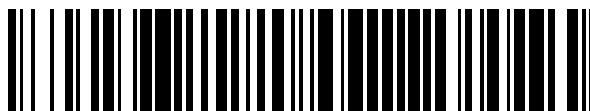


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 817**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2009 PCT/DK2009/050191**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2010 WO10012281**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2009 E 09802439 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 2307141**

54 Título: **Un dispositivo microfluídico**

30 Prioridad:

29.07.2008 DK 200801047
29.07.2008 US 84516 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.07.2019

73 Titular/es:

SCANDINAVIAN MICRO BIODEVICES APS
(100.0%)
Gammelgaardsvej 87C
3520 Farum, DK

72 Inventor/es:

JONSMANN, JACQUES y
BAU-MADSEN, NIELS KRISTIAN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 718 817 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

Un dispositivo microfluídico

Campo técnico

5 La invención se refiere a un dispositivo microfluídico que comprende un canal de flujo para un flujo de líquido. El dispositivo de este tipo puede ser, por ejemplo, para su uso en el ensayo de una muestra de fluido biológico, tal como sangre, orina, saliva u otro.

Técnica anterior

10 Se conocen bien los dispositivos microfluídicos que comprenden una estructura microfluídica, tal como un canal de flujo. Tales dispositivos microfluídicos se usan a menudo para realizar ensayos de muestras fluidas, tales como de fluidos biológicos, por ejemplo, para realizar ensayos de sangre, tales como ensayos de coagulación, por ejemplo, para determinar la velocidad de coagulación en una muestra de sangre o ensayos de aglutinación, por ejemplo, para determinar el tipo de sangre de una muestra de sangre.

En particular, tales dispositivos microfluídicos se utilizan para realizar ensayos en líquidos biológicos.

15 Normalmente, tales dispositivos dependen total o parcialmente de fuerzas capilares para impulsar un líquido al interior de un canal del dispositivo. Alternativa o adicionalmente, se pueden aplicar fuerzas externas para impulsar un líquido dentro del(los) canal(es). La geometría de los canales suele ser a menudo muy importante. Las fuerzas externas que pueden aplicarse para llenar el(los) canal(es) de flujo pueden ser, por ejemplo, fuerzas centrífugas, fuerzas de bombeo y similares.

20 Los dispositivos microfluídicos de este tipo se utilizan para realizar ensayos de muestras líquidas. A menudo se desea someter el líquido a diversos tratamientos en el dispositivo microfluídico, por ejemplo, mezclarlo con otros componentes, disolver un reactivo y, opcionalmente, permitir que la muestra líquida reaccione con un reactivo. Por lo tanto, normalmente se desea que el dispositivo microfluídico comprenda algunos medios para controlar el flujo de la muestra líquida a lo largo del camino de flujo.

25 El documento US 2007/0014695 describe un dispositivo para analizar muestras biológicas que comprende un sustrato con una pluralidad de cámaras y medios para ventilar cada una de las cámaras. La muestra biológica líquida se puede distribuir a las cámaras mediante la aplicación de una fuerza, tal como dimensionando los canales introductorios de muestra para proporcionar una fuerza capilar que tire del líquido. Se menciona que el canal de ventilación puede estar provisto de una región de sección transversal reducida para aumentar la presión dentro del canal de ventilación y reducir la posibilidad de fugas.

30 El documento US 6575188 describe un dispositivo microfluídico que comprende una válvula controlada por temperatura. El dispositivo microfluídico comprende una sustancia térmicamente sensible en su paso, cuya sustancia puede obstruir y abrir el paso en relación con el accionamiento de una fuente de calor.

35 El documento US 2003/0196714 describe un dispositivo microfluídico que incluye una válvula de burbuja para regular un flujo de fluido a través de un microcanal. La válvula de burbuja incluye un menisco de fluido que interconecta el interior del microcanal y un accionador para desviar la membrana hacia el interior del microcanal con el fin de regular el flujo de fluido. El actuador genera una burbuja de gas en un líquido dentro del microcanal cuando se genera una presión suficiente en la membrana.

40 El documento US 2004/0206408 describe un dispositivo microfluídico con un interruptor para detener un flujo de líquido durante un intervalo de tiempo. El dispositivo microfluídico comprende un tope capilar, por ejemplo, proporcionado por un cambio repentino de las propiedades geométricas. Dispositivos similares con topes capilares se describen, por ejemplo, en los documentos US 6637463 y US 6591852.

45 El documento US 5230866 describe un dispositivo microfluídico con una confluencia de tope de flujo capilar que comprende medios para atrapar un gas en el pasadizo capilar con el fin de establecer una contrapresión para detener el flujo en dicho pasadizo. Cuando se eliminan estos medios para atrapar un gas, el gas puede continuar fluyendo.

La invención y sus realizaciones

El objeto de la invención es proporcionar un nuevo dispositivo microfluídico del tipo que comprenda un canal para un fluido líquido, en el que se pueda obtener una velocidad deseada de un flujo de líquido en el canal.

Por consiguiente, se ha proporcionado un nuevo dispositivo microfluídico. El dispositivo microfluídico de la invención y sus realizaciones se definen en las reivindicaciones y/o se exponen en la descripción.

50 El dispositivo microfluídico comprende un canal de flujo con una entrada y una abertura de escape de gas. El canal de flujo comprende una sección de canal de flujo de líquido y una sección de control de flujo aguas abajo de la sección de canal de flujo de líquido y aguas arriba, o coincidiendo con, la abertura de escape de gas. La sección de

control de flujo tiene la forma de una sección de canal de control de flujo que tiene una longitud de al menos aproximadamente 10 cm y un perfil de sección transversal a lo largo de su longitud, en donde el área de sección transversal media a lo largo de la sección de canal de control de flujo es aproximadamente de $10.000 \mu\text{m}^2$ o menos para proporcionar una resistencia de flujo al gas que es suficientemente alta para reducir la velocidad de un flujo capilar de un líquido en la sección de canal de flujo de líquido en comparación con la que habría sido sin la resistencia de flujo de gas de la sección de control de flujo, y en donde el área de sección transversal media a lo largo de la sección de canal de control de flujo es al menos aproximadamente el 90%, tal como al menos aproximadamente el 95%, tal como al menos aproximadamente el 99%, tal como al menos aproximadamente un 99,9 más pequeño que el área de sección media de la sección de canal de flujo de líquido.

Un flujo de líquido en un dispositivo microfluídico sin una sección de control de flujo es altamente dependiente de la viscosidad del líquido, el efecto capilar, la humectabilidad de las paredes internas del canal de flujo y las fuerzas externas opcionales. Como se describió anteriormente, se han proporcionado dispositivos microfluídicos anteriores que pueden detener completamente un flujo. Según la presente invención, la velocidad del flujo de líquido puede organizarse según se desee, utilizando un principio completamente nuevo en el que se usa la resistencia del gas que se escapa como factor regulador.

Mediante el dispositivo microfluídico también ha demostrado que es posible obtener una velocidad muy estable del líquido.

Según la invención, la sección de control de flujo asume que la resistencia del flujo al gas aumenta la resistencia del flujo al líquido en el canal de flujo de líquido, lo que hace que sea mucho más sencillo controlar el flujo y la velocidad del flujo de líquido en el canal de flujo de líquido.

Según una teoría, se cree que cuando fluyen los fluidos tienen una cierta cantidad de fricción interna llamada viscosidad. Existe tanto en líquidos como en gases y es esencialmente una fuerza de fricción entre diferentes capas de fluido a medida que se mueven una sobre la otra. En los líquidos, la viscosidad se debe a las fuerzas de cohesión entre las moléculas, mientras que en los gases la viscosidad se debe a las colisiones entre las moléculas. La viscosidad de una muestra líquida, por lo tanto, influye en la velocidad de flujo de dicha muestra líquida.

Además, según esta teoría, cuando un fluido (líquido o gas) fluye más allá de una pared estacionaria, por ejemplo como en un canal de un dispositivo microfluídico, el fluido que está directamente en la pared no se mueve. Sin embargo, lejos de la pared, la velocidad de flujo no es cero. Por lo tanto, las moléculas en la superficie de la pared estacionaria están esencialmente en reposo y la velocidad del flujo, sin otras fuerzas de regulación, variará con la distancia desde la pared estacionaria.

Según una realización de la invención, el dispositivo microfluídico proporciona una fuerza impulsora de fluido relativamente alta, por ejemplo una fuerza capilar, y proporciona una resistencia de flujo que limita el flujo por la sección de control de flujo. De este modo, los efectos anteriores serán menos pronunciados, es decir, se puede reducir la diferencia entre los movimientos del líquido sobre la sección transversal del canal de flujo. Y se puede obtener un frente de flujo más plano.

El dispositivo microfluídico de la invención comprende al menos una entrada para introducir una muestra líquida en el canal de flujo de líquido. La entrada puede ser de cualquier tipo y forma, por ejemplo, como se conoce por los dispositivos microfluídicos de la técnica anterior. El dispositivo microfluídico de la invención comprende al menos un canal de flujo, tal como dos o más. El canal de flujo puede tener cualquier forma, por ejemplo, una forma en sección transversal seleccionada entre formas redondas, elipsoidales, semielipsoidales, cuadriláteras, cuadradas, rectangulares y trapezoidales, donde los bordes se redondean opcionalmente. La forma del canal de flujo a menudo se diseñará según el uso deseado del dispositivo microfluídico. A continuación, se describen ejemplos de canales y formas de flujo. En una realización, el dispositivo microfluídico comprende dos o más secciones de canal de líquido distintas.

El dispositivo microfluídico de la invención comprende al menos una abertura de escape de gas para permitir que el gas escape del canal. La abertura de escape de gas puede ser de cualquier tipo y forma, por ejemplo como se conoce por los dispositivos microfluídicos de la técnica anterior. La abertura de escape de gas está dispuesta para permitir que el gas se escape completamente del dispositivo microfluídico o para permitir que el gas escape hacia una unidad inflable.

El dispositivo microfluídico de la invención comprende al menos una sección de canal de flujo de líquido. La sección de canal de flujo de líquido puede tener, en principio, cualquier forma y longitud siempre que al menos una sección de la misma pueda proporcionar un flujo impulsado capilarmente de un líquido, tal como un líquido acuoso y/o sangre. En una realización, la sección de canal de flujo de líquido comprende una o más cámaras, por ejemplo una cámara de reacción donde se deja reaccionar el líquido, disolver y/o dispersar un componente aplicado en la cámara; una cámara de mezcla para mezclar el líquido con uno o más líquidos, o una cámara de medición donde se pueden medir y/o determinar una o más propiedades del líquido. En general, se desea que la sección de canal de flujo de líquido tenga al menos una dimensión (a menudo la dimensión de la anchura) de al menos aproximadamente $100 \mu\text{m}$, tal como al menos $500 \mu\text{m}$. La(s) otra(s) dimensión(es) (por ejemplo, la profundidad si el canal tiene una sección transversal esencialmente rectangular), puede ser más pequeña, por ejemplo, hasta unos 25

μm si se desea.

5 En este contexto, una cámara significa una subsección de canal (aquí la sección de canal de flujo de líquido) que tiene un área de sección transversal mayor que el área de sección transversal media de la sección de canal en cuestión, tal como un área de sección transversal que es al menos un 25%, tal como al menos un 50%, más grande que el área de sección transversal media de la sección de canal en cuestión. La cámara puede tener, por ejemplo, un área de sección transversal mayor que el área de sección transversal media del canal en cuestión al ser más ancha. La profundidad del canal que incluye la cámara puede ser sustancialmente constante o puede variar.

10 Según la invención, el dispositivo microfluídico comprende una sección de control de flujo que proporciona una resistencia de flujo al gas, que es suficientemente alta para reducir la velocidad de un flujo capilar de un líquido en la sección de canal de flujo de líquido.

La sección de control de flujo proporciona una resistencia de flujo al gas, que es suficientemente alta para reducir la velocidad de un flujo capilar de un líquido en la sección de canal de flujo de líquido en comparación con la que habría sido la velocidad sin la sección de control de flujo.

15 La sección de control de flujo está dispuesta preferiblemente para proporcionar una resistencia al gas que es esencialmente constante durante el llenado de al menos una parte principal del canal de flujo de líquido. La sección de control de flujo puede tener, en principio, cualquier forma siempre que dé como resultado una resistencia al gas cuando el gas es expulsado por el líquido debido al llenado del canal de flujo de líquido con el líquido, cuya resistencia al gas tiene una influencia significativa en la velocidad de flujo del líquido que fluye en el canal de flujo de líquido.

20 En una realización, la sección de control de flujo tiene la forma de al menos un paso estrecho en el canal de flujo. El uno o más pasos estrechos se colocan aguas abajo de la sección de canal de flujo de líquido y aguas arriba de la abertura de escape de gas.

Un paso estrecho debe entenderse aquí como un paso en la sección de control de flujo para gas donde el gas puede pasar y avanzar hacia la abertura de escape o fuera de la misma. El uno o más pasos estrechos deben ser suficientemente estrechos para proporcionar la resistencia al gas deseada.

25 En realizaciones en las que la sección de control de flujo comprende dos o más pasos estrechos, los dos o más pasos estrechos pueden colocarse en la sección de control de flujo total o parcialmente yuxtapuestos y/o total o parcialmente uno después del otro a lo largo de la longitud de la sección de control de flujo. Se determina que la longitud de la sección de control de flujo es la longitud a lo largo del flujo del gas. Los dos o más pasos estrechos pueden ser esencialmente idénticos o pueden diferir entre ellos, por ejemplo en tamaño y/o forma.

30 En una realización en la que la sección de control de flujo comprende uno o más pasos estrechos, el área total en sección transversal del uno o más pasos estrechos es aproximadamente un 5% o menos, tal como aproximadamente un 2% o menos, tal como aproximadamente un 1% o menos, tal como aproximadamente un 0,1% o menos que el área de sección transversal más pequeña de la sección de canal de flujo de líquido. En general, cuanto más larga sea la longitud del paso estrecho, mayor será el área total en sección transversal. El experto en la materia podrá determinar el área de sección transversal total deseada para un diseño de dispositivo microfluídico dado dentro del alcance de la invención.

En una realización en la que la sección de control de flujo comprende uno o más pasos estrechos, el área de sección transversal total de uno o más pasos estrechos es aproximadamente $1.000 \mu\text{m}^2$ o menos, tal como aproximadamente $100 \mu\text{m}^2$ o menos.

40 En una realización, la sección de control de flujo tiene la forma de una sección de canal de control de flujo, dicha sección de canal de control de flujo tiene una longitud y un perfil de secciones transversales a lo largo de su longitud dispuesta para proporcionar una resistencia de flujo de canal que es suficientemente alta para reducir la velocidad de un flujo capilar de un líquido en la sección de canal de flujo de líquido.

45 Para simplificar la producción, se prefiere, en una realización, que la sección de canal de control de flujo tenga una forma en sección transversal esencialmente constante a lo largo de su longitud.

La longitud de la sección de canal de control de flujo se puede determinar desde la entrada de la sección de canal de control de flujo hasta la abertura de escape de gas, donde la entrada de la sección de canal de control de flujo es el punto a lo largo del canal de flujo desde su entrada y hacia su abertura de escape de gas donde un flujo de líquido impulsado exclusivamente por las fuerzas capilares finalizará el flujo.

50 En una realización, la sección de canal de control de flujo está dispuesta de tal manera que la muestra líquida, por ejemplo la muestra biológica, no puede fluir hacia el interior de la sección de canal de control de flujo por fuerzas capilares. Esto normalmente se conoce como un "tope de flujo de líquido". El tope de flujo de líquido puede por ejemplo proporcionarse organizando las paredes de la sección de canal de control de flujo con una energía superficial relativamente baja (tope de flujo de líquido hidrófoba) o, de lo contrario, reducir cualquier generación de fuerzas capilares en la sección de canal de control de flujo y/o proporcionar al menos una parte, preferiblemente

55

- adyacente a el canal de flujo de líquido, de la sección de canal de control de flujo con un área de sección transversal suficientemente pequeña por lo que una resistencia de flujo de líquido evitará la entrada del líquido en la sección de canal de control de flujo. La forma más sencilla de proporcionar un tope de flujo de líquido es usar normalmente un tope de flujo de líquido hidrófobo o un tope de flujo de líquido geométrico. Se proporciona un tope de flujo geométrico al disponer un aumento abrupto de la sección transversal de modo que se proporciona un borde, tal como un borde de al menos aproximadamente 60 grados, preferiblemente de al menos aproximadamente 80 grados. El tope de flujo de líquido geométrico y el tope de flujo de líquido hidrófobo pueden ser relativamente cortos, por ejemplo de aproximadamente 2 mm de longitud o más, tal como de aproximadamente 5 mm de longitud o más.
- En una realización, la longitud de la sección de canal de control de flujo se determina desde una entrada de sección de canal de control de flujo hasta la abertura de escape de gas, donde la entrada de sección de canal de control de flujo es el punto a lo largo del canal de flujo desde su entrada y hacia su abertura de escape de gas donde el área de sección transversal se reduce hasta aproximadamente $10.000 \mu\text{m}^2$ o menos, tal como aproximadamente $1.000 \mu\text{m}^2$ o menos, tal como aproximadamente $100 \mu\text{m}^2$ o menos.
- En una realización, la longitud de la sección de canal de control de flujo se determina desde una entrada de sección de canal de control de flujo hasta la abertura de escape de gas, donde la entrada de sección de canal de control de flujo es el punto a lo largo del canal de flujo desde su entrada y hacia su abertura de escape de gas donde el área de sección transversal del canal se reduce gradual o bruscamente al menos aproximadamente un 95%, tal como al menos aproximadamente un 99%. Si se desea, un tope de flujo de líquido, tal como un tope de flujo de líquido hidrofóbico, o un tope de flujo de líquido geométrico pueden estar dispuestos antes de, o en, la sección de control de flujo.
- En una realización, la sección transversal de la sección de canal de control de flujo varía a lo largo de su longitud. La sección de canal de control de flujo puede comprender, por ejemplo, una o más partes de sección transversal baja (paso estrecho) y una o más partes de sección transversal alta donde las partes de sección transversal baja tienen una sección transversal que es significativamente más pequeña que la sección transversal de las partes de sección transversal alta, tal como al menos aproximadamente un 25% más pequeño, tal como al menos aproximadamente un 50% más pequeño, tal como al menos aproximadamente un 90% más pequeño que las partes de sección transversal alta. En situaciones en las que la sección de canal de control de flujo comprende tal sección transversal variable a lo largo de su longitud, el flujo de gas a través de la sección de canal de control de flujo puede ser cada vez más turbulento.
- Para obtener una resistencia al gas muy estable y reproducible por la sección de canal de control de flujo, la sección de canal de control de flujo debe tener una longitud substancial. Los experimentos han demostrado que una sección de canal de control de flujo que tiene una longitud de al menos aproximadamente 10 cm, tal como al menos aproximadamente 25 cm, es beneficiosa para la estabilidad de la resistencia al gas y la reproducibilidad del dispositivo microfluídico. Una longitud más larga puede demostrarse aún más estable con respecto a la resistencia al gas.
- En una realización, la sección de canal de control de flujo tiene una longitud que es al menos 2 veces, tal como al menos 5 veces, tal como al menos 10 veces o incluso 20 veces o más, larga que la sección de canal de flujo de líquido.
- En una realización, el área de sección transversal en al menos una longitud de la sección de canal de control de flujo es aproximadamente $1.000 \mu\text{m}^2$ o menos, tal como aproximadamente $100 \mu\text{m}^2$ o menos.
- En una realización, el área de sección transversal es al menos aproximadamente un 10%, tal como al menos aproximadamente un 25%, tal como al menos aproximadamente un 50%, tal como al menos aproximadamente un 75%, tal como aproximadamente un 100% de la longitud de la sección de canal de control de flujo es aproximadamente $1.000 \mu\text{m}^2$ o menos, tal como aproximadamente $100 \mu\text{m}^2$ o menos.
- El área de sección transversal media a lo largo de la longitud de la sección de canal de control de flujo es aproximadamente $10.000 \mu\text{m}^2$ o menos, tal como aproximadamente $1.000 \mu\text{m}^2$ o menos, tal como aproximadamente $100 \mu\text{m}^2$ o menos.
- La sección de control de flujo proporciona una resistencia de flujo (resistencia de flujo de gas) que es suficientemente alta para reducir la velocidad de un flujo capilar de un líquido en el canal de flujo de líquido. Preferiblemente, la resistencia de flujo de gas debería proporcionar una reducción significativa de la velocidad de un flujo capilar de un líquido en la sección de canal de flujo de líquido en comparación con lo que habría sido sin la sección de control de flujo.
- El líquido puede ser agua o cualquier líquido biológico sin diluir o diluido o combinaciones o fracciones de los mismos. Más preferiblemente, el líquido puede seleccionarse de entre agua, sangre, plasma, saliva, combinaciones de orina y fracciones de los mismos. Para fines de ensayo, se desea que el líquido utilizado se seleccione de entre agua, sangre, plasma, saliva u orina.
- En otras palabras, se desea que la sección de control de flujo proporcione una resistencia de flujo (resistencia de flujo de gas) que sea suficientemente alta para reducir la velocidad de un flujo capilar de un líquido en el canal de flujo de líquido, cuando el líquido se selecciona de entre agua, sangre, plasma, saliva u orina.

A menos que se diga otra cosa, todas las ensayos y propiedades aquí descritas se determinan en condiciones estándar (1 atmósfera, 20°C).

5 En una realización, la sección de control de flujo proporciona una resistencia de flujo que es suficientemente alta para reducir la velocidad de un flujo capilar de un líquido en la sección de canal de flujo de líquido en al menos aproximadamente un 10%, tal como al menos aproximadamente un 25%, tal como al menos aproximadamente un 50%, tal como al menos aproximadamente un 75%, tal como al menos aproximadamente un 90%, tal como al menos aproximadamente un 99% en comparación con lo que habría sido la velocidad sin dicha sección de canal de control de flujo.

10 En una realización, la sección de canal de control de flujo tiene una longitud y un perfil de sección transversal a lo largo de su longitud dispuesta para proporcionar una resistencia de flujo de canal que es suficientemente alta para reducir la velocidad de un flujo capilar de un líquido en la sección de canal de flujo de líquido en al menos aproximadamente un 10%, tal como al menos aproximadamente un 25%, tal como al menos aproximadamente un 50%, tal como al menos aproximadamente un 75%, tal como al menos aproximadamente un 90%, tal como al menos aproximadamente un 99% en comparación con lo que habría sido la velocidad sin dicha sección de canal de control de flujo.

15 En una realización, la sección de control de flujo con forma de una sección de canal de control de flujo y que comprende una longitud y una dimensión de sección transversal o que comprende al menos un paso estrecho, proporciona una resistencia de flujo contra el gas que es suficientemente alta para afectar significativamente al flujo de fluido líquido en el canal de flujo de líquido donde el líquido es sangre, plasma o una fracción de sangre sin diluir o en forma diluida.

20 La sección de control de flujo proporciona una resistencia de flujo contra el gas que es mayor que la resistencia de flujo de un flujo de fluido líquido en el canal de flujo de líquido.

25 En una realización, la resistencia de flujo contra el gas en la sección de control de flujo es tan alta que una velocidad de flujo de líquido en la sección de canal de flujo de líquido no se reduce esencialmente por la resistencia de flujo de líquido en dicha sección de canal de flujo de líquido.

En una realización, la sección de control de flujo proporciona una resistencia de flujo contra el gas que es suficientemente alta para ser el factor de control de la velocidad de un flujo de fluido líquido en el canal de flujo de líquido.

30 A medida que el líquido fluye hacia el canal de flujo de líquido, buscará expulsar el gas presente en su interior. El gas fluirá hacia la abertura de escape, pero el flujo estará limitado por la resistencia al gas. Se alcanzará un equilibrio donde el flujo de gas que sale de la sección de control de flujo es esencialmente constante y donde la presión de gas dentro del canal de flujo de líquido aún no lleno es esencialmente constante y por encima de la presión atmosférica.

35 En una realización donde se alcanzará un equilibrio en el que el flujo de gas que sale de la sección de control de flujo es esencialmente constante y en el que la presión del gas dentro del canal de flujo de líquido aún no lleno es esencialmente constante, se desea que la presión del gas dentro del canal de flujo de líquido aún no lleno sea de al menos aproximadamente 110 kPa, tal como al menos aproximadamente 115 kPa, tal como al menos aproximadamente un 125 kPa.

40 En una realización, el flujo de líquido es un flujo de un líquido en condiciones en las que el líquido tiene una viscosidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mPaS, tal como de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 mPaS, tal como de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5 mPaS.

En principio, el gas puede ser cualquier gas que no reaccione con el líquido, tal como cualquier gas inerte, tal como oxígeno, nitrógeno, óxidos de carbono y aire. Normalmente el gas será aire.

45 La sección de canal de control de flujo puede ser recta o puede estar curvada. Se desea que la sección de canal de control de flujo esté curvada, preferiblemente el canal de control de flujo tiene forma de espiral o de meandros.

Cuando la sección de canal de control de flujo se proporciona con forma curvada, se debe tener cuidado de que el gas no pueda realizar atajos. Esta característica de una realización de la invención se describe y explica en más detalle con referencia a un ejemplo específico en la descripción de los dibujos.

50 En una realización, el dispositivo microfluídico comprende al menos una abertura de escape de gas con forma de una abertura en una unidad inflable del dispositivo.

En una realización, el dispositivo microfluídico comprende al menos una abertura de escape de gas con forma de una abertura para gas, preferiblemente para que el aire escape del dispositivo.

En una realización, el dispositivo microfluídico comprende dos o más aberturas de escape de gas, preferiblemente al menos una de las aberturas de escape de gas está adaptada para bloquearse. El dispositivo microfluídico puede

comprender, por ejemplo, unas aberturas de escape de gas primera y segunda, estando dispuesta la primera abertura de escape aguas abajo de la sección de control de flujo y estando dispuesta la segunda abertura de escape aguas abajo de la sección de canal de flujo de líquido y aguas arriba de la sección de control de flujo, siendo bloqueada la segunda abertura de escape durante una parte del uso del dispositivo microfluídico. En uso, la segunda abertura de escape está inicialmente bloqueada. El líquido se carga dentro del canal de flujo de líquido.

El líquido fluirá hacia el canal de flujo de líquido con una velocidad controlada por la sección de control de flujo. En una cierta etapa, la segunda abertura de escape se desbloquea para permitir un escape libre de gas, por lo que la sección de control de flujo quedará fuera de servicio, y se producirá un flujo de líquido que ya no está limitado por los efectos de la resistencia al gas.

En una realización, el dispositivo microfluídico puede comprender, por ejemplo, unas aberturas de escape de gas primera y segunda, la primera abertura de escape se coloca entre la entrada y una sección de canal de flujo de líquido y es una abertura de escape normal, donde la resistencia de flujo proporcionada por un gas que sale es insignificante en comparación con la resistencia de flujo proporcionada por un líquido en el canal de sección de canal de flujo de líquido. Una sección de canal de flujo de líquido preliminar y/o una o más cámaras (cámaras de mezcla y/o cámaras de reacción) están dispuestas entre la entrada y el primer escape de gas. Aguas abajo de la primera abertura de escape puede haber una sección de canal de flujo de líquido adicional y aguas abajo de la sección de flujo de líquido preliminar y/o de la sección de canal de flujo de líquido adicional se encuentra una sección de control de flujo aguas arriba de la segunda abertura de escape. En uso, el líquido se carga en la entrada e inunda rápidamente al menos una parte de la sección de canal de flujo de líquido preliminar y/o una o más cámaras, mientras el gas expulsado por el líquido fluye hacia fuera a través de la primera abertura de escape sin que, por lo tanto, se produzca ninguna resistencia significativa en el canal de flujo de líquido. La primera abertura de escape se bloquea posteriormente, por ejemplo, mediante una cinta o un fluido (por ejemplo, el fluido en la sección preliminar de canal de flujo de líquido) de modo que la única manera de que el gas pueda escapar sea a través del segundo escape de gas y, en consecuencia, el gas tiene que atravesar la sección de control de flujo. El líquido continuará su flujo en la sección de canal de flujo de líquido preliminar y/o en la sección de canal de flujo de líquido adicional, mientras el gas expulsado por el líquido atraviesa la sección de control de flujo y sale por la segunda abertura de escape de gas.

El experto en la materia podrá modificar las realizaciones anteriores dentro del alcance de esta invención para proporcionar dispositivos microfluídicos con dos o más aberturas de escape de gas opcionalmente bloqueables.

En una realización, el dispositivo microfluídico comprende al menos una abertura de escape de gas que está adaptada para bloquearse cubriendo el escape de gas con un elemento estanco al gas, tal como una cinta o un tapón.

La invención también se refiere a un método para realizar un ensayo de una muestra líquida en la que el método comprende

- proporcionar un dispositivo microfluídico como se describió anteriormente,
- aplicar la muestra al canal de flujo a través de la entrada,
- permitir que la muestra fluya en la sección de canal de flujo de líquido, y
- determinar al menos un parámetro.

El método de la invención ha demostrado que proporciona mediciones cada vez más precisas e incluso permite la posibilidad de realizar mediciones que, hasta ahora, no han sido posibles debido a una falta de control suficiente del flujo en el microcanal de un dispositivo microfluídico.

En particular, cuando el ensayo implica reacciones químicas en el dispositivo microfluídico, el método de la invención ha demostrado ser muy beneficioso y ser capaz de proporcionar resultados altamente fiables. En particular, se desea que la muestra pueda fluir en la sección de canal de flujo de líquido a una velocidad que sea inferior a la que hubiera sido sin la sección de control de flujo.

En principio, la muestra líquida puede ser cualquier tipo de muestra líquida, biológica o no biológica.

En una realización, la muestra puede comprender anticuerpos, antígenos, polipéptidos, enzimas, ácidos nucleicos, tales como ADN, ARN, LNA y/o PNA de doble hélice, parcialmente de una sola hélice y de una de una sola hélice.

En una realización, la muestra puede comprender un fluido biológico, tal como sangre, orina, saliva, esperma y/o una o más fracciones de los mismos.

En una realización, la muestra puede comprender microorganismos, levaduras, fracciones de los mismos y/o componentes producidos a partir de ellos.

El método ha demostrado ser extremadamente útil para realizar ensayos de coagulación y/o ensayos de aglutinación. Se cree que la razón de esto es que el alto control del flujo proporcionado por el método facilita un

ambiente óptimo para permitir que tenga lugar la coagulación y/o aglutinación, al tiempo que se mantiene simultáneamente el flujo a un nivel en el que el parámetro determinado se puede hacer con una alta precisión.

5 Para realizar el ensayo, la muestra se pone en contacto con al menos un reactivo antes de aplicarlo al canal de flujo y/o la muestra se pone en contacto con un reactivo en el dispositivo microfluídico tal como es bien conocido en la técnica. Los reactivos utilizados para realizar tales reacciones también son bien conocidos y pueden, por ejemplo, comprender reactivos estimuladores de la coagulación, como la tromboplastina, agentes químicos de lisis y/o un reactivo de aglutinación, tal como el anticitrato y un reactivo de aglutinación, como el antisuero anti-A, antisueros anti-B y microesferas de látex con anticuerpos adheridos.

10 El al menos un parámetro se puede determinar por cualquier método. En una realización, el parámetro determinado se determina al menos parcialmente mediante inspección visual, inspección óptica y/o lectura eléctrica. La inspección visual, así como la inspección óptica, requerirán en la mayoría de casos que al menos una parte del dispositivo microfluídico sea transparente en un grado tal que el flujo de líquido en la sección de flujo de líquido pueda ser seguido visualmente por medios ópticos. Los métodos para realizar mediciones ópticas son bien conocidos y no necesitan una descripción adicional para el experto. Como ejemplos, se puede mencionar que las
15 mediciones ópticas se pueden realizar mediante detectores de polarización de fluorescencia, detectores de fluctuación de fluorescencia, sensores de conteo de partículas, sensores de detección de concentración, sensores de absorción de luz y sensores de dispersión de luz.

20 Ejemplos de detectores de polarización óptica se describen, por ejemplo, en el documento WO 99/64840. Ejemplos de sensores de detección de concentración se describen, por ejemplo, en el documento US 5.569.608. Ejemplos de sensores de conteo de partículas se describen, por ejemplo, en los documentos US 2004/0011975 y WO 2004/042402 (usando luz dispersa).

Ejemplos de unidades de cuantificación incluyen detectores de fluorescencia inducidos por láser, tales como detectores de láser con una emisión de luz capaz de excitar un marcador y que comprenden un sensor fotográfico, tal como un tubo foto-multiplicador (PMT), un fotodiodo de avalancha (ADP) o un dispositivo de carga acoplada (CCD).

25 Se describen ejemplos de detectores de fluorescencia inducidos por láser, por ejemplo, en los documentos US 2005/020666 y WO 2006/098752.

La lectura eléctrica puede realizarse, por ejemplo, mediante circuitos eléctricos simples que se activan debido a un contacto eléctrico proporcionado por la muestra líquida en los canales de flujo y/o por sensores piezorresistivos o pizoeléctricos.

30 En una realización, el al menos un parámetro comprende preferiblemente al menos un cambio en el caudal, un cambio en la viscosidad, un cambio en el tiempo de aglutinación y/o un cambio en el grado de aglutinación.

Según el método de la invención, se ha encontrado que, en particular, los ensayos de aglutinación son sensibles a la falta de control del flujo al igual que en los métodos de la técnica anterior. Hasta ahora ha sido muy difícil, o incluso imposible, realizar ensayos de aglutinación en dispositivos microfluídicos con un resultado fiable.

35 Al utilizar el método de la invención para realizar ensayos de aglutinación, se han proporcionado ensayos altamente mejorados o incluso nuevos.

Se cree que el éxito del presente método para realizar un ensayo de aglutinación es el resultado del control del caudal en el dispositivo microfluídico, lo que hace posible ajustar la velocidad y/o el esfuerzo de cizalladura de tal manera que se reduzca en gran medida, o incluso se evite, el daño de los coágulos y/o agregados formados.

40 En una realización, el ensayo es un ensayo de aglutinación y la velocidad del frente de flujo de la muestra en la sección de canal de flujo de líquido se ajustan para ser lo suficientemente lenta con el fin de evitar dañar coágulos y/o agregados formados.

45 La velocidad del frente de flujo puede ser preferiblemente de al menos aproximadamente 0,01 mm/s para que se produzca la aglutinación. Si el flujo se detiene completamente, el proceso de aglutinación será muy lento o incluso también puede detenerse. Se ha encontrado que es viable un flujo mínimo de aproximadamente 0,01 mm.

50 En una realización, el ensayo es un ensayo de aglutinación y la velocidad del frente de flujo de la muestra en la sección de canal de flujo de líquido está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mm/s, tal como de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 mm/s, tal como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mm/s, hasta que se haya realizado la determinación de al menos un parámetro y/o hasta que la aglutinación haya terminado sustancialmente.

El esfuerzo de cizalladura también influye en coágulos y/o agregados formados potencialmente dañinos. El esfuerzo de cizalladura es en la mayoría de las situaciones proporcional al flujo de líquido, sin embargo, cuando el líquido en un líquido no newtoniano o la sección de canal de flujo no es recto y sin cambios a lo largo de su longitud, puede desearse mantener el esfuerzo de cizalladura bajo cierto nivel para evitar dañar los coágulos y/o agregados formados.

Si debe reducirse el esfuerzo de cizalladura, esto puede hacerse simplemente reduciendo la velocidad del flujo. Alternativamente, se pueden modificar las características de la superficie de los canales (por ejemplo, se pueden proporcionar superficies más lisas), se puede modificar la geometría de los canales, se pueden encadenar la temperatura y, por lo tanto, la viscosidad y etc. Para proporcionar una tasa de participación suficientemente baja, la sección de control de flujo del dispositivo microfluídico, utilizado en el método de la invención, se ha demostrado como un elemento esencial, opcionalmente en combinación con cualquiera de los métodos indicados anteriormente para reducir el esfuerzo de cizalladura.

El esfuerzo de cizalladura se puede determinar, por ejemplo, utilizando velocimetría de imagen de micropartículas (Micro-PIV).

Por consiguiente, en una realización, el esfuerzo de cizalladura es de aproximadamente 150 s^{-1} o menos.

En una realización, la velocidad de la muestra en la sección de canal de flujo de líquido proporciona un esfuerzo de cizalladura que está en el intervalo de aproximadamente $0,01$ a aproximadamente 150 s^{-1} , tal como de aproximadamente $0,1$ a aproximadamente 50 s^{-1} , tal como de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 s^{-1} , hasta que se haya realizado la determinación del al menos un parámetro y/o hasta que haya terminado sustancialmente la aglutinación.

Breve descripción de los dibujos

A continuación, se describirán ejemplos de realizaciones de la invención con referencias a los dibujos:

La figura 1 muestra una vista desde arriba de un primer dispositivo microfluídico de la invención.

La figura 2 muestra una vista desde arriba de un segundo dispositivo microfluídico de la invención.

La figura 3 muestra una vista desde arriba de un tercer dispositivo microfluídico de la invención.

La figura 4 muestra una vista desde arriba de un cuarto dispositivo microfluídico de la invención.

La figura 5 muestra una vista desde arriba de una sección de control de flujo de un quinto dispositivo microfluídico.

La figura 6 muestra una vista desde arriba de una parte de un sexto dispositivo microfluídico de la invención.

La figura 7 muestra una vista desde arriba de una parte de un séptimo dispositivo microfluídico que no está de acuerdo con la invención.

La figura 8 muestra una vista desde arriba de una parte de un octavo dispositivo microfluídico que no está de acuerdo con la invención.

La figura 9 muestra una vista desde arriba de una parte de un noveno dispositivo microfluídico que no está de acuerdo con la invención.

La figura 10 muestra una vista desde arriba de un décimo dispositivo microfluídico de la invención.

La figura 11 muestra una vista desde arriba de un undécimo dispositivo microfluídico de la invención.

Las figuras son esquemáticas y están simplificadas por motivos de claridad, y sólo muestran detalles que son esenciales para la comprensión de la invención, mientras que otros detalles se omiten. En todas ellas, se utilizan los mismos números de referencia para partes idénticas o correspondientes.

En las figuras mostradas, el lado superior de los dispositivos microfluídicos respectivos es de material transparente de modo que se puedan ver los canales de flujo. Debe entenderse que el lado superior y/o el lado inferior del dispositivo microfluídico de la invención no necesitan ser transparentes, pero si se desea pueden ser parcial o totalmente no transparentes. Por ejemplo, en una realización sólo son visibles la entrada y la sección de canal de flujo de líquido o una parte de la misma, mientras que en otra realización sólo es visible la entrada y, en otras realizaciones, también es visible la abertura de escape de gas.

La figura 1 es una vista desde arriba de un primer dispositivo microfluídico de la invención. El dispositivo microfluídico se forma como una corredera 1, por ejemplo, de vidrio o polímero que comprende un canal de flujo 2. El canal de flujo 2 comprende una entrada 3, una abertura de escape de gas 4, una sección de canal de flujo de líquido 5 y una sección de control de flujo 6 aguas abajo de la sección de canal de flujo de líquido 5 y aguas arriba de la abertura de escape de gas 4. La sección de control de flujo proporciona una resistencia de flujo al gas, que es suficientemente alta para reducir la velocidad de un flujo capilar de un líquido en la sección de canal de flujo de líquido. La sección de control de flujo 6 comprende una entrada de sección de control de flujo 7 donde el canal se vuelve lo suficientemente pequeño como para proporcionar una resistencia al gas cuando se aplica una muestra líquida a la entrada 3 y pasa al interior de la sección del canal de flujo de líquido 5. En la realización mostrada en la figura 1, la transición 8 de la sección de canal de flujo de líquido 5 hacia la entrada de sección de control de flujo 7

es gradual. En otras realizaciones puede ser abrupto. La sección de control de flujo 6 tiene forma de meandros y el área de sección transversal de la sección de control de flujo 6 varía a lo largo de su longitud como se muestra. El área de sección transversal de la sección de control de flujo 6 puede ser mucho más pequeña en comparación con el área de sección transversal de la sección de canal de flujo de líquido que la indicada en la figura, donde solo se puede ver el ancho de los canales respectivos. El área de sección transversal puede ser preferiblemente como se describe anteriormente. Además, la sección de control de flujo 6 puede ser más larga que lo indicada en la figura.

La figura 2 es una vista desde arriba de un segundo dispositivo microfluídico de la invención. También aquí el dispositivo microfluídico se forma como una corredera 11. Debe entenderse que el dispositivo microfluídico podría tener otras formas, por ejemplo, podría tener una periferia exterior ovalada o redonda y podría ser relativamente grueso y comprender, por ejemplo, dos o más capas de canales de flujo. El dispositivo microfluídico en la figura 2 comprende un canal de flujo 12 que comprende una entrada 13, una abertura de escape de gas 14, una sección de canal de flujo de líquido 15 y una sección de control de flujo 16 aguas abajo de la sección de canal de flujo de líquido 15 y aguas arriba de la abertura de escape de gas 14. La sección de control de flujo proporciona una resistencia de flujo al gas, que es suficientemente alta para reducir la velocidad de un flujo capilar de un líquido en la sección de canal de flujo de líquido. La sección de control de flujo 16 comprende una entrada de sección de control de flujo 17 donde el canal se vuelve lo suficientemente pequeño para proporcionar una resistencia al gas cuando una muestra líquida se aplica a la entrada 13 y pasa al interior de la sección de canal de flujo de líquido 15. La sección de canal de flujo de líquido 15 comprende una transición estrechada 18 hacia la entrada de sección de control de flujo 17. La sección de control de flujo 16 tiene forma de meandros y el área de sección transversal de la sección de control de flujo 16 a lo largo de su longitud es esencialmente constante.

La figura 3 es una vista desde arriba de un tercer dispositivo microfluídico de la invención que es una variación del dispositivo microfluídico mostrado en la figura 2. El dispositivo microfluídico comprende un canal de flujo 22 que comprende una entrada 23, una abertura de escape de gas 24, una sección de canal de flujo de líquido 25 y una sección de control de flujo 26 aguas abajo de la sección de canal de flujo de líquido 25 y aguas arriba de la abertura de escape de gas 24. La sección de control de flujo proporciona una resistencia de flujo al gas, que es suficientemente alta para reducir la velocidad de un flujo capilar de un líquido en la sección de canal de flujo de líquido. La sección de control de flujo 26 comprende una entrada de sección de control de flujo 27 donde el canal se vuelve lo suficientemente pequeño como para proporcionar una resistencia al gas cuando se aplica una muestra líquida a la entrada 23 y pasa al interior de la sección de canal de flujo de líquido 25. La sección de control de flujo 26 tiene forma de meandros con espiras que están más cerca entre ellas que en el dispositivo microfluídico mostrado en la figura 2. Con el fin de proporcionar un dispositivo microfluídico relativamente compacto, se desea en general plegar la sección de control de flujo tanto como sea posible, haciendo así que la sección de control de flujo sea lo más larga posible dentro del lugar más pequeño posible. Sin embargo, se debe tener cuidado de que el aire que fluye dentro de la sección de control de flujo a una presión relativamente alta para superar la resistencia de flujo no encuentre caminos alternativos. En muchas situaciones, el dispositivo microfluídico se proporciona uniendo conjuntamente una parte superior y una parte inferior, en donde el/los patrón/patrones deseados para el(los) canal(es) de flujo se disponen en una o ambas partes superior e inferior. La unión puede realizarse, por ejemplo, mediante soldadura. Con el fin de garantizar que el(los) canal(es) de flujo no se bloquee(n) durante la soldadura, la línea de soldadura se puede mantener a una distancia del canal de flujo y a lo largo del canal de flujo. Sin embargo, si los pliegues 26' de la sección de control de flujo son muy compactos, puede ser difícil soldar a lo largo de la sección de control de flujo y mantener la distancia deseada para evitar el bloqueo de la sección de control de flujo. En la realización de la figura 3 se indican las líneas de soldadura 27, 27'. Como puede verse, las líneas de soldadura 27' se proporcionan a lo largo de la sección de canal de flujo de líquido 25, mientras que las líneas de soldadura no se proporcionan a lo largo de toda la longitud de la sección de control de flujo 26, sino sólo a lo largo de los pliegues de la sección de control de flujo 26. Las partes superior e inferior se presionan juntas para proporcionar un contacto estrecho. Sin embargo, si la presión dentro de la sección de control de flujo 26 llega a ser demasiado alta y si la distancia entre los pliegues 26' es demasiado corta, el aire puede encontrar caminos de fluido alternativos y, por ejemplo, fluir a través de un pliegue 26' de la sección de control de flujo hacia otro pliegue 26' de la sección de control de flujo sin seguir toda la longitud de la sección de control de flujo. En principio, si la sección de control de flujo 26 es suficientemente larga, la resistencia de flujo proporcionada por la sección de control de flujo 26 aún será suficiente incluso si algunas partes de la sección de control de flujo 26 se rodean debido a la formación de un camino de fluido alternativo y más corto para el gas. Sin embargo, si se forman demasiados caminos alternativos de flujo, la sección de control de flujo 26 puede no proporcionar la resistencia de flujo deseada. Al aumentar la distancia entre los pliegues 26', se puede reducir el riesgo de formación de caminos alternativos y más cortos para el gas.

La figura 4 es una vista desde arriba de un cuarto dispositivo microfluídico de la invención. El dispositivo microfluídico comprende un canal de flujo 32 que comprende una entrada 33, una abertura de escape de gas 34, una sección de canal de flujo de líquido 35 y una sección de control de flujo 36 aguas abajo de la sección de canal de flujo de líquido 35 y aguas arriba de la abertura de escape de gas 34. La sección de control de flujo proporciona una resistencia de flujo al gas, que es suficientemente alta para reducir la velocidad de un flujo capilar de un líquido en la sección de canal de flujo de líquido. La sección de control de flujo 36 comprende una entrada de sección de control de flujo 37 donde el canal se vuelve lo suficientemente pequeño para proporcionar resistencia al gas cuando se aplica una muestra líquida a la entrada 33 y pasa al interior de la sección de canal de flujo de líquido 35. La sección de canal de flujo de líquido 35 comprende una transición estrechada 18 hacia la entrada de sección de

control de flujo 37. La sección de control de flujo 36 tiene forma de bobina con varias espiras. El número de espiras y la distancia óptima de las espiras pueden averiguarse por el experto en la materia utilizando la enseñanza anterior.

La figura 5 muestra una vista desde arriba de una sección de control de flujo 46 de un quinto dispositivo microfluídico. Aquí la sección de control de flujo tiene la forma de una doble bobina. La flecha muestra la dirección de flujo del gas. La forma de doble bobina proporciona una disposición muy compacta de la sección de control de flujo y se puede disponer una sección muy larga de control de flujo en un área relativamente pequeña. Sin embargo, debido a la disposición compacta de la sección de control de flujo, también puede haber un riesgo de que el gas que se escapa se cortocircuite y encuentre un camino más corto, en particular si la caída de presión sobre la sección de control de flujo es relativamente alta. La sección de control de flujo puede, por ejemplo, disponerse incorporando una fibra hueca en el dispositivo microfluídico. Tal fibra hueca puede plegarse como una unidad muy compacta sin el riesgo de que se cortocircuite el gas que la atraviesa.

La figura 6 muestra una vista desde arriba de una parte de un sexto dispositivo microfluídico de la invención. El dispositivo microfluídico comprende dos secciones de canal de flujo de líquido 55a, 55b. Las dos secciones de canal de flujo de líquido 55a, 55b pueden ser distintas secciones de canal de flujo de líquido y comprenden entradas separadas, no mostradas, o pueden tener una entrada común, no mostrada, y sólo pueden separarse por una parte de sus longitudes. Las dos secciones de canal de flujo de líquido 55a, 55b pueden ser iguales o pueden diferir entre ellas, por ejemplo, con respecto a una o más áreas de sección transversal longitudinales, la presencia de una o más cámaras, por ejemplo cámaras de reacción, características superficiales internas y otras. En la realización mostrada, una de las secciones de canal de flujo de líquido 55a comprende dos cámaras, por ejemplo cámaras de reacción, mientras que la otra de las secciones de canal de flujo de líquido 55b no comprende ninguna cámara de reacción. Las dos secciones de canal de flujo de líquido 55a, 55b comprenden una sección de control de flujo común 56. La sección de control de flujo comprende dos partes con forma de cámara 56' que tienen una sección transversal alta en comparación con la sección transversal de la parte restante de la sección de control de flujo (parte(s) de sección transversal baja). Debe entenderse que el número y la longitud de las partes de secciones transversales altas pueden variar de una realización a otra. Parte de la sección de control de flujo 56 está curvada en forma de doble C. La sección de control de flujo termina en un escape de gas 54. La sección de control de flujo 56 proporciona una resistencia de flujo al gas, que es suficientemente alta para reducir la velocidad de un flujo capilar de un líquido en al menos una de las secciones de canal de flujo de líquido 55a, 55b. La sección de control de flujo 56 comprende una entrada de sección de control de flujo 57 donde el canal se vuelve lo suficientemente pequeño como para proporcionar resistencia al flujo de gas. La transición de las secciones de canal de flujo de líquido 55a, 55b a la entrada de sección de control de flujo 57 es abrupta. Esta transición abrupta o, si se desea, un tope de flujo de líquido, tal como un tope de flujo de líquido hidrofóbico o un tope de flujo de líquido geométrico, se puede disponer antes de proporcionar una barrera para que el líquido fluya hacia el interior de la sección de control de flujo si una o ambas de las secciones de canal de flujo de líquido 55a, 55b deben llenarse con líquido.

La figura 7 muestra una vista desde arriba de una parte de un séptimo dispositivo microfluídico que no es de la invención. El dispositivo microfluídico comprende una sección de canal de flujo de líquido 65, una entrada no mostrada, una abertura de escape de gas 64 y una sección de control de flujo 66 aguas abajo de la sección de canal de flujo de líquido 65 y aguas arriba de la abertura de escape de gas 64. La sección de control de flujo 66 proporciona una resistencia de flujo al gas, que es suficientemente alta para reducir la velocidad de un flujo capilar de un líquido en la sección de canal de flujo de líquido 65. La sección de control de flujo 66 está provista de una pluralidad de pasos estrechos en el canal de flujo proporcionado por una membrana o tapón permeable al gas colocado en el canal de flujo. La membrana puede ser, por ejemplo, una membrana de PTFE. El tapón puede ser, por ejemplo, un polímero poroso, un material de fibra compactado u otro material que proporcione la permeabilidad/resistencia al gas deseada.

La figura 8 muestra una vista desde arriba de una parte de un octavo dispositivo microfluídico que no es de la invención. El dispositivo microfluídico comprende una sección de canal de flujo de líquido 75, una entrada no mostrada, una abertura de escape de gas 74, y una sección de control de flujo 76 aguas abajo de la sección de canal de flujo de líquido 75 y que coincide con la abertura de escape de gas 74. La sección de control de flujo 76 proporciona una resistencia de flujo al gas, que es suficientemente alta para reducir la velocidad de un flujo capilar de un líquido en la sección de canal de flujo de líquido 75. La sección de control de flujo 76 está provista de una pluralidad de pasos estrechos en el canal de flujo proporcionado por una membrana o tapón permeable al gas colocado en el canal de flujo. La membrana puede ser, por ejemplo, una membrana de PTFE. El tapón puede ser, por ejemplo, un polímero poroso, un material de fibra compactado u otro material que proporcione la permeabilidad/resistencia al gas deseada.

La figura 9 muestra una vista desde arriba de una parte de un noveno dispositivo microfluídico que no es de la invención. El dispositivo microfluídico comprende una sección de canal de flujo de líquido 85, una entrada no mostrada, una abertura de escape de gas 84, y una sección de control de flujo 86 aguas abajo de la sección de canal de flujo de líquido 85 y que coincide con la abertura de escape de gas 84. La sección de control de flujo 86 proporciona una resistencia de flujo al gas, que es suficientemente alta para reducir la velocidad de un flujo capilar de un líquido en la sección de canal de flujo de líquido 85. La sección de control de flujo 86 se proporciona bien mediante una pluralidad de pasos estrechos en el canal de flujo proporcionado por una membrana permeable al gas, por ejemplo una membrana de PTFE, o mediante un solo orificio pequeño en una película que cubre la abertura de escape de gas 84. El orificio o

los pasos deben ser lo suficientemente estrechos para proporcionar la resistencia al gas deseada.

La figura 10 muestra una vista desde arriba de un décimo dispositivo microfluídico de la invención. El dispositivo microfluídico comprende una sección de canal de flujo de líquido 95a, 95b, con una primera parte de sección de canal de flujo de líquido 95a y una segunda parte de canal de flujo de líquido parte 95b, una entrada 93, unas aberturas de escape de gas primera y segunda 94a, 94b, y una primera y una segunda secciones de control de flujo plegadas de meandros 96a, 96b aguas abajo respectivamente de la primera y la segunda secciones de canal de flujo de líquido 95a, 95b y aguas arriba respectivamente de la primera y la segunda aberturas de escape de gas 94a, 94b, respectivamente. La primera parte de sección de canal de flujo de líquido 95a comprende una cámara 100a, por ejemplo, para permitir que un líquido reaccione con y/o disuelva/disperse un componente aplicado en la cámara 100a. La primera parte de sección de canal de flujo de líquido 95a comprende una ramificación 95a' que termina con un estrechamiento (en este caso un estrechamiento abrupto) en una entrada a la primera sección de control de flujo 96a. La ramificación 95a' y/o la primera sección de control de flujo 96a pueden, por ejemplo, contar con un tope de flujo de líquido para evitar que el líquido fluya por y/o atraviese la primera sección de control de flujo 96a. La segunda parte de sección de canal de flujo de líquido 95b está dispuesta distal con respecto a la ramificación 95a'. En esta realización, también la segunda parte de sección de canal de flujo de líquido 95b comprende una cámara 100b, e inmediatamente aguas abajo de la cámara 100b, comprende la segunda sección de control de flujo 96b. También la segunda sección de control de flujo puede comprender un tope de flujo de líquido. Aguas abajo de la segunda parte de sección de canal de flujo de líquido 95b está dispuesta una sección de canal de flujo de líquido terminal 98 con una cubierta de terminación 99, que puede, por ejemplo, perforarse con una aguja si así se desea.

En uso, la segunda abertura de escape 94b puede cerrarse inicialmente con una cinta. Se alimenta un líquido a la entrada 93 y fluye dentro de la primera parte de sección de canal de flujo de líquido 95a y llena la cámara 100a. El gas expulsado por el líquido debe fluir a través de la primera sección de control de flujo 96a y salir por la primera abertura de escape 94a. La velocidad del flujo se controla así por la resistencia del flujo al gas en la primera sección de control de flujo 96a. Cuando el líquido ha alcanzado y llenado la ramificación 95a', el flujo de líquido se detiene. Debido al tope de flujo de líquido de la ramificación 95a', el líquido no fluirá hacia la primera sección de control de flujo 96a.

Cuando se abre la segunda abertura de escape 94b, por ejemplo, al retirar la cinta, el flujo de líquido continuará fluyendo hacia la segunda parte de sección de canal de flujo de líquido 95b y llenará la cámara 100b. El gas expulsado por el líquido debe fluir a través de la segunda sección de control de flujo 96b y salir por la primera abertura de escape 94b. La velocidad del flujo se controla así por la resistencia de flujo al gas en la segunda sección de control de flujo 96b. Cuando el líquido haya llegado a la entrada de la segunda sección de control de flujo 96b, el flujo de líquido volverá a detenerse. Debido al tope de flujo de líquido en la segunda sección de control de flujo 96b, el líquido no fluirá hacia la segunda sección de control de flujo 96b. Al perforar la cubierta de terminación 99, el líquido fluirá más hacia la sección de canal de flujo de líquido terminal 98.

En otra realización que es una alternativa a la realización de la figura 10, la primera abertura de escape de gas es una abertura de escape de gas ordinaria que no proporciona ninguna resistencia significativa al paso de gas, y está dispuesta directamente en la ramificación 95a' sin la primera sección de control de flujo 96a. La ramificación 95a' está provista de un tope de flujo de líquido para evitar que el líquido llene la ramificación 95a', y o que salga por la primera abertura de escape.

En uso, la segunda abertura de escape 94b no necesita estar cerrada. Se alimenta un líquido a la entrada 93 y éste inundará rápidamente al menos una parte de la primera parte de sección de canal de flujo de líquido 95a y la cámara 100a. El gas expulsado por el líquido sale de la primera abertura de escape sin proporcionar ninguna resistencia significativa. La velocidad del flujo se controla así por la resistencia de flujo al líquido en la primera sección de control de flujo 96a. Cuando el líquido ha alcanzado la ramificación 95a', el flujo de líquido se ralentiza y el efecto de control de flujo de la segunda sección de control de flujo 96b entra en acción y controla la velocidad del flujo adicional del líquido. Debido al tope de flujo de líquido de la ramificación 95a', el líquido no fluirá hacia la primera sección de control de flujo 96a, sino que la ramificación 95a' resultará bloqueada de modo que el gas ya no pueda escapar a través de la primera abertura de escape. El flujo continuo es como se describió anteriormente con relación a la figura 10.

La figura 11 muestra una vista desde arriba de un undécimo dispositivo microfluídico de la invención. El dispositivo microfluídico está formado como una corredera 101 y comprende dos secciones de canal de flujo de líquido 105a, 105b. Las dos secciones de canal de flujo de líquido 105a, 105b comprenden cada una, una entrada 103a, 103b. Aguas abajo de cada una de las dos secciones de canal de flujo de líquido 105a, 105b está dispuesta una sección de control de flujo plegada de meandros 106a, 106b que termina en una abertura de escape de gas común o individual no mostrada. La una o más aberturas de escape de gas está/están cubiertas por una cubierta inflable 108 que está fijada al dispositivo a lo largo de una línea de fijación 109, por ejemplo, mediante soldadura.

En uso, se alimenta líquido a cada una de las entradas 103a, 103b y el líquido fluye hacia las respectivas secciones de canal de flujo de líquido 95a, 95b. El gas expulsado por el líquido debe fluir a través de las respectivas secciones de control de flujo 96a, 96b, fuera de una abertura de escape y hacia el interior del espacio proporcionado por la cubierta inflable 108. La velocidad del flujo es controlada por la resistencia de flujo al gas. en la respectiva sección de control de flujo 96a, 96b.

El experto entenderá que los diversos detalles descritos anteriormente y mostrados en las realizaciones de las figuras pueden modificarse y combinarse sin apartarse del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo microfluídico que comprende un canal de flujo con una entrada y una abertura de escape de gas hacia una unidad inflable del dispositivo o, para que el gas se escape fuera del dispositivo, el canal de flujo comprende una sección de canal de flujo de líquido y una sección de control de flujo aguas abajo de la sección de canal de flujo de líquido y aguas arriba de la abertura de escape de gas, dicha sección de control de flujo tiene la forma de una sección de canal de control de flujo, **caracterizado** por que la sección de canal de control de flujo tiene una longitud de al menos aproximadamente 10 cm y un perfil de sección transversal a lo largo de su longitud, el área de sección transversal media a lo largo de la longitud de la sección de canal de control de flujo es de aproximadamente $10.000 \mu\text{m}^2$ o menos para proporcionar una resistencia de flujo al gas, que es suficientemente alta para reducir la velocidad de un flujo capilar de un líquido en la sección de canal de flujo de líquido, y el área de sección transversal media a lo largo de la longitud de la sección de canal de control de flujo es al menos aproximadamente un 90%, tal como al menos aproximadamente un 95%, tal como al menos aproximadamente un 99%, tal como al menos aproximadamente un 99,9 más pequeña que el área de sección transversal media de la sección de canal de flujo de líquido.
- 10 2. Un dispositivo microfluídico según la reivindicación 1, en el que dicha área de sección transversal media a lo largo de la longitud de la sección de canal de control de flujo es aproximadamente de $1.000 \mu\text{m}^2$ o menos, tal como aproximadamente $100 \mu\text{m}^2$ o menos.
- 15 3. Un dispositivo microfluídico según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la sección transversal de la sección de canal de control de flujo a lo largo de su longitud es constante.
- 20 4. Un dispositivo microfluídico según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la sección de canal de control de flujo tiene una longitud de al menos aproximadamente 25 cm, la sección de canal de control de flujo tiene preferiblemente una longitud que es al menos 2 veces, tal como al menos 5 veces, tal como al menos 10 veces mayor que la de la sección de canal de flujo de líquido.
- 25 5. Un dispositivo microfluídico según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la sección de canal de control de flujo está curvada, preferiblemente el canal de control de flujo tiene forma de bobina o de meandros.
- 30 6. Un dispositivo microfluídico según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el canal de flujo comprende dos o más aberturas de escape de gas, preferiblemente al menos una de las aberturas de escape de gas está adaptada para ser bloqueada opcionalmente cubriendo el escape de gas con un elemento estanco al gas o por líquido en la sección de canal de flujo de líquido.
- 35 7. Un método para realizar un ensayo de una muestra líquida, en el que el método comprende
 - proporcionar un dispositivo microfluídico como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;
 - aplicar la muestra al canal de flujo a través de la entrada;
 - permitir que la muestra fluya en la sección de canal de flujo de líquido; y
 - determinar al menos un parámetro.
- 40 8. Un método para realizar un ensayo según la reivindicación 7, en el que el ensayo es un ensayo seleccionado de entre un ensayo de coagulación y un ensayo de aglutinación, comprendiendo preferiblemente la muestra líquida un fluido biológico tal como sangre, orina, saliva, espermatozoides y/o una o más fracciones de los mismos.
- 45 9. Un método para realizar un ensayo según la reivindicación 8, en el que el al menos un reactivo comprende un reactivo promotor de coagulación, tal como tromboplastina, agentes químicos de lisis y/o un reactivo de aglutinación, tal como anticitrato y un reactivo de aglutinación, tales como antisueros anti-A, antisueros anti-B y microesferas de látex con anticuerpos adheridos.
- 50 10. Un método para realizar un ensayo según una cualquiera de las reivindicaciones 8 y 9, en el que el al menos un parámetro se determina al menos parcialmente mediante inspección visual, inspección óptica y/o lectura eléctrica, el al menos un parámetro comprende preferiblemente al menos un cambio de caudal, un cambio de viscosidad, un cambio de tiempo de aglutinación y/o un cambio de grado de aglutinación.
11. Un método para realizar un ensayo según la reivindicación 10, en el que el ensayo es un ensayo de aglutinación, estando la velocidad del frente de flujo de la muestra en la sección de canal de flujo de líquido en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mm/s, tal como de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 mm/s, tal como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mm/s, hasta que se haya realizado la determinación del al menos un parámetro y/o hasta que la aglutinación haya terminado sustancialmente.
12. Un método para realizar un ensayo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 8-11, en el que el ensayo es un ensayo de aglutinación, la velocidad de la muestra en la sección de canal de flujo de líquido

proporciona un esfuerzo de cizalladura que está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 150 s⁻¹, tal como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 s⁻¹, tal como de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 s⁻¹, hasta que se haya realizado la determinación del al menos un parámetro y/o hasta que la aglutinación haya terminado sustancialmente.

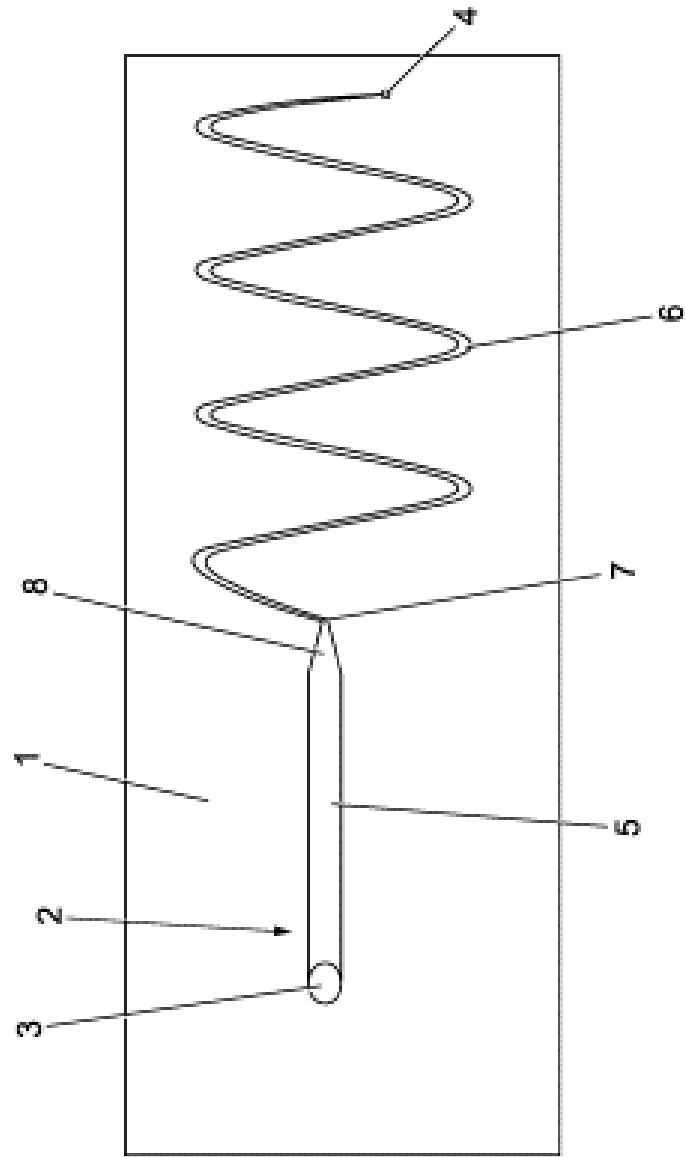


Fig. 1

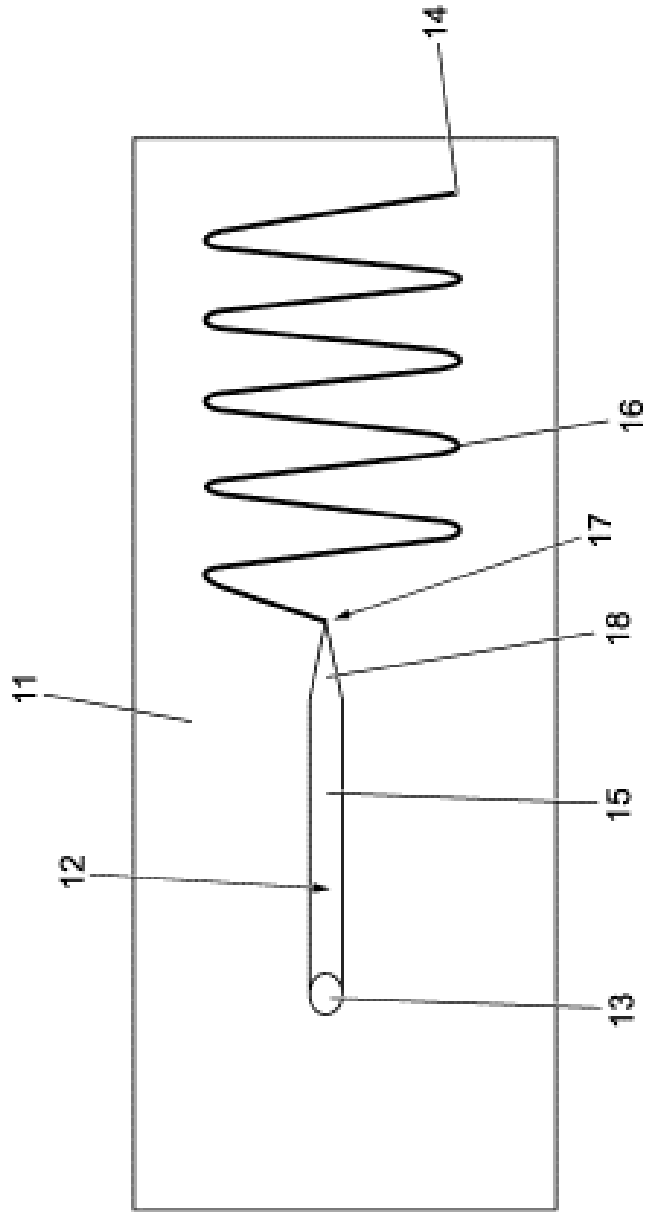


Fig. 2

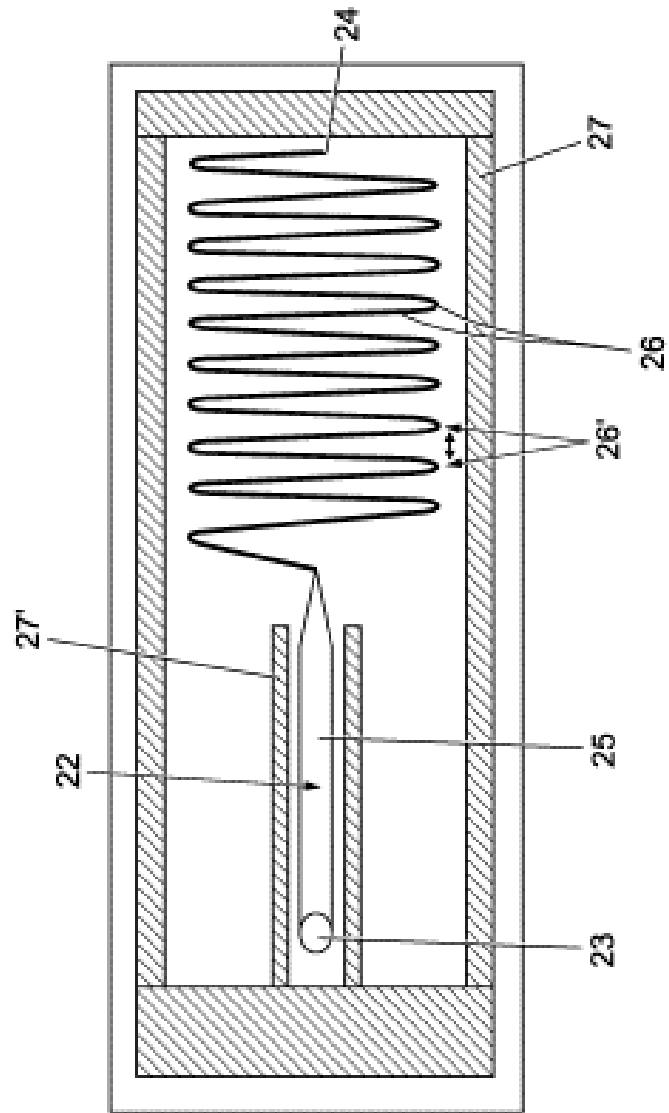


Fig. 3

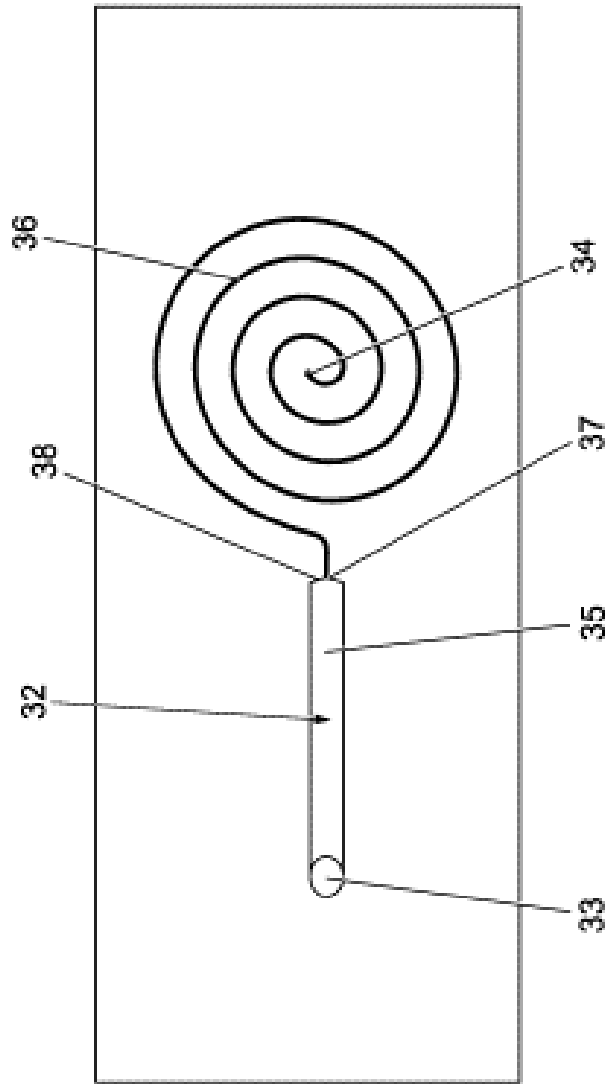


Fig. 4

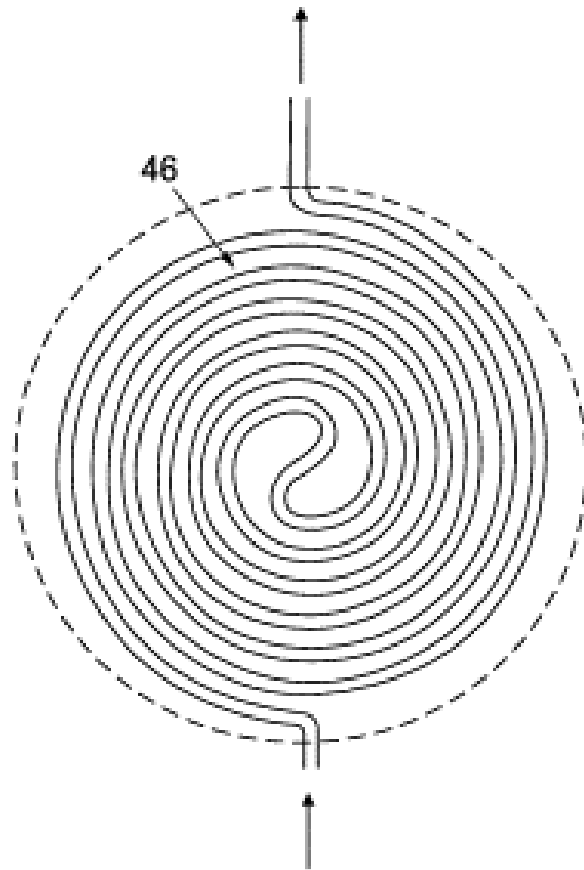


Fig. 5

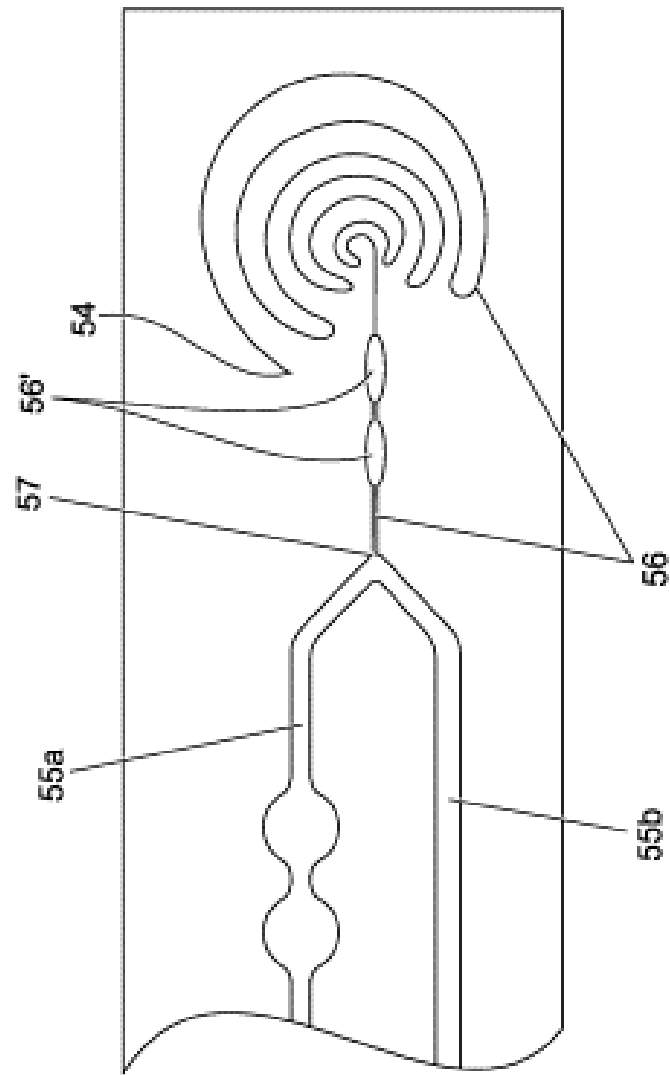


Fig. 6

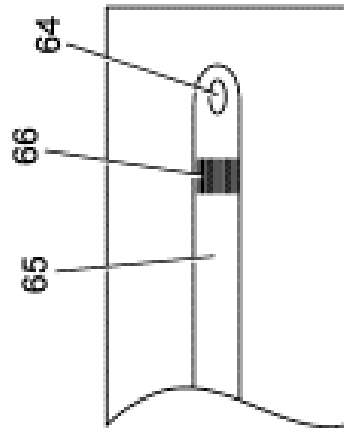


Fig. 7

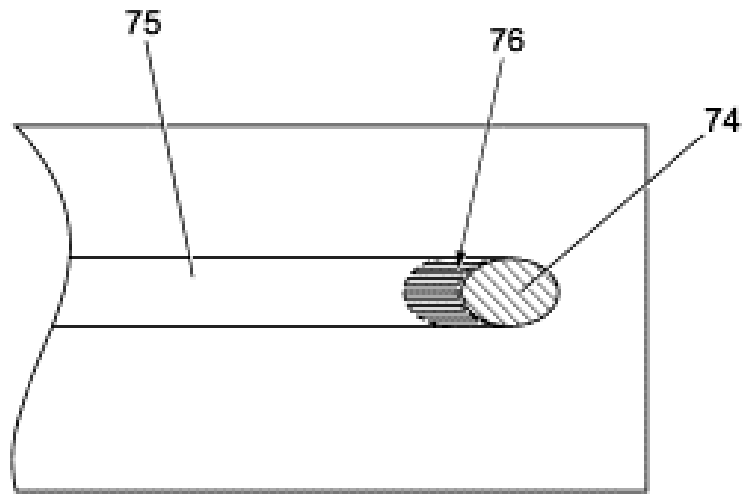


Fig. 8

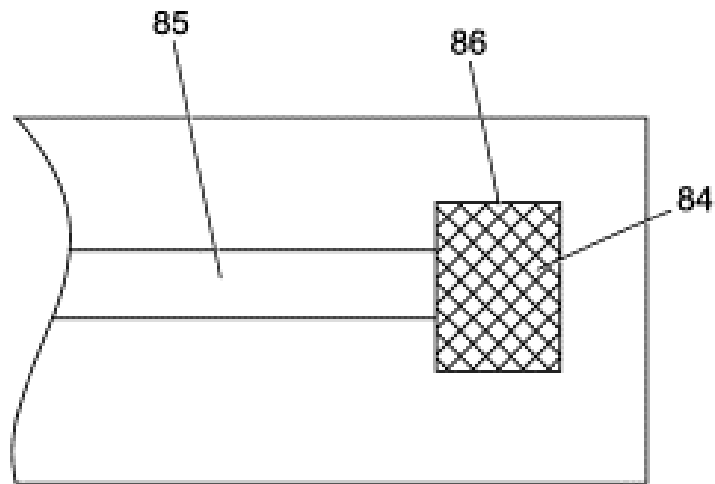


Fig. 9

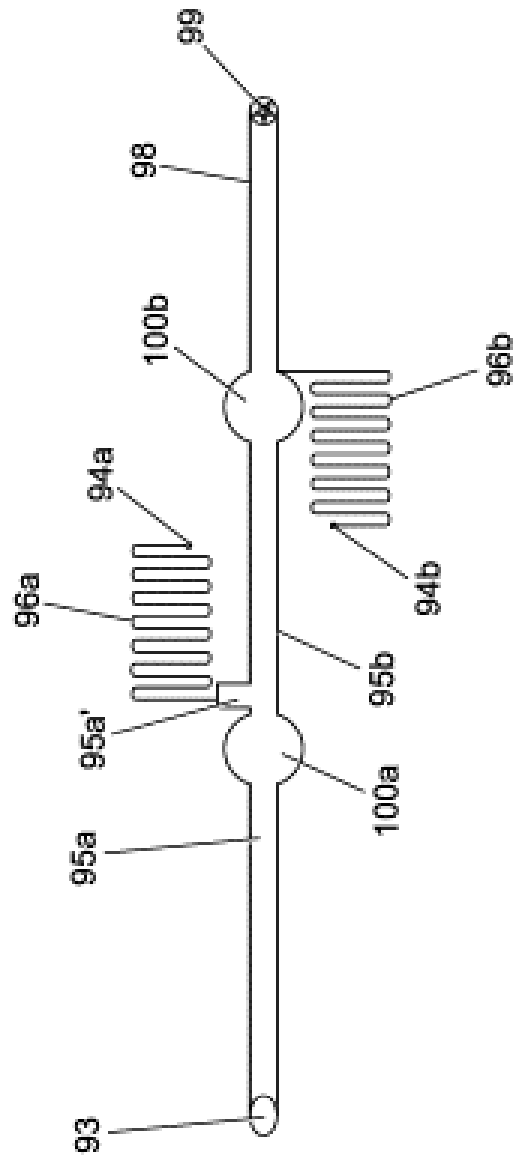


Fig. 10

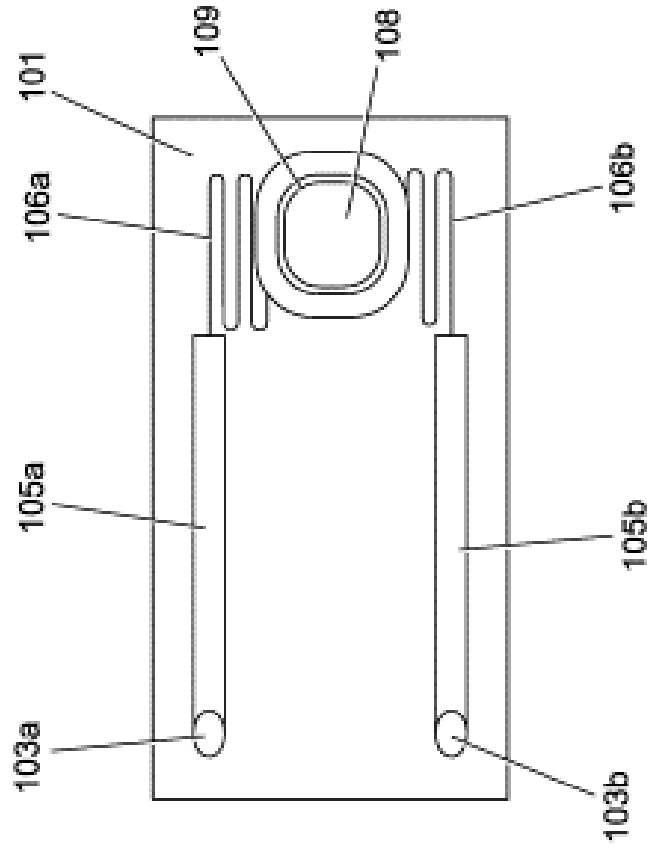


Fig. 11