

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 775 876**

(51) Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)
B65D 75/32 (2006.01)
B81C 1/00 (2006.01)
B29C 65/00 (2006.01)
B29C 65/76 (2006.01)
B29L 31/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2017 E 17165971 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 3269451**

(54) Título: **Película estampada para formar blíster lleno de fluido, blíster microfluídico, y kit y método para formarla**

(30) Prioridad:

11.04.2016 US 201662320677 P

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

28.07.2020

(73) Titular/es:

**NATIONAL RESEARCH COUNCIL OF CANADA (100.0%)
1200 Montreal Road
Ottawa, Ontario K1A 0R6, CA**

(72) Inventor/es:

**JANTA, MOJRA;
HOA, XUYEN DAI;
GEISSLER, MATTHIAS y
VERES, TEODOR**

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 775 876 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

Película estampada para formar blíster lleno de fluido, blíster microfluídico, y kit y método para formarla

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a una técnica para fabricar un blíster que contiene un fluido, y sellos para blísteres llenos de fluido, y en particular logra un blíster de fácil formación con un apantallamiento mejorado para aplicaciones microfluídicas.

10 Antecedentes de la invención

El término "blíster", en el presente documento, significa un bolsillo o cavidad cerrada hecha de capas delgadas deformables opuestas que sellan el bolsillo o cavidad. Los blísteres se usan comúnmente para el envasado de bienes de consumo, alimentos o productos farmacéuticos donde brindan protección contra factores externos como la humedad, la radiación UV y la contaminación. La mayoría de los blísteres están diseñados para objetos sólidos y estallan en una de las dos grandes superficies definidas por una capa delgada, pero se desea una clase especial de blíster para retener y expresar fluidos. El fluido es típicamente un líquido, una solución, una suspensión, un gel acuoso o un conjunto de partículas fluidizadas, y típicamente incluye al menos una fracción líquida. Los fluidos requieren más control de la liberación durante el estallido del sello del blíster que los sólidos, y pueden requerir sellos más herméticos. Específicamente, es deseable hacer estallar fluidos a lo largo de una interfaz con un circuito microfluídico que guía el fluido en una dirección útil.

25 Los blísteres han atraído el interés como un medio para almacenar fluidos (por ejemplo, solución de muestra, tampón o reactivos) en chips microfluídicos, ofreciendo la posibilidad de realizar análisis de muestras en un formato compacto y económico para diagnósticos de punto de atención (POC). Se anticipa que la expulsión de pequeños volúmenes de líquido del blíster y su desplazamiento dentro del sistema fluídico se produce a través del estallido del blíster (por ejemplo, como resultado de aplicar presión con la punta de los dedos). Por ejemplo, la patente de EE.UU. No. 9,207,239 enseña un cartucho de prueba para analizar infecciones, el cartucho tiene 3 blísteres microfluídicos que

30 están diseñados para, cuando estallan, expresar fluido en una cámara a través de un canal microfluídico.

35 El documento US 2011/143,339 de Wisniewski describe un problema particular con los blísteres microfluídicos: los dispositivos de la técnica anterior que usan sellos temporales o frágiles para aislar diferentes cámaras selladas pueden no ser confiables, particularmente cuando las regiones que separan solo contienen volúmenes bajos (por ejemplo, 50 microlitros o menos). Al colocar un sello de presión sobre un blíster o canal, puede permanecer una ruta de fluido capilar en la interfaz entre el sello de presión y el sello de calor. Incluso cuando esta ruta de flujo capilar solo permite que pase un pequeño volumen de líquido, el sello se ve comprometido. Una pequeña cantidad de líquido filtrado puede conducir a la rehidratación no deseada de los reactivos retenidos en regiones selladas adyacentes. La solución de Wisniewski es utilizar presión externa aplicada continuamente para formar el sello. Sin embargo, esta solución complica el diseño de microfluídica, requiere chips de mayor recuento de piezas y el registro de múltiples componentes.

40 Está claro que el funcionamiento de un blíster requiere la presencia de un sello rompible que apantalla el blíster. En este caso, el apantallamiento es la función que permite la retención del fluido en el blíster y libera el fluido cuando estalla. El blíster también debe proporcionar una barrera eficaz contra la evaporación, la contaminación y la reacción del fluido durante el almacenamiento, mientras permanece lo suficientemente sensible como para descargar el fluido cuando y solo cuando se aplica un cierto impulso de presión umbral al blíster. Aunque es altamente deseable, especialmente para la dispensación de pequeños volúmenes para la tecnología de diagnóstico de laboratorio en un chip (Hitzbleck y Delamarche, 2013), aún no se ha logrado una válvula funcional satisfactoria. La capacidad de almacenar pequeñas cantidades de reactivos en sistemas de análisis micro total (μ TAS) es un paso importante para hacer "laboratorios en chips", en lugar de "chips en laboratorios".

45 Hitzbleck y Delamarche analizaron las técnicas disponibles y concluyeron: actualmente se utilizan dos estrategias principales para abordar el desafío de integrar reactivos en dispositivos microfluídicos: es decir, utilizar un enfoque más orientado a la tecnología; o un enfoque fisicoquímico. Ellos observan que los enfoques tecnológicos favorecen las herramientas que depositan reactivos durante la fabricación del dispositivo microfluídico o construyen una parte del dispositivo mismo y dosifican activamente los reactivos durante el uso del chip, y que estas soluciones presentan una alta precisión (cantidad, tiempo y espacio de reactivos liberados), pero los dispositivos son complejos de fabricar y a menudo involucran equipos periféricos voluminosos. Se dice que el enfoque fisicoquímico está dominado por perlas como portadores de reactivos inmovilizados e hidrogeles como andamios para la liberación sostenida. Las soluciones fisicoquímicas permiten la preparación y la optimización de reactivos fuera del chip y en grandes cantidades, pero las soluciones a menudo son específicas de un reactivo y su perfil de liberación deseado, y deben adaptarse caso por caso. Ellos concluyen que una combinación de enfoques fisicoquímicos y tecnológicos tiene el potencial de superar a los enfoques actuales tanto en términos de precisión como de practicidad.

El material utilizado más frecuentemente para producir blísteres es el cloruro de polivinilo (PVC). Otros polímeros incluyen policlorotrifluoroetileno (PCTFE) y copolímeros de olefina cíclica (COC). Existen dos métodos principales para producir envases de blíster: termoformado y conformado en frío, seguido de un proceso de laminación (a menudo con papel de aluminio adhesivo). Cuando se usa en sistemas microfluídicos, el fluido puede incorporarse previamente en un compartimento de almacenamiento designado antes del sellado, o el fluido puede insertarse en el sistema a través de puertos de carga después del proceso de laminación.

Disch, Mueller y Reinecke, 2007 y Focke et al., 2010 han utilizado el termoformado para fabricar blísteres con componentes microfluídicos simultáneamente en los mismos sustratos. Disch, Mueller & Rienecke enseñan un blíster de varios pasos hecho: formando una película laminada de polipropileno (PP)-COC-PP usando termoformado al vacío de lámina atrapada; aplicar un líquido en las cavidades de la película PP-COC-PP formada; y laminar la parte posterior de las cavidades con la lámina (aunque se sugiere que otros plásticos sean opciones), utilizando un proceso de laminación no divulgado. Se espera que la laminación de la lámina a la película PP-COC-PP formada se base en la deformación de la lámina de Al en oposición a la película PP-COC-PP. A medida que los paquetes de blíster para sellar las cápsulas se rompen al rasgar la lámina, esto deja algunas dificultades para liberar el líquido de manera contenida. Mientras que la figura 7 de esta referencia muestra claramente un paquete de blíster con microfluídica integrada, está lejos de ser claro cómo se pueden lograr las válvulas controladas del líquido de las dos cámaras de blíster. No se explica ninguna técnica en el documento para dispensar el líquido en una o ambas cámaras, y de hecho esto requeriría algún tipo de válvula, lo cual es un desafío cuando se utilizan procesos de laminación conocidos. Para propagar el líquido desde una cavidad del blíster, las capas de unión deben deslaminarse a lo largo de la vía, y no se da acceso a esta interfaz, excepto a través de la película de PP-COC-PP o la lámina. Si, a diferencia del embalaje de blíster convencional, la lámina o el material de respaldo es lo suficientemente resistente como para evitar la rotura cuando se abre el blíster, la laminación convencional no permitirá la deslaminación controlada de solo las partes deseadas de la lámina. En consecuencia, se esperaría que el líquido salga de la cavidad en ubicaciones aleatorias, por lo que no estará disponible para un ensayo. Por lo tanto, se requiere equipo adicional no enseñado o mostrado para proporcionar la liberación controlada de un blíster en un canal microfluídico.

Se conocen algunos sistemas cerrados. Por ejemplo, la patente de EE.UU. 5,290,518 de Johnson propone cavidades líquidas con paredes laterales delgadas que forman barreras rompibles. La disposición incluye dos láminas conformadas más gruesas que intercalan una lámina delgada que puede romperse o estallar en respuesta a la presión aplicada a las láminas más gruesas. La contención del líquido en una cámara opuesta es automática, pero algunos fragmentos o restos de la lámina delgada pueden necesitar ser eliminados del flujo resultante, y el control sobre la presión de estallido puede deteriorarse con el tiempo, lo que requiere filtros y otras estructuras/componentes adicionales. Además, la liberación del líquido no tiene restricciones en 3 dimensiones de acuerdo con Johnson, y el mecanismo de ruptura es generalmente impredecible.

Se conocen disposiciones alternativas que integran un elemento de perforación (alfiler o aguja) para romper el sello a medida que se aplica presión (Choikhet, 2007; Handique y Kehrer, 2006). Otras variantes incluyen el uso de un paquete o bolsa con forma tubular prellenada hecha de papel de aluminio compuesto laminado (van Oordt, Barb, Smetana, Zengerle y von Stetten, 2013) o blísteres de vidrio precargados delgados (Hoffmann, Mark, Lutz, Zengerle & von Stetten, 2010) insertado en una cavidad o canal del circuito microfluídico. Una vez que se aplica la fuerza (por ejemplo, presión, fuerza centrífuga), la lámina respectiva o la cavidad de vidrio se rompe, liberando así el fluido. Estas variantes aumentan la complejidad en el diseño y aumentan el costo del dispositivo y la complejidad de la fabricación.

También se ha informado sobre el uso de membranas móviles (o tapones) para proporcionar una abertura en una cámara que contiene fluido. Bajo presión, la membrana (o tapón) se eleva dejando una abertura (Boden, Lehto, Margell, Hjort y Schweitz, 2008). Aquí, la membrana debe instalarse o insertarse por separado en el dispositivo microfluídico fabricado, lo que hace que sea poco práctico para dispositivos de bajo costo y de un solo uso.

El documento de A. Wasay et al “Gecko gaskets for self-sealing and high-strength reversible bonding of microfluidics”, LAB ON A CHIP, (20150513), vol. 15, no. 13, páginas 2749 - 2753 describe un dispositivo microfluídico que comprende una junta para contener un fluido, que está rodeado por fibras adhesivas secas que tienen tapas agrandadas. Las fibras cooperan con la junta para mejorar el rendimiento de sellado del chip a una cubierta. El dispositivo puede fabricarse con elastómeros termoplásticos SEBS.

El documento GB 2530596 A divulga un conjunto de blíster que comprende al menos un blíster plegable adaptado, cuando está plegado, para expulsar un líquido contenido en el mismo. El conjunto de blíster comprende una primera capa que tiene al menos una cámara de blíster y una segunda capa sellada a la primera capa al menos alrededor de una periferia de la al menos una cámara de blíster de modo que un líquido está contenido entre la primera capa y la segunda capa. El sello entre la primera y segunda capas comprende una primera porción plana que tiene una primera resistencia al despegue y una segunda porción plana que tiene una segunda resistencia al despegue, en la que la primera resistencia al despegue es mayor que la segunda resistencia al despegue, de modo que cuando se aplica presión al blíster, la segunda porción del sello se rompe para liberar el líquido contenido dentro de la cámara en la entrada de líquido. El conjunto de blíster comprende además al menos una discontinuidad formada en las capas primera y segunda en la región de la primera porción del sello, de modo que se requiere una fuerza de corte para deslaminar las capas primera y segunda en esa región.

El documento de TS Inamdar " Manufacturing of Lab-on-a-Chip Devices: Characterizing seals for on-board reagent delivery", URL: <https://dspace.mit.edu/bitstream/handle/1721.1/79316/847845731-MIT.pdf>, XP055432091 se ocupa del diseño y caracterización de la función de sellado de elementos similares a blísteres en el contexto de dispositivos con chip de laboratorio.

La solicitud de patente en trámite del solicitante Pub. Núm.: US 2013/0139899 titulado SEMIPERMANENTLY CLOSED MICROFLUIDIC VALVE enseña la formación de una válvula cerrada semipermanentemente en un dispositivo microfluídico al proporcionar un elastómero termoplástico estampado (TPE) que establece un contacto íntimo y conformado con una superficie dura y lisa, y canales de presión cerrado con presión nominal y calor, para dar como resultado un sello que no requiere presión continua para retener. En el párr. [061], esta solicitud de patente en trámite aborda el problema del apantallamiento de la siguiente manera: "Existen requisitos competitivos para la deformación del material y las propiedades de unión que deben estar en equilibrio para permitir que la válvula se vuelva a abrir de manera confiable y fácil, mientras se garantiza que la unión es estable hasta que se encuentre un estímulo termomecánico".

Es deseable mantener un mejor control del flujo durante la liberación de un fluido sin complicar la fabricación de un blíster. La presente invención proporciona una técnica para mejorar la fiabilidad de la operación de apantallamiento, evitando capas de material y componentes adicionales del chip microfluídico.

Resumen de la invención

El solicitante ha descubierto una técnica sorprendentemente baja en costo y eficiente para proporcionar sellos de blíster: una técnica que permite un mayor control sobre el estallido del blíster y un mejor sellado. Si bien, en general, existe una compensación entre la facilidad del estallido y la calidad del sello, el solicitante rompe este estancamiento con la observación de que incluso si la resistencia de la unión es generalmente proporcional al área de superficie de contacto, un mayor número de paredes de área de superficie más pequeñas forman mejores sellos que un área de superficie igual con menos paredes. Un menor riesgo de falla accidental se asocia con la duración de la presión requerida para estallar efectivamente un gran número de sellos de baja presión, que un sello de presión más alta explota en una corta duración. Tener una gran cantidad de sellos con muchas paredes también hace que cualquier pared simple sea una característica menos crítica del sistema, y permite tolerancias de fabricación más bajas para garantizar la funcionalidad completa. Si las paredes tienen un espesor medio menor que una altura media, y cada par de paredes tiene una separación media mayor que el espesor medio, hay espacio disponible para la deformación de la pared bajo presión para facilitar la liberación controlada del blíster con un mínimo de Interacción pared a pared. Está bien dentro de la habilidad ordinaria en esta técnica producir moldes de alta calidad a un costo razonable (por ejemplo, hechos de SU-8 resistente en una oblea de silicio) que tienen una variedad de paredes (y, dualmente, compartimentos encerrados por las paredes). Típicamente, esto puede ser producido por un embaldosado plano regular poligonal, como un embaldosado triangular, cuadrado, rectangular, hexagonal u octagonal regular. Mediante un embaldosado plano regular, el solicitante en este documento pretende un embaldosado donde cada baldosa tiene la misma forma bajo transformación sólida. Además, el embaldosado puede ser regular ya que cada borde de una baldosa poligonal tiene la misma longitud, ya que esto garantiza la misma probabilidad de ruptura a lo largo de cada borde. Los embaldosados regulares pueden tener propiedades muy repetibles y una buena compensación entre un área de superficie de contacto lo suficientemente baja con el sustrato, con una baja probabilidad de que el compartimento sea aplastado (un alto nivel de soporte para los compartimentos) y, por lo tanto, una capacidad predecible para despegarse. Se apreciará que la "regularidad", como se usa aquí, como todos los demás términos que representan idealizaciones geométricas, se presentan para representar una idea y que se pretende cualquier aproximación razonable a la idealización. Finalmente, el solicitante ha descubierto que, al proporcionar una región de enfoque y una región de sellado en una región de apantallamiento del blíster, las regiones de enfoque y sellado se dividen por al menos una pared, en la que la al menos una pared está conformada para estrechar la región de enfoque hacia la región de sello, la presión en el blíster se puede enfocar en un pequeño subconjunto de los compartimentos y mejorar aún más el control de la liberación durante el estallido.

En consecuencia, se proporciona una película estampada para fabricar un blíster lleno de líquido, la película compuesta de TPE. La película tiene lados opuestos primero y segundo, el primer lado define una cavidad del tamaño de un blíster con un área de 0.1 a 20 cm² en comunicación fluida con un canal microfluídico a través de una región de apantallamiento, la región de apantallamiento está destinada para sellar entre la cavidad y el canal microfluídico. Al menos el canal y la región de apantallamiento están definidos por un patrón de relieve. La cavidad y el canal microfluídico están rodeados por un único borde continuo para unirse a un sustrato de respaldo para sellar alrededor de la cavidad. La región de apantallamiento tiene al menos uno de los siguientes: al menos 5 compartimentos separados definidos por nichos respectivos en el primer lado, cada uno de los nichos delimitados por paredes de un conjunto de paredes que separan los compartimentos entre sí, la cavidad, y el canal; al menos 5 paredes del conjunto de paredes definidas por el estampado del primer lado, las paredes que separan una pluralidad de compartimentos entre sí, la cavidad, y el canal, en el que las paredes tienen un espesor medio que es menor que una altura media, y cada par de al menos 5 paredes tienen una separación media mayor que el doble del espesor promedio; una serie de compartimentos separados delimitados por paredes definidas por el estampado del primer lado que definen colectivamente un embaldosado plano regular poligonal con al menos el 50% del área de la superficie de la región de

apantallamiento que son espacios abiertos; y una región de enfoque en comunicación fluida con la cavidad, y una región de sellado que tiene al menos una pared definida por el estampado de la película, en el que al menos una pared separa la región de enfoque de la región de sello, y una forma de la al menos una pared que estrecha la región de enfoque hacia la región de sello.

- 5 El TPE puede estar compuesto de un polímero de estireno-etileno/butileno-estireno (SEBS) con menos de 10% en peso de aceite.
- 10 La película puede comprender además una capa unida al segundo lado de la película para cubrir al menos la cavidad y formar una membrana que comunica presión a la cavidad. La capa puede completar un recinto de la cavidad. La capa puede cubrir la película. La capa puede estar conformada de tal manera que la capa se arquea alejándose de la cavidad, incrementando un volumen del blíster. El estampado de relieve que define la región de apantallamiento puede ser indistinguible de un estampado en una porción de la película adherida a la capa contorneada que está dentro de la cavidad.
- 15 La película se puede proporcionar en un kit. El kit puede incluir además el sustrato de respaldo. El sustrato de respaldo puede tener una superficie de encuentro para unirse con al menos el borde para definir un blíster, y para sellar el blíster del canal uniendo las paredes o al menos una pared al sustrato. El sustrato de respaldo puede ser liso y flexible. El sustrato de respaldo puede estar compuesto de un material suficientemente compatible con el TPE de la película para proporcionar una unión que sobreviva a la flexión de la estructura unida a cualquier radio mayor de 10 cm. El sustrato de respaldo puede ser plano y tener un patrón microfluídico y una marca de alineación para alinear el patrón microfluídico del sustrato de respaldo con uno de: el canal microfluídico y un circuito microfluídico en comunicación fluida con el canal microfluídico. El sustrato de respaldo puede estar compuesto de un polímero termoestable duro o termoplástico que tiene propiedades superficiales para unirse reversiblemente con la película para formar un sello hermético al agua con una presión inferior a 120 kPa, una temperatura inferior a 100°C y un tiempo inferior a 1 minuto.
- 20 El sustrato de respaldo puede ser más duro y rígido que la película. El sustrato de respaldo puede tener una superficie que cubra 80-120% del primer lado. El kit puede incluir además instrucciones para: poner una muestra líquida en la cavidad; unir la película al sustrato para sellar el borde y el sustrato; sellar el blíster del canal uniendo las paredes, o al menos una pared, al sustrato, en el que al menos una de la lámina y el sustrato son lo suficientemente suaves como para facilitar el estallido manual del blíster. El kit puede incluir además una hoja, y las instrucciones pueden incluir además pasos para cubrir el segundo lado de la película con la hoja.
- 25 También se proporciona un método para fabricar un blíster. El método comprende: proporcionar la película de acuerdo con la reivindicación 1; y dispensar un fluido en la cavidad y unir la película a un sustrato para sellar el nicho entre el borde y el sustrato para sellar el blíster uniendo una capa a la película. El fluido se puede dispensar antes de unir la película al sustrato. El método puede comprender además agregar una capa para cubrir la película en un lado opuesto al sustrato.
- 30 Un blíster lleno de fluido comprende: una película de TPE estampada con superficie estampada, cuyo patrón define una cavidad del tamaño de un blíster en comunicación fluida con un canal microfluídico a través de una región de apantallamiento; una superficie de respaldo unida reversiblemente a la película sobre la superficie estampada en la que la cavidad y el canal microfluídico están rodeados por un único borde unido continuo para sellar alrededor de la cavidad, la región de apantallamiento y el canal; y un fluido retenido dentro de la cavidad; en donde la región de apantallamiento incluye 5 compartimentos separados definidos por los respectivos nichos en el primer lado, cada uno de los nichos delimitados por paredes que separan los compartimentos entre sí, el nicho o el canal, y cada pared tiene un grosor medio inferior a una altura media, y cada par de paredes tiene una separación media mayor que el doble del grosor medio.
- 35 40 La región de apantallamiento puede comprender una serie de compartimentos separados que definen un embaldosado plano regular poligonal. Al menos el 50% de la superficie de la región de apantallamiento puede ser espacio abierto. La región de apantallamiento puede ser cónica para estrecharse hacia el canal. El blíster puede comprender además una capa que se superpone al menos a la cavidad.
- 45 50 55 55 Se describirán características adicionales de la invención o se harán evidentes en el curso de la siguiente descripción detallada.
- Breve descripción de los dibujos
- 60 Para que la invención se entienda más claramente, las realizaciones de la misma se describirán ahora en detalle a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:
- 65 Las figuras 1a, b son vistas esquemáticas en alzado y en planta de una película para formar un blíster de acuerdo con una realización de la presente invención, mostrando cada una, una ampliación respectiva de una región de apantallamiento de la película;

Las figuras 2a, b, c ilustran esquemáticamente variaciones de la película de las Figuras 1a, b, en la que, respectivamente: una pared lateral de la cavidad está empotrada; la cavidad se agranda con una lámina de película formada en forma de blíster en la parte superior; y se da una forma asimétrica a la cavidad;

- 5 Las figuras 3a, b, c, d ilustran esquemáticamente vistas en planta de variaciones del estampado en la región de apantallamiento en la que, respectivamente: las cámaras cuadradas se giran 45° para presentar las cámaras en forma de diamante; se utilizan cámaras hexagonales; se utilizan patrones triangulares, y la región de apantallamiento se estrecha; y se usan cámaras en forma de diamante, y una separación de las cámaras disminuye a medida que la región de rejilla se estrecha;
- 10 Las figuras 4a, b son ilustraciones esquemáticas de vistas en alzado de variaciones en el estampado en la región de apantallamiento, en las que, respectivamente: se muestra una disminución en la profundidad de las cámaras; y las paredes de las cámaras tienen perfiles cónicos;
- 15 Las figuras 5a-d son ilustraciones esquemáticas de etapas en un método para producir un blíster lleno de líquido usando una película estampada, de acuerdo con la presente invención;
- 20 Las figuras 6a-f son ilustraciones esquemáticas de pasos para estallar un blíster de acuerdo con la presente invención;
- 25 La figura 7 es una ilustración esquemática de un blíster para suministro múltiple, secuencial, a circuitos paralelos, de acuerdo con una realización de la invención;
- 30 La figura 8 es una ilustración esquemática de un blíster multicavidad para operación en dos fases: estallido inicial para administrar y mezclar contenido de dos cámaras, y segundo estallido para administrar la mezcla a un circuito microfluídico, de acuerdo con una realización de la invención;
- 35 La figura 9 es una imagen de un blíster formado para demostrar la presente invención;
- 40 La figura 10 es un panel de 6 fotografías secuenciales que muestran el estallido del blíster; y
- 45 Las figuras 11 y 12 son paneles que muestran una variedad de patrones de región de apantallamiento que se probaron en condiciones sin relleno y parcialmente estalladas.
- 50 Descripción de realizaciones preferidas
- Aquí se describe una técnica para sellar blísteres de fluido del tipo que están diseñadas para estallar de manera controlada entre dos películas que permanecen intactas durante la liberación del fluido.
- 55 Las figuras 1a, b son planos esquemáticos e ilustraciones en sección de una película 10 estampada con un patrón de relieve en una superficie 12 de la misma. La película 10 está compuesta de un TPE que puede derivar de cualquiera de las siguientes seis clases de TPE: copolímeros de bloques estirénicos, olefinas termoplásticas, aleaciones elastoméricas, poliuretanos termoplásticos, copoliésteres termoplásticos y poliamidas termoplásticas. El patrón de relieve define una cavidad 15 del tamaño de un blíster que tiene una región 14 de apantallamiento destinada a sellar entre la cavidad 15 y un canal 16 microfluídico. Un único borde continuo 18 (figura 1b) rodea la cavidad 15, la región 14 de apantallamiento y el canal 16 para proporcionar un sello alrededor de estos, cuando se encuentra bien con una superficie adecuada.
- 60 Como es convencional, la película 10 puede tener un espesor $t_{película}$ de 50 µm a 50 mm, y más preferiblemente de 0.15-30 mm, y el patrón de relieve puede tener 0.1-500 µm de profundidad (d_r) a través de la superficie 12 lejos de la cavidad 15, y puede definir una serie de canales, cámaras y puertos microfluídicos. La profundidad del patrón de relieve en la vecindad de la cavidad 15 (d_c) puede ser 1.5 veces, 3 veces, 5 veces, 10 veces, 100 veces o 1000 veces d_r . Con fines ilustrativos, se muestra que d_c es aproximadamente 20 veces d_r . El patrón de alivio microfluídico (es decir, el patrón de alivio alejado de la cavidad 15 con profundidad d_r) es preferiblemente más delgado que $t_{película}$, de modo que se proporciona un cerramiento completo de un circuito microfluídico uniendo la superficie 12 al sustrato. Sin embargo, d_c no necesita ser menor que $t_{película}$, ya que la cavidad 15 puede estar limitada por una parte adicional unida a la película 10.
- 65 Como se muestra en las Figuras 1a, b, una membrana 13 tiene un grosor de la cavidad 15 que se define mediante $t_{película} - d_c$, se controla para garantizar que la membrana no falle antes o durante el estallido y sea suficientemente dúctil. Se puede usar una capa adicional para mejorar la resistencia a fallas, o para reducir la permeación de gases o líquidos a través de la película 10, como se describe a continuación en el presente documento.
- 70 La cavidad 15 del tamaño de un blíster es lo suficientemente grande como para que la presión sobre la cavidad se comunique eficientemente a un blíster lleno de fluido formado con la película 10 en lugar de ser absorbida por la estructura que rodea la cavidad; es preferiblemente mayor de 1 cm² de modo que el blíster lleno de fluido se encuentre

fácilmente y se presurice selectivamente sin medios de alineación precisos; y es preferiblemente de 0.1 - 20 cm² para una presurización conveniente con un dedo de tamaño medio.

- 5 La región 14 de apantallamiento se muestra ampliada en vistas insertadas de ambas Figuras 1a, b. La región 14 de apantallamiento consiste en una pluralidad de compartimentos 20 en una matriz regular, cada compartimento 20 separado entre sí, el nicho o el canal, por paredes 22 compuestas del material de la película de TPE. Para simplificar la ilustración, solo 3 compartimentos 20 y 3 paredes 22 se identifican con un número de referencia en la figura 1b. Aquí todas las instancias de una característica similar solo se identifican con un número de referencia similar cuando es visualmente conveniente. Son preferibles al menos 5 paredes 22. Para mejorar el apantallamiento, son preferibles 10 al menos 5 compartimentos 20 separados. Las paredes 22 tienen preferiblemente un espesor t_w medio menor que una altura media (la cual, en la realización ilustrada, es igual a d_r). Una separación media de las paredes (s_w) es preferiblemente mayor que dos veces t_w . La disposición geométrica de los compartimentos 20 puede no hacer un cálculo ordenado de la separación media de las paredes como la realización de la figura 1a, b lo permite, pero no obstante se puede calcular una separación media. Aquí s_w es constante, como lo son t_w y h_w (= d_r). Al garantizar un t_w 15 lo suficientemente pequeño en relación con h_w , se facilita la deformabilidad de la pared. Al garantizar un t_w lo suficientemente pequeño en relación con s_w , el muro deformante tiene espacio para moverse, que debería ser suficiente para asegurar el despegue de la base del muro; y el área de superficie disponible para el contacto entre la película 10 de TPE y el sustrato en la región 14 de apantallamiento disminuye.
- 20 La región 14 de apantallamiento es una región conectada limitada por el borde 18, la cavidad 15 y el canal 16. La región 14 de apantallamiento incluye una matriz de los compartimentos 20 que están definidos por un embaldosado plano poligonal regular, en el ejemplo ilustrado, con baldosas cuadradas. Al menos el 50% del área de superficie de la región de apantallamiento, en vista en planta como en la figura 1b, es la cavidad abierta de los compartimentos 20, y el fondo de las paredes 22, que proporcionan sellado, ocupan menos de la mitad del área de la superficie. Se 25 apreciará que se puede usar cualquier otro revestimiento plano poligonal regular, y que la película 10 no necesita estar en forma plana en ningún momento y se puede enrollar, por ejemplo, en almacenamiento o en uso.
- 30 Como una característica particular de la realización de las Figuras 1a, b, el canal 16 está acoplado a la región 14 de apantallamiento a través de un conducto 16a que se ensancha para cumplir con el diámetro aumentado de la región 14 de apantallamiento en relación con el diámetro del canal 16. El conducto 16a, como se puede ver en la ampliación de la figura 1a, se estrecha en profundidad a lo largo del ensanchamiento.
- 35 En una realización alternativa, los compartimentos 20 son cámaras alargadas que corren transversalmente a una dirección de flujo durante el estallido, que se extiende desde la cavidad 15 hasta el canal 16. El estallido ocurre en serie como una falla secuencial de cada sello completo (a lo ancho del canal) que separa las cámaras alargadas. Un ejemplo de tal estructura se produce al romper al menos algunas de las paredes que se extienden paralelas a la dirección del flujo (y posiblemente un número menor de las paredes normales de flujo) para interconectar los 40 compartimentos para proporcionar al menos 5 de tales cámaras alargadas. Esto reduce un número de paredes 22 estampadas en la película 10, ceteris paribus.
- 45 Una ventaja de la compartmentación de la región de apantallamiento en las direcciones de flujo y transversal es la robustez del apantallamiento. Si hay algún defecto en el patrón que conduzca a una unión debilitada o fallida de las paredes a un sustrato en la región 14 de apantallamiento, es probable que sea un defecto localizado de la formación del patrón. Al dividir en compartimentos la región 14 de apantallamiento tanto en la dirección transversal como en la dirección del flujo, los defectos localizados tienen un efecto mínimo sobre el apantallamiento, ya que, en efecto, solo unirán unos pocos de los compartimentos, mientras que el número de compartimentos sigue siendo alto. Además, una superficie más regular 12 está disponible para encontrarse con un sustrato y unirse a él, lo que mejora aún más la regularidad de la unión.
- 50 En el ejemplo ilustrado de la figura 1a,b, la compartmentación es simétrica, con paredes 22 de igual grosor en las direcciones transversal y de flujo, aunque esto ciertamente puede ser de otra manera. Por ejemplo, un grosor de las paredes en las direcciones transversal y de flujo puede ser diferente. Las paredes normales al flujo pueden ser más gruesas para proporcionar una mejor resistencia de apantallamiento, por ejemplo, o las paredes paralelas al flujo pueden ser más gruesas para reducir la posibilidad de que los compartimentos se colapsen una vez que se alcanza la resistencia de apantallamiento deseada. Alternativamente, se prefiere una pared más delgada que se pueda formar con una confiabilidad lo suficientemente alta con un proceso de costo lo suficientemente bajo, y una separación s_w 55 más grande que evite el riesgo de colapso del compartimiento, se prefiere en algunas realizaciones, como un patrón de región de apantallamiento de costo más bajo, confiabilidad más alta.
- 60 Las figuras 2a,b,c ilustran esquemáticamente perfiles (vistas en sección transversal) de variaciones de la realización de las Figuras 1a,b. Los números de referencia similares identifican características similares, y sus descripciones no se repiten aquí. La cavidad 15 como se muestra en todas las realizaciones está definida por una única pared lateral. La pared lateral se muestra en la figura 1b para trazar una forma rectangular redondeada, que es similar en tamaño y forma a la yema de un dedo/pulgar. Ya sea que haya una pared lateral única, o una pluralidad de paredes laterales 65 que se unan en los bordes, se puede proporcionar un perfil de la pared lateral y/o membrana para reducir la resistencia ofrecida por la película 10 a la depresión de la membrana. Esto también puede permitir una mayor evacuación del

blíster una vez que estalló, y puede permitir un mayor control sobre el volumen dispensado. Las características alternativas en las variaciones de las realizaciones ilustradas aquí descritas, no son mutuamente excluyentes: más bien se entiende que todas las combinaciones y permutaciones de estas características son realizaciones de la presente invención.

5 La figura 2a muestra una pared lateral con un perfil 15a en nicho que reduce la compresión del material de TPE alrededor de una periferia de la cavidad 15. El perfil 15a específico proporciona un nicho simétrico que se extiende lejos de la cavidad 15, con una extensión máxima del nicho cerca de la mitad de la película 10. Como tal, este perfil es muy adecuado para formar un blíster con un sustrato que se deforma igualmente a través de la membrana de la película 10 como por la parte inferior a través de un sustrato. Dado que puede desearse la retención de gases para el blíster, y un deseo de recuentos bajos de partes, puede ser preferible usar un mismo sustrato debajo y encima de la película 10.

10 Se observará que la formación de paredes de inclinación negativa puede ser un desafío, incluso con TPE relativamente blandos, ya que el desmoldeo puede ser susceptible de rasgarse o deformarse. Esto se puede resolver uniendo dos capas de TPE que están modeladas para proporcionar las mitades superior e inferior de la película. Las dos películas de TPE estampadas se pueden unir a lo largo de la extensión máxima del perfil. Si es así, la región 14 de apantallamiento, el canal 16 y cualquier otra característica microfluídica se pueden proporcionar a ambos lados de cualquiera de las dos películas de TPE, siempre que se proporcione comunicación fluida con la cavidad 15.

15 Alternativamente, se puede proporcionar un patrón de orificio pasante abierto de la cavidad para un lado con un punzón antes del estampado de la película unida, si es necesario.

20 Cuando el blíster está diseñado para accionamiento principalmente desde un lado, o para evitar los desafíos de unir dos películas estampadas para formar la película 10, y la formación de inclinación negativa de la cavidad 15, el nicho puede tener su mayor extensión cerca de una abertura de la cavidad 15 del blíster, como en la superficie 12. Como tal, la cavidad del blíster puede tener un perfil de pared lateral que disminuye sustancialmente monotónicamente, y puede formarse fácilmente en un solo paso, junto con el patrón microfluídico, que asegura una buena unión de los canales microfluídicos, con la cavidad 15. Si el nicho más ancho está cerca de la superficie 12, se evita la liberación del blíster mediante el movimiento hacia arriba de una aleta definida entre el nicho y la región 14 de apantallamiento.

25 30 Si la aleta es lo suficientemente delgada, esta disposición altera notablemente el mecanismo de ruptura, lo que requiere reglas de diseño diferentes para los materiales dados.

35 La figura 2b ilustra esquemáticamente dos variaciones en la realización de las Figuras 1a,b: la membrana 13 está provista por una capa 23 de material deformable que está separada de la película 10; y la membrana 13 se arquea lejos de la cavidad 15 como un blíster, proporcionando sustancialmente más volumen para el blíster formado con la misma. La forma de blíster proporciona menos resistencia intrínseca al estallido del blíster, porque la deformación de la membrana 13 disminuye el volumen en la cavidad 15 más con menos deformación de la película 10. La unión entre la capa 23 y la película 10 es más fuerte que la resistencia del apantallamiento para garantizar que se produzca un estallido cuando sea necesario. La flexibilidad para elegir un material de membrana diferente (capa 23) que la película 10 de TPE permite un diseño de menor costo con una pequeña cantidad de costos de fabricación adicionales, especialmente cuando las propiedades del material de la película 10 no son ideales para proporcionar el blíster sin mucho de material.

40 45 Para arquear la capa 23 solo alrededor de la cavidad 15, puede ser preferible unir la capa 23 como una hoja plana, colocando el conjunto contra una contraplaque que tiene un hoyuelo para formar un borde superior de la capa 23 y presionar una herramienta dentro de la capa a través de la cavidad 15. Si la deformación de la capa 23 puede realizarse a una temperatura suficientemente baja, la herramienta también puede medir y dispensar el fluido en la cavidad 15, o una herramienta separada puede realizar esto en tandem o en serie.

50 55 Alternativamente, el arco de la capa 23 puede proporcionarse colocando el conjunto como antes contra una contraplaque, donde la contraplaque tiene un orificio en lugar del hoyuelo. Se usa una ventosa para agarrar y retraer la membrana 13 mientras se dispensa el fluido en la cavidad 15. Una vez que el sustrato se une a la película 10 a través de la superficie 12, se puede liberar la ventosa. Una cantidad suficiente de la deformación causada por la ventosa es de plástico para garantizar que la presión residual en la cámara no comience a estallar el blíster. Todavía puede permanecer una cantidad deseada de presión residual en la cavidad 15 debido a una deformación elástica de la membrana. Esto puede desalentar la entrada de fluido adicional en el blíster a través de superficies permeables, o permitir la eliminación parcial de componentes gaseosos si la película 10 o la membrana 13 tienen permeabilidades adecuadas.

60 65 La figura 2c ilustra esquemáticamente una tercera variación en la realización de las Figuras 1a,b. La tercera variación incorpora una capa 23 estampada, que puede ser estampada antes de encontrarse con la película 10, o después. Una ventaja de esta variación es que si: las películas 10 de TPE más gruesas son caras de estampar o manejar; el material es costoso debido a la necesidad de proporcionar una química de superficie particular; o las propiedades del material deseadas del circuito microfluídico no proporcionan naturalmente buenas propiedades para la membrana 13, se puede usar una película más delgada 10. Tal película todavía es lo suficientemente gruesa como para soportar los patrones de relieve que definen un circuito microfluídico, pero puede ser mucho más delgada que un blíster deseado. Como la

capa 23 estampada no entra en contacto con el fluido en el blíster o circuito microfluídico, se puede usar una clase muy grande de materiales, incluidos los materiales que se agrietarían o degradarían durante el estallido, ya que el sellado se proporciona completamente entre el sustrato y la película 10.

- 5 La región 14 de apantallamiento puede ser más grande de lo requerido, de modo que no se requiere una alineación precisa de la película 10 con la cavidad 15, si la película 10 se forma antes de encontrarse con la capa 23 moldeada preformada. Alternativamente, la capa 23 estampada se une a una película de TPE sin patrón, y luego se usa un molde de alivio para estampar la película de TPE para formar la película 10. El molde de alivio incluye preferiblemente características para definir un circuito microfluídico y la región 14 de apantallamiento. Las características que definen la región 14 de apantallamiento pueden extenderse dentro del espacio definido por la cavidad 15 por un amplio margen, y en consecuencia no se requiere una alineación precisa del molde con el patrón de la capa 23 estampada. Por lo tanto, se puede usar un proceso de formación de bajo costo y baja precisión para producir blísteres, aunque la región 14 de apantallamiento puede tener características que están cerca de un límite de formación de características.
- 10 15 La cavidad 15 puede ser asimétrica como se muestra en la figura 2c, y generalmente puede diseñarse para reducir una fuerza que presiona la región 14 de apantallamiento al sustrato durante la liberación del blíster, haciendo que un centro o borde opuesto de la cavidad 15 sea más susceptible a la deformación.
- 20 25 Las figuras 3a,b,c,d son ilustraciones esquemáticas, en vista en planta, de diversas regiones 14 de apantallamiento. Específicamente, la región 14 de apantallamiento de la figura 3a muestra compartimentos 20 del mismo tamaño y forma que la realización de las figuras 1a,b, pero dispuestos de manera diferente. Los compartimentos 20 están orientados 45° con respecto a las paredes. Cuando la región 14 de apantallamiento se encuentra con la cavidad 15, o el conducto 16a, los compartimentos 20 parecen formar compartimentos 20 triangulares más pequeños, pero en realidad están abiertos al conducto 16a o cavidad 15, y la pared aparente es el resultado de una diferencia en profundidad de la región 14 de apantallamiento y estas dos áreas vecinas.
- 30 35 La realización de la figura 3b tiene compartimentos 20 de forma de límite hexagonal, dando a la región 14 de apantallamiento una apariencia de panal. Para longitudes iguales de paredes 22 y espesores t_w , una estructura de panal tendrá una fracción más alta de la región de apantallamiento siendo espacio abierto, y por lo tanto menor resistencia al estallido. Por el contrario, la figura 3c tiene compartimentos 20 triangulares que tendrán una fracción menor de espacio abierto en la región de apantallamiento para la misma longitud. Dependiendo de las propiedades de unión entre la superficie 12 y el sustrato, algunas variaciones en el diseño son útiles.
- 40 45 Las realizaciones de las Figuras 3c,d ilustran esquemáticamente otro aspecto de la presente invención. La región 14 de apantallamiento está formada con una región 24 de enfoque en comunicación fluida con la cavidad, y una región 26 de sellado que tiene una pluralidad de paredes 22 definidas por el estampado de la película 10, que incluye al menos una pared 28 (12 en la figura 3c, 8 en la figura 3d) que separa la región 24 de enfoque de la región 26 de sellado. Una forma de la región 24 de enfoque hacia la región 26 de sellado, está definida por al menos una pared 28, y se afila o estrecha hacia la región 26 de sello. Se ha encontrado que esta disposición mejora el control sobre el estallido, ya que la primera al menos una pared 28 que se separa es la más cercana al canal 16. El diseño cónico permite un mayor control del flujo microfluídico durante el estallido, y es independientemente inventivo.
- 50 Las realizaciones de las Figuras 3c, d ilustran además que la región 26 de sellado puede estrecharse para encontrarse con el canal 16 microfluídico.
- 55 La figura 4a ilustra esquemáticamente una variante en la que las paredes 22 no tienen todos el mismo grosor t_w y que los compartimentos 20 no necesitan tener la misma profundidad d_r , o separación de paredes s_w . La realización mostrada particularmente permite una menor resistencia al estallido después de que se hayan separado más paredes 22.
- 60 65 La figura 4b ilustra esquemáticamente una variante en la que las paredes 22 tienen perfiles cónicos. Puede ser más fácil formar compartimentos que se estrechen más lejos de la superficie 12.
- Las figuras 5a,b,c,d ilustran esquemáticamente un método para hacer un blíster lleno de líquido usando una película 10 estampada. El método involucra (Figura 5a) dispensar fluido 30 en la cavidad 15, a través de una boquilla 32 de un dispositivo dispensador de fluido. El fluido 30 puede incluir una fase acuosa, o una fase líquida oleosa, y preferiblemente está basado en líquido. La boquilla 32 puede ser de cualquier forma conveniente, incluidos dispensadores del tipo de chorro de tinta, micropipetas y dispensadores manuales o mecanizados del tipo conocido en la técnica.
- 65 La figura 5b ilustra esquemáticamente la cámara 15 sustancialmente llena con el fluido 30. Un menisco del fluido 30 está separado de la superficie 12 para asegurar que el fluido no interfiera con la unión de la superficie 12 a un sustrato

35. Esto puede garantizarse mediante una dosificación adecuada del volumen dispensado y/o limpiando cualquier exceso de líquido de la superficie 12. Como se describió anteriormente, la membrana 13 puede retraerse y separarse de la cavidad por una fuerza activa durante el llenado, o puede deformarse para arquearse lejos de un centro de la cavidad 15.

5 Además, cuando el fluido 30 es responsable de interrumpir la unión semipermanente de la superficie 12, como se muestra en la figura 5c, el sustrato 35, se aplica preferiblemente a la región 14 de apantallamiento antes, o al mismo tiempo que la cavidad 15, y no a través de la cavidad 15 primero y luego a la región 14 de apantallamiento. En consecuencia, puede ser preferible, cuando se proporcionan una pluralidad de blísteres en la película 10, tener las 10 regiones de apantallamiento en un lado común de sus respectivas cavidades.

15 El sustrato 35 puede ser menos deformable que la película 10, y puede proporcionarse deformación presionando el fondo de la película 10 hacia el sustrato 35, para un efecto igual. Por ejemplo, se puede usar un rodillo para realizar esto. Dependiendo de las afinidades superficiales del sustrato 35 y la superficie 12, la unión puede lograrse con presión nominal (que no incluye más que la presión atmosférica) y baja temperatura (incluida la temperatura ambiente). La presión y la temperatura requeridas para la unión varían con el área superficial de la unión y la naturaleza de los materiales, especialmente las propiedades superficiales de la película de TPE. Para una amplia gama de TPE blandos y sustratos de polímeros termoplásticos rígidos, con una superficie de contacto del 5-50 % de una región de unión de al menos 0.01 mm², una presión de 100-150 kPa es suficiente a 20-40°C para dar una unión reversible en menos de 20 5 h, y frecuentemente dentro de 1 minuto o sustancialmente instantáneamente, se forma una unión adecuada para resistir las variaciones de presión ambiental de un ambiente ruidoso. Se apreciará que la similitud polimérica entre la película de TPE y el sustrato tiende a aumentar la resistencia de la unión y la disimilitud polimérica extrema tiende a disminuir la resistencia de la unión. Por ejemplo, si uno de los TPE y sustrato está fluorado mientras que el otro no lo está, se puede requerir un tratamiento de superficie para permitir una unión suficiente, como se conoce en la técnica. 25 Del mismo modo, si se proporciona una unión demasiado fuerte entre un TPE con bloques duros que son compatibles (o idénticos) a la composición del sustrato, se puede usar un tratamiento de superficie antes de la unión para asegurar que la unión sea semipermanente y se rompa sin la ruptura del polímero para permitir el estallido.

30 Se han realizado demostraciones de prueba de concepto utilizando Mediprene® OF 400 (un elastómero de TPE transparente de grado médico) en combinación con una variedad de polímeros termoplásticos duros como COC, policarbonato o poli (metil metacrilato). Otros ejemplos adecuados de TPE incluyen Kraton™, Laprene™ y Versaflex™. Los polímeros duros pueden extenderse además a poli(etileno) (PE), PP, poliamida, poliestireno, PVC, poliéster y sus mezclas. La unión entre TPE y polímeros termoplásticos duros es preferiblemente reversible, pero forma un sello hermético al agua. Una característica clave en este contexto es el hecho de que muchos TPE, como los materiales 35 SEBS, poseen propiedades tanto sólidas como líquidas, lo que permite conformarse a otra superficie a escala microscópica, manteniendo la rigidez a nivel macroscópico. La unión se refuerza aún más a través de la interacción polímero-polímero aprovechando la interdifusión y la reorientación de las cadenas de polímero de los bloques blandos (como líquidos) del elastómero.

40 La adhesión varía para cada combinación de material y la resistencia al desprendimiento puede variar de 0.05 a 100 kN/m, más preferiblemente de 0.1 a más de 10 kN/m (ASTM D903). La fuerza de adhesión se puede aumentar recociendo a temperaturas elevadas (por ejemplo, entre 40 y 80°C). Por el contrario, la adhesión puede reducirse mediante la modificación de la superficie (que puede realizarse localmente en uno de los sustratos) para polímeros que se unen muy fuertemente (por ejemplo, Mediprene® y Zeonor®). Esto se puede lograr depositando una capa 45 delgada de un compuesto de hidrocarburo fluorado usando una máscara de esténcil, por ejemplo, para reducir la energía superficial de una de las capas en la región de la estructura del apantallamiento. Se debe evitar una adhesión demasiado alta ya que la barrera no se abrirá al accionar el blíster o requerirá la ruptura de la pared. También se debe evitar una adhesión demasiado baja ya que el sellado y, por lo tanto, la encapsulación del líquido pueden verse comprometidos en primer lugar. La actuación basada en el dedo (p. ej., un pellizco lateral con el dedo índice y el pulgar) puede generar típicamente una fuerza de hasta 60-100 N, lo que se considera en el diseño del blíster y en la 50 combinación de materiales utilizados para la fabricación y su tratamiento después del montaje. Para funcionar cómodamente, la barrera del paquete de blíster está diseñada preferiblemente para romperse cuando se aplica una fuerza de 5-55 N, 7-50 N, 10-45 N, 15-40 N, y lo más preferiblemente 20-35 N.

55 La figura 5d ilustra esquemáticamente un paso opcional de aplicar una segunda capa 36, que puede, 1 - aumentar la rigidez del blíster; 2- disminuir la permeabilidad del blíster (como el vapor de agua u otros gases o líquidos, especialmente la velocidad de transmisión de vapor de agua (WVTR)); 3- proporcionar una propiedad material deseada para la dispensación de blísteres; o 4- puede ser adecuadamente opaco, para proteger el fluido encapsulado de la luz de las frecuencias dadas, si el fluido es sensible. La segunda capa 36 puede ser del mismo grosor o 60 composición de material que el sustrato 35, y puede ser una instancia separada de la misma capa.

65 Mientras que las figuras 5a-d ilustran esquemáticamente un método para producir un blíster lleno de fluido de acuerdo con la presente invención, otro método permite la unión de la película al sustrato antes de dispensar el fluido. Hay dos ventajas principales de este método alternativo: hay un riesgo reducido de que el fluido interfiera con la unión en la región de apantallamiento; y la resistencia de apantallamiento del blíster se puede probar antes de dispensar. Algunas técnicas de dosificación y entrega pueden permitir que el orden de los pasos 5a y b, vengan después de 5c, y/o 5d. Si

el fluido tiene suficiente fluidez para la inyección de tipo aguja, y la película 10, la segunda capa 36 o el sustrato 35 es un material perforable autosellante, la entrega del fluido puede realizarse después de la unión de la película al sustrato. Si el material perforable autosellante es la segunda capa 36, incluso si la membrana 13 no es autosellante, la dispensación se realiza después del paso 5d. Además, la realización de la figura 2b puede formarse uniendo primero 10 al sustrato, llenando la cavidad y luego añadiendo la segunda capa 23.

Las figuras 6a,b,c,d,e,f es una secuencia de vistas en sección del blíster durante la dispensación. El sustrato 35 no se ilustra. Las imágenes muestran la ruptura secuencial de 7 paredes 22 efectivas presentes a lo largo de una línea de sección que atraviesa la película 10. Se apreciará que el problema es inherentemente tridimensional y la imagen es esquemática. La figura 6a muestra esquemáticamente un blíster en estasis, antes de una presión crítica. Una vez que se alcanza la presión crítica (figura 6b), una primera pared 22a comienza a deformarse. La primera pared 22a se separa del sustrato 35 (no en la vista) por la figura 6c. Por la figura 6d, una segunda pared 22b se está deformando, y por la figura 6e, la segunda pared 22b se ha desprendido, y una tercera pared 22c está a punto de separarse. Por la figura 6f, todas las paredes se han separado. Al proporcionar muchas de estas paredes, se garantiza la seguridad de blíster contra golpes transitorios, ya que se requiere una presión persistente para estallar el blíster.

Las cavidades 15 mostradas en el presente documento están abiertas solo en la superficie 12 inferior, pero la formación de orificios pasantes abiertos de la cavidad 15 macroscópica como un proceso separado para el estampado microfluídico puede ser factible e incluso preferido. Por ejemplo, usando una cavidad 15 formada por un orificio pasante, se puede hacer una unión semipermanente (e incluso probada) entre la superficie 12 inferior y el sustrato 35, antes de dispensar el fluido 35 en la cavidad (a través del extremo abierto). En esta unión, se puede aplicar una capa de sellado, que puede ser de una composición o espesor igual o diferente, para definir la membrana 13 y encerrar la cavidad 15. En cualquier caso, el método comprende dispensar el líquido en la película y encerrar el blíster aplicando al menos una capa sobre la película.

La figura 7 es una vista en planta esquemática de un blíster 40 que tiene una pluralidad de canales 16 microfluídicos que solo se pueden dispensar en serie. La principal diferencia entre este blíster y uno logrado anteriormente es que la región 14 de apantallamiento está acoplada lateralmente a una segunda región 14a de apantallamiento, que está acoplada lateralmente con una región 14b de apantallamiento, etc. El borde 18 se extiende alrededor de cada región de apantallamiento, así como alrededor de los canales 16, 16a,b,c microfluídicos respectivos de cada región de apantallamiento.

En funcionamiento, el blíster 40 se presiona hasta que se supera la región 14 de apantallamiento. Esto abre la comunicación fluida con el canal 16. En una realización, la resistencia al fluido a través del canal 16 es suficiente para dar como resultado una contrapresión a través de la región 14 de apantallamiento, para permitir la liberación continua de la región 14a de apantallamiento mientras se suministra fluido a través del canal 16. En otra realización, una vez que se suministra fluido a una cavidad extrema de un circuito microfluídico conectado al canal 16, se acumula contrapresión a través del canal 16, y una presión adicional aplicada en el blíster 40 estallará a la región 14a de apantallamiento.

Se puede usar un régimen de presión-tiempo específico para estallar de manera confiable las regiones 14, 14a, 14b, 14c de apantallamiento en secuencia, y se pueden proporcionar resistencias hidrodinámicas específicas de los canales para garantizar el suministro del fluido en función del tiempo a los circuitos microfluídicos respectivos.

La figura 8 ilustra esquemáticamente un blíster 40 acoplado a una cavidad 42 de reactivo para medir un fluido de concentración conocida que se prepara recientemente mezclando el contenido del blíster 40 con un contenido de la cavidad 42 de reactivo. Mientras que la cavidad 15 contiene un fluido, la cavidad del reactivo puede contener un líquido sólido o no fluido, siempre que pueda disolverse o suspenderse en un fluido en la cavidad 15, o un reactivo producido al mezclar los dos es fluido. En funcionamiento, una vez que el blíster 40 estalla, empuja el fluido hacia la cavidad 42 del reactivo. La aplicación continua de presión fomenta la mezcla del fluido con el contenido de la cavidad 42 del reactivo. Una presión adicional conducirá a la liberación de una región 14' de apantallamiento adyacente a la cavidad 42 de reactivo. Nuevamente, se puede usar un régimen de tiempo de presión específico para asegurar que se realice un tiempo de permanencia deseado de la mezcla antes de liberar la región 14' de apantallamiento, por ejemplo, requiriendo una presión mayor para estallar la región 14' de apantallamiento que para la región 14 de apantallamiento.

Ejemplos

Se han producido una serie de ejemplos de la presente invención con una película de TPE, compuesta específicamente de Mediprene® (Mediprene® grado 400 OF obtenido de ELASTO). El Mediprene se recibió en forma de gránulos. Los gránulos se fundieron y extruyeron sin ningún aditivo para formar una pluralidad de películas de típicamente 1-1.5 mm de espesor. La película se termoformó mediante repujado en caliente junto con un molde de resina epoxi (CONAPDXY FR-1080; Cytec Industries) que se preparó a partir de un maestro SU-8 creado fotolitográficamente utilizando una etapa de replicación intermedia en polí(dimetilsiloxano) (Sylgard® 184, Dow Corning). El proceso de estampado producido en las películas: cavidades (circulares; típicamente de 7-10 mm de diámetro), una región de apantallamiento (típicamente de 3-5 mm de ancho y largo) con un patrón en la región de apantallamiento de las paredes (entre 20 y 600 µm en ancho y largo) y un canal microfluídico (típicamente entre 0.05

y 5 mm de ancho) simultáneamente. Un molde de varios niveles permite ajustar la profundidad de cada estructura en consecuencia (por ejemplo, 700 μm para el depósito y 50 a 200 μm para el patrón y el canal de apantallamiento). El diseño de la película se realizó utilizando un sistema EVG 520 (EV Group) a una temperatura típica de 100-120°C,

5 una fuerza aplicada de 5-10 kN y una presión de 10^{-2} mbar, durante 5-15 minutos. La película se colocó con el lado estampado hacia arriba y la cavidad se llenó con 110 μl de agua coloreada usando una micropipeta. El sustrato de respaldo de plástico duro (típicamente de 100 a 200 μm de espesor) se colocó a mano sobre el elastómero. El respaldo se dobló ligeramente hacia arriba mientras se estableció contacto en una de las porciones externas del sustrato. La curvatura del respaldo se alivió gradualmente y el contacto se propagó por toda el área superficial, incluyendo la cavidad llena. El proceso de ensamblaje se llevó a cabo en condiciones ambientales (temperatura ambiente), con poca presión aplicada a las superficies, de modo que la película no se comprimió apreciablemente en la vecindad de la cavidad. Los materiales de la placa posterior que se probaron y utilizaron incluyen Zeonor® ZF14-188 (Zeon Chemicals), Aclar® UltrRX 4000 (Honeywell) y policarbonato (McMaster). Todos los materiales de la placa posterior se recibieron en formato de hoja, se cortaron en un tamaño adecuado y se eliminaron las películas protectoras antes de la unión.

10 15 La unión al sustrato Zeonor se encontró generalmente suficiente sin ningún recocido térmico. Se descubrió que la unión a Aclar® UltrRX 4000 (Honeywell) no era generalmente suficiente, y se mejoró mediante recocido térmico a 50-80°C durante 24 ha presión ambiente, aunque no se estudió la duración del recocido y la resistencia al pelado, y esto no se cree que sea óptimo. Las muestras de policarbonato fueron tratadas térmicamente de manera similar sin determinar si era necesario.

20 25 La figura 9 es una imagen de un blíster lleno de líquido con un sello rompible que define una región de apantallamiento y un canal microfluídico. La posición de un blíster de aire en el blíster con imagen puede dar la impresión al espectador de que la cámara está abovedada, sin embargo, la forma de la cámara era cilíndrica.

30 35 La figura 10 muestra los compartimentos y paredes específicos de la región de apantallamiento que define el sello rompible. Las dimensiones son de 400 μm de ancho y largo para cada compartimento y 20 μm de ancho para las paredes, lo que corresponde a una densidad de poros del 90.7 %. La figura 10 es un panel de cuadros fijos ampliados de una captura de video del estallido del blíster. Este muestra cómo estalla el blíster, que la primera pared que se da generalmente está en o cerca de un punto definido por una región de enfoque. El estallido es una liberación más controlada que con los diseños de blíster de la técnica anterior. Las regiones más oscuras son regiones llenas con fluido, y las regiones más claras están llenas de aire.

40 Otras ventajas inherentes a la estructura son obvias para un experto en la materia. Las realizaciones se describen aquí de manera ilustrativa.

REIVINDICACIONES

1. Una película (10) de elastómero termoplástico estampado (TPE) para fabricar un blíster (40) lleno de líquido, la película tiene lados opuestos primero y segundo, el primer lado define una cavidad (15) del tamaño de un blíster con un área de 0.1 a 20 cm² en comunicación fluida con un canal (16) microfluídico a través de una región (14) de apantallamiento, siendo la región (14) de apantallamiento sellada entre la cavidad (15) y el canal (16) de microfluidos al menos el canal (16) y la región (14) de apantallamiento se define mediante un patrón de relieve, en el que la cavidad (15) y el canal (16) microfluídico están rodeados por un único borde continuo para unirse a un sustrato de respaldo para sellar alrededor de la cavidad (15), y la región (14) de apantallamiento tiene al menos uno de los siguientes:
- 5 a) al menos 5 compartimentos (20) separados definidos por nichos respectivos en el primer lado, cada uno de los nichos delimitados por paredes de un conjunto de paredes (22) que separan los compartimientos (20) entre sí, la cavidad, y el canal;
- 10 b) al menos 5 paredes de un conjunto de paredes (22) definidas por el estampado del primer lado, las paredes (22) separan una pluralidad de compartimientos (20) entre sí, la cavidad, y el canal, en el que las paredes (22) tienen un espesor medio que es menor que una altura media, y cada par de al menos 5 paredes (22) tiene una separación media mayor que el doble del espesor medio;
- 15 c) una matriz de compartimientos (20) separados delimitados por paredes (22) definidos por el estampado del primer lado que define colectivamente un embaldosado plano regular poligonal con al menos el 50% del área de la superficie de la región (14) de apantallamiento como espacios abiertos;
- 20 d) una región de enfoque en comunicación fluida con la cavidad (15), y una región (26) de sello que tiene al menos una pared (22) definida por el estampado de la película, en donde la al menos una pared (22) separa la región de enfoque desde la región (26) de sello, y una forma de al menos una pared (22) estrecha la región de enfoque hacia la región de (26) de sello.
- 25 2. La película (10) de acuerdo con la reivindicación 1 compuesta por un polímero SEBS con menos del 10% en peso de aceite.
- 30 3. La película (10) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende además una capa (23) unida al segundo lado de la película para cubrir al menos la cavidad (15) y formar una membrana (13) que comunica presión a la cavidad (15).
- 35 4. La película (10) de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la capa (23) completa un recinto de la cavidad (15).
- 40 5. La película (10) de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en la que la capa (23) cubre la película, y la capa (23) está conformada de manera que la capa (23) se arquea lejos de la cavidad (15), aumentando un volumen del blíster (40).
- 45 6. La película (10) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el patrón de relieve que define la región (14) de apantallamiento es indistinguible de un estampado en una porción de la película adherida a una capa (23) contorneada que está dentro de la cavidad (15).
- 50 7. Un kit que comprende la película (10) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un sustrato de respaldo, teniendo el sustrato una superficie (12) de encuentro para unir con al menos el borde para definir un blíster (40), y para sellar el blíster (40) del canal (16) uniendo las paredes (22) o al menos una pared (22) al sustrato.
- 55 8. El kit de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el sustrato de soporte está compuesto de un material suficientemente flexible y compatible con el TPE de la película para proporcionar una unión que sobrevive a la flexión de la estructura unida a cualquier radio mayor de 10 cm.
- 60 9. El kit de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el que el sustrato de respaldo es plano y tiene un patrón microfluídico y una marca de alineación para alinear el patrón microfluídico del sustrato de respaldo con uno de: el canal microfluídico y un circuito microfluídico en comunicación fluida con el canal microfluídico.
- 65 10. El kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el sustrato de respaldo está compuesto de un polímero termoestable o termoplástico duro que tiene propiedades superficiales para unirse reversiblemente con la película para formar un sello hermético con una presión por debajo de 120 kPa, a temperatura inferior a 100°C y un tiempo inferior a 1 minuto.
- 70 11. El kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que el sustrato de respaldo es más duro y rígido que la película, y tiene una superficie (12) que cubre el 80-120% del primer lado.
- 75 12. El kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11 que comprende además una hoja e instrucciones para: poner una muestra líquida en la cavidad (15); pegar la película al sustrato para sellar el borde y el

sustrato; sellar el blíster (40) del canal (16) uniendo las paredes (22), o la al menos una pared (22), al sustrato; y cubriendo el segundo lado de la película con la lámina, en donde al menos una de la lámina y el sustrato son lo suficientemente suaves como para facilitar el estallido manual del blíster (40).

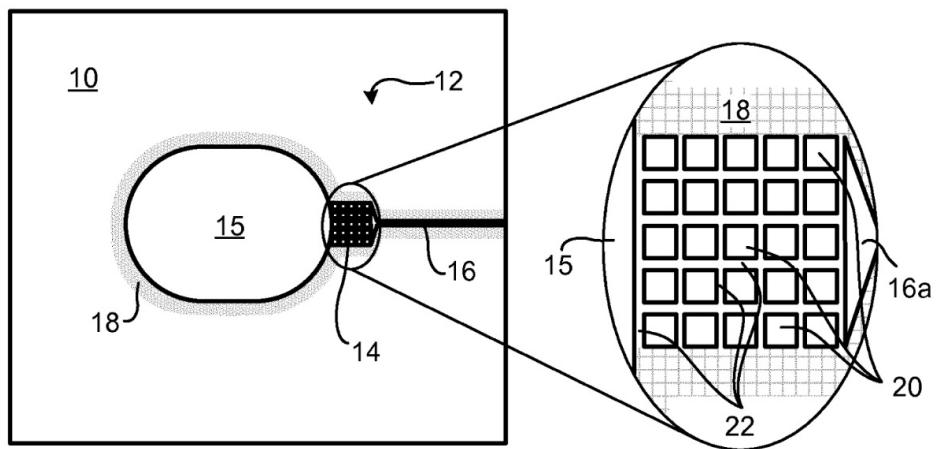
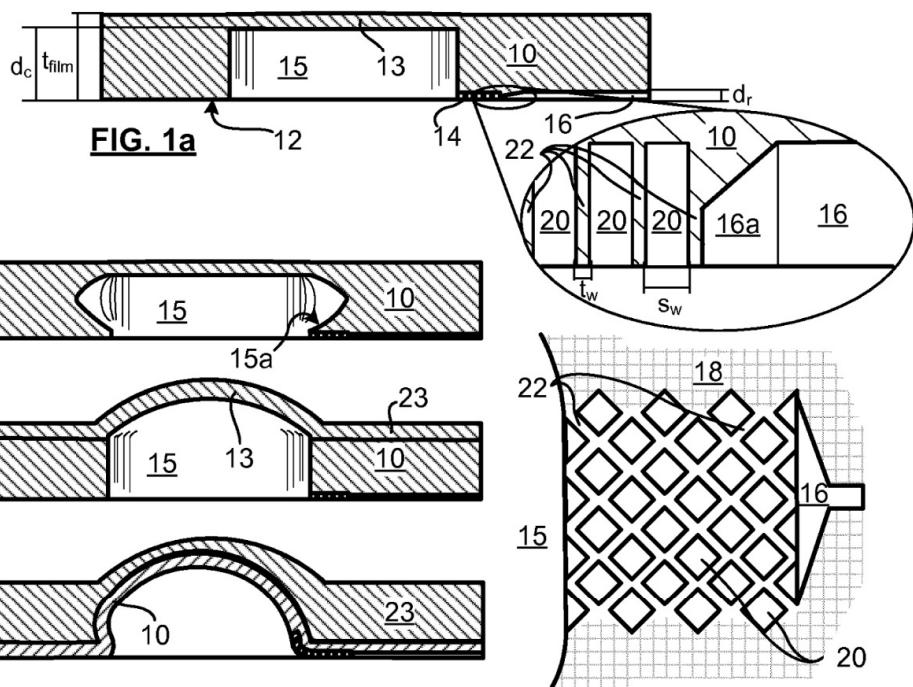
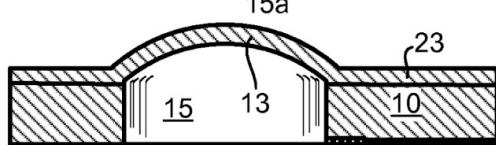
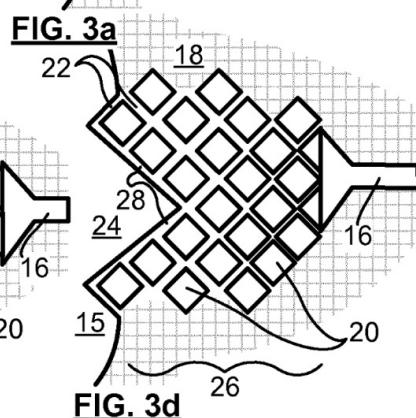
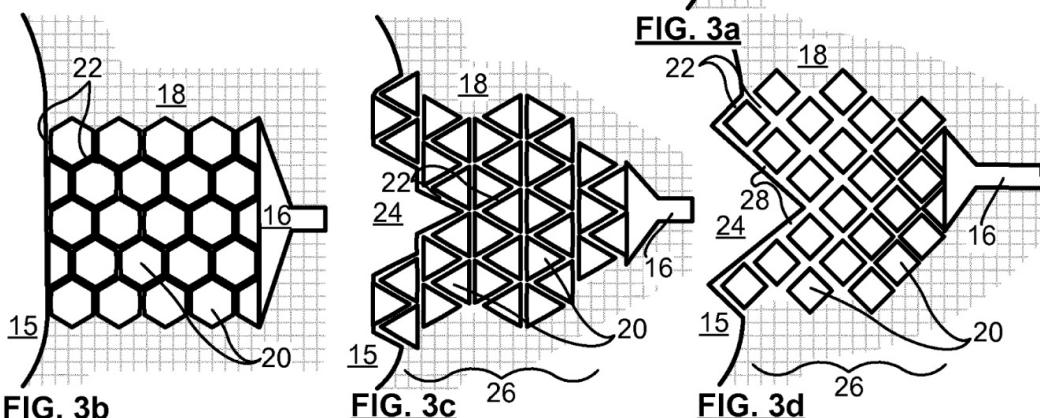
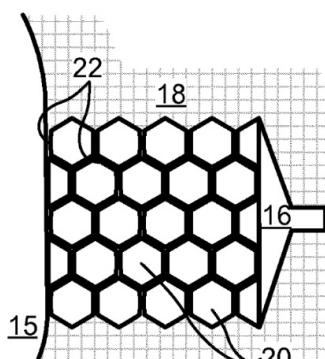
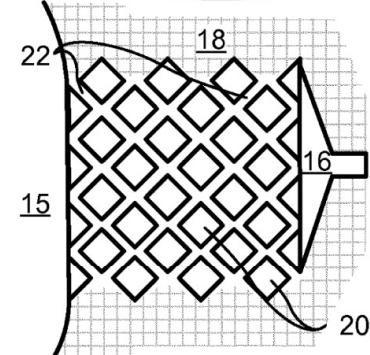
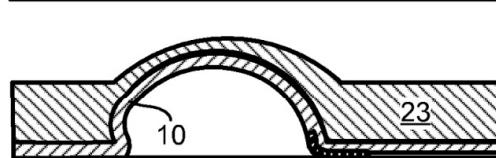
5 13. Un método para fabricar un blíster (40), el método comprende:

proporcionar la película (10) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; y

10 dispensar un fluido (30) en la cavidad (15) y unir la película a un sustrato para sellar el nicho entre el borde y el sustrato para sellar el blíster (40) uniendo una capa (23) a la película.

14. El método de la reivindicación 14, en el que el fluido se dispensa antes de unir la película (10) al sustrato.

15 15. El método de la reivindicación 13 o 14, que comprende además añadir una capa para cubrir la película (10) en un lado opuesto al sustrato.

**FIG. 1b****FIG. 2a****FIG. 2b****FIG. 2c****FIG. 3b****FIG. 3c****FIG. 3d**

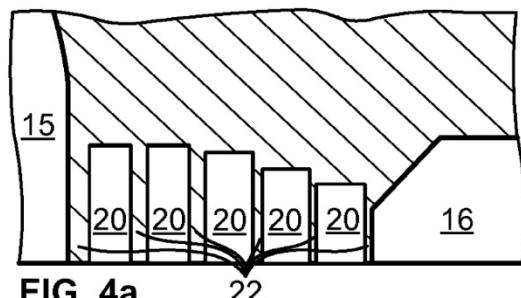


FIG. 4a

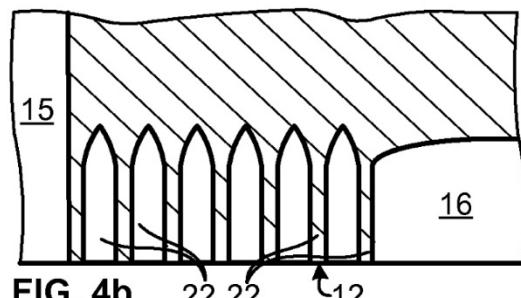


FIG. 4b

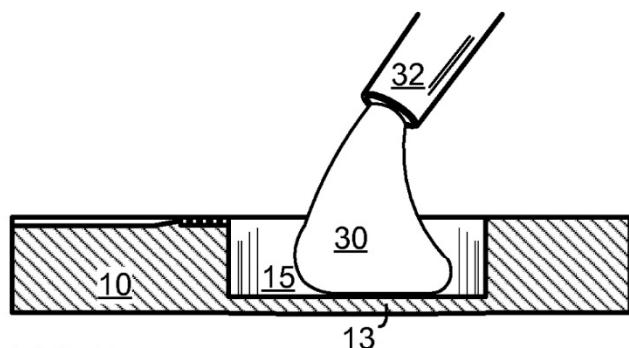


FIG. 5a

FIG. 5b

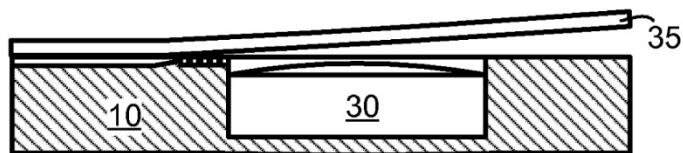
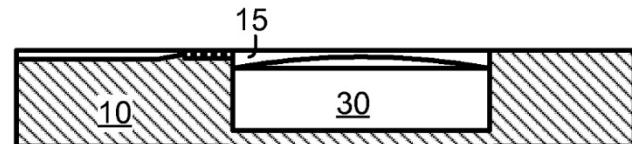


FIG. 5c

FIG. 5d

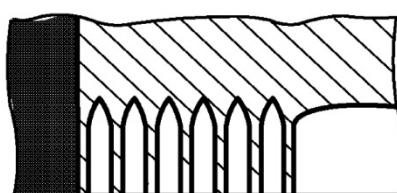


FIG. 6a

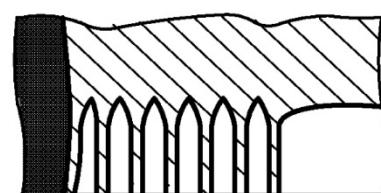


FIG. 6b

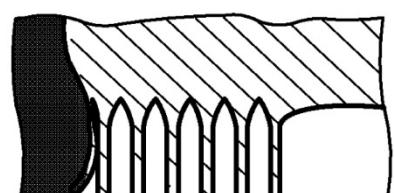


FIG. 6c

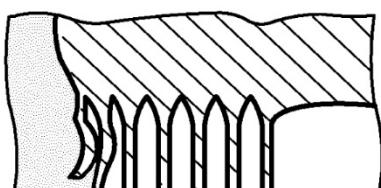


FIG. 6d

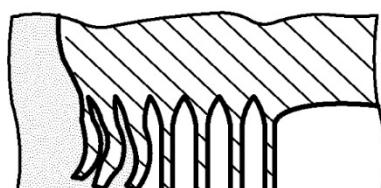


FIG. 6e

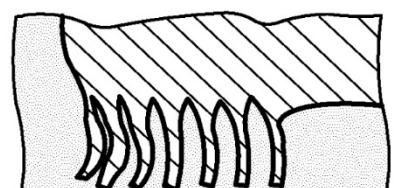


FIG. 6f

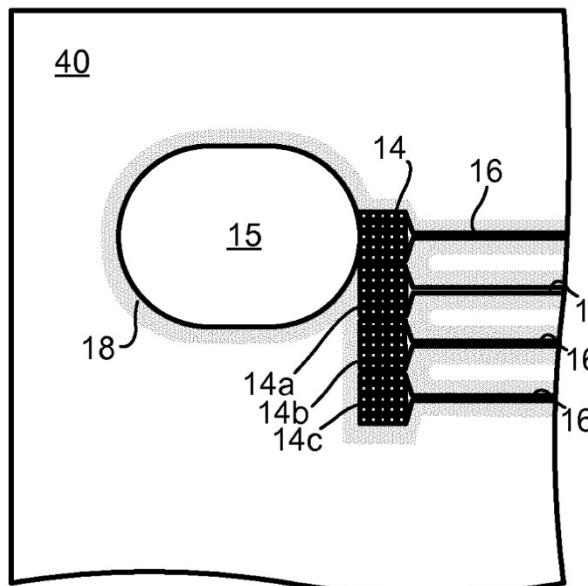


FIG. 7

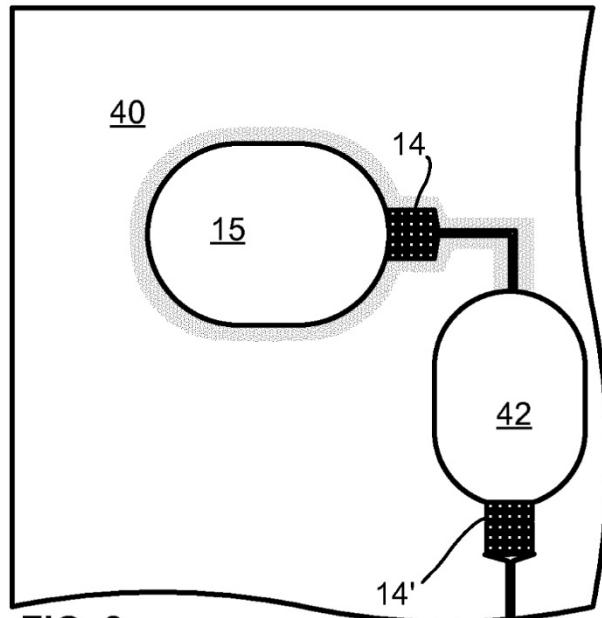


FIG. 8

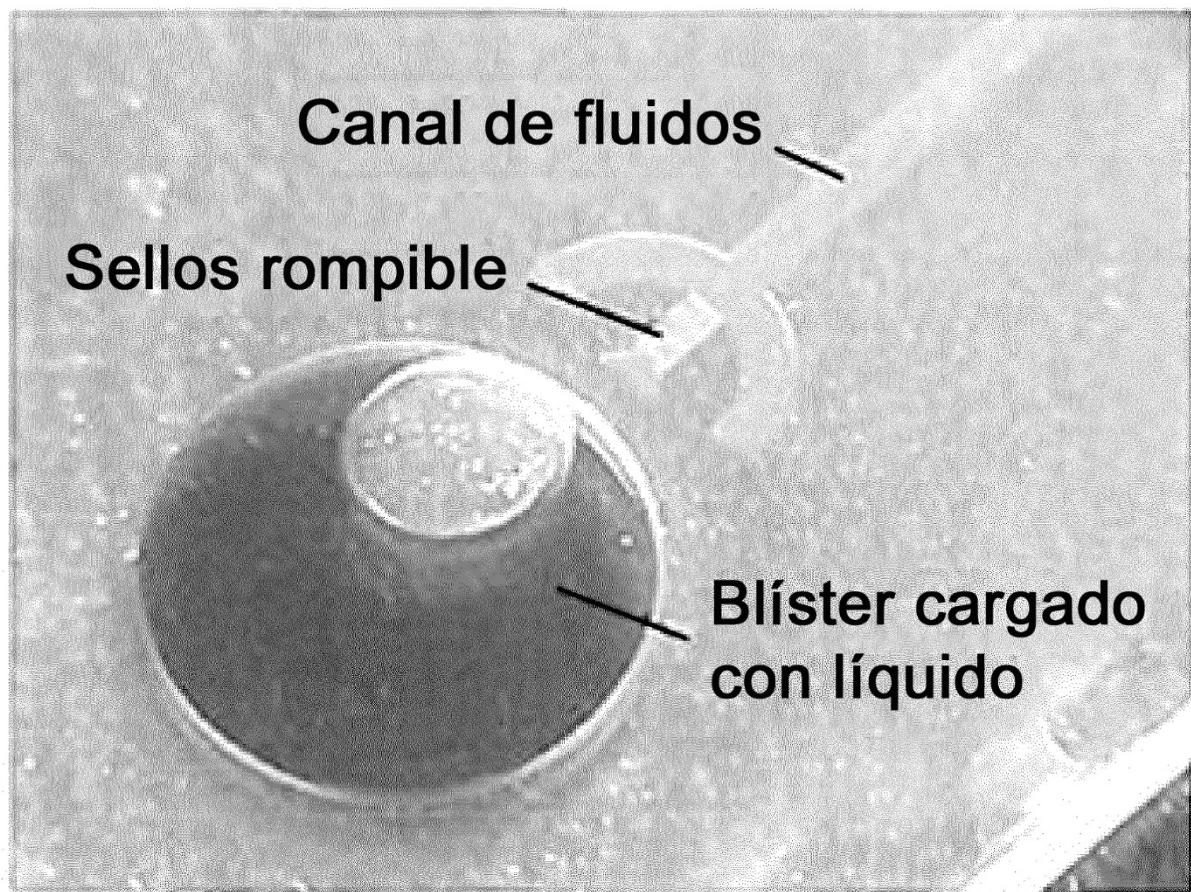


FIG. 9

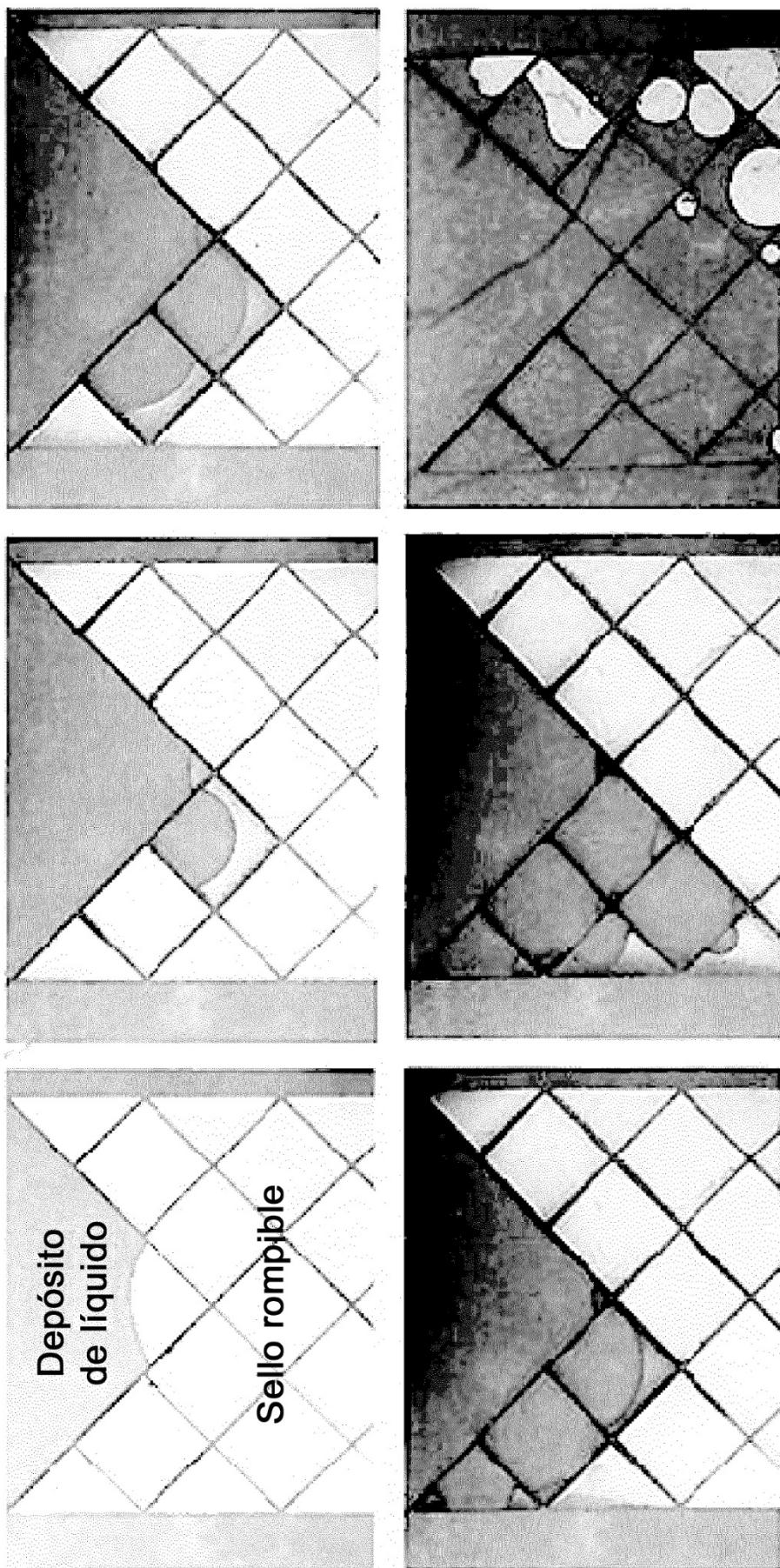


FIG. 10

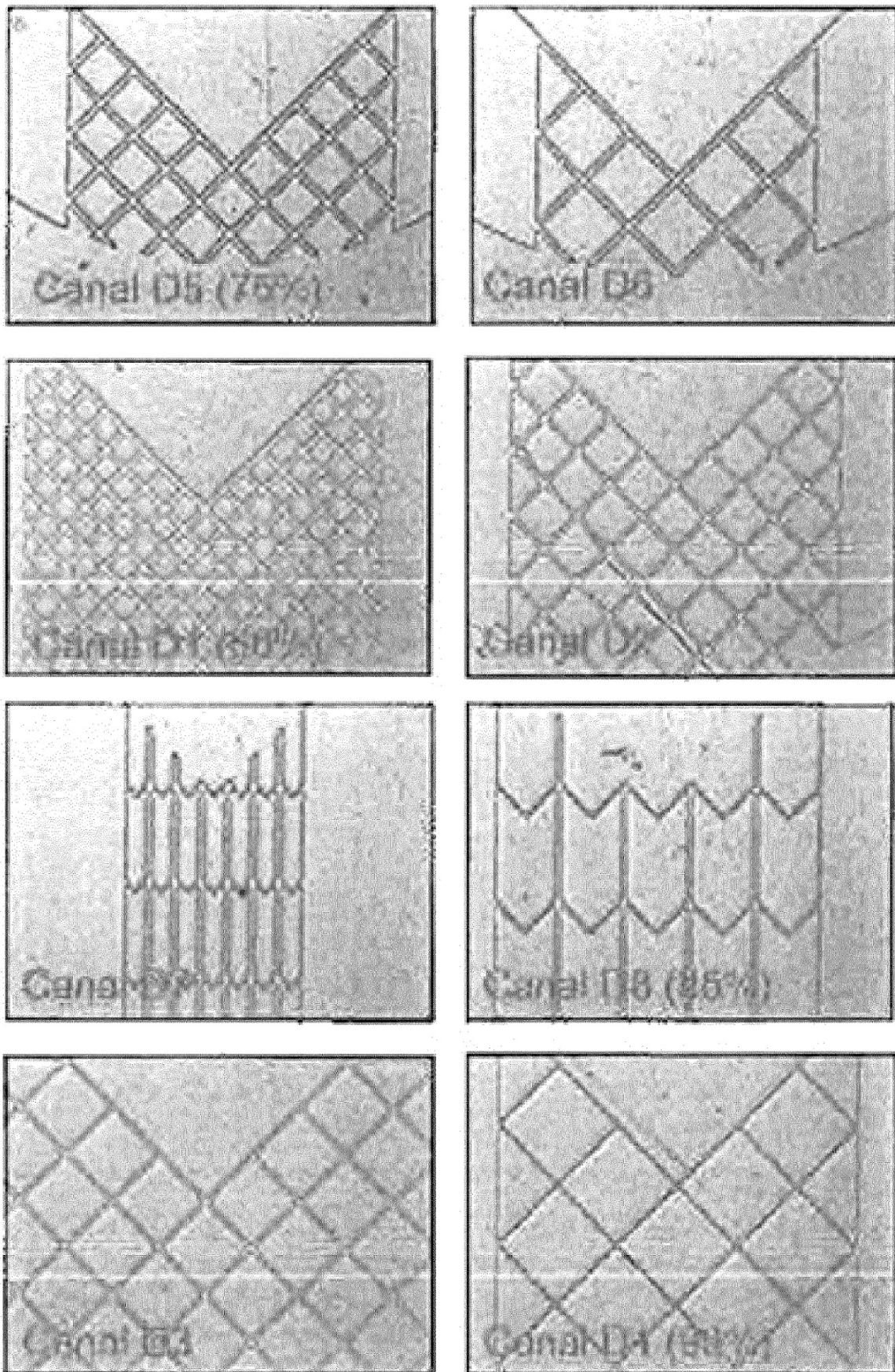


FIG. 11

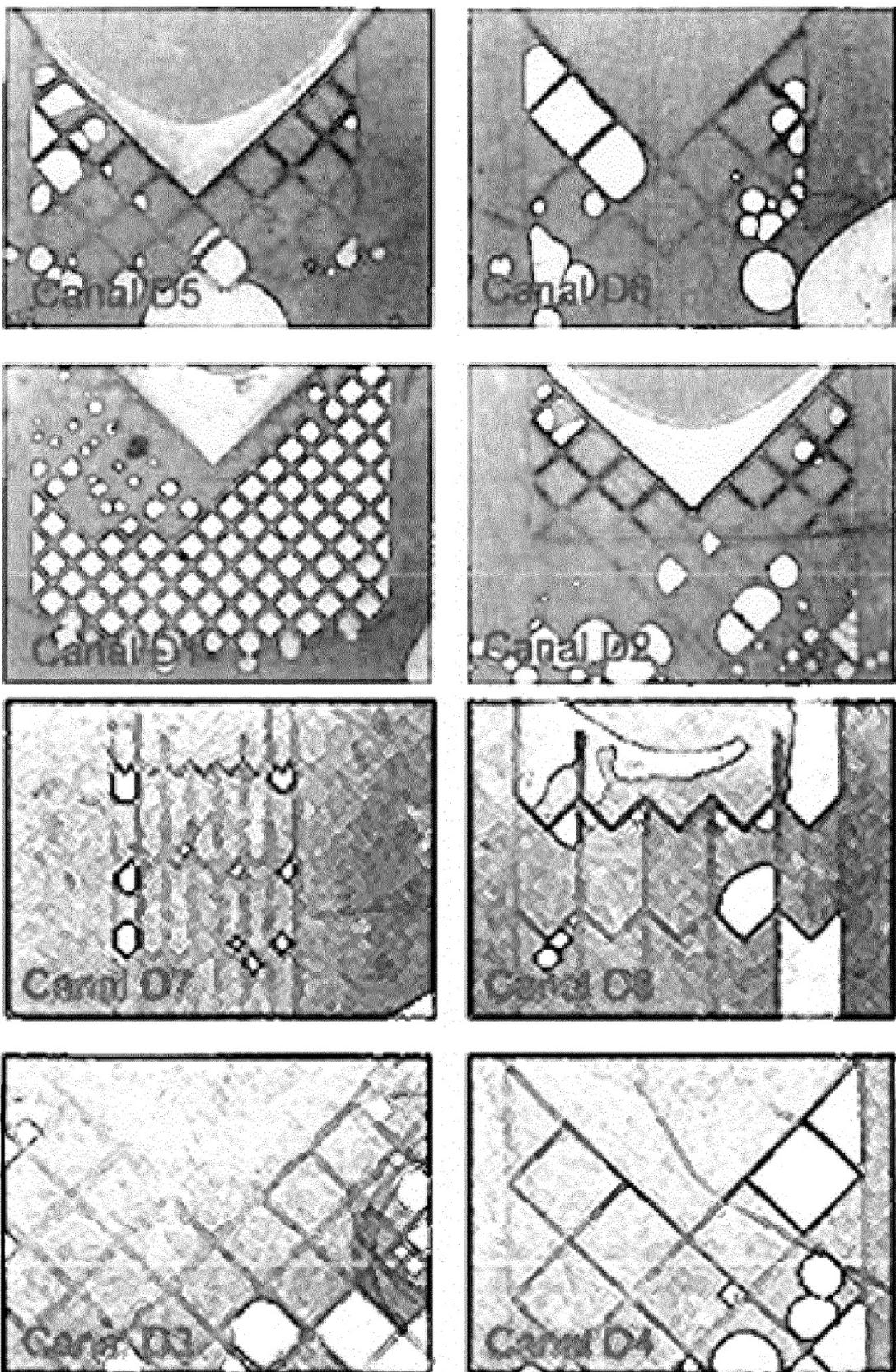


FIG. 12