



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 282 682**

(51) Int. Cl.:
B01L 3/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03767164 .1**

(86) Fecha de presentación : **01.08.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1525056**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **27.04.2005**

(54) Título: **Diseño integrado de microchips.**

(30) Prioridad: **02.08.2002 US 400634 P**
23.12.2002 US 436286 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

(73) Titular/es: **GE Healthcare (SV) Corp.**
928 E. Arques Avenue
Sunnyvale, California 94086-4520, US

(72) Inventor/es: **Jovanovich, Stevan, Bogdan;**
Roach, David, John;
Ni, Jing;
Blaga, Iuliu-Ioan y
Salven, Owe

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Diseño integrado de microchips.

5 **Campo de aplicación del invento**

El presente invento se refiere en general a dispositivos y sistemas microfluídicos y a métodos para usarlos. En particular, el presente invento provee estructuras y métodos para facilitar la integración y/o selección de diversas funciones en un sistema de microchips de acuerdo con las reivindicaciones que se adjuntan como apéndice.

10 **Antecedentes del invento**

La microfluídica es una tecnología que consiste en usar microcanales en lugar de tubos de ensayo o microplacas para llevar a cabo análisis y reacciones. Estos microcanales o microcircuitos se fabrican en silicio, cuarzo, vidrio, 15 cerámica o plástico. El tamaño de estos canales es del orden de los micrómetros, mientras que los volúmenes de reacción son del orden de nanolitros o microlitros. El principio en que se basa un dispositivo microfluídico es guiar a los medios de reacción que contienen reactivos y mezclas, a través de zonas que corresponden a las diferentes etapas del protocolo. La integración en un sistema único de reactores, el tratamiento de muestras, la separación, y los sistemas miniaturizados de detección en estos sistemas microfluídicos permiten la automatización de protocolos complejos. Estos 20 “laboratorios sobre chips” han hecho posible obtener resultados que son eficaces en cuanto a velocidad de reacción, en cuanto a economía de producto y en cuanto a miniaturización, lo cual permite el desarrollo de dispositivos portátiles. Se han integrado y automatizado protocolos complejos, incluyendo protocolos bioquímicos o de biología, molecular que a menudo requieren una manipulación extensa. Estas manipulaciones incluyen mezclar reactivos y muestras, controlar la temperatura de la reacción, realizar ciclos térmicos, limpieza de muestras, separación por electroforesis, y 25 detección de los productos de reacción.

La comunicación de Wolley y colaboradores (*Anat. Chem.*, 68: 4081-4086 (1996)) describe la integración de un microrreactor de reacción en cadena de la polimerasa (en adelante PCR), un sistema de electroforesis capilar y un detector en un solo dispositivo. La PCR, la separación de los productos de PCR por electroforesis, y la detección de 30 los productos de PCR se realizan automáticamente. Sin embargo, este dispositivo no integra la mezcla de reactivos, y no permite realizar protocolos a gran escala.

Hadd y colaboradores (*Anat. Chem.*, 3407-3412 (1997)) han descrito un dispositivo o sustrato que permite la integración de las etapas de mezcla de reactivos y reacción enzimática. Este dispositivo provee un microcircuito de 35 canales y depósitos grabados en un sustrato de vidrio. El movimiento y la mezcla de los fluidos tiene lugar por electrocinética.

Los sistemas microfluídicos para la integración de protocolos y de análisis se han descrito en la solicitud de patente internacional WO 98/45481. Una de las dificultades que se presentan en la implementación de estos dispositivos reside 40 en el movimiento de los fluidos. Los fluidos se mueven generalmente por electroósmosis o por electrocinética, lo cual requiere una red de electrodos y continuidad del fluido. Otros sistemas usan microbombas y microválvulas que están integradas en el sustrato microfluídico. En la mayoría de los casos, las reacciones se llevan a cabo en estado estacionario en un microrreactor, y luego los fluidos se mueven de ese modo de un reactor a otro en cada etapa del protocolo. Estos sistemas que integran electrodos, microválvulas o microbombas son muy caros y su complejidad 45 no permite aplicaciones a gran escala para tratar simultáneamente un número muy grande de muestras. Una de las principales dificultades es la distribución, mezcla y transporte de un número muy grande de productos en paralelo o en serie.

Por tanto, se necesitan dispositivos que permitan la manipulación de muestras o la realización de protocolos complejos en los que las mezclas se transporten de un lugar a otro usando métodos distintos a los conocidos en la técnica, 50 y que sean sencillos, fiables y económicos. Existe también una necesidad de desarrollar un dispositivo que comprenda un sustrato microfluídico que permita la manipulación de un gran número de fluidos y que permita realizar un gran número de protocolos complejos, en particular protocolos que impliquen tratamiento de temperatura, a un coste bajo.

55 **Sumario del invento**

El presente invento describe estructuras y métodos que facilitan la integración y/o el aislamiento de diversas funciones en un sistema de microchips, y se describe en las reivindicaciones que se adjuntan como apéndice. En una primera realización, la integración de las funciones se obtiene mediante una solución multi-chip, de válvulas de corredera lineales. Los chips se unen por los bordes, y el contacto fluídico se establece mediante la conexión de canales 60 capilares en los bordes de unión. Los chips se diseñan de tal manera que la unión de los diferentes canales se pueda lograr mediante el deslizamiento de los microchips unos contra otros. El deslizamiento puede también romper la unión de canales cuando se desee. Los chips se encuentran en un contacto físico continuo a lo largo de todo el proceso.

En una segunda realización, los chips se separan y se vuelven a unir para establecer y/o interrumpir la conexión de canal. El diseño básico del microchip es todavía el mismo que en la primera realización. La solución de “mando por impulsos” reduce el desgaste en los bordes de unión. Se describen recubrimientos superficiales específicos para los 65 bordes de unión que impiden fugas y mantienen líquido en los canales capilares.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el diseño y las posiciones de trabajo de un sistema de válvula lineal deslizante que comprende tres microchips.

La Figura 2 muestra el diseño y las posiciones de trabajo de un sistema de tres chips, similar al mostrado en la Figura 1, pero con características adicionales.

La Figura 3 muestra el diseño y las posiciones de trabajo de un sistema de tres chips, similar al mostrado en la Figura 2, pero con características adicionales.

La Figura 4 muestra el diseño y las posiciones de trabajo de un sistema de válvula lineal deslizante que comprende dos microchips.

La Figura 5 muestra un ejemplo paso a paso del proceso de mando por impulsos para transferencia de líquido entre microchips.

Las Figuras 6A a 6D muestran diversos diseños de válvulas miniaturizadas para integración de microchips.

Las Figuras 7A y 7B muestran diseños de microchips integrados que usan la solución de válvula lineal deslizante con contacto de borde.

La Figura 8 muestra un proceso para fabricar orificios muy pequeños en vidrio con elevada proporción entre la anchura y la altura (en adelante proporción dimensional).

Descripción detallada del invento

El presente invento provee dispositivos y sistemas microfluídicos para la integración y la separación de diversas funciones en un sistema de microchips, y métodos para usar los mismos según se describen en las reivindicaciones que se adjuntan como apéndice.

A continuación se describe el presente invento con respecto a los dibujos adjuntos que ayudan a ilustrar las diversas características del invento. Sin embargo, hay que hacer notar que los dibujos no constituyen limitaciones en el alcance del presente invento. A lo largo de todos los dibujos, los elementos numerados representan los mismos elementos del invento. En aras de la claridad y brevedad, la mayoría de las figuras muestran solamente un conjunto de canales microfluídicos; no obstante, debe observarse que los dispositivos microfluídicos típicos comprenden múltiples conjuntos de canales microfluídicos.

En un aspecto, la integración y/o aislamiento de las diversas funciones en un sistema de microchips se obtienen usando la solución de deslizamiento lineal. De acuerdo con una realización particular del presente invento, la integración y/o el aislamiento de diversas funciones en un sistema de microchips se obtienen usando un sistema de tres chips. El sistema consiste en tres chips micro-fabricados, unidos por los bordes, en comunicación para paso de fluido entre sí. Algunos de los chips son desplazables, por acción de deslizamiento, con respecto a los demás con el fin de redirigir o cerrar herméticamente los caminos de fluido. Los tres chips tienen bordes pulimentados que están cargados con muelle unos hacia otros con el fin de efectuar un cierre hermético a baja presión en las superficies conjugadas.

En un primer ejemplo de una solución de tres chips (Figura 1), un primer chip (chip A, 100) contiene una sola abertura de entrada 102. Un segundo chip (chip B, 130) contiene una cámara de reacción 132 y una abertura de cátodo 134, mientras que un tercer chip (chip C, 160) contiene un canal estándar 162 de separación con un inyector transversal en doble T. En la posición 1 (todos los caminos de fluido conectados) la matriz se introduce en la abertura de ánodo 164 del tercer chip, rellenando de ese modo las regiones de separación y de inyector. Esta operación iría seguida de la limpieza de los pozos por succión. La muestra y los reactivos se añaden a la abertura 102 de entrada de muestra del primer chip, llenando de ese modo la cámara de reacción 132 del segundo chip. Luego, el segundo chip se mueve a la posición 2, por lo que la cámara de reacción 132 se aísla del resto del dispositivo. En la cámara de reacción 132 se desarrollan reacciones químicas y/o biológicas. Después del proceso de reacción, el segundo chip se devuelve a la posición 1, de tal manera que los productos de reacción se pueden mover al tercer chip para su inyección y separación. Si el proceso de reacción implica cambios de temperatura, es probable que se produzcan fugas en las interfaces de chip si la cámara de reacción 132 está completamente llena de fluido. Para evitar este inconveniente, o bien la cámara no se llena por completo, dejando un pequeño espacio de aire para la expansión del fluido, o bien se puede modificar el diseño para incluir un pequeño canal que sirva como alivio de presión (véanse Figuras 2 y 3).

En el segundo ejemplo de una solución de tres chips (Figura 2) se ha añadido un canal 204 de alivio de presión, junto con unas aberturas adicionales 236, 242, 244 para facilitar la limpieza del dispositivo. El proceso inicial de llenado con matriz y muestra se realiza como se ha indicado anteriormente. Ahora, cuando el segundo chip (chip B, 230) se mueve a la posición 2, la cámara de reacción 232 queda conectada al canal 204 de alivio de presión en un extremo, y herméticamente cerrada en el otro. El segundo extremo del canal de alivio de presión está también cerrado herméticamente. El canal de alivio de presión está vacío al empezar, y alivia la acumulación de presión durante la

reacción. Después de la reacción, la inyección y la separación de los productos de reacción se llevan a cabo como en el primer ejemplo descrito anteriormente.

En el tercer ejemplo de una solución de tres chips (Figura 3), se añaden un canal 386 de limpieza de muestra y unas aberturas 306, 336, 338, 342 y 344 para facilitar la limpieza del dispositivo. El canal de limpieza de muestra o bien se ha modificado en su superficie, llenado con una matriz de captura monolítica, o llenado con medios tales como cordones de captura (unidos a la pared o magnéticos). durante las primeras etapas de carga de matriz y muestra. Los productos de reacción se crean de nuevo con el segundo chip (chip B, 330) en la posición 2. A continuación, el segundo chip se mueve a la posición 3, en la que la cámara de reacción está conectada al canal 366 de limpieza. El contenido de la cámara de reacción se traslada al canal de limpieza, en el que los productos no previstos siguen atravesándolo y salen del sistema. Luego, los productos de reacción previstos se liberan de los medios de captura y se vuelven a desplazar hasta la cámara de reacción 332. Por último, el segundo chip se devuelve a la posición 1 para la inyección y separación de muestra.

De acuerdo con otra realización del presente invento, la integración y/o el aislamiento de diversas funciones en un sistema de microchips se consiguen usando un sistema de dos chips. El sistema consiste en dos chips micro-fabricados, unidos por los bordes, en comunicación para paso de fluido entre sí. Los dos chips tienen bordes pulimentados que están cargados con muelle unos hacia otros con el fin de efectuar un cierre hermético a baja presión en las superficies conjugadas.

En un ejemplo de una solución de dos chips (Figura 4), un primer chip (chip B, 430) contiene una cámara 432 de reacción y cuatro pequeñas aberturas de limpieza 436, 438, 442, 444. Un segundo chip (chip C) contiene dos aberturas de entrada de muestra 472, 474, un canal estándar de separación con un inyector transversal 462 en doble T, un canal 466 de limpieza de muestra, un canal 494 de alivio de presión, y dos pequeñas aberturas 482, 484 de limpieza. En la posición 1, se introduce la matriz en la abertura de ánodo 464 del segundo chip, llenando de ese modo las regiones de separación y de inyector. A esta operación debería seguirle la limpieza de los pozos por succión. Se añaden la muestra y los reactivos a la abertura 472 ó 474 de admisión de muestra del segundo chip, llenando de ese modo la cámara de reacción 432 del primer chip. El canal 466 de limpieza de muestra o bien está modificado en su superficie, pre-llenado con matriz de captura monolítica, o bien se ha llenado con medios tales como cordones de captura (unidos en pared o magnéticos) en esta etapa. El primer chip se desplaza luego a la posición 2, por lo cual la cámara de reacción 432 se conecta al canal 494 de alivio de presión en un extremo y queda cerrada herméticamente en el otro. El segundo extremo del canal 494 de alivio de presión está también cerrado herméticamente. En la cámara de reacción se desarrollan reacciones químicas y/o biológicas. A continuación, el primer chip se desplaza hasta la posición 3, en la que la cámara de reacción 432 está conectada al canal 466 de limpieza. El contenido de la cámara de reacción 432 se traslada al canal 466 de limpieza, donde los productos no previstos siguen atravesándolo y salen del sistema. Luego, los productos de reacción previstos se liberan de los medios de captura y se vuelven a trasladar a la cámara de reacción 432. Por último, el primer chip se desplaza hasta la posición 4 para la inyección y separación de muestra.

Dependiendo de las funciones a realizar, los líquidos se pueden mover en una variedad de maneras incluyendo presión, vacío, acción capilar, eléctricamente, etc. Como las conexiones entre los chips son lineales, se podrían micro-fabricar múltiples estructuras en paralelo para aumentar el rendimiento del sistema sin coste alguno por piezas adicionales. Este diseño no excluye el uso de chips de materiales de vidrio o de plástico, desechables o reutilizables, y de hecho, se puede modificar la aplicación del sistema cambiando solamente los chips interconectados. Los requisitos de cierre hermético a presión en las interfaces de chip a chip no son exigentes, del orden de 0,35- 0,70 kg/cm² (5-10 libras por pulgada cuadrada) para la matriz viscosa de LPA (puesto que se introduce por bombeo desde el orificio de ánodo) e incluso menores para fluidos de baja viscosidad como la muestra.

Aunque se ha propuesto anteriormente un diseño lineal, son concebibles una serie de variantes que incluyen dispositivos apilados con accionamiento lineal o rotatorio. Alternativamente, se pueden añadir también válvulas rotatorias a la parte superior de un microchip. Se podrían apilar múltiples dispositivos en una estructura tridimensional con el fin de aumentar la funcionalidad y/o el paralelismo. Se podrían incorporar estructuras funcionales tales como las usadas para reacción, mezcla, escisión, encaminamiento, hibridización, etc. Se podrían usar cierres herméticos o recubrimientos para aumentar la presión de cierre hermético o la robustez. También se podrían usar combinaciones de materiales de sustrato. Por ejemplo, un chip reusable de vidrio se podría acoplar a un chip específico desechable de plástico o de ensayo, o quizá se realizarían reacciones térmicas en un chip de vidrio conjugado a un chip de plástico; el plástico permanecería relativamente aislado debido a la propiedad de baja conductividad térmica del plástico. Las dimensiones de canal de los chips conjugados no tienen que casar, dependiendo de la aplicación; si unos canales grandes se conjugan con unos más pequeños, las tolerancias de alineación son más suaves. Los dispositivos se podrían fabricar en conjuntos para hacer aún más sencilla la alineación. Se podrían integrar también electrodos, detectores, calentadores, dispositivos de accionamiento, etc. En algunos casos, uno de los dispositivos de un sistema podría ser desechable, mientras que el otro (o los otros) no lo serían. Por supuesto, todos podrían ser desechables. Se podría imaginar la preparación de una mezcla en un sistema de dispositivos y luego la retirada de uno de los dispositivos para su tratamiento, análisis o almacenamiento posteriores.

Una variante con respecto al concepto anterior de válvula lineal de desplazamiento es una solución de mando por impulsos bidimensional. Este concepto ofrece una solución para establecer o interrumpir conexiones fluidicas entre chips diferentes de una manera controlada. En el diseño de válvula lineal de deslizamiento, se pueden establecer o aislar comunicaciones fluidicas entre diferentes canales en cada chip mediante el deslizamiento de un chip contra

el otro. Durante el proceso de deslizamiento, los chips se mantienen en contacto entre sí para mantener un cierre hermético de baja presión y por tanto prevenir las fugas en las superficies conjugadas. Usualmente es útil recubrir las superficies conjugadas de ambos chips con un producto hidrófobo cuando los chips se han fabricado de vidrio. El concepto de mando bidimensional por impulsos aprovecha la tensión superficial para crear válvulas virtuales en los bordes de los chips. Para aislar la comunicación fluidica entre los chips unidos por los bordes, se tira de los dos chips para separarlos. La tensión superficial mantiene al líquido (por ejemplo agua) dentro de cada canal respectivo sin escapes. Los chips se pueden desplazar hasta la siguiente posición prevista, reestableciéndose la conexión fluidica entre los chips en cuanto sus bordes establecen contacto. Hay dos diferencias principales entre el concepto de mando por impulsos bidireccional comparado con el de deslizamiento. En el mando por impulsos bidireccional, los chips no necesitan mantener contacto entre sí, lo cual aporta una flexibilidad adicional de integración. La durabilidad física del recubrimiento superficial es también menos importante en el concepto de mando por impulsos, puesto que no se produce desgaste cuando se están moviendo los chips.

En la Figura 5 se muestra un ejemplo de la solución de mando por impulsos bidireccional para transferencia de reactivo. Se construyeron dos chips 530 y 560 y se pulimentaron sus bordes. Sobre las superficies conjugadas pulimentadas se depositó un estrato delgado de película de Cr/Au. Luego se sumergieron estos chips en una solución etanólica de octadecanetiol para formar un recubrimiento monoestrato hidrófobo (se observaron ángulos de contacto mayores de 90° para agua). El concepto de mando por impulsos bidireccional se demostró transfiriendo una solución acuosa de colorante entre canales sobre chips diferentes. La Figura 5 muestra partes de los dos chips, y las escalas para cada posición no son exactamente iguales. Las líneas de trazos resaltan los bordes de los chips, y una única línea de trazos en la unión de los dos chips muestra que los dos chips están en contacto físico entre sí por el borde. En un primer chip 530, un primer canal 532 con una anchura de 270 μm está conectado a una abertura 534 de carga de muestra. Sobre el mismo chip 530 se muestra también un segundo canal 542. En el segundo chip 560, un primer canal 562 está conectado a una abertura 564 de carga de muestra. En el mismo chip 560 se muestra también un segundo canal 572.

En la posición 1A, los chips primero y segundo estaban en contacto físico entre sí, mientras que el primer canal 532 del chip 530 estaba alineado con el primer canal 562 del chip 560. Todos los canales en ambos chips estaban vacíos. En la posición 1B, se cargó el colorante en el orificio 564 de carga de muestra del primer canal 562 sobre el segundo chip 560, y luego se transfirió al primer canal 532 sobre el primer chip 530. Luego se tiró lentamente de los dos chips para separarlos, como se muestra en la posición 1C. Se mantuvo conexión de fluido a través del corto espacio intermedio. Cuando se tiró más de los chips para seguir separándolos, (posición 1D de la Figura 5), se rompió la conexión de fluido, y el líquido experimentó un esfuerzo de tracción hacia atrás entrando en cada canal respectivo por tensión superficial. Luego se desplazó la posición relativa de los dos chips de tal manera que el primer canal 532 del primer chip 530 se alineó y estaba en contacto físico con el segundo canal 572 en el segundo chip 560. Luego se transfirió el colorante contenido en el segundo canal 572 sobre el segundo chip 560.

Las pruebas sobre la solución de mando por impulsos bidireccional se realizaron también de forma satisfactoria con agua DI. Se pueden aplicar diferentes procedimientos químicos de recubrimiento (por ejemplo, monoestrato clorado, Teflón depositado con vapor) para tratar con soluciones orgánicas y prevenir la adsorción superficial de tales soluciones.

La integración y/o el aislamiento de las diversas funciones en un sistema de microchips se podría obtener usando válvulas de bajo volumen que se hayan diseñado para ser compatibles con los dispositivos microfluídicos. Este concepto permite también cerrar herméticamente secciones fluidicas durante el ciclado térmico, por ejemplo amplificación, o para encaminamiento y control de fluido en microchips integrados.

Las Figuras 6A a 6D muestran una variedad de diseños de válvulas miniaturizadas para uso con microchips. Estas válvulas consisten en dos elementos principales: un dispositivo micro-fabricado (un "microchip") y una pequeña parte móvil mecanizada por láser o de forma convencional. El microchip y la parte móvil están cargados con muelle uno contra la otra. El dispositivo micro-fabricado se podría hacer de vidrio o de plástico y la parte mecanizada preferiblemente de plástico. En los tres primeros diseños (Figuras 6A-6D), las válvulas están en contacto por la parte superior con los orificios de los microchips. En el último diseño (Figura 6D), los canales que terminan en el borde del microchip sirven como orificios de acceso, y las válvulas no están en contacto de extremo con los canales. En cada uno de los diseños, el componente móvil de la válvula contiene una pequeña acanaladura mecanizada (similar o un poco mayor en sección transversal a los canales microfabricados) que se usa para conectar dos o más orificios de acceso en el microchip, de un modo muy parecido a un rotor en una válvula LC. En los diseños rotatorios (Figuras 6A y 6B), la acanaladura podría conectar un orificio común a cualquiera de una serie de orificios radiales, o bien podría configurarse para conectar orificios adyacentes. Con el diseño deslizante (Figuras 6C y 6D), se podrían conectar uno o más orificios adyacentes. En cualquiera de las dos configuraciones, uno o más orificios podrían estar cerrados. En la práctica, el componente móvil de la válvula (o de las válvulas) se podría configurar como parte del instrumento o como parte del conjunto de microchip, aunque probablemente el dispositivo de accionamiento será parte del instrumento. Este concepto de válvula puede manejar decenas de bares de presión. Se han observado cierres herméticos a 10 bares.

Las Figuras 7A y 7B muestran dispositivos microfabricados ("microchips") de vidrio usados en relación con la válvula deslizante de contacto de borde como se muestra en la Figura 6D. Se presentan tres conjuntos de sistemas miniaturizados, aunque se pueden añadir sistemas adicionales a un dispositivo de microchip. Cada sistema contiene una cámara de reacción 32, una cámara 66 de limpieza de muestra, un canal de separación con un inyector transversal

62 en doble T, así como dos aberturas 42 y 44 de llenado y limpieza. Todos los canales terminan en el borde del microchip, como en los diseños de válvula lineal deslizante mostrados en las Figuras 1 a 4, y sirven como orificios de acceso. Las válvulas deslizantes están en contacto de borde con los canales. El microchip y la parte móvil están cargados con muelle uno contra la otra. La parte móvil (válvula deslizante) se ha hecho de plástico y contiene acanaladuras de conexión como se muestra en la Figura 6D. Se podrían conectar uno o más orificios adyacentes (posiciones A ó C de ambas Figuras 7A y 7B). Y uno o más orificios podrían estar cerrados (posición B de ambas Figuras 7A y 7B). La muestra limpia se inyecta desde la cámara de limpieza directamente al canal de separación en el diseño mostrado en la Figura 7B, mientras se transfiere en primer lugar a la abertura 61 de carga de muestra de la parte de separación, luego se inyecta en el diseño de la Figura 7A. La amplificación de ADN, la limpieza de muestra y la separación se registraron de forma más satisfactoria usando estos dispositivos.

Un factor clave para los anteriores diseños de válvula miniaturizada, especialmente los mostrados en las Figuras 6a-6c, son los microchips con orificios de acceso muy pequeños. Aunque es posible taladrar orificios pequeños en plástico, es muy difícil fabricar orificios muy pequeños con una elevada proporción dimensional ($100\text{ }\mu\text{m}$ en dirección transversal X 1 mm de profundidad). Los métodos convencionales de perforación con diamante o con ultrasonidos están limitados a orificios de mayor profundidad y mayores diámetros haciéndose más difíciles a medida que las dimensiones se contraen. Aunque el cuarzo se puede perforar con láser, el vidrio borofloat® no sobrevive al proceso.

Por tanto, se necesita un método novedoso para fabricar chips de vidrio que incorporen orificios muy pequeños con proporciones dimensionales muy elevadas, aunque no situados arbitrariamente. El presente invento provee uno de dichos procedimientos, que resulta especialmente adecuado para orificios pequeños que están dispuestos de forma lineal.

El procedimiento consiste en una serie de etapas, como se muestra en la Figura 8. En primer lugar, se fabricaron acanaladuras en la superficie de una placa de vidrio. La fabricación de acanaladuras se puede realizar mediante una variedad de métodos diferentes, incluyendo el uso de una sierra o el ataque químico. Alternativamente, se pueden usar estructuras de vidrio con canales internos estirados. A continuación se cortan en daditos unas tiras cortas de tal manera que las acanaladuras (canales) estén orientadas perpendicularmente al borde cortado en daditos. Luego, una o más de estas tiras cortadas en daditos se cantonea en el borde y se coloca con el lado de la acanaladura contra el borde previamente aplanado de una placa de vidrio como pieza de partida. A continuación, se unen estas dos piezas a temperatura elevada para formar una parte integral y luego se esmerilan, por ambas caras, para asegurar la llanura. Finalmente, esta placa se alinea y se une a otra placa de vidrio que contiene estructuras fluidicas (canales) para formar un dispositivo microfabricado completo. Si se requiere, se podrían practicar orificios adicionales de un tamaño más convencional en cualquiera de las dos placas antes de la primera unión. Se podría contemplar también la fabricación de acanaladuras en ambas caras de la placa de partida antes de cortar en daditos y luego unir a las dos placas de pieza de partida si se requieren dos columnas de orificios. Las estructuras estiradas podrían incluir también múltiples columnas.

Las aplicaciones posibles para estos dispositivos y métodos de integración (deslizante y por mando de impulsos) deberían incluir, sin carácter limitativo, las áreas de Genómica, Proteómica, Diagnósticos moleculares y ensayos basados en células. Los ejemplos podrían incluir limpieza y purificación de muestras, PCR, secuenciación de ciclos, dilución de muestras, concentración de muestras, y ensayos de unión isotérmicos, de enzimas y ligandos. Se podrían realizar múltiples etapas de reacción y prepararse las muestras para su detección por espectrometría de masa. Además, deberían existir aplicaciones en campos ajenos a las ciencias de la vida.

Se pretende que el alcance del invento se defina solamente por las reivindicaciones que se adjuntan como apéndice.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema integrado de microchips, que comprende:

- (i) una pluralidad de microchips (A, B, C, 100, 130, 160, 200, 230, 260, 300, 330, 360, 430, 460) que contienen canales capilares (162, 262, 362, 366, 462, 466), unidos juntos por los bordes, y cargados con muelle unos hacia otros; y
- (ii) medios para mover linealmente a dichos microchips unos contra otros; en el que los canales capilares practicados en dichos microchips se pueden conectar o desconectar mediante el movimiento.

2. Un sistema integrado de microchips de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene tres microchips (A, B, C, 100, 130, 160, 200, 230, 260, 300, 330, 360, 430, 460).

3. Un sistema integrado de microchips de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene dos microchips (B, C, 430).

4. Un sistema integrado de microchips de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los microchips (A, B, C, 100, 130, 160, 200, 230, 260, 300, 330, 360, 430, 460) son de vidrio.

5. Un sistema integrado de microchips, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cualquiera o todos los bordes de unión de los microchips están recubiertos con un estrato delgado de película de Cr/Au, y un mono-estrato de un compuesto hidrófobo.

6. Un sistema integrado de microchips de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos algunos de dichos canales capilares (162, 262, 362, 366, 462, 466), están llenos con una solución de fluido.

7. Un método para la integración de un sistema de microchips, que comprende mover los microchips de un sistema de microchips de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para conectar y desconectar dichos canales capilares (162, 262, 362, 366, 462, 466), de los microchips mientras se mantiene a los microchips en contacto físico.

8. Un método para la integración de un sistema de microchips, que comprende:

- (i) mover los microchips de un sistema de microchips de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para conectar y desconectar dichos canales capilares de los microchips mientras se mantiene a los microchips en contacto físico; y
- (ii) transferir dicha solución entre dichos canales capilares.

9. Un método para la integración de un sistema de microchips, que comprende:

- (i) separar los microchips de un sistema de microchips de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para interrumpir la conexión de los canales capilares;
- (ii) mover los microchips hasta una posición prevista;
- (iii) restablecer el contacto de los chips de tal manera que los canales capilares queden conectados.

10. Un método para la integración de un sistema de microchips, que comprende:

- (i) separar los microchips de un sistema de microchips de acuerdo con la reivindicación 6 para interrumpir la conexión de los canales capilares y la conexión para fluido entre los canales capilares;
- (ii) mover los microchips hasta una posición prevista;
- (iii) restablecer el contacto de los chips de tal manera que dichos canales capilares estén conectados;
- (iv) transferir solución entre los canales capilares.

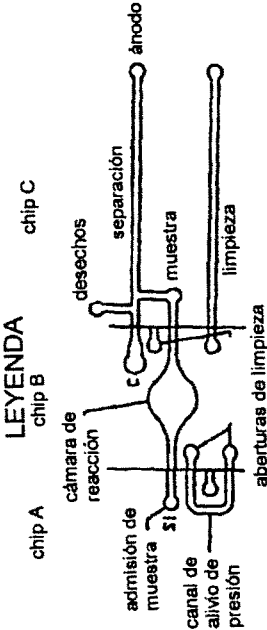
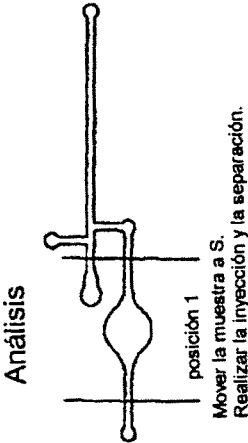
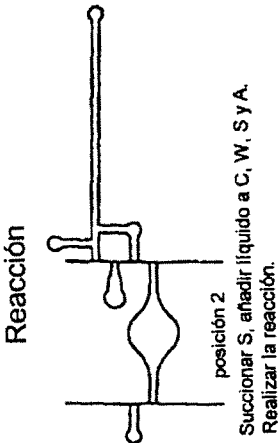
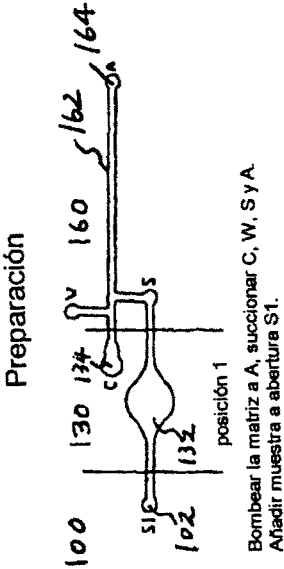


FIGURA 1

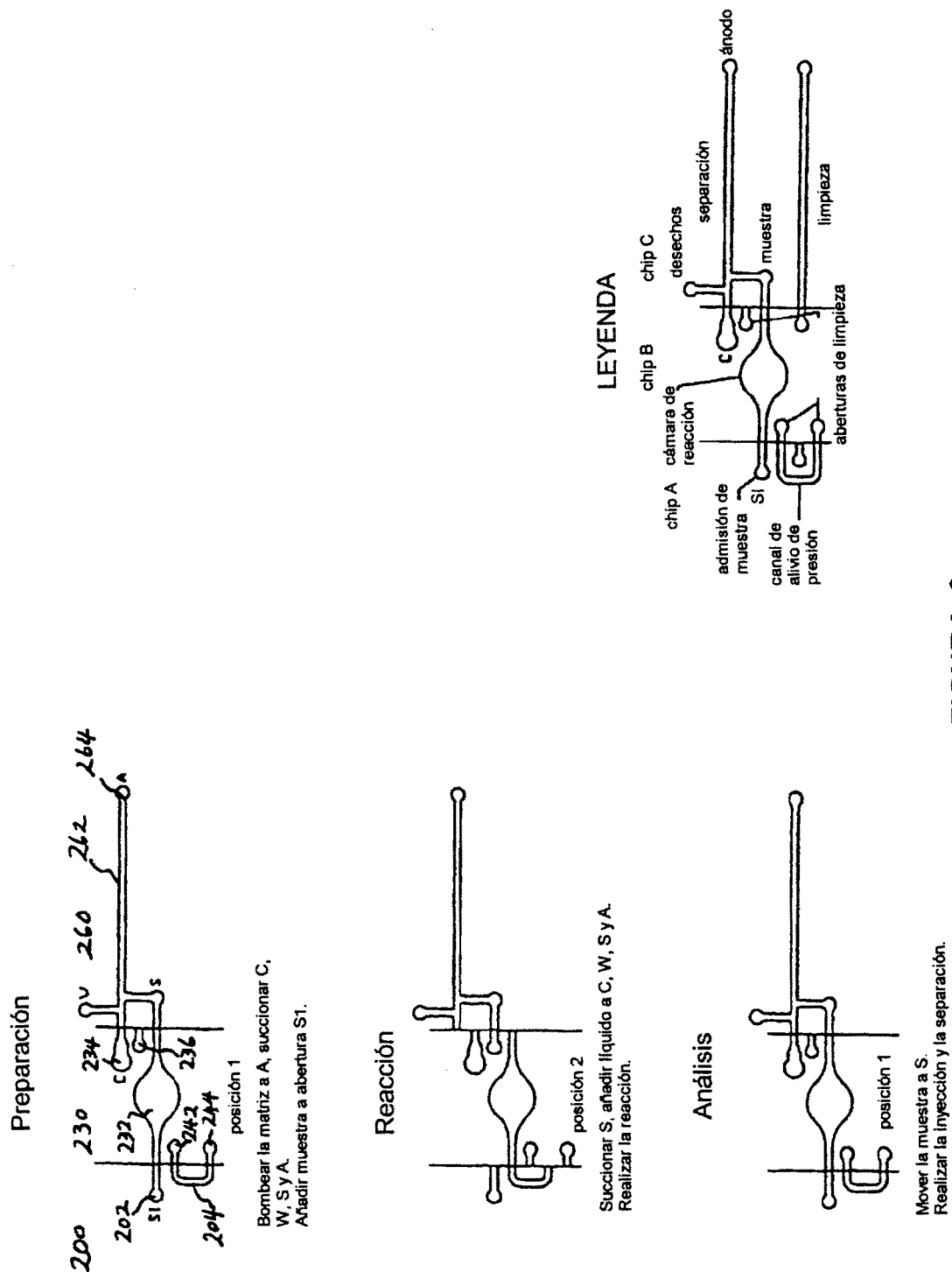
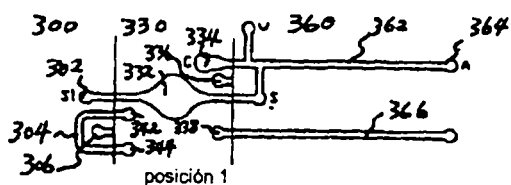


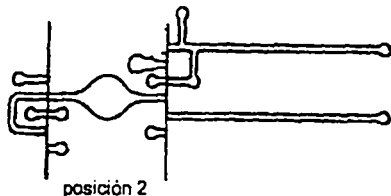
FIGURA 2

Preparación



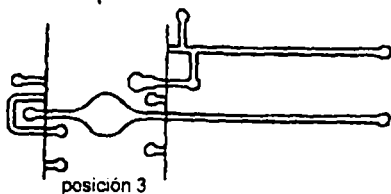
Bombear la matriz a A, succionar C, W, S y A.
Cargar canal de limpieza.
Añadir muestra a abertura S1.

Reacción



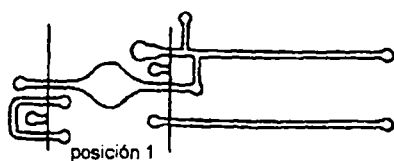
Succionar S, añadir líquido a C, W, S y A.
Realizar la reacción.

Limpieza



Mover la muestra al canal de limpieza.
Euir la muestra limpia fuera de los canales de limpieza.

Análisis



Mover la muestra a S.
Realizar la inyección y la separación.

LEYENDA

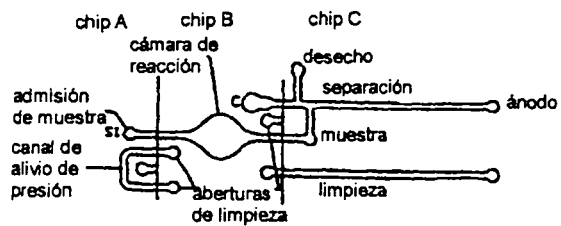


FIGURA 3

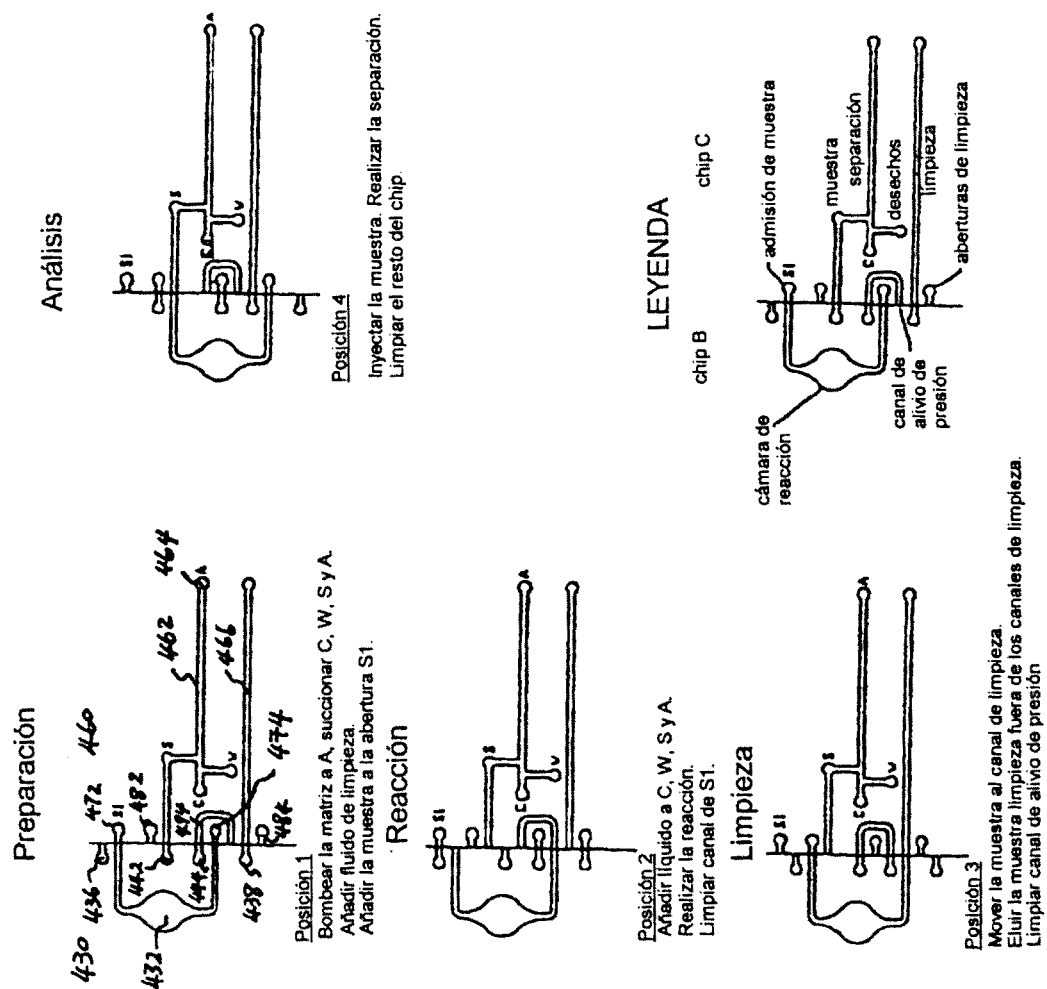


FIGURA 4

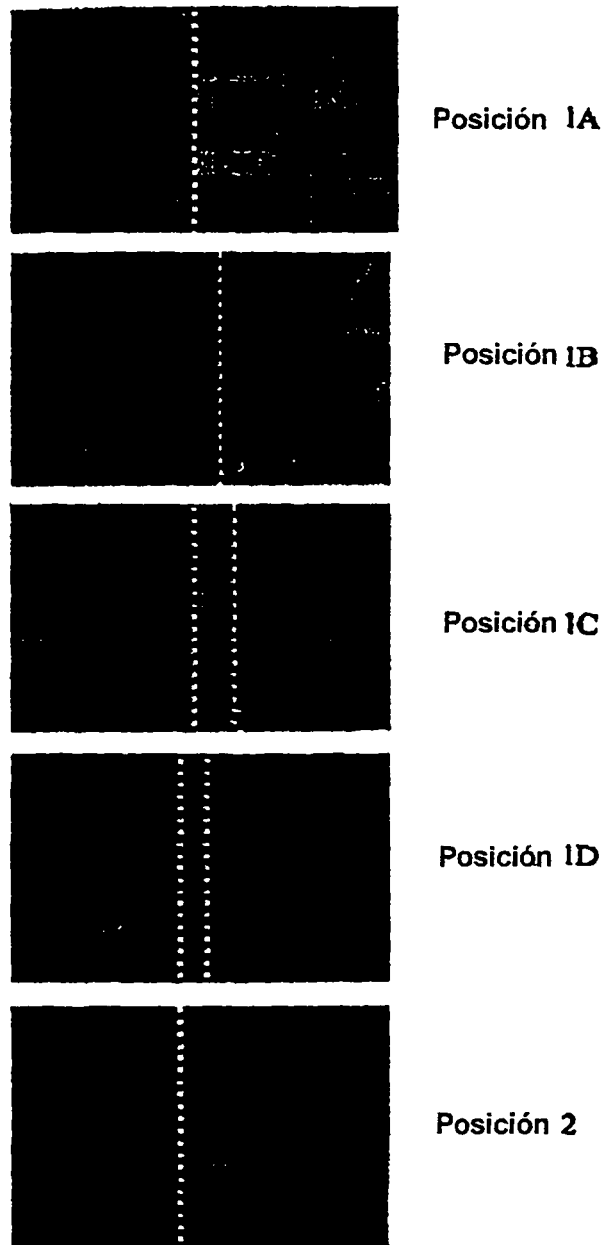


FIGURA 5

Válvulas de microchips
(rotatorias)

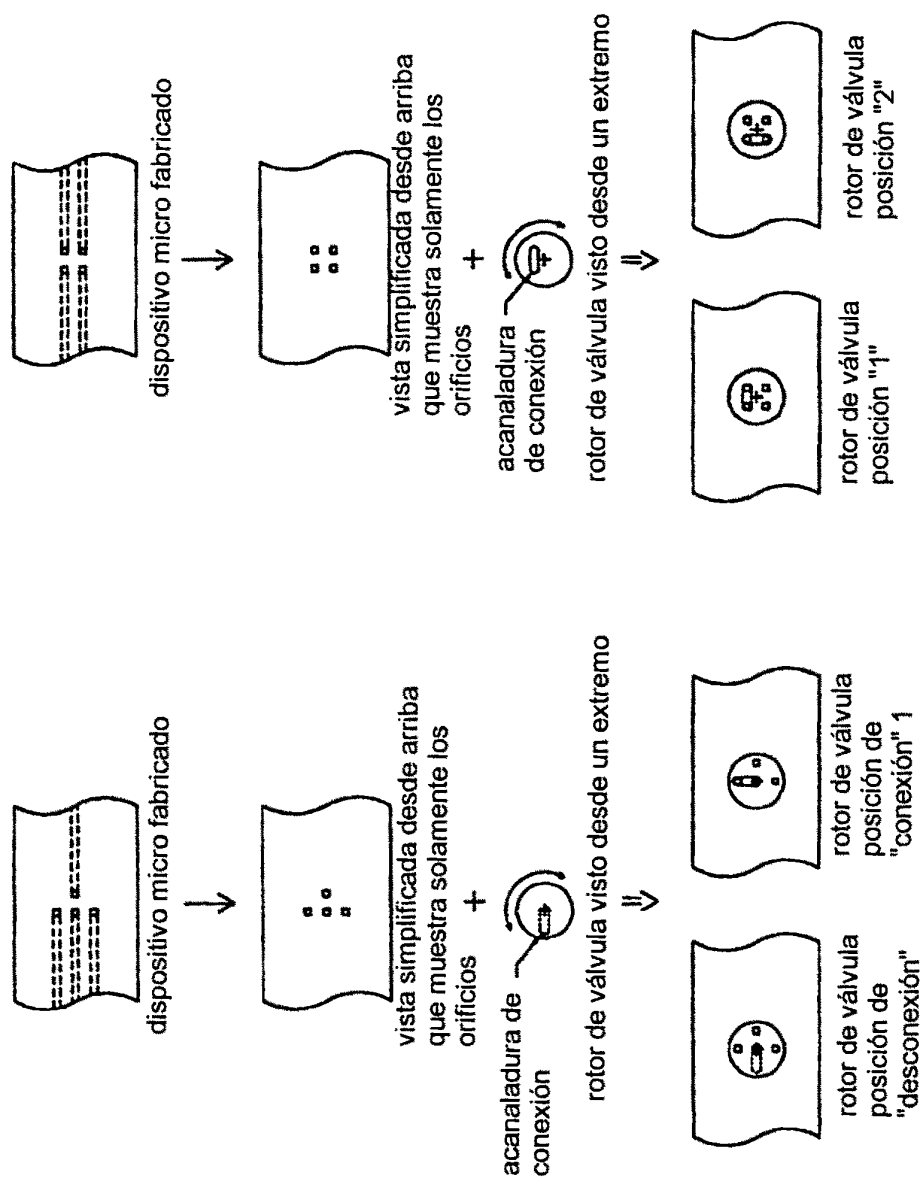


FIGURA 6A

FIGURA 6B

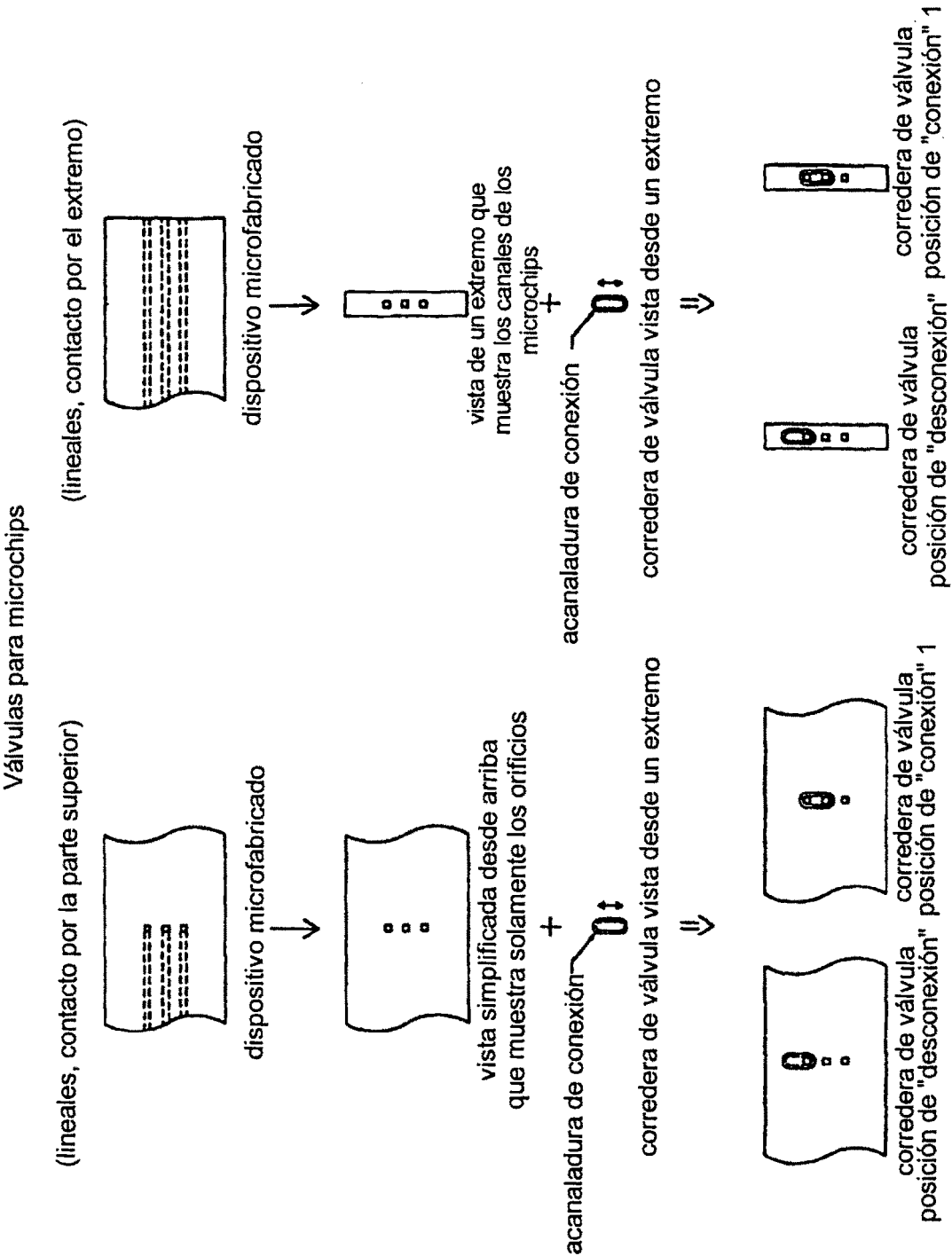


FIGURA 6C

FIGURA 6D

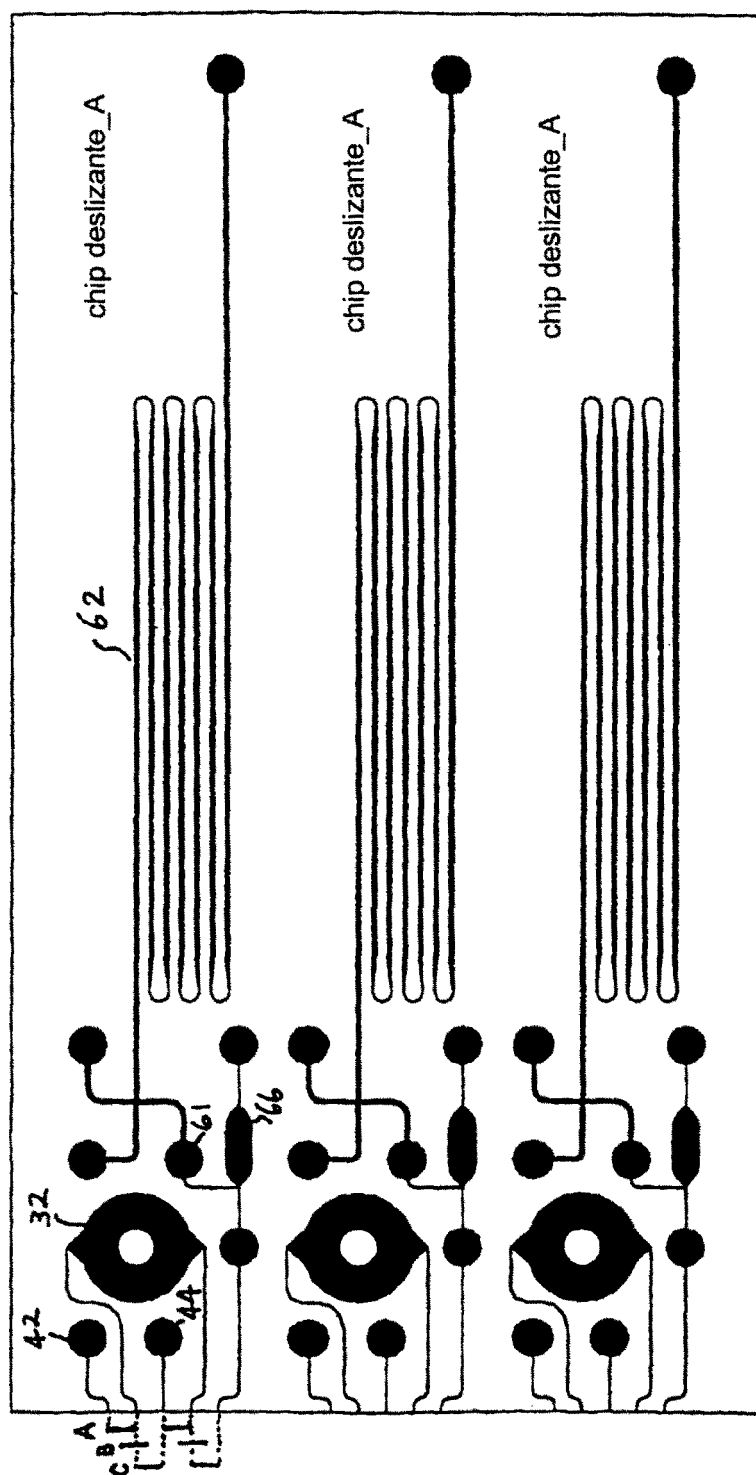


FIGURA 7A

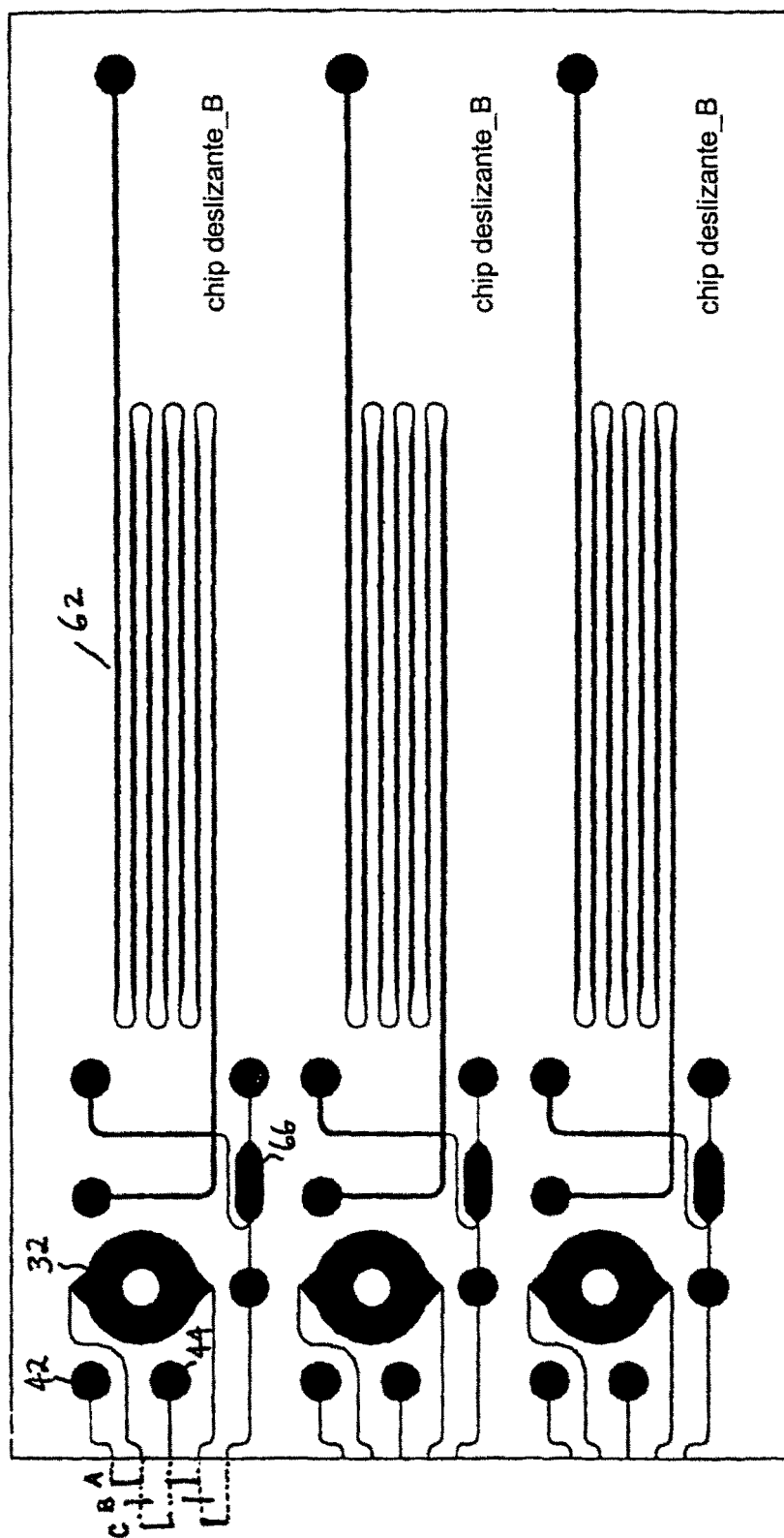


FIGURA 7B

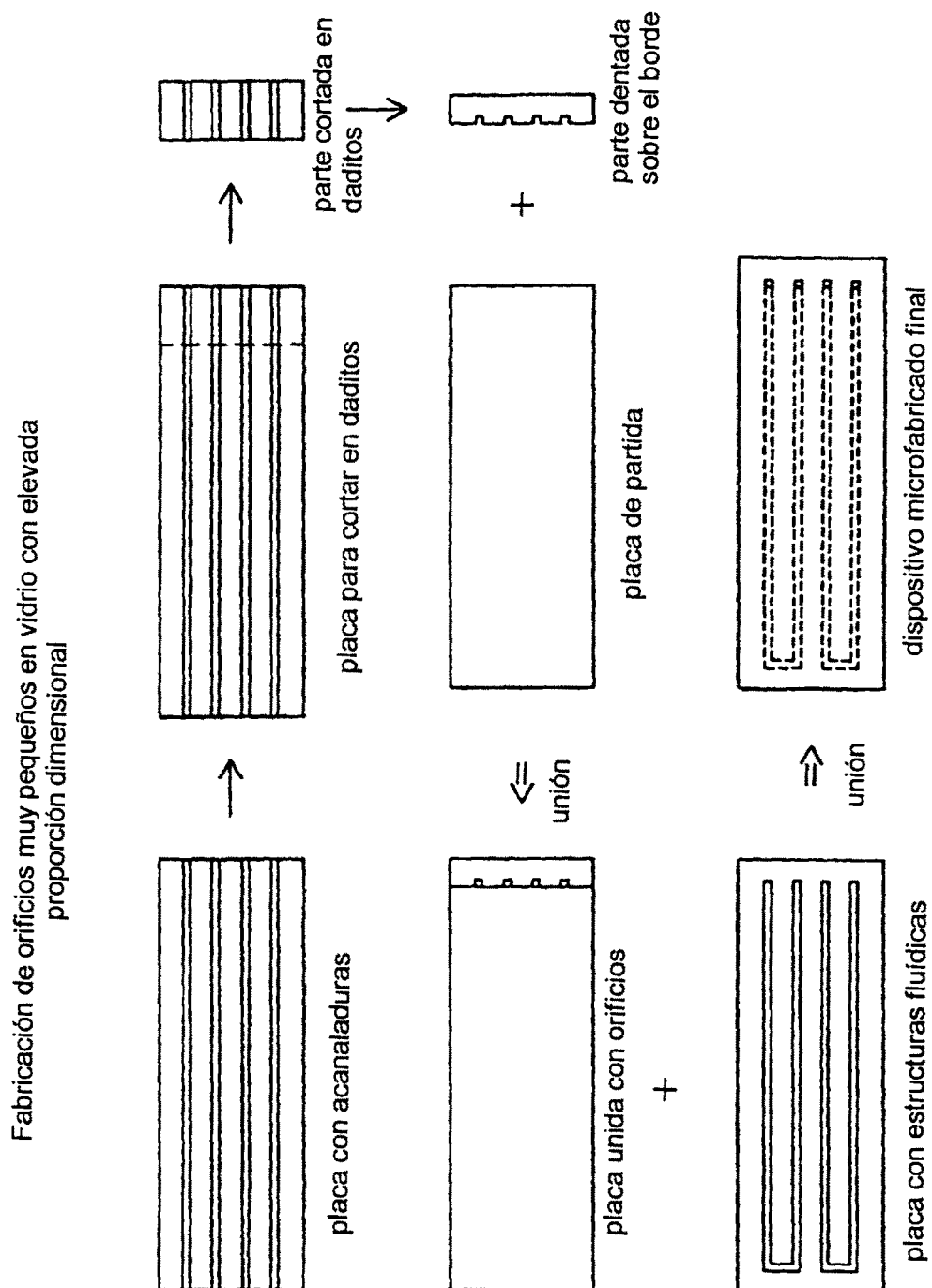


FIGURA 8