

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 862**

51 Int. Cl.:

**B01L 9/00** (2006.01)

**B04B 5/04** (2006.01)

**G01N 35/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2015 PCT/IB2015/053934**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015 WO15181725**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2015 E 15800407 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 3148702**

54 Título: **Montante giratorio para chip microfluídico centrífugo**

30 Prioridad:

**26.05.2014 US 201462002984 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.09.2020**

73 Titular/es:

**NATIONAL RESEARCH COUNCIL OF CANADA  
(100.0%)  
1200 MONTREAL ROAD  
OTTAWA, ONTARIO K1A 0R6, CA**

72 Inventor/es:

**CLIME, LIVIU;  
VERES, TEODOR y  
MORTON, KEITH**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 781 862 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

Montante giratorio para chip microfluídico centrífugo

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere en general a dispositivos microfluídicos centrífugos, y en particular a un chip microfluídico para montante centrífugo para acoplar el chip a una centrífuga, que incluye una junta giratoria libre que permite que el chip gire alrededor de un eje del chip en un plano barrido por la centrífuga y un aplicador de fuerza para controlar un ángulo de giro sin rodear o estar rodeado por la junta.

Antecedentes de la invención

10 Los chips microfluídicos, tales como los laboratorios en chip (LOCs), que incluyen los Sistemas de Análisis micro Total ( $\mu$ TAS), se utilizan cada vez más para pruebas de muestras de pequeño volumen en una amplia diversidad de campos, tales como medicina, investigación farmacéutica, análisis de agua y alimentos, detección de patógenos, seguridad, cribado, etc. Se han demostrado diversos procesos (filtración, procesamiento térmico, mezcla, carga, enjuague, reacción, PCR, cristalización, etc.) en una diversidad de sustratos para diversas muestras.

15 Una gota de una solución acuosa (con mucho, el fluido más común utilizado en microfluídica) o un aceite, exhibirá tensión superficial que dará como resultado la formación de gotas. La formación de gotas puede dificultar el control del movimiento del microfluido, ya que puede permanecer en el centro de una cámara y no acercarse a la salida deseada, y la separación de las p conduce a un movimiento descoordinado del fluido. En general, la fuerza de la gravedad es, en sí misma, insuficiente para extraer microfluidos a través de canales microfluídicos.

20 Se sabe que proporciona paredes de los canales microfluídicos que son hidrófilos o hidrófobos, ya que estos pueden mejorar el control del movimiento de los microfluidos. Esto limita los materiales, agrega costes del tratamiento a la producción de los chips, puede impedir algunos procesos o la manipulación de algunos líquidos y, dado que dichos tratamientos suelen extenderse una duración limitada, con frecuencia conduce a una serie de problemas de administración de suministros que hacen dichos chips microfluídicos menos atractivos comercialmente. Por lo tanto, una forma en general preferida de controlar el movimiento de fluidos dentro de un dispositivo microfluídico es montarlos en una centrífuga. La centrífuga produce un campo de aceleración que es continuo a través del chip microfluídico y extrae el fluido de manera predecible.

25 Existen movimientos limitados de fluido que se pueden realizar en el chip usando los microfluídicos centrífugos de la técnica anterior. El documento US 7,688,449 a Ogawa et al. enseñó procesos que implicaban cambiar las direcciones de rotación de una centrífuga para separar la sangre del plasma y mezclar reactivos con el plasma, y luego alimentar la mezcla a una estación de medición.

30 Aunque se han desarrollado numerosos protocolos para los microfluídicos centrífugos, en general requieren mucha intervención humana para lograr algunos procedimientos modestamente complicados. Es común requerir que se detenga el chip y que se administren líquidos, que se cebe una válvula de sifón o que el chip se reoriente diversas veces, entre períodos de centrifugación. Un ejemplo de esto es el documento US 2005/0026301 a Petithory, el cual destaca particularmente las ventajas de girar manualmente el chip alrededor de un eje paralelo al eje de la centrífuga, cuando el chip está en reposo.

35 Para superar algunas de estas etapas, los dispositivos de control de flujo accionados a bordo (activos) se pueden montar en los canales microfluídicos respectivos del chip. Estos pueden ser complejos, pesados o inexactos, y el control se proporciona solo a unos pocos canales, lo cual da como resultado una funcionalidad limitada para el chip. En general, el aprovisionamiento de un chip con un dispositivo de control de flujo activo para conducir el fluido en una dirección en un canal contra el campo centrífugo no es rentable, dado el coste del motor, el peso agregado al circuito y los retornos limitados que se impiden simplemente requiriendo al usuario detener el chip, cebar o mover el chip a una posición diferente y reiniciar la centrífuga. Los costes de los chips de un solo uso con motores integrados pueden ser prohibitivos, especialmente en chips desechables de un solo uso. Otras técnicas que implican aplicar una presión de ruptura a una válvula o fundir un tapón de cera también tienen otros problemas.

40 Otras técnicas que involucran fuerzas aplicadas a distancia (magnetismo, calor, etc.) son conocidas en la técnica, y tienen aplicaciones potenciales, donde vale la pena soportar el gasto adicional del equipo y/o el peso del chip y el montante.

45 Otro problema relacionado pragmáticamente que espera una solución en esta técnica, es cómo alargar eficazmente los chips microfluídicos. Como es bien conocido en la técnica, las centrifugas diseñadas para girar a velocidades de 500-1200 Hz tienen una longitud limitada. La dirección del flujo es solo de una manera. Incluso si el chip se puede montar para cambiar los ángulos en solo 15° o 45°, se puede hacer una mejora valiosa en la utilización de una amplitud del chip y el rango de protocolos que el chip puede proporcionar. La solicitud de patente a Petithory identificada anteriormente permite una variación de 360°, lo que permite que los líquidos de la muestra circulen  
50 alrededor del chip o inviertan una ruta, de acuerdo con las acciones tomadas durante los períodos de descanso.  
55

Petithory también enseña que la rotación de los portadores que sostienen sus chips microfluídicos puede lograrse mediante un segundo motor a través de un mecanismo de trinquete, caja de engranajes u otro mecanismo similar, que se desacopla del mecanismo rotor antes de volver a aplicar la fuerza centrífuga. El mecanismo está adaptado para girar los portadores de manera independiente o simultánea a la posición deseada, cuando el rotor está en reposo.

El documento US 2006/0083667 a Kohara et al. enseña un aparato de reacción química capaz de realizar un movimiento transversal de líquido en una estructura de muestra, que incluye un mecanismo para soportar un dispositivo de reacción en cualquier posición que no sea en el centro de un plato giratorio. El líquido se mueve bajo la fuerza centrífuga y es reversible de manera independiente del plato giratorio. A la vez que se discuten los dispositivos microfluídicos generales, la única realización que se muestra tiene una sola ruta de flujo entre dos depósitos, como se muestra. Kohara et al. parece enseñar que se puede usar un controlador para girar un soporte microfluídico alrededor de un eje paralelo al de una centrífuga, a la vez que la centrífuga está funcionando.

Aunque la precisión de las posiciones angulares de dichos soportes y portadores tal como lo enseñan Petithory y Kohara puede dejar algo que desear, y el control de retroalimentación para garantizar la precisión del posicionamiento no se explica para las centrífugas en uso, la técnica anterior parece proporcionar algo de maquinaria compleja para variar la orientación angular de un chip microfluídico en un plano de una centrífuga, durante el funcionamiento de la centrífuga. El peso, la complejidad, la durabilidad y los costes asociados de estos dispositivos son altos. Específicamente, la técnica anterior usa engranajes u otros motores que mueven un soporte del chip a partir de una pluralidad de ubicaciones que están dispuestas simétricamente alrededor del eje del soporte del chip.

El documento WO 03/083491 A2 proporciona un método para mover una muestra de fluido dentro de un dispositivo de flujo de canal abierto por fuerza centrífuga y un aparato para practicar el método. El aparato muestra una centrífuga que tiene palas que se extienden radialmente hacia afuera a partir del eje rotor de la centrífuga y un portador para soportar un dispositivo microfluídico unido a cada brazo. Cada portador puede girar verticalmente sobre su propio eje (1 DOF) cuando la centrífuga está en reposo.

El documento US 2006/083667 A1 divulga un dispositivo de reacción química y un aparato de reacción química capaz de realizar un movimiento transversal de líquido. Se describe una centrífuga ("plato giratorio") que sostiene un dispositivo microfluídico plano. El dispositivo microfluídico puede girar o trasladarse por separado del plato giratorio (1 DOF entre el dispositivo y el plato giratorio).

El documento US 4 892 708 A divulga un soporte del chip microfluídico de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1; este documento se refiere especialmente a un conjunto en donde un resorte mantiene un conjunto de marco en una primera posición hasta que un miembro giratorio alcanza una velocidad de giro predeterminada y, cuando la fuerza centrífuga excede la fuerza del resorte, un primer y un segundo porta plaquetas buscan una segunda posición más lejos de un eje giratorio que la primera posición.

Lo que se necesita para procesos microfluídicos de bajo coste es maquinaria menos especializada, chips microfluídicos y soportes que se controlan fácilmente sin micro máquinas pesadas, complejas y costosas, o centrífugas especiales.

#### Resumen de la invención

El solicitante ha realizado una técnica para el chip microfluídico para el montante centrífugo, en este documento un "montante giratorio" que permite pivotar el chip en un plano barrido por la centrífuga (es decir, en un eje (o conjunto de ejes) paralelo y distante a partir de un eje de la centrífuga) usando un accionamiento relativamente económico y eficiente. El montante giratorio incluye una junta y un aplicador de fuerza. El aplicador de fuerza se apoya en el chip o en la parte móvil del soporte, en una o más ubicaciones distantes de la junta, ya que estas una o más ubicaciones no forman un conjunto de puntos concéntricos con el eje (o ejes) de la junta. Por lo tanto, un montante giratorio puede proporcionar solo un pivote limitado (angular) del chip, alrededor de un eje o ejes de pivote. El montante giratorio permite que el chip se mueva exactamente en un grado de libertad con respecto a la centrífuga (es decir, para definir una ruta para el chip con respecto a la centrífuga, la ruta al mismo tiempo define una posición y orientación del chip y cualquier parte móvil del soporte). Por simplicidad, puede preferirse que la ruta se encuentre en un plano de la centrífuga (es decir, una normal del plano es igual a un eje de la centrífuga), aunque es perfectamente posible definir una ruta tridimensional para el chip, dependiendo de un espacio disponible alrededor del chip en la centrífuga.

Las ventajas de esta configuración incluyen la capacidad de diseñar un soporte del chip liviano que logre ganancias sustanciales en el control de fluidos sin detener la centrífuga repetidamente, y que proporcione un chip alargado efectivamente con el control selectivo sobre el ángulo de pivote a lo largo de un proceso. Además, el chip puede tener una pluralidad de cámaras, canales de sifón y características que se ven afectadas por el ángulo del giro, por lo que el control sobre el fluido puede ejercerse dependiendo de la posición del fluido por el giro de múltiples maneras, a diferencia de un solo dispositivo de control de flujo activo en una sola válvula.

- La junta puede ser una junta de giro axial, o puede comprender dos (o más) características guiadas que son de un espacio fijo para servir como restricciones en una posición y orientación relativas de las dos partes acopladas por la junta. Las características están guiadas por una ruta o guía arqueada, la ruta arqueada incluye al menos un punto que tiene una curvatura en el plano de la centrífuga, para restringir la rotación de la característica en ese punto. Las características y guías limitan en conjunto el movimiento en posición y orientación del chip con respecto a la pala centrífuga. Las dos o más características pueden estar separadas, o pueden por ejemplo, estar en lados opuestos de un solo control deslizante alargado. Las características pueden o no compartir una o más guías o restricciones. La junta puede ser un acoplamiento de baja fricción. La junta se puede proporcionar en una pala articulada de la centrífuga, en el chip mismo, en un soporte entre los dos, o en cualquier interfaz entre la pala, inclusive el chip.
- 5
- 10 A la vez que las características y la guía pueden formar una junta totalmente libre y pasiva, al hacer que la guía sea de baja fricción, con cada punto con un mismo radio de curvatura (es decir, la guía ofrece una ruta circular centrada en el eje de pivote), puede ser ventajoso variar la geometría de la guía, ya que la transición entre una pluralidad de dichos ejes (a través de etapas continuas o discretas) permitirá utilizar la fuerza centrípeta para empujar o resistir el avance (o retracción) del chip a lo largo de la guía. Esto puede ser particularmente valioso en las uniones donde la
- 15 orientación del chip debe cambiarse abruptamente. Por el contrario, la guía, al estar distante del eje o del eje de pivote efectivo, puede tener algunas restricciones o regiones de mayor fricción, para disminuir intencionalmente el recorrido de esas regiones, y tal como estas restricciones pueden servir como el aplicador de fuerza.
- Si bien se puede usar una palanca, amortiguador, trinquete o conjunto de herramientas simples para mejorar el control, variar un rango de orientaciones y posiciones, bloquear condicionalmente el movimiento, facilitar la medición y/o reducir la variabilidad de la operación, por ejemplo, en algunas aplicaciones, se prefiere una ventaja de coste que ofrece un sistema más simple. Por lo tanto, puede ser una realización preferida para la junta, un montante giratorio con una junta de giro axial, o una o más rutas de deslizamiento arqueadas que definen la ruta que guía el chip en un pivote fijo (y posiblemente traslación) como una función de la posición a lo largo de la ruta.
- 20
- El montante giratorio es accionado por un (es decir, uno o más) aplicador de fuerza que se apoya en el chip o soporte, y a una distancia a partir del eje/ejes de pivote. El montante giratorio puede ser accionado por uno o más de: una aceleración centrípeta causada por un torque alrededor del eje/ejes de pivote, resistencia al aire y un actuador, para controlar el movimiento del chip (avance a lo largo de la ruta). Una distribución de peso soportada por el montante giratorio (que incluye cualquier masa añadida para este propósito), con un centro de masa que no es colineal con el eje de pivote (o extensión de ejes) del montante giratorio y el eje de la centrífuga, asegurará que se aplica un torque por centrifugación, variando el torque con la velocidad de centrifugación. Este modo de accionamiento no requiere ningún aplicador de fuerza. Los otros dos controladores para el montante giratorio requieren un aplicador de fuerza, tal como una lámina de aire o una característica de arrastre, preferiblemente colocada lo más lejos posible del eje/eje de pivote o un actuador el cual involucra ambos aplicadores de fuerza.
- 25
- 30 Por lo tanto, el aplicador de fuerza puede accionar el avance y/o la retracción a lo largo de la ruta. El aplicador de fuerza puede aplicar una fuerza sustancialmente constante que es independiente de una posición a lo largo de la ruta, o puede proporcionar una fuerza que dependa de una posición a lo largo de la ruta, tal como una fuerza restauradora proporcionada por una deformación elástica, o una velocidad de la parte móvil del montante giratorio, tal como la lámina de aire o la característica de arrastre.
- 35
- El aplicador de fuerza puede simplemente resistir un avance a lo largo de la ruta sobre alguna sección de la ruta. El aplicador de fuerza puede simplemente resistir el avance accionado de manera centrípeta, y consistir en un amortiguador o resistencia mecánica, de modo que el recorrido de la ruta se produce a una tasa seleccionada que depende de una velocidad de centrifugación. Dicho montante giratorio con base de manera centrípeta también puede incluir un miembro elástico que se opone al recorrido, por ejemplo, para permitir que el chip avance y retroceda a lo largo de la ruta cualquier número de veces durante una operación, aumentando una diversidad de protocolos y chips respectivos que el sistema está adaptado para soportar. Dichos miembros elásticos pueden incluir un sensor para informar un grado de extensión.
- 40
- 45 Naturalmente, se puede usar un dispositivo más sofisticado que un miembro elástico, que incluye un motor pequeño, tal como un motor piezoeléctrico, el cual puede tener ventajas adicionales en términos de control, medición, reversibilidad y capacidad de respuesta. También se puede usar un controlador de tipo motor piezoeléctrico en realizaciones que son independientes de la tasa de rotación de la centrífuga, es decir, de accionamiento no centrípeta. Cuando un torque en la junta es pequeño en comparación con la fuerza aplicada por un motor, el montante giratorio es accionado por algo diferente a la inercia/aceleración centrípeta. Una ventaja de usar un motor piezoeléctrico para mover el chip microfluídico, en lugar de colocar un micromotor en un chip microfluídico (por ejemplo, en un canal o en comunicación con él a través de una membrana), es que un motor puede afectar la apertura y el cierre de una pluralidad de válvulas todas a la vez, y el motor piezoeléctrico puede acoplarse al soporte para su reutilización sin destrucción o desmontaje del chip.
- 50
- 55 A la vez que las centrífugas en general tienen la capacidad de aplicar un rango de velocidades angulares a chips microfluídicos, típicamente hay poca ventaja en hacerlo, ya que una vez que el campo centrífugo excede un valor dado, se decide la ruta del fluido micro-confinado por la estructura de los canales en el chip en un período de tiempo relativamente corto. El solicitante se ha dado cuenta de una manera de aprovechar la libertad de controlar una
- 60

disposición angular del chip, sin tener que agregar un volumen sustancial al chip o al soporte, y sin agregar costes sustanciales. La solución consiste en proporcionar al chip un montante giratorio en la centrífuga que incluye un aplicador de fuerza que aplica una fuerza en proporción a la velocidad de rotación de la centrífuga. La dependencia de la rotación permite el control pasivo de la disposición angular del chip.

5 Un segundo ejemplo de un controlador para el montante giratorio que permite el control pasivo, es un elemento aerodinámico. Se pueden usar una diversidad de elementos de arrastre o sustentación solos o en combinación con un controlador centrípeto o un controlador de motor. Las fuerzas aerodinámicas típicamente varían con un cuadrado de velocidad, como resultado, la colocación de elementos aerodinámicos estará preferiblemente más cerca de un límite radial de la centrífuga. Si la presión de aire dentro de la centrífuga es insuficiente, se puede proporcionar un ventilador o chorro de aire dentro de la centrífuga, con una alteración mínima de la centrífuga.

10 Ejemplos adicionales de un controlador para el montante giratorio se proporcionan por un campo magnético proporcionado dentro o adyacente a la pista de centrifugación, como por un electroimán o estático. Por lo tanto, es posible una amplia diversidad de controladores para los aplicadores de fuerza. Cada uno puede tener ventajas y desventajas particulares para aplicaciones particulares.

15 Por consiguiente, se proporciona un soporte del chip microfluídico, el soporte comprende una parte de pala de, o para acoplar a, una pala de una centrífuga, a una distancia radial a partir de un eje de la centrífuga, la pala adaptada para montarse en la centrífuga para rotación alrededor del eje y definir un plano de la centrífuga; una parte del chip para sostener un chip microfluídico plano en una orientación que tiene una normal no perpendicular al eje; una junta de un grado de libertad (DoF) entre la parte de la pala y la parte del chip, la junta de DoF que permite que la parte del chip se mueva con respecto a la pala centrífuga, el movimiento incluye al menos un pivote de 5° proyectado sobre el plano; y un aplicador de fuerza que se apoya en la parte de la pala o el eje de la centrífuga en un extremo, y el chip o la parte del chip en un segundo extremo, el apoyo en el chip o la parte del chip se proporciona en un conjunto fijo de uno o más puntos para restringir el movimiento, donde los puntos fijos no rodean y no están rodeados por ningún centro de rotación instantáneo en el plano.

20 El movimiento puede estar sustancialmente limitado a un cambio en la posición y orientación del chip microfluídico dentro del plano. Por ejemplo, el movimiento puede estar sustancialmente limitado a pivotar en el plano.

25 La junta puede ser una junta de giro axial, o puede comprender al menos dos características guiadas y una ruta arqueada para las características que definen una guía, donde la ruta arqueada incluye al menos un punto que tiene una curvatura que contribuye a la definición de un eje de pivote de la junta. Las dos o más características guiadas pueden estar separadas entre sí. Dos o más de las características pueden compartir una o más restricciones definidas por la guía. El movimiento puede implicar el pivote del chip en el plano con la guía que define dos o más curvaturas en diferentes secciones. El movimiento puede incluir la traslación radial del chip con respecto al eje de la centrífuga, durante al menos una parte del movimiento.

30 La junta se puede proporcionar: en una pala centrífuga; como un acoplador entre el chip y la pala centrífuga; o en un soporte entre el chip y la pala centrífuga.

35 El soporte del chip microfluídico puede comprender además una palanca, trinquete o conjunto de herramientas simples para limitar la junta de múltiples grados de libertad a una junta DOF, y/o para definir el aplicador de fuerza.

40 En un instante durante el movimiento, un centro de masa de la parte del chip y el centro de rotación instantáneo, pueden no ser colineales en el plano proyectado, por lo que una fuerza centrípeta en la parte del chip acciona el movimiento, con una magnitud dependiendo de una velocidad de rotación de la centrífuga.

45 La parte del chip puede acomodar un chip rectangular, y el movimiento puede incluir un conjunto de posiciones y orientaciones instantáneas para las cuales la longitud del chip en general está alineada con la pala centrífuga, y un conjunto de posiciones y orientaciones que en general son perpendiculares a la pala centrífuga, en donde las posiciones más extendidas están en general perpendiculares a la pala centrífuga.

50 El aplicador de fuerza puede comprender: una resistencia mecánica que reduce y controla la velocidad del movimiento; un miembro elástico para resistir el movimiento una cantidad variable que depende de una extensión del miembro elástico; o un motor pequeño, accionable de manera independiente de la centrífuga.

55 También en consecuencia, se proporciona un kit, el kit comprende el soporte del chip microfluídico como se definió anteriormente, y opcionalmente comprende uno o más de: instrucciones para ensamblar la pala articulada; instrucciones para ensamblar la pala articulada de dos o más partes del kit; instrucciones para ensamblar la pala articulada a partir de una de un número predefinido de palas centrífugas, y una o más partes del kit; uno o más de los chips; instrucciones para configurar y probar la pala articulada una vez ensamblada; instrucciones para configurar y probar la pala articulada una vez ensamblada, y uno o más chips o dispositivos para usar en la configuración y prueba de la pala articulada una vez ensamblada; o instrucciones para operar la centrífuga de acuerdo con un protocolo establecido en un chip dado con líquidos prescritos cargados en las cámaras respectivas del chip, una vez montado en la parte del chip.

Se proporciona también un método para controlar un ángulo de un chip microfluídico plano centrífugo en un plano barrido por una centrífuga en el cual está montado el chip. El método comprende:

- 5 proporcionar una parte del chip montada en una pala de una centrífuga mediante una junta de un grado de libertad (DoF) de manera que un soporte del chip de la parte del chip se coloque a una distancia radial del eje de la centrífuga, para ser barrido en un plano de la centrífuga por rotación de la centrífuga alrededor del eje;
- montar un aplicador de fuerza en la pala y la parte del chip para restringir un movimiento de la parte del chip con relación a la pala;
- 10 colocar el chip en el soporte del chip de la centrífuga de manera que un centro de masa de la parte del chip y el eje no estén colineales con ningún centro de rotación instantáneo de la junta DoF proyectada en el plano, y una normal del chip no es perpendicular al eje; y
- controlar una velocidad de rotación centrífuga para variar una fuerza centrípeta instantánea en la parte del chip proporcionada por la no alineación del centro de masa, el eje y el centro de rotación instantáneo.
- Preferiblemente, el movimiento está: sustancialmente limitado a un cambio en la posición y orientación del chip microfluídico dentro del plano; o sustancialmente limitado a pivotar en el plano.
- 15 Preferiblemente, la junta DoF: es una junta de giro axial; comprende al menos dos características guiadas y una ruta arqueada para las características que definen una guía, donde la ruta arqueada incluye al menos un punto que tiene una curvatura que contribuye a la definición de un eje de pivote de la junta; comprende al menos dos características guiadas y una ruta arqueada para las características que definen una guía, donde la ruta arqueada incluye al menos un punto que tiene una curvatura que contribuye a la definición de un eje de pivote de la junta, en donde:
- 20 de las características guiadas están separadas entre sí; dos o más de las características comparten una o más restricciones definidas por la guía; el movimiento implica girar el chip en el plano con la guía que define dos o más curvaturas en diferentes secciones; o el movimiento incluye traslación radial del chip con respecto al eje de la centrífuga, durante al menos una parte del movimiento. La única junta DoF se puede proporcionar en una pala centrífuga; como un acoplador entre el chip y la pala centrífuga; o en un soporte entre el chip y la pala centrífuga.
- 25 El aplicador de fuerza y/o la junta DoF puede comprender además una palanca, trinquete o conjunto de herramientas simples para limitar una junta de múltiples grados de libertad a una junta DOF, y/o definir el aplicador de fuerza de una junta DoF.
- Preferiblemente, el aplicador de fuerza comprende: una resistencia mecánica que reduce y controla la velocidad del movimiento; un miembro elástico para resistir el movimiento una cantidad variable que depende en una extensión del miembro elástico; o un motor pequeño, accionable de manera independiente de la centrífuga.
- 30 Se describirán características adicionales de la invención o serán evidentes en el curso de la siguiente descripción detallada.
- Breve descripción de los dibujos
- 35 Con el fin 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 cuales:
- Las Figuras 1a, b, c son ilustraciones esquemáticas de tres soportes de los chips microfluídicos, respectivamente, en los cuales se proporciona el montante giratorio: dentro de un montante centrífugo de dos partes; dentro de una pala centrífuga articulada; y como un simple acoplador de junta para montar un chip microfluídico en una pala centrífuga;
- 40 Las Figuras 2a, b son ilustraciones esquemáticas de conexiones axiales giratorias preferidas, que tienen dos secciones y tres secciones, respectivamente;
- Las Figuras 3a, b, c, d son ilustraciones esquemáticas de conexiones giratorias preferidas que emplean guías para características de deslizamiento, teniendo las juntas giratorias respectivamente: 3 guías; una guía arqueada con un solo eje; una guía arqueada con dos secciones arqueadas conectadas por una sección lineal; y una guía no trivial;
- La Figura 4 es una ilustración esquemática de una realización que tiene 3 brazos centrífugos;
- 45 Las Figuras 5a, b son vistas en planta lateral y superior de un soporte del chip microfluídico accionado no centrípeto;
- La Figura 6 es una ilustración esquemática de un resorte instrumentado para su uso como aplicador de fuerza;
- La Figura 7 es una ilustración esquemática de un montante giratorio de accionamiento centrípeta en cuatro etapas;
- La Figura 8 es una ilustración esquemática de un montante giratorio que utiliza un aplicador de fuerza inicialmente compresivo;

La Figura 9 es una ilustración esquemática de un montante giratorio que utiliza un aplicador de fuerza de tracción inicial;

5 Las Figuras 10a, b son ilustraciones esquemáticas de un montante giratorio de accionamiento centrípeta que tiene una orientación paralela inicial y una posición extendida perpendicular a la pala centrífuga, en donde una masa se monta transversalmente a partir del eje del chip, para variar un centro de masa;

La Figura 11 es una ilustración esquemática de un montante giratorio con actuadores de fuerza primarios y secundarios;

La Figura 12 es una ilustración esquemática de un chip microfluídico con válvulas de sifón para las cuales la inclinación permite el control de las válvulas microfluídicas;

10 Las Figuras 13a, b y c, son tres fotografías de un prototipo que muestra el soporte con base en un resorte de dos soportes del chip con acoplamientos de resorte a partir de la parte del chip a parte del chip como en la Figura 1c, con un soporte para una masa adicional montada transversalmente, como en la Figura 10, en cada uno de los tres estados de extensión:

15 La Figura 13d es un gráfico que muestra la extensión angular de la realización de la Figura 13a - c, como una función de la velocidad de centrifugación, que ilustra el accionamiento angular controlado centrípetamente de un chip microfluídico;

La Figura 13e ilustra esquemáticamente un esquema del chip de un chip que tiene múltiples cámaras de sifón, algunas de las cuales son accionables variando la disposición angular del chip, y una fotografía del prototipo de las Figuras 13 a - c con dicho chip montado en el mismo;

20 La Figura 14 es una ilustración esquemática de un chip multicámara en 4 etapas (a, b, c, d) en un proceso para dispensar y medir un fluido a partir de una cámara con el número 2 a una cámara número 3, de acuerdo con un método de la presente invención;

25 La Figura 15 es una ilustración esquemática de un chip multicámara en 4 etapas (a, b, c, d) en un proceso para medir y dispensar fluido a partir de una cámara numerada del 5 al 6, y luego dispensar fluido a partir de una cámara numerada 4 hacia la cámara 3 para agregarlo al fluido dispensado previamente, de acuerdo con otro método de la presente invención; y

La Figura 16 es una representación esquemática de la vista superior (a) y una fotografía (b) del cartucho microfluídico y sus componentes utilizados en un chip de ensayo de hibridación colorimétrica (CHAS).

#### Descripción de realizaciones preferidas

30 En este documento se describe una técnica para controlar el flujo de fluido dentro de un chip microfluídico. La técnica está asociada con soportes de chip microfluídico, y métodos y kits para montar chips microfluídicos. El soporte está adaptado para sostener un chip microfluídico y para asegurarse a una centrífuga, a la vez que proporciona una rotación que permite la variación de la disposición angular del chip sobre uno o más ejes que están sustancialmente paralelos y radialmente desplazados de un eje de la centrífuga. La junta de rotación incluye una  
35 junta de un grado de libertad (DoF) y un aplicador de fuerza para restringir el movimiento, donde el conjunto fijo de puntos no rodea y no está rodeado por la junta.

40 Las Figuras 1a, b son ilustraciones esquemáticas de realizaciones de la presente invención que muestran cómo se puede proporcionar el giro entre un chip microfluídico y una pala de una centrífuga. La Figura 1c muestra una misma pala 10 centrífuga que la que se utiliza en la Figura 1, la pala 10 tiene una forma rectangular alargada, que se hace girar sobre un eje 12 central, proporcionando por lo tanto dos brazos centrífugos. Como es bien sabido en la técnica, la longevidad del motor de la centrífuga mejora al tener un conjunto equilibrado de brazos, y el peso de las palas es típicamente crucial, por lo que a menudo se usan materiales livianos y fuertes para fabricar las palas, las cuales en general son delgadas. Por lo general, se proporcionan características en cada brazo para montar chips en la centrífuga. Cada realización se muestra en un estado relajado, como aparecería antes o después de la  
45 centrifugación, y tiene las mismas estructuras en cada brazo para definir el giro, aunque esto no es necesario. Una vez montado, la distinción entre estas ubicaciones giratorias es en gran medida irrelevante, ya que, en cualquier caso, el soporte del chip ensamblado produce un soporte del chip articulado en la centrífuga que tiene un accionamiento controlado sin un motor pesado o equipo de accionamiento para extraer energía de la centrífuga.

50 La Figura 1a muestra una realización particular de la invención en la cual se proporciona un montante 15 centrífugo de dos partes con una junta 16 contenida. Una ventaja de esta forma de realización es que puede ser relativamente fácil diseñar el montante 15 centrífugo para su unión fácil (desmontable o no) a una diversidad de palas centrífugas, utilizando la diversidad de técnicas de soporte conocidas en la técnica para proporcionar un soporte adecuadamente seguro.

55 El montante giratorio se proporciona dentro del montante 15. El montante 15 tiene una parte 18 de pala y una parte 20 del chip. Una superficie inferior de la parte 20 del chip y la superficie 18a superior de la parte 18 de pala tienen

preferiblemente una cantidad controlada de fricción. En algunas realizaciones, puede preferirse una fricción más baja y puede proporcionarse una lubricación o plásticos auto lubricados. En algunas realizaciones, puede ser deseable que la parte 20 del chip exhiba una fricción aumentada en uno de los pocos ángulos, a la vez que proporciona una baja fricción lejos de esos ángulos, para garantizar que el chip permanezca más tiempo en esos pocos ángulos si se obtiene una tasa de centrifugación uniforme aplicada, por ejemplo, para cebar un conjunto de sifones que se ceban en esos ángulos. Se apreciará que dicha resistencia selectiva puede ser proporcionada igualmente por una ingeniería de la junta 16, o con otras características en el montante 15. Se proporciona una pared 18b lateral en la parte 18 de pala para impedir que la parte 20 del chip se extienda más allá de la alineación con la parte 18 de la pala, aunque en realizaciones alternativas la pared 18b lateral puede retirarse, y el giro puede diseñarse para girar alrededor de un rango mayor.

La parte 20 del chip tiene un rebajo rectangular definido entre las paredes laterales y una pared inferior para retener un chip microfluídico de las dimensiones previstas. Las características de retención del chip se ilustran esquemáticamente, y pueden ser proporcionadas por una diversidad de dispositivos conocidos, o pueden omitirse, si por ejemplo, una gota de agua o una interfaz de superficie inherente de fricción elevada entre el chip microfluídico y la parte 20 del chip impide que se mueva una superficie de chip microfluídico blando. El conjunto ilustrado de características incluye paredes laterales y paredes de extremo superior e inferior, las cuales circunscriben una superficie 20a de recepción del chip rectangular.

Las partes 20, 18 del chip y la pala están conectadas por la junta 16: una junta de giro axial que puede tener la forma que se muestra en la Figura 2a. La junta 16 se extiende a través de la parte del chip a una corta distancia del área 20a de recepción del chip, aunque pueden usarse igualmente diversas otras disposiciones de la junta 16 y la superficie de recepción del chip. Esta realización proporciona una vista fácil de los elementos de la invención, y se prefiere específicamente en algunas realizaciones, para proporcionar un soporte rígido para el chip a lo largo de una superficie amplia, si el chip es susceptible a la deformación bajo la centrifugación. En otras realizaciones, donde es importante un área de superficie más grande del chip, puede preferirse anclar el chip sobre un área de plano relativamente pequeña del chip.

Se proporciona un aplicador de fuerza en la forma de un resorte 19 de torsión de alambre en bucle, el cual se fija a la parte 20 del chip con el brazo 19a, y la parte 18 de pala con el brazo 19b. La fijación de los brazos a los bordes de las partes puede realizarse mediante abrazaderas, cubiertas o adhesivos (no se muestran). Como se muestra, el aplicador de fuerza contacta la parte 20 del chip sobre una región rectangular que corre tangente a la junta 16. La región rectangular subtiende un ángulo de menos de 90° a partir de un eje fijo (en este caso, el eje giratorio) de la junta 16. Una bobina de bucle del resorte 19 de torsión rodea sin apretar la junta 16 de modo que el aplicador de fuerza aplica la torsión.

Una característica opcional de la Figura 1a, que puede ser útil, es una parada 14 que pretensa el resorte 19 de torsión antes de la centrifugación. Esto permite que la parte 20 del chip se mueva solo una vez que una fuerza centrípeta sobre la parte 20 del chip supera la pretensión. Esto puede ser ventajoso para impedir el movimiento de la parte 20 del chip, excepto durante un rango útil de aceleraciones. Se apreciará que se puede usar una diversidad de aplicadores de fuerza para seleccionar diferentes fuerzas que se aplicarán en diferentes etapas en el movimiento de la parte 20 del chip (en orientación o posición y orientación) con un único o con múltiples aplicadores de fuerza.

En algunas realizaciones, la interfaz deslizante de baja fricción puede proporcionarse suspendiendo la parte 20 del chip de modo que sustancialmente no haya contacto en la interfaz, por lo que la única resistencia de primer orden al pivote de la parte del chip es interna al resorte 19 de torsión, y una resistencia insignificante interna a la junta 16.

En funcionamiento, se coloca un chip cargado en el área 20a de recepción del chip. El chip se cargará con fluido en una pluralidad de puertos de entrada, los cuales pueden ubicarse en la parte superior del chip. La centrífuga se opera con un programa predefinido o se controla en respuesta a los eventos detectados en el chip. El fluido es extraído por el campo centrífugo a medida que se restringe por una red de canales dentro del chip. Cuando se opera la centrífuga, un centro de masa de la parte 20 del chip y el chip (es decir, todo lo soportado por la junta 16) aplica un torque en el resorte 19 de torsión, que tiende a comprimir el resorte, en la medida que el centro de masa, el eje de la centrífuga 12, y la junta 16 no son colineales. A la vez que se requiere un cierto campo centrífugo mínimo para extraer constantemente el fluido, en general hay una amplia gama de velocidades de centrifugación por encima del mínimo. Al operar la centrífuga a velocidades dentro de este rango, se controla un ángulo del chip entre un ángulo mínimo y máximo. Dependiendo de una resistencia, una variación en la distribución de masa y la inercia, puede haber una cantidad diferente de histéresis introducida por un cambio en la velocidad de centrifugación y, en consecuencia, puede ser necesario un tiempo para restablecer el equilibrio durante la centrifugación. Puede ser deseable establecer el ángulo real de un sistema con un rango dado de cargas en una secuencia dada de velocidades de centrifugación empíricamente, y para diseñar regímenes operativos óptimos para lograr una secuencia de ángulos requeridos para realizar un protocolo, para una aplicación determinada.

Se apreciará que en ausencia de una característica limitante (tal como la pared 18b lateral), un ángulo máximo se decide típicamente por una ubicación del centro de masa de la parte 20 del chip (con el chip y cualquier peso adicional que se puede agregar para variar esto).

- La Figura 1b muestra una realización particular de la invención en la cual una pala 21 centrífuga articulada proporciona el montante giratorio. Algunas centrífugas tienen palas de centrífuga reemplazables. Por lo tanto, es posible utilizar una forma alternativa de pala en estas centrífugas. Efectivamente, la pala 21 articulada incluye las características numeradas correspondientes a la Figura 1a, diferente en que la parte 18 de pala es integral con la pala 21, y que se omiten la pared 18b lateral y las paradas 14.
- La pala 21 articulada tiene un aplicador de fuerza en la forma de un resorte 22 extensible en lugar de un resorte 19 torsional. El resorte 22 extensible está acoplado a una parte 18 de pala de la pala 21 articulada y a la parte 20 del chip. Ambos de estos acoplamientos están efectivamente en un punto y, por lo tanto, en esta realización, se sujeta un ángulo pequeño mediante la unión a la parte 20 del chip alrededor del eje giratorio.
- Una ventaja de la realización de la Figura 1a sobre la de la Figura 1b es que el montante 15 puede estar diseñado para acoplarse a una gran diversidad de centrífugas, a la vez que las palas articuladas solo pueden diseñarse para un número más restringido de centrífugas, y una ventaja de la última realización es que se agrega menos peso a la pala.
- La Figura 1c ilustra esquemáticamente una tercera realización particular de un chip montado de manera giratoria. Los números de referencia similares identifican características similares, y las descripciones de estos no se repiten. En la tercera realización, todo el montante 15 está plegado a la junta 16, la cual está unida directamente a la pala 10, y en la cual está soportado un chip 25. El aplicador de fuerza se proporciona en la forma de dos cuerdas 26 elásticas. Cada cuerda 26 elástica se extiende a partir de un punto en un chip 25 de referencia (es decir, un punto que se mueve relativamente poco durante la operación) hasta un punto en el chip 25 movido que está distante de la junta 16 en el chip movido. Las dos cuerdas 26 están montadas en los chips 25 correspondientes, lo cual hace posible montar ambos chips directamente en las juntas 16 colocadas correctamente con soportes de ajuste a presión convenientes, o similares, sin el soporte adicional de los aplicadores de fuerza, y sin tener que tensar o alinear las cuerdas 26. Ventajosamente, si una cuerda se rompe en uso, la otra puede impedir el movimiento completamente descoordinado de ambos chips 25, pero un cambio en los ángulos de los chips puede mostrar una falla. Una ventaja de la tercera realización es que se proporciona un soporte ligero y funciona bien para chips 25 autosuficientes.
- A la vez que las realizaciones de la Figura 1 muestran chips que se inclinan inicialmente con respecto a la pala (o la sección de pala de la Figura 1b), y se vuelven más rectas con la aceleración de la centrífuga, se apreciará que esto podría revertirse igualmente, por ejemplo, cambiando una posición de parada 14 en la Figura 1a, y una longitud o posición del resorte 22 extensible, o cuerda 26 elástica, en las Figuras 1b, c.
- Las Figuras 2a, b son ilustraciones esquemáticas de juntas giratorias axiales comúnmente conocidas en la técnica. Estas pueden tener rodamientos de rodillos y pueden tener un diseño de dos o tres partes como se muestra. En la realización de la Figura 1b puede ser particularmente atractivo proporcionar un soporte de dos planos para una junta 16 tal como se muestra en la Figura 2b, ya que la masa se puede proporcionar en un radio relativamente corto a partir del eje central, y se proporciona un rodamiento más fuerte y más resistente.
- Las Figuras 3a - d son ilustraciones esquemáticas de juntas guiadas que pueden usarse en realizaciones alternativas de la invención.
- La Figura 3a ilustra esquemáticamente una junta de giro que consta de tres postes en una primera parte, que se extienden a través de tres ranuras respectivas en una pieza de guía definida en la segunda parte. Las partes primera y segunda pueden ser la parte de la pala y la parte del chip, o viceversa. Los postes pueden estar rígidamente conectados entre sí por encima y por debajo de la pieza de guía para una mayor resistencia. La realización de la Figura 3a permite aproximadamente 90° de pivote. Una ventaja sobre la junta de giro de la Figura 3a sobre la de la Figura 2a es que la fuerza se distribuye sobre superficies más grandes, y una posible ventaja de la junta con base en el eje es el rango angular ilimitado. Se apreciará que las tres ranuras no deben tener un radio común a partir del eje. En realizaciones alternativas, las ranuras pueden ser de radios diferentes del eje, de modo que haya más material entre las ranuras, o la carga se distribuya sobre una superficie más grande.
- La Figura 3b ilustra esquemáticamente una junta de giro que consta de una guía con dos pilares interconectados que forman un solo deslizador. Esta junta tiene limitaciones angulares similares a las de la Figura 3a.
- La Figura 3c ilustra esquemáticamente una junta de 1 grado de libertad (DoF) que incluye tres etapas: revolución alrededor de dos ejes y deslizamiento entre las dos revoluciones cortas. Se apreciará que permitir que el chip se deslice radialmente hacia afuera puede impartir accionamiento a la parte del chip, para garantizar un avance rápido. Se apreciará que el uso de esta libertad conlleva un gasto de la longitud del chip disponible para los microfluídicos y, por lo tanto, puede limitar la cantidad de funciones en el chip. El pivote del chip puede permitir una mayor longitud efectiva del chip y, de no ser así, aún puede proporcionar funciones de activación o de válvulas que pueden ser necesarias para lograr algunos protocolos. La junta que se ilustra de 1 DoF se muestra en una posición inicial (retraída) si los postes se fijan con el chip, y en una posición completamente extendida si la guía se fija con el chip.
- La Figura 3d ilustra esquemáticamente una junta 1 DoF más complicada que permite una serie de cambios en el ángulo. En general, puede ser ventajoso mantener un chip sustancialmente perpendicular a la pala para velocidades

de centrifugación más bajas, para que se mueva gradualmente a una orientación sustancialmente paralela a la pala a velocidades más altas, seguido de una parte más extendida del movimiento donde está orientado perpendicular nuevamente a la pala (la misma orientación u opuesta que la menos extendida), de modo que se utilice toda la longitud del chip, pero nunca se extienda radialmente hacia afuera de la centrífuga más allá de un límite establecido.

5 La Figura 4 ilustra esquemáticamente una cuarta realización particular que comprende un número no uniforme de palas (3) de centrífuga. Se apreciará que se puede proporcionar cualquier número de palas, sujeto al espacio disponible de la centrífuga y a una extensión angular del movimiento del chip. En general, se prefiere equilibrar la distribución de masa alrededor de la centrífuga, la cual a menudo se realiza proporcionando múltiples palas (a menudo dos o cuatro), aunque también puede estar provista de masas más cercanas al eje central. La cuarta  
10 realización incluye amortiguadores 28 como aplicadores de fuerza. En dichas realizaciones, se puede ejercer control para reducir el descenso de una energía potencial más alta a una más baja, pero no se aplica fuerza restauradora y, en consecuencia, reducir la velocidad de la centrífuga da como resultado una velocidad de avance más lenta. Los amortiguadores pueden estar diseñados para aplicar una resistencia diferente como una función de la extensión, para garantizar que, en algunos ángulos, el giro de las partes del chip sea impedido, y no tanto en otros ángulos.  
15 Esto puede permitir un control mejorado sobre el avance del giro a lo largo de una operación, y permitir un control más grueso sobre la velocidad de revolución para efectuar un movimiento predeterminado deseado del chip.

Las Figuras 5a, b son vistas esquemáticas en alzado lateral y en planta de una quinta realización particular de la presente invención. La pala 10 se hace girar en un extremo y el chip se gira alrededor de un eje central, a diferencia de los ejemplos anteriores. Se proporciona una parte 20 del chip en forma de disco para soportar un chip microfluídico. La parte 20 del chip está montada por una junta de giro axial, la cual tiene un eje 30, una tapa 31 y una almohadilla 32 de fricción para encontrar la parte 20 del chip, y otra almohadilla 33 de fricción para encontrar la pala 10. Se proporciona un motor 34 pequeño, tal como un motor piezoeléctrico, o un motor con base en una aleación piezoeléctrica, polimérica electro-activa, con memoria de forma, o conjuntos de materiales inteligentes similares, que agarran las almohadillas 32, 33 de fricción en un espacio libre bajo entre los dos. A medida que el eje 30 es delgado,  
20 el motor 34 pequeño puede agarrar la almohadilla 32 de fricción de la parte 20 móvil del chip cerca de su centro. Geométricamente hablando, un desplazamiento de 5 mm del motor 34 pequeño puede producir un movimiento de pivote de 90° de la parte 20 del chip si el motor 34 agarra la almohadilla 32 de fricción en un radio de menos de 5 mm a partir del eje giratorio. Se proporciona un controlador 36, por ejemplo, para accionar el motor 34 de acuerdo con las instrucciones del programa y/o las comunicaciones con un controlador externo, para realizar un protocolo para un chip microfluídico. En algunas realizaciones, los datos del sensor de retroalimentación de posición, o los datos del sensor pertenecientes a un flujo monitorizado de fluido en el chip microfluídico, pueden recibirse en el controlador 36.  
25

Una ventaja de la quinta realización es la posibilidad de rastrear una posición angular de la parte 20 del chip durante un procedimiento, por ejemplo, utilizando datos del sensor, o retroalimentación del motor 34, o de la señalización enviada para accionar o controlar el motor 34. Esto puede ser particularmente ventajoso cuando una centrífuga no tiene un estroboscopio y un visor que permita la visualización del movimiento del fluido dentro del chip.  
30

La Figura 6 es una ilustración esquemática de otra técnica para monitorizar un grado de extensión de un aplicador de fuerza, aplicable a un pistón o un resorte 40 (como se muestra). La técnica implica un aplicador de fuerza instrumentado, el cual incluye un dispositivo de medición de desplazamiento, el cual permite un movimiento resistido de manera insignificante entre una junta telescópica definida entre la cubierta 44a interna y la cubierta 44b externa. Una resistencia eléctrica, u otra propiedad de una medida obtenida que depende de un grado de extensión, se usa entonces para emitir una señal indicativa del desplazamiento, y con ello, un ángulo del chip con respecto a la pala. La medición puede realizarse mediante un circuito eléctrico autónomo con una función de comunicaciones y fuente de alimentación en el controlador 45. Se apreciará que podrían usarse una amplia diversidad de goniómetros, sistemas interferométricos con base en láser (por ejemplo, que tienen un retroreflector o espejo en el soporte del chip para el rango a partir de una posición estática en una periferia de la centrífuga) u otros sensores, que incluyen imágenes estroboscópicas de la centrífuga, con software de análisis de imágenes.  
35

La Figura 7 ilustra esquemáticamente una secuencia de etapas para operar un soporte del chip microfluídico de accionamiento centrípeto que utiliza un resorte 22 como un aplicador de fuerza. El soporte tiene una parte 20 del chip montada por una junta 16 de giro axial en una esquina superior izquierda, y por el resorte 22 en una esquina superior derecha.  
40

La etapa a) muestra un ángulo de la parte 20 del chip antes de la centrifugación. A la vez que la realización que se ilustra muestra un resorte relajado en a) que forma un ángulo de 28° negativo, puede ser ventajoso proporcionar una tensión mínima más alta para el resorte, como puede proporcionarse con un resorte que es colineal con la junta de giro axial en posición más relajada. Dicha disposición reduce una variación angular entre las etapas a) y b), y proporciona una gama más amplia de ángulos sobre los cuales el ángulo puede variar cambiando la velocidad de centrifugación.  
45

La etapa b) muestra una posición de la parte 20 del chip a una velocidad de centrifugación mínima. Esta posición es un límite mínimo de extensión (aproximadamente -9°, como se muestra) de un rango angular sobre el cual varía la parte 20 del chip. Se apreciará que este límite puede ser impuesto por una velocidad mínima de centrifugación de la  
50

- centrífuga, o puede ser una velocidad algo arbitraria elegida para un movimiento satisfactorio del fluido. La etapa d) muestra una posición de extensión máxima:  $26^\circ$ . Esta posición puede determinarse por una velocidad de centrifugación máxima de la centrífuga, por una presión de ruptura del chip, y el ángulo siempre se ve afectado por una posición del centro de masa de la parte 20 del chip. Cuanto más cerca esté el centro de masa del chip al resorte
- 5        22, mayor fuerza aplica la centrífuga. La etapa c) muestra una etapa intermedia donde la parte 20 del chip está alineada con la parte 18 de la pala. Esta posición es un ángulo de referencia de  $0^\circ$ . Al variar la velocidad de centrifugación, la parte 20 del chip se puede cambiar entre ángulos de  $-9^\circ$  a  $26^\circ$ . Se puede diseñar una amplia diversidad de chips y protocolos teniendo en cuenta dicho rango.
- 10        La Figura 8 ilustra esquemáticamente una sexta realización particular de la presente invención. En la sexta realización, el aplicador de fuerza es un resorte de compresión, y se apoya en la parte del chip cerca de la parte inferior del chip.
- 15        La Figura 9 es una ilustración esquemática de una séptima realización particular de la presente invención. El aplicador de fuerza en la séptima realización es un resorte espiral plano, el cual se apoya en un lado de la parte del chip en dos puntos, por lo cual se aplica una fuerza por el resorte espiral plano.
- 20        Las Figuras 10a, b son ilustraciones esquemáticas de cómo se puede agregar una masa para aumentar el rango angular de la parte del chip. Al desplazar el centro de masa, con la adición de una masa en un brazo extendido, se puede extender el rango del chip. La Figura 10a muestra una posición inicial (relajada) donde la parte del chip tiene un ángulo de  $0^\circ$ , y un ángulo teóricamente mayor alcanzable (donde la fuerza del resorte se considera insignificante en comparación con la fuerza centrípeta) de aproximadamente  $103^\circ$ .
- 25        La Figura 11 es una ilustración esquemática de una realización en la cual se usan dos aplicadores de fuerza para proporcionar una aplicación de fuerza en dos fases. Específicamente, una realización como se muestra en la Figura 1b se modifica de manera que la junta 16 tenga su eje giratorio más cerca de una línea central de la pala, lo cual da como resultado un mayor movimiento de una esquina cuadrada de la parte 20 del chip más cercana al eje central. Como resultado de la posición del eje giratorio, una vez que la parte 20 del chip se extiende sustancialmente, la esquina cuadrada se aplicará a un extremo de empuje del segundo aplicador de fuerza, el cual puede ser un pistón o un resorte, y puede ser instrumentado. Se apreciará que hay una gran cantidad de otras posibles disposiciones para aplicadores de fuerza múltiple que tendrán ventajas y desventajas en las realizaciones respectivas.
- 30        La Figura 12 ilustra esquemáticamente un chip 25 microfluídico inclinado en tres ángulos: negativo  $20^\circ$ ,  $0^\circ$  y  $40^\circ$ . El chip 25 tiene 6 depósitos. Los 5 depósitos superiores tienen forma de manera que una salida esté en el punto más bajo, aunque esto no es esencial. En el ángulo negativo de  $20^\circ$ , dos depósitos de arriba a la derecha completamente llenos estarían dispuestos para cebar. La centrifugación a una velocidad constante durante un período prescrito permitirá que estos dos depósitos dispensen fluido en el depósito inferior derecho. Ninguna otra válvula estaría en condiciones de cebarse. Estos dos depósitos superiores derechos podrían llenarse a un volumen prescrito de cualquier manera conocida en la técnica, que incluye el uso del método de dosificación y entrega enseñado por el solicitante en el documento WO 2013/003935 en trámite. Como será evidente para la persona de habilidad ordinaria, el volumen de fluido en los depósitos afecta materialmente si una cámara está en posición de hacer sifón. El método de medición del documento WO 2013/003935 permitirá ventajosamente controlar el volumen entregado en estas cámaras, aunque eso no se muestra. El depósito inferior derecho es una cámara de mezcla microfluídica, de acuerdo con las enseñanzas del solicitante en PCT/CA2013/000139. Una vez que se proporciona la mezcla de los dos fluidos, el chip puede moverse a una posición intermedia entre las posiciones  $0^\circ$  y  $40^\circ$ . Se notará que las cámaras completamente llenas en todas las cámaras están en una posición para cebarse y retirarse en la posición de  $40^\circ$ , y que cada una de las cámaras tiene un ángulo umbral respectivo entre las posiciones de  $0^\circ$  y  $40^\circ$  en el cual se cebará.
- 35        Hay una gran diversidad de protocolos que se pueden proporcionar usando la presente invención. Por ejemplo, las aplicaciones en biotecnología, diagnóstico clínico rápido, pruebas de seguridad alimentaria e industrias farmacéuticas implican el muestreo y el estudio de objetivos biológicos que incluyen proteínas, ADN, virus, bacterias, parásitos y células. Los protocolos típicamente involucran el manejo de alícuotas a través de una serie de etapas del proceso que incluyen preparación de muestras, filtrado, mezcla, etiquetado, incubación, lavado, inmovilización y análisis; cada etapa requiere múltiples secuencias de manejo de líquidos y reacciones entre entidades biológicas y reactivos en donde los volúmenes se mueven, mezclan o mantienen en su lugar para la incubación durante un tiempo o hasta el momento en el cual se necesitan. La presente invención es capaz de gestionar simplemente este proceso secuencial a intervalos de tiempo específicos a la vez que mantiene otros volúmenes de reacción estacionarios hasta que se requieran.
- 40        Ejemplo 1:
- 45        Un ejemplo de un montante giratorio operado centrípetamente diseñado con dos soportes del chip acoplados por resortes, se muestra en la Figura. 13. Las Figuras 13a - c muestran el montante giratorio que tiene una masa de 50 g montada en una placa de soporte por una junta de giro axial. Los dos resortes helicoidales idénticos entre las partes del chip tenían una constante elástica  $k = 83 \text{ N/m}$ . La Figura 13a corresponde a un estado relajado del montante giratorio (ángulo  $-26^\circ$ ), a la vez que b y c muestran resortes tensados para un ángulo de rotación de  $0^\circ$  y  $30^\circ$  respectivamente.
- 50        55        60

El montante giratorio está formado por una placa base, la cual se requiere para soportar la junta de giro axial, y proporciona un orificio pasante para el soporte a la centrífuga. La placa base tiene características adicionales que proporcionan señales visuales para identificar la disposición angular de la parte del chip, y permite que se monten chips adicionales en la placa base. Cada una de las juntas une una parte del chip respectiva a la placa base, y las dos partes del chip están unidas por dos resortes helicoidales. La fabricación de la placa base y las piezas del chip se realizó mediante impresión 3D aditiva.

La Figura 13d muestra la curva de calibración obtenida para el montante giratorio anterior sin masa en el soporte. Las mediciones de esta curva de calibración con cargas del chip microfluídico de hasta 30 g de masa, no muestran prácticamente ninguna diferencia con respecto a la curva en la Figura 13d, y en consecuencia este dispositivo muestra una buena reproducibilidad para el funcionamiento en diversos ángulos que dependen de la velocidad de rotación. Una ventaja considerable de usar un resorte como aplicador de fuerza es que la ruta de extensión a partir de la posición inicial a una posición completamente extendida es reversible. Es decir, los 12 puntos de medición diferentes correspondientes a intervalos de aproximadamente 5° entre -26° y 34° se pueden elegir en cualquier orden, con duraciones mínimas en ángulos intermedios, para las secuencias elegidas. Hemos observado que las mismas RPMs resultan en la misma disposición angular después de un corto periodo de movimiento (aproximadamente 1s para el rango completo) de manera independiente de si el ángulo se aproxima por una desaceleración o aceleración de la centrífuga. Por convención, el ángulo en el estado relajado de la pala se considera negativo.

A lo largo de estas operaciones no se colocó ninguna masa en el soporte que se extiende a la izquierda de la parte del chip de los soportes giratorios, ya que la masa del plástico era suficiente. Se apreciará que se puede obtener un cumplimiento más rápido y, en general, una diferencia menor en las velocidades de centrifugación puede efectuar un mismo cambio en la disposición angular, si se proporciona un mayor peso en el soporte de masa. Además, una diversidad de ángulos varía de acuerdo con la introducción de masas.

Un chip microfluídico montado en el montante giratorio se muestra en la Figura 13e (los esquemas de los circuitos fluídicos se muestran en el recuadro). Las características más destacadas del diseño son los sifones que unen los depósitos 2 y 3, 4 y 3 y 5 y 6. Esto se produjo a partir de una película de elastómero termoplástico (específicamente, Medipreno OF 400M) que fue modelada en superficie mediante estampado en caliente contra un molde. La película se aplicó a una capa de Zeonor sustancialmente más dura para formar un sello hermético, de acuerdo con las enseñanzas del documento US 2011-0085949 en trámite del solicitante. El recuadro en la parte superior derecha de la Figura 13e permite una mejor vista del diseño del chip. Aquí se puede ver una pluralidad de cámaras, que incluyen varias que se llenaron.

Un tamaño de la parte del chip que se muestra con mayor detalle en la Figura 13e es lo suficientemente grande como para soportar dos chips uno al lado del otro. Solo se muestra uno por claridad de ilustración. La fijación de los chips ha sido satisfactoria confiando solo en la fricción entre el lado Medipreno del chip a la parte del chip y un borde elevado de la parte del chip que rodea el chip, aunque el solicitante también ha utilizado un mecanismo de sujeción para retener los chips en otros experimentos. El solicitante ha apilado además un lado Medipreno del chip en un lado Zeonor de un chip inferior, para montar dos chips verticalmente. Se espera que los límites de cuántos chips se pueden apilar para el procesamiento concurrente estén limitados por la técnica de sujeción utilizada, la masa y las dimensiones que rodean la centrífuga.

Para ilustrar el principio del enfoque, las cámaras identificadas como 1, 2, 4 y 5 se llenaron inicialmente con líquidos de diferentes colores y el chip se montó en el montante giratorio (Figura 13e). En la Figura 14 muestra fotografías de la transferencia de líquido obtenida cambiando la velocidad de rotación de la plataforma. A partir del equilibrio estable en orientación negativa, en la Figura 14a, la velocidad de rotación se incrementa a 400 RPM, y se mantiene constante durante una duración de cebado, la cual en el presente caso fue casi instantánea. Se apreciará que al variar la duración del cebado (por ejemplo, con la introducción de resistencias a fluidos), se pueden lograr flexibilidades adicionales en un orden de dispensación para diferentes protocolos del chip. Una vez que la velocidad de rotación se incrementó a 400 RPM, se inició la transferencia de la cámara 2 a la cámara 3, y seguirá de manera independiente del ángulo del chip. La cámara necesitó aproximadamente 7 segundos para dispensarse en este ejemplo, y se tomaron 3 imágenes.

La Figura 15a muestra el chip en el mismo estado que en la Figura 14d. El aumento posterior de la velocidad de centrifugación a 500 RPM dispensó el fluido medido en la cámara 5 a la cámara 6, sin afectar el fluido en ninguna otra cámara. Una vez que se alcanzó la velocidad de 500 RPM, y la cámara 5 de sifón se cebó, la velocidad de rotación se desaceleró nuevamente a una disposición angular de 0° del chip. La Figura 15b muestra el chip con el fluido en la cámara 5 movido a la cámara 6. La velocidad de centrifugación se aumentó luego a 600 RPM para cebar el depósito 4, iniciando la transferencia de su contenido a 3 como se muestra en la Figura 15 a - d. De manera similar, el depósito 5 se vacía en 6 (no se muestra aquí). A lo largo de este proceso, la cámara 1 no se ve afectada, lo que demuestra que la orientación adecuada de los ángulos de sifón permite la dispensación selectiva de algunas cámaras sin dispensar otras válvulas.

La Figura 16 muestra una representación (a) y una fotografía (b) esquemáticas en vista superior del cartucho microfluídico y sus componentes utilizados en un ensayo de hibridación colorimétrica (CHAS) y manipulados con una

plataforma centrífuga con base en el principio descrito en el párrafo [0066]. Los compartimentos 1 y 2 son unidades de hibridación; los compartimentos 3-7 son compartimentos de almacenamiento y transferencia; y el compartimento 8 es un depósito de residuos. Los puertos de acceso están etiquetados como sigue: (A) solución de anticuerpos; (B) tampón para las etapas de lavado; (S) muestra; (T) sustrato de peroxidasa de membrana TMB, y (V) respiraderos.

5 La orientación del campo centrífugo con respecto al cartucho microfluídico se indica a la izquierda por la flecha vertical. Los elementos biológicos de detección (tela funcionalizada) se insertan en los compartimentos 1, 2 y tiene lugar la reacción de detección real. La cámara (1) de tela está precedida contra la corriente por una cámara (2) de tapón que permite que el líquido se acumule antes de fluir a través de la tela, con el fin de garantizar un llenado continuo y sin burbujas de la tela. Los compartimentos 3, 4, 5 y 6 se cargan previamente a través de los puertos B3,

10 A, B5, T con soluciones reactivas específicas (respectivamente, primer tampón de lavado, anticuerpo, segundo tampón de lavado y tampón de tetrametilbencidina) a la vez que la muestra se inyecta directamente en la cámara de hibridación a través del puerto S, debidamente sellado después. Se utilizan estructuras de pilares adicionales etiquetadas como 3i, 4i, 5i, 6i y 7i para retener líquidos en ubicaciones predefinidas en estas cámaras cuando las soluciones reactivas se cargan en el chip. Algunos orificios de ventilación auxiliares y canales de conexión

15 (etiquetados como V en la Figura 15a) aseguran la circulación adecuada de líquidos en el circuito microfluídico. Los líquidos de las cámaras 3 y 7 son activados por una rotación en sentido horario del eje secundario. El líquido en el compartimento 4 se activa por una rotación contraria al sentido horario. Los líquidos de 5 y 6 se transfieren a la cámara de reacción en dos etapas: (i) un giro de 180 grados para mover líquidos a los depósitos 3 y 7 y luego (ii) accionamientos angulares de los sifones conectados a 3 y 7 a un pequeño y gran ángulo, respectivamente. Todos

20 los líquidos se recogen en la cámara 8 de residuos al final de la reacción.

Aunque esta realización usaba solo cebado de depósitos en ángulos de disposición sucesivamente más altos, se apreciará que es claramente posible requerir duraciones de cebado más largas en ángulos de disposición más cortos, lo cual permitiría un cebado rápido de sifones de ángulo de disposición más alto, de tal modo que todos los sifones de ángulo de disposición más bajo no se cebarán en el momento en el cual se cebe el sifón de ángulo de

25 disposición más alto, lo cual permitiría una total libertad para seleccionar cuál sifón dispensar primero, a costa de tiempos de respuesta más lentos para sifones de ángulo de disposición más bajo.

**REIVINDICACIONES**

1. Un montante (15) del chip microfluídico que comprende:
  - 5 una parte (18) de pala, o para acoplarse a, una pala (10) de una centrífuga, a una distancia radial de un eje de la centrífuga, la pala (10) adaptada para montarse a la centrífuga (12) para girar alrededor el eje, y que define un plano de la centrífuga; y
  - una parte (20) del chip para sostener un chip (25) microfluídico plano en una orientación que tiene una normal no perpendicular al eje;
  - caracterizado porque el montante (15) del chip microfluídico comprende además:
    - 10 una junta (16) de un grado de libertad (DoF) entre la parte (18) de la pala y la parte (20) del chip, la única junta (16) de DoF permite que la parte (20) del chip se mueva con respecto a la pala (10) centrífuga, el movimiento incluye al menos un pivote de 5° proyectado sobre el plano; y
    - un aplicador de fuerza que se apoya en la parte (18) de la pala o el eje de la centrífuga en un extremo, y el chip o la parte (20) del chip en un segundo extremo, el apoyo en el chip o la parte (20) del chip se proporciona en un conjunto fijo de uno o más puntos para restringir el movimiento, donde los puntos fijos no rodean y no están rodeados por ningún centro de rotación instantáneo en el plano.
- 15 2. El montante (15) del chip microfluídico de la reivindicación 1 en donde el movimiento está limitado a un cambio en la posición y orientación del chip (25) microfluídico dentro del plano.
3. El montante (15) del chip microfluídico de la reivindicación 1 en donde: el movimiento se limita a pivotar en el plano; o la junta (16) es una junta (16) de giro axial.
- 20 4. El montante (15) del chip microfluídico de la reivindicación 1, en donde la junta (16) comprende al menos dos características guiadas y una ruta arqueada para las características que definen una guía, donde la ruta arqueada incluye al menos un punto que tiene una curvatura que contribuye a la definición de un eje de pivote de la junta (16).
5. El montante (15) del chip microfluídico de la reivindicación 4 en donde:
  - dos o más de las características guiadas están separadas entre sí;
  - 25 dos o más de las características comparten una o más restricciones definidas por la guía;
  - el movimiento implica pivotar el chip en el plano con la guía que define dos o más curvaturas en diferentes secciones; o
  - el movimiento incluye la traslación radial del chip con respecto al eje de la centrífuga, durante al menos una parte del movimiento.
- 30 6. El montante (15) del chip microfluídico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde se proporciona la junta (16):
  - en una pala (10) de la centrífuga;
  - como un acoplador entre el chip y la pala (10) centrífuga; o
  - en un soporte entre el chip y la pala (10) centrífuga.
- 35 7. El montante (15) del chip microfluídico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, que comprende además una palanca, trinquete o conjunto de herramientas simples para limitar una junta (16) de grado de libertad múltiple a la junta (16) DoF, y/o para definir el aplicador de fuerza.
- 40 8. El montante (15) del chip microfluídico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7 donde la parte de la pala está acoplada a, o parte de la pala, en donde en un instante durante el movimiento, un centro de masa de la parte (20) del chip, y el centro de rotación instantáneo, no son colineales con el eje de la centrífuga en el plano proyectado, por lo que una fuerza centrípeta en la parte (20) del chip acciona el movimiento, con una magnitud que depende de la velocidad de rotación de la centrífuga (12).
- 45 9. El montante (15) del chip microfluídico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8 en donde la parte (20) del chip acomoda un chip rectangular, y en donde el movimiento incluye un conjunto de posiciones instantáneas y orientaciones para las cuales la longitud del chip está alineada con la pala (10) centrífuga, y un conjunto de posiciones y orientaciones que son perpendiculares a la pala (10) centrífuga, en donde las posiciones más extendidas son perpendiculares a la pala (10) centrífuga.
10. El montante (15) del chip microfluídico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9 en donde el aplicador de fuerza comprende:

una resistencia mecánica que reduce y controla la velocidad del movimiento;

un miembro elástico para resistir el movimiento una cantidad variable que depende de una extensión del miembro elástico; o

5 un motor (34), accionable de manera independiente de la centrífuga (12), siendo el motor (34) un motor de garabato, o un motor con base en accionamiento piezoeléctrico, polimérico electroactivo o de aleación de memoria de forma.

11. Un kit que comprende el montante (15) del chip microfluídico de acuerdo con la reivindicación 1 para definir, una vez ensamblado, una pala (21) centrífuga articulada para montar un chip (25) microfluídico centrífugo plano en una centrífuga (12).

10 12. El kit de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el montante (15) del chip microfluídico se ajusta con el montante (15) del chip microfluídico de una cualquiera de las reivindicaciones 2 - 10, o la parte (20) del chip es uno de uno, dos o tres partes (20) del chip.

13. El kit de acuerdo con la reivindicación 11 o 12 que además comprende uno o más de:

instrucciones para ensamblar la pala (21) articulada;

instrucciones para ensamblar la pala (21) articulada de dos o más partes del kit;

15 instrucciones para ensamblar la pala (21) articulada a partir de una de un número predefinido de palas (10) de centrífuga, y una o más partes del kit;

uno o más de los chips;

instrucciones para configurar y probar la pala (21) articulada una vez ensamblada;

20 instrucciones para configurar y probar la pala (21) articulada una vez ensamblada, y uno o más chips o dispositivos para usar en la configuración y prueba de la pala (21) articulada una vez ensamblada; o

instrucciones para operar la centrífuga (12) de acuerdo con un protocolo establecido en un chip dado con líquidos prescritos cargados en las cámaras respectivas del chip, una vez montado en la parte (20) del chip.

14. Un método para controlar un ángulo de un chip (25) microfluídico de plano centrífugo en un plano barrido por una centrífuga (12) en el cual está montado el chip, el método comprende:

25 proporcionar una parte (20) del chip montada en una pala de una centrífuga por una junta (16) de un grado de libertad (DoF) de manera que un soporte del chip de la parte (20) del chip se coloca a una distancia radial de un eje de la centrífuga, para ser barrido en un plano de la centrífuga por rotación de la centrífuga (12) alrededor del eje;

30 montar un aplicador de fuerza para restringir un movimiento de la parte (20) del chip con respecto a la pala conectando el aplicador de fuerza a la parte (18) de la pala o al eje de la centrífuga en un extremo, y el chip o la parte (20) del chip en un segundo extremo;

colocar el chip en el soporte del chip de la centrífuga (12) de modo que el centro de masa de la parte (20) del chip y el eje no estén colineales con ningún centro de rotación instantáneo de la junta (16) DoF proyectada en el plano, y una normal del chip no es perpendicular al eje; y

35 controlar una velocidad de rotación de la centrífuga para variar una fuerza centrípeta instantánea en la parte (20) del chip proporcionada por la no alineación del centro de masa, el eje y el centro de rotación instantáneo.

15. El método de la reivindicación 14:

- en donde el movimiento es:

- limitado a un cambio de posición y orientación del chip (25) microfluídico dentro del plano; o
- limitado a pivotar en el plano;

40 - en donde la junta (16) DoF:

- es una junta (16) de giro axial;
- comprende al menos dos características guiadas y una ruta arqueada para las características que definen una guía, donde la ruta arqueada incluye al menos un punto que tiene una curvatura que contribuye a la definición de un eje de pivote de la junta (16); o

45 • está provisto:

o en una pala de la centrífuga;

- o como un acoplador entre el chip y la pala (10) de la centrífuga; o
  - o en un soporte entre el chip y la pala (10) de la centrífuga;
  - en donde el aplicador de fuerza comprende además una palanca, trinquete o conjunto de herramientas simples para limitar una junta (16) de grado de libertad múltiple a la junta (16) DoF, y/o para definir el aplicador de fuerza la junta (16) DoF; o
- 5
- en donde el aplicador de fuerza comprende:
    - una resistencia mecánica que reduce y controla la velocidad del movimiento;
    - un miembro elástico para resistir el movimiento una cantidad variable dependiendo de una extensión del miembro elástico; o
- 10
- un motor (34), accionable de manera independiente de la centrífuga (12) siendo el motor (34) un motor piezoeléctrico, o un motor con base en accionamiento piezoeléctrico, polimérico electroactivo o de aleación de memoria de forma.

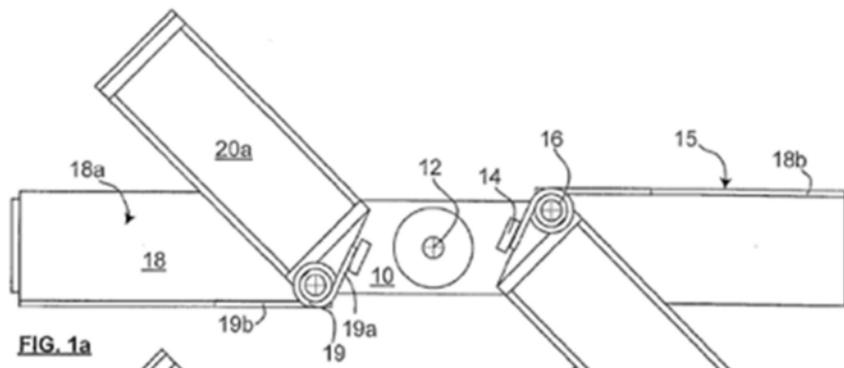


FIG. 1a

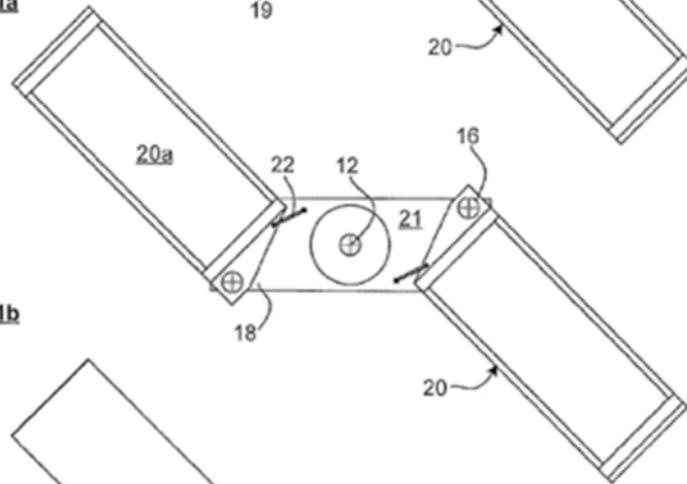


FIG. 1b

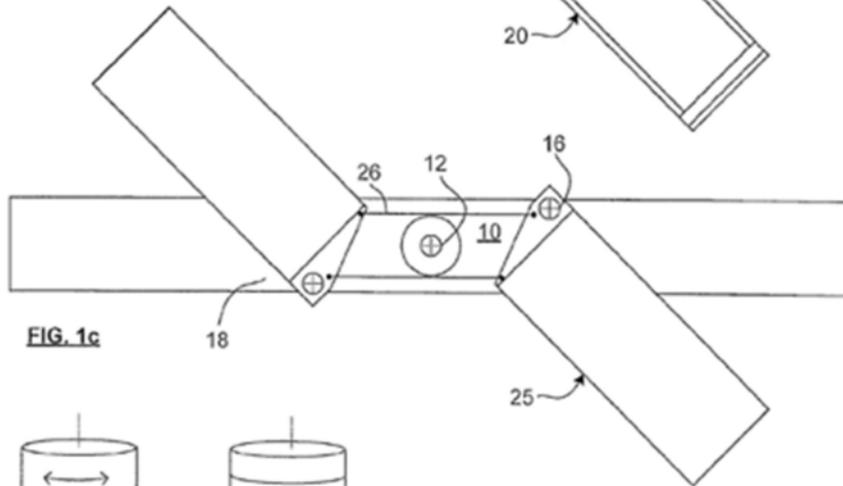


FIG. 1c

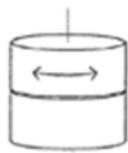


FIG. 2a



FIG. 2b



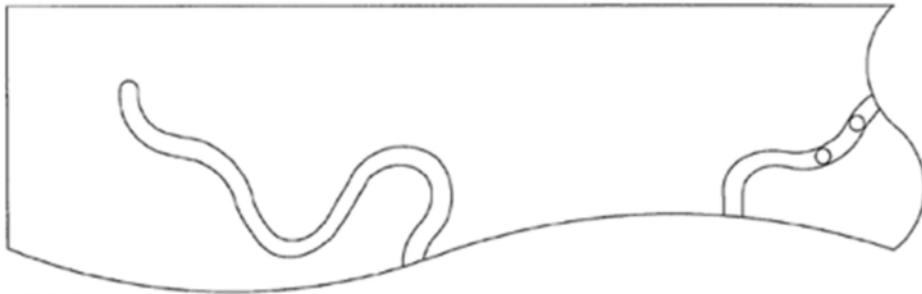
**FIG. 3a**



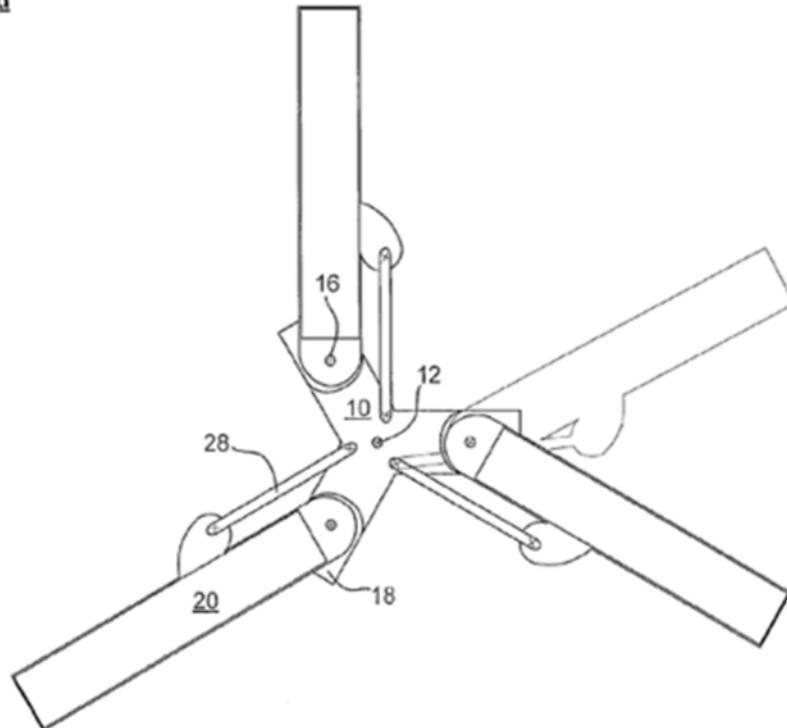
**FIG. 3b**



**FIG. 3c**



**FIG. 3d**



**FIG. 4**

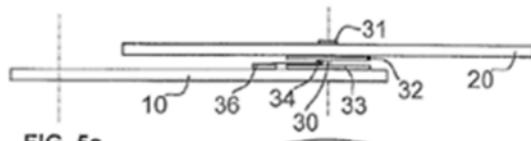


FIG. 5a

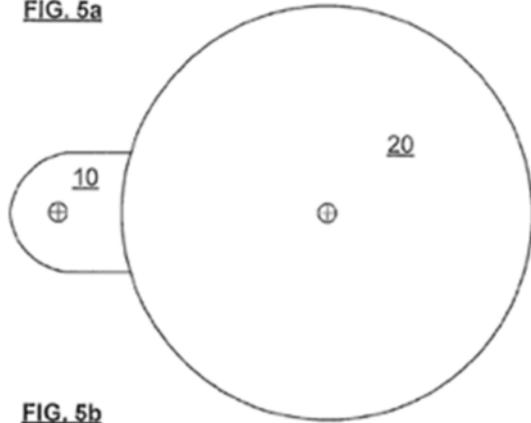


FIG. 5b

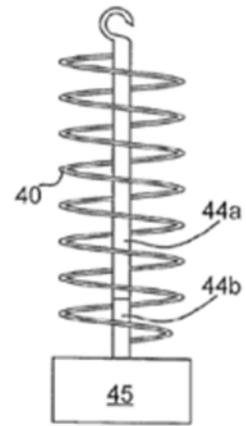


FIG. 6

18

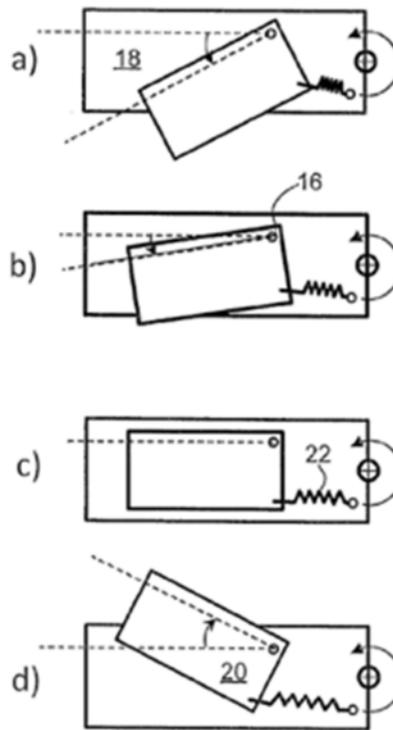
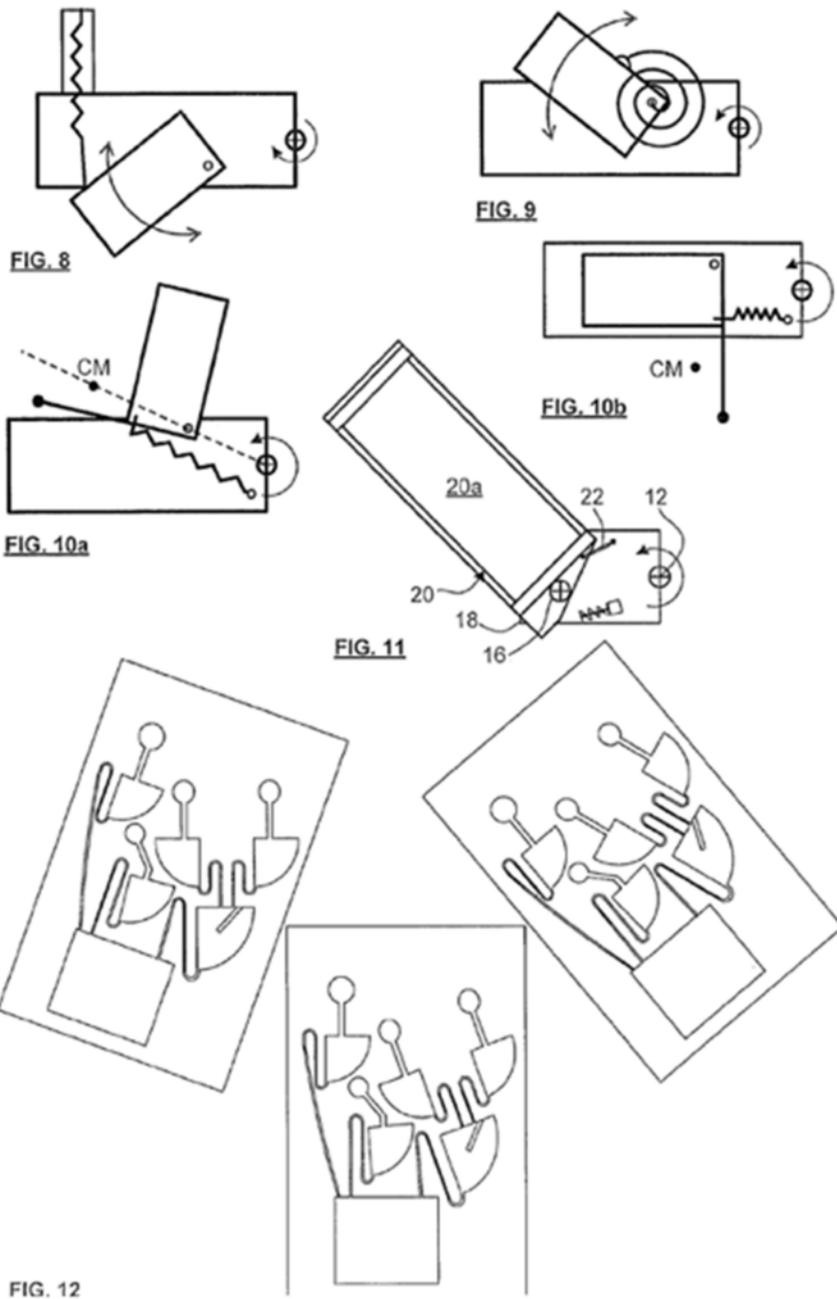


FIG. 7



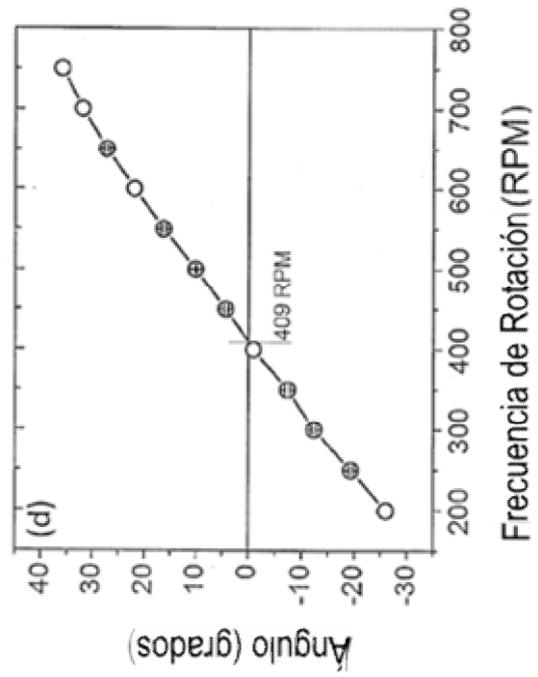
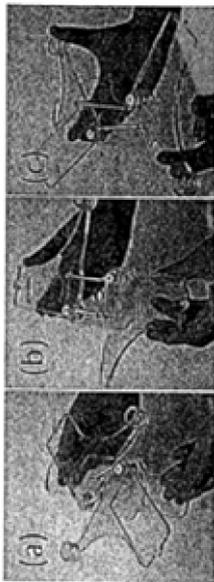
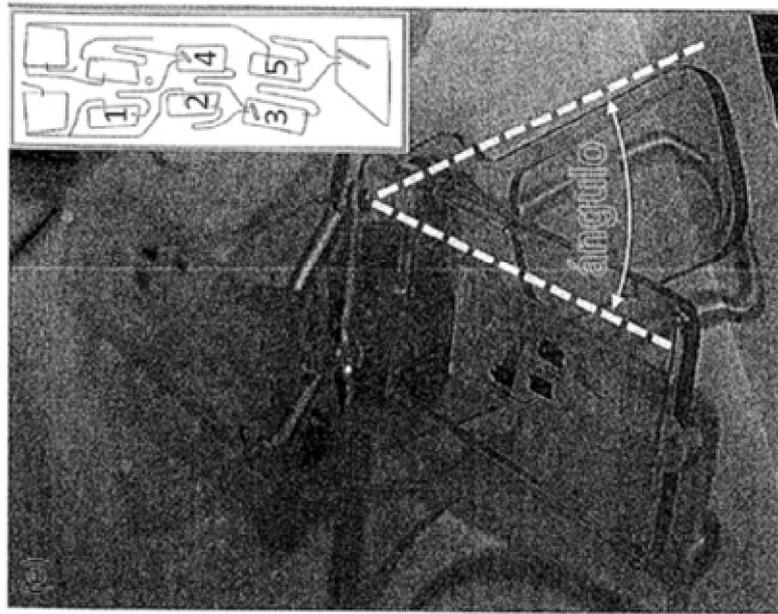
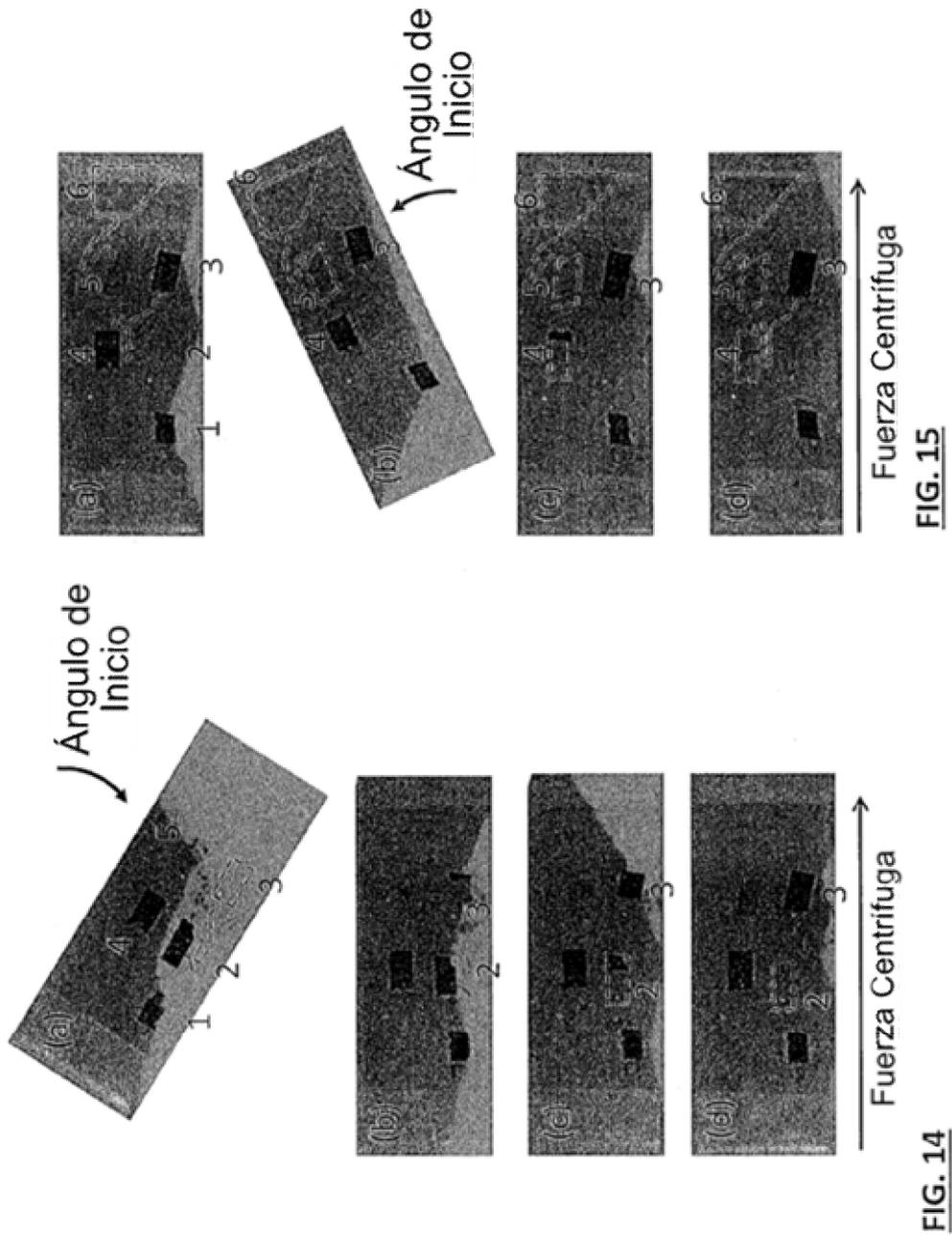
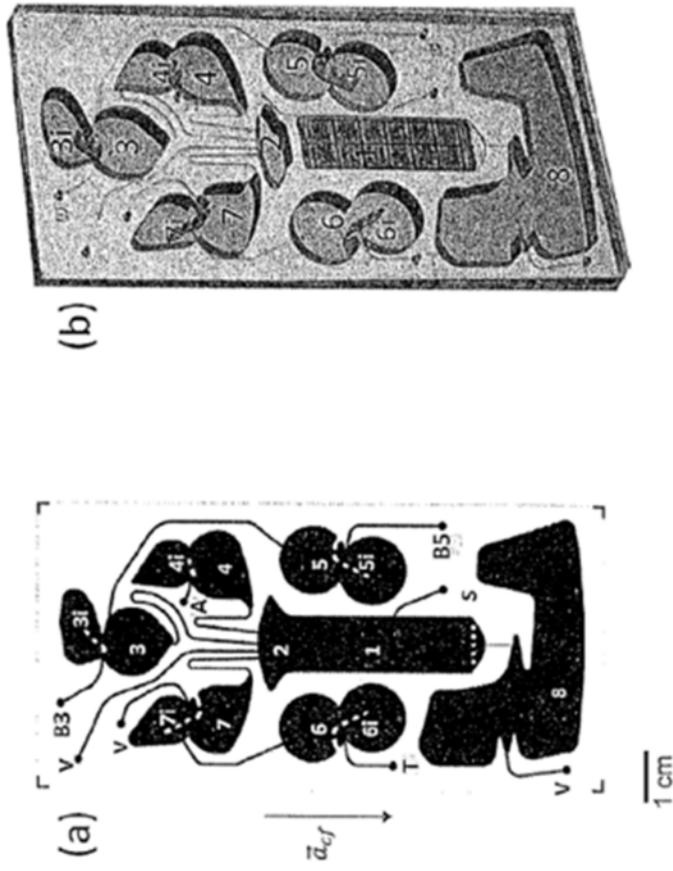


FIG. 13





**FIG. 16**