(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 948 396**

(51) Int. CI.:

B01L 3/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2019 PCT/GB2019/053643**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2020 WO20128497**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2019 E 19831836 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023 EP 3897982**

(54) Título: **Dispositivo microfluídico**

(30) Prioridad:

21.12.2018 GB 201820944

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.09.2023

(73) Titular/es:

UFRACTION8 LIMITED (100.0%)
Suite 3/13 Falkirk Business Hub, 45 Vicar Street
Falkirk FK1 1LL, GB

(72) Inventor/es:

MILLER, BRIAN MAXDELL y
TOMECKA, MONIKA JAGODA

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

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 microfluídico

Campo de la invención

La solicitud se relaciona con el campo de los dispositivos microfluídicos, más específicamente con los dispositivos microfluídicos para concentrar y/o filtrar muestras de fluidos que contienen partículas.

Antecedentes de la invención

Hay muchas aplicaciones en las que se requiere separar o detectar partículas en un medio líquido. Por ejemplo, es importante poder detectar y potencialmente eliminar partículas del agua para permitir el control y tratamiento de la calidad del agua, o para permitir la eliminación o purificación eficiente de células dentro de un medio, tal como un medio de cultivo, o un fluido corporal tal como sangre.

El procesamiento de líquidos para eliminar o detectar partículas contaminantes es de especial importancia para detectar y/o eliminar patógenos transmitidos por el agua, tal como *Cryptosporidium* o *Giardia,* por ejemplo, en y/o desde suministros de agua. Otros ejemplos incluyen la separación de células de un medio, tal como un cultivo celular o un fluido corporal tal como la sangre, por ejemplo.

Los dispositivos microfluídicos se utilizan para procesar pequeños volúmenes de líquido (entre 15 µl/min y 5 ml/min) (véase *Nugen, S.R., et al., "PMMA biosensor for nucleic acids with integrated mixer and electrochemical detection". Biosensors and Bioelectronics, 2009. 24(8): p. 2428-2433, y Xu, S. y R. Mutharasan, "Detection of Cryptosporidium parvum in buffer and in complex matrix using PEMC sensors at 5 oocysts mL-1". Analytica Chimica Acta. 669(1-2): p. 81-86*, por ejemplo), y normalmente comprenden un detector, tal como un biosensor, por ejemplo. Por consiguiente, dichos dispositivos pueden detectar con éxito concentraciones muy pequeñas de partículas u otros contaminantes. Sin embargo, la detección de especies biológicas, por ejemplo, requiere pequeñas muestras concentradas y, por lo tanto, el uso de dispositivos biosensores y otros dispositivos de detección para el control ambiental a menudo está limitado por el bajo rendimiento volumétrico y el tiempo requerido para procesar una muestra estadísticamente relevante de agua tratada que es demasiado largo para la aplicación en el mundo real.

Cuando se van a procesar fluidos corporales tal como la sangre, se ha demostrado que los dispositivos de bajo volumen tienen éxito en proporcionar una muestra de plasma de sangre pura a partir de una muestra de sangre pura (*Tripathi, S et al. "Microdevice for plasma separation from whole human blood using bio-physical and geometrical effects". Sci. Rep. 6, 26749, 2016*). Sin embargo, los bajos volúmenes dentro de los que se ha demostrado que pueden funcionar estos dispositivos limitan su aplicación.

Matrices altamente paralelizadas de dispositivos de microfluidos (véase por ejemplo *Di Carlo, D., et al., "Equilibrium Separation and Filtration of Particles Using Differential Inertial Focusing". Analytical Chemistry, 2008. 80(6): p. 2204-2211, Beech, J.P., P. Jonsson, y J.O. Tegenfeldt, "Tipping the balance of deterministic lateral displacement devices using dielectrophoresis". Lab on a Chip, 2009. 9(18): p. 2698-2706, y Holm, S.H., et al., "Separation of parasites from human blood using deterministic lateral displacement". Lab on a Chip*) permiten procesar un mayor volumen de líquido en una escala de tiempo determinada, o llevar a cabo un procesamiento previo de muestras para concentrar y/o enriquecer las muestras a analizar. Sin embargo, dichas matrices suelen aumentar en gran medida el tamaño y el coste del dispositivo, lo que a su vez limita la aplicabilidad de dichos dispositivos.

Dispositivos de ejemplo adicionales se describen en la solicitud de patente internacional. WO 2017/179064 de *Indian Institute of Technology, Bombay, Aman Russom et al. New Journal of Physics, vol.11, no.7,* 31 de julio de 2009, solicitud de patente estadounidense US 2018/185845 de *Bridle et al, y Miller et al. Scientific Reports, vol.6, no.1,* 3 de noviembre de 2016.

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de un dispositivo que permita procesar un alto rendimiento de líquido en una escala de tiempo realista que sea rentable y que tenga un tamaño pequeño.

Normalmente, los dispositivos emplean una forma de filtración del líquido a procesar para permitir que las partículas se detecten o recojan para su análisis. Sin embargo, con el tiempo, especialmente en los casos en los que el volumen de líquido a procesar es alto, los filtros utilizados normalmente se obstruyen o bloquean con partículas y deben reemplazarse antes de que se puedan procesar más volúmenes de líquido.

Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar un dispositivo mejorado para el procesamiento de grandes volúmenes de fluido.

Resumen de la invención

La invención reivindicada es tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. Según un primer aspecto, se proporciona un dispositivo microfluídico para separar partículas que tienen una dimensión principal por encima de un valor umbral predeterminado de un fluido, el dispositivo que comprende una entrada, un canal de entrada, un canal curvado, una cámara de separación, una primera salida y una segunda salida; la entrada que está conectada al canal

de entrada, el canal de entrada está conectado al canal curvado, el canal curvado está conectado a la cámara de separación y la cámara de separación está conectada a la primera salida por un primer canal de salida, y la cámara de separación está conectada a la segunda salida por un segundo canal de salida; el primer canal de salida comprende una porción sinusoidal/serpentina; donde el segundo canal de salida se ramifica desde la cámara de separación sustancialmente perpendicular al primer canal de salida dentro del plano de la cámara de separación; el canal curvado que tiene un ángulo de curvatura de 150 a 270 grados; en donde el canal (4) de entrada, el canal (6) curvado, la cámara (8) de separación, el primer canal (10) de salida y el segundo canal (14) de salida tienen la misma o sustancialmente la misma profundidad; en donde la anchura del canal (4) de entrada es de 1.5 a 3 veces mayor que la anchura del canal (6) curvado; en donde la relación de aspecto (relación anchura/profundidad) del canal de entrada es de 10 a 20, la relación de aspecto del canal curvado es de 5 a 10, la relación de aspecto inicial del primer canal de salida adyacente a la cámara de separación es de 1.5 a 6, y la relación de aspecto del segundo canal de salida adyacente a la cámara de separación es de 15 a 25 de modo que, durante el uso, el fluido fluye desde la entrada hasta la primera salida y la segunda salida a través del canal de entrada, el canal curvado, la cámara de separación y el primer canal de salida y el segundo canal de salida respectivamente; en donde las partículas dentro del fluido en la entrada que tienen una dimensión principal por encima del valor umbral predeterminado se enfocan sustancialmente en la segunda salida y el fluido que se recoge en la primera salida está sustancialmente libre de partículas que tienen una dimensión principal por encima del valor umbral predeterminado .

Sorprendentemente, se ha descubierto que un sistema microfluídico según el presente aspecto puede enfocar con éxito partículas que tienen una dimensión principal mayor en longitud que un valor umbral predeterminado en la misma o mayor medida que los sistemas equivalentes pero con un mayor rendimiento. Sin pretender estar limitados por la teoría, se sugiere que la provisión de un canal de entrada que tenga una relación de aspecto de 10 a 20, y/o un canal curvado que tenga una relación de aspecto de 5 a 10, y/o un primer canal de salida que tenga una relación de aspecto de 1.5 a 6, y/o un segundo canal de salida que tenga una relación de aspecto de 15 a 25 permite que el dispositivo procese un mayor volumen de fluido mientras sigue manteniendo la misma o sustancialmente la misma eficacia y el mismo valor umbral para partículas filtradas.

La enseñanza convencional en la técnica (por ejemplo, *Zhou et al. "Fundamentals of inertial focusing in microchannels", Lab on a Chip, doi: 10.1039/c2l241248a*) sugeriría que alterar la relación de aspecto de uno o más de los canales de un dispositivo microfluídico afectaría significativamente la eficacia del dispositivo y alteraría fundamentalmente la capacidad de filtrado del dispositivo.

Sin embargo, los inventores han descubierto que el dispositivo del presente aspecto que aumenta la anchura de los canales sin cambiar la altura o la profundidad de los canales proporciona la misma capacidad de filtrado al tiempo que mejora el volumen de fluido que se puede procesar en un período de tiempo determinado.

El canal de entrada puede tener un primer extremo adyacente a la entrada y un segundo extremo adyacente al canal curvado. En algunos modos de realización, el canal de entrada comprende una parte lineal. La porción lineal puede estar en el segundo extremo del canal de entrada que está conectado al canal curvado.

La anchura del canal de entrada es de 1.5 a 3 veces mayor que la anchura del canal curvado. Por consiguiente, existe una discontinuidad entre el canal de entrada y el canal curvado.

El valor umbral predeterminado normalmente está determinado por las dimensiones de los canales del dispositivo, el caudal de fluido que fluye a través del dispositivo, el grado de curvatura del canal curvado y las dimensiones relativas del primer canal de salida y el segundo canal de salida. Por consiguiente, la configuración específica del dispositivo puede estar determinada por el tipo y las dimensiones principales de las partículas específicas que se van a separar del fluido que se va a procesar.

Por ejemplo, en modos de realización en los que las partículas a eliminar son células de algas, el valor umbral predeterminado deseado puede ser de aproximadamente 1 µm para garantizar que todas las células de algas estén por encima del valor umbral (las células de algas típicas tienen entre 2 y 25 µm de longitud).

De nuevo, en modos de realización en los que las células sanguíneas deben separarse de la sangre completa para dejar una fracción de plasma sanguíneo y una muestra de células sanguíneas concentradas, el valor umbral deseado puede ser de aproximadamente 1 µm para garantizar que las plaquetas, los glóbulos rojos, los glóbulos blancos, etc. estén por encima del valor umbral y se filtren de forma eficaz.

Por consiguiente, el valor umbral predeterminado puede ser de 0.01 µm a 500 µm. El valor umbral predeterminado puede ser de 0.01 µm a 250 µm. El umbral predeterminado puede ser de 0.01 µm a 100 µm. El valor umbral predeterminado puede ser de 0.01 µm a 50 µm. El valor umbral predeterminado puede ser de 0.01 µm a 10 µm. El valor umbral predeterminado puede ser de 0.1 µm a 10 µm. El valor umbral predeterminado puede ser de 0.01 µm, 0.05 µm, 0.1 µm, 0.5 µm, 1 µm, 2 µm, 3 µm, 4 µm, 5 µm, 6 µm, 7 µm, 8 µm, 9 µm o 10 µm o mayor.

Normalmente, la anchura o la relación de aspecto del segundo canal de salida es al menos 3 veces la anchura o la relación de aspecto del primer canal de salida, al menos 4 veces, al menos 5 veces o al menos 10 veces.

Sin pretender estar limitados por la teoría, se sugiere que la provisión de un dispositivo donde la sección transversal del primer canal de salida sea significativamente más pequeña que la sección transversal del segundo canal de salida significa que hay una mayor resistencia para fluir hacia el primer canal de salida que hacia el segundo canal de salida. Como resultado, la mayoría del fluido que fluye a través del dispositivo fluirá hacia el segundo canal de salida.

Para evitar dudas, tal como se usa en el presente documento, el término "relación de aspecto" se refiere a la anchura de un canal en un punto dado dividido por la profundidad de ese canal en ese punto (w/d). Por lo tanto, donde la profundidad es constante, un aumento en la anchura de un canal da como resultado un aumento en la relación de aspecto de ese canal.

El segundo canal de salida puede comprender porción doblada o curvada. La porción doblada o curvada se puede doblar o curvar en un ángulo de 40 a 70 grados.

La profundidad de los canales del dispositivo es la misma o sustancialmente la misma. Según algunas alternativas que no forman parte de la invención reivindicada, la profundidad de uno o más de los canales del dispositivo puede tener una profundidad diferente a la de los otros canales del dispositivo.

En algunos modos de realización, la profundidad de los canales del dispositivo puede ser de 20 µm a 3000 µm. La profundidad de los canales del dispositivo puede ser de 20 µm a 1000 µm. La profundidad de los canales del dispositivo puede ser de 20 µm a 500 µm. La profundidad del canal puede ser de 20 µm a 100 µm. La profundidad de los canales puede ser de 30 µm a 80 µm. Por ejemplo, la profundidad de los canales puede ser de 30 µm, 40 µm, 50 µm, 60 µm, 70 µm u 80 µm. En algunos modos de realización, la profundidad de los canales del dispositivo puede ser de 500 µm a 3000 µm, de 1000 µm a 3000 µm o de 2000 µm a 3000 µm.

La relación de aspecto del canal de entrada puede ser 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20. La relación de aspecto del canal de entrada puede ser 13, 14, 15, 16, 17 o 18. La relación de aspecto del canal de entrada puede ser 14, 15 o 16. Por ejemplo, la relación de aspecto del canal de entrada puede ser de aproximadamente 15 o de 15 a 16.

La relación de aspecto del canal curvado puede ser 5, 6, 7, 8, 9, 10. La relación de aspecto del canal curvado puede ser 7, 8, 9 o 10. La relación de aspecto del canal curvado puede ser de 8 a 9.

El ángulo de curvatura del canal curvado se refiere a hasta donde se extiende el canal curvado alrededor de un punto fijo. Por ejemplo, si el canal curvado tiene un ángulo de curvatura de 180°, el canal curvado describe un semicírculo.

La relación de aspecto inicial del primer canal de salida puede ser 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 4, 5 o 6. La relación de aspecto inicial del primer canal de salida puede ser 3, 4, 5 o 6. Por ejemplo, la relación de aspecto inicial del primer canal de salida puede ser 4.

La relación de aspecto del segundo canal de salida puede ser 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25. La relación de aspecto del segundo canal de salida puede ser 18, 19, 20, 21 o 22. Por ejemplo, la relación de aspecto del segundo canal de salida puede ser 20.

La cámara de separación puede estar en la unión entre el canal curvado, el primer canal de salida y el segundo canal de salida. Por consiguiente, es en el canal de separación donde se dirige una corriente de fluido que comprende partículas hacia el segundo canal de salida y una corriente de fluido libre de partículas se dirige hacia el primer canal de salida.

Sin pretender estar limitados por la teoría, el canal de entrada y el canal curvado producen un flujo de fluido en el que las partículas a separar del fluido se concentran en la parte del fluido adyacente a la pared exterior del canal curvado. Cuando este flujo de fluido entra en la cámara de separación desde el canal curvado, se forma un vórtice entre el primer canal de salida y el segundo canal de salida. El fluido que estaba adyacente a la pared exterior del canal curvado se dirige más allá del vórtice hacia el segundo canal de salida. El fluido que estaba adyacente a la pared interna del canal curvado se dirige más allá del vórtice hacia el primer canal de salida. Por consiguiente, una fracción limpia del fluido se dirige hacia el primer canal de salida y, por lo tanto, hacia la primera salida.

Para evitar dudas, el término "serpentina" utilizado en el presente documento se refiere a una forma de canal que se curva en direcciones alternas, muy similar a una onda sinusoidal, donde cada curva tiene un radio de curvatura común.

Normalmente, la porción de serpentina del primer canal de salida comprende una pluralidad de curvas o arcos. Cada arco de la porción de serpentina del primer canal de salida puede tener un radio de curvatura de 1 mm a 5 mm. Por ejemplo, cada arco de la porción de serpentina del primer canal de salida puede tener un radio de curvatura de 1 mm, 1.5 mm, 2 mm, 2.5 mm, 3 mm, 3.5 mm, 4 mm, 4.5 mm o 5 mm.

La entrada puede estar conectada a un depósito.

En un segundo aspecto que no pertenece a la invención reivindicada, se proporciona un dispositivo microfluídico para separar partículas que tienen una dimensión principal por encima de un valor umbral predeterminado de un fluido, el dispositivo que comprende una pluralidad de capas, cada capa dentro de la pluralidad de capas que comprende una entrada, un canal de entrada, un canal curvado, una cámara de separación, una primera salida y una segunda salida;

la entrada está conectada al canal de entrada, el canal de entrada está conectado al canal curvado, el canal curvado está conectado a la cámara de separación y la cámara de separación está conectada a la primera salida por un primer canal de salida, y la cámara de separación está conectada a la segunda salida por un segundo canal de salida; el primer canal de salida comprende una porción de serpentina; en donde el segundo canal de salida se ramifica desde la cámara de separación sustancialmente perpendicular al primer canal de salida; el canal curvado que tiene un ángulo de curvatura de 150 a 270 grados; en donde la relación de aspecto del canal de entrada es de 10 a 20, la relación de aspecto del canal curvado es de 5 a 10, la relación de aspecto del primer canal de salida es de 1.5 a 6, y la relación de aspecto del segundo canal de salida es de 15 a 25; la entrada de cada capa dentro de la pluralidad de capas está en comunicación fluida con un colector de entrada común, la primera salida de cada capa dentro de la pluralidad de capas está en comunicación fluida con un primer colector de salida común, y la segunda entrada de cada capa que está dentro de la pluralidad de capas que está en comunicación fluida con un segundo colector de salida común; de manera que, durante el uso, el fluido fluye desde el colector de entrada común al primer colector de salida común y al segundo colector de salida común a través de la entrada, el canal de entrada, el canal curvado, la cámara de separación y el primer canal de salida y el segundo canal de salida de cada capa dentro de la pluralidad de capas; en donde para cada capa dentro de la pluralidad de capas, las partículas dentro del fluido en la entrada que tienen una dimensión principal por encima del valor umbral predeterminado se enfocan sustancialmente en la segunda salida y el fluido que se recoge en la primera salida está sustancialmente libre de partículas que tienen una dimensión principal por encima del valor umbral predeterminado.

Cada capa de la pluralidad de capas puede corresponder al dispositivo del primer aspecto. Por consiguiente, cada capa dentro de la pluralidad de capas puede tener una o más de las características descritas para el dispositivo del primer aspecto.

Preferiblemente, la anchura del primer canal de salida varía desde la cámara de separación hasta la primera salida. El primer canal de salida puede comprender una porción ensanchada de modo que la anchura del primer canal de salida aumente desde la unión en la que el primer canal de salida se ramifica desde la cámara de separación hasta el final de la porción ensanchada. El primer canal de salida puede comprender una porción estrechada de modo que la anchura del primer canal de salida disminuya desde la unión en la que el primer canal de salida se ramifica desde la cámara de separación hasta el final de la porción estrechada.

La porción ensanchada o la porción estrechada pueden extenderse parcialmente a lo largo del primer canal de salida de modo que la anchura del resto del primer canal de salida sea constante. Por ejemplo, la porción ensanchada o la porción estrechada pueden tener el 5% de la longitud del primer canal de salida, el 10% de la longitud del primer canal de salida, el 15% de la longitud del primer canal de salida o el 20% de la longitud del primer canal de salida.

El primer canal de salida puede comprender una primera porción dentro de la cual el canal tiene una primera anchura, una segunda porción que corresponde a una porción ensanchada o estrechada y una tercera porción dentro de la cual el canal tiene una segunda anchura.

En modos de realización en los que comprende una porción ensanchada, la porción ensanchada aumenta la anchura del canal desde 1.5 veces hasta 3 veces.

Preferiblemente, la porción ensanchada o la porción estrechada corresponden a una porción de la porción de serpentina del primer canal de salida.

Sin desear estar limitados por la teoría, los inventores han descubierto que el área principal donde la relación de aspecto de los canales del dispositivo afecta el rendimiento del mecanismo de separación del dispositivo está en el punto en el que el primer canal de salida y el segundo canal de salida se ramifican de la cámara de separación. Se ha mostrado (*Tripathi, S et al. "Microdevice for plasma separation from whole human blood using bio-physical and geometrical effects". Sci. Rep. 6, 26749, 2016*) que esta es el área donde sucede la formación de vórtices y se considera que, para una velocidad de flujo determinada, es crucial para el rendimiento de los otros efectos fluídicos, como el flujo secundario (también conocido como "*Dean Flow*"), el enfoque inercial de canal recto y el fraccionamiento de flujo comprimido, el vórtice mantendrá un área de efecto aproximadamente constante. Después de que el flujo pasa por este punto de unión o ramificación, la relación de aspecto del canal no afecta el rendimiento ya que ya se ha producido la separación y es posible ajustar la anchura del primer y/o segundo canal de salida.

La velocidad de flujo óptima puede depender de la profundidad de los canales del dispositivo.

El efecto de poder estrechar o ensanchar la anchura del primer canal de salida es permitir un cambio en la longitud del primer canal de salida entre la cámara de separación y la primera salida sin afectar negativamente el rendimiento del dispositivo, permitiendo por tanto que se varíe la distancia entre la primera salida y la segunda salida. Si se aumenta la longitud del primer canal de salida sin ensanchar la anchura del canal, la resistencia al flujo del primer canal de salida aumentará, lo que dará lugar a una reducción del caudal a través del primer canal de salida para un caudal dado en la entrada del dispositivo.

Por ejemplo, si el primer canal de salida se ensancha 2 veces en su anchura (es decir, el canal duplica su anchura desde la unión del primer canal de salida hasta una distancia desde esa unión), el primer canal de salida puede duplicarse en longitud sin afectar negativamente al caudal del dispositivo y a la eficacia de separación del dispositivo.

Para los dispositivos que utilizan una pluralidad de capas, tal como los dispositivos según el presente aspecto, existe la necesidad de poder agrupar o recoger por separado el fluido dirigido a cada una de la primera y segunda salidas. Normalmente, los colectores se utilizan para recoger el fluido de una salida determinada y dirigirlo a un depósito separado. Sin embargo, dichos colectores son normalmente voluminosos y ocupan una gran cantidad de espacio físico. Para dispositivos conocidos, como el descrito en Tripathi mencionado anteriormente, por ejemplo, la primera y la segunda salidas están próximas entre sí y no hay espacio físico suficiente para acomodar un primer colector de salida y un segundo colector de salida.

Sin embargo, los inventores han descubierto sorprendentemente que la provisión de una porción ensanchada en el primer canal de salida permite que la primera salida esté lo suficientemente separada de la segunda salida de modo que se pueda montar en el dispositivo un primer colector de salida común y un segundo colector de salida común.

El colector de entrada común puede configurarse para garantizar que el caudal de fluido que pasa a través del canal de cada capa dentro de la pluralidad de capas sea sustancialmente el mismo.

El primer colector de salida común puede configurarse para garantizar que el caudal de fluido que pasa a través del canal de cada capa dentro de la pluralidad de capas sea sustancialmente el mismo.

El segundo colector de salida común puede configurarse para garantizar que el caudal de fluido que pasa a través del canal de cada capa dentro de la pluralidad de capas sea sustancialmente el mismo.

Preferiblemente, el colector de entrada común, el primer colector de salida común y el segundo colector de salida común pueden configurarse para garantizar que el caudal de fluido que pasa a través del canal de cada capa dentro de la pluralidad de capas sea sustancialmente el mismo.

El colector de entrada común puede comprender una entrada, una porción ramificada, una porción abierta y una salida de colector. La salida de colector puede estar en comunicación fluida directa con la entrada de cada capa dentro de la pluralidad de capas, de modo que el fluido pueda fluir desde la única entrada del colector común a la entrada de cada capa dentro de la pluralidad de capas a través de la porción ramificada, la porción abierta y la salida del colector del colector común.

La salida del colector puede ser alargada.

La porción abierta normalmente está aguas abajo de la porción ramificada.

La entrada del colector de entrada común puede estar conectada a un depósito.

El primer colector de salida común puede comprender una entrada, una porción abierta, una porción ramificada y una salida del colector. La entrada puede estar en comunicación fluida directa con la primera salida de cada capa dentro de la pluralidad de capas, de modo que el fluido pueda fluir desde cada primera salida a un primer depósito de salida a través de la entrada, la porción abierta, la porción ramificada y la salida de colector del primer colector de salida común.

La entrada del colector puede ser alargada.

La porción abierta normalmente está aguas arriba de la porción ramificada.

La salida del primer colector de salida común puede estar conectada a un depósito.

El segundo colector de salida común puede comprender una entrada, una porción abierta, una porción ramificada y una salida de colector. La entrada puede estar en comunicación fluida directa con la segunda salida de cada capa dentro de la pluralidad de capas, de modo que el fluido pueda fluir desde cada segunda salida a un segundo depósito de salida a través de la entrada, la porción abierta, la porción ramificada y la salida de colector del segundo colector de salida común.

La entrada del colector puede ser alargada.

La porción abierta normalmente está aguas arriba de la porción ramificada.

La salida del segundo colector de salida común puede estar conectada a un depósito.

La provisión de un colector de entrada común y/o un primer colector de salida común y/o un segundo colector de salida común para proporcionar fluido a un caudal común a la entrada de cada capa del dispositivo asegura que cada capa del dispositivo procesará el fluido de la misma manera, es decir, la primera salida de cada capa comprenderá la misma población objetivo de partículas o estará libre de la misma población objetivo de partículas. Por consiguiente, la pluralidad de capas del dispositivo de la presente invención procesa fluido en paralelo, permitiendo así que el dispositivo procese un gran volumen de fluido a la vez, aunque el volumen que puede ser procesado por cada canal puede ser pequeño. En modos de realización en los que la pluralidad de capas comprende 20 capas, el dispositivo puede configurarse para procesar 1 l/min, pero cada capa puede ser capaz de procesar únicamente de 2 a 150 ml/min.

Por ejemplo, en modos de realización en los que la pluralidad de capas comprende 750 capas, el dispositivo puede configurarse para procesar 4.5 l/min con una capa individual procesando 6 ml/min.

Además, la provisión de un colector de entrada común permite que el fluido que se va a procesar por el dispositivo sea introducido en el dispositivo por una única entrada (la entrada del colector común) y, por lo tanto, solo requiere la provisión de una única fuente de presión, tal como una única bomba, y un único conjunto de accesorios a utilizar, por ejemplo. El uso de una única bomba u otra fuente de presión única permiten que el caudal a través de las entradas y, por lo tanto, los canales, de cada capa dentro de la pluralidad de capas se controle y equilibre mucho más fácilmente para garantizar que el caudal a través de cada canal sea sustancialmente el mismo. Además, un dispositivo que requiera solo un conjunto único de accesorios y una fuente de presión única reducirá normalmente el espacio requerido para conectar los canales del dispositivo a la fuente de presión. Por consiguiente, el dispositivo de la invención es una solución simple para el procesamiento de fluidos, y es más rentable y ocupa menos espacio que los dispositivos conocidos en la técnica.

Normalmente, el colector de entrada común está conectado a la pluralidad de capas del dispositivo a través de unos medios de sellado. Los medios de sellado pueden estar ubicados entre el dispositivo y el colector de entrada común. Los medios de sellado pueden proporcionar un sello hermético para garantizar que el fluido del colector de entrada común fluya hacia la entrada de cada capa dentro de la pluralidad de capas del dispositivo sin fugas en la interfaz entre el colector de entrada común y el dispositivo. Normalmente, los medios de sellado están formados por un material elástico que puede deformarse empujando el colector de entrada común hacia el punto de contacto entre el colector de entrada común y el dispositivo. Por ejemplo, los medios de sellado pueden ser una junta que está formada por goma o similar.

De manera similar, el primer colector de salida común y el segundo colector de salida común pueden conectarse a la pluralidad de capas del dispositivo a través de medios de sellado.

Según un tercer aspecto, se proporciona un método de uso de un dispositivo según el primer aspecto, el método que comprende las etapas:

a proporcionar un fluido que comprende una población objetivo de partículas;
b conducir el fluido hacia la entrada única del colector de entrada común del dispositivo a un primer caudal; y
c recoger el fluido de la primera y segunda salidas de cada capa dentro de la pluralidad de capas,

en donde el fluido de la segunda salida de cada capa comprende la población objetivo de partículas, y el fluido de la primera salida está sustancialmente desprovisto de la población objetivo de partículas.

Preferiblemente, el fluido de la segunda salida comprende la mayoría de la población objetivo de partículas. Preferiblemente, el fluido de la segunda salida comprende sustancialmente toda la población objetivo de partículas.

La provisión de un dispositivo que comprende una pluralidad de capas, la entrada de cada capa dentro de la pluralidad de capas que está en comunicación fluida con una única fuente de presión, tal como una bomba, a través de un colector común, reduce la maquinaria requerida para procesar grandes volúmenes de fluido, requiriendo solo una única bomba para proporcionar fluido a cada entrada, y simplificando enormemente la igualación o el equilibrio de la presión a través de todas las entradas para cada capa dentro de la pluralidad de capas del dispositivo. Por consiguiente, cada capa dentro de la pluralidad de capas procesa el fluido que pasa a través de ella sustancialmente de la misma manera que cualquier otra capa dentro de la pluralidad de capas.

En un cuarto aspecto, se proporciona un sistema para eliminar poblaciones de partículas de un fluido que comprende una pluralidad de dispositivos según el primer aspecto o el segundo aspecto, la primera salida de un primer dispositivo está en comunicación fluida con la entrada de un segundo dispositivo posterior, en donde los canales del primer dispositivo están dimensionados para enfocar partículas de un primer rango de diámetros en la segunda salida del primer dispositivo, y los canales del segundo dispositivo están dimensionados para enfocar partículas de un segundo rango de diámetros en la segunda salida del segundo dispositivo, de tal manera que el fluido que comprende poblaciones de partículas con diámetros dentro del primer y/o segundo rango de diámetros puede eliminarse secuencialmente del fluido a medida que el fluido pasa a través de la pluralidad de dispositivos.

Preferiblemente, en modos de realización que utilizan dispositivos según el segundo aspecto, el fluido es procesado por cada dispositivo en el sistema utilizando el método del tercer aspecto.

Preferiblemente, el diámetro o rango de diámetros de las poblaciones objetivo eliminadas por cada dispositivo posterior dentro del sistema puede ser menor que el dispositivo anterior, de manera que cada dispositivo posterior elimina partículas más pequeñas que el dispositivo anterior en el sistema.

El fluido resultante producido por el sistema puede estar sustancialmente libre de partículas, o sustancialmente libre de las poblaciones objetivo de partículas.

La segunda salida de cada capa de cada dispositivo en el sistema de la presente invención puede estar en comunicación fluida dentro de la entrada del colector común de ese dispositivo, de modo que el fluido que comprende

la población objetivo de partículas es procesado adicionalmente por ese dispositivo para reducir el volumen de fluido que comprende la población objetivo de partículas, concentrando por tanto la población objetivo de partículas. La concentración de una población diluida de partículas puede permitir que esa población de partículas se detecte más fácilmente, por ejemplo. Además, el reprocesamiento del fluido que comprende la población objetivo de partículas puede permitir obtener un mayor volumen de fluido que está desprovisto de la población objetivo de partículas, proporcionando efectivamente la función de filtrar el fluido de la población objetivo de partículas.

Normalmente, el colector común de cada dispositivo dentro de la pluralidad de dispositivos puede estar en comunicación fluida con un depósito para ese dispositivo. La segunda salida del dispositivo puede alimentarse al depósito de ese dispositivo de modo que el fluido se recircule a través del dispositivo.

Por consiguiente, el sistema puede comprender una pluralidad de depósitos, cada depósito asociado con un dispositivo dentro de la pluralidad de dispositivos.

Preferiblemente, el fluido es un líquido acuoso. Por ejemplo, el fluido puede ser agua que puede estar contaminada con partículas de una variedad de diámetros. Alternativamente, el fluido puede ser un fluido corporal. Por ejemplo, el fluido puede ser sangre, fluido de heridas, plasma, suero, orina, heces, saliva, sangre de cordón umbilical, muestras de vellosidades coriónicas, fluido amniótico, fluido de lavado transcervical o cualquier combinación de los mismos.

El fluido que ha sido procesado por el sistema del presente aspecto puede estar listo para analizar partículas que tengan un diámetro objetivo. Por ejemplo, el agua que ha sido procesada utilizando el sistema del presente aspecto puede ser adecuada para analizar la presencia de patógenos transmitidos por el agua tal como *Cryptosporidium* o *Giardia,* sin requerir la filtración convencional de partículas más grandes que de otro modo podrían estar presentes. Alternativamente, cada dispositivo puede concentrar diferentes poblaciones objetivo de partículas dentro de la pluralidad de dispositivos del sistema del presente aspecto, lo que permite que una pluralidad de especies diluidas objetivo dentro de un fluido a granel se concentren en un volumen más pequeño de fluido que puede ser más adecuado para el análisis de esa especie objetivo, por ejemplo. Por consiguiente, se pueden concentrar múltiples especies objetivo para que el sistema las detecte a medida que se procesa el fluido.

Las poblaciones de partículas de un diámetro objetivo dado pueden concentrarse mediante uno de los dispositivos dentro del sistema del presente aspecto, y la población concentrada producida de partículas del diámetro objetivo puede estar suficientemente concentrada para ser detectada. En modos de realización en los que las partículas de un diámetro objetivo se concentran después de que las partículas que tienen un diámetro mayor que el diámetro objetivo se hayan concentrado en dispositivos anteriores dentro del sistema, las partículas del diámetro objetivo pueden concentrarse sin la presencia de esas partículas más grandes.

El sistema puede comprender una pluralidad de dispositivos según el segundo aspecto conectados en paralelo por un colector común adicional. El colector común adicional puede estar en comunicación fluida con la entrada de cada colector común de cada dispositivo dentro de la pluralidad de dispositivos, de modo que el fluido pueda fluir desde el colector común adicional a través de cada colector común de cada dispositivo dentro de la pluralidad de dispositivos a través de las entradas de cada colector común respectivo a la primera y segunda salidas de cada capa de cada dispositivo dentro de la pluralidad de dispositivos. El colector común adicional puede configurarse para garantizar que el caudal de fluido que pasa a través de la entrada de cada colector común de cada dispositivo dentro de la pluralidad de dispositivos sea sustancialmente el mismo.

Por consiguiente, el uso de una pluralidad de dispositivos conectados por un colector común adicional puede permitir que se procese un volumen mucho mayor de fluido de una manera uniforme. Es decir, el caudal de fluido que pasa a través de cada capa de cada dispositivo es sustancialmente el mismo, de manera que cada capa de cada dispositivo en la pluralidad de dispositivos enfoca sustancialmente la misma población objetivo de partículas.

Además, el fluido procesado por la pluralidad de dispositivos puede ser impulsado por una única bomba, ahorrando así costes y asegurando la uniformidad del bombeo a través de la pluralidad de dispositivos.

La pluralidad de dispositivos puede comprender al menos 20 dispositivos, al menos 30 dispositivos, al menos 50 dispositivos, al menos 100 dispositivos, al menos 200 dispositivos, al menos 500 dispositivos o al menos 1000 dispositivos. La pluralidad de dispositivos puede comprender de dos a 500 dispositivos. La pluralidad de dispositivos puede comprender de dos a 200 dispositivos. La pluralidad de dispositivos puede comprender de dos a diez dispositivos. Por ejemplo, la pluralidad de dispositivos puede comprender dos, cinco, siete, diez, quince, veinte, veinticinco o treinta dispositivos.

Breve descripción de las figuras

Ahora se describirán modos de realización de la presente invención, a modo de ejemplo no limitativo, con referencia a los dibujos adjuntos.

Figura 1: Un dispositivo microfluídico según un modo de realización;

Figura 2: Una vista ampliada de la porción de un dispositivo según un modo de realización indicada por el círculo de puntos en la figura 1;

Figura 3: Una fotografía de un dispositivo que comprende una pila de microcanales según un modo de realización con un primer y segundo colector acoplados a las primeras y segundas salidas de cada microcanal, y un colector de entrada acoplado a las entradas de cada microcanal;

Figura 4: Un colector de entrada común de ejemplo que puede usarse con el dispositivo que comprende una pila de microcanales que muestran el caudal a través del colector de entrada común; y

Figura 5: Gráfico que muestra la eficacia de una pila de 750 dispositivos según un modo de realización para filtrar *Scenedesmus quadricauda* de una muestra de un período de tiempo, donde el gráfico punteado muestra el % de recuperación y el gráfico discontinuo muestra el tiempo de operación para esa recuperación en intervalos de 15 minutos.

Descripción detallada

Si bien la fabricación y el uso de varias realizaciones de la presente invención se exponen en detalle a continuación, debería apreciarse que la presente invención proporciona muchos conceptos inventivos aplicables que pueden implementarse en una amplia variedad de contextos específicos. Los modos de realización específicos expuestos en este documento son meramente ilustrativos de formas específicas de hacer y usar la invención y no delimitan el alcance de la invención.

Para facilitar la comprensión de esta invención, a continuación se definen una serie de términos. Los términos definidos en el presente documento tienen significados tal como los entiende comúnmente un experto medio en las áreas relevantes para la presente invención. Los términos como "un/una/uno" y "el/la/lo" no pretenden referirse solo a una entidad singular, sino que incluyen la clase general de la cual se puede usar un ejemplo específico para ilustración. La terminología del presente documento se usa para describir modos de realización específicos de la invención, pero su uso no limita la invención, excepto como se remarca en las reivindicaciones.

Para demostrar la eficacia del dispositivo, se llevaron a cabo los siguientes experimentos.

Ejemplo 1 - Canal de flujo único

Se usaron muestras de análisis que contenían una variedad de especies de algas para determinar el porcentaje de biomasa que podría eliminarse de la muestra. Este experimento se denominó experimento de "deshidratación".

Se usó un dispositivo como el que se muestra en la figura 1 y la figura 2 para procesar las muestras de análisis. El dispositivo 1 comprende una entrada 2, un canal 4 de entrada lineal (que actúa como canal de entrada), un canal 6 curvado, una cámara 8 de separación, un primer canal 10 de salida, una primera salida 12, un segundo canal 14 de salida y una segunda salida 16.

Durante el uso, el fluido fluye desde la entrada 2 hasta la primera salida 12 a través del canal 4 de entrada, el canal 6 curvado, la cámara 8 de separación y el primer canal 10 de salida o hacia la segunda salida 16 a través del canal 4 de entrada, el canal 6 curvado, la cámara 8 de separación y el segundo canal 14 de salida.

Todos los canales tienen una profundidad de 60 µm.

El canal 4 de entrada tiene una anchura de 0.92 mm y una relación de aspecto de 15.33. El canal 6 curvado tiene una anchura de 0.52 mm, una relación de aspecto de 8.67 y un ángulo 24 de curvatura de 180°. Por consiguiente, hay una discontinuidad 18 donde se conectan el canal 4 de entrada y el canal 6 curvado.

El primer canal 10 de salida tiene una anchura inicial de 0.24 mm (relación de aspecto de 4), aumentando en una porción 20 ensanchada hasta una anchura de 0.51 mm (relación de aspecto de 8.5). El segundo canal de salida tiene una anchura de 1.2 mm y una relación de aspecto de 20.

El primer canal de salida tiene una porción 22 sinusoidal.

El fluido de cada muestra de análisis se colocó en un depósito en la entrada del dispositivo. El fluido se bombeó a la entrada a una velocidad de 6 ml/min. El fluido se recogió en la primera salida ("permeado") y en la segunda salida ("retenido"). La densidad óptica de las muestras de análisis iniciales, el retenido y el permeado se midieron usando un fotoespectrómetro y los resultados se proporcionan en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1. El rendimiento de la deshidratación de una tecnología de un único chip

Nombre de la especie	OD inicial	OD retenido	OD permeado	% de recuperación
Chlorella vulgaris	0.548	0.5795	0.045	92.23

Nombre de la especie	OD inicial	OD retenido	OD permeado	% de recuperación
Tetraselmis suecica	0.6705	0.62	0.077	87.58
Tetraselmis suecica concentrado	0.9005	0.917	0.092	89.96
Dunaliella primolecta	0.5155	0.4425	0.023	94.80
Phaedactylum tricornutum	1.59	1.665	0.0105	99.36
Spirulina maxima	0.734	0.8085	0.114	85.89
Scenedesmus quadricauda	1.5045	1.608	0.0035	99.78

Los mejores resultados de hasta un 99% de recuperación de biomasa se mostraron para *Phaeodactylum tricornutum* y *Scenedesmus quadricauda,* teniendo en cuenta que la concentración inicial de estos dos cultivos fue relativamente alta (OD=1.5-1.59) en la Tabla 1. La deshidratación de otras especies fue menos eficiente con resultados que oscilaron entre el 85 y el 95%. La deshidratación menos eficiente fue para *Spirulina maxima,* potencialmente porque este cultivo tiene formas específicas de formación de filamentos.

Además, se ha encontrado que la tasa de flujo óptima de fluido a través del dispositivo es la proporcionada en la Tabla 2.

Tabla 2: El caudal óptimo determinado para dispositivos que tienen una profundidad de canal determinada

Profundidad de canal (µm)	Caudal óptimo (ml/min)
50	3.1
60	4.5
75	6.0
90	13.0
180	30.0

Se determinó que el caudal óptimo era el caudal máximo de fluido a través del dispositivo sin un impacto negativo en la eficacia de la separación de partículas.

Ejemplo 2 - Dispositivo apilado

Se analizó un dispositivo 200 apilado (por ejemplo, véase la figura 3) que tiene 750 microcanales que funcionan en paralelo para demostrar que se puede procesar un gran volumen de fluido sin perder la eficacia de la separación.

Cada microcanal del dispositivo apilado correspondía a un dispositivo como se describe en el primer ejemplo. La entrada de cada microcanal (que actuaba como una capa) estaba acoplada a un colector 202 de entrada (que actuaba como un colector de entrada común). El colector 202 de entrada (véase la figura 4) que comprende una entrada 204, una porción 206 ramificada, una porción 208 abierta y una salida 210 de colector.

La primera salida de cada microcanal estaba acoplada a un primer colector 212 de salida (que actuaba como un primer colector de salida común). La segunda salida de cada microcanal estaba acoplada a un segundo colector 214 de salida (que actuaba como un segundo colector de salida común). Tanto el primer colector de salida como el segundo colector de salida tenían una estructura similar a la del colector de entrada, como se muestra en la figura 4.

Una muestra de análisis que contiene *Scenedesmus cuadricauda* fue bombeada a la entrada del colector de admisión y, por lo tanto, procesada por el dispositivo. El contenido de partículas del fluido recogido por el primer colector de salida y el segundo colector de salida se determinó mediante mediciones de densidad óptica. La eficacia de separación del dispositivo 200 apilado se muestra en la figura 5, lo que demuestra que se mantuvo un buen rendimiento de separación durante al menos 4 horas.

Se controló el consumo de energía y los resultados indican un requerimiento de energía de ~1.25kWh/m^3 de muestra procesada. Los métodos alternativos de separación de partículas de un fluido, tal como la filtración por membrana, tienen un consumo de energía de 2.23 kWh/m^3 (*Gerardo et al., Journal of Membrane Science 464:86-99, 2014*), y la centrifugación tiene un consumo de energía normalmente en la región de 8kWh/m^3. Por consiguiente, el dispositivo apilado es más eficiente energéticamente que los dispositivos alternativos usados para la separación de partículas.

Esta eficiencia energética se posibilita aumentando el área de la sección transversal en las dimensiones del dispositivo que se ha demostrado que no son críticas. Esto tiene el efecto de aumentar la relación de aspecto, que anteriormente

se había considerado perjudicial para el rendimiento. Sin embargo, se ha demostrado que el presente dispositivo puede separar con éxito partículas de una dimensión deseada de un fluido mientras aumenta la relación de aspecto de al menos algunos canales para aumentar por lo tanto el volumen de fluido que se puede procesar en un momento dado.

Además, la capacidad de variar la distancia entre la primera salida y la segunda salida al proporcionar un primer canal de salida que tiene una porción ensanchada permite que la primera y la segunda salida estén lo suficientemente separadas para permitir que los colectores se coloquen espacialmente de tal manera que se puede recoger el fluido de la primera y la segunda salidas de cada microcanal en el dispositivo apilado, lo que permite que una pluralidad de microcanales procesen un fluido en paralelo, lo que mejora significativamente la eficiencia del dispositivo y permite procesar un volumen mucho mayor de fluido en un dispositivo compacto.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (1) microfluídico para separar partículas que tienen una dimensión principal por encima de un valor umbral predeterminado de un fluido, el dispositivo (1) que comprende una entrada (2), un canal (4) de entrada, un canal (6) curvado, una cámara (8) de separación, una primera salida (12) y una segunda salida (16); la entrada (2) que está conectada al canal (4) de entrada, el canal (4) de entrada está conectado al canal (6) curvado, el canal (6) curvado está conectado a la cámara (8) de separación y la cámara (8) de separación está conectada a la primera salida (12) por un primer canal (10) de salida, y la cámara (8) de separación está conectada a la segunda salida (16) por un segundo canal (14) de salida; el primer canal (10) de salida comprende una porción (22) sinusoidal/serpentina; en donde el segundo canal (14) de salida se ramifica desde la cámara (8) de separación sustancialmente perpendicular al primer canal (10) de salida dentro del plano de la cámara (8) de separación; el canal (6) curvado que tiene un ángulo de curvatura de 150 a 270 grados; en donde el canal (4) de entrada, el canal (6) curvado, la cámara (8) de separación, el primer canal (10) de salida y el segundo canal (14) de salida tienen la misma o sustancialmente la misma profundidad; en donde la anchura del canal (4) de entrada es de 1.5 a 3 veces mayor que la anchura del canal (6) curvado; en donde la relación de aspecto (relación anchura/profundidad) del canal (4) de entrada es de 10 a 20, la relación de aspecto del canal (6) curvado es de 5 a 10, la relación de aspecto inicial del primer canal (10) de salida adyacente a la cámara (8) de separación es de 1.5 a 6, y la relación de aspecto del segundo canal (14) de salida adyacente a la cámara (8) de separación es de 15 a 25 de modo que, durante el uso, el fluido fluye desde la entrada (2), a la primera salida (12) y la segunda salida (16) a través del canal (4) de entrada, el canal (6) curvado, la cámara (8) de separación y el primer canal (10) de salida y el segundo canal (14) de salida respectivamente; en donde las partículas dentro del fluido en la entrada (2) que tienen una dimensión principal por encima del valor umbral predeterminado se enfocan sustancialmente en la segunda salida (16) y el fluido que se recoge en la primera salida (12) está sustancialmente libre de partículas que tienen una dimensión mayor por encima del valor umbral predeterminado.

2. El dispositivo (1) de la reivindicación 1, en donde el valor umbral predeterminado es de 0.01 µm a 500 µm.

3. El dispositivo (1) de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la anchura o la relación de aspecto del segundo canal (14) de salida es al menos 3 veces la anchura o la relación de aspecto del primer canal (10) de salida.

4. El dispositivo (1) de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el segundo canal (14) de salida comprende una curvatura o una porción curvada.

5. El dispositivo (1) de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la profundidad de los canales del dispositivo es de 20 µm a 3000 µm.

6. Un método de uso de un dispositivo (1, 200) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el método que comprende las etapas:

a proporcionar un fluido que comprende una población objetivo de partículas;
b conducir el fluido hacia la entrada (2) del dispositivo (1) o la entrada (204) del colector (202) de entrada común del dispositivo (200) a un primer caudal; y
c recoger el fluido de la primera y segunda salidas (12, 16) del dispositivo (1) o de cada capa dentro de la pluralidad de capas,

en donde el fluido de la segunda salida (16) de la capa o de cada capa comprende la población objetivo de partículas, y el fluido de la primera salida (12) está sustancialmente desprovisto de la población objetivo de partículas.

7. Un sistema para eliminar poblaciones de partículas de un fluido que comprende una pluralidad de dispositivos (1, 200) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, la primera salida (12) de un primer dispositivo está en comunicación fluida con la entrada (2) de un segundo dispositivo posterior, en donde los canales del primer dispositivo están dimensionados para enfocar partículas de un primer rango de diámetros en la segunda salida del primer dispositivo, y los canales del segundo dispositivo están dimensionados para enfocar partículas de un segundo rango de diámetros en la segunda salida del segundo dispositivo, de manera que el fluido que comprende poblaciones de partículas con diámetros dentro del primer y/o segundo rango de diámetros puede eliminarse secuencialmente del fluido a medida que el fluido pasa a través de la pluralidad de dispositivos.

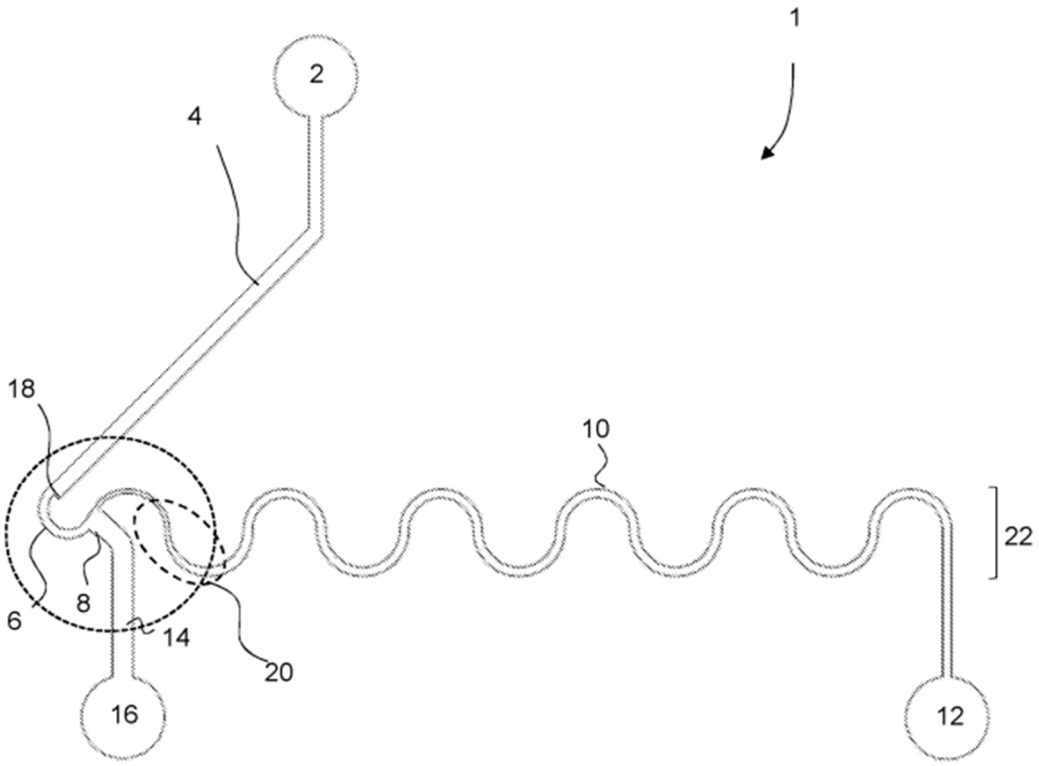

Figura 1

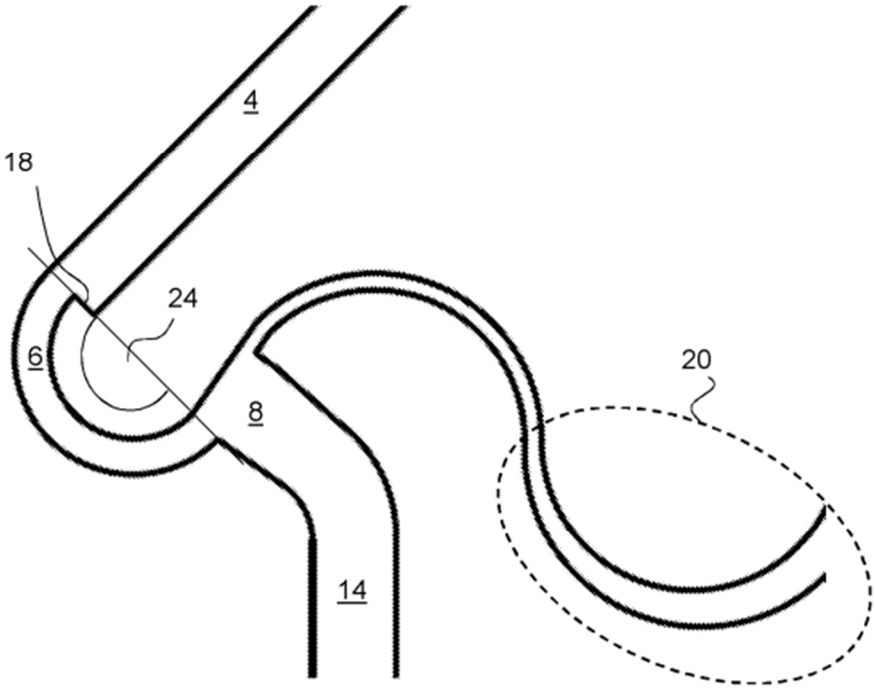

Figura 2

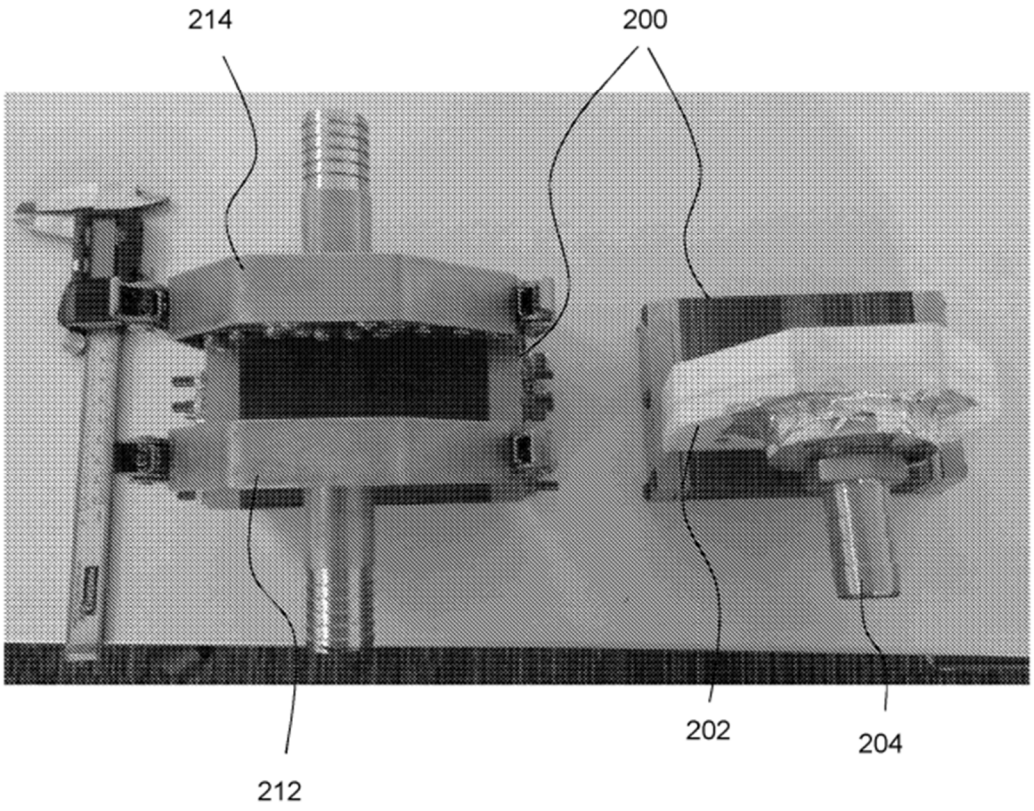

Figura 3

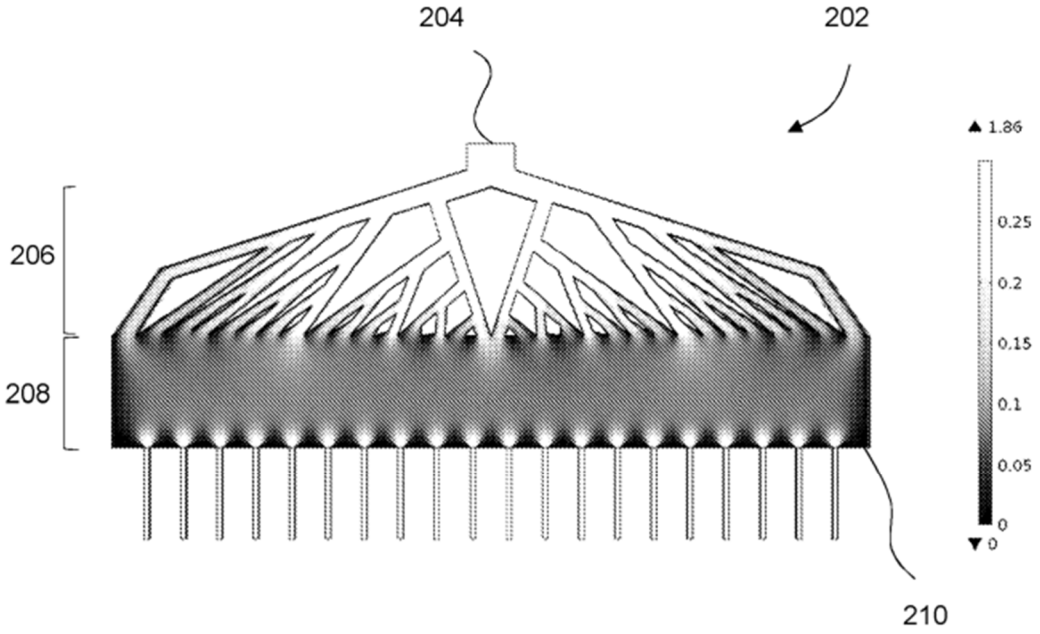

Figura 4

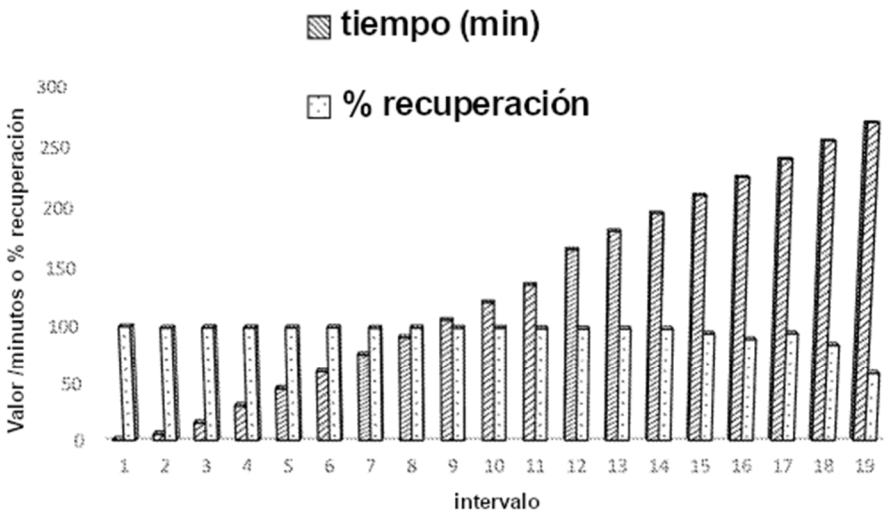
tiempo (min)
% recuperación
Valor /minutos o % recuperación
300
250
200
150
100
50
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
intervalo

Figura 5