

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 710**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

B29C 33/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2015 PCT/EP2015/056728**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2016 WO16155760**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2015 E 15713708 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019 EP 3274092**

54 Título: **Método de fabricación de un dispositivo microfluídico**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.06.2020

73 Titular/es:

**WAGENINGEN UNIVERSITEIT (100.0%)
Droevendaalsesteeg 4
6708 PB Wageningen, NL**

72 Inventor/es:

**SAGGIOMO, VITTORIO y
VELDERS, ALDO HENDRIKUS**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 768 710 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

Método de fabricación de un dispositivo microfluídico

- 5 Los dispositivos microfluídicos se usan actualmente en muchos campos diferentes, desde química y biología hasta física e ingeniería. Estos dispositivos incluyen canales microfluídicos para transportar fluidos de una parte del dispositivo a otra. Los fluidos pueden mezclarse y/o analizarse en el dispositivo. En consecuencia, los dispositivos microfluídicos tienen amplias aplicaciones como dispositivos de laboratorio en chip.
- 10 El polidimetilsiloxano (PDMS) se usa comúnmente para la fabricación de dispositivos microfluídicos. Es relativamente económico, permeable a los gases y tiene un índice de refracción de 1,4, cercano al del vidrio.
- 15 Se conocen diferentes métodos para fabricar dispositivos microfluídicos. En uno de estos métodos, se genera un maestro de silicio mediante fotolitografía. En este caso, la luz se usa para transferir un patrón geométrico de una fotomáscara a una capa fotosensible o fotorresistencia que se deposita sobre un sustrato de silicio. Luego se graba un patrón maestro de acuerdo con el patrón geométrico en la fotorresistencia. El patrón que se graba muestra los canales microfluídicos en relieve positivo. Luego se vierte un material, tal como el prepolímero PDMS líquido, sobre el maestro y se cura, para que los canales microfluídicos se moldeen en PDMS en relieve negativo. La réplica de PDMS se despegga del maestro y la réplica se sella a una superficie plana para encerrar los canales microfluídicos.
- 20 Aunque el proceso es efectivo, requiere mucho tiempo y un alto nivel de habilidad. Además, la fabricación de canales tridimensionales es difícil ya que se requieren múltiples capas de canales bidimensionales para apilarse juntas.
- 25 El documento EP 2 826 814 A1 describe un método para fabricar un componente polimérico poroso con poros y/o canales estructurados y/o aleatorios, el método comprende los pasos de: disponer un material sacrificable y soluble en una disposición geométrica correspondiente a una estructura interior que se obtendrá en el componente polimérico, disponer un material componente para que rodee al menos a la mayoría del material sacrificable, y disolver y remover el material sacrificable del material de componente, en donde el paso de disponer el material sacrificable y, por lo tanto, la estructura interior del componente resultante se realiza en de una forma controlada y reproducible.
- 30 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para fabricar un dispositivo microfluídico, comprendiendo dicho método
colocar un pedazo de material en un polímero líquido,
configurar el pedazo de material para definir la ruta de un canal microfluídico,
35 curar o endurecer el polímero líquido para formar un polímero sólido alrededor del pedazo de material que se configura, y
disolver el pedazo de material que se configura con un solvente para proporcionar un canal microfluídico en el polímero sólido, y
40 en donde al menos un componente mecánico o electrónico, o una combinación de los mismos, se suspende en el polímero líquido y se deposita en el polímero cuando se cura o endurece.
- 45 Para evitar dudas, el pedazo de material puede configurarse antes o después de colocar el pedazo de material en un polímero líquido. Sin embargo, el pedazo de material se configura preferiblemente antes de colocarse en el polímero líquido. El pedazo de material puede configurarse en la configuración deseada mediante cualquier método adecuado, que incluye el moldeado y la impresión en 3D. Alternativamente, el material puede doblarse para dar forma, por ejemplo, usando calor. El material puede ser relativamente inflexible a temperatura ambiente, pero puede volverse maleable a temperaturas más altas. Por ejemplo, el material puede conformarse en diferentes formas a temperaturas elevadas, por ejemplo, de 70 °C o más.
- 50 Los presentes inventores han descubierto que puede configurarse y depositarse un pedazo de material en el polímero como un soporte, que posteriormente se disuelve usando un solvente para dejar un canal microfluídico dentro del polímero. Esto permite que se produzca un canal microfluídico en dos o tres dimensiones de una forma conveniente y efectiva.
- 55 Preferiblemente, al menos una porción del pedazo de material que se configura sobresale del polímero sólido. Más preferiblemente, los extremos del pedazo de material que se configura sobresalen del polímero sólido. Las porciones de material que se exponen son más fácilmente accesibles por solvente, permitiendo que la disolución del material se inicie más fácilmente.
- 60 Puede usarse cualquier polímero adecuado como el polímero líquido que se deposita alrededor del pedazo de material que se configura. Preferiblemente, el polímero líquido es polidimetilsiloxano (PDMS). Otros ejemplos incluyen polímeros basados en epoxi (por ejemplo, SU-8); poliacrilamidas y gel de agarosa. Los polímeros pueden curarse usando un agente curante en exposición a, por ejemplo, calor o luz (por ejemplo, radiación UV). El pedazo de material es deseablemente insoluble en el polímero líquido. Además, si el polímero líquido se cura, por ejemplo, mediante exposición a temperaturas elevadas, las temperaturas requeridas para el curado son deseablemente lo suficientemente bajas como para evitar que el pedazo de material pierda la forma que se configura. Puede usarse cualquier material adecuado como el pedazo de
- 65

material. En una modalidad preferida, el pedazo de material es un pedazo de filamento de polímero. Los polímeros adecuados pueden seleccionarse de acrilonitrilo butadieno estireno, ácido poliláctico, poliestireno (preferiblemente poliestireno de alto impacto) y acetato de polivinilo. Preferiblemente, el pedazo de material es un pedazo de acrilonitrilo butadieno estireno.

5

Puede usarse cualquier solvente adecuado para disolver el pedazo de material que se configura. La naturaleza precisa del solvente dependerá de la naturaleza del material que se usa. Por ejemplo, cuando el pedazo de material es acrilonitrilo butadieno estireno, puede emplearse acetona como solvente. Cuando el pedazo de material se forma por ácido poliláctico o acetato de polivinilo, puede usarse una solución alcalina (por ejemplo, un hidróxido acuoso, tal como hidróxido de sodio acuoso) como solvente. Cuando se usa poliestireno de alto impacto como el pedazo de material, puede usarse D-limoneno como solvente. Cuando se usa acetona como solvente, puede agregarse diclorometano para ayudar a la remoción del pedazo de material.

10

15

De acuerdo con la presente invención, los componentes mecánicos y/o electrónicos se suspenden y se depositan en el polímero. Ejemplos de tales componentes incluyen válvulas, recipientes de mezcla, diodos LED, elementos de calefacción, cables conductores, imanes y sensores. Dichos componentes pueden integrarse en el polímero, por ejemplo, adyacentes o en comunicación con los canales microfluídicos. En una modalidad, puede incluirse un componente en un canal formando o moldeando primero el pedazo de material (por ejemplo, acrilonitrilo butadieno estireno) alrededor del componente. El pedazo de material que contiene el componente se suspende luego en el polímero líquido (por ejemplo, PDMS), que posteriormente se cura o endurece. Cuando el pedazo de material se disuelve usando un solvente, el componente se deja en la posición deseada dentro del canal microfluídico. El solvente (por ejemplo, acetona) que se usa para disolver el pedazo de material se selecciona ventajosamente para que no sea corrosivo para el componente.

20

25

En otra modalidad, puede colocarse un componente adyacente a un canal microfluídico. Por ejemplo, puede envolverse un pedazo de bobina metálica alrededor del pedazo de material (por ejemplo, acrilonitrilo butadieno estireno) que se configura para definir la ruta del canal microfluídico. El material que se envuelve puede suspenderse en el polímero líquido (por ejemplo, PDMS), que posteriormente se cura o endurece. Cuando el pedazo de material se disuelve usando un solvente, la bobina metálica se coloca alrededor del canal microfluídico. Al garantizar que los extremos del pedazo del metal sobresalgan del polímero que se endurece (por ejemplo, PDMS), es posible, por ejemplo, pasar una corriente a través del alambre de metal, por ejemplo, para calentar en esa región del dispositivo microfluídico.

30

Estos y otros aspectos de la presente invención se describirán ahora, a manera de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los cuales:

35

La Figura 1 es un diagrama esquemático que muestra los pasos necesarios para realizar un método de acuerdo con el Ejemplo 1 de la presente invención;

las Figuras desde 2a hasta 2d representan ejemplos de canales microfluídicos que se forman de acuerdo con el Ejemplo 2 de la presente invención; y

40

Las Figuras desde 3a hasta 3d representan ejemplos de componentes electrónicos que se incorporan en dispositivos que se forman de acuerdo con el Ejemplo 3 de la presente invención.

Ejemplo de referencia 1

45

El elastómero de silicona SYLGARD 184 y el agente curante de elastómero de silicona SYLGARD 184 se obtuvieron de Dow Corning Corporation. Se utilizó una pluma 3D SIMO para extrudir 1,7 mm de acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), filamento de plástico que se obtuvo del mismo proveedor. La impresión 3D del cubo de Hilbert se ordenó en línea e imprimió en 3D por ridix.nl (Rotterdam, Países Bajos) usando una impresora Dimension SST 1200es y por 3dhubs.com usando una impresora Duplicator 4. La acetona se obtuvo de Sigma Aldrich.

50

El filamento de plástico de ABS se extrudió a través de una boquilla de 500 μm (pluma 3D SIMO) y luego se modeló en la forma 3D deseada con la ayuda de un juego de soldador (100 $^{\circ}\text{C}$) o se imprimió con una impresora 3D de modelado por deposición fundida (ver Figura 1). El soporte plástico de ABS que se modela se sumergió luego en una solución bien mezclada 10:1 de sylgard 184/agente curante de sylgard 184. Luego se colocó el PDMS al vacío para remover las burbujas de aire y se curó durante 2 horas a 75 $^{\circ}\text{C}$, o durante la noche a temperatura ambiente. El PDMS se dejó consecutivamente durante 12 horas en acetona, después de las cuales los microcanales se limpiaron con acetona y se secaron con un flujo de aire comprimido.

55

60

Ejemplo de referencia 2

Usando un procedimiento similar al que se describe con referencia al Ejemplo 1, se crearon fácilmente muchos canales 3D diferentes. Estos se representan en las Figuras desde 2a hasta 2d. La Figura 2a muestra canales en espiral. La Figura 2b muestra múltiples canales microfluídicos con diferentes geometrías. La Figura 2c muestra canales microfluídicos con compartimentos de diferente tamaño. La Figura 2d muestra un complejo soporte multinivel 3D según la curva de Hilbert. El soporte de polímero de ABS se imprimió en 3D utilizando modelado por deposición fundida de ABS. El canal

65

microfluídico que se representa en la Figura 2d se formó a partir de un soporte de 35 cm de largo y usando 1,4 ml de ABS. No obstante, todavía puede eliminarse el plástico con baños posteriores en diclorometano y acetona.

Ejemplo 3

5

En este ejemplo, perteneciente a la presente invención, se incorporaron circuitos electrónicos, elementos de calefacción y componentes de RF en el dispositivo microfluídico.

10

La Figura 3a representa un dispositivo microfluídico que contiene un LED integrado de 390 nm, por ejemplo, para detección óptica o excitación electrónica de productos químicos en el canal microfluídico. El LED se insertó en el PDMS junto con el soporte antes del curado. Luego, se usó tratamiento con acetona para remover solo el soporte, dejando intactos los componentes electrónicos.

15

La Figura 3b representa un dispositivo microfluídico que contiene una unidad de calefacción selectiva. Un alambre de resistencia de nicromo de 200 μm se envolvió sin apretar alrededor del soporte de polímero ABS y se insertó en PDMS. Después de curar y disolver el soporte de ABS, se aplicó una tensión de 1,2 V y una corriente de 0,35 A al alambre. Esto fue suficiente para calentar selectivamente un colorante termocrómico por encima de 27 °C solo en la parte del canal que rodea el alambre de resistencia. Las temperaturas pueden variarse y el alambre de 200 μm puede usarse, por ejemplo, para hervir agua dentro del canal. Este elemento de calefacción simple y selectivo que se integra en el chip microfluídico puede tener gran valor para diseñar chips para realizar, por ejemplo, experimentos biológicos como PCR, esterilización dentro de los microcanales o para configurar diferentes temperaturas para los cultivos de células u órganos en chips.

20

La Figura 3c representa un dispositivo microfluídico que contiene una microbobina de NMR solenoidal. Se envolvió un alambre de cobre de 32 μm alrededor de un filamento de ABS de 500 μm , lo que resultó en un canal final que se rodea por una microbobina de NMR solenoidal (Figura 3c), con un volumen de detección de solo 2 μl (los tubos de NMR normales contienen aproximadamente 500 μL de volumen de muestra). Debido a que la bobina del transceptor coincidía con el tamaño de la muestra, la sensibilidad del sistema era buena. Este dispositivo microfluídico se integró en un inserto de sonda cilíndrico de aluminio y se colocó dentro de un imán superconductor de NMR de diámetro estrecho de 9,4 Tesla. La sintonización del circuito de resonancia a 376 MHz permitió obtener espectros de NMR de alta resolución (ver el inserto de la Figura 3c para espectro). Se obtuvieron anchos de línea a la mitad de la altura del pico de aproximadamente 3 Hz y se resolvieron los acoplamientos de spin-spin heteronucleares, abriendo el camino para optimización y aplicaciones adicionales. Además, se calculó que los costos materiales para la fabricación de este dispositivo son inferiores a 2 euros.

25

30

La Figura 3d representa un dispositivo microfluídico que comprende un sensor de color integrado y un microcontrolador. Un micro Arduino y un sensor de color se conectaron entre sí y se sumergieron en PDMS con un soporte de ABS. Después de curar el PDMS y remover el polímero de ABS con acetona, el canal microfluídico resultante estaba justo encima del sensor de color. La conexión del Arduino a una computadora reveló que todos los componentes del microcontrolador y el sensor funcionaban correctamente.

35

40

REIVINDICACIONES

1. Un método para fabricar un dispositivo microfluídico, dicho método comprende
5 colocar un pedazo de material en un polímero líquido,
configurar el pedazo de material para definir la ruta de un canal microfluídico,
curar o endurecer el polímero líquido para formar un polímero sólido alrededor del pedazo de material que se
configura, y
10 disolver el pedazo de material que se configura con un solvente para proporcionar un canal microfluídico en el
polímero sólido, y
en donde al menos un componente mecánico o electrónico, o una combinación de los mismos, se suspende en el
polímero líquido y se deposita en el polímero cuando se cura o endurece.
2. Un método como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el pedazo de material se configura antes de colocar
15 el pedazo de material en un polímero líquido.
3. Un método como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en donde al menos una porción de el pedazo de material
que se configura sobresale del polímero sólido.
4. Un método como se reivindica en la reivindicación 3, en donde los extremos del pedazo de material que se
20 configura sobresalen del polímero sólido.
5. Un método como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el pedazo de material es
un pedazo de filamento polimérico que se forma a partir de un polímero que se selecciona de acrilonitrilo butadieno
25 estireno, ácido poliláctico, poliestireno y acetato de polivinilo.
6. Un método como se reivindica en la reivindicación 5, en donde el pedazo de material es un pedazo de acrilonitrilo
butadieno estireno.
7. Un método como se reivindica en la reivindicación 6, en donde el solvente es acetona.
8. Un método como se reivindica en la reivindicación 7, en donde el diclorometano se emplea como cosolvente.
9. Un método como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos un componente
35 mecánico y/o electrónico es un componente de radiofrecuencia (RF).
10. Un método como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el pedazo de material se
configura para definir la configuración del canal microfluídico mediante impresión 3D o modelado del pedazo de
material.
- 40 11. Un método como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el canal microfluídico se
configura en tres dimensiones.
12. Un método como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polímero líquido es
45 polidimetilsiloxano.
13. El método de cualquier reivindicación anterior, en donde el pedazo de material se moldea o forma alrededor de
dicho componente mecánico o electrónico.

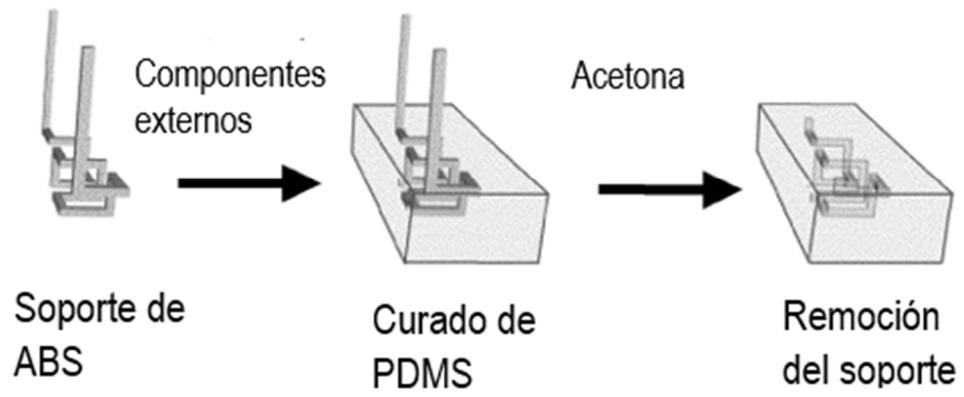


Figura 1

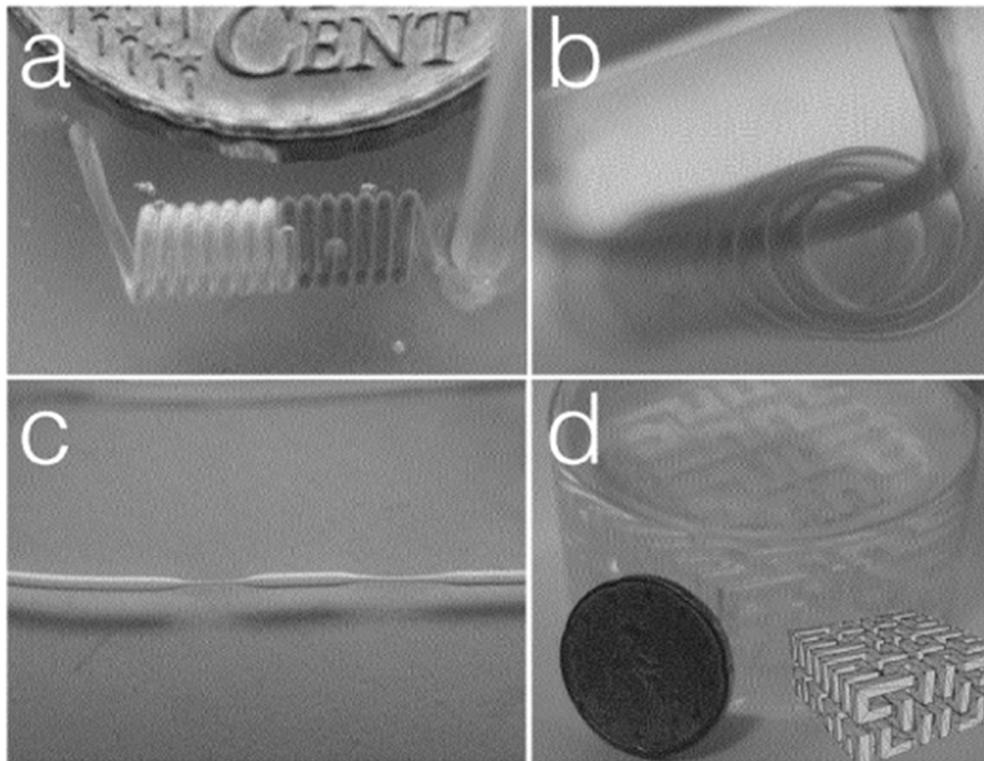


Figura 2

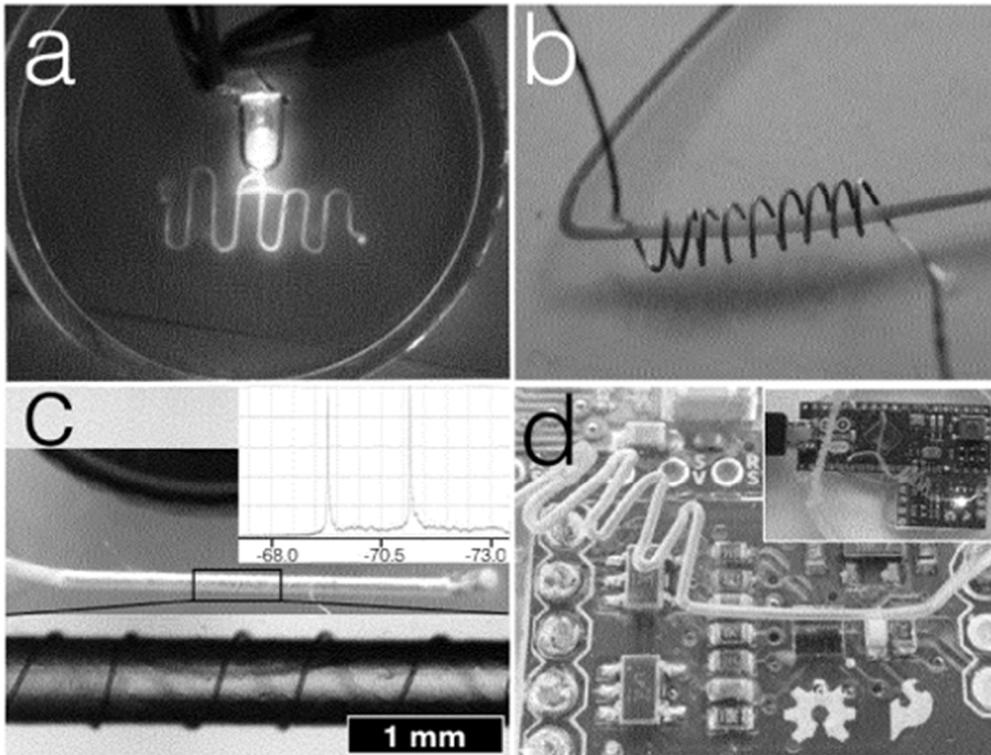


Figura 3