



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 291 363**

51 Int. Cl.:  
**B81B 3/00** (2006.01)  
**F16K 7/17** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01981248 .6**  
86 Fecha de presentación : **01.11.2001**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1345841**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2003**

54 Título: **Válvula integralmente asociada con un conjunto de transporte de líquido microflujo.**

30 Prioridad: **02.11.2000 US 245865 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2008**

73 Titular/es: **Biacore AB.**  
**Rapsgatan 7**  
**754 50 Uppsala, SE**

72 Inventor/es: **Hansson, Thord y**  
**Sjölander, Stefan**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 291 363 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

Válvula integralmente asociada con un conjunto de transporte de líquido microflujo.

5 **Campo técnico**

La invención presente trata de válvulas asociadas a conjuntos microflujos, y más específicamente, a válvulas asociadas integralmente con conjuntos microflujos adaptados para transportar muestras líquidas para su uso en analítica.

10 **Antecedentes de la invención**

Se utilizan una variedad de instrumentos analíticos para caracterizar muestras de líquidos que contienen un análisis de interés, particularmente en el contexto de medir las interacciones biomoleculares detectadas en tiempo real. Por ejemplo, el estudio de interacciones biomoleculares en tiempo real gracias al uso de biosensores es ahora de importancia fundamental en muchos campos, incluyendo la biología, la inmunología y la farmacología. En este contexto, muchos instrumentos analíticos basados en biosensores incluyen “estructuras para microflujos” adaptadas para transportar una o más muestras de líquido a través de una zona de interacción o de detección. Tales estructuras para microflujos incluyen generalmente una unidad de bloque que tiene múltiples canales internos, conexiones de entrada y salida, bombas y válvulas; todas ellas operan coordinadamente para hacer fluir pequeños volúmenes de muestras líquidas y varios otros reactivos e interfases a través de una o más zonas de interacción y/o detección.

Una estructura para microflujo de ejemplo para tal manipulación de líquido puede ser ilustrada en el contexto de biosensores que utilizan la resonancia de plasma superficial (SPR) para monitorizar las interacciones entre una analítica y un floculante unido a un soporte sólido. A este respecto, se vende una clase representativa de instrumento biosensor fabricado por Biacore AB (Uppsala, Suecia) bajo el nombre comercial BIAcore (referido de aquí en adelante como el instrumento BIAcore). El instrumento BIAcore incluye un diodo emisor de luz, un circuito integrado sensor cubierto por una lámina de oro delgada, un cartucho de microflujo integrado y un fotodetector. La luz entrante procedente del diodo se refleja en la lámina de oro y es detectada por el fotodetector. A un cierto ángulo de incidencia (el ángulo SPR), se forma sobre la lámina de oro una onda de plasma superficial, que es detectada como una pérdida de intensidad o “parpadeo” en la luz reflejada. Las bases teóricas que soportan el instrumento BIAcore han sido descritas ampliamente en la literatura técnica (véase, por ejemplo, Jonson, U. y *et al.* Biotechniques 11:620-627, 1991).

Más específicamente, y como se muestra mejor en la Figura 1 (técnica anterior), un instrumento BIAcore 100 representativo comprende una fuente de luz 102, primeros medios de lente 104 para dirigir un haz convergente 106 que se extiende transversalmente hacia un prisma 108 mediante el cual el haz se focaliza sobre la superficie inferior del prisma 108 para formar así una estría de luz 10. Los rayos de luz reflejados por la superficie sensible son representados a través de un sistema de lentes anamórficas 112 sobre un dispositivo fotodetector bidimensional 114. Las señales electrónicas creadas por los foto-detectores se procesan en un dispositivo de evaluación 116 que consta de una computadora.

Por medio del prisma 108 y del opto-interfase 118 la luz desde la estría 110 se dirige a una unidad del sensor 120 que descansa en contacto con un número de partes paralelas, cubiertas por la parte de arriba 122 A-D de los canales de flujo 124 A-D, respectivamente, de las que solamente se muestra una, la 124 A. Los canales de flujo forman parte de una unidad de bloque 126 para el manejo de líquidos, siendo mostrada esta unidad de bloque con los tubos de conexión de entrada 128 y 130 y los tubos de conexión de salida 132 y 134 indicados esquemáticamente. Una descripción más completa de este instrumento BIAcore típico, incluyendo su unidad de bloque microflujo para aplicaciones de bombeo puede ser encontrado en el documento Patente de los Estados Unidos nº 5,313, 264.

Como se describe con más detalle en el documento de Patente de los Estados Unidos nº 5,313,264, y como también se puede apreciar mejor en la Figura 1 (técnica anterior), las partes abiertas por arriba 122 A-D de los canales de flujo 124 A-D (solo se muestra el canal de flujo 124A) corresponden a una primera capa 136 de un material elastómero de sellado (por ejemplo goma de silicona o similar) que tiene un número de cortes o hendiduras que se extienden a través del mismo.

La primera capa 136 ha sido moldeada sobre un soporte 138 que está formado integralmente con una placa base 140. La placa base 140 es preferiblemente un miembro sólido hecho de, por ejemplo, plástico, metal, cerámicas, o materiales similares.

Como se muestra mejor en las Figuras 1A y 1B correspondientes, una segunda capa 142 de un material elastómero (por ejemplo goma de silicona o similar) ha sido aplicado pro, por ejemplo, moldeado sobre la cara inferior de la placa base 140. La segunda capa 142 está provista con un sistema de canales de flujo o conductos formados por moldeo. Una tercera capa 144, preferiblemente del mismo material que la segunda capa 142, ha sido moldeada sobre la placa de soporte 146 hecha de un material sólido (preferiblemente hecha del mismo material que la placa base 140).

A la luz de la descripción que se dará a continuación, será fácil comprender que cuando el instrumento BIAcore 100 se encuentra en una configuración operable de manera que la unidad del sensor 120 se presiona contra la primera capa 136 mediante el opto-interfase 118, las partes abiertas pro la parte superior 122 A-D de la primera capa 136 serán

## ES 2 291 363 T3

selladas en una relación de estanqueidad contra la unidad del sensor 120 y forman cuatro células de flujo. Para mayor simplicidad, estas cuatro células de flujo se designan también 122 A-D.

Más aún, en operación, se obliga a fluir una muestra de líquido a través de una o más de las células de flujo 122 A-D. Más específicamente, una bomba (no mostrada) bombea la muestra de líquido hacia el tubo de entrada 128, a través de un canal de entrada 148, a través de una válvula abierta 150, y a continuación a través de un canal primario 152 que tiene un volumen fijo y bien definido, hasta que alcanza una válvula cerrada 154. La válvula cerrada 154 dirige la muestra de líquido a un canal de desecho 156 que comunica con un receptáculo de desechos 158 a través del tubo de conexión de salida 134.

A continuación, una válvula (no mostrada) en el extremo aguas arriba del canal de desecho 156 se cierra y al mismo tiempo la válvula 150 se cierra. La muestra de líquido en el volumen primario está ahora en disposición de ser bombeada hacia la célula de flujo 122A. Esto se realiza con la ayuda de una solución diluyente 160 que se bombea mediante una bomba 162 a través del tubo de entrada 130 hasta un conducto de diluyente 164 que termina en una válvula (no mostrada) que se abre conjuntamente con la válvula 154. El bombeo continuado de la solución diluyente 160 provoca que la solución diluyente que avanza presione hacia delante contra el volumen primario de la muestra de líquido y la fuerce a avanzar hacia arriba a través de un conducto de elevación 166 en el soporte 138, y a continuación hacia la célula de flujo 122A, y a continuación hacia abajo a través de un segundo conducto de elevación 168 y hacia el exterior a través de un conducto de escape 170 y el tubo de salida 132. Desde el tubo de salida 132, la muestra de líquido seguida de la solución diluyente se dirige hacia el receptáculo de residuos desechados 172. Cuando la muestra de líquido, que tiene un volumen predeterminado y/o una tasa de flujo, está fluyendo a lo largo de la célula de flujo 122A, la interacción química entre la muestra de líquido y la superficie sensora de la unidad del sensor 120 es detectada óptimamente y analizada.

Un aspecto asociado con la estructura para microflujo descrita más arriba, sin embargo, descansa con la segunda capa elastómera 142 (Figuras 1A y 1B), en la que la capa elastómero forma parte de las válvulas. En general, la capa elastómera y tiene poca resistencia química y puede tener una alta permeabilidad con relación a ciertos gases y moléculas pequeñas. Ambos atributos resultan poco óptimos en ciertas realizaciones. De acuerdo con lo anterior, existe una necesidad en la técnica de estructuras para microflujos mejoradas adaptadas para el transporte de muestras de líquido para propósitos analíticos. La invención presente cubre estas necesidades, y proporciona ventajas relacionadas adicionales.

### Sumario de la invención

La invención presente describe una válvula integralmente asociada con un conjunto para el transporte microflujo que es útil para regular el flujo de una muestra de líquido a través de un instrumento analítico como por ejemplo un biosensor. La válvula asociada integralmente con un conjunto para el transporte de líquido microflujo incluye: una primera capa rígida que tiene superficies opuestas primera y segunda sustancialmente planas; una segunda capa rígida que tiene superficies opuestas tercera y cuarta sustancialmente planas, siendo la tercera superficie de la segunda capa rígida sustancialmente coplanar y adherida integralmente con la segunda superficie de la primera capa rígida; un primer conducto definido por una hendidura, estando la hendidura a lo largo de la segunda superficie de la primera capa rígida y estando unida a la tercera superficie de la segunda capa rígida, estando el primer conducto adaptado para que una muestra de líquido fluya por el mismo, un asiento de válvula que tiene una superficie de base sustancialmente plana, estando el asiento de válvula dentro del conducto e integralmente conectado con la primera capa rígida de manera que la superficie de base es sustancialmente coplanar a e interpuesta entre a primera y la segunda superficies de la primera capa rígida; y una membrana flexible opuesta al asiento de válvula y que se extiende a través de un primer orificio que atraviesa la membrana de la segunda capa rígida desde una cantidad adicional de la membrana dispuesta a lo largo de la extensión de la pared del orificio pasante, teniendo la membrana flexible una superficie de conducto que es o bien (1) sustancialmente coplanar con la segunda superficie de la primera capa rígida cuando la válvula está en una posición abierta, o (2) doblada con una parte central de la misma siendo sustancialmente coplanar con la superficie del asiento de la válvula cuando la válvula está en una posición cerrada. La invención presente también incluye los métodos para la fabricación de la misma.

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra una vista de un despiece esquemático de un biosensor óptico representativo de acuerdo con la técnica anterior.

La Figura 1A ilustra una vista en sección parcial de la Figura 1 mostrando una válvula en su posición abierta.

La Figura 1B ilustra una vista alternativa del corte correspondiente d la válvula en su posición cerrada.

La Figura 2 ilustra una vista de la elevación frontal del conjunto microflujo de acuerdo con la invención presente.

La Figura 3 ilustra una vista de alzado lateral del conjunto microflujo mostrado en la Figura 2.

La Figura 4 ilustra una vista en corte del conjunto microflujo mostrado en la Figura 2 tomada a lo largo de la línea 4-4.

## ES 2 291 363 T3

La Figura 5 ilustra una vista de despiece isométrica de las diferentes placas que forman un conjunto microflujo de acuerdo con la invención presente, y que se muestran junto con una vista de despiece isométrica de un molde adecuado para inyectar un material elastómero que forma una válvula integralmente asociada con el conjunto microflujo.

5 La Figura 6 es una vista en detalle del asiento de la válvula mostrado en la Figura 5.

La Figura 7 A-C describe las vistas de alzado frontal, lateral y posterior de una primera placa asociada con el conjunto microflujo de acuerdo con la invención presente. Las Figuras 8 A-C describen las vistas del alzado frontal, lateral y posterior de una segunda placa asociada con un conjunto microflujo de acuerdo con la invención presente.

10 Las Figuras 9 A-C describen las vistas de alzado frontal, lateral y posterior de una tercera placa asociada con un conjunto microflujo de acuerdo con la invención presente.

15 Las Figuras 10 A-C describen las vistas de alzado frontal, lateral y posterior de una cuarta placa asociada con un conjunto microflujo de acuerdo con la invención presente.

### Descripción detallada de la invención

20 Como se ha mencionado más arriba, la invención presente trata de válvulas asociadas con los conjuntos para microflujos, y más específicamente, con válvulas asociadas integralmente con conjuntos para microflujos adaptados para transportar muestras líquidas con fines analíticos. Aunque muchos detalles específicos de ciertas realizaciones de la invención se establecen en las siguientes descripciones detalladas y Figuras de acompañamiento, aquellos versados en la técnica reconocerán que la invención presente puede tener realizaciones adicionales, o que la invención puede ser llevada a la práctica sin varios de los detalles descritos aquí.

25 En las diversas realizaciones establecidas más abajo, las válvulas inventadas en esta invención están asociadas integralmente con conjuntos de transporte microflujos, como por ejemplo, aquellos adaptados para ser utilizados con “biosensores”. Como pueden apreciar aquellos versados en la técnica, los biosensores son dispositivos analíticos para analizar cantidades mínimas de muestras en solución que tienen un interés analítico, en las que el análisis es realizado mediante un dispositivo de detección que puede emplear una variedad de métodos de detección. Típicamente, tales métodos incluyen, pero no se limitan, métodos de detección de masa, como por ejemplo dispositivos para los métodos piezoeléctrico, óptico, termo-óptico, y onda acústica de superficie (SAW), y métodos electroquímicos, como por ejemplo, métodos potenciométricos, conductométricos, amperimétricos y de capacitancia. Con respecto con los métodos de detección ópticos, los métodos representativos incluyen aquellos que detectan la concentración superficial de masa, como por ejemplo los métodos de reflexión óptica, incluyendo los métodos de reflexión tanto interna como externa, de ángulo, de longitud de onda o de resolución de fase, como por ejemplo la elipsometría y la espectroscopía de onda evanescente (EWS), incluyendo la última la espectroscopía de resonancia de plasma superficial (SPR), refractometría angular Brewster, refractometría angular crítica, reflexión total frustrada (FTR), elipsometría de onda evanescente, reflexión interna total dispersa (STIR), sensores de guía de onda óptica, captura de imagen de onda base evanescente, como por ejemplo captura de imagen de ángulo crítico resuelto, captura de imagen de ángulo Brewster resuelto, captura de imagen de ángulo SPR, y similares. Además, los métodos basados en fotometría, por ejemplo, la fluorescencia evanescente (TIRF) y la fosforescencia se pueden emplear también, así como los interferómetros de onda guiada. Un biosensor de ejemplo está descrito en el documento Patente de los Estados Unidos nº 5,313,264 (asignado a Biacore ab, Uppsala, Suecia).

45 En una realización de la presente invención, y como se aprecia mejor en las Figuras 2-4, una válvula asociada integralmente con un conjunto para el transporte de líquidos microflujos 200 incluye una primera capa rígida 210 que tiene superficies primera y segunda sustancialmente planas y opuestas, 212 y 214, respectivamente y una segunda capa rígida 216 que tiene superficies tercera y cuarta sustancialmente planas y opuestas, 218 y 220, respectivamente. Como se muestra en la Figura 4, la tercera superficie 218 de la segunda capa rígida 216 es sustancialmente coplanar y está unida integralmente con la segunda superficie de la primera capa rígida 214 de la primera capa rígida 210. Como se muestra también en la Figura 4, la válvula asociada integralmente con el conjunto de transporte de líquido microflujo 200 incluye además un primer conducto 222 que está definido mediante una hendidura colocada a lo largo de la segunda superficie 214 de la primera capa rígida 210 y unida mediante la tercera superficie 218 con la segunda capa rígida 216; la hendidura está definida por dos paredes opuestas y un fondo. Una característica del primer conducto 222 es que está adaptado para que fluya a lo largo del mismo una muestra de líquido.

60 Dentro del primer conducto 222 y conectado integralmente con la primera capa rígida 210, se encuentra un asiento de válvula 224 que tiene una superficie de base sustancialmente plana 226. La superficie de base 226 es sustancialmente coplanar a e interpuesta entre la primera y las segunda superficies 212, 214. Como se muestra en la Figura 4, el asiento de válvula sobresale del piso del conducto. Una membrana flexible 228 está colocada en oposición al asiento de válvula 224; la membrana flexible 228 está asociada integralmente con una o más primeras membranas flexibles a través de los orificios 230 de la segunda capa rígida 216. Una característica de esta membrana flexible 228 es que tiene una superficie de conducto 232 que puede ser o bien (1) sustancialmente coplanar a la segunda superficie de la primera capa rígida cuando la válvula está en una posición abierta, o (2) abombada con una parte central de la misma siendo sustancialmente coplanar con la superficie de base 226 del asiento de la válvula 224 cuando la válvula está en una posición cerrada.

## ES 2 291 363 T3

En realizaciones adicionales y como se muestra también en la Figura 4, la válvula asociada integralmente con el conjunto para el transporte microflujo 200 incluye una pluralidad de primeros orificios pasantes 235 colocados de manera que comunican con el primer conducto 222. También en realizaciones adicionales la válvula asociada integralmente con el conjunto para el transporte microflujo 200 incluye una tercera capa rígida 236 que tiene superficies quinta y sexta que son sustancialmente coplanares y opuestas, 238 y 240 respectivamente. La quinta superficie 238 tiene una pluralidad de resaltes 242 que sobresale de la misma, en la que la pluralidad de resaltes 242 definen un segundo conducto 244 que está adaptado también para permitir el flujo a través del mismo de una muestra líquida. Adicionalmente, la pluralidad de resaltes 242 define también una superficie de resalte superior 246 que es sustancialmente coplanar y está unida integralmente a la cuarta superficie 220 de la segunda capa rígida 216. La forma de la superficie del resalte superior puede variar dependiendo del método utilizado para unir entre sí las capas rígidas, por ejemplo planas, abultadas, punteadas, etc.

La tercera capa rígida 236, similar a la segunda capa rígida 216, incluye una pluralidad de segundos orificios pasantes 248 situados de manera que comuniquen con el segundo conducto 244. Como se muestra en la Figura 4, la tercera capa rígida 236 incluye además una o más segunda membrana flexible a través de los orificios 250 que comunican con la membrana flexible 230 de la segunda capa rígida 216. Los orificios pasantes 250 de la segunda membrana única o múltiple tienen cada uno una cantidad adicional de la membrana flexible 228 dispuesta a lo largo de la extensión sobre sus paredes respectivas.

También en realizaciones adicionales, la válvula asociada integralmente con el conjunto para el transporte microflujo 200 incluye una cuarta capa rígida 252 que tiene las superficies séptima y octava sustancialmente coplanares y opuestas, 254 y 256, respectivamente. La séptima superficie 254 tiene una pluralidad de segundos resaltes 257 que sobresalen de la misma, en la que la pluralidad de segundos resaltes 257 define un tercer conducto 258 que está adaptado también para permitir el flujo de una muestra líquida a través del mismo. Adicionalmente la pluralidad de segundos resaltes 257 define también una superficie de resalte superior 260 que es sustancialmente coplanar y está unida integralmente a la sexta superficie 240 de la tercera capa rígida 236. La cuarta capa rígida 252, similar a la segunda y tercera capa rígida 216, 236, incluye una pluralidad de terceros orificios pasantes 262 colocados de manera que comunican con el primer, segundo, y tercer conducto 222, 244, 258.

Las partes componentes asociadas con el conjunto para el transporte microflujo de la invención presente pueden ser procesadas y ensambladas juntas como se establece en las técnicas de fabricación de ejemplo que se describen más abajo, en las que las partes componentes y sus características asociadas tienen las dimensiones que se establecen en la Tabla 1.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 1

DIMENSIONES REPRESENTATIVAS DE LAS PARTES COMPONENTES	
Canales de flujo en la placa #4	0,3 x 0,2 mm
Celda de flujo en la placa 4	0,5 x 0,05 mm
Conductos de elevación:	0,3 mm
Distancia desde el asiento de la válvula hasta la superficie de la membrana	0,05 mm
Diámetro exterior de la membrana de la válvula	0,6 mm
Diámetro interior de la membrana de la válvula	0,5 mm
Conductos de elastómero entre la placa #1 y #2:	0,7 x 0,4 mm
Conductos de presión entre las placas #2 y #3:	0,7 x 0,4 mm
Grosor de la placa	1-2 mm
Altura de los resaltes sobre la placa sobre la placa #2 y #3:	0,6 mm

Con respecto a las técnicas de fabricación de ejemplo, se puede hacer referencia también a las Figuras 5 y 6, en las que la Figura 5 ilustra una vista de un despiece isométrica de diferentes placas (esto es, las placas 1 a 4) que constituye un conjunto microflujo de acuerdo con la presente invención, y que se muestran juntas con una vista de despiece isométrica de un molde de dos piezas adecuado para el moldeo por inyección de un material elastómero que forma una válvula asociada integralmente con el conjunto microflujo, y en la que la Figura 6 es una vista en detalle del asiento de la válvula mostrado en la Figura 5. Se hace también referencia a las Figuras 7A-C hasta las Figuras 10A-C, describiendo dichas Figuras las vistas de alzado frontal, lateral, y posterior de las cuatro placas (constituyendo dichas placas las cuatro capas rígidas descritas anteriormente).

Más específicamente, una primera placa de plástico plana (mostrada como placa #1 en la Figura 5 y en las Figuras 7A-C, correspondiendo dicha placa #1 a la segunda capa rígida descrita anteriormente) es procesada con plasma en una cara de manera que se mejore la adherencia o adhesión de una membrana flexible añadida posteriormente como por ejemplo, una membrana flexible hecha de una goma de silicona o un elastómero termoplástico (TPE). En general, la primera placa de plástico plana está hecha preferiblemente de un material plástico absorbente de infrarrojos, como por ejemplo un policarbonato teñido con negro de carbón. Así, se debe entender que el término "flexible" como se

## ES 2 291 363 T3

utiliza dentro del contexto de la invención presente debe ser entendido ampliamente como que denota una membrana que tiene cualidades elastoméricas o plegables. De manera similar, el término “rígido” como se utiliza dentro del contexto de la invención presente denota una capa que es relativamente rígida y que no se puede doblar.

5 Concomitantemente, una segunda placa de plástico plana (mostrada como placa #2 en la Figura 5 y en las Figuras 8A-C, correspondiendo dicha placa #2 a la tercera capa rígida descrita anteriormente) que tiene generalmente el mismo esquema de orificios que el de la primera placa plástica plana, y que tiene una pluralidad de refuerzos protuberantes en un lado que definen una superficie de refuerzo superior plana, está conectada junto con la primera placa plástica plana. Esto es, el lado procesado con plasma de la primera placa está colocado junto con la superficie de refuerzo superior  
10 plana de la segunda placa de manera que los esquemas de orificio respectivos de cada placa están esencialmente en una alineación axial entre sí. En general, la segunda placa plástica plana está hecha preferiblemente de un material plástico que no absorbe los infrarrojos, como por ejemplo, un policarbonato.

La primera y segunda placas plásticas pueden estar conectadas entre sí por cualquiera de una serie de técnicas de unión adecuadas, como por ejemplo, el pegado mediante técnicas de soldadura láser o ultrasónica. Como se puede apreciar por aquellos versados en la técnica, la soldadura láser ofrece ventajas significativas sobre las técnicas de unión convencionales; es especialmente adecuada para unir materiales plásticos que tienen diferentes absorciones ópticas a la longitud de onda del láser. La luz láser puede penetrar el componente transparente (por ejemplo la placa #1) y es a continuación absorbida por el componente no transparente (por ejemplo, la placa #2) en la que se transforma en calor.  
20 La primera y la segunda placas plásticas se funden en la interfase y la soldadura se puede efectuar mediante presión externa mediante un soporte de trabajo. De esta manera, se puede formar una unidad soldada (también referida como placa de membrana) que incluye la primera y la segunda placas plásticas planas (esto es, la segunda y tercera placas rígidas, respectivamente).

La unidad formada por soldadura puede ser a continuación colocada en un molde que consiste en dos mitades (mostradas en la Figura 1 como mitad del molde A y mitad del molde B) para facilitar la formación de una membrana flexible interna que define una parte de la válvula. Más específicamente, la unidad soldada puede ser colocada en un molde de dos partes, en el que la mitad del molde A tienen una superficie de molde lisa y la segunda mitad del molde B tiene una superficie del molde lisa con uno o más cilindros que sobre salen perpendicularmente y que están adaptados para ajustar de manera concéntrica con la membrana flexible a través de los orificios asociados con la placa #1 y con la placa #2. En general, los cilindros que sobresalen tienen superficies superiores planas, y son preferiblemente alrededor de 0,1 mm más cortos que el grosor de la unidad soldada, y tienen un diámetro que es preferiblemente alrededor de 0,1 mm menos que el diámetro de la membrana flexible a través de los orificios. Una goma de silicona (que tiene preferiblemente una dureza Shore A de entre 24 y 29) o un elastómero termoplástico (TPE) en forma líquida puede ser inyectada a continuación a través de un orificio de inyección asociado con la mitad del molde B de manera que forme gracias al moldeo la membrana flexible interna. Como podrán apreciar aquellos versados en la técnica, el moldeo es el proceso mediante el cual un líquido es vertido al interior de un molde y se le permite reaccionar, curar, o endurecer hasta formar un objeto sólido con la forma de la cavidad del molde. Más aún, se debe entender que los elastómeros termoplásticos adecuados para el uso de la invención presente incluyen un elastómero de poliuretano termoplástico (por ejemplo, TPU), un elastómero termoplástico basado en una poliolefina (por ejemplo, TPO), un elastómero termoplástico basado en mezclas de elastómeros termoplásticos vulcanizados dinámicamente (por ejemplo, TPV), un elastómero termoplástico de estireno en bloque, un elastómero de poliéter éster termoplástico, un elastómero termoplástico basado en poliolefinas con contenidos de halógenos, y un termoplástico elastómero basado en poliamidas, así como varias combinaciones y mezclas de los mismos.  
45

Tras la solidificación de la goma de silicona o del elastómero termoplástico adecuado (TPE), la unidad soldada puede ser a continuación retirada del molde, y cualquier sobrante que exista puede ser eliminado. Una tercera placa de plástico plana que tiene un diseño de canales de refuerzos que conducen a cada válvula de membrana (mostrado como placa #3 en la Figura 5 y en las Figuras 9A-C, correspondiendo dicha placa a la cuarta capa rígida descrita anteriormente) puede ser a continuación conectadas junto con la unidad soldada para formar el conjunto de tres placas al que se le denomina como placa de la válvula. A continuación una cuarta placa plástica que tiene un diseño de canales mediante hendiduras con asientos de válvulas (mostrado como placa #4 en la Figura 5 y en las figura 10A-C, correspondiendo dicha placa a la primera capa rígida descrita anteriormente) puede ser conectada a continuación junto con la placa de válvula para formar la válvula asociada integralmente con la estructura para el transporte microflujo de acuerdo con la invención presente mediante una técnica de pegado adecuada, como por ejemplo el adhesivo o mediante una técnica de soldadura por ultrasonidos o láser.  
55

Mediante éste método de ejemplo, una válvula asociada integralmente con un conjunto de estructura para el transporte microflujo puede ser fabricada solucionando muchas de las desventajas asociadas con las estructuras para microflujos de la técnica anterior. En particular, el área de la superficie de la capa elastomérica que entra en contacto con la muestra de líquido puede ser de esta manera minimizada, reduciendo así las interacciones químicas adversas que pueden producirse entre la muestra de líquido y la capa elastomérica. Otras ventajas incluyen un proceso de fabricación más sencillo.  
60

Aunque las válvulas asociadas integralmente con los conjuntos para el transporte microflujo de la invención presente y sus técnicas de fabricación representativas han sido descritas en el contexto de las realizaciones ilustradas y descritas aquí, la invención puede ser realizada de otras maneras específicas o en otras formas específicas sin separarse del objeto de la invención como se indica en las reivindicaciones que se adjuntan.  
65

# ES 2 291 363 T3

## REIVINDICACIONES

1. Una válvula asociada integralmente con un conjunto para el transporte de líquido microflujo, que comprende:

5 Una primera capa rígida (210) que tiene unas superficies primera y segunda (212, 214) sustancialmente planas y opuestas;

10 una segunda capa rígida (216) que tiene unas superficies tercera y cuarta (218, 220) sustancialmente planas y opuestas, siendo la tercera superficie (218) de la segunda capa rígida (216) sustancialmente coplanar e integralmente unida a la segunda superficie (214) de la primera capa rígida (210);

15 un primer conducto (222) definido mediante una hendidura, estando la hendidura a lo largo de la segunda superficie (214) de la primera capa rígida (210) y unida por la tercera superficie (218) de la segunda capa rígida (216), estando el primer conducto (222) adaptado para el flujo de una muestra de líquido a lo largo del mismo;

20 un asiento de válvula (224) que tiene una superficie de base (226) sustancialmente plana, estando el asiento de la válvula (224) dentro del primer conducto (222) y conectado integralmente con la primera capa rígida (210) de manera que la superficie de base (226) es sustancialmente plana con respecto a e interpuesta entre la primera y la segunda superficies (212, 214) de la primera capa rígida (210); y

25 una membrana flexible (228) opuesta al asiento de la válvula (224) y que se extiende a lo ancho de una primera membrana a través de un orificio (230) de la segunda capa rígida (216) desde una cantidad adicional de la membrana dispuesta sobre la misma extensión contra la pared del orificio pasante, teniendo la membrana flexible (228) una superficie de conducto (232) que está (I) sustancialmente coplanar a la segunda superficie (214) de la primera capa rígida (210) cuando la válvula está en una posición abierta, o bien (II) abultada con una parte central de la misma siendo sustancialmente coplanar con la superficie de base (226) del asiento de la válvula (224) cuando la válvula está en una posición cerrada.

30 2. La válvula integralmente asociada con el conjunto para el transporte microflujo de la reivindicación 1, en la que el conjunto para el transporte microflujo está adaptado para el flujo de una muestra de líquido en un biosensor.

35 3. La válvula asociada integralmente con el conjunto para el transporte microflujo de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en la que la primera y la segunda capas rígidas (210, 216) están hechas cada una de uno o más materiales plásticos.

40 4. La válvula asociada integralmente con el conjunto para el transporte microflujo de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en la que la primera y la segunda capas rígidas (210, 216) están hechas cada una del mismo material plástico.

45 5. La válvula asociada integralmente con el conjunto para el transporte para el transporte microflujo de la reivindicación 4, en la que el material plástico es un policarbonato.

50 6. La válvula asociada integralmente con el conjunto para el transporte microflujo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la primera y las segunda capas rígidas (210, 216) están unidas entre sí integralmente mediante una soldadura láser.

55 7. La válvula asociada integralmente con el conjunto para el transporte microflujo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la primera y la segunda capas rígidas (210, 216) tienen un grosor combinado que oscila entre aproximadamente 1 y 2 mm.

60 8. La válvula asociada integralmente con el conjunto para el transporte microflujo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que las hendiduras (222) están definidas mediante dos paredes laterales y un piso.

65 9. La válvula asociada integralmente con el conjunto para el transporte microflujo de la reivindicación 8, en la que el asiento de la válvula (224) sobresale del piso de la hendidura.

70 10. La válvula asociada integralmente con el conjunto para el transporte microflujo, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la membrana flexible (228) es una goma de silicona.

75 11. La válvula asociada integralmente con el conjunto para el transporte microflujo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la membrana flexible (228) es un elastómero termoplástico.

80 12. La válvula asociada integralmente con el conjunto para el transporte microflujo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la segunda capa rígida (216) incluye una pluralidad de primeros orificios pasantes (235) que comunican con el primer conducto (222).

85 13. La válvula asociada integralmente con el conjunto para el transporte microflujo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende además una tercera capa rígida (236) que tiene unas superficies quinta y sexta (238, 240) sustancialmente planas y opuestas, teniendo la quinta superficie (238) una pluralidad de refuerzos (242)

## ES 2 291 363 T3

que sobresalen de la misma, definiendo la pluralidad de refuerzos (242) un segundo conducto (244) adaptado para el flujo de muestras líquidas a lo largo del mismo y una primera superficie superior del refuerzo (246), siendo la primera superficie superior del refuerzo (246) sustancialmente coplanar e integralmente unida a la cuarta superficie (220) de la segunda capa rígida (216).

5

14. La válvula asociada integralmente con el conjunto para el transporte microflujo de la reivindicación 13, en la que la tercera capa rígida (236) incluye una pluralidad de segundos orificios pasantes (248) que comunican con el primer y el segundo conducto (222, 244).

10

15. La válvula asociada integralmente con el conjunto para el transporte microflujo de la reivindicación 14, en la que la tercera capa rígida (236) incluye un segundo orificio pasante de la membrana (250) que comunica con el primer orificio pasante de la membrana (230) de la segunda capa rígida (216), teniendo al menos uno de los segundos orificios pasantes de la membrana (250) una cantidad adicional de la membrana flexible (228), estando la cantidad adicional de la membrana flexible (228) dispuesta en la misma extensión alrededor de las paredes de uno o más de los segundos orificios pasantes (250).

15

16. La válvula asociada integralmente con el conjunto para el transporte microflujo de las reivindicaciones 13, 14 ó 15, que comprende además una cuarta capa rígida (252) que tiene las superficies séptima y octava (254, 256) sustancialmente planas y opuestas, teniendo la séptima superficie una pluralidad de segundos refuerzos (257) que sobresalen de la misma, definiendo la pluralidad de segundos refuerzos (257) un tercer conducto (258) adaptado para el flujo de una muestra rígida a lo largo del mismo y una segunda superficie superior del refuerzo (260), siendo la segunda superficie del refuerzo (260) sustancialmente coplanar y estando unida a la sexta superficie (240) de la tercera capa rígida (236).

20

17. La válvula asociada integralmente con el conjunto para el transporte microflujo de la reivindicación 16, en la que la cuarta capa rígida (252) incluye una pluralidad de terceros orificios pasantes (262) que comunican con el primer, segundo y tercer conducto.

25

18. Un método para fabricar la válvula asociada integralmente con el conjunto para el transporte microflujo, comprendiendo el método los pasos de:

30

unir integralmente una primera capa rígida (210) que tiene una primera y una segunda superficie (212, 214) sustancialmente planas y opuestas a una segunda capa rígida (216) que tiene una tercera y una cuarta superficies (218, 220) sustancialmente planas y opuestas, de manera que la tercera superficie (218) de la segunda capa rígida (216) contacte con la segunda superficie (214) de la primera capa rígida (210), y de manera tal que un primer conducto (222) se forme, donde el primer conducto (222) está definido por una hendidura que se extiende a lo largo de la segunda (214) de la primera capa rígida (210) y está unida mediante la tercera superficie (218) de la segunda capa rígida (216), y en la que el primer conducto (222) está adaptado para el flujo de una muestra líquida a lo largo del mismo, y en la que el primer conducto (222) incluye un asiento de válvula (224) que tiene una superficie de base sustancialmente plana (226) en la que el asiento de válvula (224) está conectado integralmente con la primera capa rígida (210) de manera que la superficie de base (226) es sustancialmente plana a e interpuesta entre la primera y la segunda superficies (212, 214) de la primera capa rígida (210); y

35

40

moldear una membrana flexible (228) en un primer orificio pasante de la membrana (230) de la segunda capa rígida (216) de manera que la membrana flexible (228) tenga una superficie de conducto (232) que está adaptada para ser o bien (I) sustancialmente coplanar con la segunda superficie (214) de la primera capa rígida (210) cuando la válvula está en una posición abierta, o bien (II) abultada con la parte central de la misma siendo sustancialmente coplanar con la superficie de base (226) del asiento de la válvula (224) cuando la válvula está en una posición cerrada.

45

19. El método de la reivindicación 18, en el que el paso de unir integralmente incluye la soldadura por láser de la tercera superficie (218) de la segunda capa rígida (216) con la segunda superficie (214) de la primera capa rígida (210).

50

55

60

65

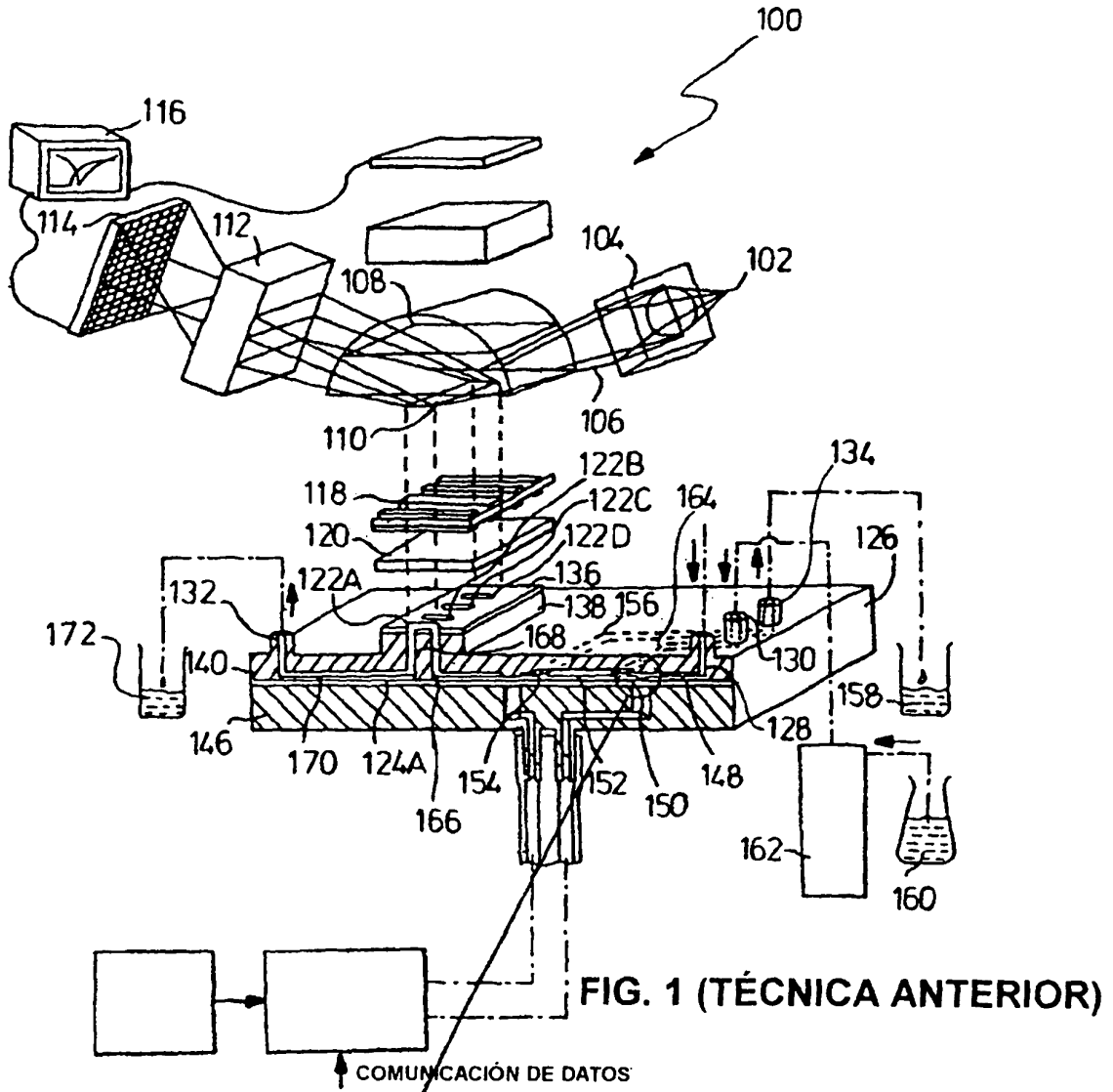
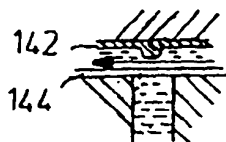
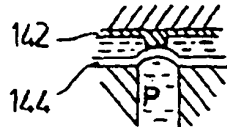


FIG. 1 A

FIG. 1 B



VÁLVULA ABIERTA



VÁLVULA CERRADA

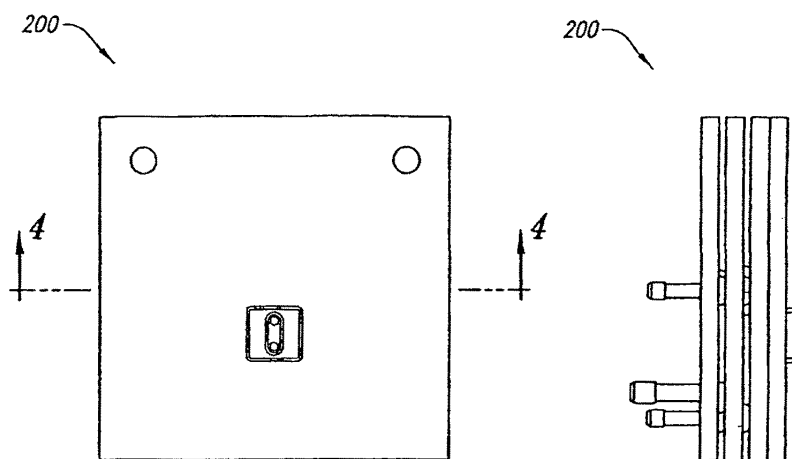


Fig. 2

Fig. 3

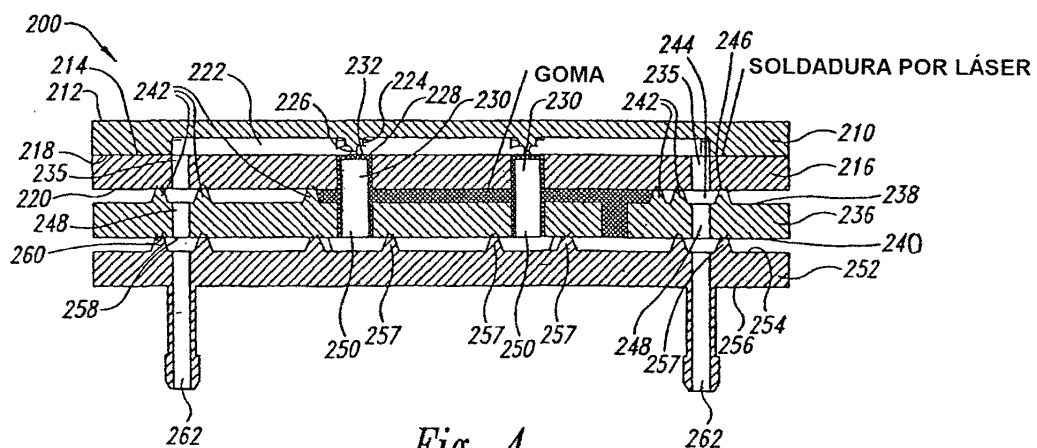


Fig. 4

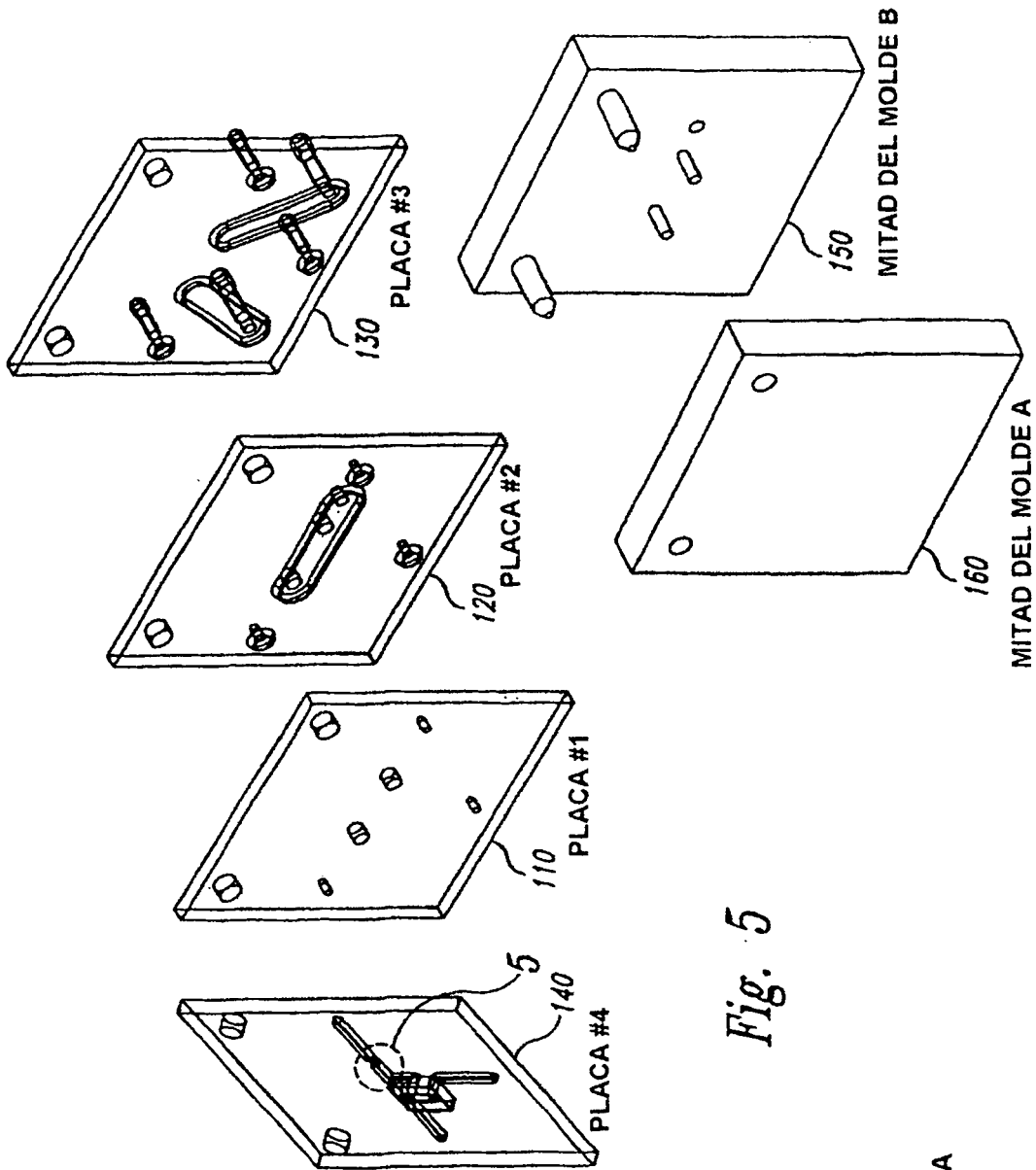
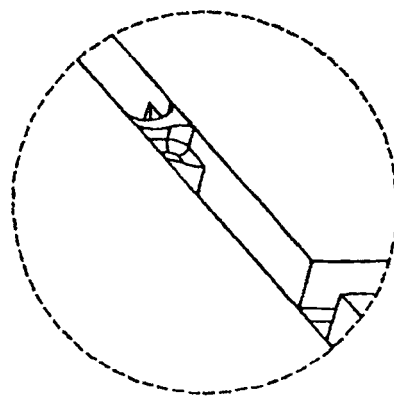
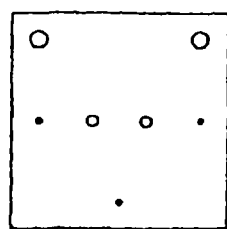


Fig. 5



DETALLE DEL ASIENTO DE LA VÁLVULA

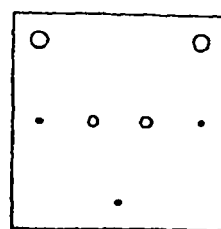
Fig. 6



*Fig. 7A*

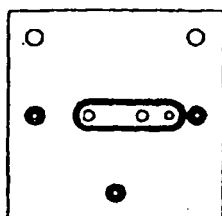


*Fig. 7B*



*Fig. 7C*

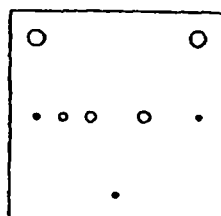
ENTRADA DE GOMA



*Fig. 8A*

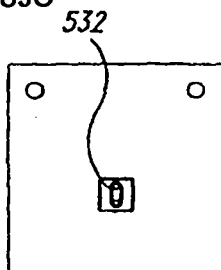


*Fig. 8B*



*Fig. 8C*

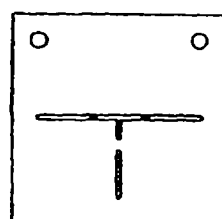
CÉLULA DE FLUJO



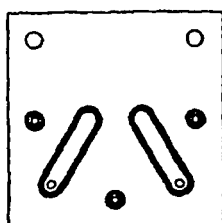
*Fig. 9A*



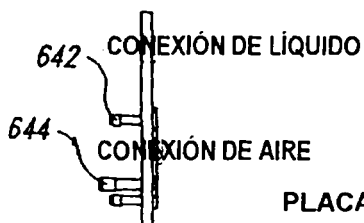
*Fig. 9B*



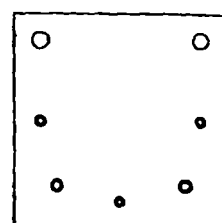
*Fig. 9C*



*Fig. 10A*



*Fig. 10B*



*Fig. 10C*