

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 794 876**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2017 PCT/NL2017/050492**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.02.2018 WO18021906**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2017 E 17758965 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3487625**

54 Título: **Microambiente extensible en 3D versátil para dispositivos de órgano en un chip fabricados con tecnología de silicio estándar**

30 Prioridad:

25.07.2016 NL 2017227

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

19.11.2020

73 Titular/es:

**BIOND SOLUTIONSB.V. (100.0%)
Mekelweg 4
2628 CD Delft, NL**

72 Inventor/es:

**GAIO, NIKOLAS y
QUIRÓS SOLANO, WILLIAM FAUSTO**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 794 876 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

Microambiente extensible en 3D versátil para dispositivos de órgano en un chip fabricados con tecnología de silicio estándar

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de los dispositivos microfluídicos producidos con tecnología de silicio, en los que al menos está presente un microambiente en 3D, a un procedimiento de producción de dicho dispositivo utilizando una tecnología basada en silicio y a un uso de dicho dispositivo en diversas aplicaciones, típicamente un experimento celular biológico, como por ejemplo un experimento celular o de órgano en un chip y un experimento de laboratorio en un chip, y al uso del dispositivo como microrreactor.

10 Antecedentes de la invención

Un dispositivo microfluídico se refiere a un conjunto de tecnologías con el objetivo de manipular al menos un pequeño volumen de fluido (líquido o gas) dentro de unos microsistemas producidos por seres humanos. En el dispositivo, puede estar presente un cultivo celular o una célula individual o elemento similar. Un experimento sobre dicho cultivo celular se refiere al mantenimiento y crecimiento de células en un ambiente satisfactoriamente controlado. El ambiente puede parecerse a circunstancias que se produzcan naturalmente. En cuanto tal, la célula puede así mismo ser estudiada con arreglo a la aplicación de al menos una entre numerosas señales que podrían estar presentes en su microambiente circundante producido de manera natural.

Un cultivo celular microfluídico puede intentar manipular células, por ejemplo cultivando, manteniendo y haciendo crecer y experimentando de manera cualitativa y cuantitativa y analizando células en volúmenes microfluídicos. Dichos cultivos pueden referirse a una tentativa para entender un cultivo celular, por ejemplo un cultivo de células, por ejemplo un cultivo de células madre, la no división o la división lenta de células, por ejemplo en términos de interacción entre los parámetros del cultivo celular y las condiciones micromedioambientales creadas por los dispositivos microfluídicos. Se considera que las dimensiones de los microfluídicos, por ejemplo cámara y canales, están perfectamente indicados para el compuesto de escala física de las células biológicas y otras aplicaciones.

25 En general, se considera que los microfluídicos proporcionan un grado de control satisfactorio sobre, por ejemplo, las condiciones de cultivo celulares. Típicamente se considera que un desplazamiento de fluidos en los microfluídicos es laminar; un volumen de fluido es típicamente del orden de 10^{-6} a 10^{-12} l; el flujo de fluido puede ser controlado con precisión en términos de volumen y sincronización, por ejemplo suministrando una válvula en chip; también es posible el preciso control químico y físico del microambiente; se contempla una producción de una multitud de cámaras de cultivo de células controlables individualmente sobre un único dispositivo, aunque las tecnologías típicas de la técnica anterior se basan en procedimientos manuales que se considera controlados de manera insuficiente.

Algunos documentos de la técnica anterior se refieren a dispositivos microfluídicos.

Los documentos WO 2016/049363 A1, WO 2016/049365 A1, WO 2016/010861 A1, WO 2016/004394 A1 y US 15/295534 A1 relacionan unos dispositivos de un órgano en un chip relativamente sencillos, que no pueden incluir ningún elemento de detección / estimulación complejo; por tanto, estos dispositivos no están indicados para la mayoría de las aplicaciones.

Huh, Dongeun, et al. en "Reconstitución de funciones pulmonares a nivel de órgano en un chip" Science 328.5986 (2010): 1662 - 1668, Kim, Hyun Jung, et al. en "Intestino humano en un chip habitado por flora microbiana que experimenta movimientos y flujo tipo peristálticos intestinales". Lab on a Chip 12.12 (2012): 2165 - 2174, Huh, Dongeun, et al. en "Prefabricación de órganos humanos en chip". Nature protocols 8.11 (2013): 2135 - 2157, y WO 2015/138034 A1 presentan dispositivos que ofrecen un rendimiento de producción limitado, presentan un volumen de producción limitado, un rendimiento limitado y una funcionalidad limitada y no parecen relacionarse con más de un dispositivo microfluídico específico; se considera que los dispositivos proporcionan alguna funcionalidad básica pero no están preparados en términos tecnológicos para una aplicación adicional.

45 Recientemente, uno de los inventores actuales publicó un artículo (Gaio et al., "Citoextensión, un Órgano en Chip", Micromachines, Vol. 7, 14 de julio de 2016, 120 (p. 1 - 14). El dispositivo Citoextensible no se refiere a un canal microfluídico. Es una lámina metalizada que no incorpora ningún canal. En relación con su fabricación, algunas etapas se superponen con el actual procedimiento, pero la patente anterior WO 2015/138034 A1 y este documento no se refieren a, por ejemplo, un canal en una capa delgada.

50 La presente invención se refiere a un dispositivo y a un procedimiento de producción de dicho dispositivo que resuelve una o más de los inconvenientes expuestos y otros, sin comprometer su funcionalidad y beneficios.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere en un primer aspecto a un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, que presenta entre otras las ventajas de un elevado rendimiento, el ser el más barato de producir, ser más fiable y más versátil, proporcionando una mejor manipulación de, por ejemplo, unas células y proporcionando una funcionalidad más amplia. Para un órgano en Chip el actual dispositivo mejora los modelos de desarrollo de enfermedades; los análisis de fármacos y las pruebas de toxicidad. Las empresas farmacéuticas pueden utilizar dicho dispositivo como herramienta para sustituir parcialmente las pruebas en animales mejorando el bienestar de los animales y la fiabilidad de las pruebas farmacológicas.

El presente dispositivo comprende al menos tres capas diferenciadas en las que se disponen unos elementos a escala nanométrica o microscópica y similares. Las dos primeras capas están fabricadas a partir de un polímero, típicamente, pero no necesariamente, el mismo polímero para ambas capas; una primera capa de polímero 20a se dispone sobre un sustrato, típicamente silicio 10 o una oblea de vidrio, y es relativamente delgada; a los fines de la invención, los términos "sustrato", "silicio" y "vidrio" se consideran intercambiables; la capa superior puede considerarse relacionada con una membrana, también designada como lámina metalizada, que se considera relacionada con una barrera selectiva; así mismo o como alternativa, las capas de polímero actuales pueden considerarse relacionadas con una película, esto es, con un material polimérico continuo delgado, mientras que un material plástico más grueso se referiría a una hoja; la capa superior está compuesta en su interior de una red de agujeros 28, haciendo posible el al menos un agujero el paso de, por ejemplo, fluidos, gases, especies, micropartículas, iones, etc. que pueden ser adaptadas a usos específicos; la capa superior presenta un grosor con una delgadez de 0,05 a 30 μm , de modo preferente de 0,1 a 25 μm , de modo más preferente de 0,2 a 20 μm , de forma más preferente aún de 0,5 a 8 μm , por ejemplo de 1 a 5 μm o de 2 - 3 μm ; la capa superior es ópticamente transparente, o al menos fundamentalmente transparente, para utilizar un microscopio para visualizar muestras, por ejemplo células biológicas, por ejemplo con una transparencia de > un 90% por ejemplo un > 98%; en contacto con la capa de polímero delgada relativa 20a se encuentra una capa inferior de polímero más gruesa 20b; la capa inferior comprende al menos un segundo microcanal 21 y / o al menos una segunda microcámara 22 al menos parcialmente incrustada en la capa inferior de polímero; el número, disposición, tamaños y otras características de otros microfluídicos se puede adaptar para usos específicos; los microfluídicos pueden estar incrustados completamente en la capa inferior 20b y / o pueden estar incrustados parcialmente, por ejemplo en el caso de un pocillo; la capa inferior de polímero es más gruesa que la capa superior y, de modo preferente, tiene un grosor de 50 a 2000 μm , por tanto, es al menos un orden de magnitud más gruesa que la capa superior y, típicamente, de 2 a 3 órdenes de magnitud más gruesa; el grosor de modo preferente es de 150 a 1000 μm , de modo más preferente de 200 a 500 μm , de modo aún más preferente de 250 a 400 μm , por ejemplo de 300 a 350 μm ; el dispositivo comprende además microfluídicos basados en silicio en contacto microfluídico con la capa superior 20a de los microfluídicos basados en polímero, en los que los microfluídicos basados en silicio son accesibles y / o pueden convertirse en accesibles para el uso del dispositivo; el sustrato, por ejemplo microfluídicos basados en silicio comprenden al menos un primer microcanal 11 y / o al menos una primera microcámara 12 al menos parcialmente incrustada (véase *supra*) en el silicio, y al menos una entrada 16, en la que la entrada 16 está en contacto microfluídico con el al menos un segundo microcanal 21 y / o al menos una segunda microcámara 22 incrustada en la capa inferior de polímero, por ejemplo, como funcionalidad definida o requerida; el soporte o sustrato 10 puede referirse a una oblea típicamente utilizada en un proceso de semiconductor de silicio como por ejemplo de Si o vidrio; siempre que se mencione el silicio en este sentido puede referirse a cualquier otro sustrato apropiado; la capa superior de polímero 20a está destinada a separar (fluídicos en el) al menos uno entre el primer microcanal 11 y / o al menos uno entre la primera microcámara 12 incrustada en el sustrato (silicio) desde (fluídicos en el) al menos uno entre el segundo microcanal 21 y / o al menos uno entre la segunda microcámara 22 incrustada en la capa inferior de polímero, de modo preferente, al menos parcialmente por la red de agujeros 28 de su interior; los microfluídicos del polímero y silicio están directa o indirectamente en contacto microfluídico con uno y otro; la primera microcámara (12) incrustada en el sustrato es accesible desde el exterior; en un ejemplo, puede ser considerada como una cavidad, que presente una parte inferior y una o más paredes laterales. El actual polímero es seleccionado independientemente entre polímeros biocompatibles, por ejemplo, polisiloxanos, por ejemplo polidimetilsiloxano (PDMS), poliimidias, poliuretano, estireno - etileno - butileno (SEBS), polipropileno, policarbonato, poliéster, polipropileno y caucho de butilo y entre polímeros biodegradables, como por ejemplo Biocaucho (PGS), y poli (1, 8 - octanediol - co - cocitrato) (POC) y combinaciones de estos.

El término "fluídicos" puede referirse a un gas, un líquido; y combinaciones de estos; un "microfluídico" se considera como fluido bajo condiciones limitrofes del dispositivo.

La configuración compuesta por capas de polímero, que típicamente forman una membrana o lámina, los microcanales, las microcámaras y la primera microcámara (también designada como "macrocámara") pueden ser ópticamente controladas fuera de línea con un microscopio y / o una cámara, por ejemplo situada sobre un lado trasero / delantero l del dispositivo. La macrocámara puede tener unas dimensiones del orden de 100 * 100 μm^2 a 10 * 10 mm^2 . La configuración puede ser controlada en línea por medio de una red de microelectrodos y / o unos sensores microfabricados (por ejemplo un sensor del flujo / la temperatura / del pH) dispuestos en el microambiente y / o en las macrocámaras. La configuración puede también ser alterada / estimulada por medio de un flujo líquido que fluya a través de la microcámara / canales y la macrocámara; así mismo, por un flujo de gas que fluya a través de la microcámara / canal y la macrocámara; mediante las diferencias de presión aplicadas en las microcámaras, en los microcanales y sobre el lado trasero y sobre el lado delantero de la membrana (véase, por ejemplo, la fig. 11); mediante la estimulación eléctrica suministrada por medio de redes de microelectrodos; mediante estimulación óptica

suministrada por sistemas ópticos situados sobre el lado trasero / delantero del dispositivo; mediante estimulación química suministrada por medio de un flujo líquido o un depósito de líquido situado en la membrana; y otros accionadores microfabricados situados dentro del microcanal / cámaras; y una combinación de estos, con lo que el dispositivo se considera versátil.

- 5 El microchip presentado está típicamente fabricado sobre un sustrato de Silicio con tecnologías de CI y MEMS estándar. La masa de silicio y el proceso de fabricación escogido presenta ventajas tales como: el uso de procesos de microfabricación compatibles de salas blancas estándar para conseguir una fabricación a escala de oblea que pueda ser aumentada en cuanto a un aumento de producción eliminando el montaje manual y la manipulación de las muestras. Esto permite unas elevadas producción y rendimiento, y con ello la producción de un volumen a bajo coste.
- 10 El dispositivo puede estar equipado con módulos adicionales incrustados sobre el lado trasero y / o delantero de la membrana y / o en el microambiente compuesto por los microcanales / cámaras. Añadiendo o eliminando uno o más módulos durante la fabricación, es posible adaptar el dispositivo para satisfacer las diferentes demandas. Ejemplos de los posibles módulos son: una red de microelectrodos para la estimulación / control eléctricos de tejidos in vitro cultivados en el ambiente y / o los gases / líquidos en el ambiente; un electrodo de referencia para el control de los cultivos celulares; unos sensores del flujo / temperatura / pH y / o extensiómetros para controlar el medio ambiente en la microcámara / canales y / o macrocámaras; circuitos CI, por ejemplo preamplificadores para la señal detectada por los sensores antes mencionados; microsuros para facilitar la alineación de las células, surcos que pueden estar revestidos por ejemplo con una molécula adhesiva y / o un elastómero; micropilares para mezclar fluidos; accionadores microfabricados por ejemplo placas calefactoras para regular la temperatura ambiente.
- 15
- 20 El presente dispositivo puede ser utilizado en diversas aplicaciones incluyendo, por ejemplo, el estudio del crecimiento y diferenciación de células primarias, por ejemplo células neuronales humanas así como cualquier otra célula que requiera, por ejemplo, estimulaciones mecánicas y / o eléctricas y también una estructura estratificada; una simulación de un microambiente en un tejido vivo y / u órgano.

25 El presente dispositivo puede encontrar numerosas aplicaciones en diversos Órgano - en - Chips, Laboratorio - en Chips microfluídicos y microrreactores. La capacidad del presente dispositivo de presentar microestructuras eléctricas integradas 29, 90 hace posible contar con microambientes celulares en los que es posible el control y la estimulación en tiempo real de diferentes tipos de células; por ejemplo la estimulación eléctrica de células o neuronas cardíacas, la lectura de la actividad eléctrica de las neuronas y de las células cardíacas, las mediciones de resistencia eléctrica transendoteliales en modelos barrera de sangre cerebral, entre otras aplicaciones.

- 30 El presente dispositivo también permite el control sobre las señales mecánicas y topográficas suministradas a un microambiente celular por medio de sus capas poliméricas configurables, por ejemplo, la superficie dotada de un motivo 27, para mejorar la adherencia y alineación de células cardíacas, las capas de membranas flexibles 20a, b para aplicar un esfuerzo sobre las células localmente cultivadas, la superficie microporosa 28 para posibilitar y estudiar la migración de células inmunes en modelos pulmonares y / o epidérmicos y el estudio de la interconexión entre dos cultivos celulares diferentes. Así mismo, el dispositivo presenta unos microelementos para suministrar con precisión microambientes celulares con flujos de fluido controlados para posibilitar el flujo de aire y / o el flujo sanguíneo en el pulmón, el hígado, el intestino o los modelos barrera cerebrales, y microambiente celular con diferentes fármacos y cámaras 22 que pueden ser utilizados como depósitos para estos fármacos y / u cualquier otro agente biológico o químico. Por tanto, el presente dispositivo puede ser adaptado para desarrollar al menos una entre varias plataformas de órgano en Chip como por ejemplo Cerebro en Chip, Corazón en Chip, Pulmón en Chip, Intestino en Chip, Barrera Hematoencefálica en Chip, Hígado en Chip y / o Riñón en Chip.
- 35
- 40

45 Por otro lado, las entradas, microcanales y microcámaras del presente dispositivo pueden ser utilizados para desarrollar dispositivos microfluídicos y / o microrreactores ya sea sobre un sustrato para estudiar procesos biológicos y / u otros fenómenos que requieran un control preciso sobre las condiciones de flujo en un ambiente a escala de micrómetro y / o milímetro.

- En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de producción del presente dispositivo. En este se dispone, por ejemplo, un sustrato de Si 10 y, a continuación, pueden desarrollarse más o menos diversas etapas de proceso de semiconductor estándar; primeramente, una primera capa dieléctrica (51a, b) se deposita / se hace crecer a ambos lados del sustrato y, a continuación, la capa dieléctrica es dotada de un motivo sobre un lado inferior, esto es, solo sobre un lado, depositando a continuación una primera capa laminar 61 de material de polímero sobre la capa dieléctrica, la capa de membrana es típicamente hilada sobre el lado de Si sin motivo de la capa dieléctrica, en un ejemplo es hilado con PDMS; a continuación se lleva a cabo una etapa de aplicación de motivo de la primera capa de membrana 61 utilizando litografía óptica o litografía por haz de electrones; se considera bastante atípico utilizar dichas herramientas de realización de motivos en cuanto se utilizan procesos litográficos típicamente suaves, esto es "a mano"; así mismo, los procesos de la técnica anterior típicamente no están completamente integrados, siendo compatibles con procesos de semiconductor; a continuación, se deposita una capa sacrificial 72 sobre la primera capa de membrana, como por ejemplo una capa dieléctrica o una capa fotorresistente (PR), el PR puede suministrarse mediante hilado, a continuación, la primera membrana de polímero, la capa 61 se dota de un motivo utilizando una litografía o una máquina de haces de electrones; la primera capa de membrana es grabada con grabado con plasma, grabado en seco; típicamente, se añade una etapa de alineación para alinear los elementos microscópicos / nanoscópicos; a continuación, una segunda capa de membrana 62 es depositada sobre la capa
- 50
- 55
- 60

sacrificial 72, por ejemplo mediante hilado; la segunda capa de membrana puede ser del mismo material (polímero) que la primera capa de membrana 61, o puede ser de un material diferente, entonces el sustrato de silicio 10 es grabado, de modo preferente, utilizando grabado en seco, en su lado inferior, de modo preferente deteniendo el grabado sobre la primera capa dieléctrica, suministrando de esta manera unas aberturas para los canales 11 / cámaras 12 en el Si; la primera capa dieléctrica 51b es a continuación grabada (en húmedo) desde el lado inferior disponiendo unas aberturas para los canales / cámaras; y como etapa ulterior la capa sacrificial 71 es a continuación grabada (en húmedo) liberando de esta manera los canales 21 / las cámaras 22. El agua puede entonces ser troceada (cortada) y montada sobre un montaje que incluya, por ejemplo, un pocillo 35 para el cultivo de células, una entrada de microfluídicos 32, una entrada neumática para extender la membrana 36 y una salida eléctrica para leer la salida de los electrodos, y los sensores incrustados en el chip 38. El actual procedimiento proporciona de esta manera una forma de producir el presente dispositivo.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a una utilización del presente dispositivo para al menos uno entre un experimento de células biológicas, un experimento de órganos sobre chip, un experimento con microscopio óptico, un crecimiento y diferenciación de un experimento de células primarias, como por ejemplo una célula neuronal humana, una estimulación mecánica y eléctrica de una célula, una estructura estratificada, una simulación de un microentorno en tejido vivo y / u órgano como un Laboratorio en Chip, como un dispositivo de microfluídicos, y como un microrreactor; por tanto la presente invención puede ser considerada como muy versátil.

Debe destacarse que algunas de las etapas pueden llevarse a cabo en una secuencia diferente y / o en una etapa posterior o anterior.

Por tanto, la presente invención proporciona una solución a uno o más de los problemas mencionados anteriormente.

Las ventajas de la presente invención se detallan a lo largo de la descripción.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere, en un primer aspecto, a un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1.

En un ejemplo, el presente dispositivo comprende también al menos uno entre e un microchip, un sensor integrado y una salida 18, por ejemplo incrustada en el microfluídicos basados en polímero y / o integrada e incrustada en los microfluídicos basados en sustrato. El microchip puede estar completamente integrado en el silicio (10), como por ejemplo un sustrato de silicio. El microchip puede llevar funciones de control y procesar una salida y suministrar una salida (datos). La salida 18 puede estar situada en el silicio y / o en el polímero; puede estar presente más de una salida así como más de una entrada. El sensor integrado puede estar dispuesto en el silicio y puede disponerse basado en silicio; el sensor está típicamente dispuesto en un canal / cámara microfluídico / a. El sensor puede referirse a un sensor químico, un sensor físico, etc.

En un ejemplo del presente dispositivo, el polímero 20 (lámina) es extensible con una resistencia a la tracción de > 1 [MPa] (ISO 527) y / o flexible con un módulo de Young de < 3 [GPa] (ISO 527), o en el que la membrana sea rígida con un módulo de Young de > 10 [GPa] (ISO 527).

En un ejemplo del presente dispositivo, el polímero se selecciona de manera independiente entre polímeros biocompatibles, por ejemplo, polisiloxanos, por ejemplo polidimetilsiloxano (PDMS), poliimidias, poliuretano, estireno - etileno - butileno - estireno (SEBS), polipropileno, policarbonato, poliéster, polipropileno, caucho de butilo, ostemer, y polímeros biodegradables, como por ejemplo Biocaucho (PGS), y poli (1, 8 - cocitrato de octanediol) (POC) y combinaciones de estos. Puede ser una ventaja utilizar un material biodegradable, como por ejemplo puede gradualmente desaparecer después del cultivo inicial una interconexión entre dos cultivos. El polímero puede ser poroso o no poroso, presentando de esta manera una cierta permeabilidad a los fluidos, según s determina mediante el ISO 15105 - 1 o ISO 2556 para un gas y el ISO 2526 para agua.

En un ejemplo del presente dispositivo, la capa superior de polímero (o membrana) comprende una red de aberturas $n \times m$, donde $n \in [1, 10^6]$, de modo preferente $n \in [2, 10^5]$, de modo más preferente $n \in [5, 10^4]$, de modo aún más preferente $n \in [10, 10^3]$, por ejemplo $n \in [100, 500]$, donde $m \in [1, 10^6]$, de modo preferente, $m \in [2, 10^5]$, de modo más preferente $m \in [5, 10^4]$, de modo aún más preferente $m \in [10, 10^3]$, por ejemplo $m \in [100, 500]$, donde una densidad de agujeros es de 0,001 a 250 / 100 μm^2 , de modo preferente de 0,01 a 100 / 100 μm^2 , de modo más preferente de 0,1 a 50 / 100 μm^2 , de modo aún más preferente de 1 a 20 / 100 μm^2 , y / o donde un área de agujero media es de 0,05 a 500 μm^2 , de modo preferente de 0,1 a 200 μm^2 , de modo más preferente de 0,2 a 100 μm^2 , de modo aún más preferente de 0,5 a 50 μm^2 , por ejemplo de 1 a 5 μm^2 o de 10 a 30 μm^2 .

En un ejemplo del presente dispositivo, la capa superior de polímero (o membrana) comprende una pluralidad de estructuras huecas interconectadas, como por ejemplo una estructura en forma de andamiaje.

En un ejemplo, el presente dispositivo comprende también, incrustado en el dispositivo, al menos uno entre un sensor, una bomba, un microelectrodo, una válvula, un extensiómetro, un accionador, un calefactor, un enfriador, un estimulador, un sensor de flujo, un sensor de la temperatura, un sensor del pH, un circuito CI, un amplificador, un accionador, una placa calefactora, una red de microelectrodos, un estimulador químico, un estimulador óptico, un

regulador de la presión, un sensor de iones y otros elementos. Ello expresa la versatilidad del presente diseño y el procedimiento de fabricación.

5 En un ejemplo, el presente dispositivo comprende también, incrustado en la capa superior de polímero delgada 20a al menos un electrodo 29 y un microsurco, donde el electrodo, de modo preferente, presente un área accesible 29a de 0,2 a 5000 μm^2 , de modo preferente de 0,25 a 2500 μm^2 , de modo más preferente de 0,5 a 2000 μm^2 , de modo más preferente aún de 1 a 1000 μm^2 , por ejemplo de 2 a 500 μm^2 o de 5 a 100 μm^2 ; los microsurcos pueden tener una longitud entre de 0,4 a 5000 μm , por ejemplo de 1 a 500 μm , una anchura de 0,4 a 5000 μm , por ejemplo de 1 a 50 μm , y una profundidad de 0,2 a 50 μm por ejemplo de 1 a 20 μm , por ejemplo de 2 a 5 μm .

10 En un ejemplo del presente dispositivo, la capa superior de polímero delgada 20a comprende en al menos uno de sus lados, al menos un microelemento, por ejemplo una indentación, un surco, una estructura topografica, de modo preferente al menos un microsurco incorporado, de modo preferente una red de surcos microorientados $x \times y$ donde $x \in [1, 10^6]$, de modo preferente $x \in [2, 10^5]$, de modo más preferente $x \in [5, 10^4]$, de modo aún más preferente $x \in [10, 10^3]$, por ejemplo $x \in [100, 500]$, donde $y \in [1, 10^6]$, de modo preferente, $y \in [2, 10^5]$, de modo más preferente $y \in [5, 10^4]$, de modo aún más preferente $y \in [10, 10^3]$, por ejemplo $y \in [100, 500]$, donde una densidad de los microsurcos es de 10^{-4} a $25 / 100 \mu\text{m}^2$, de modo preferente de 10^{-3} a $10 / 100 \mu\text{m}^2$, de modo más preferente de 10^{-2} a $5 / 100 \mu\text{m}^2$, y / o donde un área de surco media es de 0,1 a $10^6 \mu\text{m}^2$, de modo más preferente de 1 a $10^5 \mu\text{m}^2$, de modo más preferente de 10 a $10^4 \mu\text{m}^2$, de modo más preferente aún de 100 a $10^3 \mu\text{m}^2$, por ejemplo de 200 a 500 μm^2 , y / o donde una longitud de surco oscila entre 5 μm a 5 mm, y / o donde el al menos un microelemento está alineado con respecto a un borde o con respecto a la primera microcámara; la alineación puede, por ejemplo, ser paralela al borde o perpendicular a él; los microelementos están típicamente también alineados unos con respecto a otros, por ejemplo en paralelo.

25 En un ejemplo del presente dispositivo al menos uno entre el primer microcanal 11 y / o al menos uno entre la primera microcámara 12 incrustado en el sustrato (silicio) es accesible desde el exterior (esto es, "parcialmente abierto") y / o donde el al menos uno entre la primera microcámara 12 incrustado en el sustrato (silicio) presenta una altura de 50 a 2000 μm , de modo preferente de 100 a 1000 μm , de modo más preferente de 200 a 500 μm , por ejemplo de 300 a 400 μm , de modo más preferente de 200 a 500 μm , por ejemplo de 300 a 400 μm . La microcámara 12 y el microcanal 11 pueden tener diversas formas, seleccionadas entre las circular, rectangular, hexagonal, ovalada y multigonal; el microcanal puede tener un área de 20 a $10^6 \mu\text{m}^2$, de modo preferente de 100 a $10^6 \mu\text{m}^2$, de modo más preferente de 400 a 10000 μm^2 , el al menos uno entre el segundo microcanal 21 y / o al menos entre la segunda microcámara 22 incrustado en el polímero presentan una altura de 1 a 1000 μm , de modo preferente de 50 a 5000 μm , de modo más preferente de 100 a 400 μm , por ejemplo de 200 a 300 μm .

35 En un ejemplo del presente dispositivo, el primer microcanal (11) comprende al menos una columna compuesta por polímero, que conecta el lado superior y el lado inferior del canal, de modo preferente, al menos una columna orientada, de modo preferente una red de columnas $c \times d$ de columnas 26, donde $c \in [1, 10^6]$, de modo preferente $c \in [2, 10^5]$, de modo más preferente $c \in [5, 10^4]$, de modo aún más preferente $c \in [10, 10^3]$, por ejemplo $c \in [100, 500]$, donde $d \in [1, 10^6]$, de modo preferente, $d \in [2, 10^5]$, de modo más preferente $d \in [5, 10^4]$, de modo aún más preferente $d \in [10, 10^3]$, por ejemplo $d \in [100, 500]$, donde un pilar de densidad es de 10^{-4} a $25 / 100 \mu\text{m}^2$, de modo preferente 10^{-3} a $10 / 100 \mu\text{m}^2$, de modo más preferente de 10^{-2} a $5 / 100 \mu\text{m}^2$, y en el que una segunda área de un pilar es de 1 a $10^7 \mu\text{m}^2$, de modo preferente de 10 a $10^6 \mu\text{m}^2$, de modo más preferente de 100 a $10^5 \mu\text{m}^2$, de modo más preferente aún de 1000 a $5 \cdot 10^4 \mu\text{m}^2$, por ejemplo de 1000 a $10^4 \mu\text{m}^2$.

45 En un ejemplo del presente dispositivo, las paredes de la microcámara 21 (estructura en forma de cavidad) y / o 12 pueden estar revestidas con un material conductor 14, por ejemplo platino o con un material eléctricamente aislante, por ejemplo parileno o una combinación de ambos. El revestimiento de platino puede ser utilizado como electrodo adicional directamente en contacto con el revestimiento 35.

50 En un ejemplo del presente dispositivo, las capas de polímero 20a, 20b se disponen con unas aberturas, proporcionando las aberturas acceso a al menos uno entre un tampón de metal, un CI, un sensor, por ejemplo un sensor óptico, un calefactor, etc.

55 En un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11 para la fabricación de uno o más dispositivos, por ejemplo en un entorno en forma de procedimiento de semiconductores.

60 En un ejemplo del presente procedimiento, las primera y segunda capas dieléctricas 51,a, b, 52 están compuestas a partir de un material seleccionado de manera independiente a partir de materiales dieléctricos de Si, por ejemplo SiO_2 , y Si_3N_4 .

65 En un ejemplo del presente procedimiento, un grosor de la primera 51a, b y la segunda 51 capa dieléctrica son cada una, de manera independiente, de un tamaño de 5 a 500 nm, de modo preferente de 10 a 150 nm, de modo más preferente de 20 a 100 nm, por ejemplo de 30 a 50 nm.

En un ejemplo del presente procedimiento, las capas dieléctricas flexibles y / o extensibles segunda y tercera 52, 53 están compuestas a partir de un material seleccionado de manera independiente entre polímeros, como por ejemplo poliamida y parileno.

5 En un ejemplo del presente procedimiento, un grosor de la primera capa de lámina (61) oscila entre 50 y 30000 nm, de modo preferente entre 250 y 5000 nm, de modo más preferente de 500 a 2000 nm, por ejemplo de 1000 a 1500 nm.

10 En un ejemplo del presente procedimiento un grosor de la segunda capa de lámina 62 oscila entre 50 y 2000 μm , de modo más preferente de 200 a 1000 μm , de modo más preferente de 300 a 800 μm , por ejemplo de 500 a 700 μm .

15 En un ejemplo del presente procedimiento las capas de láminas 61, 62 están cada una fabricadas de manera independiente entre un material seleccionado entre un biopolímero, de modo preferente un polímero biocompatible, por ejemplo polisiloxano, por ejemplo PDMS, poliimidias, parileno y polímeros biodegradables como por ejemplo bio Caucho (PGS) y poli / 1, 8 cocitrato de octanediol (POC), y combinaciones de estos.

En un ejemplo del presente procedimiento, la capa sacrificial 72 es una resina fotosensible, como por ejemplo una resina fotosensible de línea I, óxido de silicio y un metal.

20 En un ejemplo del presente procedimiento, se lleva a cabo la elaboración de un motivo utilizando una máquina litográfica de línea I, como por ejemplo una ASML PAS 5500.

25 En un ejemplo del presente procedimiento, al menos una capa dieléctrica se forma mediante una entre PECVD, LPCVD, PECVD a baja temperatura y oxidación térmica.

En un ejemplo del presente procedimiento se lleva a cabo el grabado en seco de silicio utilizando DRIE y / o donde el grabado en húmedo de silicio se lleva a cabo utilizando KOH.

30 En un ejemplo del presente procedimiento, al menos una entre las capas de lámina es hilada.

En un ejemplo no reivindicado y / o parcialmente en una alternativa del procedimiento referido para elaborar uno o más dispositivos, por ejemplo, un entorno en forma de proceso semiconductor, el actual procedimiento puede comprender al menos una etapa seleccionada entre:

35 proveer un sustrato de Si 10, que comprenda opcionalmente al menos un sensor 90, una red de microelectrodos 29 y al menos dos conjuntos de microsurcos 27,

a1) depositar / hacer crecer una primera capa dieléctrica (51a, b) sobre al menos un lado del sustrato, y

a2) dotar de un motivo a la capa dieléctrica sobre el lado superior y / o inferior, esto es, sobre uno de ambos lados o sobre ambos lados;

40 b1) depositar una capa de metal sobre el lado superior del sustrato;

b2) dotar de un motivo a la capa de metal;

c1) depositar la primera capa flexible y / o extensible sobre el lado superior del sustrato;

c2) dotar de un motivo a la primera capa dieléctrica flexible y / o extensible;

45 d1) depositar una capa conductora por ejemplo unos polímeros metálicos y / o conductores sobre el lado superior del sustrato;

d2) dotar de un motivo a la capa conductora;

e1) depositar la segunda capa flexible y / o extensible dieléctrica;

e2) dotar de un motivo a la segunda capa dieléctrica flexible y / o extensible;

f1) depositar la primera capa sacrificial para el primer conjunto de microsurcos;

50 f2) dotar de un motive a la primera capa sacrificial 71;

g) depositar una primera capa de láminas 61 de la segunda capa dieléctrica; hilar un PDMS o un lado de Si sin motive;

h) dotar de un motivo a la primera capa de lámina 61 utilizando una litografía o una máquina de haz de electrones;

i) grabar parcialmente la primera capa de membrana 61 utilizando una litografía o una máquina de haz de electrones para el segundo grupo de microsurcos;

l1) depositar una segunda capa sacrificial 72 sobre la primera capa de lámina, por ejemplo de PR, e hilar la PR y

5 l2) dotar de un motivo a la segunda capa sacrificial 72 utilizando una litografía o una máquina de haz de electrones;

m) depositar una segunda capa de láminas 62 sobre la capa sacrificial 72;

n) dotar de un motivo a la segunda capa de lámina 61;

10 o) grabar en seco o en húmedo el sustrato de Silicio 10 en el lado inferior, de modo preferente detener el grabado sobre la primera capa dieléctrica, proporcionando con ello unas aberturas para los canales 11, las cámaras 12 en Si;

p1) la deposición de un revestimiento de la cámara conductor y / o aislante, como por ejemplo parileno de platino; y opcionalmente un tratamiento químico de la superficie por ejemplo un tratamiento hidrofílico

p1) grabar por estiramiento de la cámara conductora o aislante;

15 q) grabar (en húmedo) la primera capa dieléctrica 51b desde el lado inferior proporcionando unas aberturas para los canales / cámaras; y

r) grabar (en húmedo) la capa sacrificial 72 liberando de esta manera los canales 21 / las cámaras 22.

20 En un ejemplo del presente procedimiento, las dimensiones del al menos un primer microcanal 11 y / o de al menos una primera micro cámara 12 incrustados en el sustrato (silicio), la al menos una entrada 16, el al menos un segundo microcanal 21 y / o la al menos una segunda microcámara 22 incrustados en la capa inferior de polímero, son cada uno adaptable de manera independiente en un margen de 50 mm a 2 mm, y / o en el que las dimensiones de la matriz de agujeros 28, los microelementos, son cada uno adaptable de manera independiente en un margen de 50 mm a 100 mm, por ejemplo por litografía, como por ejemplo litografía Ultravioleta Extrema en línea, y / o mediante litografía por haz de electrones.

25 En un ejemplo del presente procedimiento la capa de sustrato comprende al menos dos marcas de alineación y en el que durante al menos una etapa del procedimiento se alinea el sustrato 10.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un uso de acuerdo con la reivindicación 13.

En un ejemplo de la presente invención una sección húmeda / humidificada y una sección seca del dispositivo son separadas físicamente, en el que la sección seca comprende electrones.

30 Un ejemplo del presente uso es como un modelo de barrera hemato-encefálica. El modelo puede comprender células microvasculares cerebrales (BMCE) y astrocitos cultivados en el microcanal 21 o en la microcámara 22. Estas células pueden ser cultivadas sobre una microcámara de silicio 12 junto con células neuronales y / u otras células cerebrales. La capa de membrana 61 con una superficie con motivo 27 representa en tal caso una interconexión dinámica que separa un sistema nervioso central de un sistema circulatorio y en cuanto tal crea un barrera. El microcanal 21 permite estancias gruesas y suministran un esfuerzo constante a la barrea que afecta a su permeabilidad y función. El esfuerzo cortante podría generarse por la sangre o el gas que fluyen a través del microcanal 21 alimentado por las entradas de silicio y polímero en contacto con el microfluídico 11, 21. Las microestructuras eléctricas 21, 14, 90 hacen posible tener una condición elástica transendotial integrada (TEER). La membrana de polímero 20a, b también permite la estimulación mecánica de la interconexión de dicho microambiente cultivado.

40 En un cuarto aspecto no reivindicado, la invención se refiere a un conjunto que comprende al menos uno entre un depósito 100, un depósito 35 que comprende un chip y un cilindro 31, una junta estanca sobre la parte superior del dispositivo, una cámara de presión 36 que comprende una entrada 34, una entrada / salida 35 eléctricas conectadas a una placa de circuito impreso (PCB) con al menos una salida eléctrica 18, por ejemplo por medio de unas conexiones de micropastilla o unas conexiones de unión por alambre 37 para su interconexión con un electrodo 29 y / o un sensor 90.

45 La invención se detalla así mismo mediante las figuras y ejemplos que se acompañan, que son ejemplares y explicativos de la naturaleza y no limitativos del alcance de la invención. Para el experto en la materia resultará evidente que pueden concebirse muchas variantes ya sean obvias o no que caigan dentro del alcance de protección definido por las presentes reivindicaciones.

50

Figuras

Las figuras 1a - r muestran detalles de una forma de realización ejemplar del actual procedimiento.

Las figs. 2a a d, 3ab, 4 - 9, 10a a c, 11a, c a 12 muestran detalles ejemplares de presente dispositivo.

Las figs. 13 a 16 muestran ejemplos del presente dispositivo y sus características.

Descripción detallada de las figuras

- 5 En las figuras
 - 100 dispositivo microfluídico
 - 10 microfluídicos basados en sustrato
 - 11 primer microcanal
 - 12 primera microcámara (macrocámara)
- 10 14 capa de revestimiento
 - 16 entrada
 - 18 salida
 - 20 microfluídicos basados en polímeros
 - 20a capa superior de polímero
- 15 20b capa inferior de polímero
 - 21 segundo microcanal
 - 21b canal aislado
 - 21c canal, por ejemplo para la administración de fármacos
 - 22 segunda microcámara
- 20 26 (red de) columnas
 - 27 estructura con motivo
 - 28 red de agujeros
 - 28a agujero único, por ejemplo para la administración de fármacos
 - 29 electrodo
- 25 29a área accesible de electrodo
 - 31 cilindro
 - 32 entrada de microfluídicos
 - 34 cámara neumática
 - 35 depósito
- 30 36 entrada neumática
 - 37 conexión eléctrica
 - 38 entrada / salida eléctrica
 - 39 placa de circuito impreso
 - 51a, b primera capa dieléctrica
- 35 52 segunda capa dieléctrica
 - 53 tercera capa dieléctrica
 - 61 primera capa de polímero de membrana

	62	segunda capa de polímero de membrana
	71	primera capa sacrificial
	72	segunda capa sacrificial
	81	tampón de contacto
5	82	línea de metal y electrodo
	90	sensor

10 Las figuras 1a a r muestran detalles de una forma de realización ejemplar del actual procedimiento. El procedimiento incluye la fabricación de una red de microelectrodos, de una red de columnas en el canal, dos conjuntos de microsuros, y un sensor / electrodo incrustados en el soporte de Silicona.

La figura 1a muestra la provisión de un sustrato de silicio y la deposición de Óxido de Silicio (delantera y trasera) y la práctica de un motivo (sobre la oblea de Silicio con un sensor integrado).

La figura 1b muestra una deposición de aluminio y la elaboración de un motivo (para los tampones de contacto).

15 La figura 1c muestra la deposición y realización de motivo de una primera capa aislante (por ejemplo parileno / poliimida).

La figura 1d muestra una deposición de metal y una elaboración de motivo para líneas metálicas y electrodos.

La figura 1e muestra la deposición y realización de motivo de una segunda capa aislante (por ejemplo parileno / poliimida).

20 La figura 1f muestra el hilado y la configuración de un motivo de capa sacrificial (para el primer conjunto de Microsuros).

La figura 1g muestra el hilado de PDMS.

La figura 1h muestra la configuración de motivo de PDMS (depositada sobre la oblea).

La figura 1i muestra la configuración de un dibujo del PDMS (grabado parcial - segundo conjunto de surcos).

25 La figura 1j muestra la deposición y configuración de motivo de la capa sacrificial (para los canales); k) el segundo hilado de la capa de PDMS; l) la segunda configuración de motivo de la capa de PDMS; m) el grabado de silicio; n) revestimiento de macrocámaras (platino / parileno); o) grabado de óxido de silicio; y p) microcámara / canales que liberan un primer conjunto de liberación de surcos.

30 Las figuras 2a, b, c, d muestran los detalles de una forma de realización ejemplar de un dispositivo que incluye un canal 21 accesible a través de una entrada y de una salida 16 y a través de una red de agujeros 28 existente en la microcámara 12.

Las figuras 3a y 3b muestran, respectivamente, detalles de una forma de realización ejemplar de dos dispositivos equipados con un microcanal 21 y una microcámara 22, respectivamente, incrustados en las capas de polímero 20a, b.

35 La figura 4 muestra detalles de una forma de realización de un dispositivo equipado con una red de electrodos incrustados en la capa de polímero superior 20a.

La figura 5 muestra detalles de una forma de realización ejemplar de un dispositivo con un agujero grabado en la capa de polímero superior 20a que dejan al descubierto el sensor / electrodo 90 con la solución en el canal 21.

40 La figura 6 muestra detalles de una forma de realización ejemplar de un dispositivo con una abertura sobre la capa de polímero superior e inferior que puede ser utilizado como entrada / salida eléctrica para los electrodos y / o los sensores 28, 90 y la capa 14.

La figura 7 muestra detalles de una forma de realización ejemplar de un dispositivo equipado con una red de microsuros para facilitar la alineación del cultivo celular en el depósito 35.

La figura 8 muestra detalles de una forma de realización ejemplar de un dispositivo equipado con una red de columnas 26 que conectan las dos capas de polímero 20a, 20b separadas por una microcámara 21 y un microcanal 22.

La figura 9 muestra detalles de una forma de realización ejemplar de un dispositivo equipado con una capa de revestimiento 14 depositada sobre las paredes de la microcámara 12. Este puede utilizarse como electrodo de referencia en el caso de una capa de revestimiento conductora por ejemplo platino o como un aislante eléctrico a partir del cultivo celular en el caso de una capa aislante por ejemplo de parileno o poliamida.

- 5 Las figuras 10a, b, c muestran detalles de una forma de realización ejemplar de un dispositivo que incluye tres canales 21 independientes accesibles a través de cuatro entradas 16 y por medio de una red de agujeros 28 existentes en la microcámara 12. Uno entre el canal 21a está conectado a dos entradas y puede ser utilizado para el cultivo celular en 3D. El canal 21c está conectado a la cámara 12 por medio de un único agujero 28a y puede ser utilizado para administrar fármacos al cultivo celular. El canal 21b está aislado y puede ser utilizado para extender localmente el cultivo celular en 12 aplicando una diferencia de presión entre el canal 21c y la microcámara 12.

Las figura 11 muestra detalles de una forma de realización ejemplar de un dispositivo cuando está en estado relajado (fig. 11a), cuando las capas de polímero son extendidas aplicando una diferencia de presión entre la microcámara 12 y la parte trasera de la capa de polímero gruesa 20b (fig. 11b), o cuando la capa de polímero delgada es localmente extendida aplicando una diferencia de presión entre la microcámara 12 y el microcanal 12 (fig. 11c).

- 15 La figura 12 muestra detalles de una forma de realización ejemplar de un dispositivo montado en un conjunto compuesto por uno o más dispositivos 100, uno o más depósitos 35 compuestos por el chip y un cilindro 31 cerrado herméticamente sobre la parte superior del dispositivo 100, una o más entradas microfluídicas 32 hacia la cámara 36 que comprende una entrada 34, una o más entradas / salidas eléctricas 38 situadas sobre una placa de circuito impreso 39 conectado a la salida eléctrica del dispositivo 18 por medio de unas conexiones de chip de pastilla o mediante unas conexiones de conexión por alambre 37, para su interconexión con los electrodos 39 y / o los sensores 90 incrustados en el dispositivo 100.

- Las figuras 13a a c muestran un ejemplo de aberturas 28 grabadas en una capa superior de polímero delgada 20a. Los agujeros tienen forma circular y una anchura de aproximadamente 5 μm (fig. 13a) y aproximadamente 7 μm (figs. 13b a c), y una profundidad de aproximadamente 5 μm . Los agujeros están interconectados a través de las láminas por unos pasos de los cuales algunos están indicados con flechas. En cuanto tal los agujeros forman una lámina abierta tipo almacén, que comprende por ejemplo una pluralidad de aberturas de estructuras huecas.

La figura 14 muestra un ejemplo del presente dispositivo sujeto por un pulgar y un dedo. En su interior pueden apreciarse unos microfluídicos basados en sustrato 10, una primera microcámara (macrocámara) 12, macrocámara que puede ser una cavidad, y un segundo microcanal 21.

- 30 Las figuras 15a a n muestran ejemplos de la posibilidad de variaciones en cuanto al tamaño y distancia de poro a poro en el presente dispositivo. La fila superior presenta un tamaño de poro de 1 μm , la fila intermedia de 2,5 μm y la fila inferior de 5 μm . La columna izquierda presenta una distancia de poro a poro de 1 μm , la segunda fila de 2 μm , la tercera fila de 3 μm y la fila derecha de 4 μm .

- La figura 16 muestra dos ejemplos del presente dispositivo. En el ejemplo de arriba en el sustrato 10 se disponen unos microfluídicos. Se disponen un primer microcanal 11, una primera microcámara 12 (macrocámara), macrocámara que puede ser considerada como una cavidad (aquí y también a lo largo de la descripción) y una entrada 16. La altura del sustrato es de aproximadamente de 500 μm . En la capa de polímero solo se muestra un microcanal horizontal 21. En el ejemplo inferior se disponen incluso menos elementos. Una anchura del canal 21 es de 1 a 5 μm .

Ejemplos / Experimentos

- 40 La invención, aunque descrita en un contexto explicativo detallado puede ser comprendida mejor en combinación con los ejemplos y las figuras que se acompañan.

REIVINDICACIONES

1.- Dispositivo microfluídico (100) que comprende:

(a) unos microfluídicos incrustados en una película soportada por un polímero ópticamente transparente (20), comprendiendo la película

5 una capa superior de polímero delgada de 0,05 a 30 μm (20a) y una capa inferior de polímero de 50 a 2000 μm (20b) en contacto con la capa superior de polímero, y que comprende al menos uno entre un segundo microcanal (21) y una segunda microcámara (22) al menos parcialmente incrustado en la capa inferior de polímero,

10 (b) unos microfluídicos (10) incrustados en un sustrato rígido en contacto microfluídico con la capa superior (20a) de los microfluídicos basados en polímero y soportando el sustrato los microfluídicos basados en polímero, en el que los microfluídicos basados en sustrato son accesibles y / o pueden hacerse accesibles para el uso del dispositivo, y en el que el sustrato es silicio o un dieléctrico sobre silicio, que comprende

15 al menos uno entre un microcanal (11) y una primera microcámara (12) al menos parcialmente incrustado en el sustrato, en el que al menos uno entre el primer microcanal (11) y la primera microcámara (12) incrustado en el sustrato es accesible desde el exterior, en el que la capa superior de polímero (20a) está destinada a separar al menos uno entre el primer microcanal (11) y / o al menos uno entre la primera microcámara (12) incrustado en el sustrato a partir de al menos uno entre el segundo microcanal (21) y / o al menos uno entre la segunda microcámara (22) incrustado en la capa inferior de polímero, y

al menos una entrada (16),

20 estando la entrada (16) en contacto microfluídico con el al menos uno entre el segundo microcanal (21) y la segunda microcámara (22) incrustado en la capa inferior de polímero, y

25 separando la capa superior de polímero (20a) al menos uno entre el primer microcanal (11) y la primera microcámara (12) incrustado en el sustrato desde al menos uno entre el segundo microcanal (21) y la segunda microcámara (22) incrustado en la capa inferior de polímero al menos parcialmente por una matriz de agujeros (28) en su interior.

2.- Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además al menos uno entre un microchip, un sensor integrado, y una salida (18), por ejemplo incrustada en unos microfluídicos basados en polímero y / o integrados e incrustados en los microfluídicos basados en sustrato.

30 3.- Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que el polímero (20) es al menos uno entre un polímero extensible que presenta una resistencia a la tracción de > 1 MPa ISO 527, uno flexible con un módulo de Young de < 3 GPa ISO 527, y uno rígido que presenta un módulo de Young de > 10 GPa ISO 527.

35 4.- Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el polímero se selecciona de manera independiente entre polímeros biocompatibles, poliimidas, poliuretano, caucho de butilo, estireno - etileno - butileno - estireno (SEBS), polipropileno, policarbonato, poliéster, polipropileno, y polímeros biodegradables, y combinaciones de estos.

5.- Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que una densidad de los orificios es de 0,001-250 μm^2 , y en el que el área promedio de orificios es de 0,05-500 μm^2 y comprende una pluralidad de estructuras huecas interconectadas.

40 6.- Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además, incrustados en el dispositivo al menos uno de un sensor, una bomba, un microelectrodo, una válvula, un extensómetro, un accionador, un calefactor, un enfriador, un estimulador, un sensor del flujo, un sensor de la temperatura, un sensor del pH, un circuito de CI, un amplificador, una accionador, una placa calefactora, una red de microelectrodos, un estimulador químico, un estimulador óptico, un sensor de iones y un regulador de la presión.

45 7.- Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende incrustado en la capa superior de polímero delgada (20a) al menos un electrodo (29), en el que el electrodo, de modo preferente, presenta un área accesible (29a) de 0,1 a 5000 μm^2 .

50 8.- Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la capa superior de polímero delgada (20a) comprende en al menos uno de sus lados, al menos uno entre un microelemento, una indentación, un surco, una estructura tipográfica, al menos un microsurco orientado, una red de microsurcos orientados $x * y$, en el que una densidad de los microsurcos es de 1 a 25 / 100 μm^2 , en el que un área de surco promedio es de 0,1 a 10⁶ μm^2 , en el que el al menos un microelemento está alineado con respecto a la primera microcámara (12) del dispositivo.

9.- Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que al menos uno del al menos un primer microcanal (11) y al menos una primera microcámara (12) incrustado en el sustrato presentan una altura de 50 a 2000

- 5 μm , y la primera microcámara presenta unas dimensiones horizontales de $100 * 100 \mu\text{m}^2$ a $10 * 100 \text{mm}^2$, al menos uno del segundo microcanal (21) y al menos una de la segunda microcámara (22) incrustado en el polímero presentan una altura de 1 a $1000 \mu\text{m}$, al menos uno entre el primer microcanal (11) y la microcámara (22) comprende al menos una columna elaborada en polímero que conecta el lado superior y el inferior del canal, de modo preferente, al menos una columna orientada, las paredes de la microcámara (12) y las paredes del microcanal (11) están revestidas con una capa aislante o con una capa conductora, el dispositivo incluye un microcanal (21), la microcámara (22) no está conectada a una red de agujeros (28) con la microcámara (12), y la microcámara (22) no está conectada con un microcanal (16).
- 10 10.- Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que las capas de polímero (20a, 20b) están provistas de unas aberturas, permitiendo las aberturas acceso a al menos uno entre un tampón de metal, un CI, un sensor, y un calefactor.
- 11.- Procedimiento para producir al menos un dispositivo (100) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende las etapas de disponer un sustrato de Si (10), que comprende al menos un sensor (90),
- 15 a1) depositar / hacer crecer una primera capa dieléctrica (51a, b) sobre ambos lados del sustrato, y
- b) dotar de un motivo a la capa dieléctrica sobre un lado inferior;
- c) depositar una primera cámara de polímero (61) sobre el lado del Si sin motivo de la capa dieléctrica;
- d) dotar de un motivo a la primera capa de polímero (61) utilizando una litografía o una máquina de haz de electrones;
- e1) depositar una capa sacrificial (72) sobre la primera capa de polímero (61);
- 20 e2) dotar de un motivo a la capa sacrificial (72) utilizando una litografía o una máquina de haz de electrones; y grabar la primera capa de polímero con grabado con plasma / grabado en seco;
- f) depositar una segunda capa (62) sobre la capa sacrificial (72);
- g) grabar en seco el sustrato de silicio (10) en el lado inferior, dotándolo así de unas aberturas para los canales (11) / las cámaras (12) en Si;
- 25 h) grabar (en húmedo) la primera capa dieléctrica (51b) desde el lado inferior disponiendo unas aberturas para los canales / cámaras; y
- i) grabar (en húmedo) la capa sacrificial (72) liberando de esta forma los canales (21) / las cámaras (22).
- 12.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que las primera y segunda capas dieléctricas (51a, b, 52) están fabricadas a partir de un material independiente seleccionado entre materiales dieléctricos de Si.
- 30 13.- Uso de un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para al menos uno entre un experimento celular biológico, un experimento de órganos sobre un chip, un experimento óptico al microscopio, un experimento del crecimiento y diferenciación de células primarias, una estimulación mecánica y eléctrica de una célula, una estructura estratificada, una simulación de un microentorno en un tejido vivo y / u órgano, como un Laboratorio sobre Chip, como un dispositivo microfluídico y como un microrreactor.
- 35 14.- Uso de un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que una sección mojada / húmeda y una sección seca del dispositivo están separadas físicamente, en el que la sección seca comprende elementos electrónicos.

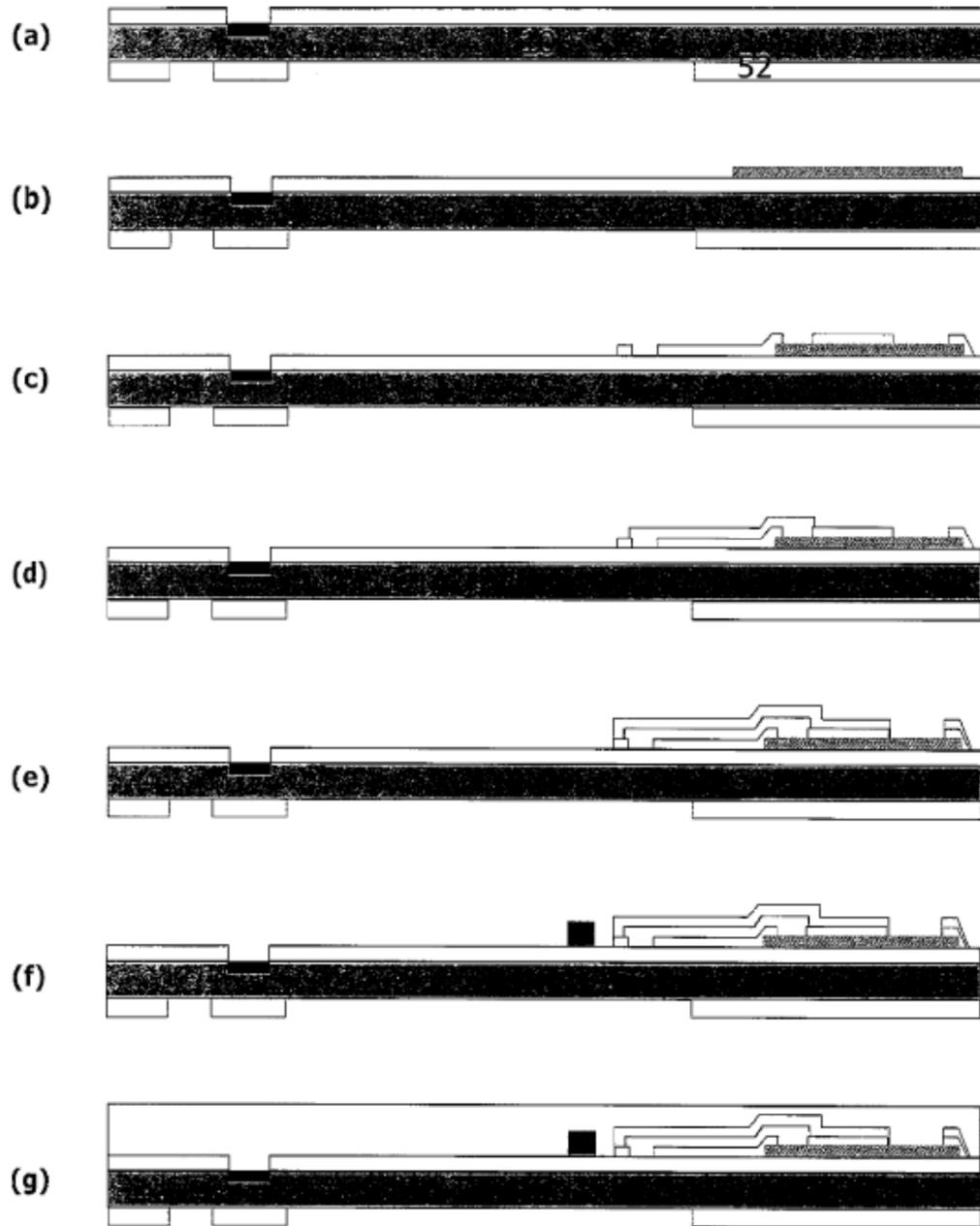


Fig. 1a-g

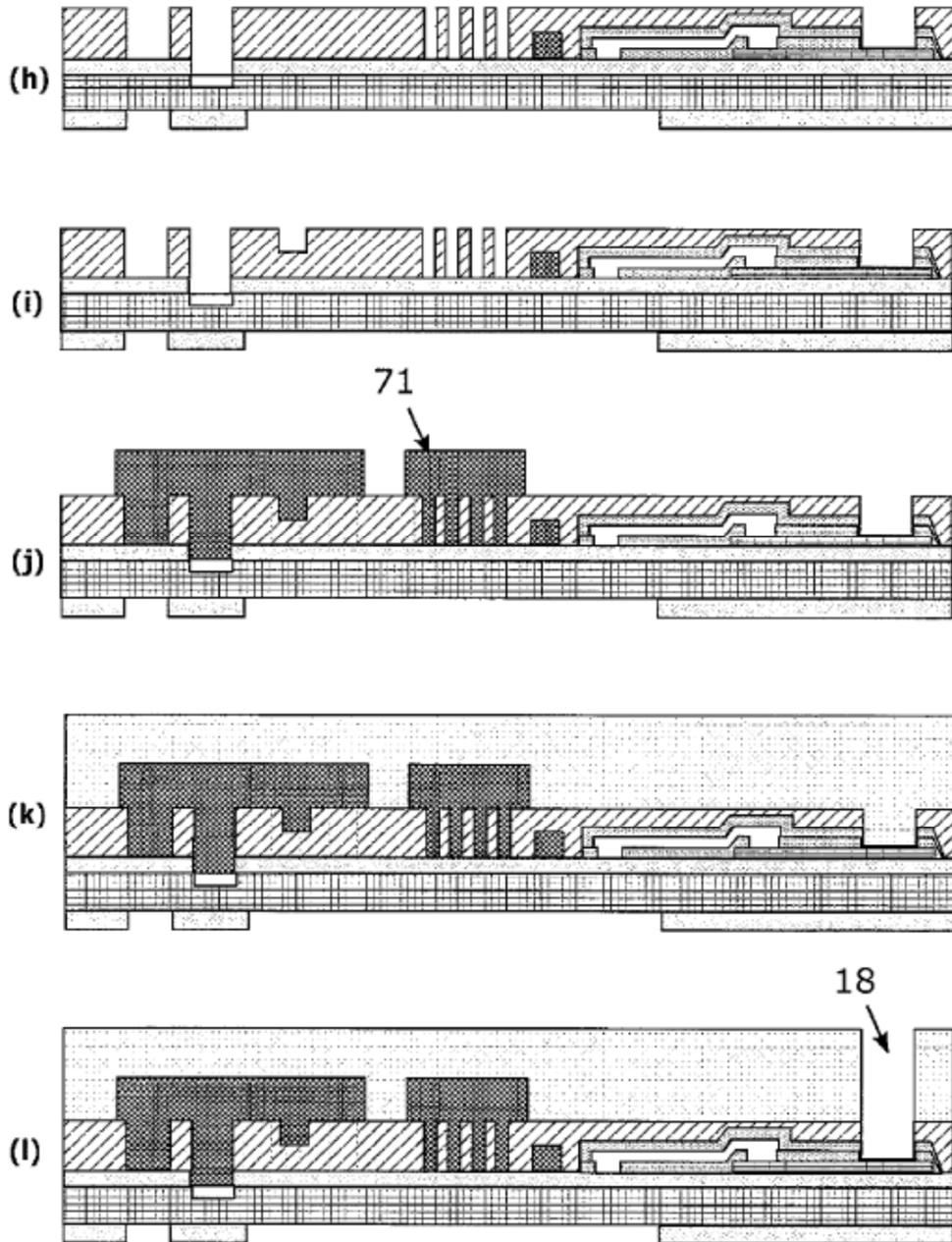


Fig. 1h-l

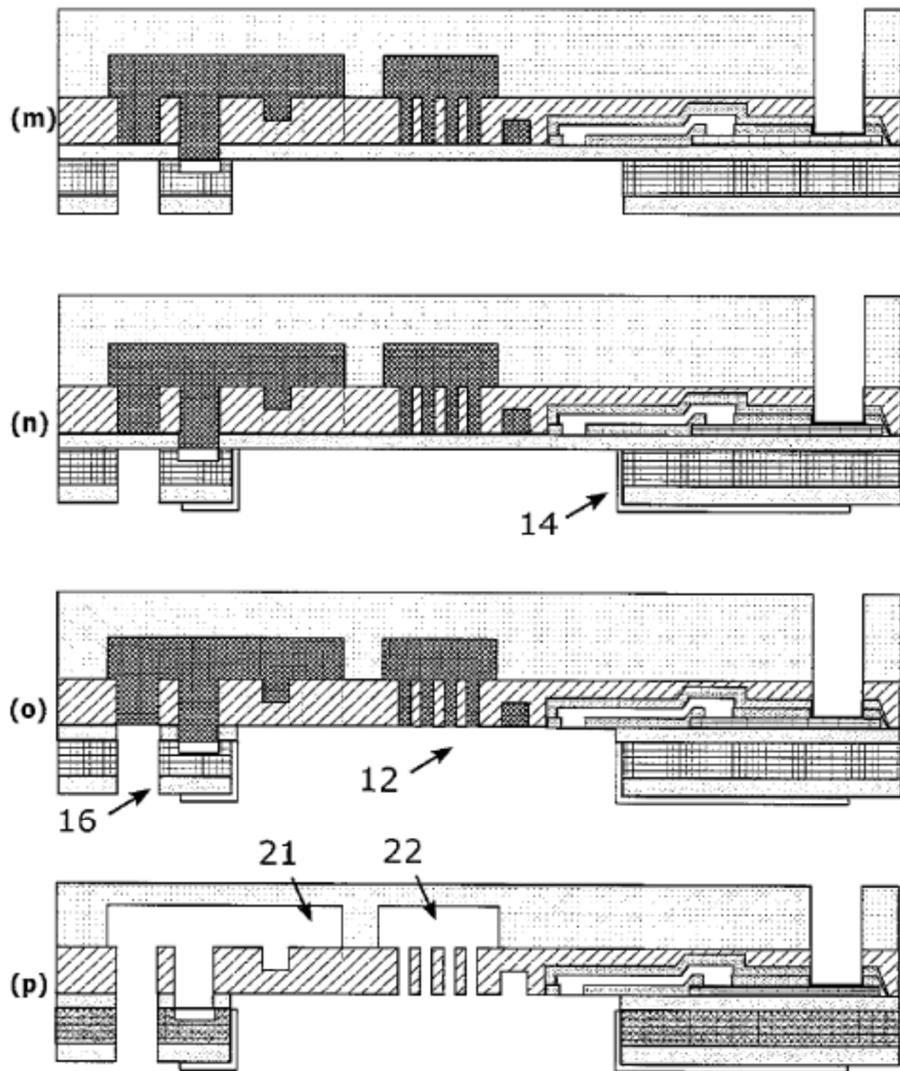
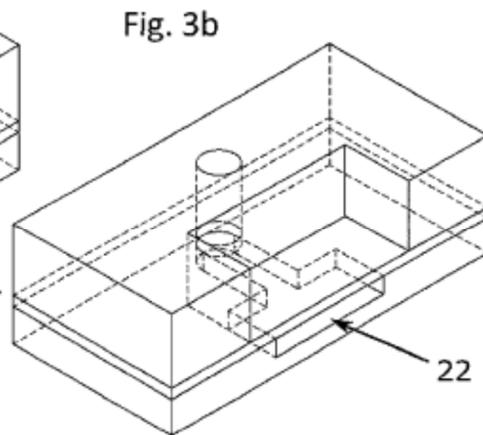
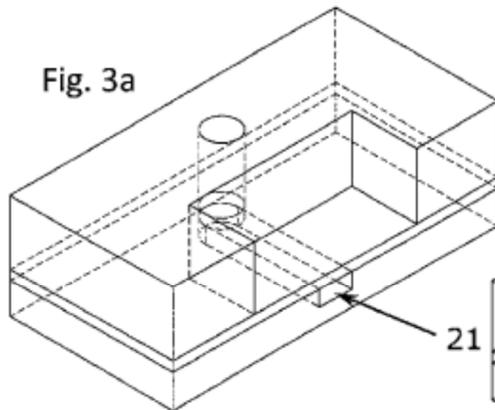
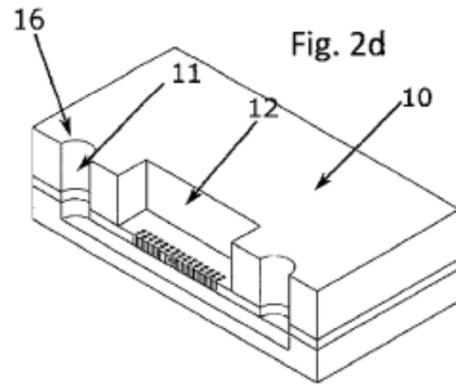
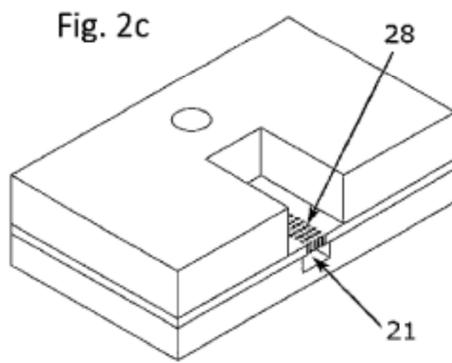
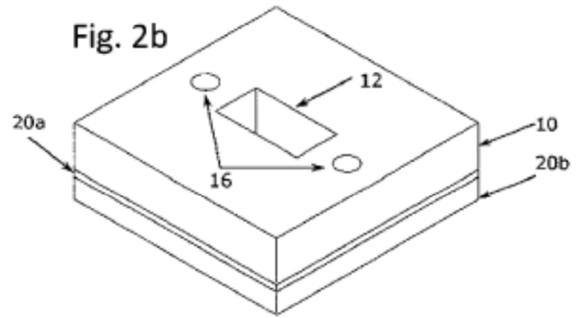
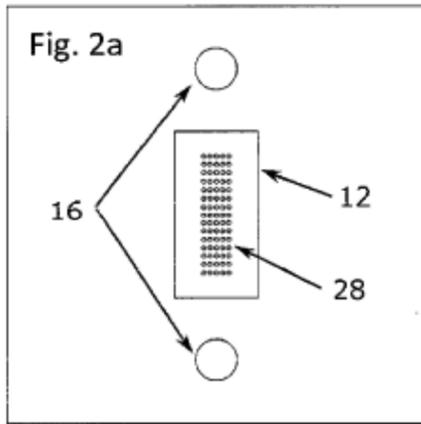
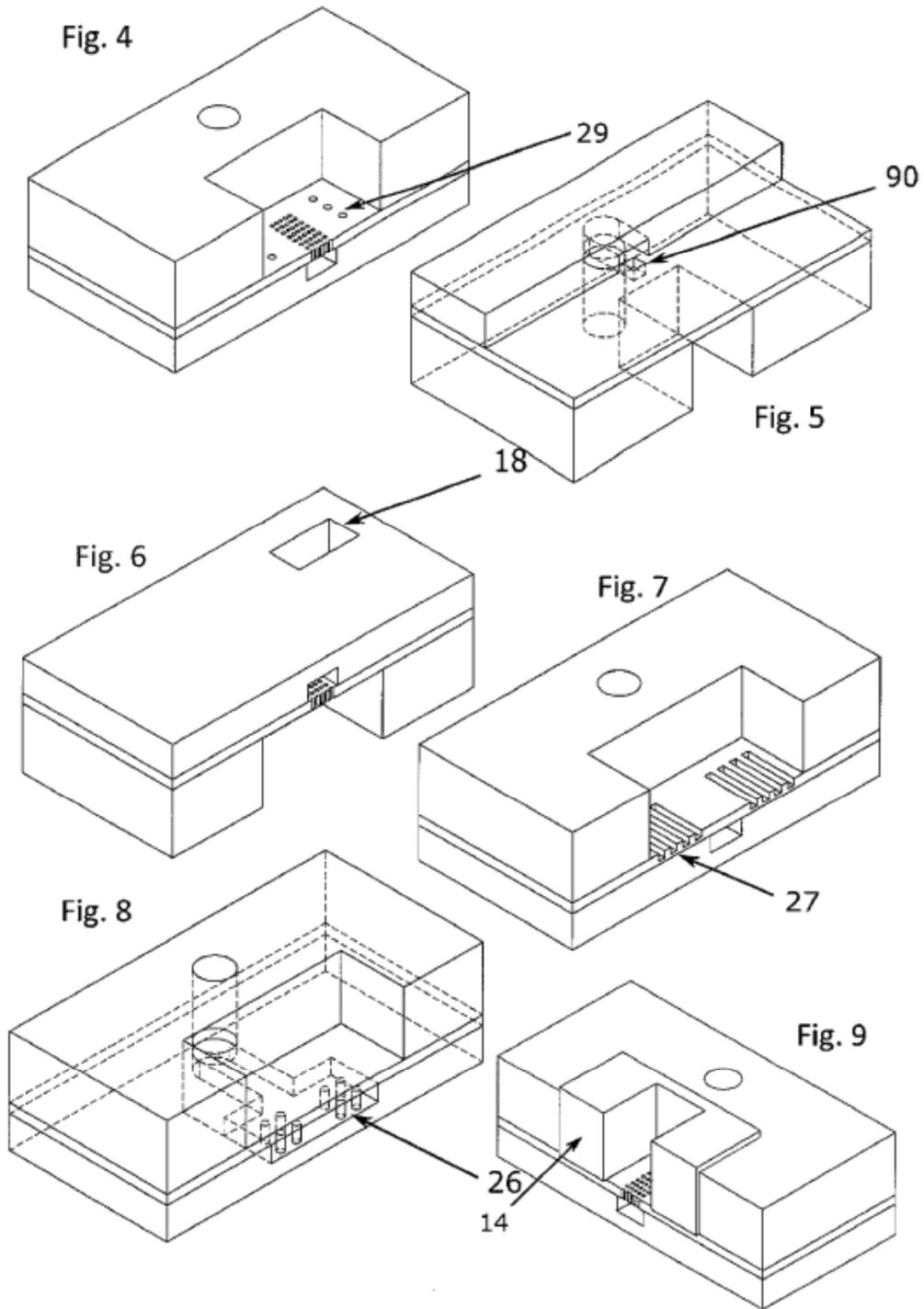


Fig. 1m-p





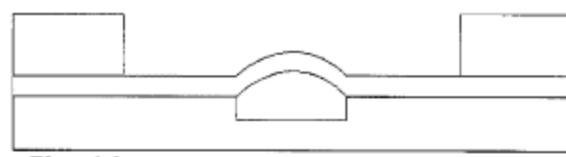
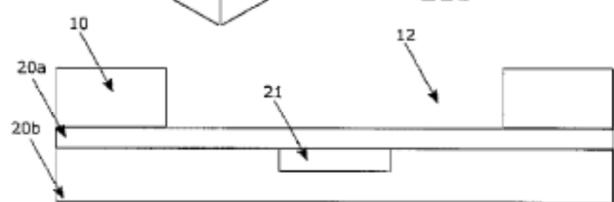
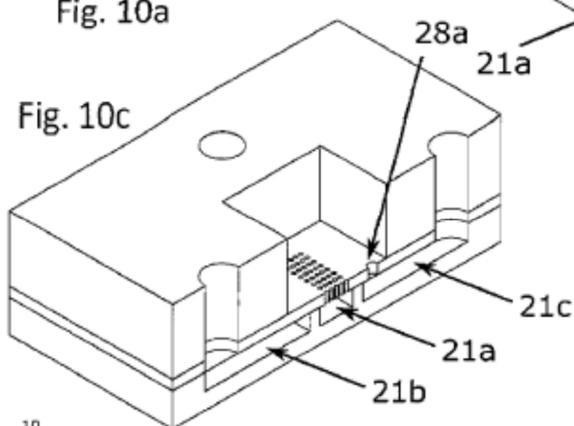
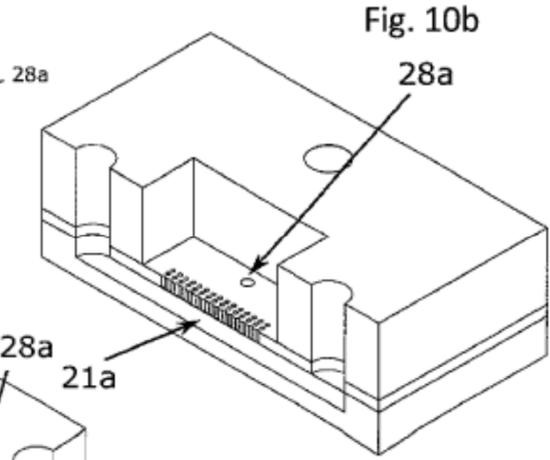
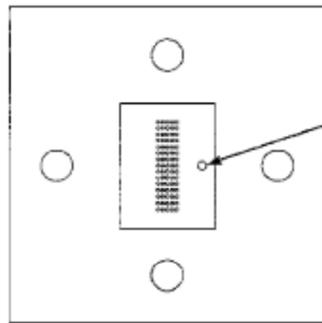


Fig. 11

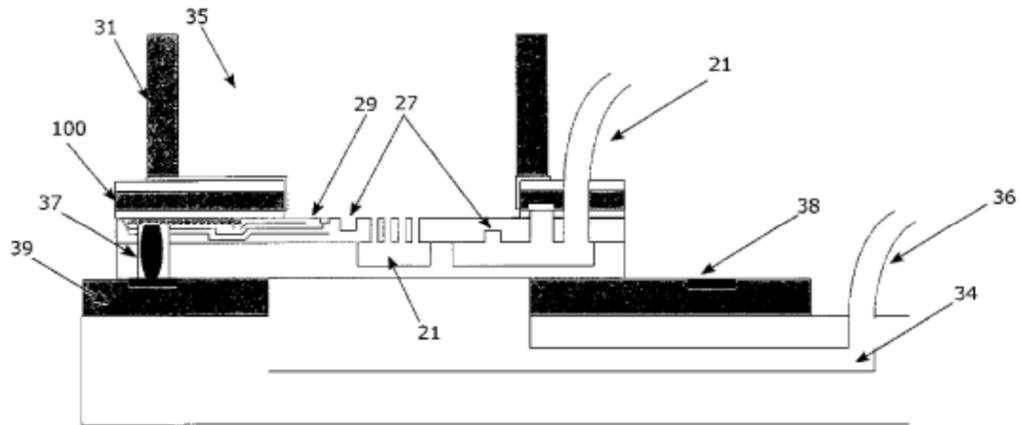


Fig. 12

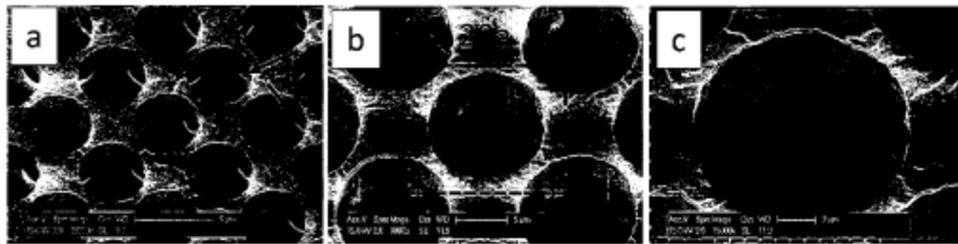


Fig. 13

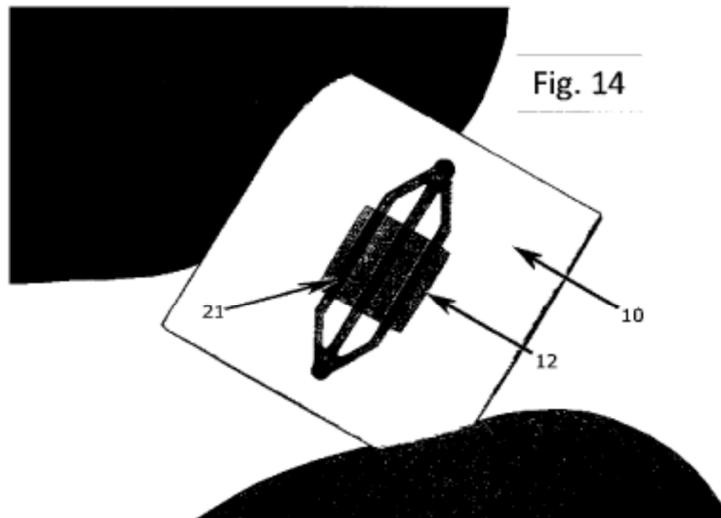


Fig. 14

Fig. 15

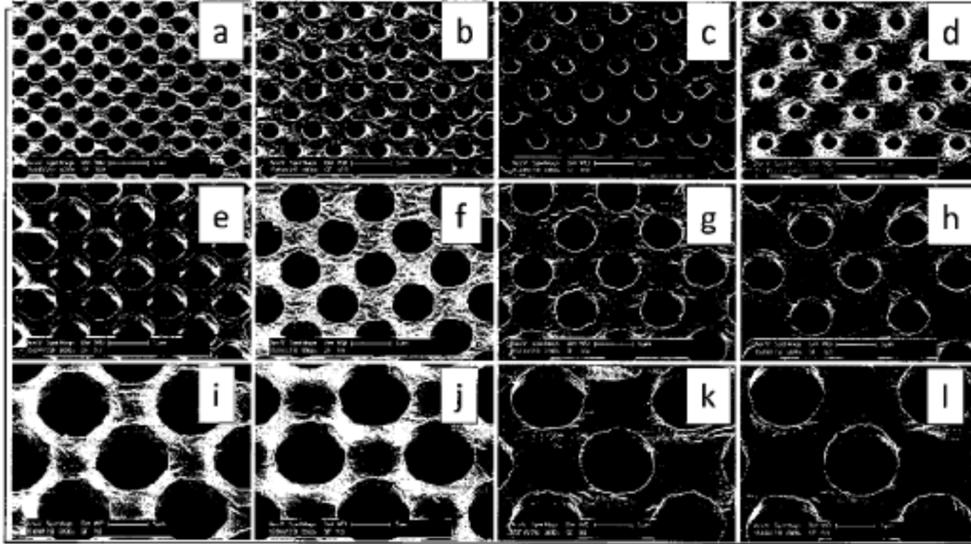


Fig. 16

