

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 928 237**

51 Int. Cl.:

B01F 25/31 (2012.01)

B01F 23/41 (2012.01)

B01F 33/30 (2012.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2019 E 19305477 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2022 EP 3721980**

54 Título: **Dispositivo para microfluidos para la producción de emulsiones**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.11.2022

73 Titular/es:

PARIS SCIENCES ET LETTRES (33.3%)
60, rue Mazarine
75006 Paris, FR;
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (33.3%) y
ECOLE SUPÉRIEURE DE PHYSIQUE ET DE
CHIMIE INDUSTRIELLES DE LA VILLE DE PARIS
(33.3%)

72 Inventor/es:

BREMOND, NICOLAS;
BIBETTE, JÉRÔME y
BAZIN, GWÉNAËLLE

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 928 237 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 para microfluidos para la producción de emulsiones

Campo técnico

La presente invención se refiere a un dispositivo para microfluidos de producción de emulsión.

5 Antecedentes de la invención

Una emulsión es una mezcla de al menos dos líquidos que normalmente son inmiscibles. Por definición, un líquido (llamado fase dispersa) está disperso en otro (llamado fase continua).

Hay dos tipos principales de emulsión: una emulsión directa que es como una emulsión de aceite en agua, en donde el aceite es la fase dispersa y el agua es la fase continua, y una emulsión inversa que es como una emulsión de agua en aceite, en donde el agua es la fase dispersa y el aceite es la fase continua.

La fase que se va a dispersar puede ser una mezcla de varios fluidos miscibles, una solución de pequeñas moléculas, macromoléculas, anfífilas o no, o una dispersión de partículas, sólidas o líquidas, formando estas últimas una emulsión doble o múltiple, o una combinación de las diversas opciones antes mencionadas.

La fase continua generalmente contiene uno o más tensioactivos (moléculas anfífilas), así como solutos, polímeros o incluso partículas.

Se conocen métodos de emulsificación para obtener gotas de unos pocos micrómetros de diámetro, como por ejemplo un método de emulsificación por cizallamiento obtenido mediante un dispositivo que comprende dos cilindros coaxiales, uno de los cuales es rotativo, o un método de emulsificación por membrana que se basa en el uso de un material poroso a través del cual se inyecta una fase que se va a dispersar.

Sin embargo, estos métodos conducen a gotas de emulsión caracterizadas por un coeficiente de variación de tamaño, definido como la relación entre el tamaño medio de gota y la desviación estándar de los tamaños de gota, de al menos aproximadamente 15%.

Por lo tanto, la microfluidica ha aparecido como una herramienta eficiente para obtener gotas de emulsión calibradas.

Por ejemplo, un dispositivo de microfluidos se describe en la Solicitud de patente estadounidense No. 14/890,817.

En un dispositivo de este tipo, una fase que se va a dispersar pasa de un primer canal a un segundo canal a través de microcanales dispuestos paralelos entre sí, siendo la altura de los microcanales menor que la de los canales.

Se forman gotas en un extremo de los microcanales, que se encuentra con el segundo canal en el que se inyecta una fase continua, transversalmente a la red de microcanales. El tamaño de las gotas es proporcional a la altura del microcanal, con una menor dependencia del ancho del microcanal. El tamaño de las gotas depende débilmente del caudal de la fase que se va a dispersar en los microcanales, que depende de las presiones a ambos lados de dichos microcanales, por debajo de un caudal crítico. Más allá de este caudal crítico, el tamaño de las gotas es mucho mayor y conduce a una distribución de tamaño amplia dentro de la red de microcanales.

Además, las gotas de emulsión que se encuentran en el segundo canal son desplazadas por la fase continua hacia una salida del dispositivo, al que se conecta un tanque.

Como los microcanales están dispuestos en serie, transversalmente al segundo canal, la cantidad de gotas en la fase continua aumenta a lo largo de la dirección del flujo de la fase continua.

Una emulsión demasiado concentrada podría tener un efecto perjudicial sobre la producción de esta emulsión: el aumento de la fracción de volumen de la fase que se va a dispersar (es decir, las gotas) en la fase continua aumenta la viscosidad de la emulsión y, por lo tanto, las pérdidas de carga correspondientes. Además, la fuerza de adherencia existente entre las gotas aumenta este efecto.

Para el control de flujo por regulación de presión, la presión de la fase continua debe modularse para evitar la obstrucción del dispositivo.

Sin embargo, el control de flujo puede ser difícil de usar para tamaños de gota pequeños cuya tasa de producción es relativamente baja. A menudo es necesario imponer un alto caudal de la fase continua para diluir suficientemente la emulsión.

Además, las condiciones de presión en los primeros microcanales pueden ser desventajosas. El flujo de la fase que se va a dispersar a través de un microcanal depende de la presión a cada lado de este microcanal. Aumentar la presión de la fase continua para evitar la obstrucción del dispositivo equivale pues a alterar, o incluso detener, parte de la producción de gotas de los microcanales situados corriente arriba.

El documento WO 2016/149241 A1 se refiere a métodos y dispositivos para formar gotitas.

Sumario de la invención

5 La invención se refiere a un dispositivo para microfluidos para la producción de emulsiones, en el que el tamaño de las gotas presenta una gran homogeneidad, es decir, un coeficiente de dispersión del tamaño inferior o igual al 15 %, o incluso al 10 %, y un tamaño medio, por ejemplo tamaño medio, de unos pocos micrómetros, por ejemplo que puede variar desde unos pocos micrómetros hasta unas decenas de micrómetros, o unos cientos de micrómetros.

La invención también se refiere a un dispositivo para microfluidos, que permite mejorar las condiciones de producción de una emulsión, por ejemplo permite la producción continua y en masa de esta emulsión.

10 En consecuencia, la invención proporciona un dispositivo para microfluidos de producción de emulsión, que comprende:

- Un primer canal, que comprende un puerto de entrada configurado para inyectar, en el primer canal, una fase que se va a dispersar,

- Un segundo canal, que comprende un puerto de entrada configurado para inyectar una fase continua en este segundo canal, y un puerto de salida de emulsión configurado para extraer una emulsión del dispositivo, y

15 - Al menos una matriz de microcanales, dispuestos uno al lado del otro, comprendiendo cada microcanal una entrada desde el primer canal y una salida hacia el segundo canal, siendo la altura h_0 de cada uno de los microcanales menor que la altura h_1 del primer canal,

20 caracterizándose el dispositivo porque el segundo canal comprende una primera parte conectada a la salida de cada microcanal y al menos una segunda parte a lo largo de la primera parte, estando la primera parte entre la matriz de microcanales y la segunda parte, teniendo la primera parte una altura h_{2a} mayor que la altura h_0 de cada microcanal, y teniendo la segunda parte una altura h_{2b} mayor que la altura h_{2a} de la primera parte.

Así, la invención desacopla la etapa de formación de gotas (es decir, la etapa de emulsificación) para constituir la emulsión, gracias a una emulsión compacta a lo largo de los microcanales, y la etapa de recolección de la emulsión debido a un flujo transversal para diluir la emulsión y así facilitar su flujo fuera del dispositivo.

25 La invención permite homogeneizar los flujos a la salida de los microcanales y crear una variación de las resistencias hidrodinámicas entre la primera y la segunda parte del segundo canal.

Con este fin, la invención separa el segundo canal en dos partes: la primera parte de la cual está configurada para implementar el paso de formación de gotas fuera de los microcanales, y la segunda parte de la cual está configurada para implementar un paso de recolección de gotas.

30 El segundo canal se caracteriza por al menos dos alturas diferentes:

- La primera parte, cerca de los microcanales, se caracteriza por una altura h_{2a} algunas veces mayor que la de los microcanales, y

- La segunda parte, adyacente a la primera parte, se caracteriza por al menos una altura h_{2b} algunas veces mayor que la de la primera parte.

35 Dicho dispositivo también se denomina "dispositivo cerrado" ya que comprende un puerto de entrada para la fase que se va que se va a dispersar, un puerto de salida de la emulsión y un flujo, que circula en el dispositivo, que permite recoger las gotas que se forman en el dispositivo (es decir, la emulsión se forma en el dispositivo).

40 La altura h_{2a} de la primera parte del segundo canal es preferiblemente constante o puede variar ligeramente de los microcanales a la segunda parte, por ejemplo aumentar, pero en cualquier caso, la altura h_{2a} de la primera parte es significativamente mayor que la altura h_0 de los microcanales y la altura h_{2b} de la segunda parte del segundo canal es significativamente mayor que la altura h_{2a} de la primera parte.

45 Aquí, una dirección longitudinal del dispositivo se considera que es la dirección de un flujo a lo largo del segundo canal entre el puerto de entrada y el puerto de salida de la emulsión. Además, se considera que la dirección de la anchura del dispositivo es una dirección ortogonal a la dirección de la longitud del dispositivo, y la dirección de la altura es ortogonal a las direcciones de la longitud y la anchura.

Además, se considera que una dirección longitudinal de un microcanal es una dirección desde la entrada hasta la salida del microcanal. Una dirección de la anchura del microcanal es ortogonal a su dirección longitudinal; se extiende paralelo a la dirección longitudinal del dispositivo si el microcanal es perpendicular al segundo canal. Una dirección de altura del microcanal es paralela a la dirección de altura del dispositivo.

50 Lo mismo se aplica al primer canal que tiene una dirección de altura paralela a la dirección de altura del dispositivo.

La altura h_0 de al menos un microcanal de la matriz de microcanales se considera constante.

Por ejemplo, h_0 es igual a aproximadamente $2 \mu\text{m}$.

Un microcanal comprende al menos una parte (a lo largo de su longitud) con un ancho constante W .

5 De acuerdo con un ejemplo de realización, un microcanal puede comprender una parte de mayor anchura, por ejemplo una parte abocinada. Dicha parte se encuentra preferiblemente entre la parte de ancho constante y el segundo canal.

De acuerdo con un ejemplo de realización, las partes de al menos dos microcanales con un ancho W constante se unen.

Por ejemplo, la matriz de microcanales comprende una parte que es común con al menos dos microcanales, con una misma altura h_0 , en el lugar de salida.

10 Por ejemplo, la anchura W de al menos una parte de un microcanal está comprendida entre 2 y 100 veces su altura h_0 , por ejemplo entre 2 y 20, preferiblemente igual a 5 veces la altura h_0 .

Por ejemplo, W es igual a aproximadamente $10 \mu\text{m}$.

Por ejemplo, los microcanales con un ancho constante a lo largo de su longitud de aproximadamente $10 \mu\text{m}$ (ancho) $\times 2 \mu\text{m}$ (alto) están configurados para producir gotas con un diámetro d de aproximadamente $8 \mu\text{m}$.

15 Por ejemplo, la longitud de un microcanal está comprendida entre 2 y 1000 veces su altura h_0 , preferiblemente 100 veces.

La selección de la longitud, combinada con la altura, permite regular la resistencia hidrodinámica del microcanal.

Por ejemplo, una distancia e entre dos microcanales sucesivos está comprendida entre 2 y 100 veces el ancho W de un microcanal, por ejemplo igual a aproximadamente 4 veces el ancho W de un microcanal.

20 De acuerdo con un ejemplo de realización, los microcanales tienen una sección transversal de forma rectangular, o de forma semicilíndrica, o de forma triangular.

Por ejemplo, al menos una esquina de la sección transversal rectangular es un ángulo recto, o está curvada, por ejemplo, redondeada o biselada.

25 Por ejemplo, la matriz de microcanales comprende al menos 10 microcanales, por ejemplo entre 100 y 100000 microcanales, preferiblemente aproximadamente 1000 microcanales.

Por ejemplo, una parte microfluídica del dispositivo tiene preferiblemente una longitud L_0 comprendida entre 2 cm y 20 cm, una anchura W_0 entre 0,5 cm y 10 cm y una altura entre 0,1 cm y 2 cm.

30 La presión, y por tanto el flujo, de la fase continua, se puede ajustar con el fin de diluir la emulsión durante la producción como se desee, sin alterar el proceso de emulsificación, y esto permite la producción óptima de la emulsión, sin intermitencias, es decir producción continua.

Como consecuencia, se puede aumentar el número de microcanales, en comparación con un dispositivo que tiene un segundo canal de una sola altura, lo que mejora aún más la tasa de producción.

En dicho dispositivo, una fase que se va a dispersar se introduce en el primer canal a través de su puerto de entrada.

35 El primer canal puede comprender opcionalmente también un puerto de salida de la fase que se va a dispersar configurada para ser abierta o cerrada.

Cuando se cierra el puerto de salida del primer canal, la fase que se va a dispersar se ve obligada a pasar a través de la matriz de microcanales que conducen al segundo canal. Cuando el puerto de salida del primer canal está abierto, es posible purgar el primer canal sin necesidad de fluir a través de la matriz de microcanales.

40 Cuando la fase que se va a dispersar pasa del primer canal a la primera parte del segundo canal a través de los microcanales, se forman gotas en el extremo de los microcanales que se encuentra con la primera parte del segundo canal.

Simultáneamente, la fase continua se inyecta en el segundo canal a través de su puerto de entrada y mueve las gotas al puerto de salida de la emulsión del segundo canal.

45 Por ejemplo, el segundo canal puede ser recto, por ejemplo al menos entre su puerto de entrada y su puerto de salida de la emulsión.

Sin embargo, el segundo canal puede ser tortuoso. Esto puede permitir un aumento adicional en el número de microcanales y, por lo tanto, en la tasa de producción.

Por ejemplo, el puerto de salida de emulsión del segundo canal está configurado para conectar un tanque para recolectar la emulsión.

- 5 Por ejemplo, dicho dispositivo se puede usar para producir gotas para sintetizar partículas sólidas funcionalizadas que pueden ser útiles en el campo de la biotecnología.

De acuerdo con un ejemplo de realización, el dispositivo comprende dos matrices de microcanales.

De acuerdo con una realización de ejemplo, se establece una matriz de microcanales en ambos lados de al menos uno del primer canal o del segundo canal.

- 10 Por ejemplo, el dispositivo puede comprender al menos dos de los primeros canales, estando situada una primera matriz de microcanales de las dos matrices de microcanales entre un primero de los dos primeros canales y el segundo canal, y una segunda matriz de microcanales de las dos matrices de microcanales que están situadas entre un segundo de los dos primeros canales y el segundo canal.

- 15 Por ejemplo, el dispositivo puede comprender al menos dos de los segundos canales, estando situada una primera matriz de microcanales de las dos matrices de microcanales entre un primero de los dos segundos canales y el primer canal, y una segunda matriz de microcanales de las dos matrices de microcanales que están situadas entre un segundo de los dos segundos canales y el primer canal.

La primera parte del segundo canal tiene una altura h_{2a} .

- 20 Por ejemplo, la altura h_{2a} de la primera parte del segundo canal es de 2 a 100 veces mayor que la altura h_0 de un microcanal, preferiblemente 10 veces.

Por ejemplo, h_{2a} es igual a aproximadamente 20 μm .

Por ejemplo, la altura h_{2b} de la segunda parte del segundo canal es de 2 a 100 veces mayor que la altura h_{2a} de la primera parte del segundo canal, preferiblemente 10 veces.

Por ejemplo, h_{2b} es igual a aproximadamente 200 μm .

- 25 El primer canal tiene una altura h_1 .

Por ejemplo, la altura h_1 del primer canal es de 2 a 1000 veces mayor que la altura h_0 de un microcanal, preferiblemente 10 veces.

De acuerdo con un ejemplo, la altura h_1 del primer canal es igual a la altura h_{2a} de la primera parte del segundo canal.

Por ejemplo, h_1 es igual a aproximadamente 20 μm .

- 30 Por ejemplo, el primer canal tiene un ancho comprendido entre 1 y 100 veces su altura h_1 .

Por ejemplo, el segundo canal tiene un ancho comprendido entre 1 y 100 veces la altura h_{2b} de su segunda parte.

Ventajosamente, el dispositivo para microfluidos está hecho de vidrio, ya que el vidrio es compatible con la mayoría de los solventes y, por lo tanto, es posible usar formulaciones de emulsión más variadas.

- 35 Además, las técnicas de microfabricación que utilizan sustratos de vidrio conducen a características de microcanal precisas y reproducibles.

De acuerdo con otro ejemplo ventajoso, el dispositivo puede ser de silicio.

- 40 Por ejemplo, para limitar, o incluso evitar, la humectación del vidrio por la fase que se va que se va a dispersar, particularmente cuando comprende una fase orgánica, y asegurar una etapa de emulsificación eficiente, es deseable que al menos algunas de las superficies del primer canal, el segundo canal y/o los microcanales sean hidrofílicos (o hidrofílicos) y permanezcan hidrofílicos (o hidrofílicos) el mayor tiempo posible durante la producción de la emulsión.

Además, de acuerdo con una opción interesante, se pueden modificar las propiedades superficiales para hacerlas hidrofílicas o hidrófobas, según el tipo de emulsión a realizar.

- 45 Para ello, según un modo de realización, se adsorbe o se injerta una molécula hidrofílica en al menos una parte de las superficies del primer canal, y/o del segundo canal, y/o del microcanal, para hacer la superficie hidrofílica, o la molécula hidrófoba se adsorbe o se injerta en al menos parte de las superficies del primer canal, y/o del segundo canal, y/o del microcanal, para hacer que la superficie sea hidrófoba.

Si es posible, se aplica una molécula hidrofílica o hidrófoba a toda la superficie del primer canal, el segundo canal y los microcanales.

La molécula hidrofílica o hidrófoba se puede caracterizar por una alta energía de adhesión a la superficie.

De acuerdo con una realización, la molécula hidrofílica o hidrófoba puede ser un polímero.

- 5 Una molécula hidrofílica interesante puede ser un silano acoplado con poli(etilenglicol) (PEG), en particular para un dispositivo hecho de vidrio o silicio, por ejemplo.

Una molécula hidrófoba interesante puede ser un silano, en particular para un dispositivo hecho de vidrio o silicio, por ejemplo.

Un método relacionado puede ser el siguiente.

- 10 Por ejemplo, la superficie se activa con una solución piraña, es decir, una solución que comprende ácido sulfúrico con peróxido de hidrógeno (H₂O₂).

A continuación, la superficie se enjuaga y después, la superficie se funcionaliza con una solución hidrofílica o hidrófoba.

Por ejemplo, la molécula hidrofílica o hidrófoba que evita la humectación de la fase orgánica se adsorbe en la superficie.

- 15 Por ejemplo, la molécula hidrofílica o hidrófoba que impide la humectación de la fase orgánica está unida covalentemente a la superficie.

De acuerdo con un ejemplo de realización, se pueden colocar y utilizar en paralelo varios dispositivos que comprendan al menos algunas de las características mencionadas anteriormente.

Esto puede aumentar adicionalmente la tasa de producción de una emulsión.

- 20 Por ejemplo, un método de fabricación de dicho dispositivo, que comprenda al menos algunas de las características mencionadas anteriormente, puede comprender las siguientes etapas:

- Proporcionar una placa, llamada aquí placa de fondo;

- Formar al menos una parte del primer canal, y/o del segundo canal, y/o de los microcanales en la placa inferior;

- Ensamblar la placa inferior con una placa, aquí llamada placa superior, para formar el dispositivo.

- 25 Por ejemplo, al menos parte del primer canal, y/o el segundo canal, y/o los microcanales pueden formarse mediante grabado, húmedo o seco, o litografía blanda o mediante técnicas de impresión 3D, tal como la estereolitografía.

De acuerdo con un ejemplo, el método también puede comprender una etapa de formar una parte complementaria del primer canal, el segundo canal y/o los microcanales en la placa superior.

- 30 Por ejemplo, la parte complementaria del primer canal, y/o del segundo canal, y/o de los microcanales puede formarse mediante grabado, húmedo o seco, o litografía blanda o mediante técnicas de impresión 3D, como la estereolitografía.

Esta etapa ocurre preferiblemente antes de ensamblar la placa superior con la placa inferior.

Por ejemplo, el grabado de la placa inferior y/o la placa superior puede comprender un grabado anisotrópico.

Por ejemplo, el grabado de la placa inferior y/o la placa superior puede comprender un grabado isotrópico.

Por supuesto, pueden utilizarse muchas otras técnicas.

- 35 Además, se pueden aplicar diferentes técnicas a la placa inferior y la placa superior configuradas para ensamblarse entre sí si es necesario.

De acuerdo con otra realización, la segunda parte del segundo canal puede formarse grabando un sustrato de vidrio (placa superior y/o placa inferior) para obtener un medio cilindro, o un triángulo si el sustrato es de silicona (haciendo que la placa superior y/o la placa inferior).

- 40 De acuerdo con otra realización, al menos parte del dispositivo también se puede realizar mediante métodos de impresión 3D, por ejemplo, estereolitografía, lo que permite proporcionar diferentes formas.

Breve descripción de los dibujos

Las características y ventajas adicionales de la presente invención se describen y resultarán evidentes a partir de la descripción de las realizaciones actualmente preferidas que se exponen a continuación con referencia a los dibujos en los que:

5 La figura 1 muestra esquemáticamente una sección transversal de un dispositivo para microfluidos 1 de acuerdo con la técnica anterior.

La figura 2A muestra esquemáticamente una sección transversal de un dispositivo para microfluidos 100 de acuerdo con la presente invención.

La figura 2B ilustra una fabricación y uso experimental de un dispositivo de acuerdo con la figura 2A.

10 La figura 3A muestra un diagrama de un dispositivo para microfluidos 100' para producir una emulsión de acuerdo con una primera realización compatible con la de la figura 2A (figuras 3A), y la figura 3B muestra una sección transversal correspondiente a lo largo de la línea de puntos A-A.

La figura 4, que comprende las figuras 4A a 4I, ilustra varios métodos para fabricar canales o microcanales en un dispositivo de acuerdo con la invención.

La figura 5 muestra tres realizaciones de microcanales de acuerdo con la invención.

15 La figura 6 muestra instantáneas de un dispositivo para microfluidos de acuerdo con la realización de la figura 3A que produce emulsión para dos presiones diferentes (P_c) de la fase continua mientras que la presión de la fase que se va que se va a dispersar se establece en 500 mbar. Se indican las alturas de los diferentes canales.

20 La figura 7 representa la frecuencia de formación de gotas en función del número de microcanales a lo largo de la matriz de microcanales de un dispositivo de vidrio de acuerdo con la realización de la figura 3A y el experimento de la figura 6.

La figura 8 ilustra una distribución de tamaño de gota de una emulsión producida con un dispositivo de acuerdo con la figura 3A con decano como fase que se va a dispersar.

La figura 9 muestra esquemáticamente un dispositivo para microfluidos de acuerdo con una segunda realización de la invención.

25 La Figura 10 muestra instantáneas de un dispositivo para microfluidos de acuerdo con la realización de la Figura 9 que produce emulsión para dos presiones diferentes (P_c) de la fase continua. La presión de la fase que se va a dispersar se ajusta a 350 mbar. También se indican las alturas de las diferentes zonas.

30 La figura 11 muestra la frecuencia de formación de gotas en función del número de microcanales a lo largo de la matriz de microcanales de un dispositivo PDMS de acuerdo con la realización de la figura 9. El primer microcanal se encuentra cerca de la entrada de la fase continua. Se utilizan dos presiones de la fase continua (P_c) como en la Figura 10. La presión de la fase que se va a dispersar se ajusta a 350 mbar.

Descripción detallada de la invención

La figura 1 muestra esquemáticamente una sección transversal de un dispositivo para microfluidos 1 de acuerdo con la técnica anterior.

35 Este dispositivo 1 comprende un primer canal 1a, un segundo canal 1b y un microcanal 1c, que unen el primer canal con el segundo canal.

40 En uso, una fase que se va a dispersar 2a, que incluye por ejemplo al menos una fase orgánica, se inyecta en el primer canal 1a. La fase que se va a dispersar 2a pasa a través de los microcanales 1c y forma una gota 2b en un extremo del microcanal que se encuentra con el segundo canal 1b. En el segundo canal 1b, se inyecta una fase continua 2c, por ejemplo una fase acuosa, y mueve las gotas 2b a un puerto de salida de emulsión del dispositivo.

Las gotas 2b en la fase continua 2c forman una emulsión.

De acuerdo con tal realización, el microcanal 1c tiene una altura h_0 que es menor que una altura h_1 del primer canal 1a y una altura h_2 del segundo canal 1b.

Como se ilustra en la Figura 1, el segundo canal 1b tiene una altura uniforme.

45 Un inconveniente de tal realización es que el dispositivo, en particular al menos el segundo canal 1b, puede obstruirse fácilmente, y es difícil controlar un flujo continuo de la emulsión.

La figura 2A muestra esquemáticamente una sección transversal de un dispositivo para microfluidos 100 de acuerdo con la invención.

Este dispositivo 100 comprende un primer canal 10, un segundo canal 20 y un microcanal 30, uniendo el primer canal 10 al segundo canal 20.

5 En uso, una fase que se va a dispersar 2a, que incluye por ejemplo al menos una fase orgánica, se inyecta en el primer canal 10. La fase que se va a dispersar 2a atraviesa el microcanal 30 y forma una gota 2b en una salida 34 del microcanal que se encuentra con el segundo canal 20. En el segundo canal 20, se inyecta una fase continua 2c, por ejemplo una fase acuosa, y mueve las gotas 2b a un puerto de salida de emulsión del dispositivo.

Las gotas 2b en la fase continua 2c forman una emulsión.

En esta realización, el segundo canal 20 comprende una primera parte 21 a la que se une la salida 34 del microcanal 30, y una segunda parte 22, estando la primera parte 21 entre el microcanal 30 y la segunda parte 22.

10 De acuerdo con tal realización, el microcanal 30 tiene una altura h_0 que es menor que la altura h_1 del primer canal 10. Además, la primera parte 21 tiene una altura h_{2a} mayor que la altura h_0 del microcanal, y la segunda parte 22 tiene una altura h_{2b} mayor que la altura h_{2a} de la primera parte 21.

De acuerdo con una realización particular, $h_0 = 2 \mu\text{m}$, $h_{2a} = 20 \mu\text{m}$ y $h_{2b} = 200 \mu\text{m}$.

La figura 2B ilustra una fabricación experimental de un dispositivo de acuerdo con la figura 2A.

15 De acuerdo con un ejemplo de utilización del dispositivo, se introduce en el primer canal una fase que se va a dispersar 2a.

En paralelo, una fase continua 2c, que comprende potencialmente una fase acuosa, se introduce en el segundo canal 20.

20 La Figura 2B muestra que la emulsión se compacta en la primera parte 21 del segundo canal 20, y luego se diluye en la segunda parte 22 del segundo canal 20, lo que asegura un mejor flujo continuo, y por lo tanto una producción más continua de la emulsión.

A - Primer dispositivo

25 Un diagrama de un dispositivo para microfluidos 100' para producir una emulsión se muestra en las Figuras 3A y 3B (sección transversal a lo largo de la línea de puntos) de acuerdo con una primera realización, conforme al principio de la Figura 2A.

En una realización, las dimensiones de las partes microfluidicas de dicho dispositivo para microfluidos 100' pueden ser de aproximadamente 10 cm (longitud L_0) \times 1 cm (ancho W_0). Por ejemplo, la altura del dispositivo sería la mayor altura entre h_1 , h_{2b} .

30 El dispositivo para microfluidos 100' comprende un primer canal 10', un segundo canal 20' y dos matrices enfrentadas 31', 32' de microcanales 30' que unen el primer canal 10' con el segundo canal 20'.

En una realización, cada matriz 31', 32' comprende 1000 microcanales 30'.

Cada microcanal 30' tiene una entrada 33' desde el primer canal 10' y una salida 34' hacia el segundo canal 20' (véase Figura 3B).

35 El segundo canal 20' está, en la presente invención, situado en el centro del dispositivo entre las dos matrices de microcanales 30' y es recto.

El segundo canal 20' comprende un puerto de entrada 23' para la fase continua y un puerto de salida 24' para la emulsión formada usando el dispositivo. En uso, la fase continua fluye desde el puerto de entrada 23' hacia el puerto de salida 24' donde se recolecta la emulsión.

40 Como se muestra en la Figura 3B, el segundo canal 20' se caracteriza por dos alturas diferentes (h_{2a} y h_{2b}): una primera parte 21' con la altura más pequeña (h_{2a}) ubicada a lo largo de las matrices de microcanales 30', y una segunda parte 22' con la mayor altura (h_{2b}) ubicada en el centro del segundo canal 20'.

Aquí, una dirección longitudinal L_0 del dispositivo se considera que es la dirección de un flujo a lo largo del segundo canal 20'.

45 El primer canal 10' comprende aquí un puerto de entrada 13' para la fase que se va a dispersar, y un puerto de salida 14' para la fase que se va a dispersar que está configurado para estar abierto o cerrado.

Cuando se cierra el puerto de salida 14' para la fase que se va a dispersar, la fase que se va a dispersar es forzada a través de las matrices de microcanales 30' que conducen al segundo canal 20' donde la fase continua fluye desde el puerto de entrada 23' hacia el puerto de salida de emulsión 24' donde se recoge la emulsión.

En esta realización, el primer canal 10' se divide en dos partes 11', 12', estando situada la primera matriz 31' de microcanales 30' entre una primera parte 11' de las dos partes del primer canal 10' y el segundo canal 20', y estando situada la segunda matriz 32' de microcanales 30' entre una segunda parte 12' de las dos partes del primer canal 10' y el segundo canal 20'.

- 5 Por lo tanto, aquí, las dos partes 11', 12' del primer canal 10' rodean las dos matrices 31', 32' de microcanales 30' y el segundo canal 20'.

Aquí, la altura h_1 del primer canal 10' (en particular aquí de ambas partes 11', 12') y la altura h_{2a} de la primera parte 21' del segundo canal 20' son iguales a $20\ \mu\text{m}$, altura h_0 del microcanal 30' es igual a $2\ \mu\text{m}$, y la altura h_{2b} de la segunda parte 22' del segundo canal 20' es igual a $200\ \mu\text{m}$.

- 10 Además, cada microcanal 30' tiene una longitud L , y al menos una parte de anchura W (considerada a lo largo de la dirección longitudinal del dispositivo).

Por ejemplo, la anchura W es igual a aproximadamente $10\ \mu\text{m}$, y la longitud (considerada entre su entrada y su salida) es igual a aproximadamente $140\ \mu\text{m}$.

Una distancia e entre dos microcanales sucesivos 30' es por ejemplo igual a $40\ \mu\text{m}$.

- 15 Ventajosamente, un dispositivo para microfluidos con un diseño como el que se muestra en las Figuras 3A y 3B está hecho de vidrio.

De acuerdo con un ejemplo, los canales pueden realizarse mediante un método de grabado en húmedo que conduce a que las esquinas inferiores de los canales tengan una forma redondeada caracterizada por un radio de curvatura igual a la altura del canal.

- 20 En la figura 4 se ilustran varios métodos de ejemplo para fabricar un dispositivo de acuerdo con la invención.

Por ejemplo, se puede fabricar un dispositivo de acuerdo con la invención ensamblando una placa inferior con una placa superior.

Al menos parte del primer canal, el segundo canal y/o los microcanales se pueden formar en al menos la placa inferior.

A modo de ilustración, la Figura 4 muestra una sección transversal de un microcanal.

- 25 Para ello se pueden utilizar las siguientes técnicas:

- Grabado anisotrópico o litografía suave, que usualmente conducen a una sección transversal rectangular con esquinas en ángulo recto como se muestra en la Figura 4A),

- Grabado isotrópico, que usualmente conduce a:

- esquinas redondeadas cuando se aplica sobre un sustrato de vidrio como se ilustra en la Figura 4B),
- 30 ▪ esquinas biseladas cuando se aplica sobre un sustrato de silicio como se ilustra en la Figura 4C).

La placa superior con la que luego se ensambla puede ser plana, como se ilustra en las Figuras 4D), 4E) y 4F), o también grabada, como se ilustra en las Figuras 4G), 4H) y 4I).

Si se desea, la placa inferior y la placa superior ensambladas entre sí se pueden grabar con diferentes técnicas.

- 35 De acuerdo con otra realización, la impresión 3D, por ejemplo, la estereolitografía, también podría utilizarse para fabricar al menos una parte del dispositivo.

Como se ilustra en la Figura 5, los microcanales pueden tener diferentes formas a lo largo de su longitud.

De acuerdo con una realización, la Figura 5A muestra microcanales que tienen un ancho W constante a lo largo de su longitud L .

- 40 De acuerdo con una segunda realización, la figura 5B muestra unos microcanales que tienen una primera parte con un ancho W constante a lo largo de su longitud L_1 y una segunda parte que es abocinada a lo largo de su longitud L_2 .

De acuerdo con una tercera realización, la figura 5C muestra microcanales que tienen una primera parte con un ancho W constante a lo largo de su longitud L_1' y una segunda parte que es común a varios microcanales a lo largo de su longitud L_2' , correspondiente a la coalescencia de varios microcanales.

Las segundas partes de los microcanales tienen una misma altura h_0 .

- 45 1. Primer ejemplo de producción de emulsión.

La fase que se va a dispersar 2a es decano (que es un alcano compuesto por una cadena lineal de diez átomos de carbono (C)), la fase continua 2c es agua con dodecilsulfato de sodio.

Los flujos de ambas fases se controlan imponiendo una presión sobre cada depósito que contiene los líquidos y que están conectados a los puertos de entrada correspondientes del dispositivo para microfluidos.

- 5 Como se muestra en la Figura 6, las gotas de aceite en agua 2b se forman al final de los microcanales 30', formando una emulsión compacta que tiene un tamaño homogéneo como lo revela la disposición de las gotas en forma de cristal.

La emulsión compacta fluye entonces hacia la parte central 22' del segundo canal colector 20' que tiene una mayor altura y por donde fluye la mayor parte de la fase continua 2c.

- 10 Esto hace posible diluir la emulsión y así obtener una producción y recolección continua de la emulsión con un alto rendimiento.

Las instantáneas proporcionadas en la Figura 6 se toman al final de la matriz de microcanales para dos presiones diferentes (P_c) de la fase continua 2c, a saber, $P_c = 100$ mbar para la imagen de la izquierda y $P_c = 200$ mbar para la imagen de la derecha. La presión (P_d) de la fase que se va a dispersar 2a se ajusta a 500 mbar.

La figura 6 muestra claramente que la emulsión recolectada está más diluida para un valor más alto de P_c .

- 15 La tasa de producción depende principalmente de la presión (P_d) de la fase que se va a dispersar y débilmente de la presión (P_c) de la fase continua gracias al diseño del dispositivo para microfluidos de acuerdo con la invención.

Las tasas de producción de aproximadamente veinte microcanales en cinco ubicaciones a lo largo de la matriz de microcanales de un dispositivo de vidrio como se muestra en las Figuras 3A y 3B se muestran en la Figura 7.

- 20 El primer microcanal está ubicado cerca del puerto de entrada de la fase continua. Se utilizan dos presiones de la fase continua (P_c) como en la Figura 6. La presión de la fase que se va a dispersar se ajusta a 500 mbar.

Como se informa en la Figura 7, la frecuencia de formación de gotas a lo largo de la matriz de microcanales no se ve afectada por una modificación de P_c .

La frecuencia promedio de formación de gotas por microcanal es de aproximadamente 130 Hz. Esto da como resultado una tasa de producción general del dispositivo de $2,6 \times 10^5$ gotas por segundo.

- 25 El tamaño de gota promedio es de $8,5 \mu\text{m}$ y el coeficiente de variación (CV) correspondiente, definido como la desviación estándar de la distribución de tamaños dividida por el tamaño medio, es del 7,5 % (como se ilustra en la Figura 8).

El rendimiento correspondiente es de 0,3 ml de fase que se va a dispersar por hora.

El dispositivo para microfluidos puede producir continuamente gotas de emulsión durante varios días o semanas.

- 30 2. Ejemplo de producción de una segunda emulsión

La fase que se va a dispersar 2a es un líquido de índice de refracción certificado (Serie AA-xx con $n = 1.41$, #1806Y, de Cargille Laboratories) y la fase continua 2c es una solución acuosa de dodecilsulfato de sodio (SDS).

Para un conjunto de presiones, la frecuencia promedio de formación de gotas por microcanal es de 90 Hz y el tamaño de gota resultante es de $8,4 \mu\text{m}$ y la distribución de tamaños se caracteriza por un coeficiente de variación de 4,8 %.

- 35 3. Ejemplo de producción de una tercera emulsión

Utilizando todavía el dispositivo de la figura 3, la fase que se va a dispersar 2a comprende estireno, divinilbenceno y nanopartículas de óxido de hierro recubiertas de ácido oleico; y la fase continua 2c es agua con dodecilsulfato de sodio.

- 40 Para un conjunto de presiones, la frecuencia promedio de formación de gotas por microcanal es de 30 Hz y el tamaño de gota medio resultante es de $8,2 \mu\text{m}$ y la distribución de tamaños se caracteriza por un coeficiente de variación de 7,2 %.

B - Segundo dispositivo

En la figura 9 se muestra un dispositivo para microfluidos 100" de acuerdo con una segunda realización de la invención.

Las partes similares llevan la misma referencia numérica con un " " adicional.

El dispositivo 100" se diferencia del anterior ilustrado en la figura 3 por el diseño del primer canal 10", que aquí se hace tortuoso y se divide en varios subcanales, y en que no hay puerto de salida para la fase que se va a dispersar en el primer canal.

Por ejemplo, el dispositivo 100" se fabrica mediante técnicas de litografía blanda.

- 5 Está fabricado en polidimetilsiloxano (PDMS) y adherido a una placa de vidrio.

En una realización, la altura de los microcanales (h_0) es de $2,3 \mu\text{m}$, el ancho W es de $10 \mu\text{m}$ y la longitud L es de $140 \mu\text{m}$, la altura del primer canal (h_1) y de la primera parte del segundo canal (h_{2a}) es de $20 \mu\text{m}$ y la altura (h_{2b}) de la segunda parte del segundo canal (canal colector) es de $240 \mu\text{m}$.

Cada matriz contiene 500 microcanales, o un total de 1000 microcanales para el dispositivo.

- 10 Se produce una emulsión compuesta por aceite de fluorocarbono (FC40, 3M Fluorinert) como fase que se va a dispersar 2a y una solución acuosa de dodecilsulfato de sodio como fase continua 2c con el dispositivo para microfluidos que se muestra en la Figura 9.

- 15 La Figura 10 muestra instantáneas tomadas al final de la matriz de microcanales para dos presiones diferentes (P_c) de la fase continua 2c, a saber, $P_c=200 \text{ mbar}$ para la imagen de la izquierda y $P_c=600 \text{ mbar}$ para la imagen de la derecha. La presión (P_d) de la fase que se va a dispersar se ajusta a 350 mbar .

Como se muestra en esta figura, las gotas de aceite en agua 2b se forman al final de los microcanales 30", formando una emulsión compacta que tiene un tamaño homogéneo como lo revela la disposición de las gotas 2b en forma de cristal.

- 20 La emulsión compacta fluye luego hacia la parte central 22" del segundo canal colector 20" que tiene una altura mayor y por donde fluye la mayor parte de la fase continua 2c. Esto hace posible diluir la emulsión y así obtener una producción y recolección continua de la emulsión con un alto rendimiento.

Es claramente visible que la emulsión recolectada está más diluida para un mayor valor de P_c .

La figura 11 muestra la tasa de producción de aproximadamente veinte microcanales en tres ubicaciones a lo largo de la matriz de microcanales 30" del dispositivo PDMS 10" que se muestra en la figura 9.

- 25 El primer microcanal 30" está ubicado cerca del puerto de entrada 23" de la fase continua 2c.

Como se ilustra en esta figura, la frecuencia de formación de gotas a lo largo de la matriz de microcanales 30" no se ve afectada por una modificación de P_c .

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para microfluidos de producción de emulsión (100, 100', 100") que comprende:
- un primer canal (10,10',10"), que comprende un puerto de entrada (13') configurado para inyectar, en el primer canal (10,10',10"), una fase que se va a dispersar (2a),
- 5 - Un segundo canal (20,20',20"), que comprende un puerto (23',23") de entrada configurado para inyectar una fase continua (2c) en este segundo canal (20,20',20"), y un puerto (24', 24") de salida de emulsión configurado para extraer una emulsión del dispositivo (100, 100', 100"), y
- Al menos una matriz de microcanales (30, 30', 30"), dispuestos uno al lado del otro, comprendiendo cada microcanal (30, 30', 30") una entrada (33, 33') del primer canal (10, 10',10"), y una salida (34, 34') al segundo canal (20,20',20"),
- 10 siendo una altura hO de cada uno de los microcanales (30,30',30") menor que un altura h1 del primer canal (10,10',10"),
- siendo el dispositivo caracterizado porque el segundo canal (20,20',20") comprende una primera parte (21,21',21") conectada a la salida (34,34') de cada microcanal (30,30',30") y al menos una segunda parte (22,22',22") a lo largo de la primera parte (21,21',21"), estando la primera parte (21,21',21") entre la matriz de microcanales (30,30', 30") y la segunda parte (22,22',22"), teniendo la primera parte (21,21',21") una altura h2a mayor que la altura hO de cada
- 15 microcanal (30,30',30"), y teniendo la segunda parte (22,22',22") una altura h2b mayor que la altura h2a de la primera parte (21,21',21").
2. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque al menos un microcanal (30, 30', 30") comprende al menos una parte con un ancho W constante.
3. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque el ancho W de al menos una parte de un
- 20 microcanal (30,30',30") está comprendido entre 2 a 100 veces su altura h0, preferiblemente igual a 5 veces.
4. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque al menos un microcanal (30, 30', 30") comprende una parte acampanada.
5. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la matriz de microcanales (30, 30', 30") comprende una parte que es común con al menos dos microcanales en el lugar de salida.
- 25 6. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la matriz de microcanales (30, 30', 30") comprende al menos 10 microcanales, por ejemplo entre 100 y 100000 microcanales, preferiblemente aproximadamente 1000 microcanales.
7. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la altura h2a de la primera parte del segundo canal (20,20',20") es de 2 a 100 veces mayor que la altura hO de un microcanal (30,30',30"),
- 30 preferiblemente 10 veces.
8. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la altura h2b de la segunda parte del segundo canal (20, 20', 20") es de 2 a 100 veces mayor que la altura h2a de la primera parte del segundo canal, preferiblemente 10 veces.
9. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la altura h1 del primer canal (10,10',10") es de 2 a 1000 veces mayor que la altura hO de un microcanal (30,30',30"), preferiblemente 10 veces.
- 35 10. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el primer canal (10,10',10") tiene un ancho comprendido entre 1 a 100 veces su altura h1.
11. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el segundo canal (20,20',20") tiene un ancho comprendido entre 1 a 100 veces la altura h2b de su segunda parte.
- 40 12. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque una molécula hidrofílica es adsorbida o injertada en al menos parte de las superficies del primer canal (10, 10', 10"), y/o del segundo canal (20, 20', 20"), y/o del microcanal (30, 30', 30"), para hacer la superficie hidrofílica, o se adsorbe o injerta una molécula hidrófoba en al menos parte de las superficies del primer canal, y/o del segundo canal, y/o del microcanal,
- 45 para hacer la superficie hidrófoba.

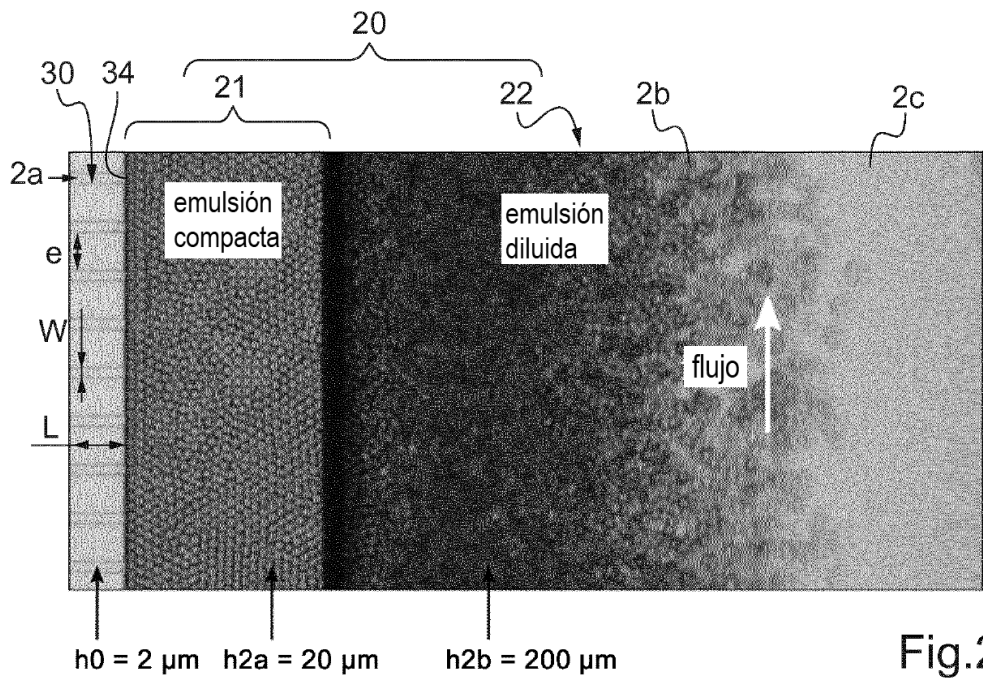
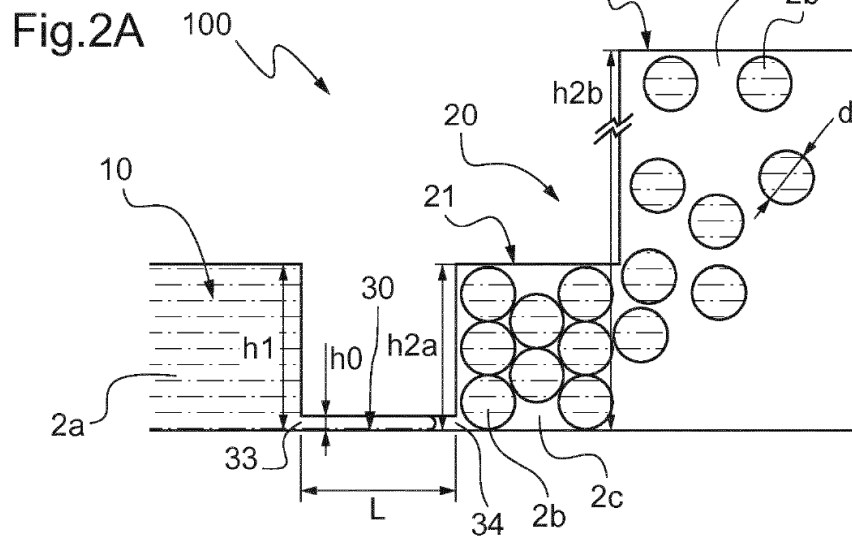
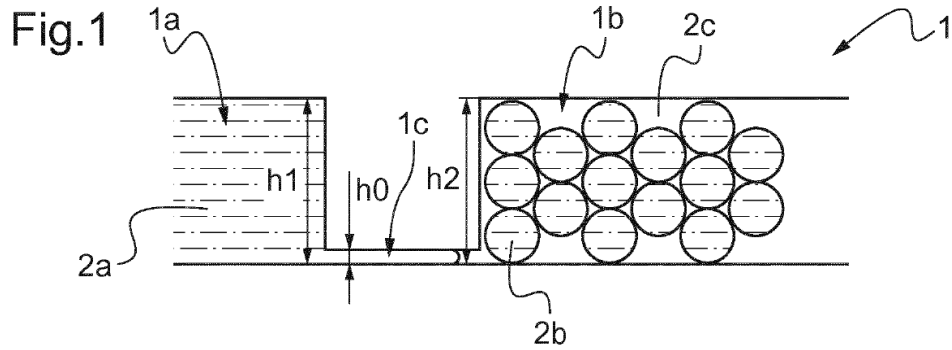
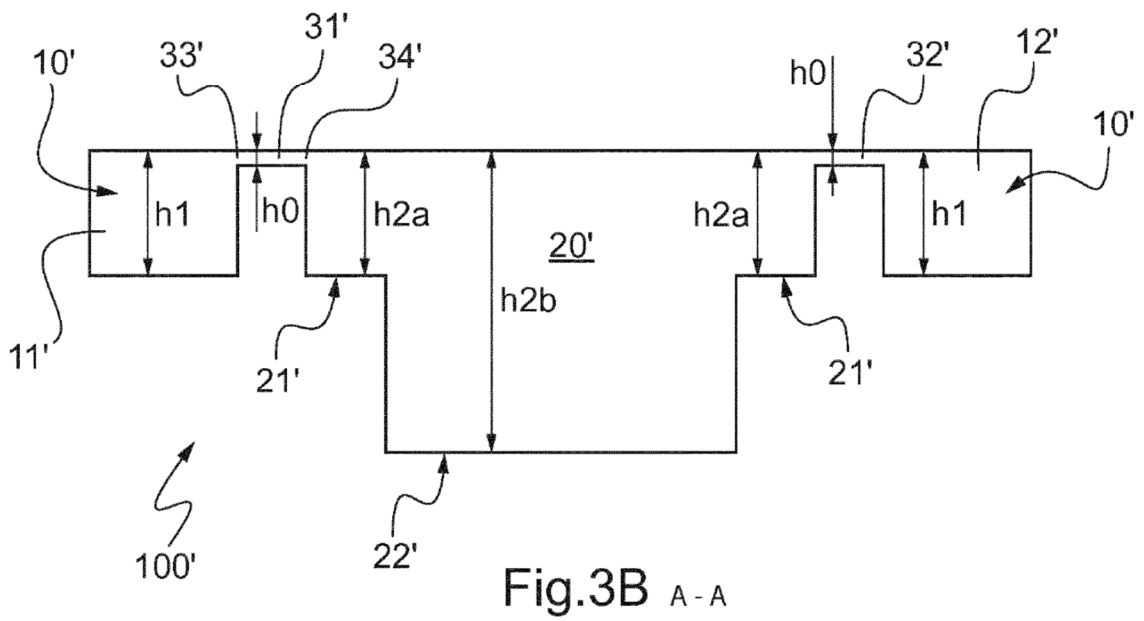
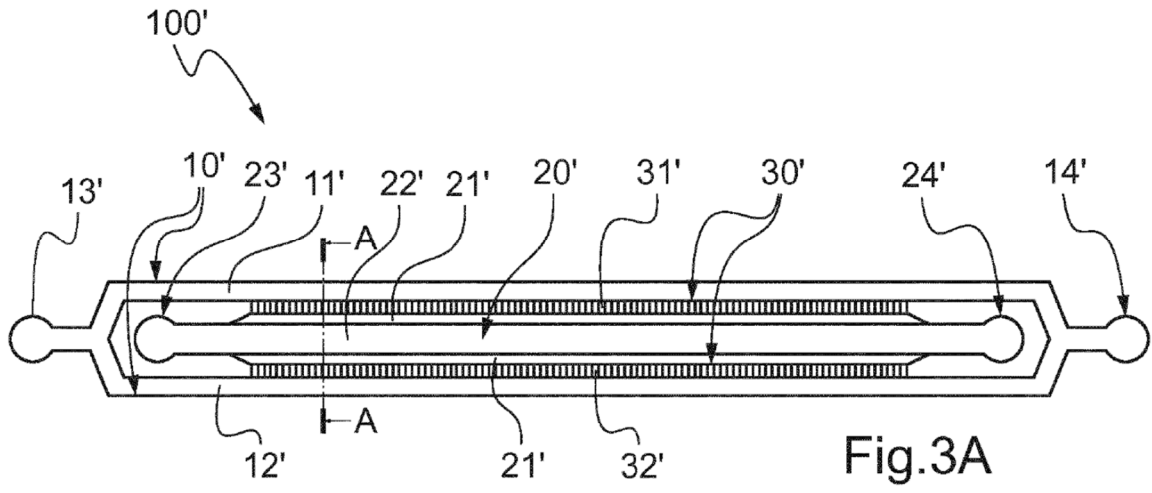


Fig.2B



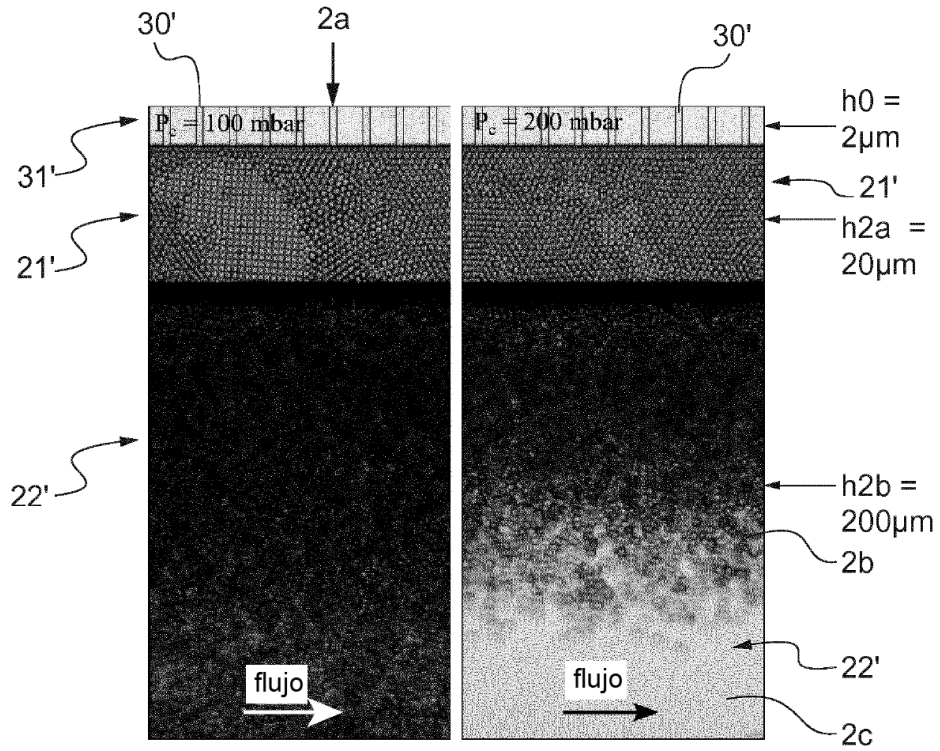


Fig.6

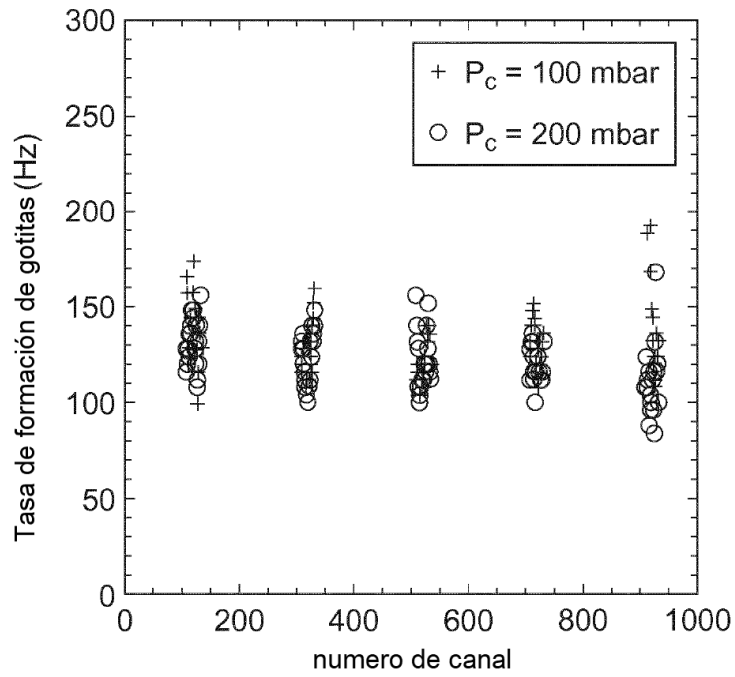


Fig.7

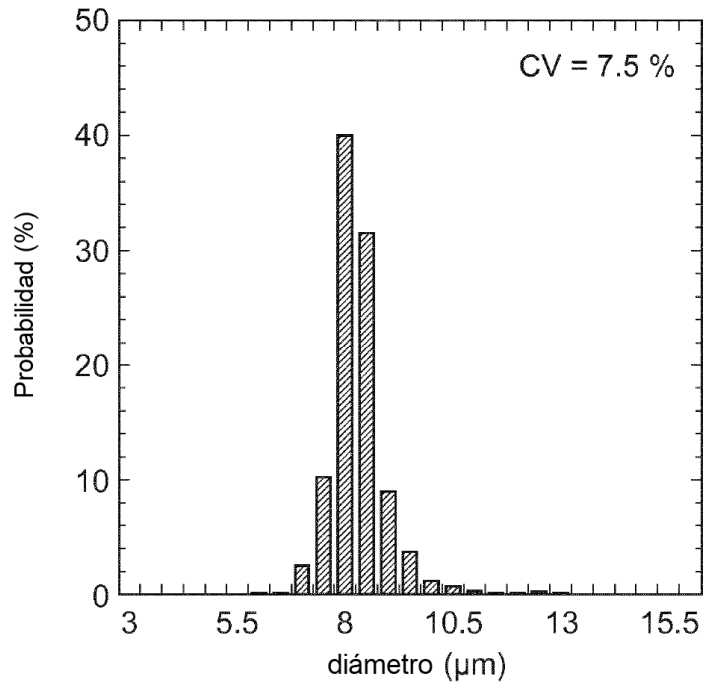


Fig.8

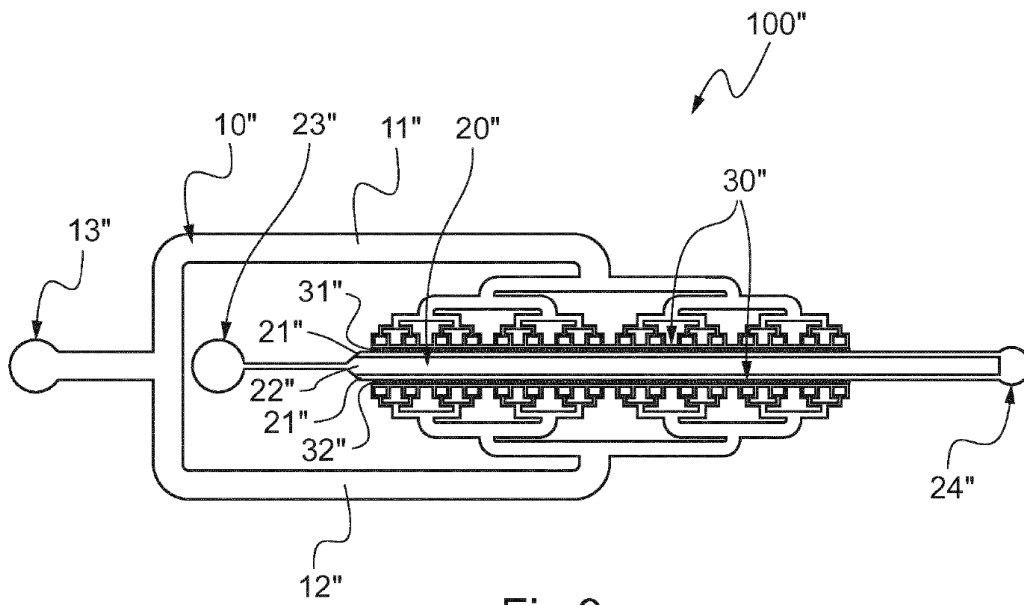


Fig.9

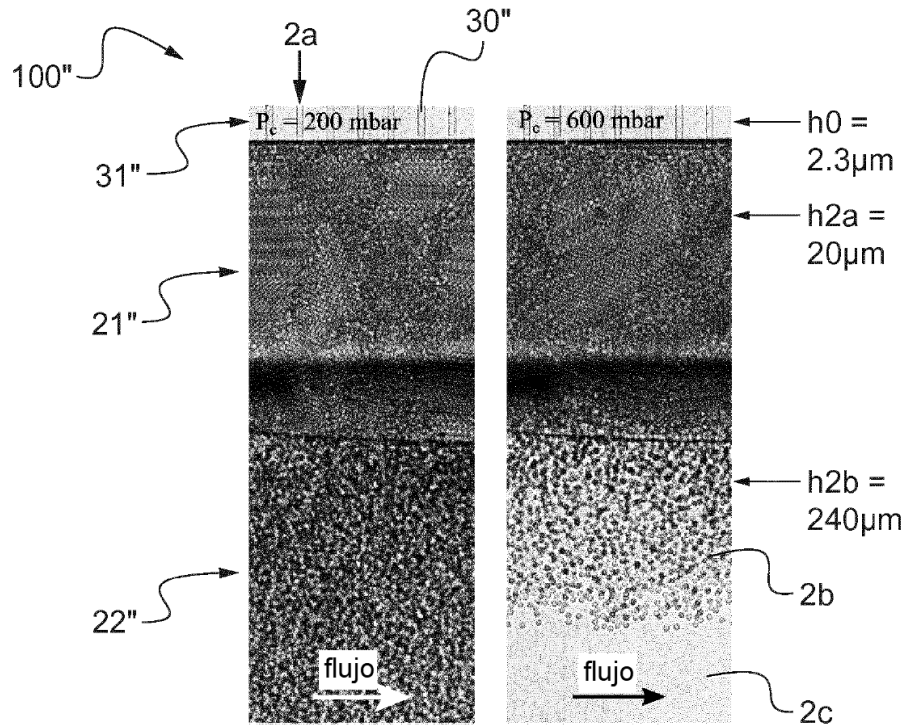


Fig.10

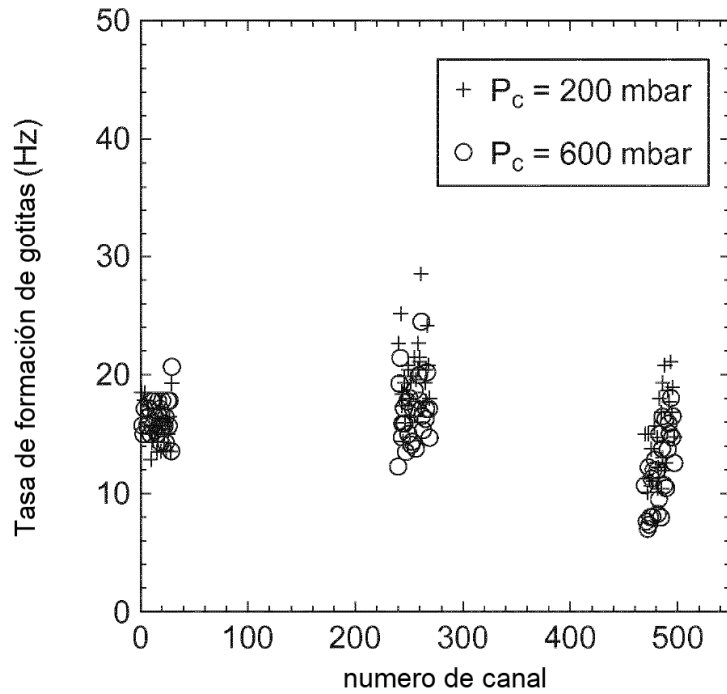


Fig.11