

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 881 296**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

B01L 3/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2015 PCT/EP2015/054560**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.09.2015 WO15132318**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2015 E 15710137 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.04.2021 EP 3113885**

54 Título: **Sistema de clasificación de células que usa un solenoide electromagnético**

30 Prioridad:

05.03.2014 US 201461948493 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.11.2021

73 Titular/es:

**MILTENYI BIOTEC B.V. & CO. KG (100.0%)
Friedrich-Ebert-Strasse 68
51429 Bergisch Gladbach, DE**

72 Inventor/es:

**FOSTER, JOHN;
GRUMMITT, DARYL;
PETERS, RALF-PETER;
PETH, CHRISTIAN;
MARTINEZ, NICHOLAS y
NAGEL, MARKUS**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 881 296 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

Sistema de clasificación de células que usa un solenoide electromagnético

Antecedentes

5 Esta invención se refiere a un sistema de clasificación de células que usa un mecanismo de clasificación de células móvil, micro fabricado.

Los sistemas (MEMS) microelectromecánicos son estructuras muy pequeñas, a menudo móviles, hechas sobre un sustrato usando técnicas de procesamiento litográfico de superficie o en masa, tales como aquellas que se usan para fabricar dispositivos semiconductores. Los dispositivos MEMS pueden ser accionadores, sensores, válvulas, pistones o interruptores móviles, por ejemplo, con dimensiones características de unas pocas micras a cientos de micras. Un interruptor MEMS móvil, por ejemplo, puede usarse para conectar uno o más terminales de entrada a uno o más terminales de salida, todos micro fabricados sobre un sustrato. Los medios de accionamiento del interruptor móvil pueden ser térmicos, piezoeléctricos, electrostáticos o magnéticos, por ejemplo. También se pueden hacer dispositivos MEMS que manipulen partículas que pasan por el dispositivo MEMS en una corriente de fluido.

10 Por ejemplo, un dispositivo MEMS puede ser una válvula móvil, usada como mecanismo de clasificación para clasificar diversas partículas de una corriente de fluido, como las células de la sangre. Las partículas se pueden transportar al dispositivo de clasificación dentro de la corriente de fluido encerrada en un micro canal, que fluye a presión. Al llegar al dispositivo de clasificación MEMS, el dispositivo de clasificación dirige las partículas de interés, tales como una célula madre sanguínea, a un receptáculo separado y dirige el resto de la corriente de fluido a un receptáculo de residuos.

15 Anteriormente, los clasificadores (FACS) de partículas existían usando clasificación de células activada por fluorescencia y se conocen como citómetros de flujo. Los citómetros de flujo son generalmente sistemas grandes y costosos que clasifican las células basándose en una señal de fluorescencia de una etiqueta fijada a la célula de interés. Las células se diluyen y suspenden en un fluido envolvente y después se separan en gotas individuales mediante una descompresión rápida a través de una boquilla. Después de la expulsión desde una boquilla, las gotas se separan electrostáticamente en diferentes recipientes, según la señal de fluorescencia de la etiqueta. Entre los problemas con estos sistemas se encuentran el daño celular o la pérdida de funcionalidad debido a la descompresión, los procedimientos de esterilización difíciles y costosos entre muestras, la incapacidad de reclasificar subpoblaciones según diferentes parámetros y la capacitación sustancial necesaria para poseer, operar y mantener estos grandes, costosos equipos. Por al menos estas razones, el uso de citómetros de flujo se ha restringido a grandes hospitales y laboratorios y la tecnología no ha sido accesible para entidades más pequeñas.

20 Los sistemas de clasificación de células basados en MEMS pueden tener ventajas sustanciales sobre los citómetros de flujo en términos de coste, velocidad y tamaño. Se han concedido varias patentes que están dirigidas a tales dispositivos de clasificación de partículas basados en MEMS. Por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º. 6,838,056 (la patente '056) está dirigida a un dispositivo de clasificación de células basado en MEMS, la patente de EE. UU. n.º. 7,264,972 b1 (la patente '972) está dirigida a un accionador micro mecánico para un dispositivo de clasificación de células basado en MEMS. La patente de EE. UU. n.º. 7,220,594 (la patente '594) está dirigida a estructuras ópticas fabricadas con un aparato de clasificación de células MEMS, y la patente de EE. UU. n.º. 7,229,838 (la patente '838) está dirigida a un mecanismo de accionamiento para operar un sistema de clasificación de partículas basado en MEMS. Además, las solicitudes de patente de EE. UU. n.º. 13/374,899 (la solicitud '899) y 13/374,898 (la solicitud '898, US20120190104A1) proporciona detalles adicionales de otros diseños de MEMS. En el documento US20090092509A se describen otros sistemas microelectromecánicos que utilizan accionadores electromagnéticos.

Entre los problemas encontrados con el uso de dispositivos de micro fluidos en los sistemas de clasificación de células como se mencionó anteriormente, está la obstrucción de los pasos estrechos y la interfaz de estos pasos estrechos con el mundo macroscópico y el control del movimiento de estos dispositivos móviles muy pequeños.

45 El objeto de la invención es, por lo tanto, un dispositivo de clasificación de células como se describe en la reivindicación 1.

Compendio

Se describe un sistema de clasificación de células que hace uso de un chip MEMS de clasificación de células micro fabricado. Los pasos en el chip MEMS se forman litográficamente y, por lo tanto, son muy pequeños. La obstrucción de estos pasos estrechos presenta un desafío significativo para el funcionamiento fiable a largo plazo. Además, estos pasos estrechos deben emparejarse a características macroscópicas mucho más grandes y manejar volúmenes pequeños de fluidos, particularmente al clasificar células poco comunes.

55 En el sistema descrito en ese documento, se utilizan diversos elementos de un diseño novedoso para permitir tal sistema de clasificación de células MEMS. Se usa un intercalador de plástico para proporcionar las interconexiones entre los pasos microscópicos y las características macroscópicas. Un electroimán especialmente diseñado proporciona los campos electromagnéticos ubicados con precisión que provocan que el chip MEMS muy pequeño se mueva dentro de un sistema mucho más grande. Este electroimán minimiza el calor producido y, por lo tanto, mejora

la eficiencia. Finalmente, se usa una formulación especial de materiales fluidos para reducir o eliminar las obstrucciones.

5 En consecuencia, se describe un sistema de clasificación de células, que puede incluir una válvula de clasificación de células micro fabricada sobre un sustrato de silicio con canales micro fabricados que salen de la válvula de clasificación de células, un cartucho desechable que contiene un depósito de muestra, un depósito de clasificación y un depósito de residuos y un intercaldador que une los pasos de micro fluidos en el sustrato de silicio con los depósitos en el cartucho desechable.

10 En consecuencia, la válvula de clasificación de células puede ser bastante pequeña, y puede accionarse magnéticamente. Con el fin de proporcionar el campo magnético de actuación, el sistema de clasificación de células puede incluir adicionalmente un electroimán con una punta ahusada, bobinas y núcleo magnético, en donde la forma ahusada sirve para concentrar las líneas de flujo producidas por las bobinas y el núcleo, y salir del electroimán en las proximidades de la punta. La punta ahusada y el núcleo magnético pueden tener una forma y dimensiones particulares, y se pueden incrustar en un material disipador de calor para mejorar el rendimiento.

Breve descripción de los dibujos

15 Se describen diversos detalles de ejemplo con referencia a las siguientes figuras, en donde:

20 La Fig. 1 es una ilustración esquemática de un clasificador de chips MEMS en una primera posición; La Fig. 2 es una ilustración esquemática de un clasificador de chips MEMS en una segunda posición; La Fig. 3 es una ilustración esquemática de un sistema de clasificación de células MEMS de ejemplo que puede hacer uso del clasificador MEMS de las Figs. 1 y 2; La Fig. 4 es una vista despiezada de un cartucho desechable de ejemplo que puede usarse en el sistema de clasificación de células MEMS de la Fig. 3, que incluye un clasificador de chips MEMS y un intercaldador.

La Fig. 5a es una vista lateral del ejemplo de cartucho desechable que se puede usar en el sistema de clasificación de células MEMS de la Fig. 3, que incluye un clasificador de chips MEMS y un intercaldador. La Fig. 5b es una vista desde un extremo del cartucho desechable de ejemplo.

25 La Fig. 6 es otra vista lateral del cartucho desechable de ejemplo que se puede usar en el sistema de clasificación de células MEMS de la Fig. 3, que incluye un clasificador de chips MEMS y un intercaldador.

La Fig. 7 es una vista en planta de un intercaldador de ejemplo que puede usarse con el cartucho desechable de la Fig. 4;

La Fig. 8 es una vista en perspectiva del intercaldador de ejemplo que puede usarse con el cartucho desechable de la Fig. 4, que muestra el lado que mira al cartucho;

30 La Fig. 9 es una vista en perspectiva del lado anverso del intercaldador de ejemplo;

La Fig. 10a es una vista en planta del electroimán objetivo que puede generar el campo magnético que puede activar el clasificador de chips MEMS desde la primera posición (Fig. 1) hasta la segunda posición (Fig. 2); La Fig. 10b es una vista de arriba abajo de la punta del imán; La Fig. 10c es una vista en perspectiva del electroimán objetivo;

35 La Fig. 11a es una vista en planta de una segunda realización del electroimán objetivo que utiliza un material disipador de calor; la Fig. 11b es una vista de arriba a abajo de la segunda realización de la punta del imán; la Fig. 11c es una vista en perspectiva de la segunda realización del electroimán objetivo y

Debe entenderse que los dibujos no están necesariamente a escala y que los números similares pueden referirse a características similares.

Descripción detallada

40 Se describen sistemas y métodos para clasificar partículas objetivo de materiales no objetivo en una corriente fluida. Los sistemas y métodos hacen uso de una válvula móvil o mecanismo de clasificación micro fabricado (MEMS), que dirige la partícula objetivo desde un paso de entrada de muestra a un paso de clasificación, mientras permite que el material no objetivo fluya hacia un paso de residuos. Ambos pasos conducen a un depósito respectivo separado, el depósito de clasificación y de residuos, y se almacenan allí hasta su eliminación. Los depósitos de clasificación, muestras y residuos, junto con el clasificador de chips MEMS, pueden estar contenidos en un cartucho de plástico desechable. Este cartucho puede descartarse después de que se recojan los fluidos de los depósitos. Esto permite una carga muy reducida para esterilizar el sistema entre muestras. Los sistemas y métodos también pueden tener ventajas significativas en términos de coste, rendimiento, velocidad y complejidad. El sistema también puede ser sustancialmente más suave en el manejo de las células, de modo que la viabilidad de las células en el efluente mejora enormemente en comparación con los citómetros de flujo basados en gotas.

45

50

Debido a la naturaleza micro fluida de este sistema de clasificación de células, se toman medidas para reducir o eliminar la obstrucción, y para manejar los volúmenes pequeños de fluidos y controlar la válvula móvil muy pequeña. Se usa un intercaldador para proporcionar las interconexiones entre los pasos microscópicos y las características

macroscópicas. Finalmente, un electroimán especialmente diseñado proporciona los campos electromagnéticos ubicados con precisión que provocan que el chip MEMS muy pequeño se mueva dentro de un sistema mucho más grande. Este electroimán minimiza el calor producido y, por lo tanto, mejora la eficiencia. Cada una de estas características se describe más adelante.

5 La Fig. 1 es un diagrama esquemático de un mecanismo de clasificación de células micro fabricado, el clasificador 10 de chips MEMS, que puede usarse en el sistema de clasificación de partículas descrito aquí. Los detalles del mecanismo de clasificación de células se pueden encontrar en la solicitud de patente de EE. UU. co-pendiente nº 13/998,095, (en lo sucesivo la solicitud de patente '095). Entre las características únicas del mecanismo 10 de clasificación de células micro fabricado está que el movimiento de la válvula 110 de clasificación de células es paralelo al plano de fabricación de la válvula. Además, el canal 140 de residuos es sustancialmente ortogonal al canal 120 de entrada de muestra y al canal 122 de salida de clasificación. Estas características permiten distintas ventajas en términos de velocidad y precisión, rendimiento de la válvula y facilidad de clasificación de micro fluidos.

10 En la ilustración de la vista en planta de la Fig. 1, el clasificador 10 de chips MEMS novedoso está en la posición inactiva (no accionada). El clasificador 10 de chips MEMS puede incluir una válvula de fluidos micro fabricada o un miembro 110 móvil y una serie de canales 120, 122 y 140 de fluidos micro fabricados. La válvula 110 de fluidos y los canales 120, 122 y 140 de fluidos micro fabricados pueden formarse en un sustrato adecuado, tal como un sustrato de silicio, usando técnicas de fabricación litográfica MEMS como se describe con mayor detalle en la solicitud '095. El sustrato de fabricación puede tener un plano de fabricación en el que se forma el dispositivo y en el que se mueve el miembro 110 móvil.

20 Se puede introducir una corriente de muestra en la válvula 110 de fluidos micro fabricada mediante un canal 120 de entrada de muestra. El fluido de muestra se puede almacenar en un depósito 20 de muestra antes de la clasificación mediante la válvula 110 de fluidos. La corriente de muestra puede contener una mezcla de partículas, que incluye al menos una partícula deseada objetivo y una serie de otras partículas no deseadas. Las partículas pueden estar suspendidas en un fluido. Por ejemplo, la partícula objetivo puede ser un material biológico como una célula madre, una célula cancerígena, un cigoto, una proteína, una célula T, una bacteria, un componente de la sangre, un fragmento de ADN, por ejemplo, suspendido en un fluido tampón como solución salina, o la química novedosa que se describe a continuación. El canal 120 de entrada puede formarse en el mismo plano de fabricación que la válvula 110, de manera que el flujo del fluido se encuentre sustancialmente en ese plano. El movimiento de la válvula 110 también se encuentra dentro de este plano de fabricación. La decisión de clasificar/guardar o desechar/desperdiciar una partícula determinada puede basarse en cualquier número de señales distintivas. En una realización de ejemplo, la decisión se basa en una señal de fluorescencia emitida por la partícula, basada en una etiqueta fluorescente fijada a la partícula y excitada por un láser de iluminación. La región 200 de interrogación láser es la parte del paso de micro fluidos en la que se dirige un láser de iluminación o interrogación sobre la partícula objetivo, para distinguirla de los otros constituyentes de la muestra de fluido. Los detalles de este mecanismo de detección son bien conocidos en la bibliografía, y se comentan a continuación con respecto a la Fig. 3. Sin embargo, se pueden anticipar otros tipos de señales distintivas, incluida la luz dispersa o la luz dispersa lateral que puede basarse en la morfología de una partícula, o cualquier número de efectos mecánicos, químicos, eléctricos o magnéticos que pueden identificar una partícula como una partícula objetivo y, por lo tanto, clasificada o guardada, o una partícula no objetivo y, por lo tanto, rechazada o desechada de otro modo.

40 Con la válvula 110 en la posición mostrada, la corriente de entrada pasa sin obstáculos a un orificio de salida y canal 140 que está fuera del plano del canal 120 de entrada y, por lo tanto, fuera del plano de fabricación del clasificador 10 de chips MEMS. Es decir, el flujo es desde el canal 120 de entrada al orificio 140 de salida, desde el que fluye sustancialmente verticalmente, y por lo tanto ortogonalmente con respecto al canal 120 de entrada. Este orificio 140 de salida conduce a un canal fuera del plano que puede ser perpendicular al plano del documento que muestra la Fig. 1. De manera más general, el canal 140 de salida no es paralelo a al menos uno del plano del canal 120 de entrada o al canal 122 de clasificación, o al plano de fabricación del miembro 110 móvil.

50 El orificio 140 de salida puede ser un agujero formado en el sustrato de fabricación o en un sustrato de cobertura que está unido al sustrato de fabricación. Además, la válvula 110 puede tener una superficie 112 de desvío curvada que puede redirigir el flujo de la corriente de entrada a una corriente de salida de clasificación. El contorno del orificio 140 puede ser tal se superponga a algunos, pero no todos, del canal 120 de entrada y al canal 122 de clasificación. Al hacer que el contorno 140 se superponga al canal de entrada, existe una ruta para que la corriente de entrada fluya directamente dentro del orificio 140 de residuos cuando el miembro 110 móvil o la válvula está en la posición de residuos no accionada. El canal 140 de residuos puede conducir a un depósito 40 de residuos, que puede recoger el material no objetivo.

55 La Fig. 2 es una vista en planta del clasificador 10 de chips MEMS en la posición accionada. En esta posición, el miembro 110 móvil o válvula se desvía hacia arriba a la posición mostrada en la Fig. 2. La superficie 112 de desvío curvada es un contorno de clasificación que redirige el flujo del canal 120 de entrada al canal 122 de salida de clasificación. El canal 122 de salida puede estar sustancialmente en el mismo plano que el canal 120 de entrada, de modo que el flujo dentro del canal 122 de clasificación también está sustancialmente en el mismo plano que el flujo dentro del canal 120 de entrada. Puede haber un ángulo α entre el canal 120 de entrada y el canal 122 de clasificación. Este ángulo puede tener cualquier valor hasta aproximadamente 90 grados. El accionamiento del miembro 110 móvil

puede surgir de una fuerza del aparato 400 generador de fuerza, mostrado genéricamente en la Fig. 2. En algunas realizaciones, el aparato generador de fuerza puede ser un electroimán, como se describió anteriormente. Sin embargo, debe entenderse que el aparato generador de fuerza también puede ser electrostático, piezoelectrico o algún otro medio para ejercer una fuerza sobre el miembro 110 móvil, provocando que se mueva desde una primera posición (Fig. 1) a una segunda posición (Fig. 2). El canal 122 de clasificación puede conducir a un depósito 22 de clasificación que recoge las partículas clasificadas objetivo como efluente de la válvula móvil en la posición mostrada en la Fig. 2.

En algunas realizaciones, el aparato 400 generador de fuerza puede incluir bobinas que generan un campo magnético, que después interactúan con el miembro móvil. Para hacer que el miembro móvil responda a tal fuerza electromagnética, puede tener incrustado un material magnéticamente permeable en la válvula 110 móvil. La extensión de este material puede estar hasta el borde, pero justo dentro del contorno 110 como se muestra en las Figs. 1 y 2.

Debe entenderse que un material magnéticamente permeable significa cualquier material que sea capaz de soportar la formación de un campo magnético dentro de sí mismo. En otras palabras, la permeabilidad de un material es el grado de magnetización que obtiene el material en respuesta a un campo magnético aplicado.

Los términos "material permeable" o "material con alta permeabilidad magnética" como se usan en el presente documento debe entenderse como un material con una permeabilidad que es grande en comparación con la permeabilidad del aire o el vacío. Es decir, un material permeable o un material con alta permeabilidad magnética es un material con una permeabilidad relativa (en comparación con el aire o el vacío) de al menos aproximadamente 100, es decir, 100 veces la permeabilidad del aire o el vacío, que es aproximadamente $1,26 \times 10^{-6} \text{ H} \cdot \text{m}^{-1}$. Existen muchos ejemplos de materiales permeables, que incluyen aleaciones de cromo (Cr), cobalto (Co), níquel (Ni) y hierro (Fe). Un material permeable popular se conoce como Permalloy, que tiene una composición de entre aproximadamente un 60% y aproximadamente un 90% de Ni y un 40% y un 10% de hierro. La composición más común es 80% de Ni y 20% de Fe, que tiene una permeabilidad relativa de aproximadamente 8.000. En consecuencia, la válvula 110 móvil puede tener un material de Permalloy incrustado 116 en la característica 110 móvil y posteriormente aplanado de modo que el perfil de la válvula móvil permanezca plano. Se pueden encontrar detalles adicionales sobre la fabricación de tales características permeables en la solicitud de patente '095.

Es bien sabido por la magnetostática que los materiales permeables son atraídos hacia áreas en las que se concentran las líneas de flujo magnético, con el fin de reducir la reluctancia de la trayectoria proporcionada por el material permeable al flujo. Por consiguiente, un gradiente en el campo magnético impulsa el movimiento del miembro 110 móvil debido a la presencia de material 116 permeable incrustado, hacia áreas que tienen una alta concentración de flujo magnético. Es decir, el miembro 110 móvil con material 116 permeable incrustado será atraído en la dirección del gradiente positivo en el flujo magnético. Un diseño de núcleo novedoso se describe a continuación con respecto a las Fig. 10a-10c, que concentra las líneas de flujo en un área muy específica, para optimizar el control sobre el miembro 110 móvil.

La Fig. 3 es una ilustración esquemática del sistema 1 de clasificación de células que puede usar pasos de micro fluidos, un clasificador 10 de chips MEMS alojado en un cartucho 1000 desechable y un aparato 400 generador de flujo. Lo que sigue es una descripción de algunos otros componentes del sistema y cómo interactúan con el clasificador 10 de chips MEMS. En particular, la Fig. 3 muestra la trayectoria óptica del láser interrogador para la región 200 de interrogación, y el control del flujo de fluido en los canales 120-140 y el control del clasificador 10 de chips MEMS. Después de la descripción del nivel del sistema, el análisis pasará a las características únicas del sistema 1 que permiten que el sistema 1 de micro fluidos funcione de una manera precisa, fiable y predecible.

Como se muestra en la Fig.3, el clasificador 10 de chips MEMS micro fabricado puede alojarse en un cartucho 1000 desechable, que puede cargarse en una plataforma móvil y orientarse con respecto a la óptica de detección y los láseres 2400 de interrogación en el sistema 1 de clasificación de células. El fluido a continuación fluye a través del clasificador 10 de chips MEMS desde depósitos de fluido también alojados en el cartucho 1000 desechable a través de una serie de pasos como se describirá a continuación con respecto a las Figs. 4-8.

En el funcionamiento normal del sistema 1, la partícula objetivo puede ser una célula particular, como una célula madre, o una célula cancerígena, que se ha etiquetado con un marcador fluorescente. Este marcador emite fotones que tienen una energía particular cuando se irradia con un láser 2400 que opera a una longitud de onda predefinida. Por consiguiente, en este sistema de clasificación de células, una fuente 2400 de láser puede ser dirigida por un espejo 2250 giratorio a través de la óptica 2100 de detección/recogida a la región 200 de interrogación láser como se muestra en las Figs. 1 y 2. El eje óptico de la óptica 2100 de detección/recogida y la fuente 2400 de láser pueden ser colineales, al menos en una parte de la trayectoria óptica. Por lo tanto, la orientación de la aplicación del láser y la detección óptica a lo largo de este eje óptico puede ser perpendicular u ortogonal al plano de fabricación del sustrato, ortogonal al plano de movimiento de la válvula 110 móvil y ortogonal al flujo del fluido de muestra a través de la región de detección.

La fluorescencia emitida por las partículas irradiadas puede conformarse mediante la óptica 2100 de detección/recogida y separarse mediante espejos 2200 dicróicos y dirigirse a un banco de fotodetectores 2300. Una pluralidad de fotodetectores puede acomodar múltiples longitudes de onda de luz emitida, para la detección multiparamétrica. La señal enviada por los fotodetectores 2300 indica la presencia o ausencia de la partícula objetivo en la región 200 de interrogación láser. La señal puede entregarse a un controlador 2900, que gestiona la

sincronización relativa de los componentes en el sistema 1 de clasificación de partículas, y recoge los datos. El controlador 2900 puede ser un ordenador de uso general o un circuito especializado o ASIC. Tras la detección de la partícula objetivo, el controlador 2900 genera una señal que activa el aparato 400 generador de fuerza o generador de flujo. El controlador 2900 también puede proporcionar el control de fluidos al clasificador 10 de chips MEMS, a través de uno o más mecanismos neumáticos, hidráulicos, basados en pistones o basados en fuerzas mecánicas que se ilustran genéricamente mediante los medios 2500 de control de fluido. La velocidad a la que se detectan partículas puede ser monitorizada por el controlador 2900, que puede mantener los medios 2500 de control de fluido.

El aparato 400 generador de fuerza es un dispositivo que provoca que surja una fuerza en la propia estructura 110 móvil, provocando el movimiento de la estructura móvil. Este aparato 400 generador de fuerza puede no estar acoplado mecánicamente directamente al dispositivo 10 de manipulación de partículas MEMS, como se indica con la línea discontinua en la Fig. 3. Por ejemplo, el aparato 400 generador de fuerza puede ser una fuente de flujo magnético que provoca que surja una fuerza magnetostática en un material 116 permeable incrustado en la válvula 110 móvil MEMS como se describió anteriormente. Por consiguiente, el aparato 400 de generación de flujo puede ser un electroimán con un núcleo magnético y bobinados. Esta fuerza puede tirar de la válvula 110 móvil hacia el aparato 400 generador de fuerza, abriendo el canal 122 de clasificación y cerrando el canal 140 de residuos, como se muestra en las Figs. 1 y 2. Es importante destacar que el aparato 400 generador de fuerza puede residir en el sistema 1 de clasificación de partículas, en lugar de en el clasificador 10 de chips MEMS. Como se mencionó anteriormente, esto puede reducir el coste y complejidad del clasificador 10 de chips MEMS, que puede estar alojado en la parte 1000 desechable del sistema 1. En el sistema compacto que se muestra en la Fig. 3, es importante que el aparato 400 generador de fuerza no genere un calor excesivo. Como se mencionó anteriormente, debido al tamaño muy pequeño del clasificador 10 de chips MEMS, el aparato 400 generador de fuerza también puede necesitar generar líneas de flujo que se concentran en un área pequeña. Los detalles en cuanto al diseño de un nuevo aparato 400 generador de flujo que puede ser adecuado en esta aplicación se analizan a continuación con respecto a las Figs. 10a-10c.

También se puede incluir otro láser 2410 opcional para proporcionar un segundo canal óptico en el sistema 1 de clasificación de células. Debe entenderse que se puede utilizar cualquier número de fuentes 2410 de láser, pero por simplicidad de representación, solo se muestran dos en la Fig. 3.

Como se mencionó, la región 200 de interrogación láser es la parte del paso de micro fluidos en la que al menos un láser 2400 se dirige sobre la partícula objetivo, para distinguirla de los otros constituyentes de la muestra de fluido.

Al pasar a través de la región 200 de detección, el detector 2300 puede generar una señal que indica que una partícula objetivo está presente en la región 200 de interrogación. Después de un retraso conocido, el controlador 2900 puede generar una señal que indica que la puerta de clasificación, es decir la válvula 110 móvil debe abrirse, con el fin de separar la partícula objetivo que se detectó, de los otros componentes en la corriente de fluido. La válvula 110 MEMS móvil puede comprender materiales 116 magnéticos permeables como se mencionó anteriormente, de modo que la fuerza magnética pueda surgir en él en presencia de un campo magnético. Cuando la señal es generada por el controlador 2900, surge una fuerza en el material 116 permeable magnéticamente embebido que atrae la válvula 110 móvil hacia el aparato 400 generador de fuerza. Este movimiento puede cerrar el canal 140 de residuos y redirigir la partícula objetivo a un canal 122 de clasificación. La muestra clasificada se recoge posteriormente desde un depósito de clasificación en el extremo del canal 122 de clasificación, que contiene la muestra clasificada. Como se mencionó anteriormente, el controlador 2900 también puede controlar las velocidades de flujo en función de la velocidad a la que se registran los eventos de clasificación, o el control de las velocidades de flujo puede basarse en algunas otras señales de retroalimentación tales como la presión o la velocidad, por ejemplo.

Un medio 2500 de control de fluido puede controlar la dirección y velocidad del fluido que fluye a través de los canales del clasificador 10 de chip MEMS. Los medios 2500 de control de fluido pueden controlarse basándose en una serie de criterios como se describe a continuación. Los medios 2500 de control de fluido pueden incluir válvulas neumáticas, hidráulicas y/o unidireccionales, y/o pueden incluir un pistón o una bomba y los pasos de fluido asociados. Durante el funcionamiento normal, el flujo puede ser controlado por los medios 2500 de control de fluido en un circuito de retroalimentación con el controlador 2900 para mantener constante la velocidad de célula, la presión del fluido o la velocidad de eventos, por ejemplo.

En una realización adicional, el sistema 1 de clasificación de células puede comprender un circuito de retroalimentación para prevenir la obstrucción de los canales por las células u otro material sólido suspendido en el fluido. Las células biológicas tienden especialmente a adherirse a las superficies, bordes o desvíos del canal, reduciendo de ese modo el flujo de líquido a través del sistema y/o el rendimiento general de clasificación de las células. El circuito de retroalimentación puede consistir en al menos los medios 2500 de control de fluido, el controlador 2900 y una bomba.

El controlador 2900 puede detectar una obstrucción inminente monitoreando la presión del fluido y/o la velocidad de la célula dentro del sistema. Si la presión del fluido, la velocidad de eventos y/o la velocidad media de la célula caen fuera de un intervalo predefinido, puede ser indicativo de una obstrucción inminente. El controlador 2900 puede aumentar la velocidad de bombeo hasta que la presión del fluido y/o la velocidad de la célula alcancen nuevamente el umbral. La presión del fluido se puede monitorear mediante un detector apropiado y la velocidad de la célula se puede deducir monitoreando la velocidad de eventos en el canal óptico. Preferiblemente, la velocidad de la célula puede estar entre 0,2 y 10 m/s, y puede ser constante dentro de +/- 0,2 m/s. Por consiguiente, el umbral que activa el circuito de

retroalimentación puede ser una reducción de la velocidad de la célula en aproximadamente 0,2 m/s o el equivalente en pérdida de presión. Debe entenderse que los detalles proporcionados aquí son solo a modo de ejemplo, y que la selección de tales parámetros operativos dependerá de las características específicas de la aplicación.

5 Al final de una operación de clasificación, cuando el volumen de muestra que se va a clasificar está casi agotado, el controlador en concierto con los medios de control de fluido puede invertir el flujo de fluido en los micro canales, manteniendo de ese modo los pasos húmedos, como se describe en la solicitud de patente de EE. UU. nº de serie 14/167,566, presentada el 29 de enero de 2014. El sistema 1 también puede tener los medios para evaluar la efectividad del proceso de clasificación invirtiendo el flujo a través de la región de interrogación láser, como se describe en detalle en la solicitud de patente de EE. UU. nº de serie 13/104,084, presentada el 12 de diciembre de 2013.

10 Lo que sigue es una descripción de los aspectos habilitadores del sistema 1 de clasificación de células MEMS, en particular, qué aspectos permiten que el fluido fluya hacia y desde el clasificador 10 de chips MEMS de una manera repetible y fiable, desde depósitos macroscópicos hasta el clasificador 10 de chips MEMS, y para controlar el clasificador 10 de chips MEMS muy pequeño.

15 La Fig. 4 es una vista en perspectiva despiezada de un cartucho 1000 desechable de ejemplo que puede usarse en el sistema de clasificación de partículas mostrado en la Fig. 3. El cartucho 1000 desechable puede incluir varias piezas ensamblables, tales como la parte superior 1120 y la base 1130.

20 El cartucho 1000 desechable puede albergar el clasificador 10 de chips MEMS y proporcionar almacenamiento en depósitos de fluido. En consecuencia, la base 1130 del cartucho 1000 desechable puede tener una pluralidad de huecos o compartimentos formados en ella, incluido el depósito 20 de muestra, el depósito 22 de clasificación y el depósito 40 de residuos. Como se describe más adelante, la muestra que se va a clasificar puede almacenarse en el depósito 20 de muestra, el efluente clasificado en el depósito 22 de clasificación y el efluente residual en el depósito 40 de residuos. Los pasos de fluidos entre estos huecos pueden estar todos dispuestos en el intercalador 1400 y/o en el clasificador 10 de chips MEMS.

25 Entre la parte superior 1120 y la base 1130 pueden disponerse una serie de filtros 1180 para proteger la muestra de la contaminación o los desechos. Estos filtros 1180 pueden ser Sterifiltros de 0,20 micrones, por ejemplo. Los filtros 1180 pueden ubicarse directamente encima de los diversos depósitos 20, 22 y 40 de fluido.

30 Dentro del depósito 20 de muestra y encerrado entre la parte superior 1120 y la base 1130 puede haber una hélice 1150 magnetizada y una aguja 1160 que puede actuar como un árbol para la hélice 1150 magnetizada. Tras la exposición a un campo magnético circulante, la hélice 1150 magnetizada puede rotar sobre el árbol 1160, provocando que el contenido del depósito 20 de muestra se mezcle u homogeneice. Finalmente, se puede colocar un filtro 1170 de 20 micrones sobre el depósito 20 de muestra, para filtrar la muestra de entrada antes de que se dirija aguas abajo del clasificador 10 de chips MEMS.

35 El fluido de muestra puede introducirse en el depósito de muestra con una pipeta, o con una jeringa y un émbolo (no mostrados) a través de los puertos 1111 de acceso mostrados, después de lo que el cartucho se puede sellar con tornillos de mariposa 1110. Alternativamente, el cartucho puede suministrarse con la muestra de fluido ya cargada en el mismo.

40 La Fig. 5 es una vista lateral del cartucho 1000 desechable ensamblado, que muestra el depósito 20 de muestra, el depósito 22 de clasificación y el depósito 40 de residuos. En la vista ensamblada se muestran las ubicaciones relativas del clasificador 10 de chips MEMS y el intercalador 1400 con respecto a la base 1130 del cartucho. Cabe señalar que la Fig. 5 está invertida en comparación con la Fig. 4, de modo que el depósito 20 de muestra, que se muestra en el lado izquierdo del cartucho en la Fig. 4, ahora está ubicado en el lado derecho en Fig.5, al igual que los canales asociados, agitador, etc.

45 Se puede proporcionar un intercalador 1400 para proporcionar una región de transición entre las características micro fabricadas muy finas del clasificador 10 de chips MEMS y los volúmenes de fluido mucho mayores de los depósitos 20, 22 y 40. El intercalador 1400 puede estar formado de plástico mediante, por ejemplo, moldeo por inyección y puede tener tolerancias intermedias del orden de +/- 10 mm. El propósito del intercalador 1400 es proporcionar una transición entre las estructuras muy pequeñas del dispositivo MEMS y las estructuras macroscópicas gruesas del cartucho y los depósitos.

50 Debido a que el intercalador puede estar hecho con tolerancias razonablemente finas (+/- 10 mm), es posible alinear los pasos en el intercalador 1400 con pasos en el chip MEMS cuando las aberturas de los canales son del orden de aproximadamente 300 micrones. Aunque las anchuras de los canales que conducen hacia y desde la válvula 110 móvil pueden ser sustancialmente más pequeñas, del orden de 150 micras, las aberturas que introducen el fluido en los canales pueden estar hechas cercanas a esta escala. Los agujeros se muestran en la Fig.6.

55 Como se muestra en el inserto de la Fig. 6, los agujeros pasantes tales como el 1420 en el intercalador 1400 pueden tener una forma ahusada, con un diámetro del orden de 300 micrones en la parte superior. Esta abertura puede estrecharse hasta un diámetro de aproximadamente 200 micrómetros en la base donde se encuentra con la abertura correspondiente del canal 20 de clasificación del clasificador 10 de chips MEMS.

El intercalador puede tener pasos formados en él, 1120, 1122 y 1140, mostrados en la Fig. 7, que pueden corresponder a los canales 120, 122 y 140 mostrados en las Figs. 1 y 2. Es decir, el paso 1120 puede emparejarse con el paso 120 en el clasificador 10 de chips MEMS, para proporcionar una vía de fluidos desde el depósito 20 de muestra al clasificador 10 de chips MEMS. Aguas abajo del clasificador 10 de chips MEMS, el intercalador 1400 puede proporcionar una vía de fluidos desde la válvula 110 móvil al depósito 22 de clasificación (en el cartucho) a través del canal 122 de clasificación (en el chip) y 1122 (en el intercalador). De manera similar, el intercalador 1400 puede proporcionar una vía de fluidos desde la válvula 110 móvil al depósito 40 de residuos (en el cartucho) a través del canal 140 de residuos (en el chip) y 1140 (en el intercalador).

Otro propósito del intercalador es proporcionar una región de recogida para posiblemente volúmenes pequeños de material clasificado. Por ejemplo, dado que las células objetivo pueden ser poco comunes, tales como las células madre, el volumen de fluido recogido en el depósito de clasificación también puede ser bastante pequeño y en proporción a la frecuencia de las células objetivo en la muestra. Por consiguiente, se pueden esperar volúmenes tan bajos como unos pocos microlitros. El intercalador puede proporcionar una región en la que el efluente clasificado es sifonado, para una recogida fácil con una pipeta pequeña. Esta región de sifón se muestra en la Fig.7.

En particular, debe observarse que el piso de la región 1450 de sifón está a una altura más baja que el fondo del canal 1122 de clasificación. En consecuencia, el fluido puede fluir asistido por la acción de sifón y las fuerzas de menisco desde el clasificador 10 de chips MEMS al depósito 22 de clasificación, desde el que se puede recuperar mediante una aguja hipodérmica o una micropipeta. Este sifón puede ayudar a compensar las fuerzas capilares que pueden ocurrir por un flujo de volumen pequeño en los canales muy pequeños.

Es importante destacar que el canal 1122 de clasificación puede hacerse relativamente corto en comparación con el canal 1120 de muestra y el canal 1140 de residuos, de modo que la cantidad de material perdido por adhesión a las paredes del canal, por ejemplo, se minimiza.

También se muestra en el detalle de la Fig. 7 un dique 1460 de pegamento, que se describirá a continuación con respecto al conjunto de cartucho.

Como puede verse en la Fig. 7, el canal 1122 de muestra puede extraer material del fondo del depósito 20 de muestra. Esto puede ser importante para maximizar el rendimiento, o el porcentaje de material recuperado, de un volumen de muestra dado. En contraste, el canal 1140 de residuos puede entregar el material no objetivo a un punto en la inclinación de la pared del depósito 40 de residuos o vacío.

El intercalador 1400 puede estar hecho de policarbonato polimetacrilato de metilo (PMMA) o polímero de olefina cíclica (COP) u otros materiales, mediante moldeo por inyección, estampado, mecanizado por láser o impresión 3D. Las tolerancias en los pasos 1420 en el intercalador 1400 pueden ser aproximadamente +/- 10 micrómetros en un diámetro total de aproximadamente 100 a 400 micrómetros. Los pasos 20 correspondientes en el clasificador 10 de chips MEMS pueden ser aproximadamente 50 a 150 micrómetros. Estos pasos 20 y 1420 se pueden alinear entonces como se muestra en el inserto de la Fig. 6 dentro de aproximadamente 10 micrómetros. El clasificador 10 de chips MEMS se puede pegar primero al intercalador asentándolo en la cavidad 1470 de chip mostrada en la Fig. 9. La cavidad 1470 puede formarse con suficiente precisión para que los pasos en el clasificador 10 de chips MEMS se superpongan aproximadamente a los pasos en el intercalador 1400. El desajuste permitido puede ser de hasta aproximadamente 20 micrómetros, fácilmente alcanzable. Una máquina de recoger y colocar, bien conocida en la fabricación de placas de circuito impreso, puede ser adecuada para esta tarea. El clasificador 10 de chips MEMS se puede pegar en su lugar dentro de la cavidad 1470.

El intercalador 1400 puede pegarse a continuación a la base 1130 del cartucho con pegamento o cemento, ubicando el intercalador 1400 ubicando los agujeros 1410 contra los postes correspondientes en el cuerpo 1000 del cartucho. Dado que este pegamento o cemento deberá ser impermeable, pero que no interfiera con los pasos 1120, 1122 o 1140, algunas características pueden formarse como diques 1460 de pegamento alrededor de estos canales, como se muestra en las Figs. 7 y 8. Estos diques 1460 de pegamento pueden servir para evitar que el pegamento líquido sin curar entre en los canales 1120, 1122 y 1140 pequeños. Las características 1460 pueden ser rebordes elevados de material plástico que evitan que el líquido entre en los canales u otras depresiones. En particular, se puede inyectar pegamento en un puerto que da acceso a la interfaz entre el intercalador 1400 y el resto del cuerpo 1000 del cartucho. El pegamento se esparcirá alrededor de esta área, pero puede mantenerse fuera de los pasos 1120, 1140 y 1122 de micro fluidos mediante diques 1460 de pegamento que rodean estos pasos como se muestran en la Fig. 7 y en el dibujo en perspectiva de la Fig. 8. Los diques de pegamento reducen el espesor de la interfaz entre el intercalador 1400 y el resto del cuerpo 1000 del cartucho de aproximadamente 50 μm a 0,2 a 2 μm creando de ese modo un efecto capilar que evita que el pegamento fluya más allá del dique hacia los pasos de micro fluidos. Debe entenderse que estas dimensiones son solo a modo de ejemplo y que tales detalles dependerán de las características específicas de la aplicación. Dependiendo del tipo de pegamento utilizado, el pegamento líquido puede curarse mediante calor, presión o exposición a radiación UV, por ejemplo.

Alternativamente, el intercalador 1400 puede adherirse primero al cuerpo 1000 del cartucho, y a continuación se puede añadir al conjunto el clasificador 10 de chips MEM.

La Fig. 9 es una vista en perspectiva simplificada del lado anverso del intercalador 1400. Este lado incluye el área 1470 de asiento para el clasificador 10 de chips MEMS. El clasificador 10 de chips MEMS puede pegarse o adherirse de otra manera contra las características del área 1470 de asiento.

5 Las dimensiones de ejemplo para el intercalador son 16 mm de largo, 6 mm de anchura, 1 mm de alto. Los depósitos de residuos y muestras pueden tener 2 mm de diámetro. El canal 1120 de muestra, el canal 1122 de clasificación y el canal 1140 de residuos pueden tener cada uno 300 micrones de anchura. La altura de los diques de pegamento puede ser unas 20 micras.

Por consiguiente, un proceso de fabricación del cartucho 1000 puede incluir:

1. Pegue el clasificador 10 de chips MEMS al intercalador 1400
- 10 2. Coloque el intercalador contra los pines de ubicación del cartucho
3. Presione intercalador
4. Introduzca pegamento en los huecos entre el intercalador y el cartucho
5. Pegamento de curado UV
- 15 6. Una la base del cartucho a la parte superior del cartucho con pegamento, cemento o soldadura ultrasónica, por ejemplo

Debe quedar claro que las etapas 1-6 no necesitan ejecutarse en el orden mostrado. Por ejemplo, la base 1130 del cartucho se puede unir a la parte superior 1120 del cartucho antes de unir el chip 10 MEMS o el intercalador 1400.

20 Como se describió anteriormente, el mecanismo de accionamiento en el sistema mostrado en la Fig. 3 puede ser electromagnético. Por lo tanto, otro aspecto del sistema descrito anteriormente con respecto a las Figs. 1, 2 y 3 es la necesidad de un campo magnético ubicado con precisión que accionará el pequeño clasificador 10 de chips MEMS. Debido a que la válvula 110 móvil es tan pequeña, es importante que la estructura generadora de flujo sea precisa, de baja potencia y eficiente.

25 Por consiguiente, el sistema de clasificación de células basado en MEMS puede incluir un electroimán que genera un campo magnético muy localizado para accionar el clasificador 10 de chips MEMS. El electroimán puede diseñarse también para tener propiedades térmicas adecuadas, de forma que pueda operar de manera fiable durante largos periodos de tiempo a alta velocidad. Los detalles del diseño se muestran en las Figs. 10-12, y se describen más adelante.

30 La fuente externa de líneas de campo magnético (flujo magnético) puede proporcionarse fuera del clasificador 10 de chips MEMS, como se muestra en las Figs. 1 y 2. Esta fuente puede ser un electroimán 400. El electroimán 400 desnudo se muestra con mayor detalle en las Figs. 10a-10c. La Fig. 10a muestra una vista lateral del electroimán 400; la Fig. 10b muestra una vista superior ampliada del electroimán 400; y la Fig. 10c muestra una vista en perspectiva del electroimán 400. El electromagnético con material disipador de calor se muestra en las Figs. 11a, 11b y 11c. El electroimán con PCB de cobre se muestra en la Fig. 12.

35 El electroimán 400 puede incluir un núcleo 470 permeable alrededor del cual se enrollan las bobinas 460. El núcleo 470 puede tener una parte 472 ahusada saliente y una parte 474 de lengüeta aplanada. La parte 472 ahusada saliente puede tener una base 452 ensanchada con ahusamientos hasta una punta 450 estrechada, como se muestra en la Fig. 10b. Las bobinas 460 pueden enrollarse alrededor de la parte 472 ahusada, pero no de la parte 474 de lengüeta aplanada, por ejemplo. La parte 474 de lengüeta aplanada puede servir en primer lugar para proporcionar una baja trayectoria de reluctancia para cerrar las líneas de flujo generadas por la bobina. Aunque la Fig. 10a muestra las bobinas 460 enrolladas solamente alrededor de la forma 472 ahusada, las bobinas pueden colocarse en otras ubicaciones, tales como alrededor de otras partes del núcleo 470 magnético. Las bobinas 472 se pueden colocar alrededor de la lengüeta 474 ensanchada, por ejemplo, en lugar de, o en adición a, las bobinas enrolladas alrededor de la forma 472 ahusada.

45 Por claridad, las bobinas 460 no se muestran en la Fig. 10b, que, en su lugar, muestra un mayor detalle de la parte 472 ahusada.

50 Las bobinas 460 y el núcleo 470, con el ahusamiento 472 y la lengüeta 474, generan un campo magnético que sale del polo del electroimán 400 en la punta 450, se desvía y regresa al polo opuesto, como es bien conocido por el electromagnetismo elemental. Cuando el electroimán 400 se coloca en las proximidades de la válvula 110 móvil, y la bobina 460 se energiza, la bobina 460 y el núcleo 470 magnético generan líneas de flujo que se desvían fuertemente desde la punta 450. En consecuencia, el miembro 110 móvil es atraído generalmente hacia la punta 450 del electroimán 400 como se muestra en la Fig. 10a, debido a que el material 116 permeable incrustado en el mismo es atraído hacia áreas de aumento de densidad de flujo.

La punta 450 puede conformarse de forma que se enfoque el campo magnético, aumentando la intensidad del campo

magnético hacia el límite de saturación magnética, y lanzándolo de manera efectiva en el elemento permeable en el clasificador 10 de chips MEMS, que se ha descrito anteriormente como el material 116 permeable incrustado. El material permeable incrustado puede ser una película delgada, en la que el grosor de la película es relativamente pequeño en comparación con una extensión lateral. Como resultado, la punta 450 puede tener una dimensión mayor que la otra, para proporcionar un campo de flujo que se acopla de manera efectiva en el material 116 permeable incrustado. La característica 116 permeable se atraerá entonces hacia regiones de aumento de concentración de flujo, que está hacia la punta 450.

Como se muestra en la Fig. 10a, el núcleo 470 magnético puede tener una forma 472 ahusada, que puede tender a concentrar más el flujo magnético en la región alrededor de la punta 450. El ángulo α del ahusamiento puede ser, por ejemplo, entre aproximadamente 0 y hasta aproximadamente 30 grados desde la vertical. La relación de aspecto (longitud del ahusamiento/anchura media del ahusamiento) puede ser menor que alrededor de 5/1, y más preferiblemente alrededor de 2/1, por ejemplo, pero puede diseñarse en un amplio intervalo de formas. Sin embargo, para enfocar el flujo en la punta 450, puede ser ventajoso que el diámetro en la punta sea menor que el diámetro en la base de la forma ahusada. La Fig. 10b es una vista de arriba a abajo ampliada de la punta del núcleo 470 magnético, que muestra la forma ahusada de la punta, de frente. La forma 472 ahusada puede tener un contorno que es más estrecho en la punta 450 que en la base, 452. La forma 472 ahusada puede ser piramidal, por ejemplo. Aunque la punta 450 y la base 452 se muestran como generalmente achatadas, se debe entender que esto es solamente a modo de ejemplo, y que la punta 450 y la base 452 pueden tener cualquier otra forma arbitraria, pero la punta 450 tiene al menos una dimensión lateral que es más pequeña que la base, 452. En otras palabras, la forma 472 ahusada puede ser un cuerpo geométrico que tiene una relación de aspecto de longitud:anchura entre 1:1 a 5:1, un diámetro más pequeño en la parte superior que en la base con un ángulo de ahusamiento entre aproximadamente 3° y aproximadamente 45°.

La Fig. 10c es una vista en perspectiva de la forma 450 ahusada, las bobinas 460 y el núcleo 470 magnético. La base 452 del ahusamiento 472 puede tener una anchura de menos de aproximadamente 5 mm, y una punta 450 de menos de aproximadamente 1 mm a través de una cuerda más ancha. La altura de la forma 472 ahusada puede ser menor que aproximadamente 10 mm. En consecuencia, la forma ahusada puede tener un contorno que forma un ángulo α de al menos aproximadamente 3 grados y como máximo aproximadamente 45 grados, con el ángulo definido con respecto al eje de simetría como se ilustra en la Fig. 10a. Más específicamente, el contorno puede formar un ángulo α de aproximadamente 10 grados con respecto al eje de simetría. Más preferiblemente, la base de la forma ahusada puede tener una altura de 2 a 5 mm y una anchura de 0,5 a 2 mm en la base. La punta 450 de la forma ahusada puede ser más pequeña que la base 452 y puede tener dimensiones rectangulares de aproximadamente 1,0 mm x 0,7 mm, o al menos aproximadamente 0,2 mm x 0,1 mm. Debe entenderse que estas dimensiones son solo a modo de ejemplo, y que tales detalles dependerán de las especificidades de la aplicación. El modelado magnético sugiere que una punta de electroimán de la anchura aproximada de los elementos permeables en el clasificador 10 de chips MEMS es óptima, con una altura de aproximadamente el mismo orden de magnitud. A continuación, el tamaño de la base se determina mediante el ángulo del ahusamiento. El núcleo 470 magnético con forma 472 ahusada puede comprender además una parte 474 de lengüeta ensanchada en la base de la forma 472 ahusada, en la que la lengüeta 474 ensanchada tiene una extensión en la dimensión más larga de aproximadamente 10 mm. Como se describe más adelante, el núcleo 470 magnético con la forma 472 ahusada y la lengüeta 474 ensanchada pueden estar en contacto con un material disipador de calor en al menos dos lados.

El material magnético del núcleo 470 puede ser cobalto/hierro, hierro, una aleación de níquel/hierro, o cualquier otro material magnético altamente permeable. En algunas realizaciones, el material 470 magnético puede ser un Permalloy de NiFe (70% de Ni y 30% de Fe). El material puede tener una permeabilidad de al menos aproximadamente 5000.

El modelado magnético muestra también, y el experimento lo confirma, que la anchura W de la parte 474 de lengüeta puede ser importante en la reducción de la reluctancia general de la trayectoria magnética. Se ha demostrado que una la parte 474 de lengüeta con una anchura de aproximadamente 10 mm actúa de manera aceptable. Para generar un campo tan grande como sea posible se requiere la aplicación de tanta corriente, a través de tantos giros como sea posible, al elemento 472 magnético ahusado y a la bobina 460. Sin embargo, como es bien conocido, las grandes corrientes a través de alambres de pequeño diámetro pueden generar un calor sustancial, que puede degradar, o incluso destruir, el dispositivo. Es importante, por lo tanto, conseguir que el calor se aleje de las estructuras delicadas tan rápidamente como sea posible.

En general, puede haber una compensación entre menos capas de bobinas 460 para una disipación de calor más eficaz, o más capas para un mayor flujo ($\text{Amp} \cdot \text{giro}$) y, por lo tanto, mayor fuerza y mayor velocidad. En una realización, las bobinas 460 alrededor del imán ahusado 472 tienen una capa, pero en otras realizaciones, el electroimán 400 puede tener más, y se prevén hasta al menos tres capas de bobinas en el elemento 472 magnético ahusado.

Pero debido a que el factor de forma de todos estos elementos es necesariamente pequeño, el diámetro del alambre debe ser relativamente pequeño para maximizar el número de giros que podría haber alrededor del elemento 472 magnético ahusado. El tamaño de alambre más pequeño tiende a aumentar la resistencia y, por tanto, la potencia generada en el alambre. Esta situación conduce a una cantidad sustancial de calentamiento Joule, de forma que el disipador de calor del aparato se vuelve una consideración de diseño importante.

La Fig. 11a muestra una vista lateral del electroimán 400 con disipador de calor 440 aplicado al mismo. La Fig. 11b muestra una vista superior del electroimán 400 con disipador de calor 440 aplicado al mismo. La Fig. 11c muestra una vista en perspectiva del electroimán 400 con disipador de calor 440 aplicado al mismo. La Fig. 11a muestra que el electroimán está rodeado en todos los lados por un material disipador de calor 440. De hecho, el núcleo 470 magnético con la forma 472 ahusada puede estar rodeado lateralmente por un material disipador de calor, de modo que los huecos entre las bobinas 460 de solenoide que generan calor y el material disipador de calor 440 se reducen o minimizan. El material disipador de calor 440 puede tener una alta conductividad térmica, y puede también ser eléctricamente conductor, como lo son muchos materiales de elevada conductividad térmica. El material disipador de calor 440 puede ser, por ejemplo, cobre, acero, aluminio, o cualquier otro material con conductividad de calor adecuada, y que puede formarse en la forma deseada. De nuevo, para reducir los huecos de aire entre las bobinas 460 de solenoide y el material disipador de calor 440, se puede aplicar una pasta o grasa térmicamente conductora o compuesto de relleno a las bobinas 460 de solenoide. Alternativamente, el solenoide y la forma 472 ahusada se pueden comprimir en un material maleable, tal como el indio, que se funde a baja temperatura y es relativamente blando en estado sólido. En cualquier caso, la forma 472 ahusada puede estar rodeada lateralmente por un material disipador de calor. En una realización, la forma 472 ahusada y la lengüeta 474 están en contacto con el material disipador de calor en al menos dos lados.

Como se ilustra en la Fig. 11a, la corriente en el solenoide alrededor de elemento magnético ahusado 472 y 460 da lugar a una magnetización en el material que emite entonces líneas de fuerza magnética 442 que emergen desde la punta 450 y se cierran sobre sí mismas a través de la base 470. Las líneas se concentran en la punta 450, atrayendo el material 116 magnético incrustado en el chip MEMS 10 hacia la punta 450, como se explicó anteriormente. Sin embargo, por la alta velocidad de actuación del chip 10 MEMS, se requiere que el campo magnético 442 se apague y encienda rápidamente. Este campo magnético rápidamente cambiante puede dar lugar a corrientes torbellino 444 en el material disipador de calor 440. Estas corrientes torbellino 444, por su naturaleza, se oponen al campo magnético, lo que puede degradar el rendimiento del solenoide 460 electromagnético a altas velocidades.

Para reducir este efecto de corriente torbellino, se puede colocar en el material disipador de calor 440 una estructura aislante 480 que interrumpirá el flujo de la corriente torbellino 444. La estructura aislante 480 puede ser un epoxi, un pegamento, un óxido o un nitruro, por ejemplo, que se puede depositar o aplicar en el material disipador de calor 440. Las corrientes torbellino 444 y el aislante 480 se muestran en la Fig. 11b.

La estructura aislante 480 puede disponerse en un número de formas, para impedir el flujo de las corrientes torbellino 444 en el material disipador de calor 440 en respuesta al flujo magnético generado por el electroimán. En una realización, la estructura aislante 480 en el material disipador de calor está dispuesta adyacente a la base del ahusamiento 452, y entre el material disipador de calor 440 y el núcleo 470 magnético, como se muestra en la Fig. 11a. En otra realización, la estructura aislante 480 en el material disipador de calor 440 está dispuesta lateralmente y a lo largo de un eje de simetría 492 de la forma 472 ahusada, como también se muestra en la Fig. 11b. Se debe entender que la estructura aislante 480 mostrada en las Fig. 11a y 11b son solamente a modo de ejemplo, y que la estructura aislante 480 se puede colocar también en otras ubicaciones, para impedir el flujo de las corrientes torbellino 444. En cualquier caso, el material disipador de calor puede incluir una estructura aislante que impida el flujo de las corrientes torbellino en el material disipador de calor en respuesta al flujo magnético generado por el electroimán.

En una realización, el solenoide de las bobinas 460 comprende entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 giros de alambre enrollado alrededor de la forma ahusada. En una realización particular, el solenoide puede incluir 28 giros del alambre en el núcleo magnético. El solenoide de las bobinas puede estar comprendido de un alambre magnético de un diámetro de aproximadamente 100 micrones. El alambre magnético puede llevar una corriente de al menos aproximadamente 0,5A, para generar un campo magnético de 1,6 Tesla que emerge desde la punta de la bobina.

Se debe entender que el uso de características opcionales de algunas realizaciones puede no ser necesario para poner en práctica esta invención. "Alambre magnético" como se ha usado anteriormente, debe entenderse que significa un alambre fino revestido de cobre o aluminio con una capa muy delgada de aislante. El alambre magnético se utiliza normalmente para bobinas en las construcciones de transformadores, inductores, motores, altavoces u otros dispositivos que requieren un gran número de giros de conductores en un espacio pequeño. Se debe entender también que las designaciones espaciales tal como "superior" e "inferior" son arbitrarias, y la invención no depende de la orientación del dispositivo.

En consecuencia, si bien se han descrito diversos detalles junto con las implementaciones de ejemplo descritas anteriormente, diversas alternativas, modificaciones, variaciones, mejoras y/o equivalentes sustanciales, ya sean conocidos o que sean o puedan ser imprevistos actualmente, pueden resultar evidentes al revisar la divulgación anterior. Además, los detalles relacionados con los métodos específicos, las dimensiones, los usos de los materiales, las formas, las técnicas de fabricación, etc. están destinados a ser únicamente ilustrativos, y la invención no se limita a tales realizaciones. Los descriptores como en la parte superior, en la parte inferior, izquierda, derecha, parte delantera trasera, etc. son arbitrarios, ya que debe entenderse que los sistemas y métodos pueden realizarse en cualquier orientación. Por consiguiente, las implementaciones de ejemplo expuestas anteriormente están destinadas a ser ilustrativas, no limitantes.

REIVINDICACIONES

1. Una válvula de clasificación de células micro fabricada sobre un sustrato de silicio, con canales micro fabricados (120, 122, 140) que salen de la válvula (110) de clasificación de células, en donde la válvula (110) de clasificación de células separa las partículas objetivo del material no objetivo;
- 5 un cartucho (1000) desechable que contiene un depósito de muestra, un depósito (22) de clasificación y un depósito (40) de residuos; y
- un electroimán (400) que tiene un núcleo (470) magnético, el electroimán produce líneas de flujo magnético en una región adyacente a la válvula (110) de clasificación de células, provocando que la válvula de clasificación de células se mueva en respuesta a líneas de flujo producidas por el electroimán (400), en donde el electroimán (400) comprende
- 10 un solenoide de bobinas (460) enrolladas alrededor de un núcleo (470) magnético que tiene una forma (472) ahusada, en donde la forma (472) ahusada tiene un contorno que se estrecha desde una base a una punta, caracterizado por que la forma (472) ahusada está rodeada lateralmente por un material disipador de calor (440) y en donde el material disipador de calor (440) comprende una estructura aislante (480) que impide el flujo de corrientes torbellino en el material disipador de calor (440) en respuesta al flujo magnético generado por el electroimán (400).
- 15 2. El sistema de clasificación de células para clasificar partículas objetivo de una muestra de fluido de la reivindicación 1 en el que la forma (472) ahusada tiene una base de menos de 5 mm y una punta de menos de 1 mm a través de una cuerda más ancha.
3. El sistema de clasificación de células para clasificar partículas objetivo de una muestra de fluido de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el contorno forma un ángulo de al menos 3 grados y como máximo 45 grados,
- 20 con el ángulo definido con respecto a la vertical.
4. El sistema de clasificación de células para clasificar partículas objetivo de una muestra de fluido de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3, en el que el núcleo (470) magnético que tiene la forma (472) ahusada comprende al menos uno de cobalto/hierro, hierro, y aleación níquel/hierro.
5. El sistema de clasificación de células para clasificar partículas objetivo de una muestra de fluido de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, en el que el solenoide de las bobinas (460) comprende entre 20 y 30 giros de alambre enrollado alrededor de la forma (472) ahusada.
- 25 6. El sistema de clasificación de células para clasificar partículas objetivo de una muestra de fluido de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 5, en el que el solenoide de las bobinas (460) comprende alambre magnético de un diámetro de 100 micrones.
- 30 7. El sistema de clasificación de células para clasificar partículas objetivo de una muestra de fluido de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 6, en el que el solenoide de las bobinas (460) conduce una corriente de al menos 0,5A.
8. El sistema de clasificación de células para clasificar partículas objetivo de una muestra de fluido de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 7, en el que el electroimán (400) comprende además una lengüeta ensanchada en la base de la forma (472) ahusada, en donde la lengüeta ensanchada tiene una extensión en la dimensión más larga de 10 mm.
- 35 9. El sistema de clasificación de células para clasificar partículas objetivo de una muestra de fluido de la reivindicación 1, en donde la estructura aislante (480) en el material disipador de calor (440) está dispuesta adyacente a la base de la forma (472) ahusada.
10. El sistema de clasificación de células para clasificar partículas objetivo de una muestra de fluido de la reivindicación 1, en donde la estructura aislante (480) en el material disipador de calor (440) está dispuesta lateralmente y a lo largo
- 40 de un eje de simetría de la forma (472) ahusada.

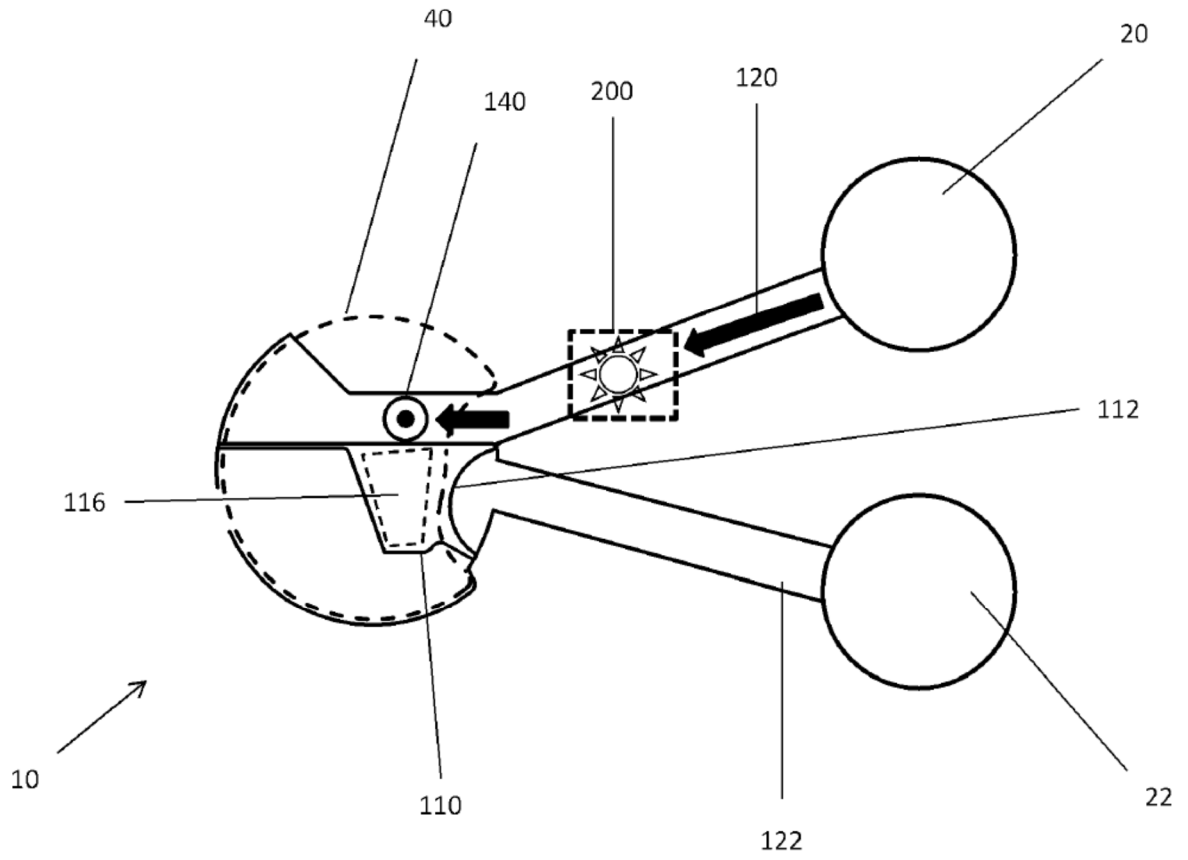


Fig. 1

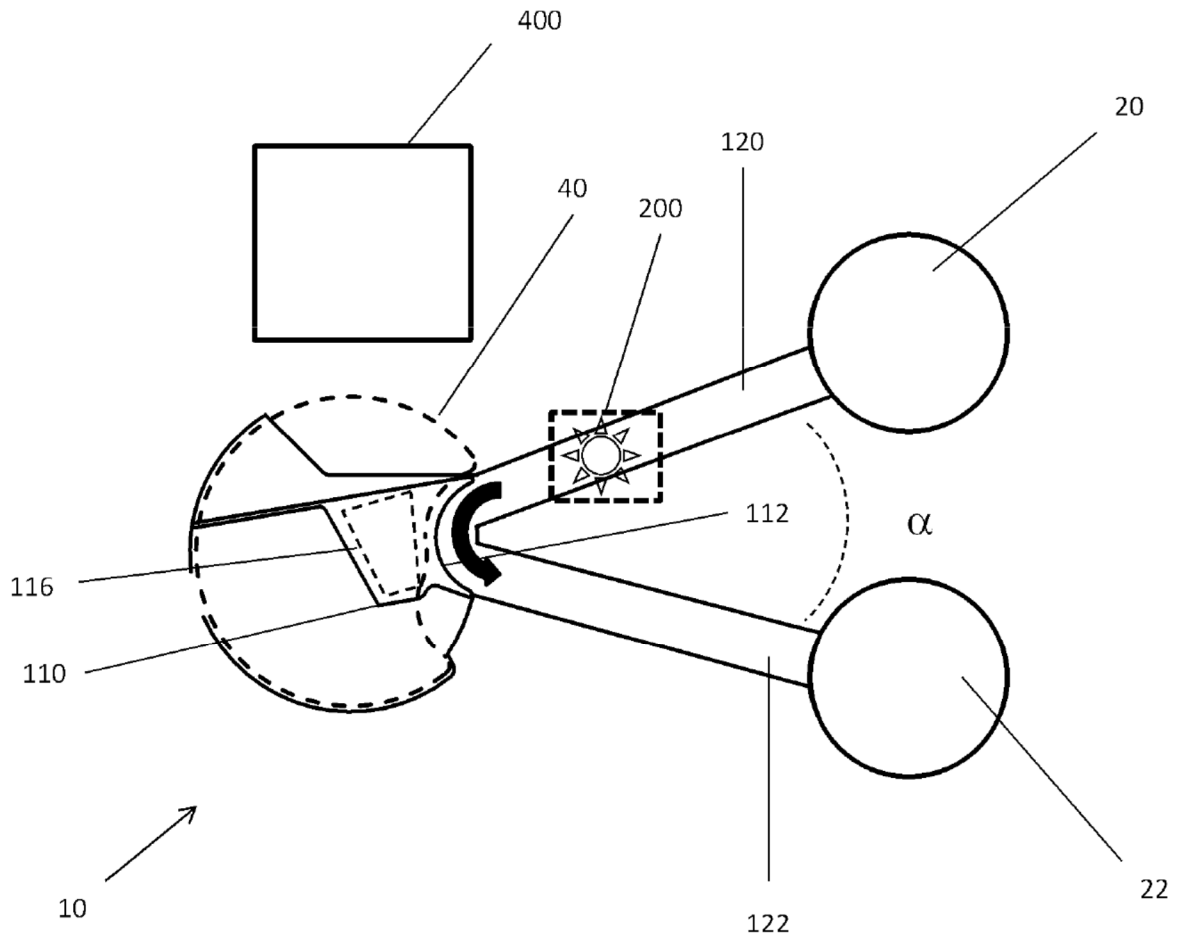


Fig. 2

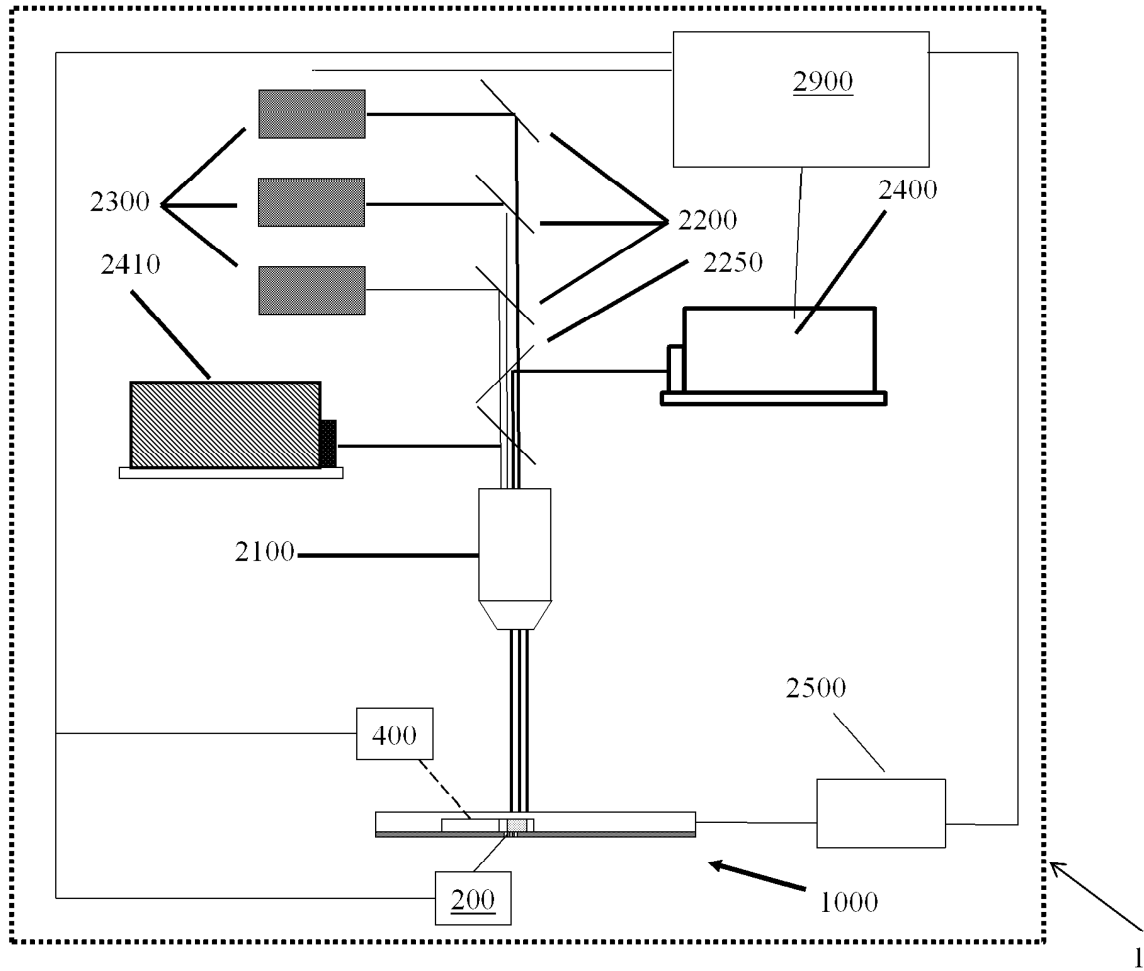


Fig. 3

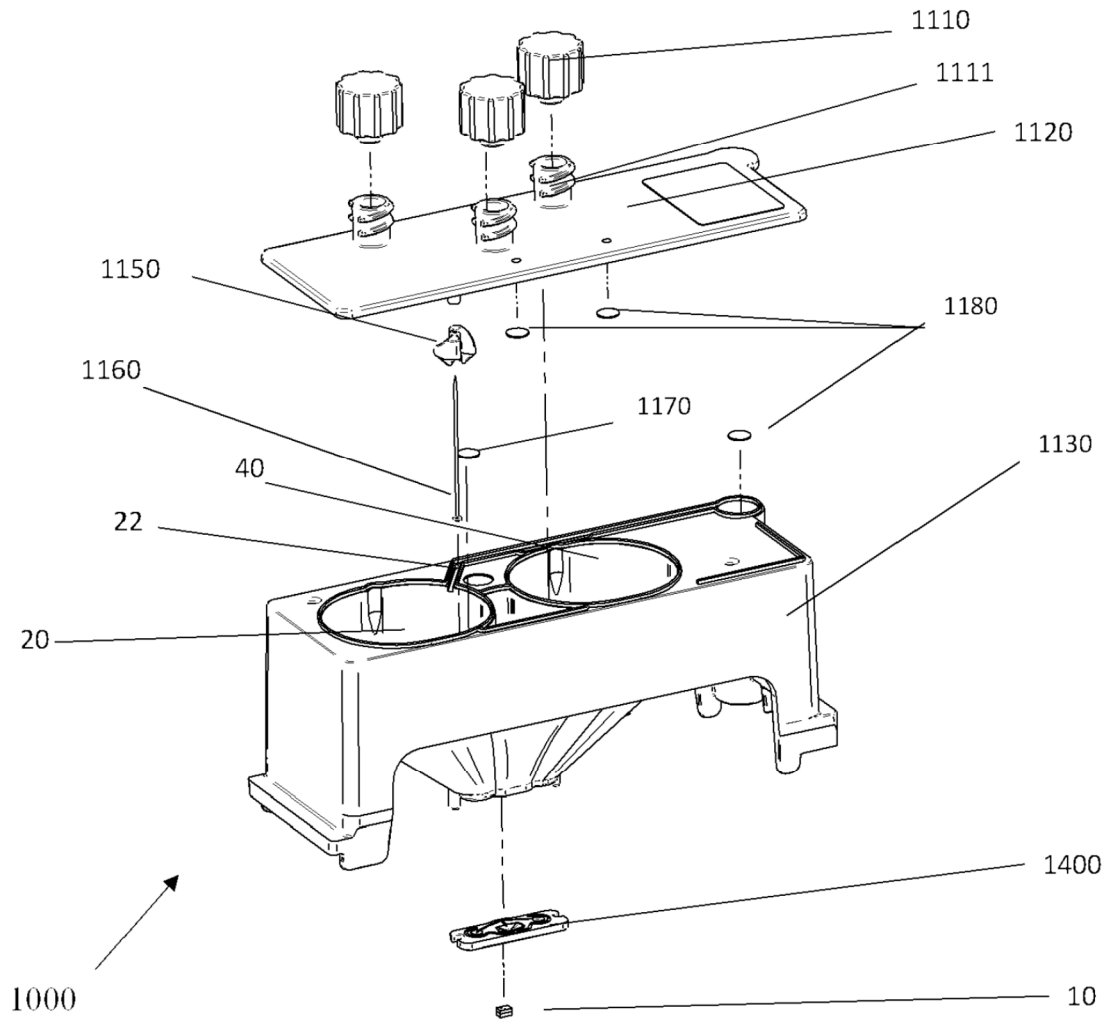


Fig. 4

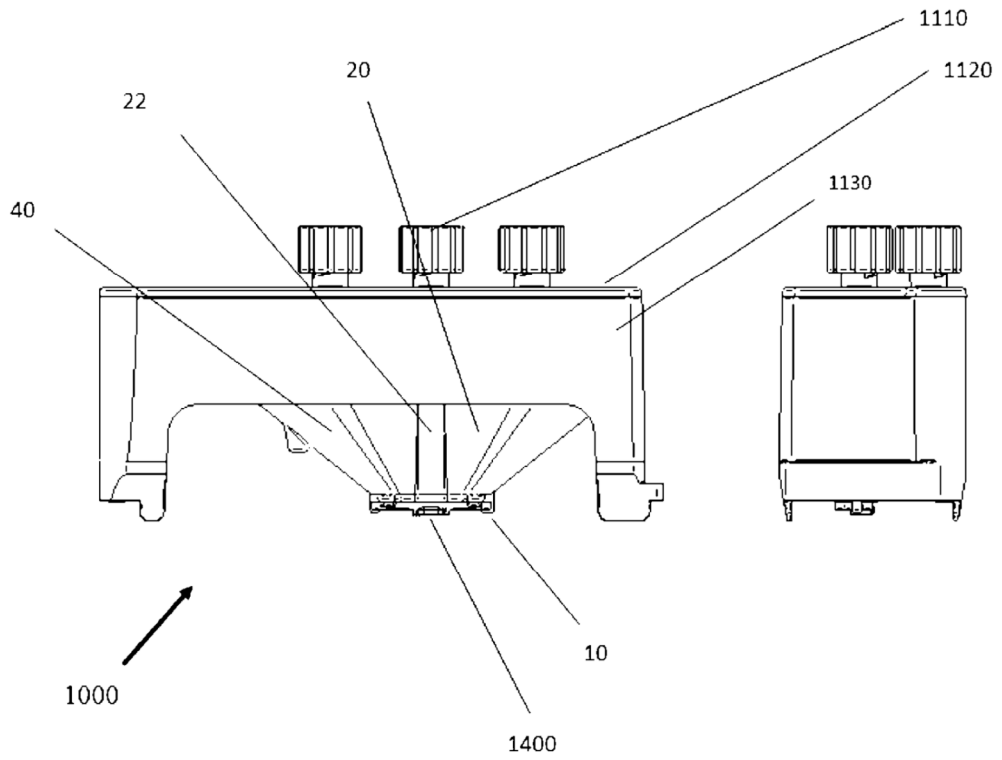


Fig. 5a

Fig. 5b

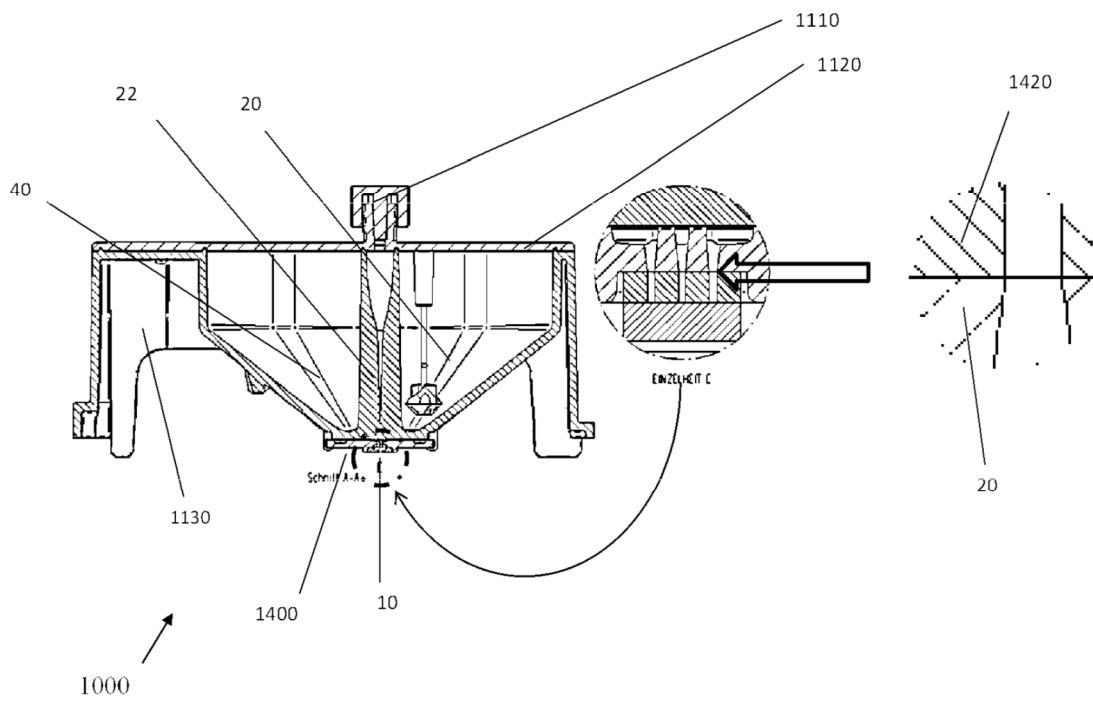


Fig. 6

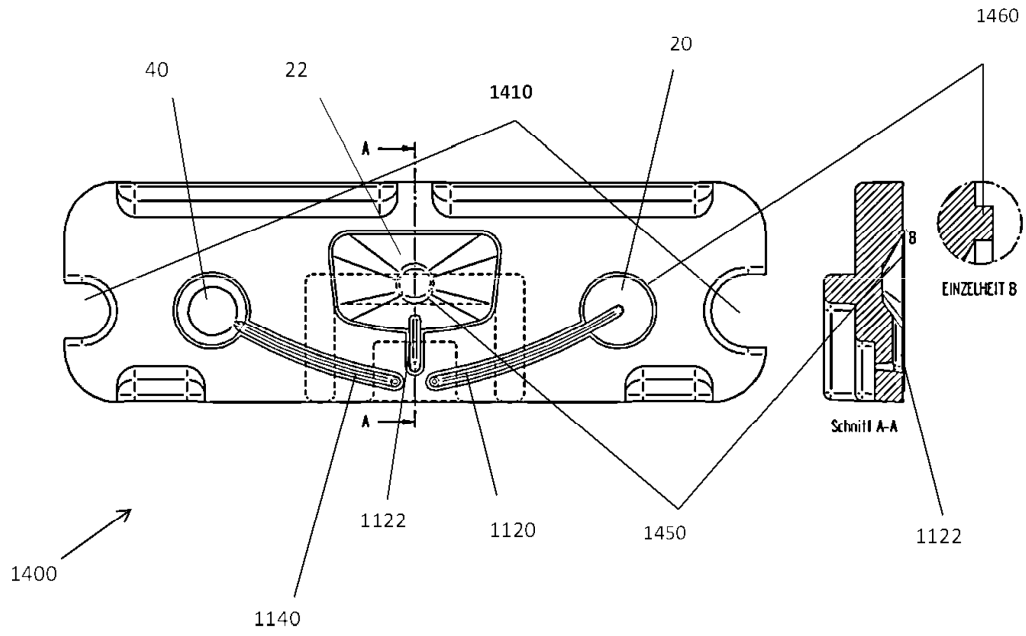


Fig. 7

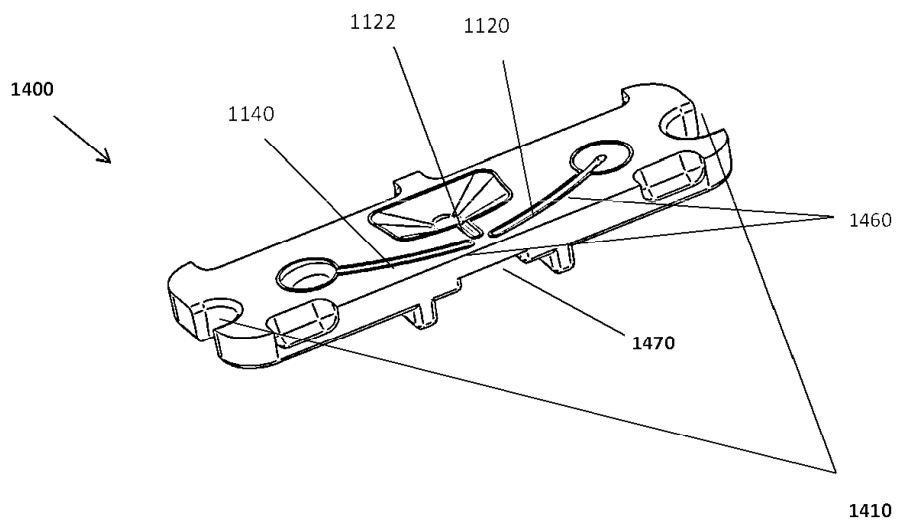


Fig. 8

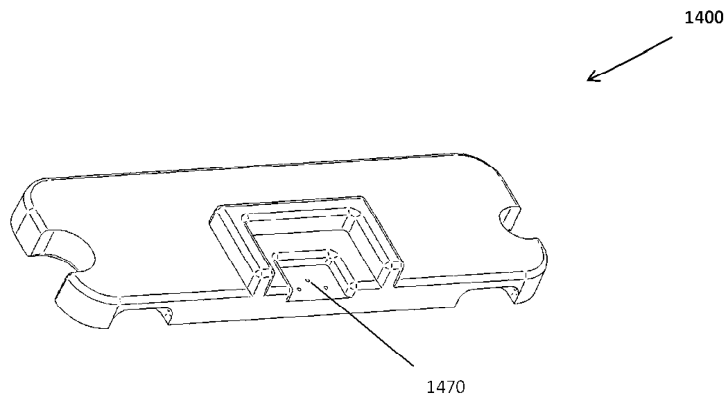


Fig. 9

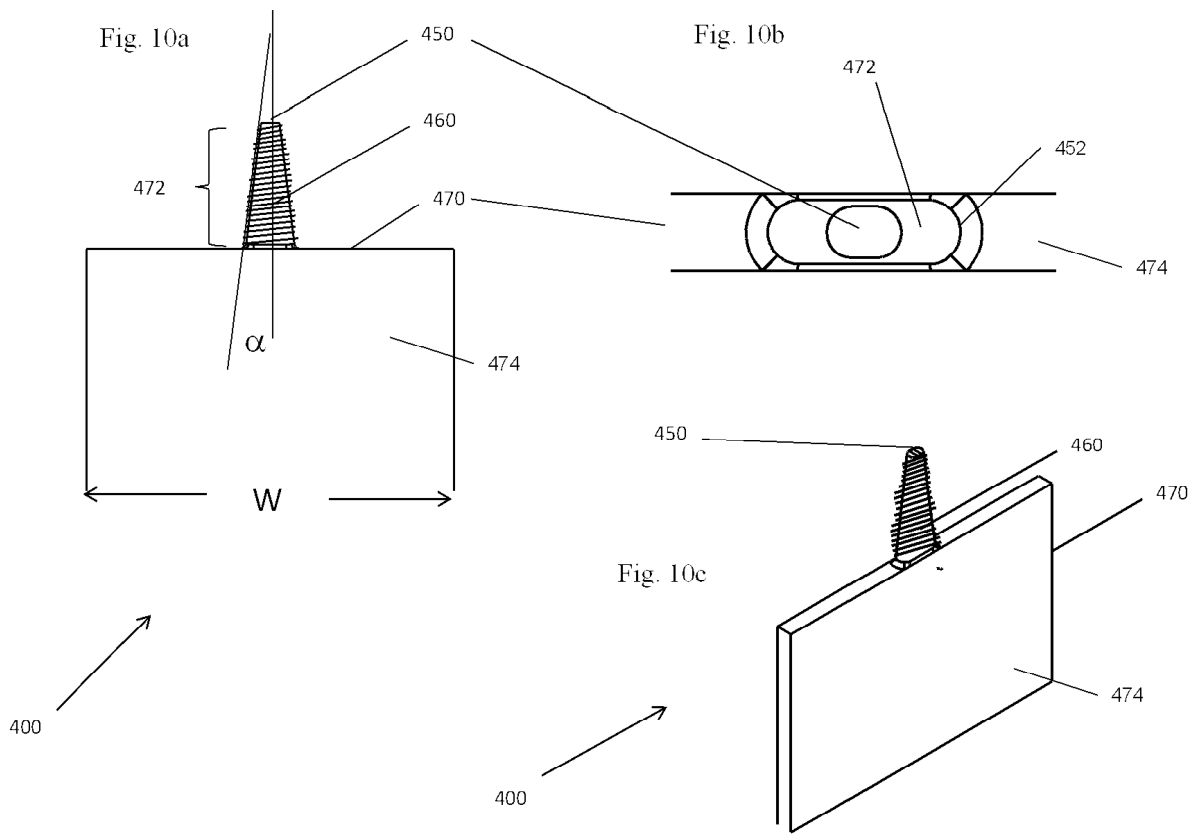


Fig. 10

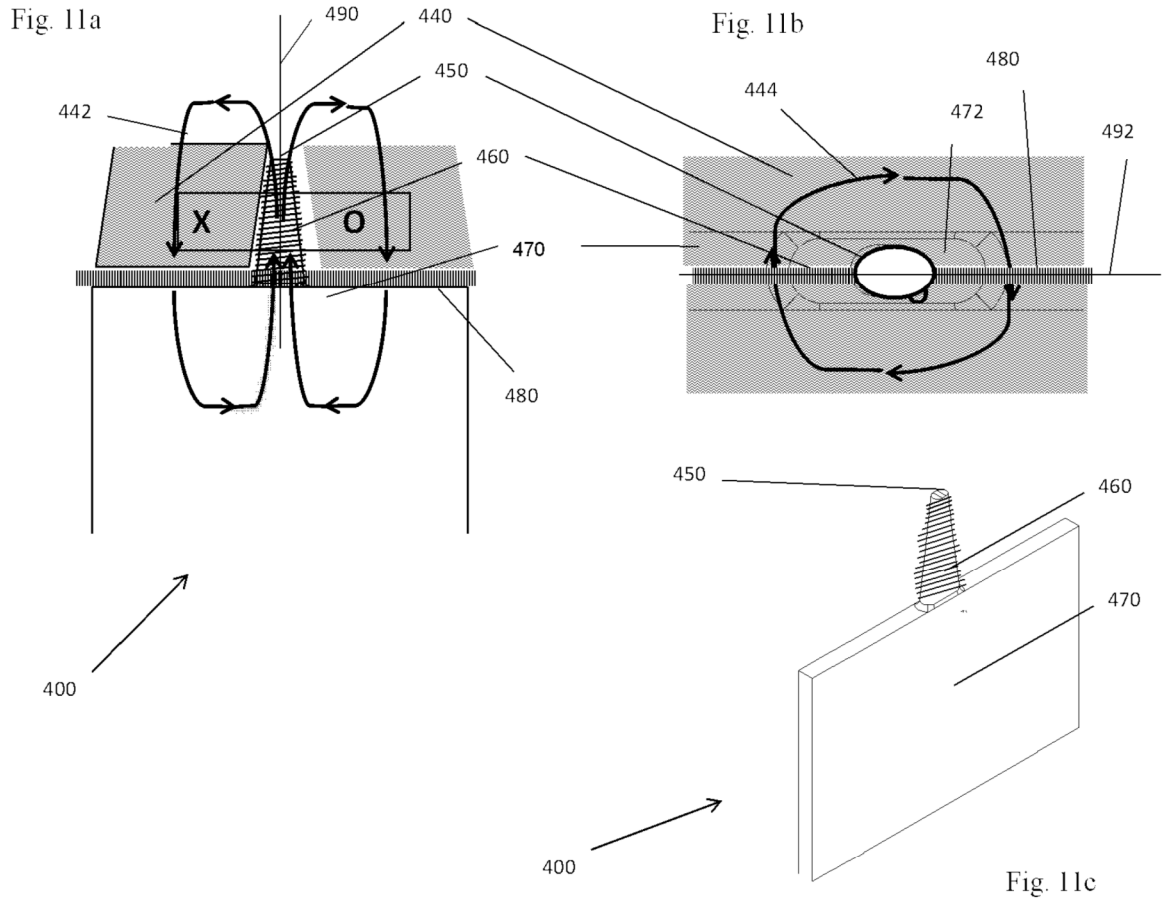


Fig. 11