

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 927 095**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

F16K 99/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2017 PCT/EP2017/060075**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.11.2017 WO17191032**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2017 E 17719615 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2022 EP 3452217**

54 Título: **Dispositivo de manipulación de fluidos y procedimiento para la manipulación de fluidos**

30 Prioridad:

06.05.2016 DE 102016207845

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

02.11.2022

73 Titular/es:

**HAHN-SCHICKARD-GESELLSCHAFT FÜR ANGEWANDTE FORSCHUNG E.V. (100.0%)
Wilhelm-Schickard-Strasse 10
78052 Villingen-Schwenningen, DE**

72 Inventor/es:

**CZILWIK, GREGOR;
KELLER, MARK;
PAUST, NILS y
HUTZENLAUB, TOBIAS**

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 2 927 095 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

Dispositivo de manipulación de fluidos y procedimiento para la manipulación de fluidos

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a procedimientos para la manipulación de líquido y, en particular, a aquellos procedimientos que permiten un control dinámico de fluido de un flujo de líquido desde una cámara de entrada a través de un canal de conexión hacia una cámara de salida.
- 10 **[0002]** La microfluídica centrífuga se ocupa de la manipulación de líquidos en el intervalo comprendido entre picolitros y mililitros en sistemas rotativos. Dichos sistemas son en su mayoría cartuchos de polímeros desechables que se utilizan en o en lugar de rotores centrífugos con la intención de automatizar los procedimientos de laboratorio. Los procedimientos estándar de laboratorio, como pipeteo, centrifugación, mezcla o alícuota, se pueden implementar en un cartucho microfluídico. Para este propósito, los cartuchos contienen canales para guiar fluidos, así como cámaras para recolectar líquidos. Los cartuchos se someten a una secuencia predefinida de frecuencias de rotación, el protocolo de frecuencia, de modo que los líquidos situados en los cartuchos se puedan guiar por la fuerza centrífuga hacia cámaras correspondientes.
- 15 **[0003]** La microfluídica centrífuga se utiliza principalmente en análisis de laboratorio y diagnóstico móvil. La versión más común hasta la fecha de los cartuchos es un disco microfluídico centrífugo, que se utiliza en aparatos de procesamiento especiales. Tales cartuchos se conocen, por ejemplo, bajo las denominaciones "Lab-on-a-disk", "LabDisk", "Lab-on-CD", etc. Otros formatos, como un tubo de centrifuga microfluídica, que se conocen con el nombre de "LabTube", se pueden utilizar en rotores de aparatos de laboratorio estándar ya existentes.
- 20 **[0004]** Una operación básica esencial que debe realizarse en cartuchos microfluídicos centrífugos es la retención y liberación selectiva de líquidos a través de una válvula. El problema consiste en transferir líquidos a frecuencias de rotación definidas desde una primera cámara de fluido (cámara de entrada) a una segunda cámara de fluido (cámara de salida), o bien retener líquidos a frecuencias de rotación definidas en una primera cámara.
- 25 **[0005]** Por el estado de la técnica se conoce implementar tales operaciones básicas en sistemas microfluídicos centrífugos con el uso de válvulas integradas monolíticamente.
- 30 **[0006]** En [1] se describe una válvula de sifón capilar. Las válvulas de sifón capilares consisten en un canal en forma de S a través del cual una primera cámara está conectada a una segunda cámara. A este respecto, el vértice del canal de sifón se encuentra radialmente en un punto más bajo que el nivel de líquido en la primera cámara. A mayor velocidad de rotación, las presiones centrífugas dominan las presiones capilares. Si la velocidad de rotación cae por debajo de una frecuencia de conmutación, las fuerzas de capilaridad empujan el líquido radialmente hacia dentro sobre el vértice y en la rama descendente del canal de sifón radialmente sobre el nivel de líquido en la primera cámara. Al aumentar de nuevo la velocidad de rotación, el canal de sifón así relleno se puede vaciar junto con el líquido de la primera cámara a la segunda cámara.
- 35 **[0007]** En [2] se divulga una válvula centrífuga-neumática. La válvula centrífuga-neumática se basa en la contrapresión neumática resultante que se genera en un volumen de aire cerrado cuando el líquido se presiona en este volumen de aire a través de la presión centrífuga. A este respecto, el líquido en una primera cámara está conectado a través de un canal delgado que conduce radialmente hacia el exterior con el volumen de aire en una segunda cámara sin ventilación. Si la presión centrífuga alcanza una frecuencia de conmutación, resulta una inestabilidad de Rayleigh-Taylor de las interfaces entre líquido y aire, de modo que el líquido fluye radialmente hacia fuera a la segunda cámara, mientras que el aire se desplaza radialmente hacia dentro desde la segunda cámara a la primera cámara.
- 40 **[0008]** En [3] se describe una válvula centrífuga-neumática con membrana soluble, en la que, en comparación con la válvula centrífuga-neumática descrita en [2], el volumen de aire se cerró con una membrana soluble. Después de que el líquido se haya transferido de la primera a la segunda cámara, la membrana se disuelve y, dado el caso, abre un canal de salida desde la segunda cámara.
- 45 **[0009]** En [4] se describe una válvula hidráulica que utiliza una primera cámara no ventilada en la que se encuentra el líquido a conmutar. Al aumentar la presión centrífuga, el volumen de aire atrapado en la primera cámara se expande hasta que finalmente el líquido se transfiere a una segunda cámara a través de un canal que discurre radialmente.
- 50 **[0010]** En [5] se describe una válvula controlada por el tiempo en la que una tira de papel que humedece los capilares abre las ventilaciones por humectación de membranas solubles en una secuencia temporal. Las membranas abiertas ventilan volúmenes de aire previamente cerrados y, por lo tanto, liberan canales para líquidos impulsados centrífugamente. El propio canal de líquido contiene una segunda membrana soluble, que se humedece y se abre por la contrapresión original, que ahora falta, del volumen de aire ahora ventilado.
- 55 **[0011]**
- 60
- 65

[0011] Por [6] se conoce una válvula de contador de agua. En la válvula de contador de agua, un líquido se drena de una primera cámara a una segunda cámara a lo largo del tiempo, empujándola centrífugamente a través de una resistencia. A este respecto, el nivel de llenado libera sucesivamente ventilaciones de otras cámaras, en las cuales a continuación se siguen conmutando líquidos de forma centrífuga, disolviendo la presión negativa existente anteriormente en los volúmenes de aire cerrados mediante ventilación.

[0012] En [7] se describe una válvula de vacío/compresión, donde las ventilaciones de una primera o bien segunda cámara se abren por fusión de cera de parafina para conmutar el líquido a continuación centrífugamente de la primera a la segunda cámara.

[0013] Por [8] se conoce una válvula termo-neumática, en la que se calienta un volumen de aire cerrado en una primera cámara, que está conectada a través de un canal con un líquido en una segunda cámara. Debido a la expansión ideal del gas, el líquido se desplaza de la segunda cámara a un segundo canal y una tercera cámara. Por [9] se conocen procedimientos de transferencia térmica en los cuales la temperatura en una o varias cámaras se cambia para generar un vacío para extraer líquidos en direcciones seleccionadas en una matriz de procesos.

[0014] Por [10] y [11] se conocen, aparte de eso, estructuras de fluido que permiten dividir un volumen de líquido en muchos volúmenes parciales, donde, de acuerdo con [11], se utilizan varias estructuras de sifón dispuestas entre cámaras de fluido para controlar un flujo de fluido entre las cámaras. Otras microestructuras con válvulas se conocen por el documento EP 2 455 162 A1 y el documento DE 20 2011 108 189 U.

[0015] El objeto de la invención es crear procedimientos alternativos que permitan una manipulación de líquidos con un esfuerzo reducido.

[0016] Este objeto se logra mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1.

[0017] Los ejemplos de realización se basan en el reconocimiento de que es posible manipular líquido al proporcionarse dos cámaras de fluido con ventilación diferente, que están conectadas entre sí a través de un canal de conexión. Se ha descubierto que, al accionar tales estructuras de fluido, es posible provocar una diferencia de presión de al menos 30 Pa o más entre el medio compresible en la cámara de entrada y la cámara de salida cuando una de

las dos cámaras presenta un producto de volumen de resistencia al flujo de la ventilación de al menos $6700 \frac{N \cdot s}{m^2}$ (Newton por segundo por metro cuadrado) (en lo sucesivo, también producto de volumen de resistencia al flujo alto), donde la otra de la cámara de entrada o cámara de salida está ventilada y presenta un segundo producto de volumen de resistencia al flujo, donde el primer producto de volumen de resistencia al flujo es mayor en un factor de al menos cuatro que el segundo producto de volumen de resistencia al flujo.

[0018] En los ejemplos de realización, esto permite conmutar un dispositivo de válvula implementado en el canal de conexión. En ejemplos de realización, esto permite contrarrestar temporalmente un flujo inducido por el accionamiento desde la cámara de entrada a la cámara de salida a través del canal de conexión.

[0019] Ejemplos de realización de la invención se explican con más detalle a continuación con referencia a los dibujos adjuntos. Muestran:

Las figuras 1a y 1b representaciones esquemáticas para explicar el principio que sirve de base a la invención;
 La figura 2 una representación esquemática de estructuras de fluido de acuerdo con un dispositivo para la conmutación de un líquido;
 Las figuras 3a a 3d representaciones esquemáticas para explicar el funcionamiento del dispositivo mostrado en la figura 2
 Las figuras 4a y 4b representaciones esquemáticas para explicar un ejemplo de realización para el bombeo retardado en el tiempo de un líquido;
 Las figuras 5a y 5b representaciones esquemáticas de ejemplos de realización alternativos; y
 Las figuras 6 y 7 vistas laterales esquemáticas para explicar dispositivos de manipulación de líquidos con control de flujo fluidodinámico.

[0020] Antes de entrar en ejemplos de realización de la invención con referencia a las figuras, se explicarán en primer lugar algunos aspectos generales subyacentes.

[0021] La figura 1a muestra la estructura básica de una cámara de fluido 1 con un volumen V_1 , que está llena total o parcialmente con un fluido compresible 2. La presión dentro de la cámara 1 está determinada mediante una función $p(T)$ de la temperatura, por ejemplo, mediante calentamiento/enfriamiento, o mediante una función $p(V)$ sobre el volumen, por ejemplo, mediante compresión/expansión. La cámara de fluido 1 está conectada a un punto B a través de un canal 3 fluido sin resistencia. Por lo tanto, la presión en el punto B es igual a la presión dentro de la cámara de fluido 1. La cámara de fluido 1 está conectada a un canal 4 fluido que presenta una resistencia fluidica R_2 , en

cuyo extremo (punto A) predomina una presión P1. En esta configuración, con un gradiente de presión presente de cámara 1 a punto A, la diferencia de presión se compensará a través del canal de fluido 4 con la resistencia al flujo R2. Esta estructura básica se basa en ejemplos de realización de la invención y puede considerarse como un elemento central. El punto B se puede integrar en cualquier red fluidica para controlar procesos, por ejemplo, la conmutación de una válvula de fluido o el bombeo de un fluido, a través de la presión o bien el curso de presión temporal en el punto B.

[0022] En ejemplos de realización, la cámara 1 puede ser la cámara de entrada o la cámara de salida. El punto B puede estar formado en cada caso por la desembocadura del canal de conexión en la cámara correspondiente. En ejemplos de realización, el canal de fluido 4 con la resistencia al flujo R2 puede representar el canal de ventilación de la cámara de fluido con el producto de volumen de resistencia al flujo alto.

[0023] Los ejemplos de realización de la invención se basan en el conocimiento de que, mediante el diseño del curso y las dimensiones de la resistencia fluidica R2, así como mediante las dimensiones de la cámara de fluido 1, es posible aprovechar la dinámica de los procesos de compensación de presión temporales para generar estados de presión en el punto B, que se pueden aprovechar en una red fluidica, por ejemplo, como una señal de conmutación para una válvula de presión.

[0024] En los ejemplos de realización se provoca una variación temporal de la presión mediante una variación de temperatura en una cámara ventilada con una resistencia al flujo R definida de la ventilación. Para mantener la diferencia de presión inducida por el cambio de temperatura durante un tiempo determinado (t1), o bien la resistencia R puede ser grande o bien puede estar disponible un gran volumen de la cámara. Por lo tanto, el tamaño decisivo para el diseño es el producto de la resistencia al flujo y el volumen de la cámara disponible, es decir, el producto del volumen de resistencia al flujo. El tiempo determinado t1 es significativo por dos razones. En primer lugar, porque el cambio de temperatura en el volumen requiere un cierto tiempo y, en segundo lugar, porque el conmutador necesita un cierto tiempo para ser actuado.

[0025] El punto B puede estar implementado a través de un canal de conexión y otra cámara de fluido ventilada. La otra cámara de fluido puede estar ventilada a través de una abertura de ventilación que tiene una resistencia al flujo que se aproxima a cero, o a través de un canal de ventilación, donde el producto de volumen de resistencia al flujo de la otra cámara de fluido es menor que un cuarto del producto de volumen de resistencia al flujo de la cámara de fluido 1. Se ha reconocido que una relación de este tipo puede ser ventajosa para provocar, mediante un accionamiento correspondiente, una diferencia de presión suficientemente alta de 30 Pa o más.

[0026] Por ventilación se entiende en el presente documento una conexión fluidica con el entorno.

[0027] Por "entorno", con el que están acoplados los canales de ventilación, puede entenderse en el presente documento un volumen que es al menos un factor 2 mayor que el volumen total en el sistema. El entorno puede ser o bien la atmósfera o bien estar conectado a ella a través de una baja resistencia fluidica, de modo que un cambio térmico no conduce a prácticamente ninguna diferencia de presión relevante para el circuito en el entorno.

[0028] La figura 1b muestra la aplicación del principio anterior a estructuras de fluido que pueden estar formadas en un módulo de fluidos, como se explica más adelante haciendo referencia a las figuras 5 y 6. Las estructuras de fluido que se muestran en la figura 1b presentan una primera cámara de fluido 10, una segunda cámara de fluido 12 y un canal de conexión 14. La segunda cámara está conectada al punto A a través de un canal de ventilación 18, que presenta una resistencia al flujo R2. El punto A puede estar a presión ambiente. La segunda cámara 12 presenta el producto de volumen de resistencia al flujo alto. La primera cámara 10 está asimismo ventilada, por ejemplo, a través de un canal de ventilación 16 con una resistencia al flujo R1. Alternativamente, la primera cámara también podría estar ventilada a través de una abertura de ventilación, de modo que la resistencia al flujo para la ventilación se aproxime a cero.

[0029] El producto de volumen de resistencia al flujo de la segunda cámara de fluido asciende a al menos

$$\frac{N \cdot s}{m^2}$$

6700 . Aparte de eso, de acuerdo con la invención, este producto de volumen de resistencia al flujo es al menos cuatro veces mayor que el producto de volumen de resistencia al flujo de la otra cámara de fluido. Se aplica: $V2 \cdot R2 \geq V1 \cdot R1$, donde V2 es el volumen de la segunda cámara de fluido 12, R2 es la resistencia al flujo de ventilación de la segunda cámara de fluido 12, V1 es el volumen de la primera cámara de fluido 10 y R1 es la resistencia al flujo de ventilación de la primera cámara de fluido 10. Esta relación entre los productos de volumen de resistencia al flujo debe considerarse cumplida, en particular, cuando la resistencia al flujo de la ventilación de la otra cámara de fluido se aproxima a cero, por ejemplo, porque la otra cámara de fluido no está ventilada a través de un canal, sino a través de una abertura de gran sección transversal. De este modo, durante el funcionamiento pueden provocarse diferentes tasas de compensación de presión en las cámaras de fluido 10 y 12, a través de las cuales puede tener lugar una conmutación a una frecuencia de rotación constante o un bombeo retardado en el tiempo de líquido.

[0030] Por resistencia al flujo se entiende en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, en cada caso la resistencia para un flujo del medio compresible, generalmente aire. La resistencia fluídica R_{fl} de un canal de fluido se calcula en

$$R_{fl} = C_{geometría} \cdot \frac{\eta l}{A^2}$$

donde η es la viscosidad del medio compresible (aire), l es la longitud del canal de fluido y A es la superficie de sección transversal del canal de fluido. $C_{geometría}$ es un factor dependiente de la geometría, donde los expertos conocen factores de geometría correspondientes para diferentes secciones transversales de canal. Por ejemplo, para una sección de canal rectangular, $C_{geometría}$ se define como:

$$C_{geometría} = \frac{2}{As \sum_{i=1}^{\infty} \frac{As}{\alpha_i^5} \left(\frac{\alpha_i}{As} - \tanh\left(\frac{\alpha_i}{As}\right) \right)}$$

[0031] A este respecto, As está dado por $As = h/w$ (h = altura del canal de fluido, w = anchura del canal de fluido) y α_i está dado por $\alpha_i = \frac{\pi(2i-1)}{2}$

[0032] En cuanto al cálculo de la resistencia al flujo, en particular utilizando las ecuaciones anteriores, se hace referencia, por ejemplo, a [12].

[0033] Por un producto de volumen de resistencia al flujo se entiende en el presente documento el producto del volumen de una cámara y la resistencia al flujo del canal de ventilación asignado a la cámara para el medio compresible.

[0034] Durante el funcionamiento se introduce un líquido en la cámara de entrada, de modo que la cámara de entrada está completamente llena con el líquido o parcialmente con el líquido y parcialmente con el medio compresible, donde la cámara de salida está al menos parcialmente llena con el medio compresible. Esto representa el primer estado de inactividad. El medio compresible generalmente será aire, pero también se pueden utilizar otros gases. El líquido puede ser, por ejemplo, soluciones acuosas, sangre completa o suero sanguíneo o líquidos con una viscosidad comparable.

[0035] Partiendo de este primer estado se accionan las estructuras de fluido, de modo que se genera una diferencia de presión entre las presiones en el medio compresible en las dos cámaras de fluido, que asciende al menos a 30 Pa.

[0036] El canal de conexión 14 presenta un dispositivo de válvula, por ejemplo, un sifón o una válvula capilar. En el uso de tales dispositivos, por ejemplo, en el primer estado, un cuerpo de rotación, que presenta las estructuras de fluido, se puede girar a una velocidad de rotación, a la que el dispositivo de válvula impide que el líquido llegue a través del canal de conexión desde la cámara de entrada a la cámara de salida. Partiendo del primer estado puede realizarse entonces un accionamiento mediante un calentamiento o enfriamiento. En ejemplos de realización, la segunda cámara 12 representa la cámara de entrada y la cámara 10 la cámara de salida. En estos casos, mediante un calentamiento puede generarse una sobrepresión de este tipo en el medio compresible en la cámara de entrada con respecto al medio compresible en la cámara de salida, de modo que de este modo se conmuta el dispositivo de válvula y se impulsa líquido desde la cámara de entrada a la cámara de salida. En ejemplos de realización, la segunda cámara 12 representa la cámara de salida y la primera cámara 10 representa la cámara de entrada. En tales ejemplos de realización, mediante un enfriamiento se puede generar una presión negativa de este tipo en el medio compresible en la cámara de salida con respecto al medio compresible en la cámara de entrada, de modo que por ello se conmuta el dispositivo de válvula y se extrae líquido de la cámara de entrada a la cámara de salida.

[0037] En los ejemplos de realización se puede realizar un calentamiento correspondiente con una velocidad de calentamiento de $\geq 0,1$ K/s o de $\geq 0,5$ K/s. En los ejemplos de realización se puede realizar un calentamiento correspondiente con una velocidad de calentamiento promediada de $\geq 0,1$ K/s o de $\geq 0,5$ K/s. La velocidad de calentamiento promediada puede estar definida por el valor medio de las velocidades de calentamiento al calentar el medio compresible de una temperatura T_1 a una temperatura T_2 , donde $T_1 < T_2$. En los ejemplos de realización se puede realizar un enfriamiento correspondiente con una velocidad de enfriamiento de $\geq 0,1$ K/s o de $\geq 0,5$ K/s. En los ejemplos de realización se puede realizar un enfriamiento correspondiente con una velocidad de enfriamiento promediada de $\geq 0,1$ K/s o de $\geq 0,5$ K/s. La velocidad de enfriamiento promediada puede definirse por el valor medio de las velocidades de enfriamiento al enfriar el medio compresible de una temperatura T_2 a una temperatura T_1 , donde $T_1 < T_2$. Se ha descubierto que las velocidades de calentamiento y de enfriamiento correspondientes permiten un accionamiento adecuado para poder provocar una diferencia de presión suficiente. En los ejemplos de realización, las estructuras de fluido (resistencias al flujo y volúmenes) pueden estar diseñadas de tal manera que se pueda lograr

una diferencia de presión correspondiente a una velocidad de calentamiento o velocidad de enfriamiento promediada, que se encuentra en un intervalo de 0,5 K/s a 5 K/s o de 0,5 K/s a 10 K/s.

5 **[0038]** En los ejemplos de realización, el calentamiento o enfriamiento del medio compresible se puede realizar globalmente mediante un calentamiento o enfriamiento del aire ambiente. Las estructuras de calefacción/refrigeración elaboradas, que están diseñadas para provocar un calentamiento/enfriamiento local, no son necesarias.

10 **[0039]** En los ejemplos de realización, el calentamiento o enfriamiento se puede realizar localmente en la cámara de entrada y/o cámara de salida, lo cual permite un funcionamiento de ahorro de energía.

15 **[0040]** En los ejemplos de realización, el equipo de accionamiento está diseñado para provocar la diferencia de presión mediante una compresión o descompresión mecánica del medio compresible. Por ejemplo, el equipo de accionamiento puede estar diseñado para someter el líquido en la cámara de entrada a una fuerza a través de la cual el líquido se impulsa desde la cámara de entrada a la cámara de salida a través del canal de conexión. Debido a las diferentes tasas de compensación de presión de la cámara de entrada y de la cámara de salida, se puede descomprimir o bien el medio compresible en la cámara de entrada si la cámara 12 es la cámara de entrada, o bien se puede comprimir el medio compresible en la cámara de salida si la cámara 12 es la cámara de salida. De este modo se puede contrarrestar temporalmente un flujo inducido por el accionamiento desde la cámara de entrada a la cámara de salida. A este respecto, por temporal debe entenderse que esta contrarrestación tiene lugar hasta que se compensa la diferencia de presión entre la cámara de entrada y la cámara de salida, que se genera debido a las diferentes tasas de compensación de presión. En otras palabras, en tales ejemplos de realización, el dispositivo de accionamiento puede estar configurado para someter el líquido en la cámara de entrada a una fuerza tal que en el líquido en la cámara de entrada se imprima una sobrepresión sobre la presión en la cámara de salida, donde se reduce temporalmente esta sobrepresión por la diferencia de presión provocada en el medio compresible en la cámara de entrada y en la cámara de salida. De este modo, el flujo se estrangula desde la cámara de entrada a la cámara de salida.

20 **[0041]** En los ejemplos de realización, el sometimiento del líquido a una fuerza puede realizarse mediante un aumento de una frecuencia de rotación con la que se giran las estructuras de fluido. Por ejemplo, la frecuencia de rotación en el primer estado puede ser cero o tan baja que, debido a tensiones superficiales en la desembocadura del canal de conexión a la cámara de salida, no tiene lugar ningún flujo de líquido a la cámara de salida. Partiendo de un primer estado de este tipo, se puede aumentar la frecuencia de rotación, por ejemplo, a una tasa de aumento de ≥ 1 Hz/s, para accionar las estructuras de fluido.

30 **[0042]** En los ejemplos de realización de la invención, las estructuras de fluido están formadas en un módulo de fluidos que representa un cuerpo de rotación o que puede insertarse en un cuerpo de rotación. Los ejemplos de realización de la invención presentan un equipo de accionamiento que está configurado para someter a una rotación el módulo de fluidos y, con ello, las estructuras de fluido.

40 **[0043]** Por lo tanto, los ejemplos de realización de la invención crean procedimientos para la liberación controlada y para la conducción controlada de un líquido a través de un canal y en particular tales procedimientos que son adecuados para el bombeo conmutado por tiempo de un líquido en rotores centrífugos. Los ejemplos de realización permiten tales operaciones básicas en un proceso robusto, por ejemplo, por medio de una válvula integrada monolíticamente (en el canal de conexión), de modo que no se requieran componentes o materiales adicionales, que aumentarían significativamente los costos de un cartucho, por ejemplo, debido a los costos de material o la técnica de construcción y de conexión adicional (ensamblaje).

50 **[0044]** Los ejemplos de realización se basan en el reconocimiento de que es posible bombear líquido a una frecuencia de rotación constante a través de una determinada distancia radial, utilizando cámaras de fluido ventiladas, que están conectadas a través de un canal de conexión, donde las cámaras de fluido y su ventilación están configuradas de tal manera que existen diferentes tasas de compensación de presión en las cámaras de fluido. Tales diferentes tasas de compensación de presión se pueden realizar a través de diferentes productos de volumen de resistencia al flujo. Por lo tanto, los ejemplos de realización de la invención crean procedimientos para bombear un líquido que posibilitan una conmutación o bien bombeo temporizado a una frecuencia de rotación constante sobre una distancia radial determinada. Otros ejemplos de realización posibilitan un bombeo de líquidos dependiente del tiempo retardado.

60 **[0045]** La figura 2 muestra estructuras de fluido en un sistema de microfluidos centrífugo que representan un conmutador de fluido. Las estructuras de fluido se accionan de tal manera que en una cámara de salida se produce una presión negativa con respecto a una cámara de entrada, a través de la que se extrae el líquido de la cámara de entrada a la cámara de salida. Las estructuras de fluido presentan una cámara de entrada 20 ventilada, una cámara de salida 22 ventilada, un canal de conexión 24 que conecta fluidicamente la cámara de entrada 20 y la cámara de salida 22 y presenta un sifón, un canal de ventilación de cámara de entrada 26 y un canal de ventilación de cámara de salida 28. Los canales de ventilación desembocan en cada caso en zonas radialmente interiores en las cámaras 20 y 22. El canal de conexión 24 desemboca en una zona radialmente exterior de la cámara de entrada 20 y en una zona radialmente interior de la cámara de salida 22.

[0046] Las posiciones que corresponden a los puntos A y B en la figura 1a se representan en la figura 2 mediante flechas discontinuas. Los canales de ventilación están acoplados en cada caso con una presión ambiente p_0 , de modo que en el punto A predomina la presión ambiente p_0 . El canal de ventilación 26 presenta una resistencia
 5 fluídica R_1 , el canal de ventilación 28 una resistencia fluídica R_2 y el canal de conexión 24 una resistencia fluídica R_3 . Se aplica $R_3 \ll R_2$, de modo que R_3 es insignificante con respecto a R_2 . Aparte de eso, se aplica $R_1 \ll R_2$, de modo que un producto de volumen de resistencia al flujo de la cámara de salida 22 es mayor o igual al producto de volumen de resistencia al flujo cuádruple de la cámara de cámara de entrada 20. Las estructuras de fluido pueden girar
 10 alrededor de un centro de rotación R.

[0047] Como se muestra en la figura 2, la cámara de entrada 20 está llena de un líquido y aire como un ejemplo de un fluido compresible. La cámara de entrada 20 está conectada a la cámara de salida 22 por medio del canal de conexión 24, que presenta una sección de canal 24a que se extiende radialmente hacia dentro, más lejos que la altura de llenado del líquido en la cámara de entrada 20. Por lo tanto, el canal de conexión 24 forma una diferencia de
 15 potencial (sifón) bajo rotación.

[0048] El desarrollo de un proceso de conmutación se representa esquemáticamente en las figuras 3a a 3d. En una primera fase 1, que se muestra en la figura 3a, el sistema centrífugo se encuentra en rotación a una frecuencia de rotación constante (por ejemplo, de 5 Hz) a una primera temperatura (por ejemplo, de 75 °C). La diferencia de
 20 potencial no puede ser superada por el líquido y el líquido permanece en primer lugar en la cámara de entrada 20. Esto representa el primer estado de inactividad de las estructuras de fluido.

[0049] Partiendo de este estado, en un momento dado, en una segunda fase 2, que se muestra en la figura 3b, se reduce la temperatura a, por ejemplo, 55 °C. A este respecto, se supone una disminución rápida de la temperatura,
 25 por ejemplo, una disminución de la temperatura de $\geq 0,1$ K/s o de $\geq 0,5$ K/s. De este modo, de acuerdo con la ecuación de gas ideal, el aire se comprime en el sistema giratorio y, por lo tanto, en las dos cámaras 20 y 22. Mediante la compresión térmica del aire en las cámaras 20 y 22 se produce un gradiente de presión entre el entorno (presión p_0) y las cámaras 20 y 22, cuyo curso temporal depende de las resistencias fluidas de los canales 24, 26 y 28 y de los volúmenes de las cámaras 20 y 22, donde los canales de fluido y las cámaras están diseñados en cuanto a sus
 30 volúmenes o bien resistencias al flujo de tal manera que se logra la funcionalidad descrita.

[0050] A través de los canales de ventilación, el aire no se puede proporcionar inmediatamente para la compensación de presión, ya que ambos tienen una resistencia fluídica (es decir, tiene lugar una disipación viscosa). Por lo tanto, se produce un curso de presión $p_1(t)$ en la cámara de salida 22 y un curso de presión $p_2(t)$ en la cámara
 35 de entrada 20, que, a través de las diferentes resistencias al flujo de los canales de ventilación, también tienen como consecuencia una diferencia de presión entre la cámara de entrada 20 y la cámara de salida 22: $|p_1(t) - p_2(t)| > 0$. Mediante la condición $R_2 \gg R_1$ y $R_2 \gg R_3$, la compensación de presión en la cámara de entrada 20 discurrirá comparativamente rápido, pero la compensación de presión en la cámara de salida 22 durará más tiempo en relación, de modo que se produce una diferencia de presión en el tiempo entre la cámara de entrada 20 y la cámara de salida
 40 22, ya que a través de las resistencias al flujo la compensación de presión no puede discurrir de forma instantánea. Por \gg puede entenderse en el presente documento, por ejemplo, un factor de al menos 4.

[0051] El gradiente de presión temporal resultante se utiliza para superar la diferencia de potencial del líquido entre las cámaras 20 y 22, es decir, para activar el conmutador. En el ejemplo, la diferencia de presión entre las
 45 cámaras $p_1(t) - p_2(t)$, debido a la diferente dinámica de la compensación de presión, hace que el menisco líquido se tire contra la fuerza centrífuga existente hacia el canal de conexión 24 y sobre el vértice del sifón. Esto conduce entonces al vaciado completo de la cámara de entrada 20 en la cámara de salida 22 bajo rotación, ya que el canal de conexión 24 presenta en conjunto una pendiente radial. Esta fase 3 está representada en la figura 3c. En otras palabras, a través de la diferencia de presión a corto plazo, el líquido se tira contra la fuerza centrífuga en el canal de
 50 conexión 24 y, al sobrepasar el vértice a través del menisco (altura de llenado en la cámara de entrada 20), la cámara de entrada 20 se vacía mediante una interacción de $p_1(t) - p_2(t)$ y la presión centrífuga, que luego aumenta en proporción.

[0052] A este respecto, suponiendo que $R_2 \gg R_3$, la resistencia R_3 puede dejarse de lado en una primera aproximación. Otra suposición a este respecto es que la disipación viscosa del líquido en el canal de conexión 24 es
 55 menor que la disipación viscosa del aire en el canal de ventilación 28.

[0053] La figura 3d muestra la frecuencia de rotación y la temperatura durante las tres fases. La frecuencia de rotación es constante durante las tres fases. Como equipo de accionamiento se puede utilizar una centrífuga cuya
 60 frecuencia de rotación no tiene que ser ajustable a diferentes frecuencias y cuya dirección de rotación no tiene que ser reversible. La temperatura se reduce en la segunda fase. A este respecto, un dispositivo de calentamiento/enfriamiento, que está configurado para calentar o bien enfriar todo el cuerpo de rotación o bien todo el módulo de fluido, en el que están formadas las estructuras de fluido, puede llevar a cabo una regulación de la temperatura correspondiente. Con este fin puede estar prevista una placa calefactora o bien de refrigeración
 65 correspondiente o una calefacción o bien refrigeración por radiación.

[0054] En el ejemplo de realización descrito haciendo referencia a la figura 2, la cámara de salida 22 presenta

el producto de volumen de resistencia al flujo alto (de al menos $6700 \frac{N \cdot s}{m^2}$).

5 **[0055]** Alternativamente, las estructuras de fluido se diferencian de las estructuras mostradas en la figura 2 en que la cámara de entrada 20 presenta el producto de volumen de resistencia al flujo alto, por ejemplo, al estar invertidas las resistencias al flujo de los canales de ventilación 26 y 28. El producto de volumen de resistencia al flujo de la cámara de entrada 20 sería entonces más alto (≥ 4 veces) que el producto de volumen de resistencia al flujo de la cámara de salida 22. En un ejemplo de realización de este tipo, a partir de la fase 1 se puede generar, mediante un
10 aumento de temperatura, una sobrepresión en las estructuras de fluido, que se compensa en la cámara de entrada 20 más lentamente que en la cámara de salida 22. Por lo tanto, a su vez se produce una diferencia de presión entre la cámara de entrada 20 y la cámara de salida 22, a través de la cual se puede superar el sifón en el canal de conexión, de modo que el líquido se impulsa desde la cámara de entrada 20 a la cámara de salida 22.

15 **[0056]** Un ejemplo de realización alternativo se describe a continuación haciendo referencia a las figuras 4a y 4b.

[0057] La figura 4a muestra esquemáticamente estructuras de fluido en un sistema centrífugo-microfluídico que presenta una cámara de entrada 50 ventilada, una cámara de salida 52 ventilada y un canal de conexión 54 que
20 conecta fluidicamente la cámara de entrada 50 con la cámara de salida 52. La cámara de entrada 50 se encuentra radialmente hacia el centro de rotación R más dentro que la cámara de salida 52, es decir, el canal de conexión 54 presenta una pendiente radial, de modo que el líquido se puede conducir centrífugamente a través del canal de conexión 54 desde la primera cámara 50 a la segunda cámara 52. Sin embargo, el canal de conexión 54 no presenta ninguna barrera de potencial en forma de un sifón.

25 **[0058]** Un canal de ventilación de cámara de entrada 56 con la resistencia fluidica R1 está acoplado con el entorno y desemboca en una zona radialmente interior de la cámara de entrada 50 y un canal de ventilación de cámara de salida 58 con la resistencia fluidica R2 está acoplado con el entorno y desemboca en una zona radialmente interior de la cámara de salida 52. El canal de conexión 54, que presenta una resistencia fluidica R3, desemboca en una zona
30 radialmente exterior de la cámara de entrada 50 y en una zona radialmente interior de la cámara de salida 52. El

producto de volumen de resistencia al flujo de la cámara de salida 52 asciende a al menos $6700 \frac{N \cdot s}{m^2}$. En cuanto a las resistencias fluidicas, se aplica: $R1 \ll R2$ y $R3 \ll R2$, de modo que un producto de volumen de resistencia al flujo de la cámara de salida 52 sea mayor o igual que el producto de volumen de resistencia al flujo cuádruple de la cámara de entrada 50.

35 **[0059]** Las estructuras de fluido pueden girar alrededor de un centro de rotación R. Las posiciones que corresponden a los puntos A y B en la figura 1a se representan en la figura 4a mediante flechas discontinuas.

[0060] Como se muestra en la figura 4a, durante el funcionamiento en un primer estado de inactividad, la
40 cámara de salida 52 está llena de aire como ejemplo de un medio compresible. La cámara de entrada 50 está llena en parte con un líquido y en parte con un volumen de aire. Alternativamente, la cámara de entrada 50 también podría estar completamente llena del líquido. En una primera fase 1, la presión en el líquido en la cámara de entrada 50 y la presión de aire en la cámara de entrada 50 y la cámara de salida 52 son iguales a la presión ambiente. Por ejemplo, las estructuras de fluido pueden estar estacionarias durante la primera fase, es decir, no estar sujetas a ninguna
45 rotación. Durante la primera fase, una tensión superficial del líquido puede impedir que este llegue al canal de conexión 54 o desde el canal de conexión 54 a la cámara de salida 52.

[0061] En una segunda fase 2, que se muestra en la figura 4b, el sistema se acelera en poco tiempo a una
50 rotación de, por ejemplo, 5 Hz. A este respecto, la fuerza centrífuga actúa sobre el líquido y se inicia un mecanismo de bombeo a través de la presión centrífuga resultante. A este respecto, el líquido fluye con un flujo volumétrico S1 determinado a través del canal de conexión 54 y hacia la cámara de salida 52 y de este modo comprime el volumen de aire en la cámara de salida en ΔV . Esto conduce a un aumento de la presión de $p(V)$ a $p(V - \Delta V)$ en la cámara de salida 52. El gradiente de presión resultante hacia el entorno tiene como consecuencia que el aire fluya hacia el entorno a través del canal de ventilación de cámara de salida con un flujo volumétrico S2 determinado. Se produce una presión
55 $p_1(t)$ en la cámara de salida 52, que, suponiendo $R2 \gg R3$ y $R2 \gg R1$, depende en una primera aproximación en particular de R2, así como de las propiedades del líquido (por ejemplo, de la viscosidad) y de las propiedades del aire. Como resultado, los flujos volumétricos S1 y S2 resultantes dependen de $p_1(t)$ y, por lo tanto, de R2. En otras palabras, el flujo en una etapa de bombeo de líquido desde la cámara de entrada 50 a la cámara de salida 52 se puede regular ajustando la resistencia R2, para realizar, por ejemplo, un retardo en el bombeo. Por lo tanto, es posible regular la

velocidad de flujo y, por lo tanto, el retardo durante el vaciado de la cámara de entrada en la cámara de salida a través de la elección de las resistencias fluidicas, en particular de los canales de ventilación.

5 **[0062]** Para realizar un retardo al bombear un líquido desde la cámara de entrada a la cámara de salida, expresado de otro modo en el ejemplo de realización mostrado en la figura 4, la resistencia al aire total puede ser igual o mayor que un factor por la resistencia de líquido total, donde el factor puede ascender a 4. A este respecto, la resistencia al aire total es la resistencia que se ofrece al aire con respecto a un escape de la cámara de salida, y la resistencia al líquido total es la resistencia que se ofrece al líquido con respecto al flujo a la cámara de salida.

10 **[0063]** En un ejemplo de realización alternativo al ejemplo de realización mostrado en la figura 4, la cámara de entrada 50 puede presentar el producto de volumen de resistencia al flujo alto, en el que se intercambian, por ejemplo, las resistencias al flujo de los canales de ventilación 56 y 58. En un ejemplo de realización de este tipo, durante la aceleración de las estructuras de fluido a la frecuencia de rotación más alta en la cámara de entrada 50, se genera una presión negativa que contrarresta la fuerza centrífuga que actúa sobre el líquido y, por lo tanto, estrangula un flujo
15 del líquido a través del canal de conexión 54 desde la cámara de entrada 50 a la cámara de salida 52.

[0064] La resistencia al flujo del canal de conexión con respecto al líquido puede ser mucho menor que la resistencia al flujo del canal de ventilación de la cámara de fluido con el producto de volumen de resistencia al flujo alto con respecto al medio compresible. En estos casos, la resistencia al flujo del canal de conexión puede
20 considerarse insignificante.

[0065] Pero, en otros ejemplos de realización, la resistencia al flujo del canal de conexión con respecto al líquido también puede ser mayor que la resistencia al flujo del canal de ventilación de la cámara de fluido con el producto de volumen de resistencia al flujo alto con respecto al medio compresible. La figura 5a muestra un ejemplo de realización,
25 en el que la resistencia al flujo del canal de conexión 14a está adaptada con respecto al líquido, para posibilitar una transferencia (múltiple) de un volumen parcial de líquido. A este respecto, tiene lugar un flujo desde la cámara de entrada 50 a la cámara de salida 52 hasta que se compensa una presión negativa existente en la cámara de salida 52 o bien una sobrepresión existente en la cámara de entrada 50. A continuación, el flujo se detiene, donde el líquido residual puede permanecer en la cámara de entrada 50. Este proceso se puede repetir dado el caso. Mediante la
30 presión negativa o bien sobrepresión se puede ajustar, a este respecto, el volumen de líquido a transferir. Por lo tanto, es posible una transferencia repetida de subvolúmenes definidos.

[0066] La figura 5b muestra un dispositivo en el que la resistencia al flujo del canal de conexión 14b está adaptada con respecto al líquido para realizar una transferencia retardada de un líquido desde la cámara de entrada
35 20 a la cámara de salida 22. El canal de conexión 14b incluye, a este respecto, una válvula de sifón con una resistencia al flujo aguas abajo. Inicialmente, se pueden aprovechar frecuencias de rotación en un amplio espectro sin que se transfiera líquido desde la cámara de entrada 20 a la cámara de salida 22. Esta transferencia se evita mediante la válvula de sifón. Mediante la presión negativa subsiguiente en la cámara de salida 22 o bien sobrepresión en la cámara de entrada 20 se puede humedecer el canal de válvula de sifón. Sin embargo, a este respecto no tiene lugar todavía
40 ninguna transferencia de líquido desde la cámara de entrada 20 a la cámara de salida 22. A continuación, a través de un aumento de la frecuencia de rotación se puede controlar un vaciado del líquido de la cámara de entrada a la cámara de salida. En combinación con una segunda cámara de entrada, que está conectada con la cámara de salida a través de una válvula de sifón sin resistencia al flujo, se puede realizar, por lo tanto, una conmutación secuencial de líquidos a la cámara de salida, transfiriendo directamente el líquido desde la segunda cámara de entrada a presión negativa
45 en la cámara de salida 22 o bien sobrepresión en las cámaras de entrada, y el líquido desde la primera cámara de entrada 20 solo después de un aumento de la frecuencia de rotación.

[0067] En los ejemplos de realización, el canal de conexión puede consistir, por lo tanto, en varios segmentos, por ejemplo, en una primera sección con baja resistencia al flujo y una segunda sección con alta resistencia al flujo
50 con respecto al líquido.

[0068] En los ejemplos de realización descritos, los diferentes productos de volumen de resistencia al flujo se implementan esencialmente mediante diferentes resistencias al flujo de los canales de ventilación. En los ejemplos de realización alternativos, los diferentes productos se pueden lograr, de manera alternativa o adicional, mediante
55 diferentes volúmenes. Por ejemplo, los canales de ventilación pueden presentar esencialmente la misma resistencia al flujo y el volumen de la una cámara puede ser al menos cuatro veces mayor que el volumen de la otra cámara. En los ejemplos de realización alternativos, tanto las resistencias al flujo como el volumen de cámara pueden ser diferentes para obtener una proporción correspondiente entre los productos.

60 **[0069]** Pueden estar previstas varias cámaras de entrada, que están conectadas fluidicamente a la cámara de salida a través de canales de unión. Los canales de conexión pueden desembocar, a este respecto, en un canal de conexión común que desemboca en la cámara de salida. A este respecto, las cámaras de entrada, los canales de unión y la cámara de salida pueden estar diseñados para lograr los efectos descritos en cuanto a las varias cámaras de entrada y la cámara de salida.

65

[0070] Los ejemplos de realización de la invención se pueden aplicar en particular en el campo de la microfluídica centrífuga, en el que se trata del procesamiento de líquidos en el intervalo de femtolitros a mililitros. Correspondientemente, las estructuras de fluido pueden presentar dimensiones adecuadas en el intervalo de micrómetros para la manipulación de los volúmenes de líquido correspondientes. En particular, se pueden aplicar
5 ejemplos de realización de la invención a sistemas microfluídicos centrífugos, como se conoce, por ejemplo, bajo la denominación "Lab-on-a-Disk".

[0071] Cuando se usa en el presente documento el término «radial», se entiende en cada caso radial con respecto al centro de rotación R alrededor del cual se puede girar un cuerpo de rotación. En el campo centrífugo, una
10 dirección radial se aleja radialmente del centro de rotación y una dirección radial aumenta radialmente hacia el centro de rotación. Un canal de fluido, cuyo comienzo está más cerca del centro de rotación que su extremo, disminuye radialmente, mientras que un canal de fluido, cuyo comienzo está más alejado del centro de rotación que su extremo, aumenta radialmente. Un canal que presenta una sección radialmente ascendente presenta así componentes
15 direccionales que se elevan radialmente o bien discurren radialmente hacia dentro. Está claro que dicho canal no tiene que correr exactamente a lo largo de una línea radial, sino que puede correr en ángulo a la línea radial o curva.

[0072] En general, en los ejemplos de realización de la invención se pueden conseguir diferentes resistencias al flujo (resistencias fluidicas, resistencias hidráulicas) de los respectivos canales de fluido a través de diferentes secciones transversales de corriente. En ejemplos de realización alternativos, también se pueden lograr diferentes
20 resistencias al flujo por otros medios, por ejemplo, diferentes longitudes de canal, obstáculos integrados en los canales y similares. Si se indica una comparación entre las resistencias al flujo, entonces debe partirse, a este respecto, en cada caso de la resistencia a la corriente con respecto al mismo fluido, a menos que se indique lo contrario. Cuando se hace referencia a un canal de fluido en la presente invención, significa una estructura cuya dimensión de longitud desde una entrada de fluido a una salida de fluido es mayor, por ejemplo, que más de 5 veces o que más de 10 veces
25 más grande, que la dimensión o dimensiones que define o definen la sección transversal del flujo. Por lo tanto, un canal de fluido puede presentar una resistencia a la corriente para que se fluya a través de él desde la entrada de fluido a la salida de fluido. Por el contrario, una cámara de fluido en esta invención es una cámara que puede presentar dimensiones tales que no ocurra una resistencia a la corriente relevante en ella.

[0073] Como entenderán los expertos en la materia, el término fase líquida como se usa en la presente invención también incluye líquidos que contienen componentes sólidos, tales como, p. ej., suspensiones y muestras biológicas.
30

[0074] Refiriéndose a las figuras 6 y 7, ahora se describen ejemplos de sistemas microfluídicos centrífugos en
35 los cuales se puede utilizar la invención.

[0075] La figura 6 muestra un dispositivo con un módulo fluídico 110 en forma de cuerpo de rotación, que presenta un sustrato 112 y una cubierta 114. El sustrato 112 y la cubierta 114 pueden ser circulares en vista en planta, con una abertura central, a través de la cual el cuerpo de rotación 110 puede unirse a una parte giratoria 118 de un
40 equipo de accionamiento 120 a través de un equipo de fijación 116 habitual. La parte giratoria 118 está montada de forma giratoria en una parte estacionaria 122 del dispositivo de accionamiento 120. El dispositivo de accionamiento 120 puede ser, por ejemplo, una centrífuga convencional, que puede presentar una velocidad de rotación ajustable, o una unidad de CD o DVD. Se puede proporcionar un equipo de control 124, que está diseñado para controlar el dispositivo de accionamiento 120 para aplicar una rotación o rotaciones de distintas frecuencias de rotación al cuerpo
45 de rotación 110. El equipo de control 124 puede, como es obvio para los expertos en la técnica, implementarse, por ejemplo, mediante un dispositivo informático programado apropiadamente o un circuito integrado específico del usuario. El equipo de control 124 también puede diseñarse para controlar el dispositivo de accionamiento 120 en respuesta a las entradas manuales de un usuario para efectuar las rotaciones necesarias del cuerpo de rotación. En cualquier caso, el equipo de control 124 puede configurarse para controlar el dispositivo de accionamiento 120 para
50 solicitar la rotación necesaria al cuerpo de rotación con el fin de implementar ejemplos de realización de la invención, como están descritos en el presente documento. Se puede usar una centrífuga convencional con solo un sentido de rotación como dispositivo de accionamiento 120.

[0076] El cuerpo de rotación 110 presenta las estructuras de fluido necesarias. Las estructuras de fluido
55 necesarias pueden estar formadas por pocillos y canales en la cubierta 114, el sustrato 112 o en el sustrato 112 y la cubierta 114. En los ejemplos de realización, por ejemplo, se pueden formar imágenes de estructuras de fluido en el sustrato 112, mientras se forman aberturas de llenado y aberturas de ventilación en la cubierta 114. El sustrato estructurado (incluidas las aberturas de llenado y las aberturas de ventilación) puede disponerse en la parte superior y la tapa se dispone en la parte inferior.
60

[0077] En un dispositivo alternativo mostrado en la figura 7, los módulos fluídicos 132 se introducen en un rotor 130 y, junto con el rotor 130, forman el cuerpo de rotación 110. Los módulos fluídicos 132 pueden presentar en cada caso un sustrato y una cubierta, en los cuales a su vez se pueden formar las estructuras de fluido correspondientes. Un dispositivo de accionamiento 120 que se controla mediante el equipo de control 124 puede a su vez solicitar una
65 rotación al cuerpo de rotación 110 formado por el rotor 130 y los módulos fluídicos 132.

[0078] En las figuras 5 y 6, R denota a su vez el centro de rotación alrededor del cual se puede girar el módulo fluídico o bien el cuerpo de rotación.

5 **[0079]** El módulo fluídico o bien el cuerpo de rotación que presenta las estructuras de fluido se pueden formar a partir de cualquier material adecuado, por ejemplo, un plástico, tal como PMMA (polimetacrilato de metilo), PC (policarbonato), PVC (cloruro de polivinilo) o PDMS (polidimetilsiloxano), vidrio o similares. El cuerpo de rotación 110 puede considerarse una plataforma microfluídica-centrífuga. El módulo fluídico o bien el cuerpo de rotación pueden estar hechos de un termoplástico, tal como, por ejemplo, PP (polipropileno), PC, COP (polímero olefínico cíclico), COC 10 (copolímero olefínico cíclico) o PS (poliestireno).

[0080] Por lo tanto, se implementa un mecanismo de conmutación que se puede operar a una frecuencia de rotación constante. La activación del conmutador se puede ajustar seleccionando la resistencia fluídica, la viscosidad de los fluidos, la velocidad de calentamiento/enfriamiento y la frecuencia de rotación.

15

[0081] En los ejemplos de realización de la invención, la relación entre los productos de volumen de resistencia al flujo se puede determinar correspondientemente a las respectivas resistencias para en cada caso el mismo fluido, como, por ejemplo, aire.

20 **[0082]** En los ejemplos de realización, no es necesaria ninguna modificación de la superficie del soporte de ensayo. Además de la conmutación, el principio de ventilación dinámica también se puede aprovechar para una función de retardo. Por ejemplo, un flujo de un primer fluido con una alta viscosidad (por ejemplo, agua) a una cámara con ventilación para un segundo fluido con baja viscosidad (por ejemplo, aire) puede estar influenciado por la resistencia fluídica de los canales de ventilación, donde puede minimizarse un flujo del primer fluido a la cámara. Las corrientes 25 volumétricas se pueden ajustar con mucha más precisión a bajas velocidades de rotación, y no hay riesgo de formación de burbujas o tapones en el canal de fluidos para el fluido de alta viscosidad. El principio subyacente es aplicable tanto a líquidos altamente humectantes como no humectantes. El principio subyacente también se puede utilizar para líquidos de alta viscosidad mediante la selección adecuada de las resistencias fluídicas en el sistema.

30 **[0083]** Por lo tanto, a diferencia de las válvulas de sifón capilares, de acuerdo con la invención, un principio de conmutación no se basa en presiones capilares que dominan presiones centrífugas por debajo de una frecuencia de conmutación. Por lo tanto, el principio de conmutación no solo es aplicable a combinaciones de líquidos y materiales en las cuales se obtiene un ángulo de contacto < 90 , de modo que dicho ángulo no tiene que generarse mediante la adición de aditivos al líquido o mediante el recubrimiento de la superficie, lo cual eventualmente no es compatible con 35 los desarrollos (bioquímicos) a integrar o bien aumenta significativamente los costos de construcción y de conexión (AVT, por sus siglas en alemán) del sistema. Además, los ejemplos de realización de la invención no requieren una velocidad de rotación variable, que dado el caso no está dada por todos los aparatos de procesamiento.

[0084] A diferencia de las válvulas centrifugo-neumáticas, el principio de conmutación de acuerdo con la 40 invención no requiere un volumen de aire cerrado terminal, de modo que no es necesaria una integración como último proceso de conmutación en una red fluídica. Además, en las válvulas centrifugo-neumáticas son necesarias velocidades de rotación variables, lo cual no es necesario de acuerdo con la invención.

[0085] A diferencia de las válvulas centrifugo-neumáticas con membrana soluble, de acuerdo con la invención 45 no se requieren ni velocidades de rotación variables ni el líquido debe ser adecuado para la disolución de una membrana soluble en agua. Por lo tanto, se puede evitar que los posibles productos de solución de la membrana se mezclen con el líquido. En los ejemplos de realización de la invención pueden evitarse costes de AVT elevados, como son necesarios en tales membranas solubles, para no depender de una cámara terminal.

50 **[0086]** En el caso de válvulas hidráulicas, como las descritas, por ejemplo, en [4], se necesita un volumen de aire cerrado, de modo que la válvula no se puede integrar libremente en redes fluídicas, lo cual no es necesario de acuerdo con la invención. Además, el conmutador según [4] no es robusto frente a presiones centrífugas elevadas, que pueden ser requeridas dado el caso por la aplicación (por ejemplo, separación de plasma sanguíneo).

55 **[0087]** También en comparación con válvulas controladas en el tiempo, como las descritas en [5], es posible de acuerdo con la invención un esfuerzo claramente reducido. No se requiere ninguna integración de una tira de papel, así como dos membranas solubles por válvula, lo cual resulta en un alto esfuerzo de AVT. Aparte de eso, aunque en tales válvulas controladas por tiempo el principio de conmutación es funcional a una velocidad de rotación constante, los momentos de conmutación están definidos por el dimensionamiento de la tira de papel y el comportamiento de 60 disolución de las membranas y no permiten ninguna adaptación posterior mediante, por ejemplo, una modificación del perfil de temperatura. Además, el principio de conmutación requiere un fluido auxiliar adicional, que debe añadirse o bien aguas arriba o bien por parte del usuario. Tales medidas no son necesarias de acuerdo con la invención.

[0088] También en el caso de las válvulas de contador de agua (véase [6]), el principio de conmutación requiere 65 un líquido auxiliar adicional, que debe añadirse o bien aguas arriba o bien por parte del usuario. Aunque se permite

un funcionamiento a una velocidad de rotación constante, se requiere un ajuste muy fino del protocolo de frecuencia, los líquidos y las geometrías para que tanto el fluido auxiliar no se introduzca en los canales de ventilación como para que los canales de ventilación se desconecten por completo en cuanto el nivel de llenado caiga por debajo de la abertura de ventilación. El conmutador únicamente se puede utilizar en volúmenes de aire cerrados, de modo que no se puede integrar libremente en redes fluidicas. También con respecto a tales válvulas, los ejemplos de realización de la invención son considerablemente menos costosos y permiten un uso más flexible.

[0089] En el caso de las válvulas de vacío/compresión como las descritas en [7], el principio de conmutación requiere un proceso de fabricación en el que la cera de parafina fundida se pueda posicionar con precisión, endurecer y luego seguir procesando el disco, de modo que se aumenten significativamente los costos de AVT. Además, el accionamiento del conmutador requiere una fuente de calor local que puede fundir la cera de parafina (conmutador activo). Esto aumenta la complejidad del aparato de procesamiento. Aunque la funcionalidad está dada a una velocidad de rotación constante, el conmutador no es robusto frente a presiones centrífugas elevadas, que dado el caso pueden ser requeridas por la aplicación (por ejemplo, separación de plasma sanguíneo). Adicionalmente, el conmutador únicamente se puede utilizar en volúmenes de aire cerrados, de modo que no se puede integrar libremente en redes fluidicas. También en comparación con tales válvulas, la invención permite claramente un procedimiento menos costoso y un uso más flexible.

[0090] En el caso de las válvulas termo-neumáticas, como se conoce por [8], el principio de conmutación requiere un gran volumen de aire separado, lo cual consume un valioso espacio en el disco limitado. Además, es necesario un volumen de aire cerrado, de modo que la válvula no se pueda integrar libremente en redes fluidicas. El aparato de procesamiento debe permitir la calefacción local, lo cual lo hace más complejo y costoso. También en comparación con tales válvulas, la invención posibilita un procedimiento considerablemente menos laborioso y un uso más flexible.

[0091] A continuación se indican brevemente los valores típicos de las geometrías para las estructuras de fluido.

[0092] En una realización típica de los dispositivos mostrados en las figuras 2 y 3, el canal de ventilación de cámara de salida puede presentar una sección transversal de 100 μm por 100 μm con una longitud de 30 mm. El volumen de la cámara de salida puede ser de 900 μl , el volumen de la cámara de entrada puede ser de 500 μl . El canal de conexión puede tener una sección transversal de 300 μm por 300 μm con una longitud de 10 mm. El canal de ventilación de cámara de entrada puede presentar una sección transversal de 600 μm por 600 μm con una longitud de 30 mm. La cantidad relevante de la diferencia de presión $|p_1(t) - p_2(t)|$ puede ser mayor que 5 mbar.

[0093] En una realización típica del dispositivo mostrado en las figuras 4a y 4b, el canal de ventilación de cámara de salida puede presentar una sección transversal de 50 μm por 50 μm con una longitud de 30 mm. El volumen de la cámara de salida puede ser de 900 μl , el volumen de la cámara de entrada puede ser de 500 μl . El canal de conexión puede tener una sección transversal de 300 μm por 300 μm con una longitud de 10 mm. El canal de ventilación de cámara de entrada puede presentar una sección transversal de 600 μm por 600 μm con una longitud de 30 mm.

[0094] Por lo tanto, se crea un mecanismo de conmutación, que está determinado por las dimensiones de las cámaras, así como por las resistencias de fluido de los canales a través de un cambio de temperatura. Por tanto, se puede implementar un mecanismo de conmutación, activado por la dinámica de los procesos de compensación de fluidos debido a un cambio de volumen o bien de presión local o global a una frecuencia de rotación constante. Aparte de eso, mediante un ejemplo de realización se puede influir en una velocidad de flujo a través de un primer fluido desde una cámara de entrada a una cámara de salida mediante la elección de los volúmenes de las cámaras, así como las resistencias de fluido, para realizar un conmutador de retardo.

Lista de bibliografía

[0095]

[1] Schembri, C. T.; Burd, T. L.; Kopf-Sill, A. R.; Shea, L. R.; Braynin, B. (1995): *Centrifugation and capillarity integrated into a multiple analyte whole blood analyser*; en: *The Journal of Automatic Chemistry* 17 (3), pág. 99-104. DOI: 10.1155/S1463924695000174

[2] Mark, Daniel; Metz, Tobias; Haeberle, Stefan; Lutz, Sascha; Ducree, Jens; Zengerle, Roland; Stetten, Felix de (2009): *Centrifugo-pneumatic valve for metering of highly wetting liquids on centrifugal microfluidic platforms*; en: *Lab Chip* 9 (24), pág. 3599. DOI: 10.1039/b914415c

[3] Gorkin III, Robert; Nwankire, Charles E.; Gaugh-ran, Jennifer; Zhang, Xin; Donohoe, Gerard G.; Rook, Martha y col. (2012): *Centrifugo-pneumatic valving utilizing dissolvable films*; en: *Lab Chip* 12 (16), pág. 2894. DOI: 10.1039/C2LC20973J

65

- [4] Siegrist, Jonathan; Gorkin, Robert; Bastien, Martine; Stewart, Gale; Peytavi, Regis; Kido, Horacio y col. (2010): *Validation of a centrifugal microfluidic sample lysis and homogenization platform for nucleic acid extraction with clinical samples*; en: *Lab Chip* 10 (3), pág. 363. DOI: 10.1039/b913219h
- 5 [5] Kinahan, D. J.; Kearney, S. M.; Glynn, M. T.; Ducree, Jens (2013): *IMBIBITION-MODULATED EVENT-TRIGGERING OF CENTRIFUGO-PNEUMATIC CASCADING FOR MULTI-STAGE DILUTION SERIES*
- [6] Ukita, Yoshiaki; Ishizawa, Masaki; Takamura, Yu-zuru; Utsumi, Yuichi (2012): *INTERNALLY TRIGGERED MULTISTEP FLOW SEQUENCERS USING CLEPSY-DRA*
- 10 [7] Al-Faqheri, Wisam; Ibrahim, Fatimah; Thio, Tzer Hwai Gilbert; Moebius, Jacob; Joseph, Karunan; Arof, Hamzah y col. (2013): *Vacuum/Compression Valving (VCV) Using Paraffin-Wax on a Centrifugal Microfluidic CD Platform*; en: *PLoS ONE* 8 (3), pág. e58523. DOI: 10.1371/journal.pone.0058523
- 15 [8] Abi-Samra, Camello; Clime, Liviu; Kong, Ling; Gorkin, Robert; Kim, Tae-Hyeong; Cho, Yoon-Ky-oung; Madou, Marc (2011): *Thermo-pneumatic pumping in centrifugal microfluidic platforms*; en: *Microfluid Nanofluid* 11 (5), pág. 643-652. DOI: 10.1007/s10404-011-0830-5
- [9] US 2008/0149190 A1
- 20 [10] WO 2013/045631 A1
- [11] M. Focke; F. Stumpf; G. Roth; R. Zengerle; F. von Stetten: *Centrifugal microfluidic system for primary amplification and secondary real-time PCR*; en: *Lab Chip*, 2010, 10, páginas 3210 - 3212
- 25 [12] M. Richter, P. Woias, D. Weiß, *Microchannels for applications in liquid dosing and flow-rate measurement, Sensors and Actuators A: Physical* 62 (1997) 480-483.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la manipulación de fluidos con las siguientes características:

5 proporcionar un dispositivo de manipulación de fluidos que presente las siguientes características:

estructuras de microfluidos que presentan al menos una cámara de entrada (20, 50), una cámara de salida (22, 52) y un canal de conexión (24, 54) que conecta fluidicamente la cámara de entrada (20, 50) con la cámara de salida (22, 52), donde la cámara de entrada (20, 50), en un estado inicial, está completamente llena de al menos un líquido o parcialmente de al menos un líquido y parcialmente de un medio compresible y la cámara de salida (22, 52) está llena al menos parcialmente del medio compresible, donde una de las cámaras de entrada (20, 50) y la cámara de salida (22, 52) presenta un canal de ventilación (26, 28, 56, 58) tal que un primer producto de volumen de resistencia al flujo de la ventilación de esta cámara

para el medio compresible es de al menos $6700 \frac{N \cdot s}{m^2}$ de tamaño, donde la otra de la cámara de entrada (20, 50) y la cámara de salida (22, 52) está ventilada y presenta un segundo producto de volumen de resistencia al flujo, donde el primer producto de volumen de resistencia al flujo es mayor en un factor de al menos cuatro que el segundo producto de volumen de resistencia al flujo, un equipo de accionamiento para accionar las estructuras de microfluidos a partir del estado inicial, donde el respectivo producto de volumen de resistencia al flujo está definido por el producto del volumen de la respectiva cámara y una resistencia fluidica R_{fi} del respectivo canal de ventilación (26, 28, 56, 58), con

$$R_{fi} = C_{geometría} \cdot \frac{\eta l}{A^2}$$

donde $C_{geometría}$ es un factor dependiente de la geometría, η es la viscosidad del medio compresible, l es la longitud del respectivo canal de ventilación (26, 28, 56, 58) y A es la superficie de sección transversal del respectivo canal de ventilación (26, 28, 56, 58); y

partiendo del estado inicial, accionar las estructuras de microfluidos mediante la provocación de un cambio de temperatura o mediante la provocación de una compresión o descompresión mecánica del medio compresible para, debido a las diferentes tasas de compensación de presión de la cámara de entrada (20, 50) y de la cámara de salida (22, 52), provocar una diferencia de presión entre el medio compresible en la cámara de entrada (20, 50) y el medio compresible en la cámara de salida (22, 52) de al menos 30 Pa, para conmutar de este modo el dispositivo de válvula implementado en el canal de conexión (24), de modo que el líquido llegue desde la cámara de entrada (20, 50) a la cámara de salida (22, 52), o para contrarrestar temporalmente de este modo el flujo inducido por el accionamiento desde la cámara de entrada (20, 50) a la cámara de salida (22, 52).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el dispositivo de válvula está implementado en el canal de conexión (24), donde en el estado inicial el dispositivo de válvula impide que el líquido de la cámara de entrada (20) llegue a la cámara de salida (22), donde la cámara cuyo producto de volumen de resistencia al flujo de la

ventilación de esta cámara para el medio compresible es de al menos $6700 \frac{N \cdot s}{m^2}$ es la cámara de entrada (20), donde durante el accionamiento se provoca un aumento de presión del medio compresible de tal manera que, mediante un retardo de una compensación de presión en la cámara de entrada (20), se provoca temporalmente una sobrepresión de al menos 30 Pa en el medio compresible en la cámara de entrada (20) con respecto al medio compresible en la cámara de salida (22).

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el accionamiento presenta un calentamiento del medio compresible con una velocidad de calentamiento de $\geq 0,1$ K/s.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el dispositivo de válvula está implementado en el canal de conexión (24), donde en el estado inicial el dispositivo de válvula impide que el líquido de la cámara de entrada (20) llegue a la cámara de salida (22), donde la cámara cuyo producto de volumen de resistencia al flujo de la

ventilación de esta cámara para el medio compresible es de al menos $6700 \frac{N \cdot s}{m^2}$ es la cámara de salida (22), donde durante el accionamiento se provoca una tal reducción de presión en el medio compresible que, mediante un retardo de una compensación de presión en la cámara de salida (22), se provoca temporalmente una presión negativa de al menos 30 Pa en el medio compresible en la cámara de salida (22) con respecto al medio compresible en la cámara de entrada (20).

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el accionamiento presenta un enfriamiento del medio

compresible con una velocidad de enfriamiento de $\geq 0,1$ K/s.

6. Procedimiento según la reivindicación 3 o la reivindicación 5, en el que el calentamiento o enfriamiento del medio compresible se provoca globalmente mediante un calentamiento o bien enfriamiento del aire ambiente.

5

7. Procedimiento según la reivindicación 3 o la reivindicación 5, en el que el calentamiento o el enfriamiento del medio compresible se provoca localmente en la cámara de entrada (20) y/o cámara de salida (22).

8. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se contrarresta temporalmente un flujo inducido por el accionamiento de las estructuras de microfluidos desde la cámara de entrada (50) hasta la cámara de salida (52), donde la cámara cuyo producto de volumen de resistencia al flujo de la ventilación de esta cámara para el medio

compresible es de al menos $6700 \frac{N \cdot s}{m^2}$ es la cámara de salida (52), y donde la diferencia de presión se provoca mediante una compresión mecánica del medio compresible en la cámara de salida (52).

9. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se contrarresta temporalmente un flujo inducido por el accionamiento de las estructuras de microfluidos desde la cámara de entrada (50) hasta la cámara de salida (52), donde la cámara cuyo producto de volumen de resistencia al flujo de la ventilación de esta cámara para el medio

compresible de al menos $6700 \frac{N \cdot s}{m^2}$ es la cámara de entrada (50), y donde la diferencia de presión se provoca por una descompresión mecánica del medio compresible en la cámara de entrada (50).

20

10. Procedimiento según la reivindicación 8 o 9, en el que el accionamiento presenta un sometimiento del líquido en la cámara de entrada (50) a una fuerza a través de la cual el líquido se impulsa hacia el canal de conexión (54), mediante lo cual un aumento de presión en el medio compresible en la cámara de salida (52) se provoca por una compresión mecánica del medio compresible en la cámara de salida (52) cuando la cámara de salida (52) es la cámara cuyo producto de volumen de resistencia al flujo de la ventilación de esta cámara para el medio compresible es al

25

menos $6700 \frac{N \cdot s}{m^2}$, o mediante lo cual una reducción de presión en el medio compresible en la cámara de entrada (50) se provoca por una descompresión mecánica del medio compresible en la cámara de entrada (50) cuando la cámara de entrada (50) es una de la cámara de entrada (50) y la cámara de salida (52).

11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el sometimiento del líquido a una fuerza se realiza mediante un aumento de una frecuencia de rotación con la que se giran las estructuras de microfluidos.

12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11, en el que proporcionar el dispositivo de manipulación de fluidos presenta proporcionar un dispositivo de manipulación de fluidos en el que el producto de volumen de resistencia al flujo es un primer producto de volumen de resistencia al flujo, donde la otra de la cámara de entrada (20, 50) y de la cámara de salida (22, 52) presenta un canal de ventilación (26, 28, 56, 58) y, por lo tanto, un segundo producto de volumen de resistencia al flujo de la ventilación de esta cámara para el medio compresible, donde el primer producto de volumen de resistencia al flujo es al menos cuatro veces mayor que el segundo producto de volumen de resistencia al flujo.

40

13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12, en el proporcionar el dispositivo de manipulación de fluidos presenta proporcionar un dispositivo de manipulación de fluidos en el que las estructuras de microfluidos están formadas en un módulo de fluidos que representa un cuerpo de rotación o que puede insertarse en un cuerpo de rotación, y que presenta, aparte de eso, un equipo de accionamiento que está configurado para someter a una rotación el módulo de fluidos y, con ello, las estructuras de microfluidos.

45

14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 13, en el que proporcionar el dispositivo de manipulación de fluidos presenta proporcionar un dispositivo de manipulación de fluidos en el que el canal de conexión (24) presenta un sifón o una válvula capilar.

50

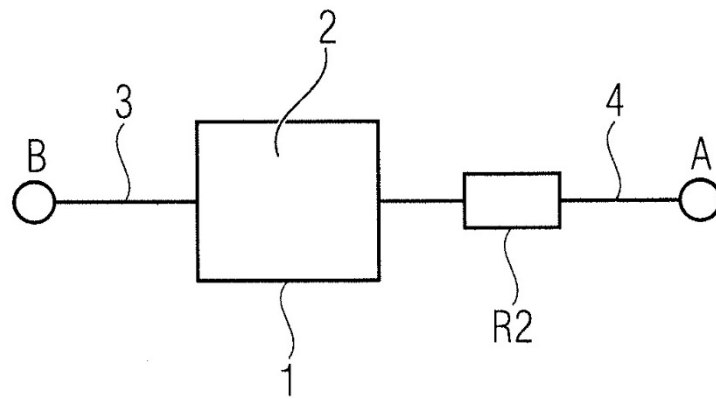


FIG 1A

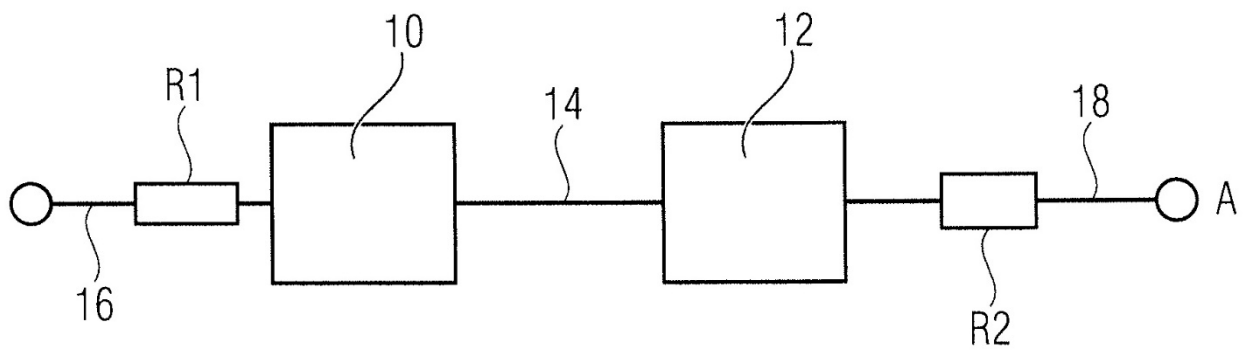


FIG 1B

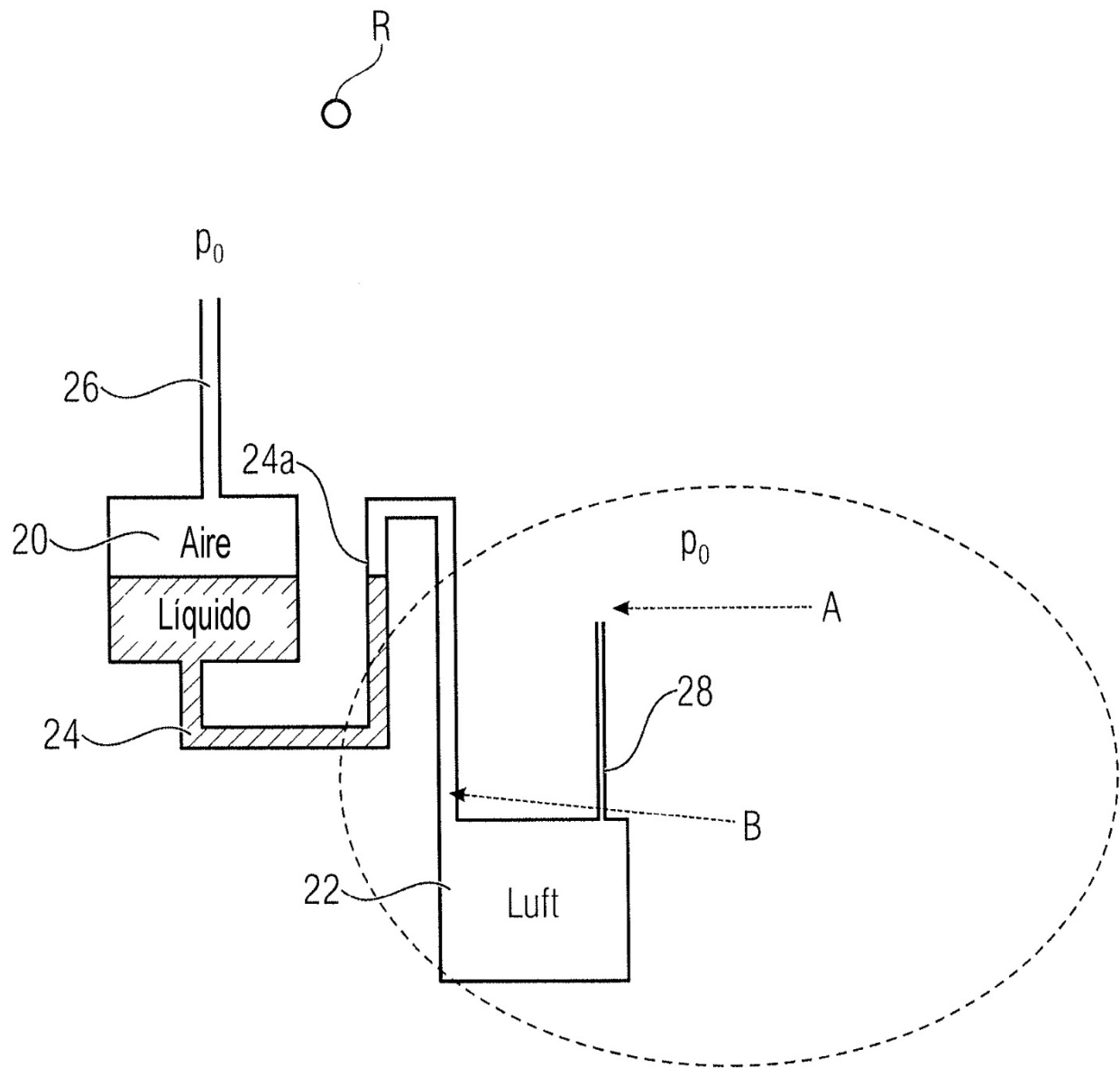


FIG 2

Fase 1:

$f = 5\text{Hz}$ O^R

Presión ambiente p_0

Temperatura, por ejemplo, $75\text{ }^\circ\text{C}$

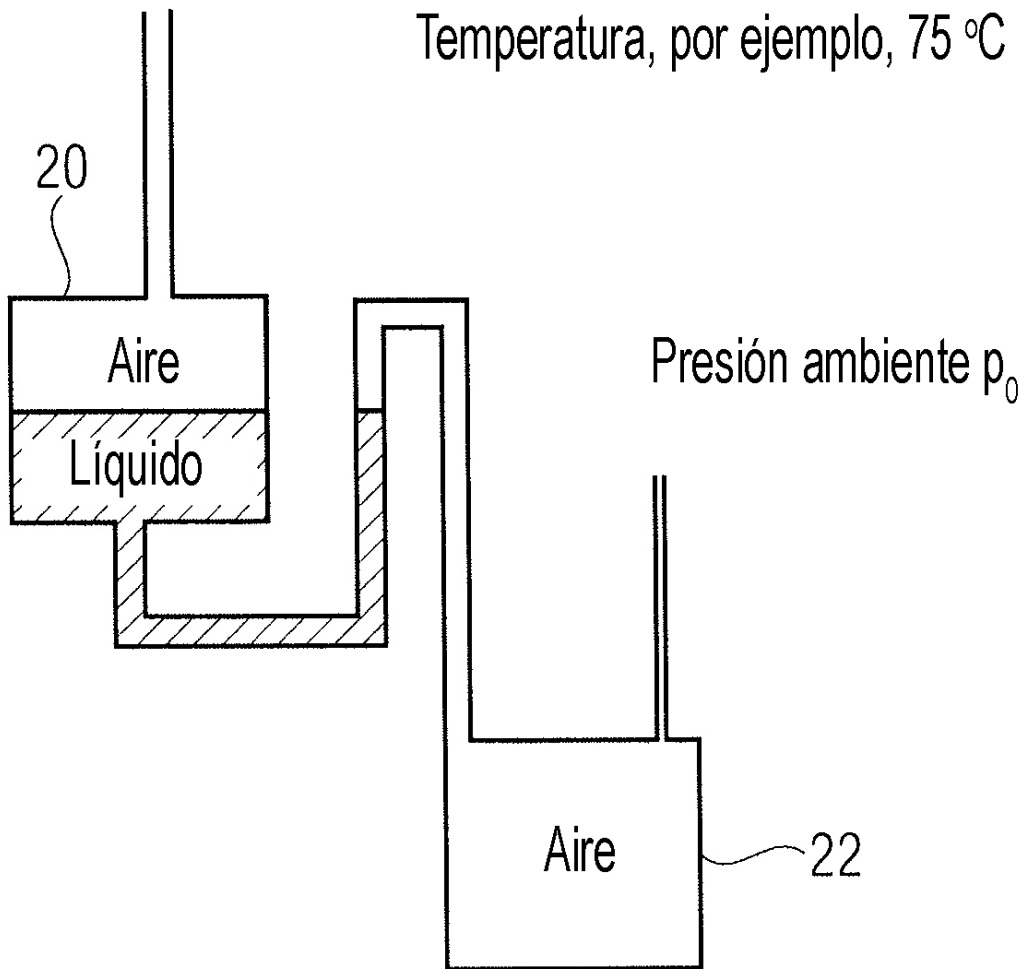


FIG 3A

Fase 2: Conmutación

$f = 5\text{Hz}$

\circ^R

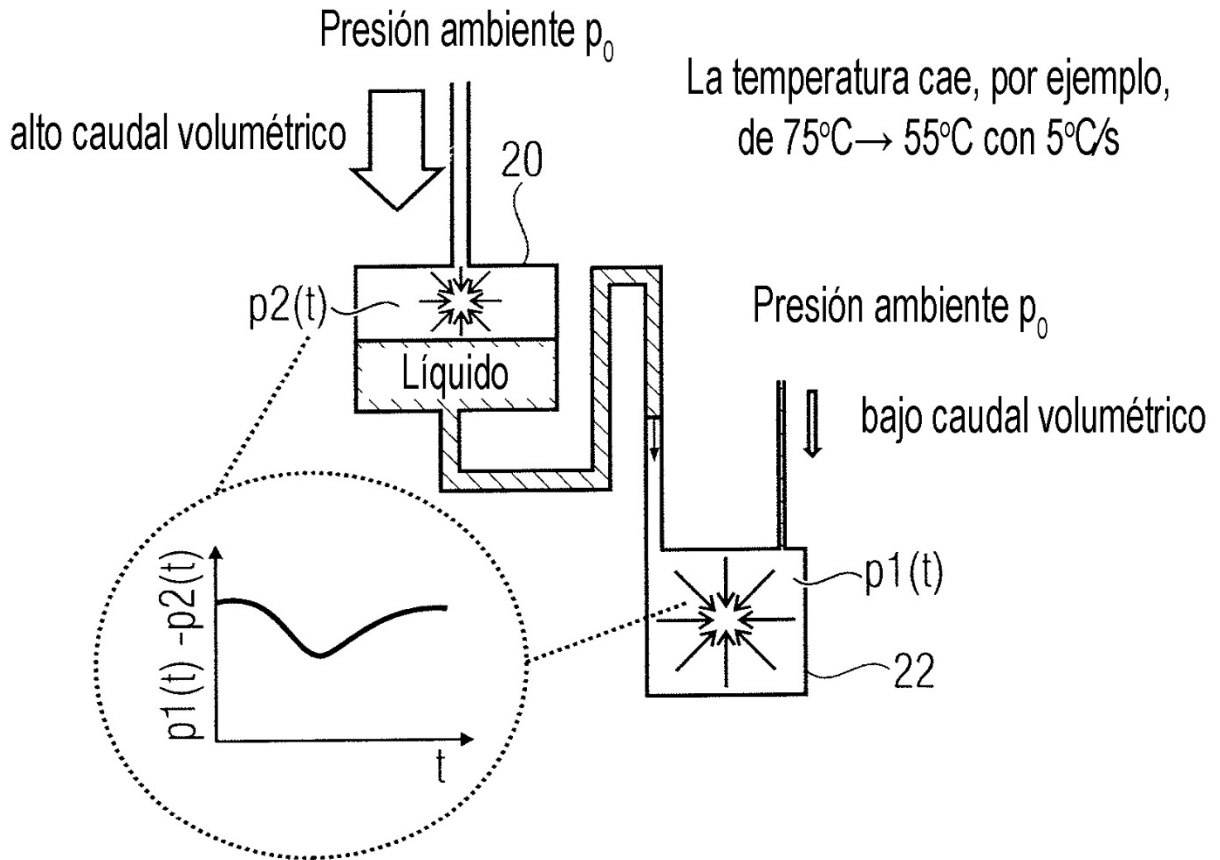


FIG 3B

Fase 3: Transferencia del líquido

$f = 5\text{Hz}$

\circ^R

Presión ambiente p_0

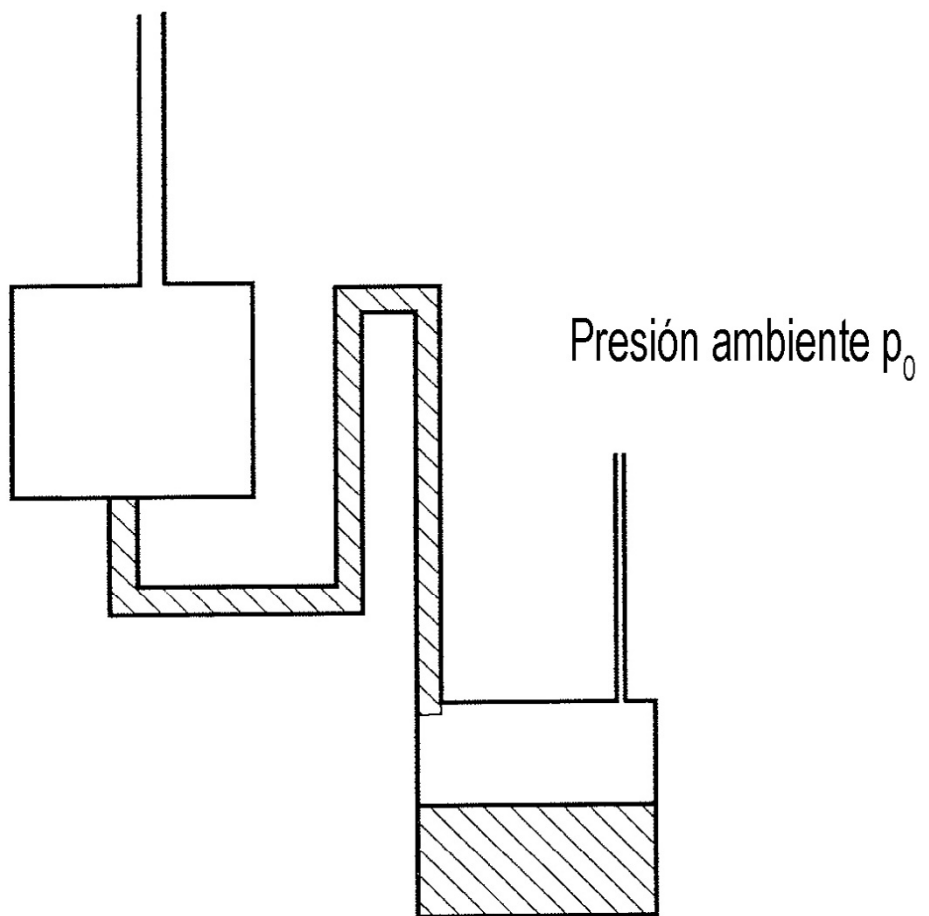


FIG 3C

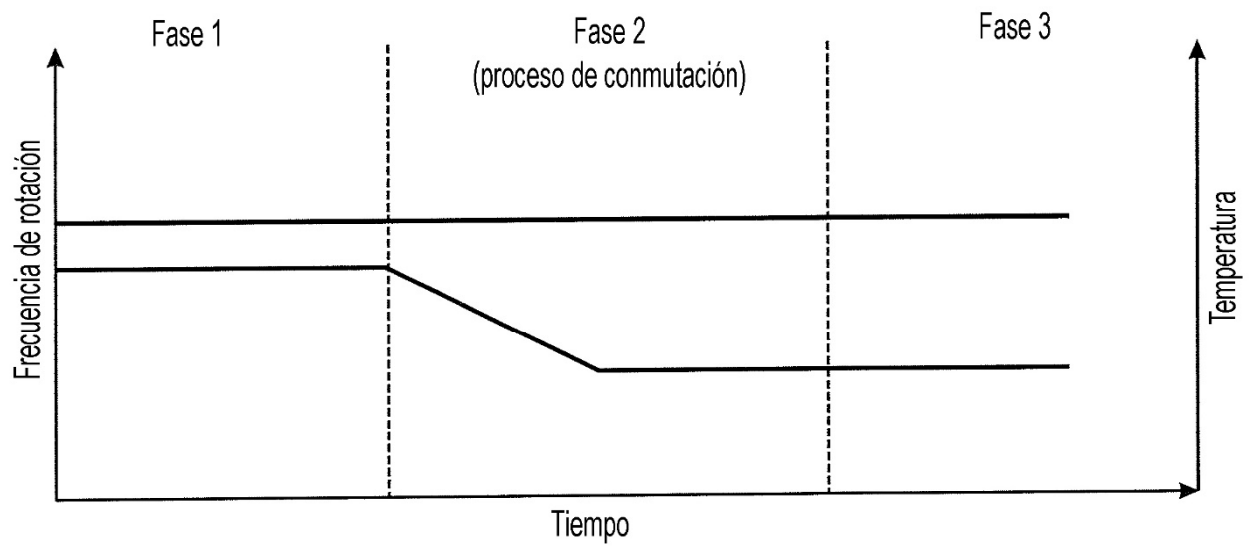


FIG 3D

Fase 1:

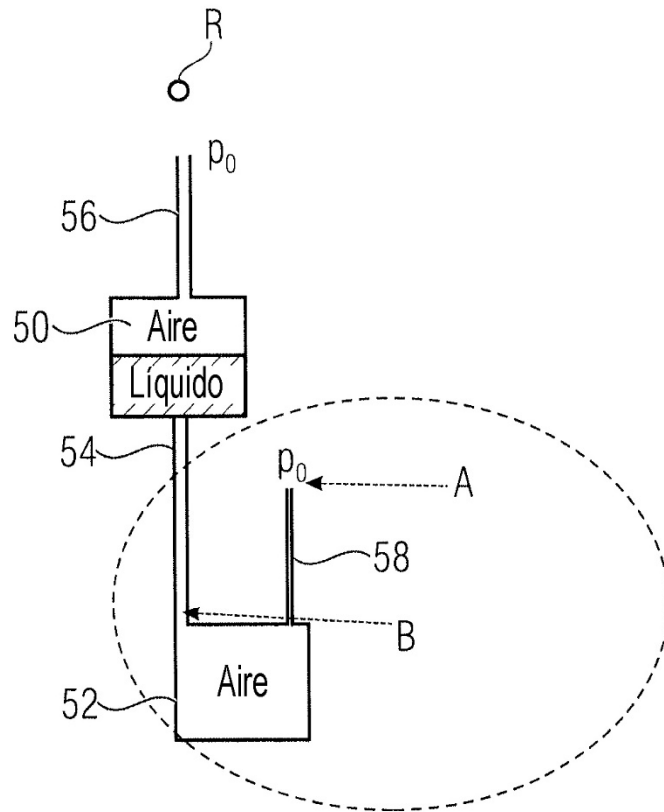


FIG 4A

Fase 2:

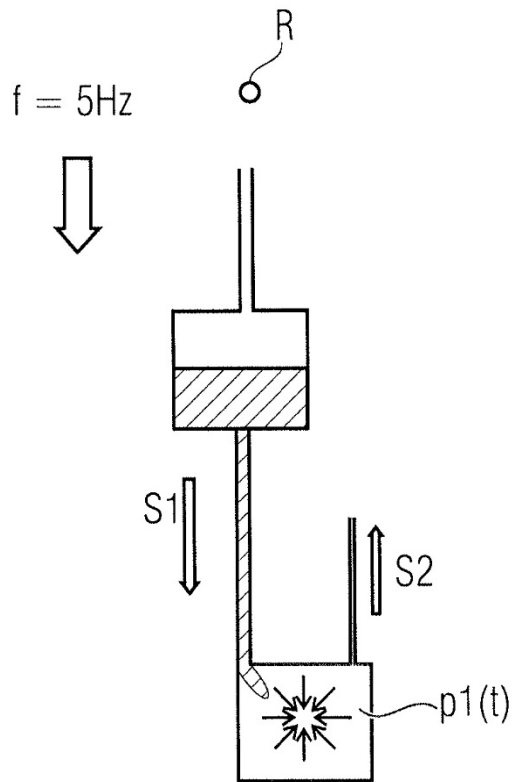


FIG 4B

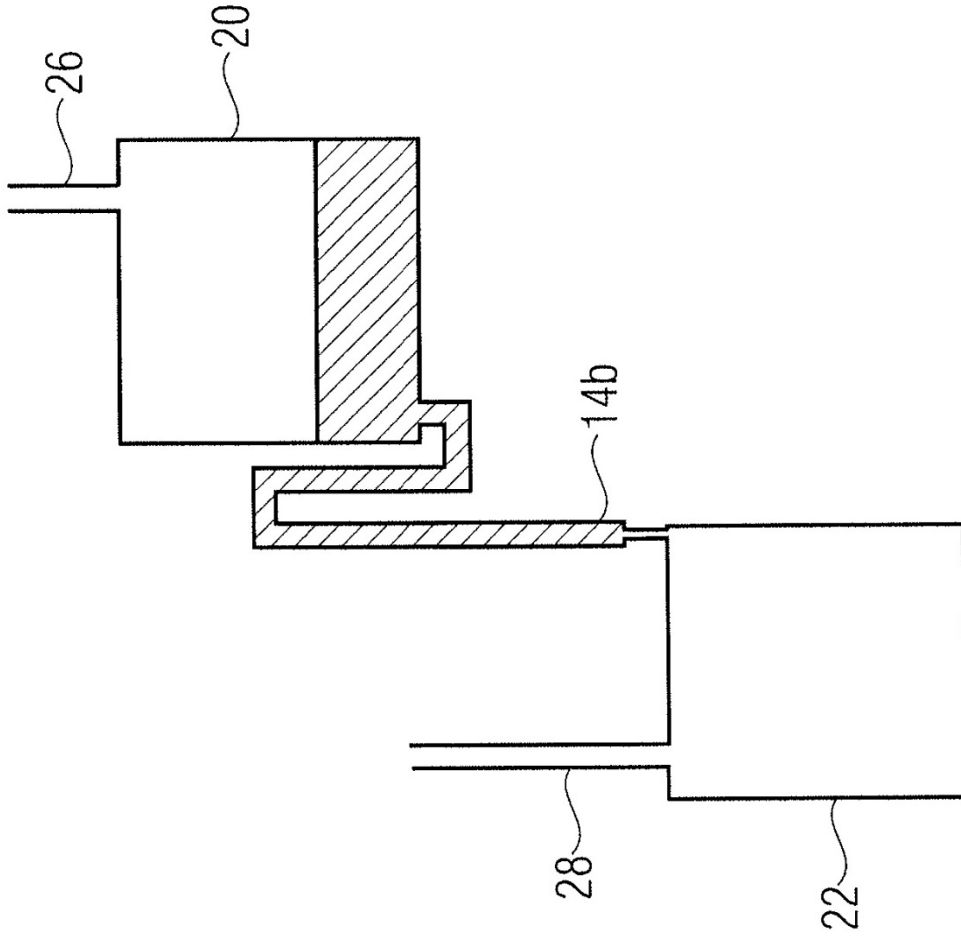


FIG 5B

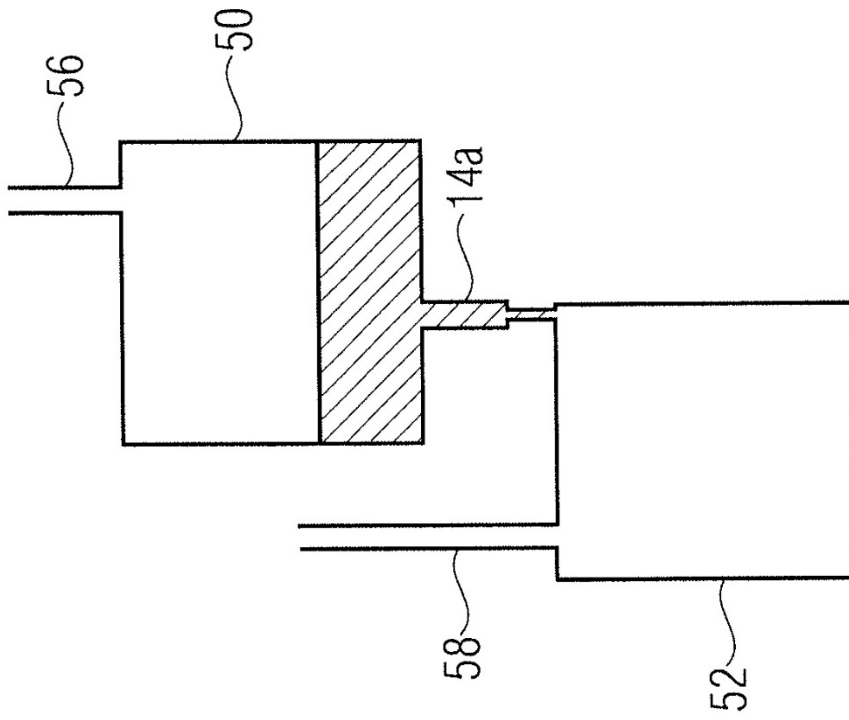


FIG 5A

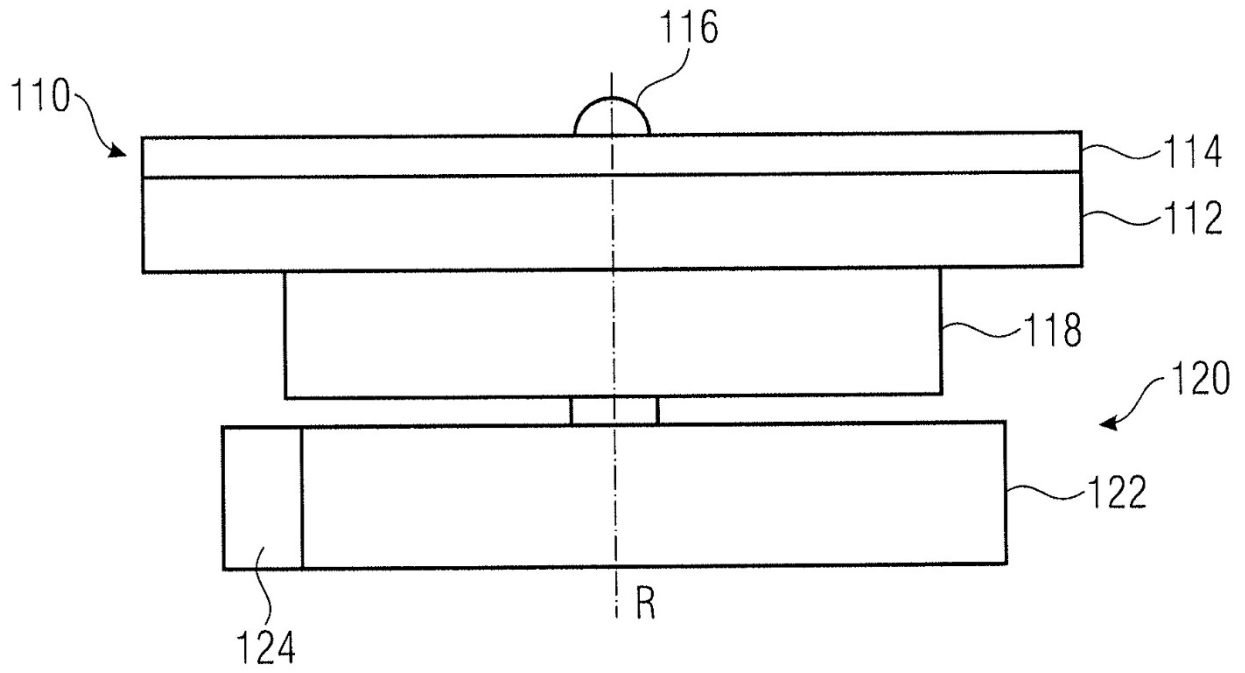


FIG 6

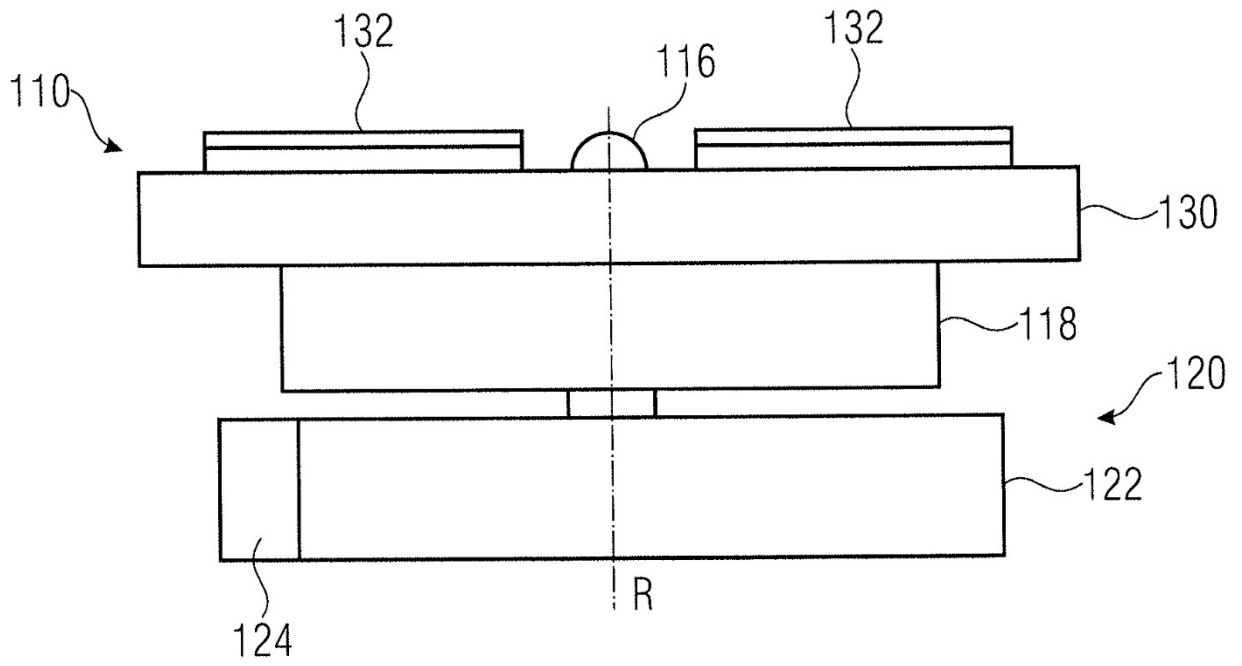


FIG 7