flujo puede ser de 1,300 mm de ancho por 0,050 mm de altura, teniendo por tanto un área de sección transversal de 0,065 mm² (milímetros cuadrados). En vez de tener una sección transversal rectangular, sería posible obviamente tener una sección transversal con otra forma tal como circular o elíptica.

El tamaño del canal 141 de flujo fomenta el flujo turbulento en el canal. En tal caso, cuando el fluido es impulsado a través del canal 141 de flujo a suficiente velocidad, el flujo será turbulento. Resulta eso porque el flujo que pasa por el canal tendrá un número de Reynolds mayor que en un canal de flujo más estrecho. La cuota de flujo de un fluido y la presión ejercida sobre un fluido son controlables en el chip microfluídico, así pues se puede realizar el flujo turbulento aumentando la cuota de flujo a una velocidad umbral suficiente. Tener flujo turbulento permite que dos o más fluidos puedan mezclarse mutuamente con efectividad a lo largo de la longitud de la vía.

A causa de la forma semejante a un serpentín, el canal 141 de flujo de la figura 2 tiene una larga longitud de vía dentro de una pequeña superficie. Por ejemplo, el canal 141 de flujo puede tener una longitud de vía de 241,5 mm en un área de 576,0 mm² (por ejemplo, un área equivalente a un cuadrado de lados de 24,0 mm de longitud). Tener una larga longitud de vía dentro de una pequeña superficie es útil si se pone material liofilizado a lo largo del canal de flujo según posibilita un mezclado eficiente del material liofilizado con un fluido cuando hay necesidad de conservar la superficie base de un canal de flujo en un mínimo. El mezclado de un reactivo desecado puede ser favorecido también por un flujo turbulento en el canal de flujo.

Por razones de eficacia de espacio, los canales de flujo pensados para transportar un fluido de un lugar a otro son rectos o tienen tan pocas curvas como sea posible. No obstante, cuando hay muchos canales de flujo, los canales

de flujo pueden tener más curvas con el fin de llegar a la disposición más eficiente; más como se planifica y se lleva a cabo una disposición para una tarjeta de circuito impreso.

Como se ha mostrado en la figura 2, los estratos también tienen aberturas alineadas que definen un taladro 16 en el que se puede implantar un fuste 22 de una válvula 20 (mostrada en la figura 8). Los estratos tienen también un segundo juego de aberturas alineadas que definen un segundo taladro 18 en el que se puede situar un conducto 30 de introducción de muestras. El conducto de introducción de muestras es capaz de hacer interfaz directamente con un analizador para permitir que el analizador introduzca una muestra en el chip microfluídico. Alternativamente, se puede hacer uso del conducto de introducción de muestra por parte de un usuario tal como, por ejemplo, un practicante médico para introducir una muestra en el chip antes de colocar el chip en un analizador.

El canal 141 de flujo proporciona una vía de flujo que está en comunicación con el taladro 16. No obstante el área de la sección transversal de una entrada del canal de flujo al taladro es mayor que la de la mayoría del canal de flujo. Eso es porque hay una porción 11 cónica (también mostrada en las figuras 10b y 11b en una mayor ampliación). La porción cónica proporciona una transición de un área de la sección transversal grande en el taladro a un área de sección transversal más pequeña. La reducción del área de la sección transversal aumentará la cuota de flujo.

La figura 2 muestra también una unión 13 donde dos fluidos son capaces de mezclarse. Los fluidos se introducen por la entrada a los dos canales de flujo que se encuentran en la confluencia. Impulsando fluidos a lo largo de esos canales de flujo, los fluidos son forzados a reunirse mutuamente en la confluencia provocando que se mezclen y pasen en combinación a través del resto del circuito de canales de flujo. Otras confluencias (tanto en forma de T como es la confluencia 13 o formada de otro modo) se pueden emplear para mezclar mutuamente más fluidos.

La figura 3 muestra una vista de la sección transversal a través de un estrato 10c inferior del chip microfluídico. En esta realización, el estrato está formado por dos piezas. En otras realizaciones, el estrato 10c inferior puede hacerse de una o más piezas. Una pieza del estrato base tiene una región 15 de extracción. La región de extracción es una sección del estrato que ha sido vaciada por ataque de ácido. La región de extracción está situada en la base del taladro 16. La región 15 de extracción se usa para recoger varios fluidos y puede ser usada para mezclar fluidos antes de que sean transportados a otras partes del chip microfluídico. Múltiples canales de flujo alimentan la región de extracción. Eso incluye un canal del conducto 30 de introducción de muestras y puede incluir también canales de orificios 12 de manera que la muestra y el reactivo o los reactivos puedan mezclarse en función de la configuración del chip microfluídico.

La región 15 de extracción contiene perlas magnéticas (no mostradas). Las perlas magnéticas se tratan de modo que se adhiera fluido a la superficie de cada perla. Las perlas magnéticas son capaces de ser movidas por un campo magnético que el analizador es capaz de rastrear a lo largo de la región 15 magnética. El campo magnético puede ser alterado y movido por el analizador. Eso permite que las perlas magnéticas sean movidas a lo largo de la región de extracción, lo que hace que el fluido que está adherido a las perlas se mezcle con otro fluido en la región de extracción. Para disociar el fluido de las perlas, se introduce un reactivo en la región de extracción para evitar la adherencia entre el fluido y las perlas magnéticas.

El chip microfluídico tiene también regiones de examen biomarcador dentro del estrato 10c inferior. Cada región de examen biomarcador forma una parte específica de un ensayo y está contenida en la otra pieza del estrato 10c inferior mostrado en la figura 3. Una región de examen para un biomarcador particular será una región en la que una combinación particular de reactivos se habrá introducido en una muestra en el momento que llega a esa región de la tarjeta. La combinación de reactivos usada tendrá en cuenta un resultado indicativo de un biomarcador particular para ser evaluado y registrado por el analizador debido a la hibridización de la muestra y el reactivo o reactivos.

Parte de un ensayo puede requerir que la muestra (y los reactivos mezclados) sea calentada. Como consecuencia, esa pieza del estrato 10c inferior es una región 17 térmica, que tiene un canal 143 de flujo de tipo serpentín que retiene el fluido sobre un calefactor del analizador. El calentamiento puede provocar quimioluminiscencia, que es detectable por una cámara del analizador. Para ser capaz de detectar quimioluminiscencia y conducir análisis adecuados sobre la luz emitida, la luz necesita ser visible desde fuera del chip. Para asegurar que la luz es visible fuera del chip, el estrato 10c inferior y/o otros estratos tienen una región ópticamente transparente o translúcida (no mostrada) a través de la cual es capaz de pasar la luz.

El canal 143 de flujo de tipo serpentín del estrato inferior tiene un área de la sección transversal menor que el canal 141 de flujo de tipo serpentín del estrato 10b central. Por ejemplo, el canal 141 de flujo puede tener 0,6500 mm de ancho por 0,0500 mm de altura, teniendo por tanto un área de la sección transversal de 0,0325 mm². Como con el canal de flujo mayor de tipo serpentín, en vez de tener una sección transversal rectangular, podría ser posible obviamente que el canal de flujo tuviese una sección transversal de forma diferente, tal como circular o elíptica. El área menor de la sección transversal posibilita que el flujo de fluido a través del canal 14d de flujo más estrecho tenga un menor número de Reynolds, lo que hace menos posible la turbulencia. La longitud del canal 143 de flujo de tipo serpentín puede ser, por ejemplo, de 48,0 mm en un área de 16,8 mm².

El fluido puede ser pasado al canal 143 de flujo de tipo serpentín desde los orificios 12 sin pasar a través de la región 15 de extracción. Se hace eso pasando fluido a lo largo del canal 142 de flujo, que pasa directamente desde

las entradas 12b (véase la figura 2) al canal 143 de flujo de tipo serpentín. Hay una interfaz entre el estrato 10b central y el estrato 10c inferior, que proporciona una vía de flujo de fluido entre los dos estratos; está situada en el punto donde ese canal 142 de flujo se encuentra con el canal 143 de flujo en la región térmica del estrato 10c. En la interfaz hay una “zona de mezclado” 14a (véanse las figuras 3 a 5).

- 5 Hay dos zonas 14a de mezclado en el chip microfluídico (aunque puede haber menos o más si la configuración del chip lo requiere). Una zona de mezclado está situada entre el canal 141 de flujo de tipo serpentín en el estrato 10b central y el canal 143 de flujo del estrato 10c inferior, y la otra zona de mezclado está situada entre el canal 142 de flujo de las entradas 12b y el canal 143 de flujo en el estrato inferior. Cada zona de mezclado tiene una entrada desde el respectivo canal de flujo del estrato 10b central y una salida al canal 143 de flujo en el estrato 10c inferior.
- 10 Cada zona de mezclado tiene un área de sección transversal mayor en la vía de flujo que los canales de flujo de las respectivas entradas y salidas. Esencialmente, cada zona de mezclado proporciona una región en un canal de flujo general (que puede estar hecho de múltiples canales de flujo) con una mayor área de sección transversal que las otras vías del canal de flujo general.

- 15 El área transversal mayor de cada zona de mezclado fomenta la turbulencia en el flujo que pasa por la respectiva zona de mezclado, que, cuando ocurre, mezcla el fluido. Al pasar de una zona de mezclado al canal 143 de flujo en el estrato 10c inferior toda turbulencia inducida disminuye y el flujo se asienta quedando un flujo laminar. Eso es porque el área de la sección transversal disminuye respecto de la de la zona de mezclado.

- 20 Si se mezcla un fluido al entrar al canal 141 de flujo en el estrato 10c inferior, las regiones de prueba a través de las que pasa el canal de flujo estarán expuestas a una mezcla consistente de flujo. Eso significa que habrá una desviación reducida o delta (por ejemplo, un error) en una muestra capturada por una región de prueba al comienzo del canal en comparación con una región de prueba del final del canal. El posible bajo número de Reynolds de este canal de flujo significa también que, cuando la mezcla el fluido está expuesta a una fuente de calor, hay un alto nivel de confianza de que cada componente del fluido recibirá la misma cantidad de calentamiento. Eso significa en particular que el PCR será muy eficiente.

- 25 Alternativamente, si el fluido no está mezclado previamente al entrar al canal 143 de flujo del estrato 10c inferior (eso significará que el flujo ha de ser flujo laminar al pasar por la zona de mezclado, lo que es posible mediante control de la cuota de flujo y de presión), es posible exponer las regiones de prueba a un número de fluidos en un orden deseado. Eso se debe a que sólo una pequeña cantidad de mezclado entre dos fluidos adyacentes ocurre entonces en la frontera entre los dos fluidos. Ese mezclado es dominado por difusión natural. Un ensayo se puede adaptar, por eso, de modo que las regiones de prueba específicas sean expuestas a fluidos específicos en momentos específicos. Fluidos específicos pueden ser expuestos también al calor en un momento particular.

- 30 La forma de la zona de mezclado coopera también a fomentar la turbulencia y a controlar la cantidad de turbulencia (o la falta de ella). Un esquema de una zona 14a de mezclado se muestra en la figura 4. Muestra ésta la zona 14a de mezclado entre el canal 142 de flujo en el estrato 10b central y el canal 143 de flujo en el estrato 10c inferior. Esa zona de mezclado tiene una forma cilíndrica. En parte, se debe eso a que proporciona la interfaz en el canal de flujo general de un estrato a otro. La zona 14a de mezclado entre el canal 141 de flujo de tipo serpentín en el estrato 10b central y el canal 143 de flujo en el estrato 10c inferior tiene características similares.

- 35 La zona de mezclado mostrada en la figura 4 tiene un área de sección transversal mayor que los canales 142 y 143 de flujo con los que está en comunicación. El área de sección transversal es el área perpendicular a la vía de flujo a través de la zona de mezclado. Con eso, se quiere decir la vía de la figura 4 a través del canal 142 de flujo, en el cilindro, a lo largo de la longitud del cilindro y fuera por el canal 143 de flujo. En otras palabras, el área de la sección transversal de la zona de mezclado es el área del cilindro en el plano A – A de la figura 4. Por ejemplo, esa área de la sección transversal puede ser de 2 mm².

- 40 El canal 142 de flujo del estrato 10b transversal está en comunicación con la zona 14a de mezclado por una entrada 14b. La entrada 14b es una transición escalonada. En tal caso, la entrada tiene una transición inmediata desde el área de la sección transversal del canal 142 de flujo (el área en el plano B – B) a un área de sección transversal que es significativamente mayor. Ese cambio súbito de sección transversal fomenta la formación de vórtices en el flujo, que implican turbulencia. En vez de tener una transición escalonada, la entrada puede proporcionar un tipo de transición alternativo, tal como una transición cónica que cuenta con una transición gradual desde el canal de flujo a la zona de mezclado. Tener concidad proporcionaría un incremento gradual del área de la sección transversal, que puede ayudar a mantener el flujo laminar.

- 45 El canal 143 de flujo del estrato 10c inferior está en comunicación con la zona de mezclado vía una salida 14c a la zona de mezclado. La salida es también una transición escalonada, desde el área de la sección transversal de la zona de mezclado a la del canal de flujo (el área del plano C – C) que permite establecer o bien reestablecer un flujo laminar. Alternativamente, la salida podría proporcionar una transición cónica. Si se proporcionase una transición cónica en la salida (es decir, una disminución gradual del área de la sección transversal), eso favorece también al establecimiento o bien reestablecimiento de un flujo laminar en el canal de flujo a la salida de la zona 14a de mezclado.

La transición en tamaño del canal de flujo desde un canal de flujo con un área mayor de la sección transversal a un canal flujo con un área menor de la sección transversal a través de la zona de mezclado realiza una función de fomentar el mezclado de fluidos, que pasan a través de los canales y la zona de mezclado al tiempo que asegura un flujo continuo de fluido.

- 5 Adicionalmente, la zona de mezclado puede usarse como una región en la que aislar burbujas de aire/gas que han sido atrapadas en la tarjeta. La zona de mezclado posee un filtro (no mostrado) a través del cual todo gas atrapado en la zona de mezclado puede ser evacuado. Como las burbujas de gas pueden causar perturbaciones en los resultados de un ensayo, resulta ventajoso aislar y eliminar burbujas de gas.

- 10 La figura 5 muestra una vista en planta a través de múltiples estratos de una realización, donde se muestra la configuración interna de múltiples estratos. Muestra el estrato superior, un estrato central y un estrato inferior, así como la válvula 20 y el conducto 30 de introducción de la muestra, cada uno de los cuales está situado en taladros respectivos formados por un orificio en cada estrato. La figura 5 muestra también una región 17 térmica como parte del estrato inferior, que está situado debajo del estrato superior y del estrato central.

- 15 Como un chip es capaz de ejecutar un ensayo particular, necesita poder distinguirse de los chips que ejecutan ensayos diferentes. Además de eso, un chip puede tener diferentes componentes que otro chip. Eso significa que para ser capaz de arrancar, finalizar y analizar correctamente un ensayo y controlar un chip, un analizador necesita ser capaz de identificar para qué ensayo a realizar está configurado el chip y qué componentes tiene el chip. Para hacerlo, el chip tiene dispositivos de alineación, que en este caso se han hecho de orificios 19 a través de los distintos estratos del chip microfluídico. Los dispositivos de alineación permiten al chip ser situado correctamente con relación a un analizador, y permiten al analizador usar la automatización correcta para asegurar la ejecución correcta del chip.

- 20 En la figura 5, el estrato superior tiene orificios 12 para introducir reactivos en el canal 143 de flujo del estrato inferior. Los reactivos pueden introducirse directamente en los canales de flujo o indirectamente dirigiéndose a través de la región 15 de extracción. Cuando se dirigen en la región 15 de extracción, el fluido es capaz entonces de ser dirigido al canal 141 de flujo para mezclar más los fluidos. No obstante, cuando pasa directamente al canal 143 de flujo del estrato inferior, los fluidos se bombean frecuentemente a través de los otros distintos canales de flujo.

- 25 Como se ha descrito arriba, los orificios 12 puede tener ampollas rellenas de fluido situadas sobre los mismos, las cuales son susceptibles de ser reventadas para permitir que el fluido pase a través de los orificios y al canal 143 de flujo (véase, por ejemplo, la figura 5 descrita abajo). Las ampollas se reventan como parte del proceso de bombeo, que es capacitado por medio de accionadores. Los accionadores 1010 (véase la figura 6) impulsan fluido contenido en las ampollas a una entrada del canal 142 de flujo desde el depósito.

- 30 La figura 6 muestra el chip 1 microfluídico con un número de ampollas 40. Cada ampolla es un depósito y está situada sobre uno de los orificios 12 (no mostrados en la figura 6). El accionador 1010 forma parte de un analizador de chip microfluídico (no mostrado). El accionador tiene un fuste con una cabeza agrandada que actúa como una clavija 1015. El accionador es móvil por medio de una leva 1020 (véase la figura 7). La leva 1020 es rotativa y, debido a la forma de la leva, es capaz de impulsar al accionador hacia el chip 1. Al liberar la fuerza de impulso de la leva, el accionador es capaz de volver a su posición original. El movimiento del accionador hacia el chip 1 provoca que la clavija 1015 del accionador ejerza presión sobre la ampolla 40 con la que está en contacto. Ejercer presión sobre la ampolla provoca que el fluido contenido en la ampolla sea impulsado a través del orificio sobre el que está situada la ampolla. Eso sólo ocurre habitualmente cuando la presión ejercida está por encima de una presión umbral, puesto que hay una membrana entre el interior de la ampolla y el orificio, que rompe al aplicar presión por encima de un umbral particular.

- 35 La leva provoca un movimiento del accionador 1010 a una velocidad conocida y en una cantidad conocida. Eso quiere decir que la cantidad de fuerza que es aplicada por el accionador a la ampolla se conoce o se calcula, y así puede calcularse la presión resultante y la cuota de flujo del fluido impulsado a través del orificio al canal de flujo. Utilizando una leva diferente (por ejemplo, en una ampolla diferente), la cantidad de presión ejercida puede modificarse. Eso se hace teniendo un soporte 1000 de levas, cada una de las cuales es capaz de mover un accionador.

- 40 Más detalles de las levas, accionadores y soporte incluyendo cómo se controla el movimiento de los accionadores y el tipo de movimiento producido se revelan en la aplicación de la patente UK GB1320542.2.

Con el fin de dirigir fluidos alrededor del chip cuando no se bombean fluidos a través del chip por medio de los accionadores, se sitúa una válvula en el taladro 16 extendiéndose a través de los estratos del chip microfluídico. Como se muestra en la figura 8, la válvula tiene un fuste 22. El fuste es una pieza cilíndrica única en la que hay tres secciones identificables. Por supuesto, el fuste podría estar hecho de múltiples piezas.

- 45 Hablando en términos generales, las secciones del fuste incluyen una sección 226 superior, una sección 224 media y una sección 220 inferior del fuste 22. Las secciones superior e inferior están situadas respectivamente en regiones terminales opuestas del fuste 22, y la sección media está situada entre las dos regiones terminales y está cerca del

punto medio a lo largo de la longitud del fuste, pero no necesariamente centrada en el mismo, solapando o situada encima.

La sección 220 inferior del fuste 22 tiene una superficie 221 lisa, que tiene una rugosidad superficial de hasta 10 nm. Hay también una escotadura 222, que se encuentra en la sección inferior (véase la figura 9a). La escotadura 222 tiene un perímetro rectangular con un lado 2224 largo orientado en la misma dirección que la longitud del fuste 22. Uno de los lados 2224 cortos de la escotadura está situado al final del fuste y se abre hacia una base del fuste. En otras palabras, la escotadura se extiende desde un punto en la sección 220 inferior del fuste hasta la base del fuste. La escotadura tiene una pared 2226 cóncava a través de su anchura, que forma una única superficie arqueada. Lo que significa que la escotadura es esencialmente un cilindro abierto por un lado con un extremo abierto. La pared 2226 cóncava se curva para encontrar los bordes en los lados de la escotadura, eso conforma un borde afilado en los lados de la escotadura. La pared cóncava tiene un radio de curvatura constante y describe un arco o un círculo correspondiente a un cuarto de la circunferencia de un círculo (véase la figura 9b). Naturalmente, la cantidad de un círculo descrito por la pared cóncava puede ser diferente, o el radio de curvatura puede variar a través de la anchura de la pared, y la curvatura puede basarse en una forma distinta de un círculo (por ejemplo, podría basarse en una elipse más excéntrica que un círculo). La pared del fuste opuesta a la abertura en la base es plana. No obstante, dicha pared podría tener de una forma distinta. Por ejemplo, podría ser curvada.

La escotadura podría estar en una posición diferente en la sección 220 inferior y podría haber, claro está, más de una escotadura. La escotadura estaría en una posición diferente si los canales de flujo, a los cuales tenía que proporcionar una vía de flujo entre ellos, estuviesen situados en una posición diferente respecto de la sección inferior del fuste. Además, la abertura (es decir, el perímetro) que se extiende axialmente de la escotadura o de las escotaduras no tiene o no tienen que ser rectangular(es). En vez de eso la abertura o aberturas, o un número de ellas, podría ser, por ejemplo, circular, cuadrada o tener una forma escalonada. La escotadura o las escotaduras puede o pueden una orientación diferente tal como, por ejemplo, tener la dimensión más larga (cuado sea rectangular) discurriendo a través (es decir, alrededor) del fuste, en vez de a lo largo de la longitud del fuste, o tener la dimensión más larga discurriendo diagonalmente a lo largo del fuste. Naturalmente, si la escotadura o las escotaduras tuviese o tuviesen una forma escalonada, unas secciones de la escotadura se extenderían a lo largo de la longitud del fuste y (otras) partes se extenderían transversalmente al fuste para establecer la forma escalonada. La orientación de cada escotadura dependerá de los canales de flujo, a los que la respectiva escotadura está proporcionando una vía de flujo entre ellos.

Si la escotadura (o escotaduras) tuviese (o tuviesen) una forma distinta de la rectangular, la escotadura (o escotaduras) aún puede (o pueden) tener una superficie curvada que sea adecuada para la forma de la escotadura. Para cualquier forma de escotadura, en vez de tener una superficie curvada, la escotadura (o escotaduras), o un número de ellas, puede (o pueden) tener un número de paredes planas que formen una superficie cóncava. Por ejemplo, una escotadura puede tener una pared cóncava que comprenda tres o más superficies planas. Como una alternativa más, la pared de una escotadura puede ser plana, formando por ello una superficie plana en la sección inferior del fuste, que se desvía de la superficie curvada del fuste. Eso aún permitirá que el fluido fluya a través de la escotadura. No obstante, si la escotadura sólo tiene una superficie plana, habrá una mayor posibilidad de que el fluido rezume de la escotadura. Si la parte trasera de la escotadura se retrasase respecto de la superficie del fuste, la superficie trasera de la escotadura puede tener una curva que sea complementaria de la curva de la superficie del fuste. En otras palabras, la superficie trasera de la escotadura puede ser curvada hacia fuera para seguir la curva del fuste.

La sección 224 media del fuste es una sección roscada con una rosca 2240 helicoidal como se muestra en la figura 8. La rosca 2240 helicoidal proporciona un raíl guía que colabora con una rosca helicoidal del collarín en el que está sujeto coaxialmente el fuste. Eso proporciona la capacidad del fuste para ser rotado respecto del collarín, que a su vez provoca que el fuste pueda rotar respecto de los estratos del chip microfluídico. Cuando se rota, la rosca helicoidal provoca que el fuste se mueva axialmente así como rotativamente. Eso se debe a que la rosca del tornillo es helicoidal. La rosca helicoidal proporciona un sistema para conectar el fuste y el collarín, que es sencillo de manufacturar, forma fácilmente conjunto con la válvula y proporciona una conexión segura entre fuste y collarín.

La sección 226 superior del fuste tiene un elemento de unión al que se acopla un analizador para hacer rotar el fuste. El elemento de unión tiene un número de rebordes 2262 (mostrados en la figura 8) que son mutuamente adyacentes axialmente en una porción terminal del fuste, que está en un extremo opuesto del fuste respecto de la está situada la sección 220 inferior. El perímetro exterior de cada reborde es hexagonal. Los hexágonos están todos alineados, con lo que se quiere decir que los vértices de cada hexágono se alinean con los hexágonos de los nervios adyacentes formando una única forma hexagonal alrededor del borde del fuste visto a lo largo de su eje. La forma hexagonal de la porción terminal del fuste proporciona dientes contra los que un accionador de un analizador puede apoyarse para girar el fuste. Por supuesto, sería posible que esos rebordes tuviesen otra forma poligonal, tal como, por ejemplo, triangular, cuadrada, pentagonal u octogonal. Una forma más sencilla sería, por ejemplo, la circular. No obstante, esa forma haría más probable que un accionador analizador resbalase sobre el fuste cuando tratase de hacer girar el fuste, mientras que una forma poligonal reduce el riesgo. Pueden emplearse formas más complejas que un hexágono. No obstante, se necesitaría hacer una comparación entre la reducción de la posibilidad de resbalamiento en relación con la complejidad de la forma y, por tanto, de la dificultad de manufactura.

Como se apuntado arriba, el fuste 22 está conectado a un collarín 24 (mostrado en la figura 8) por la rosca 224 helicoidal. El collarín se emplea para sujetar el fuste; tiene un taladro a través del mismo y se puede extraer acuñado a un anclaje 25. El anclaje 25 está adherido al estrato expuesto en la superficie del chip y tiene una parte que se extiende por el taladro 16 del chip. La parte asegura que la situación del anclaje 25 no cambia respecto del taladro.

5 Como el collarín y el anclaje son separables, es posible extraer y limpiar o sustituir la junta 26 tórica. Cuando las partes de la válvula están ensambladas, la junta tórica está entremedias (en otras palabras, ajustada entremedias) del collarín y el anclaje y es empujada contra el fuste cuando el fuste está en su sitio. Debido a la adherencia del anclaje al estrato expuesto de la superficie del chip y al acuñamiento del collarín al anclaje, el fuste se mantiene en su sitio respecto de los estratos y del taladro 16.

10 Hay una junta 26 tórica (mostrada en la figura 8) alrededor de la sección 220 inferior del fuste entre la escotadura 222 y la rosca 224 helicoidal (por ejemplo, véase la figura 10). Cuando el fuste 22 está situado en el collarín 24, la junta tórica forma una junta de estanqueidad entre el fuste y la pared interior del collarín. Eso detiene o limita la capacidad del fluido para pasar desde la sección 220 inferior del fuste a la rosca 2240 helicoidal, la sección 226 superior y fuera del collarín. Eso funciona también en la otra dirección para detener o limitar que cuerpos extraños pasen desde el exterior del collarín a la porción lisa. Eso limita la contaminación por los fluidos en el chip respecto del entorno exterior y la contaminación de los fluidos en el chip por cuerpos extraños provenientes del entorno exterior.

20 Como se ha mostrado en las figuras 5 y 6, el collarín descansa en el estrato 10a superior del chip 1 microfluídico y está unido con él. Eso permite que el fuste descansa en el taladro 16 de los estratos 10. El fuste está en ajuste apretado con los lados del taladro. El ajuste apretado entre el fuste y los lados del taladro limita que el fluido fluya alrededor del fuste, permitiendo sólo que el fluido fluya a través de la escotadura, y no en el taladro entre el fuste y los lados del taladro. En las realizaciones mostradas, el ajuste entre el fuste y la pared del taladro es un ajuste apretado tal que el fuste está en contacto con la pared del taladro pero es capaz de deslizar respecto de ella. De ese modo, la junta tórica proporciona un sellado para aislar la sección inferior del fuste y el interior del taladro respecto del entorno exterior, y el ajuste entre el fuste y la pared del taladro proporciona un sellado alrededor de los lados de la escotadura.

30 El taladro para la válvula pasa a través de múltiples estratos del chip, debido a que se han alineado múltiples estratos en las aberturas, y por lo menos dos de los estratos tienen canales de flujo, que comunican con el taladro (véase, por ejemplo, las figuras 10 y 11). Con eso, quiere decirse que los canales de flujo tienen un extremo (abierto) y que se abre al taladro. Por supuesto, otros estratos pueden tener canales de flujo que se abran al taladro y cualquier estrato puede tener uno o más canales de flujo que comunican con el taladro.

35 En el ejemplo mostrado en las figuras 10 y 11, se muestran dos estratos, el estrato 10b central y el estrato 10c inferior. Cada uno de los dos estratos tiene un canal 141, 15 de flujo, que están situados uno encima del otro. El canal 15 de flujo del estrato 10c inferior es la región de extracción donde se mezclan una muestra y reactivos, y que mantiene las perlas magnéticas. Por eso, la región de extracción está conectada con el conducto 30 de introducción de muestras y a los canales de flujo de los orificios 12 a través de los que se introducen los reactivos al chip 1 microfluídico. El canal 15 de flujo (es decir, la región de extracción) está en la base del taladro en el que se sitúa el fuste de la válvula y cruza la base del taladro (véase la figura 9), así el estrato 10c inferior tiene dos aberturas al taladro (aunque sólo podía tener una). El estrato 10b central tiene una vía de flujo, que puede conducir a una región de detección, o a alguna otra parte del chip.

40 Durante el uso, los fluidos deseados se introducen en la región de extracción y se mezclan. Durante ese tiempo, el fuste 22 es sujetado en una primera posición (mostrada en la figura 10). En la primera posición, la escotadura 222 está sin alinear con cualquiera de los dos canales 141 y 15 de flujo. En el ejemplo mostrado en las figuras 10 y 11, en la primera posición, el fuste se ha mantenido también sobre el canal 15 de flujo de la capa 10c inferior de modo que no bloquee el canal 15 de flujo del estrato 10c inferior. En la primera posición, la escotadura está situada contra un lado del taladro con ninguna abertura de canal de flujo. De ese modo, no fluye fluido a través de la escotadura 222.

45 Como se ha mostrado en las figuras 10 y 11, la junta 26 tórica está situada sobre la escotadura 222. Eso presiona contra el lado del taladro o contra el lado del collarín (no mostrado) formando un sellado a través del que se restringe el flujo de fluido.

50 Cuando se ha de dirigir fluido al canal 141 de flujo del estrato 10b central, el fuste 22 es girado a una segunda posición (mostrada en la figura 11). En la segunda posición, la escotadura 222 está alineada con los canales 141, 15 de flujo del estrato 10b central y del estrato 10c inferior. Debido a la presión ejercida impulsando fluido al canal 15 de flujo del estrato 10c inferior, el fluido es impulsado a través de la escotadura 222 y al canal 14b de flujo del estrato 10b central. El fluido pasa entonces al canal 141 de flujo y a través del mismo del estrato 10b central. En el ejemplo mostrado en las figuras 10 y 11, al girar el fuste 22 desciende el fuste a la base del taladro. Eso bloquea la comunicación del canal 15 de flujo del estrato 10c inferior a través del taladro. El fuste 22 desciende debido a la rosca 2240 helicoidal de la sección 224 media del fuste, que lo eleva el cuando es girado de un modo o baja el fuste cuando es girado del modo opuesto

La figura 10b y la figura 11b muestran la parte 11 cónica del canal 141 de flujo. Cuando entra fluido en el canal 141 de flujo desde la válvula y pasa a través de la sección cónica y la cuota de flujo aumenta debido a la reducción del área de la sección transversal del canal de flujo.

5 Como ejemplo, durante el uso, en el ejemplo donde los fluidos están contenidos en una ampolla del chip multifluídico, el chip está insertado en el analizador y el analizador sujeta el chip en su sitio. Durante la sujeción, el analizador hace interfaz con la válvula helicoidal. Cuando el ensayo es ejecutado, las ampollas son reventadas por accionadores mecánicos, lo que impulsa líquido a la región de extracción para mezclar con las perlas magnéticas mantenidas en la región de extracción. El conducto de introducción de muestras alivia la presión provocada por la introducción de los fluidos de la ampolla. Cuando la muestra se introduce a través del conducto de introducción de muestras, se mezcla con los fluidos de la región de extracción. Un imán se rastrea entonces a través de la región de extracción, para tirar de las perlas magnéticas a través de la región de extracción para recoger la muestra que se adhiere a la superficie tratada de las perlas. El imán es retirado entonces a un lado de la válvula, y la válvula es vuelta para conectar la región de extracción al resto del circuito microfluídico. Se agregan reactivos para disociar la muestra de las paredes de las perlas. Eso causa un aumento de la presión, pues se ha agregado más fluido puesto que la vía al conducto de introducción de muestras está bloqueada ahora por la válvula. Eso provoca que los fluidos se bañen en los circuitos microfluídicos. La muestra se mezcla ahora con reactivos liofilizados en el camino a un biochip, donde se hibridiza para regiones de prueba discretas. Se agregan reactivos adicionales desde la dirección opuesta hacia una cámara de residuos más allá de la válvula de introducción de muestras (es decir, desde la dirección en la que los fluidos están fluyendo desde la región de extracción). La muestra sufre entonces calentamiento hasta la detección de señal por una cámara CCD de quimoluminiscencia de las regiones de prueba.

20 Como se ha apuntado arriba, la válvula 20 no se limita a tener sólo una escotadura. Está claro que también sería posible para una escotadura permitir que fluidos de un canal de flujo fluyesen a dos canales de flujo separados, que pueden estar en el mismo estrato como tales (y/o el canal de flujo del que los fluidos están fluyendo) o pueden estar en diferentes estratos de cada uno (y/o el canal de flujo del que están fluyendo los fluidos). La escotadura no tiene que estar en la base del fuste, simplemente tiene que ser capaz de conectar la fuente del fluido con el pretendido destino del fluido.

30 Como alternativa o como adición a tener la junta tórica para formar un sellado que mantenga los fluidos aislados del entorno exterior, puede haber una junta 162 de estanqueidad al lado del taladro 16 como se muestra en la figura 12. La junta 162 de estanqueidad está situada alrededor de una abertura del canal 14 de flujo al taladro 16. Puede haber, por supuesto, una junta 162 de estanqueidad separada para cada abertura de un canal de flujo al taladro, o puede haber un número de juntas de estanqueidad alrededor de uno o más canales de flujo que se abren al taladro. La junta 162 de estanqueidad alrededor de la abertura del canal de flujo presiona contra la porción suave del fuste (no mostrada en la figura 12) creando un sellado localmente alrededor de la abertura del canal de flujo. La junta 162 de estanqueidad permite que el fuste de la válvula sea girado, pero detiene el goteo de fluido pasado el canal definido del canal de flujo y la escotadura cuando están alineados con el canal de flujo.

35 Sería posible obviamente tener múltiples válvulas en el chip microfluídico. Eso significa que habría necesidad de tener un taladro para cada válvula que había de ser incluida en el chip, pero eso podría incluirse también.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Chip (1) microfluídico que incluye por lo menos dos estratos que forman una pila de estratos (10), teniendo cada estrato por lo menos un canal (14) de flujo; un taladro (16) que se extiende a través de los estratos y que comunica con una pluralidad de canales de flujo; una válvula (20) que tiene un fuste (22) con una escotadura (222) en un lado del fuste para que el fluido fluya a través, un collarín (24) que está unido a la pluralidad de estratos, estando montado el fuste rotativamente en el taladro y estando situado coaxialmente con el collarín, incluyendo además la válvula un sistema de restricción proporcionado por una pareja de roscas (2240) cooperantes, estando adaptado el sistema de restricción a limitar o prevenir el movimiento axial del fuste con respecto al collarín, donde el fuste tiene una primera posición en la que la escotadura está alineada con cada uno de por lo menos dos canales de la pluralidad de canales de flujo proporcionando una vía de flujo entre dichos por lo menos dos canales de flujo, y una segunda posición en la que la escotadura está desalineada con por lo menos uno de dichos por lo menos dos canales de flujo, estando, por tanto, cerrada la vía de flujo entre dichos por lo menos dos canales de flujo.
- 15 2. El chip (1) microfluídico según la reivindicación 1, donde las paredes de la escotadura (222) forman una superficie cóncava, y/o las paredes de la escotadura forman una sencilla superficie arqueada en un plano perpendicular al eje longitudinal central del fuste.
- 20 3. El chip (1) microfluídico según la reivindicación 1 o 2, donde el fuste (22) tiene una sección (220) inferior y una sección terminal del fuste, en la que está situada la escotadura (222), teniendo el resto de la sección inferior una superficie lisa extendida alrededor del fuste.
- 25 4. El chip (1) microfluídico según la reivindicación 3, donde la superficie lisa tiene una rugosidad superficial de hasta 10 nm.
5. El chip (1) microfluídico según la reivindicación 3 o 4, donde la escotadura (222) se extiende axialmente hacia abajo y se abre a una base del fuste.
6. El chip (1) microfluídico según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el sistema de restricción comprende railes cooperantes, teniendo un raíl cada uno de los fuste y collarín.
7. El chip (1) microfluídico según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde hay una junta (26) estanca entre el fuste (22) y el collarín (24) y la junta (26) estanca es preferiblemente una empaquetadura tal como un anillo tórico.
- 30 8. El chip (1) microfluídico según la reivindicación 7 como dependiente de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, donde la junta (26) estanca forma una barrera entre la sección (220) inferior de la válvula (20) y el sistema de restricción.
- 35 9. El chip (1) microfluídico según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la válvula (20) incluye además un elemento de unión, adaptado para acoplarse con un analizador de chip microfluídico, para permitir que el fuste (22) sea rotado, siendo el elemento de unión preferiblemente una porción (226) terminal del fuste que está expuesta desde la pluralidad de estratos y es fijable por un analizador de chip microfluídico, y cuando el elemento de unión es dicha porción terminal el elemento de unión tiene preferiblemente una pluralidad de rebordes (2262) poligonales, formando cada uno un anillo alrededor de la circunferencia del fuste.
- 40 10. El chip (1) microfluídico según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la escotadura (222) está configurada para proporcionar una vía de flujo entre dos canales (14) de flujo en los distintos estratos respectivos.
- 45 11. El chip (1) microfluídico según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el fuste (22) incluye una pluralidad de escotaduras (222), cada una de las cuales es para cooperar con por lo menos dos canales (14) de flujo de la pluralidad de canales de flujo, variando preferiblemente las escotaduras de la pluralidad de escotaduras en longitud, anchura, profundidad y/o forma.
- 50 12. El chip (1) microfluídico según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde por lo menos uno de los por lo menos dos canales (14) de flujo con los que la escotadura (222) está alineada cuando está en la primera posición tiene una forma de serpentín y/o tiene una porción cónica que proporciona una transición al área de la sección transversal de dicho canal de flujo.
- 55 13. Válvula (20) microfluídica que posee: un collarín (24) que es acoplable a un chip (1) microfluídico; un fuste (22) situado coaxialmente con el collarín y rotativo alrededor del eje común del fuste y el collarín, incluyendo el fuste una escotadura (222) en la que es capaz de fluir fluido, donde rotando el fuste, la escotadura se puede alinear simultáneamente con una pluralidad de canales (14) de flujo de un chip (1) microfluídico al que la válvula se puede acoplar para establecer una vía de flujo entre los canales de flujo; y un sistema de restricción proporcionado por una pareja de roscas (2240) cooperantes, estando el sistema de restricción adaptado para limitar o prevenir el movimiento axial del fuste con respecto al collarín.

- 5 14. Chip microfluídico que comprende por lo menos un estrato (10) en el que está situada por lo menos una región de prueba, teniendo el por lo menos un estrato un canal (14) de flujo, por lo menos una parte del cual está situada en por lo menos una región de prueba, teniendo el canal de flujo una entrada (12b) y una región (14a) de mezclado entre la entrada y por lo menos una parte del canal de flujo situada en la por lo menos una región de prueba, donde el área de la sección transversal del canal de flujo es mayor dentro de la región de mezclado que exteriormente en la región de mezclado; y comprendiendo además una válvula (20) microfluídica según la reivindicación 13.
- 10 15. El chip (1) microfluídico según la reivindicación (14), donde la región (14a) de mezclado tiene una entrada (142) y/o una salida (143) que proporciona una transición escalonada al área de la sección transversal del canal (14) de flujo, y/o el canal de flujo tiene una porción cónica que proporciona una transición al área de la sección transversal del canal de flujo, y/o la región de mezclado tiene un filtro adaptado para permitir el paso de gas fuera de la región de mezclado, y/o la por lo menos parte del canal de flujo tiene una forma de serpentín, y/o el estrato (10) es translúcido en por lo menos una porción de la situación en el estrato, donde la por lo menos parte del canal de fluido pasa por la por lo menos una región de prueba, y/o el chip microfluídico tiene por lo menos un primer estrato y un segundo estrato, proporcionando la zona de mezclado una vía entre el primer estrato y el segundo estrato.
- 15

Fig. 1

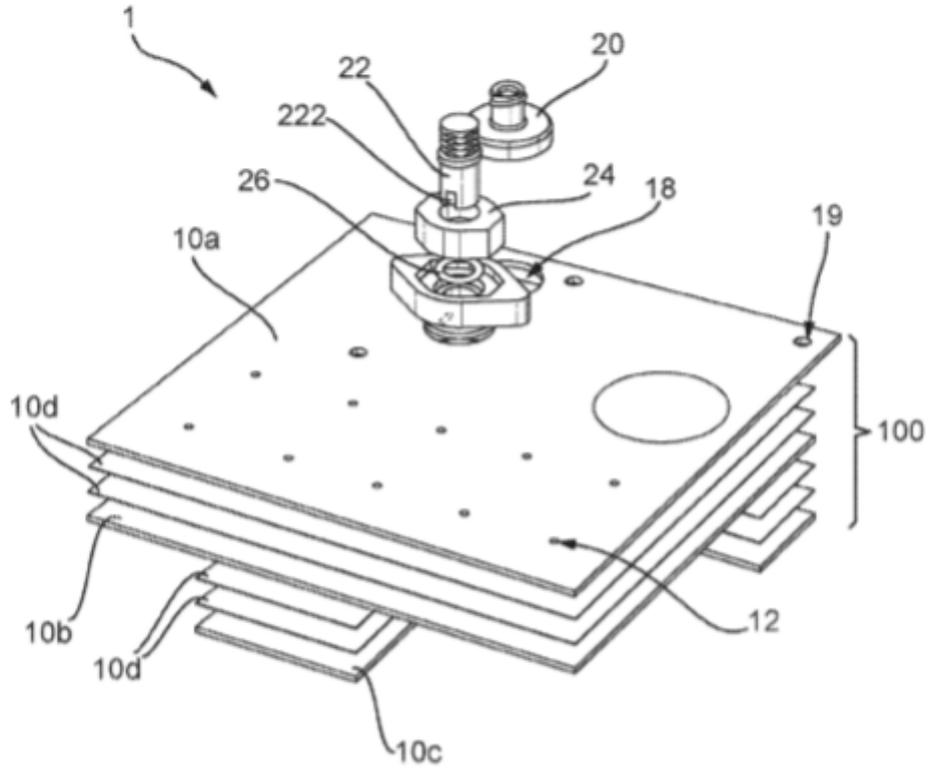


Fig. 2

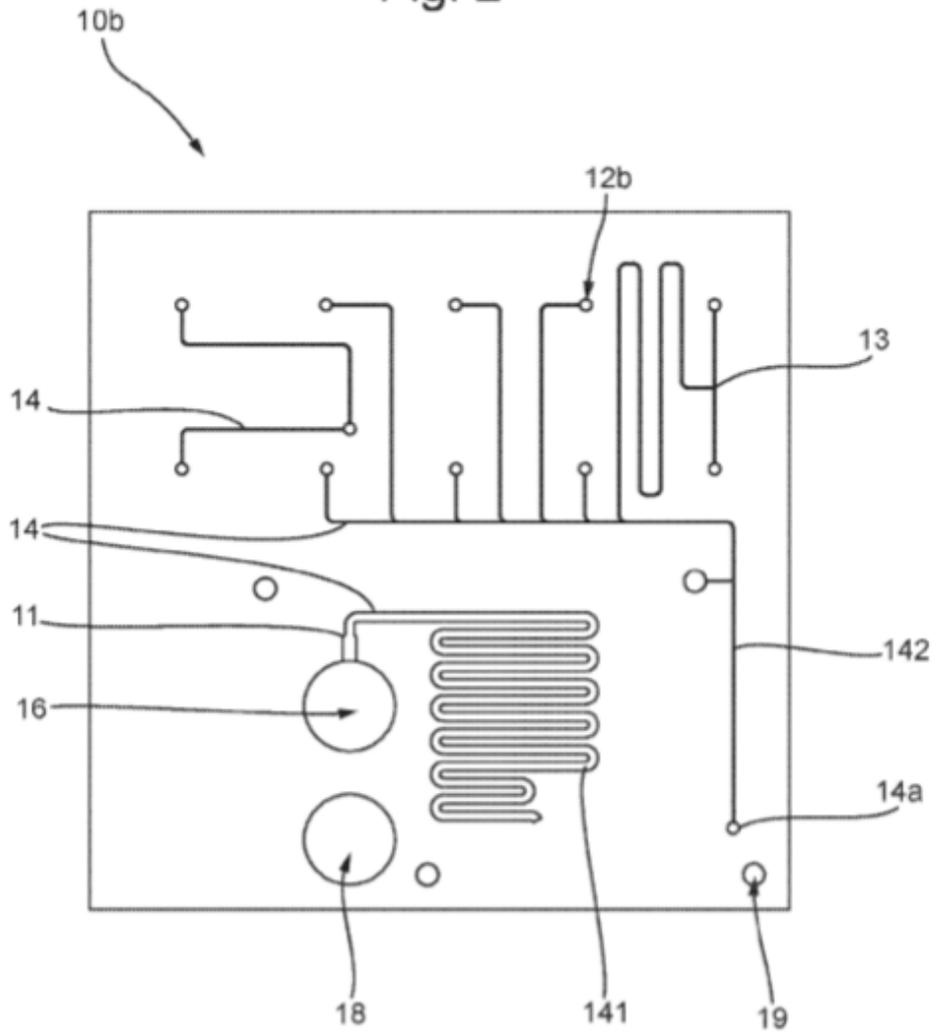


Fig. 3

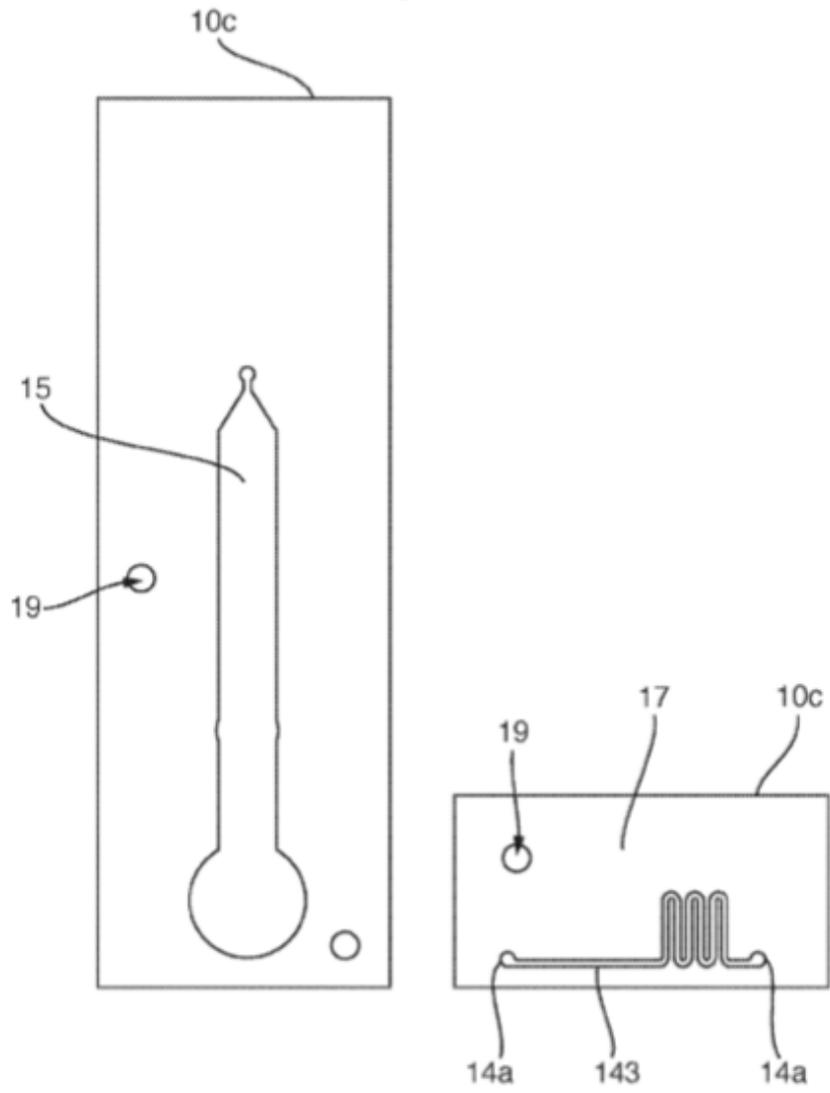


Fig. 4

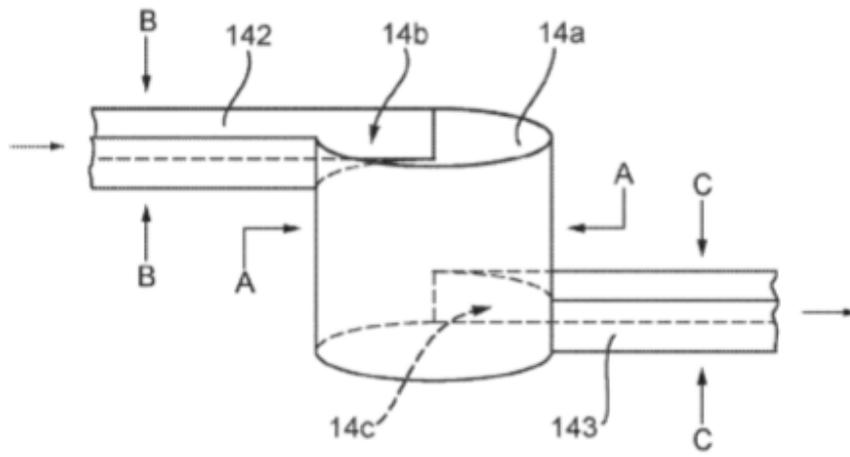


Fig. 5

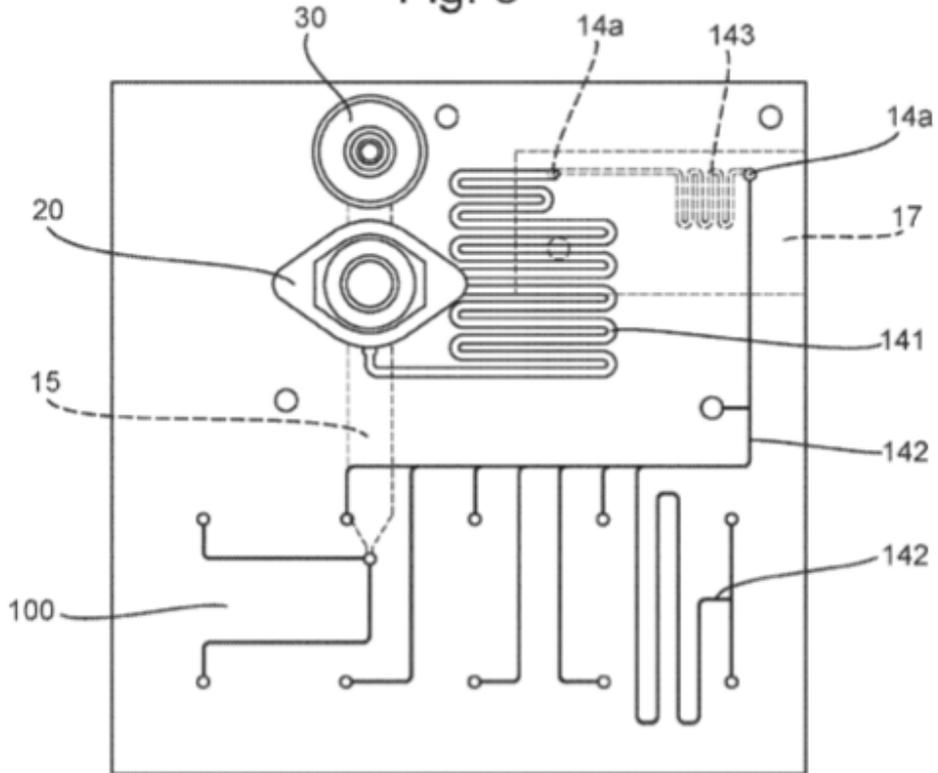


Fig. 6

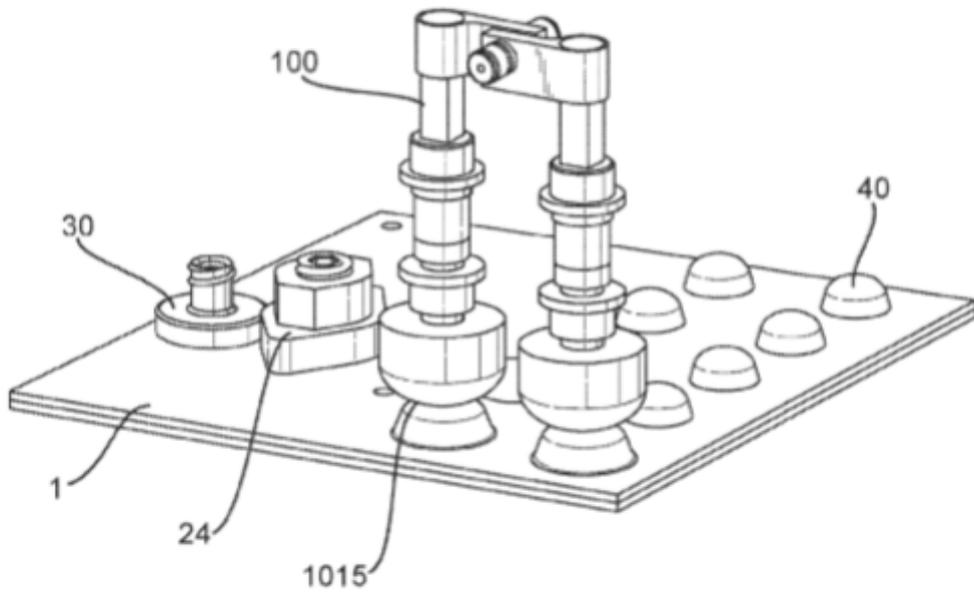


Fig. 7

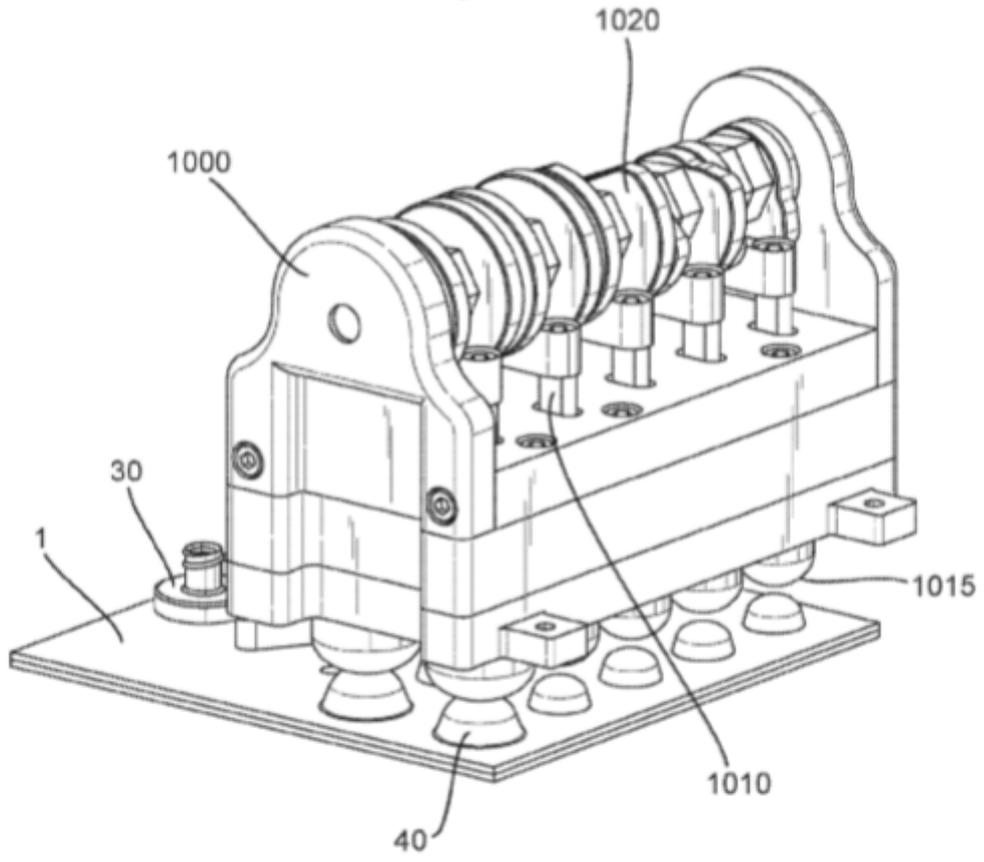


Fig. 8

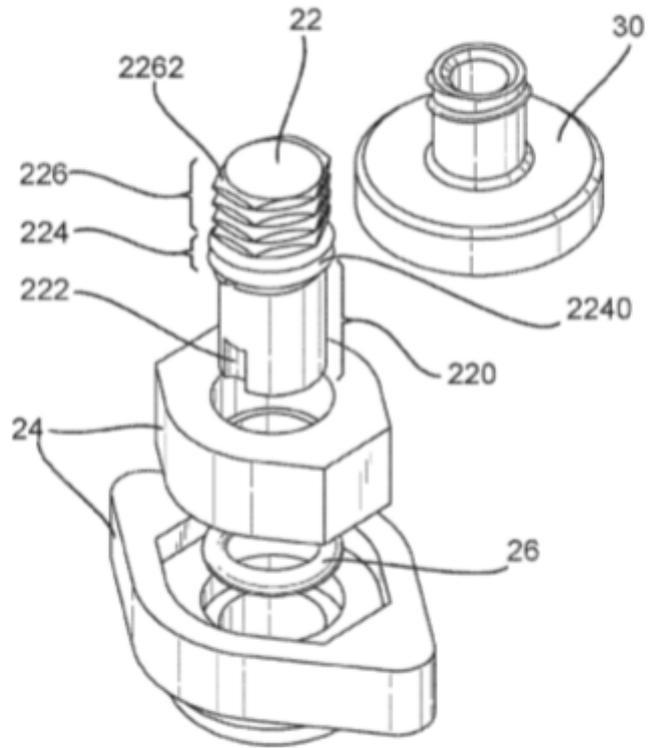


Fig. 9a

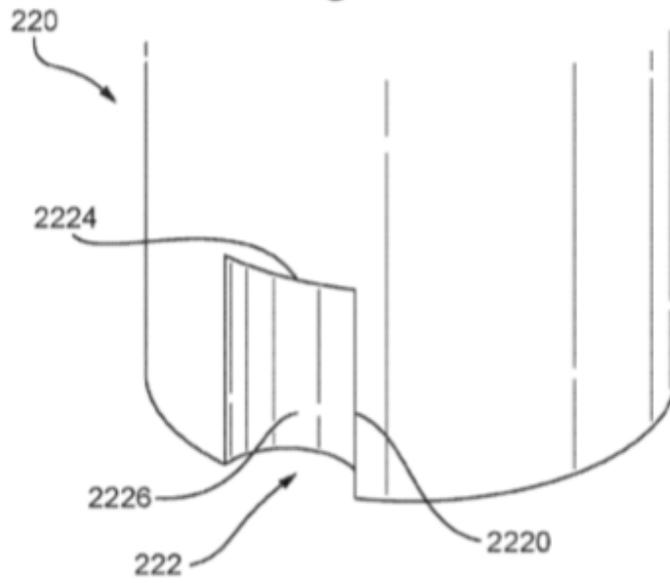


Fig. 9b

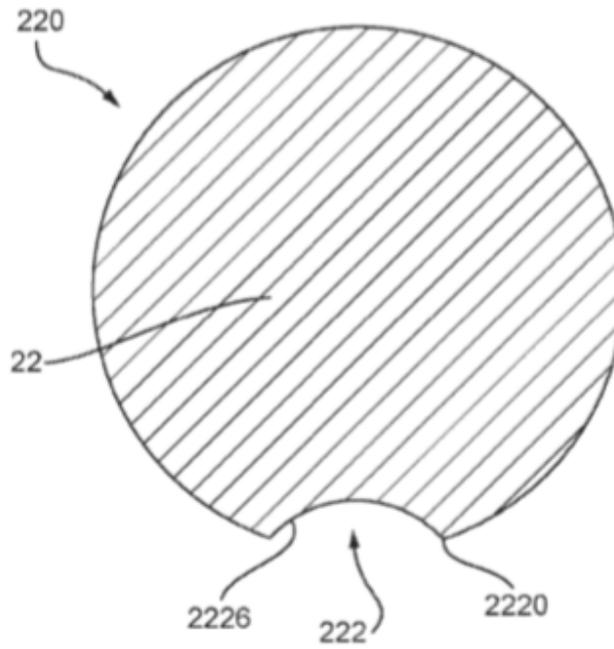


Fig. 10a

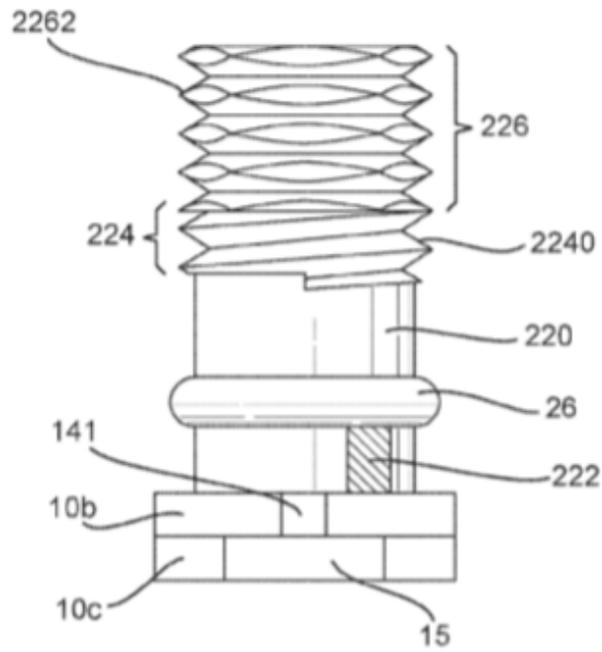


Fig. 10b

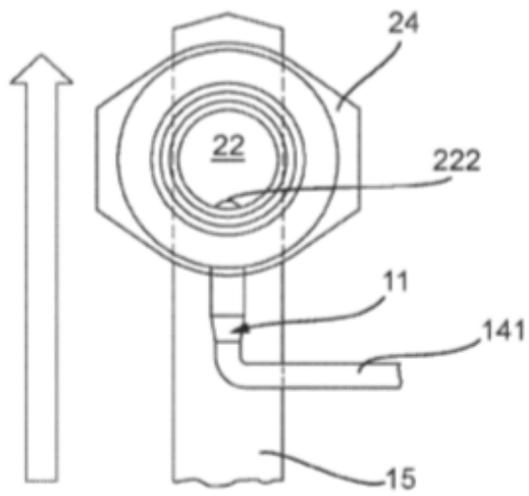


Fig. 11a

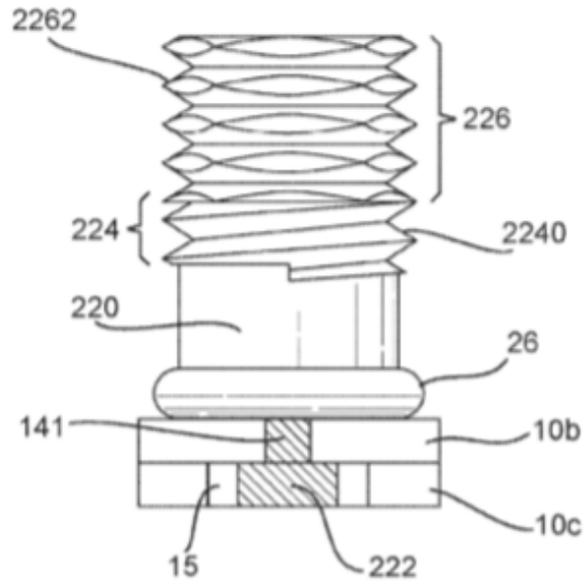


Fig. 11b

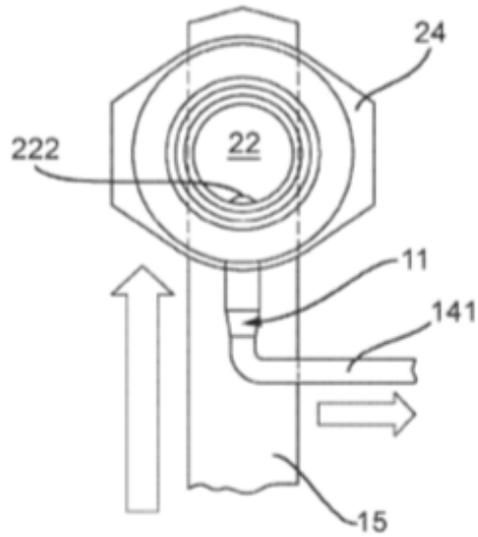


Fig. 12

