



(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(43) Date de publication:
03.05.2017 Bulletin 2017/18

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

(21) Numéro de dépôt: **16196304.6**

(22) Date de dépôt: **28.10.2016**

(84) Etats contractants désignés:
AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
Etats d'extension désignés:
BA ME
Etats de validation désignés:
MA MD

(30) Priorité: **30.10.2015 FR 1560416**

(71) Demandeur: **Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives**
75015 Paris (FR)

(72) Inventeurs:
• **BOURDAT, Anne-Gaëlle**
38260 NANTOIN (FR)
• **DEN DULK, Remco**
38120 SAINT EGREVE (FR)
• **FLAENDER, Mélanie**
38180 Seyssins (FR)

(74) Mandataire: **Brevalex**
56, Boulevard de l'Embouchure
B.P. 27519
31075 Toulouse Cedex 2 (FR)

(54) **DISPOSITIF MICROFLUIDIQUE COUPLANT DEUX ZONES D'ÉCOULEMENT**

(57) L'invention porte sur un dispositif microfluidique comportant un premier circuit microfluidique dit amont (11) et un deuxième circuit microfluidique dit aval (13), les circuits microfluidiques amont et aval (11, 13) étant raccordés à une chambre microfluidique (3) s'étendant entre un canal d'admission (51), formant une extrémité du circuit microfluidique amont (11) et un canal d'évacuation (71), formant une extrémité du circuit microfluidique aval (13), et en ce que :
- la chambre microfluidique (3) présente un volume adapté à former une rétention d'un liquide s'écoulant entre le

circuit microfluidique amont (11) et le circuit microfluidique aval (13),
- le canal d'évacuation présente une section, dans un plan perpendiculaire à la direction d'écoulement du liquide, dimensionnée pour permettre une évacuation du liquide de la chambre microfluidique (3) à travers ledit canal d'évacuation par écoulement capillaire spontané, et
- la chambre microfluidique (3) comporte un évent (9) configuré pour évacuer l'air contenu dans le liquide s'écoulant dans ladite chambre microfluidique (3) depuis le circuit microfluidique amont (11).

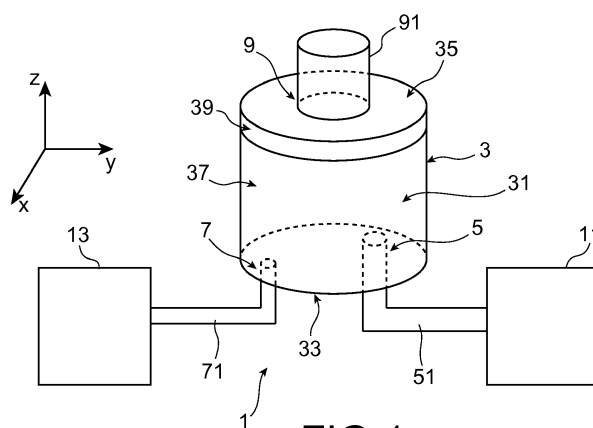


FIG.1

Description

DOMAINE TECHNIQUE

[0001] La présente invention concerne les dispositifs microfluidiques et, plus particulièrement, un dispositif microfluidique pour coupler une première zone d'écoulement à une deuxième zone d'écoulement.

[0002] L'invention trouve des applications dans de nombreux domaines, comme entres autres les domaines de la recherche médicale, de la chimie, de la biologie et de la pharmaceutique.

ETAT DE LA TECHNIQUE ANTERIEURE

[0003] Dans de nombreux domaines, on cherche à manipuler et contrôler l'écoulement d'un liquide pour analyser des échantillons de petit volume dans un dispositif microfluidique. Ce peut être le cas, par exemple, pour établir des interactions biologiques et/ou chimiques entre deux solutions pour une analyse chimique, un diagnostic biologique ou médical, ou encore dans le domaine du génie génétique ou agro-alimentaire.

[0004] Toutefois, la manipulation d'un liquide par exemple, lors d'un remplissage d'une chambre microfluidique afin de réaliser des analyses chimiques ou biologiques peut par inadvertance ou de manière incontrôlée introduire des bulles d'air dans la chambre qui peuvent affecter la performance et les résultats de l'analyse. Il est ainsi important d'éliminer ou d'empêcher la formation des bulles indésirables.

[0005] Il existe plusieurs travaux mentionnant des techniques d'élimination de bulles d'air. Par exemple, l'article de Chang et Jiang intitulé « A debubbler for microfluidics utilizing air-liquid interfaces », Applied Physics Letters, (vol. 95, n0. 21, p.214103, Nov. 2009) décrit un dispositif formant des piliers d'air entre un support et un capot comprenant des trous. Les piliers d'air permettent l'éclatement des bulles et l'échappement de l'air par les trous sur le capot. Une autre technique consiste à éliminer les bulles à posteriori en utilisant un matériau poreux. Toutefois, ces deux techniques sont propices à l'évaporation du liquide.

[0006] Une autre technique consiste à contrôler le front de remplissage d'une chambre par une modification assez complexe de la structure de la chambre accueillant le liquide.

[0007] Les documents FR2978437 et US2015/251181 décrivent des techniques d'élimination de bulles d'air dans un dispositif microfluidique. Toutefois, le dispositif microfluidique relie deux zones d'écoulement sous pression et n'est pas adapté pour transférer un liquide depuis un premier circuit microfluidique présentant un premier mode de déplacement vers un deuxième circuit microfluidique présentant un deuxième mode de déplacement. Ce genre de dispositifs n'est pas adapté pour certaines applications microfluidiques qui nécessitent de relier deux zones d'écoulement microfluidiques de natures dif-

férentes.

[0008] L'objet de la présente invention est par conséquent de remédier aux inconvénients précités en proposant un dispositif microfluidique permettant de faire un lien efficace entre deux zones d'écoulement microfluidiques pouvant être de natures différentes tout en éliminant les bulles d'air.

EXPOSÉ DE L'INVENTION

[0009] L'invention a pour objet un dispositif microfluidique comportant un premier circuit microfluidique dit amont et un deuxième circuit microfluidique dit aval, les circuits microfluidiques amont et aval étant raccordés à une chambre microfluidique s'étendant entre un canal d'admission, formant une extrémité du circuit microfluidique amont et un canal d'évacuation, formant une extrémité du circuit microfluidique aval, et en ce que :

- la chambre microfluidique présente un volume adapté à former une rétention d'un liquide s'écoulant entre le circuit microfluidique amont et le circuit microfluidique aval,
- le canal d'évacuation présente une section, dans un plan perpendiculaire à la direction d'écoulement du liquide, dimensionnée pour permettre une évacuation du liquide de la chambre microfluidique à travers ledit canal d'évacuation par écoulement capillaire spontané, et
- la chambre microfluidique comporte un événement configuré pour évacuer l'air contenu dans le liquide s'écoulant dans ladite chambre microfluidique depuis le circuit microfluidique amont.

[0010] Ainsi, le dispositif microfluidique permet de facilement et efficacement transférer un liquide depuis une première zone d'écoulement vers une deuxième zone d'écoulement capillaire spontané de différente nature que celle de la première zone d'écoulement tout en empêchant l'injection de bulles d'air dans la deuxième zone. Le dispositif permet alors de coupler deux circuits microfluidiques ayant deux fonctions différentes et présentant des modes d'écoulements a priori incompatibles. De plus, l'adaptateur microfluidique permet de remplir le circuit capillaire avec le volume total du liquide injecté en minimisant le gaspillage (i.e., sans la nécessité de préparer un surplus d'un liquide qui ne sera pas utilisé dans le circuit capillaire).

[0011] Selon un mode de réalisation de l'invention, le circuit microfluidique amont est un circuit d'écoulement sous pression.

[0012] Ainsi, en éliminant les bulles d'air, le dispositif microfluidique permet le transfert du liquide depuis une zone dans laquelle le liquide se déplace sous pression vers une autre zone dans laquelle le liquide se déplace par capillarité en évitant le blocage de l'écoulement capillaire vers la deuxième zone tout en filtrant ou éliminant les bulles d'air.

[0013] Avantageusement, ladite chambre microfluidique est configurée pour être relié aux circuits microfluidiques amont et aval selon une orientation prédéterminée disposant les extrémités des circuits microfluidiques amont et aval à un niveau inférieur à celui de l'évent, les notions d'inférieur et de supérieur étant liées au champ de la pesanteur.

[0014] Ainsi, le champ gravitationnel facilite le drainage du liquide par la sortie de la chambre microfluidique tandis que la poussée d'Archimède empêche les bulles de s'approcher de cette sortie en les faisant monter à la surface du liquide où elles éclatent en dégageant de l'air qui s'échappe par l'évent.

[0015] Avantageusement, le canal d'admission débouche dans la chambre microfluidique à un niveau supérieur ou égal à celui du canal d'évacuation.

[0016] Ceci permet de créer une marche tendant à drainer le liquide vers le circuit amont pendant que les bulles d'airs montent à la surface.

[0017] Avantageusement, le canal d'évacuation comporte des parois hydrophiles. La ou les parois hydrophile(s) du canal d'évacuation engendrent de manière efficace une action capillaire spontanée qui facilite l'écoulement du liquide vers le circuit aval.

[0018] Avantageusement, le liquide est sélectionné parmi les liquides suivants : de l'eau, des tampons aqueux, des liquides corporels (sang, plasma, sérum, urine) et des liquides de type éthanol. En outre, l'angle de contact dudit liquide sur au moins une paroi du canal d'évacuation est inférieur à 60° et de préférence inférieur à 30°.

[0019] Avantageusement, l'évent comporte un canal d'échappement adapté pour faire évacuer l'air.

[0020] Avantageusement, le dispositif comporte au moins une vanne installée dans au moins l'un des canaux d'admission, d'évacuation, et d'échappement.

[0021] Ceci permet d'arrêter ou de modifier le débit du liquide admis dans la chambre microfluidique depuis le circuit microfluidique amont, et/ou d'arrêter ou modifier le débit du liquide transporté depuis la chambre microfluidique vers le circuit microfluidique aval, et/ou d'arrêter ou contrôler l'évacuation de l'air vers l'atmosphère.

[0022] Avantageusement, le volume de la chambre microfluidique est supérieur au volume total du liquide admis dans ladite chambre microfluidique.

[0023] Avantageusement, l'évent présente un diamètre d'environ 300 µm à 1 mm ; le canal d'échappement présente une section d'environ 300 µm x 300 µm à 1 mm x 1 mm ; le canal microfluidique d'admission présente une section d'environ 500 µm x 300 µm ; le canal microfluidique d'évacuation présente une section d'environ 300 µm x 300 µm et le volume de la chambre microfluidique est d'environ 20 µl à 30 µl.

[0024] Avantageusement, le volume prédéterminé de la chambre microfluidique est supérieur à un volume critique défini en fonction d'un volume total du liquide injecté dans la chambre microfluidique et/ou des débits d'entrée et de sortie du liquide.

[0025] Ceci permet de s'assurer que le remplissage de la chambre microfluidique ne soit pas plus rapide que la vidange.

[0026] Avantageusement, la chambre microfluidique présente un volume interne ayant une configuration concave.

[0027] Avantageusement, l'adaptateur microfluidique comporte une pluralité d'évents, et/ou une pluralité de sorties microfluidiques, et/ou une pluralité d'entrées microfluidiques.

[0028] Avantageusement, la chambre microfluidique présente des parois internes hydrophiles avec une section divergente du côté de l'admission microfluidique et une section convergente du côté de l'évacuation microfluidique.

[0029] Ainsi, la section divergente augmente le volume de la chambre microfluidique tandis que la section convergente réduit la section pour mieux drainer le liquide vers la sortie. On notera que la réalisation des parois internes hydrophiles sur toutes les surfaces internes de la chambre est plus simple en pratique qu'une réalisation sur seulement une partie des surfaces internes.

[0030] Avantageusement, les circuits microfluidiques amont et aval, la chambre microfluidique, et les canaux d'admission et d'évacuation sont formés en un seul tenant.

[0031] Avantageusement, le circuit microfluidique aval comporte des canaux alimentant un réseau de cellules réactionnelles.

[0032] L'invention vise également un procédé d'écoulement microfluidique entre un premier circuit microfluidique dit amont et un deuxième circuit microfluidique dit aval, les circuits microfluidiques amont et aval étant raccordés à une chambre microfluidique s'étendant entre un canal d'admission, formant une extrémité du circuit microfluidique amont et un canal d'évacuation, formant une extrémité du circuit microfluidique aval, le procédé comportant les étapes suivantes :

- configurer la chambre microfluidique de manière en ce que son volume soit adapté à former une rétention d'un liquide s'écoulant entre le circuit microfluidique amont et le circuit microfluidique aval,
- dimensionner le canal d'évacuation selon une section, dans un plan perpendiculaire à la direction d'écoulement du liquide, pour permettre une évacuation du liquide de la chambre microfluidique à travers ledit canal d'évacuation par écoulement capillaire spontané, et
- aménager un événement dans la chambre microfluidique pour évacuer l'air s'échappant de bulles d'air contenues dans le liquide s'écoulant dans ladite chambre microfluidique depuis le circuit microfluidique amont.

BRÈVE DESCRIPTION DES DESSINS

[0033] On décrira à présent, à titre d'exemples non limitatifs, des modes de réalisation de l'invention, en se

référant aux dessins annexés, dans lesquels :

La Fig. 1 illustre de manière très schématique un dispositif microfluidique entre deux zones d'écoulement, selon un mode de réalisation de l'invention ;
 La Fig. 2 illustre de manière schématique un dispositif microfluidique reliant deux circuits d'écoulement, selon un autre mode de réalisation de l'invention ;
 La Fig. 3 illustre de manière schématique, différentes formes de chambres microfluidiques, selon différents modes de réalisation de l'invention ;
 Les Figs. 4A et 4B illustrent de manière schématique un dispositif microfluidique comportant un circuit amont adapté pour un écoulement par pression à un circuit aval adapté pour un écoulement capillaire, selon un mode préféré de réalisation de l'invention ; et
 La Fig. 5 illustre de manière schématique un dispositif microfluidique, selon un autre mode de réalisation préféré de l'invention.

EXPOSÉ DÉTAILLÉ D'UN MODE DE RÉALISATION PRÉFÉRÉ

[0034] Le concept à la base de l'invention consiste à adapter l'écoulement d'un liquide entre deux zones amont et aval ayant des modes d'écoulement différents tout en empêchant les bulles d'air de pénétrer dans la zone aval.

[0035] La Fig. 1 illustre de manière très schématique un dispositif microfluidique entre deux zones d'écoulement, selon un mode de réalisation de l'invention.

[0036] Conformément à l'invention, le dispositif microfluidique 1 comporte une chambre microfluidique 3, un premier circuit microfluidique dit amont 11 et un deuxième circuit microfluidique dit aval 13.

[0037] La chambre microfluidique 3 comporte une entrée microfluidique 5 et une sortie microfluidique 7. L'entrée microfluidique 5 est configurée pour être raccordée au circuit microfluidique amont 11 via un canal d'admission 51 (ou canal d'entrée microfluidique). La sortie microfluidique 7 est configurée pour être raccordée au circuit microfluidique aval 13 via un canal d'évacuation 71 (ou canal de sortie microfluidique). A titre d'exemple, les sections des canaux microfluidiques d'admission 51 et d'évacuation 71 sont rectangulaires.

[0038] La chambre microfluidique 3 s'étend ainsi entre le canal d'admission 51, formant une extrémité du circuit microfluidique amont 11 et le canal d'évacuation 71, formant une extrémité du circuit microfluidique aval 13. La chambre microfluidique 3 présente un volume adapté à former une rétention d'un liquide s'écoulant entre le circuit microfluidique amont 11 et le circuit microfluidique aval 13.

[0039] Plus particulièrement, la chambre microfluidique 3 a un volume prédéterminé et est délimitée par une paroi latérale 31 et par des première et deuxième parois 33, 35 à deux extrémités de la chambre 3. La première

paroi 33 avec une partie connexe de la paroi latérale 31 forment une première partie 37 de la chambre microfluidique 3 définissant une partie de réserve destinée à contenir le liquide. En revanche, la deuxième paroi 35 avec l'autre partie de la paroi latérale 31 forment une seconde partie 39 de la chambre microfluidique 3 définissant une partie d'échappement d'air.

[0040] On notera que dans toute la description qui va suivre, par convention, on utilise un repère orthonormé direct en coordonnées cartésiennes (X,Y,Z). Le plan (X,Y) est parallèle aux première et deuxième parois 33, 35 et la direction Z est orientée à partir de la première paroi 33 vers la deuxième paroi 35.

[0041] La chambre microfluidique 3 comporte un évent 9 disposé dans la seconde partie 39 de la chambre microfluidique 3. L'évent 9 est configuré pour évacuer l'air qui se trouve dans la chambre microfluidique 3 avant son remplissage ou l'air s'échappant des bulles d'air contenues dans le liquide s'écoulant dans la chambre microfluidique 3 depuis le circuit microfluidique amont 11.

[0042] L'air en excès s'échappant de l'évent 9 permet d'éviter la montée d'une surpression dans la chambre microfluidique 3, qui peut éventuellement pousser des bulles d'air dans le canal d'évacuation 71. Par bulles d'air on entend aussi le cas où le liquide arrive par intermittence entrecoupé éventuellement par des arrivées d'air. Par exemple, un premier volume de 5 μ L de liquide est admis dans la chambre microfluidique 3 suivi par l'arrivée de 10 μ L d'air et suivi ensuite par l'admission d'un deuxième volume de 8 μ L de liquide, etc.

[0043] Avantagusement, l'évent 9 est disposé tout en haut de la chambre microfluidique 3 (i.e. au niveau de la deuxième paroi 35) et comporte un canal d'échappement 91 adapté pour faire évacuer l'air. Dans ce cas, la première partie 37 de la chambre microfluidique 3 occupe presque la totalité du volume prédéterminé de la chambre 3 et la deuxième partie 39 de la chambre 3 se limite pratiquement à la deuxième paroi 35 de cette chambre 3.

[0044] Ainsi, la chambre microfluidique est reliée aux circuits microfluidiques amont 11 et aval 13 selon une orientation prédéterminée disposant les extrémités des circuits microfluidiques amont 11 et aval 13 à un niveau inférieur à celui de l'évent 9. Les notions d'inférieur (ou bas) et supérieur (ou haut) sont liées au champ de la pesanteur. Autrement dit, et comme représenté sur la Fig. 1, la première paroi 33 est plus basse que la deuxième paroi 35 et le sens de l'axe Z est orienté dans le sens contraire de la pesanteur.

[0045] En outre, le canal d'évacuation 71 présente une section, dans un plan perpendiculaire à la direction d'écoulement du liquide, dimensionnée pour permettre une évacuation du liquide de la chambre microfluidique 3 à travers le canal d'évacuation 71 par écoulement capillaire spontané.

[0046] On notera que pour un liquide donné et pour un matériau de surface donné du canal d'évacuation, le paramètre distinctif pour un écoulement capillaire spontané est le dimensionnement de la section du canal d'évacua-

tion. En effet, l'écoulement capillaire généré par une différence de pression ΔP spontanée peut être exprimé par l'équation de Young-Laplace :

$$\Delta P = \frac{2\gamma \cos\theta}{a}$$

où γ est la tension de surface du liquide, θ est l'angle de contact entre le liquide et la surface du canal d'évacuation et a est une dimension caractéristique du canal d'évacuation 71 qui correspond à la plus petite dimension pour un canal à section rectangulaire et au rayon pour un canal à section circulaire.

[0047] Avantagusement, afin d'augmenter d'avantage l'écoulement capillaire, le canal d'évacuation 71 comporte une ou plusieurs parois hydrophiles.

[0048] Plus particulièrement, pour un liquide sélectionné parmi les liquides suivants : de l'eau, des tampons aqueux (eau + sel ou bien eau + surfactant), des liquides corporels (sang, plasma, sérum, urine, etc.), des liquides de type éthanol, et mélanges de deux ou plusieurs desdits liquides, la ou les paroi(s) hydrophile(s) du canal d'évacuation 71 est(sont) configurée(s) pour que l'angle de contact du liquide sur au moins une paroi du canal d'évacuation 71 soit inférieur à 60° et de préférence inférieur à 30°. Ainsi, l'écoulement capillaire spontané dans le circuit microfluidique aval 13 est avantagusement renforcé.

[0049] On notera que le circuit microfluidique amont 11 peut être un circuit d'écoulement sous pression. Ainsi, le dispositif microfluidique 3 adapte l'écoulement d'un liquide depuis un circuit microfluidique amont 11 sous pression vers un circuit microfluidique aval 13 à écoulement capillaire spontané tout en empêchant des bulles d'air d'entrer dans ce circuit aval 13.

[0050] Plus particulièrement, le déplacement du liquide peut se faire selon trois modes actionnés par trois forces différentes. Les forces peuvent être appliquées de manière autonome ou de manière combinée. Une première force est une force de pression exercée par exemple via une pompe qui pousse le liquide en provenance du premier circuit 11 dans la chambre microfluidique 3. Une deuxième force est une force dite de capillarité qui dépend entre autres du dimensionnement de la section du canal d'évacuation 71. Cette deuxième force permet de déplacer le liquide par drainage capillaire depuis la chambre microfluidique 3 vers le circuit aval 13. Une troisième force est la force de pesanteur. Cette dernière peut agir en combinaison avec la force capillaire pour déplacer le liquide vers le circuit aval 13. On notera que selon les modes de réalisation de la présente invention, la force capillaire est beaucoup plus grande que la force de la pesanteur.

[0051] Ainsi, le liquide en provenance du circuit microfluidique amont 11 est admis via le canal d'admission 51 dans la première partie 37 de la chambre microfluidique 3 par l'action de la pression. En outre, la force capillaire

et/ou la force de pesanteur permet au liquide d'être drainé par le canal d'évacuation 71 vers le circuit microfluidique aval 13.

[0052] Par ailleurs, l'action de la poussée d'Archimède empêche les bulles de s'approcher de la sortie 7 en les faisant monter à la surface du liquide où elles éclatent en dégageant de l'air qui s'échappe ensuite par l'évent 9. En outre, la séparation des bulles se fait en plus de la poussée d'Archimède par l'action de la force capillaire car cette dernière agit exclusivement sur le liquide et n'a aucune action sur les bulles d'air.

[0053] Ainsi, le remplissage de la chambre 3 se fait par pression, la séparation des bulles d'air se fait par la conjugaison de l'action d'une poussée d'Archimède sur les bulles et de l'action capillaire sur le liquide, et le drainage du liquide vers le circuit microfluidique aval 13 se fait par la combinaison de la force capillaire et de la pesanteur. Le poids de chacune des forces peut dépendre du volume du liquide (i.e. de sa masse), de la géométrie de la chambre microfluidique 3, de la section des canaux microfluidiques et des matériaux du dispositif.

[0054] En particulier, selon l'exemple de la Fig. 1, la chambre microfluidique 3 est représentée selon une forme cylindrique mais peut avoir une toute autre forme (voir les exemples de la Fig. 3).

[0055] Par ailleurs, on notera que la chambre microfluidique 3 peut comporter une pluralité d'évents 9, et/ou une pluralité de sorties microfluidiques 7, et/ou une pluralité d'entrées microfluidiques 5.

[0056] A titre d'exemple, la sortie microfluidique 7 est disposée au fond de la chambre microfluidique 3 (i.e. au niveau de la première paroi 33). Avantagusement, l'entrée microfluidique 5 débouche dans la chambre microfluidique 3 à un niveau supérieur ou égal à celui de la sortie microfluidique 7. Autrement dit, le canal d'admission 51 débouche dans la chambre microfluidique 3 à un niveau supérieur ou égal à celui du canal d'évacuation 71 créant ainsi une marche favorisant le déplacement du liquide par pesanteur vers le canal d'évacuation 71.

[0057] La Fig. 2 illustre de manière schématique un dispositif microfluidique reliant deux circuits d'écoulement, selon un autre mode de réalisation de l'invention.

[0058] Le dispositif microfluidique 1 de la Fig. 2 est identique à celui de la Fig. 1 sauf pour le fait que chacun des canaux d'admission 51 et d'échappement 91 comporte une vanne.

[0059] En effet, le canal microfluidique d'admission 51 comprend une vanne d'entrée 53 adaptée pour arrêter ou modifier le débit du liquide admis dans la chambre microfluidique 3 depuis le circuit microfluidique amont 11. Le canal d'échappement 91 comprend une vanne d'échappement 93 adaptée pour arrêter ou contrôler l'évacuation de l'air vers l'atmosphère. On notera que le canal microfluidique d'évacuation 71 peut également comprendre une vanne de sortie (non représentée) adaptée pour arrêter ou modifier le débit du liquide transporté depuis la chambre microfluidique 3 vers le circuit microfluidique aval 13.

[0060] En variante, le dispositif microfluidique peut comporter une seule vanne installée dans l'un quelconque des canaux d'admission 51, d'échappement 91 et d'évacuation 71.

[0061] La Fig. 3 illustre de manière schématique, différentes formes de chambres microfluidiques, selon différents modes de réalisation de l'invention.

[0062] Plus particulièrement la Fig. 3 représente des vues de dessous montrant les premières parois 133-1133 des différentes chambres microfluidiques 103-1103 dans un plan (X, Y). Selon ces différents exemples, les canaux d'évacuation 71 et d'admission 51 ne sont pas forcément disposés dans le même plan. En effet, le canal de sortie 71 est avantageusement disposé plus bas (dans la direction Z) que le canal d'admission 51.

[0063] Plus particulièrement, le premier exemple montre une chambre microfluidique 103 ayant une section triangulaire (dans un plan (X, Y)) du côté du canal d'évacuation 71 et une section circulaire du côté du canal d'admission 51. Le canal d'évacuation 71 émerge au niveau d'un sommet de la section triangulaire tandis que le canal d'admission 51 débouche au niveau de la section circulaire.

[0064] Le deuxième exemple montre une chambre microfluidique 203 ayant une section triangulaire. Le canal d'évacuation 71 émerge depuis un sommet de la section triangulaire et le canal d'admission 51 débouche au milieu du côté opposé à ce sommet.

[0065] Le troisième exemple montre une chambre microfluidique 303 ayant une section circulaire formant ainsi une chambre cylindrique comme celle représentée sur les Figs. 1 et 2.

[0066] Le quatrième exemple montre une chambre microfluidique 403 ayant une section ovale pointue sur un côté du grand axe de l'ovale et arrondie sur le côté opposé. Le canal d'évacuation 71 apparaît au niveau du côté pointu et le canal d'admission 51 aboutit au niveau du côté arrondi.

[0067] Les autres exemples montrent des chambres microfluidiques 533-1133 ayant d'autres configurations ou formes géométriques.

[0068] On notera que la majorité des exemples (à l'exception des trois dernières chambres microfluidiques 933, 1033, 1133) montrent que le volume interne de chaque chambre microfluidique possède une configuration concave (i.e., tout segment reliant deux points du volume interne est inscrit dans le volume interne).

[0069] Par ailleurs, chacune des chambres microfluidiques 133, 233, 433 et 831 présente une forme convergente au voisinage du canal d'évacuation 71 et divergente au voisinage du canal d'admission 51. La partie divergente permet d'augmenter le volume de la chambre microfluidique tandis que la partie convergente permet de mieux drainer le liquide vers la sortie.

[0070] Pour faciliter encore davantage l'évacuation du liquide via la sortie, les parois internes de la partie convergente de chacune des chambres microfluidiques 133, 233, 433 sont couvertes d'une couche hydrophile tandis

que les parois internes de la partie divergente sont couvertes d'une couche hydrophobe. En variante, pour des raisons pratiques de fabrication, toute la surface interne de chacune des chambres microfluidiques est hydrophile.

[0071] Avantagusement, la majorité des chambres microfluidiques (à l'exception des chambres 233 et 1133) ne comportent pas d'angles vifs, ce qui favorise un bon drainage du liquide vers la sortie 7. En effet, des angles vifs au niveau de la sortie 7 peuvent empêcher un bon drainage capillaire vers la sortie. De même, des angles vifs à l'intérieur d'une chambre microfluidique 3 hydrophile peuvent retenir le liquide par des forces capillaires empêchant ainsi le bon drainage du liquide vers la sortie 7.

[0072] La Fig. 4A illustre de manière schématique un dispositif microfluidique comportant une chambre microfluidique 3 reliée à un circuit amont adapté pour un écoulement par pression et à un circuit aval adapté pour un écoulement capillaire dans un plan (X, Y), selon un mode préféré de réalisation de l'invention.

[0073] A titre d'exemple le circuit amont 11 peut comporter des filtres qui peuvent nécessiter un écoulement du liquide sous pression grâce à des pompes 12. Le circuit aval correspond par exemple à un réseau de cellules microfluidiques 14 comprenant des réactifs pour réaliser des réactions chimiques ou biologiques où un remplissage par capillarité présente certains avantages. En effet, le remplissage par capillarité favorise un remplissage complet de toutes les cellules du réseau, ce qui est difficile à réaliser en écoulement sous pression.

[0074] Le volume prédéterminé de la chambre microfluidique 3 est choisi supérieur à un volume critique défini en fonction du volume total du liquide qui doit être injecté dans la chambre 3 et/ou des débits d'entrée et de sortie du liquide. Ce volume critique permet de s'assurer que le remplissage de la chambre microfluidique 3 par un écoulement sous pression ne soit pas plus rapide que sa vidange par un écoulement capillaire. Ceci est assuré soit lorsque le volume de la chambre microfluidique 3 est supérieur ou égal au volume total du liquide injecté dans la chambre 3 soit lorsque le débit d'entrée du liquide est inférieur ou égal au débit de sortie. Le volume critique peut aussi être défini par une combinaison astucieuse de ces deux contraintes.

[0075] A titre d'exemple, pour un volume total du liquide injecté de 30 μ l à un débit d'entrée de l'ordre de 100 μ l/min, la chambre microfluidique 3 peut avoir un volume prédéterminé entre 20 μ l et 30 μ l. En particulier, le volume de la chambre microfluidique 3 peut être de l'ordre de 25 μ l avec un débit de sortie de l'ordre de 120 μ l/min. Par exemple, l'aire de la première paroi peut être de l'ordre de 7 mm et la hauteur de la chambre microfluidique 3 peut être de l'ordre de 3,5 mm.

[0076] Par ailleurs, le canal microfluidique d'évacuation 71 est avantageusement disposé à l'extrémité inférieure de la chambre microfluidique 3 et de préférence sur la première paroi. Selon cet exemple, le canal micro-

fluidique d'admission 51 est également disposé à l'extrémité inférieure de la chambre microfluidique 3 mais il peut bien entendu, être disposé sur la paroi latérale de cette chambre 3.

[0077] Le canal microfluidique d'admission 51 est adapté pour un écoulement sous pression et le canal microfluidique d'évacuation 71 est adapté pour un écoulement capillaire spontané.

[0078] En effet, le canal microfluidique d'évacuation 71 présente une section plus petite que celle du canal microfluidique d'admission 51. A titre d'exemple, pour une chambre microfluidique 3 ayant un volume de l'ordre de 25 μl , le canal microfluidique d'évacuation 71 a une section d'environ $300\mu\text{m} \times 300\mu\text{m}$ et le canal microfluidique d'admission 51 a une section d'environ $500\mu\text{m} \times 300\mu\text{m}$. Ceci permet au canal microfluidique d'admission 51 d'être plus adapté pour un écoulement sous pression et permet au canal microfluidique d'évacuation 71 d'être plus adapté pour un écoulement capillaire.

[0079] En outre, afin de garantir un bon écoulement capillaire spontané et compte tenu des liquides d'intérêts susceptibles d'être utilisés dans ce dispositif (comme par exemple les liquides biologiques), le canal microfluidique d'évacuation 71 est avantageusement réalisé avec des parois hydrophiles permettant d'engendrer des petits angles de contact inférieur à 60° .

[0080] A titre d'exemple, la Fig. 4B montre un canal microfluidique d'évacuation 71 ayant une paroi supérieure 73 et des parois latérales 74, 75 recouvertes d'une couche hydrophile présentant un angle de contact de l'ordre de 10° . La couche hydrophile peut être une couche de verre ou de silice, une couche de silanes avec une extrémité hydrophile (de type « -COOH »), ou bien une couche de groupes « -OH » formée sur la surface du polymère par un traitement plasma. La paroi inférieure 76 peut être constituée d'un fin papier adhésif non traité et présentant un angle de contact de l'ordre de 60° (i.e., moins hydrophile que les trois autres parois).

[0081] Avantageusement, l'évent 9 présente une ouverture de largeur supérieure à la taille des bulles d'air afin d'empêcher ces dernières d'obstruer l'évent 9 et donc d'éviter la montée d'une surpression qui peut éventuellement pousser des bulles d'air dans le canal microfluidique d'évacuation 71. A titre d'exemple, l'évent 9 peut présenter un diamètre d'environ $300\mu\text{m}$ à 1mm. Pour certaines applications, la chambre microfluidique 3 peut même être complètement ouverte sur sa partie supérieure (i.e., ne comportant pas de deuxième paroi) et dans ce cas, le diamètre de l'évent est le même que celui de la chambre microfluidique 3. En outre, l'évent 9 peut avantageusement comporter une arête adaptée pour empêcher le liquide ou les bulles d'air de boucher l'ouverture de l'évent 9.

[0082] Selon ce mode de réalisation, le canal d'échappement 91 est avantageusement disposé à l'extrémité supérieure de la chambre microfluidique 3 et plus précisément sur le plafond (i.e. la deuxième paroi) de cette chambre 3. Le canal d'échappement 91 peut présenter

une section d'environ $300\mu\text{m} \times 300\mu\text{m}$ à $1\text{mm} \times 1\text{mm}$.

[0083] Ainsi, lorsqu'un liquide (contenant par inadvertance ou de manière incontrôlée des bulles d'air) pénètre via le canal microfluidique d'admission 51 dans la chambre microfluidique 3, les bulles d'air à cause de leur faible densité, montent en surface. L'excès d'air s'échappant de l'éclatement des bulles d'air en surface est évacué par l'évent 9 prévenant ainsi la formation d'une surpression qui autrement, aurait poussé les bulles d'air avec le liquide dans le canal microfluidique d'évacuation 71.

[0084] Par ailleurs, lorsque le liquide atteint la sortie microfluidique 7, l'action capillaire du canal microfluidique d'évacuation 7 transporte le liquide vers le circuit amont 13. En revanche, les bulles d'air ne rentrent pas dans le canal microfluidique d'évacuation 71 car elles restent en surface du liquide dans la chambre microfluidique 3 et de plus, l'action capillaire n'agit pas sur elles.

[0085] La Fig. 5 illustre de manière schématique un dispositif microfluidique, selon un mode de réalisation préféré de l'invention.

[0086] Le dispositif microfluidique 111 comporte un circuit microfluidique amont 11, un circuit microfluidique aval 13 et une chambre microfluidique 3. Le circuit amont 11 est adapté pour un écoulement sous pression tandis que le circuit aval 13 est adapté pour un écoulement capillaire spontané.

[0087] La chambre microfluidique 3 est similaire à l'un quelconque de modes de réalisation décrit précédemment est correspond ainsi à une interface entre une première zone 11 d'écoulement sous pression et une deuxième zone 13 d'écoulement capillaire spontané. Cette interface permet de transférer un liquide depuis la première zone 11 d'écoulement vers la deuxième zone 13 d'écoulement tout en prévenant le transfert de bulles d'air dans la deuxième zone 13.

[0088] Avantageusement, le circuit microfluidique amont 11, le circuit microfluidique aval 13, la chambre microfluidique 3, les canaux microfluidiques d'admission 51 et d'évacuation 71 et le canal d'échappement 91 sont formés d'un seul tenant.

[0089] Le fait que le dispositif microfluidique 111 est formé d'un seul tenant ou en une seule pièce permet de s'affranchir des contraintes technologiques liées à des problèmes de connexion. En effet, aucune connectique n'est nécessaire entre d'une part la chambre microfluidique 3 comprenant les canaux microfluidiques d'admission 51 et d'évacuation 71, et d'autre part, chacun des circuits amont 11 et aval 13.

[0090] De plus, un dispositif microfluidique 111 formé d'un seul tenant permet d'optimiser la qualité de transfert du liquide depuis le circuit amont 11 vers le circuit aval 13 sans l'introduction des bulles d'air dans ce circuit 13.

[0091] Le dispositif microfluidique 111 peut par exemple être constitué d'un premier substrat 112 disposé en-dessous d'un deuxième substrat 114 et renfermant les circuits microfluidiques amont 11 et aval 13, les canaux microfluidiques d'admission 51 et d'évacuation 71 ainsi que la chambre microfluidique 3. Les canaux d'admission

51 et d'évacuation 71 ainsi que la cavité de la chambre microfluidique 3 peuvent être formés dans le premier substrat 112 tandis que l'évent 9 et le canal d'échappement 91 peuvent être formés dans le deuxième substrat 114. Par ailleurs, les réseaux microfluidiques des circuits amont 11 et aval 13 peuvent être formés sur l'un ou l'autre des premier et deuxième substrats 112, 114.

[0092] Ainsi, les mêmes substrats 112, 114 sont utilisés pour former en un seul tenant les circuits microfluidiques amont 11 et aval 13 les canaux microfluidiques d'admission 51 et d'évacuation 71 ainsi que la chambre microfluidique 3. Le matériau du premier substrat 112 et/ou du deuxième substrat 114 peut être sélectionné parmi un grand choix de matériaux comme par exemple, du polymère polycarbonate, du PMMA, du COC, du silicium, du papier, etc.

[0093] Les orifices, les cavités, et les canaux microfluidiques peuvent être usinés selon des procédés connus par les industries de la plasturgie telles que l'usinage mécanique avec une machine à commande numérique, par impression 3D, ou de préférence par injection.

[0094] En outre, le premier substrat 112 et le deuxième substrat 114 sont assemblés de manière à assurer un contact étanche tout en aménageant un espace d'écoulement au niveau des cavités et des différents canaux microfluidiques. L'assemblage peut être réalisé par collage, par plasma, par scellement thermique ou par un plaquage mécanique.

[0095] A titre d'exemple, le circuit amont 11 est utilisé pour préparer un liquide et pour l'injecter sous pression. Le circuit aval 13 correspond à une zone d'écoulement capillaire comportant des canaux alimentant un réseau de cellules 14 réactionnelles. La chambre microfluidique 3 réalise une interface entre les deux modes d'écoulement fluidiques tout en prévenant le transfert dans la zone capillaire de bulles d'air présentes dans le liquide entrant. De plus, le dispositif microfluidique 111 permet de remplir le circuit capillaire 13 avec le volume total du liquide injecté en minimisant le gaspillage. Il permet également de réaliser une injection séquentielle et multi fluide dans le circuit capillaire 13. En outre, le dispositif microfluidique 1 peut être utilisé pour mélanger différents liquides avant le transfert du mélange sans bulles dans le circuit capillaire 13.

Revendications

1. Dispositif microfluidique comportant un premier circuit microfluidique dit amont (11) et un deuxième circuit microfluidique dit aval (13), les circuits microfluidiques amont et aval (11, 13) étant raccordés à une chambre microfluidique (3) s'étendant entre un canal d'admission (51), formant une extrémité du circuit microfluidique amont (11) et un canal d'évacuation (71), formant une extrémité du circuit microfluidique aval (13), le dispositif étant **caractérisé en ce que :**

- la chambre microfluidique (3) présente un volume adapté à former une rétention d'un liquide s'écoulant entre le circuit microfluidique amont (11) et le circuit microfluidique aval (13),
- le canal d'évacuation présente une section, dans un plan perpendiculaire à la direction d'écoulement du liquide, dimensionnée pour permettre une évacuation du liquide de la chambre microfluidique (3) à travers ledit canal d'évacuation par écoulement capillaire spontané, et
- la chambre microfluidique (3) comporte un évent (9) configuré pour évacuer l'air contenu dans le liquide s'écoulant dans ladite chambre microfluidique (3) depuis le circuit microfluidique amont (11).

2. Dispositif selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le circuit (11) microfluidique amont est un circuit d'écoulement sous pression.

3. Dispositif selon la revendication 1 ou 2, **caractérisé en ce que** ladite chambre microfluidique est configurée pour être reliée aux circuits microfluidiques amont et aval (11, 13) selon une orientation prédéterminée disposant les extrémités des circuits microfluidiques amont et aval (11, 13) à un niveau inférieur à celui de l'évent (9), les notions d'inférieur et de supérieur étant liées au champ de la pesanteur.

4. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé en ce que** le canal d'admission (51) débouche dans la chambre microfluidique (3) à un niveau supérieur ou égal à celui du canal d'évacuation (71).

5. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé en ce que** le canal d'évacuation (71) comporte des parois hydrophiles.

6. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé en ce que** le liquide est sélectionné parmi les liquides suivants : eau, tampons aqueux et liquides corporels, et **en ce que** l'angle de contact du liquide sur au moins une paroi du canal d'évacuation (71) est inférieur à 60° et de préférence inférieur à 30°.

7. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé en ce que** l'évent (9) comporte un canal d'échappement (91) adapté pour faire évacuer l'air.

8. Dispositif selon la revendication 7, **caractérisé en ce qu'il** comporte au moins une vanne (53, 93) installée dans au moins l'un des canaux d'admission (51), d'évacuation (71), et d'échappement (91).

9. Dispositif selon l'une quelconque des revendications

précédentes, **caractérisé en ce que** le volume prédéterminé de la chambre microfluidique est supérieur à un volume critique défini en fonction d'un volume total du liquide injecté dans la chambre microfluidique et/ou des débits d'entrée et de sortie du liquide. 5

10. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé en ce que** la chambre microfluidique (3) présente des parois internes hydrophiles avec une section divergente du côté de l'admission microfluidique et une section convergente du côté de l'évacuation microfluidique. 10

11. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé en ce qu'il** comporte une pluralité d'évents, et/ou une pluralité d'admissions microfluidiques, et/ou une pluralité d'évacuations microfluidiques. 15

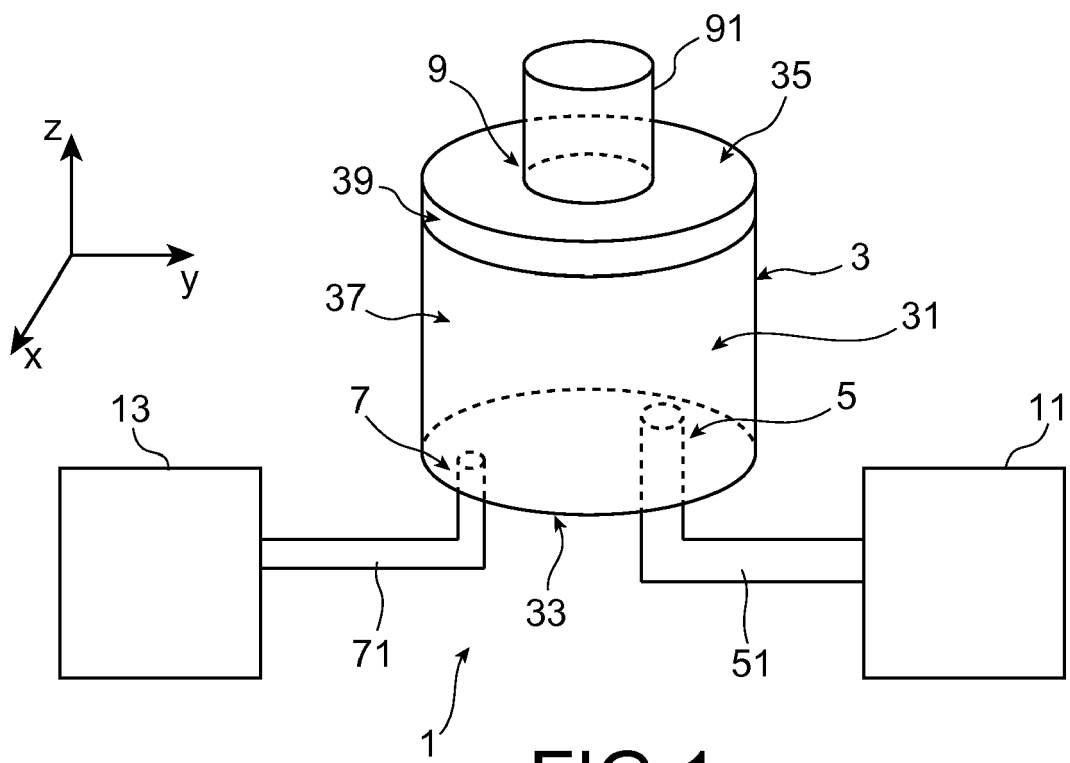
20

12. Dispositif microfluidique selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé en ce que** les circuits microfluidiques amont et aval (11, 13), la chambre microfluidique (3), et les canaux d'admission et d'évacuation sont formés en un seul tenant. 25

13. Procédé d'écoulement microfluidique entre un premier circuit microfluidique dit amont (11) et un deuxième circuit microfluidique dit aval (13), les circuits microfluidiques amont et aval (11, 13) étant raccordés à une chambre microfluidique (3) s'étendant entre un canal d'admission (51), formant une extrémité du circuit microfluidique amont (11) et un canal d'évacuation (71), formant une extrémité du circuit microfluidique aval (13), le procédé étant **caractérisé en ce qu'il** comporte les étapes suivantes : 30

- configurer la chambre microfluidique (3) de manière **en ce que** son volume soit adapté à former une rétention d'un liquide s'écoulant entre le circuit microfluidique amont (11) et le circuit microfluidique aval (13), 40
- dimensionner le canal d'évacuation selon une section, dans un plan perpendiculaire à la direction d'écoulement du liquide, pour permettre une évacuation du liquide de la chambre microfluidique (3) à travers ledit canal d'évacuation par écoulement capillaire spontané, et 45
- aménager un événement (9) dans la chambre microfluidique (3) pour évacuer l'air s'échappant de bulles d'air contenues dans le liquide s'écoulant dans ladite chambre microfluidique (3) depuis le circuit microfluidique amont (11). 50

55



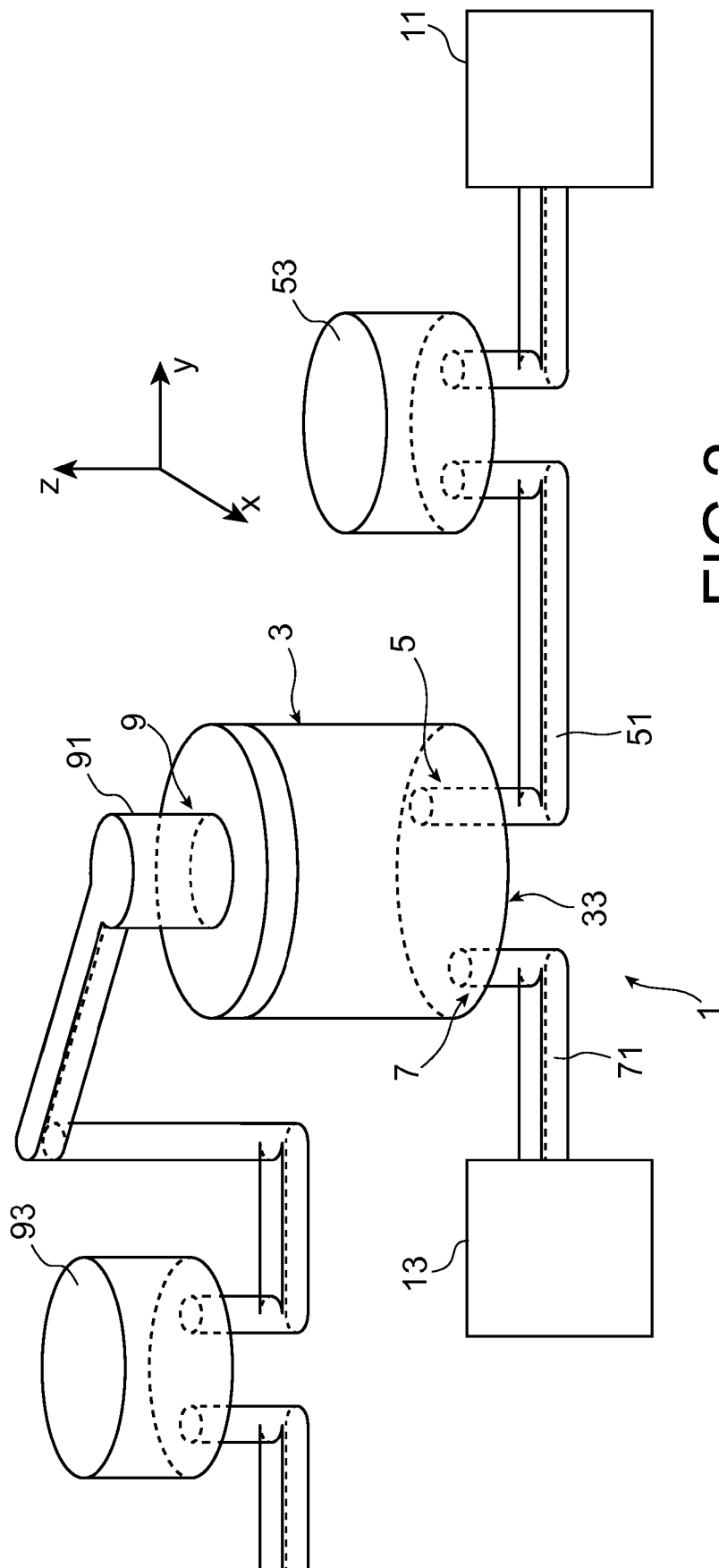
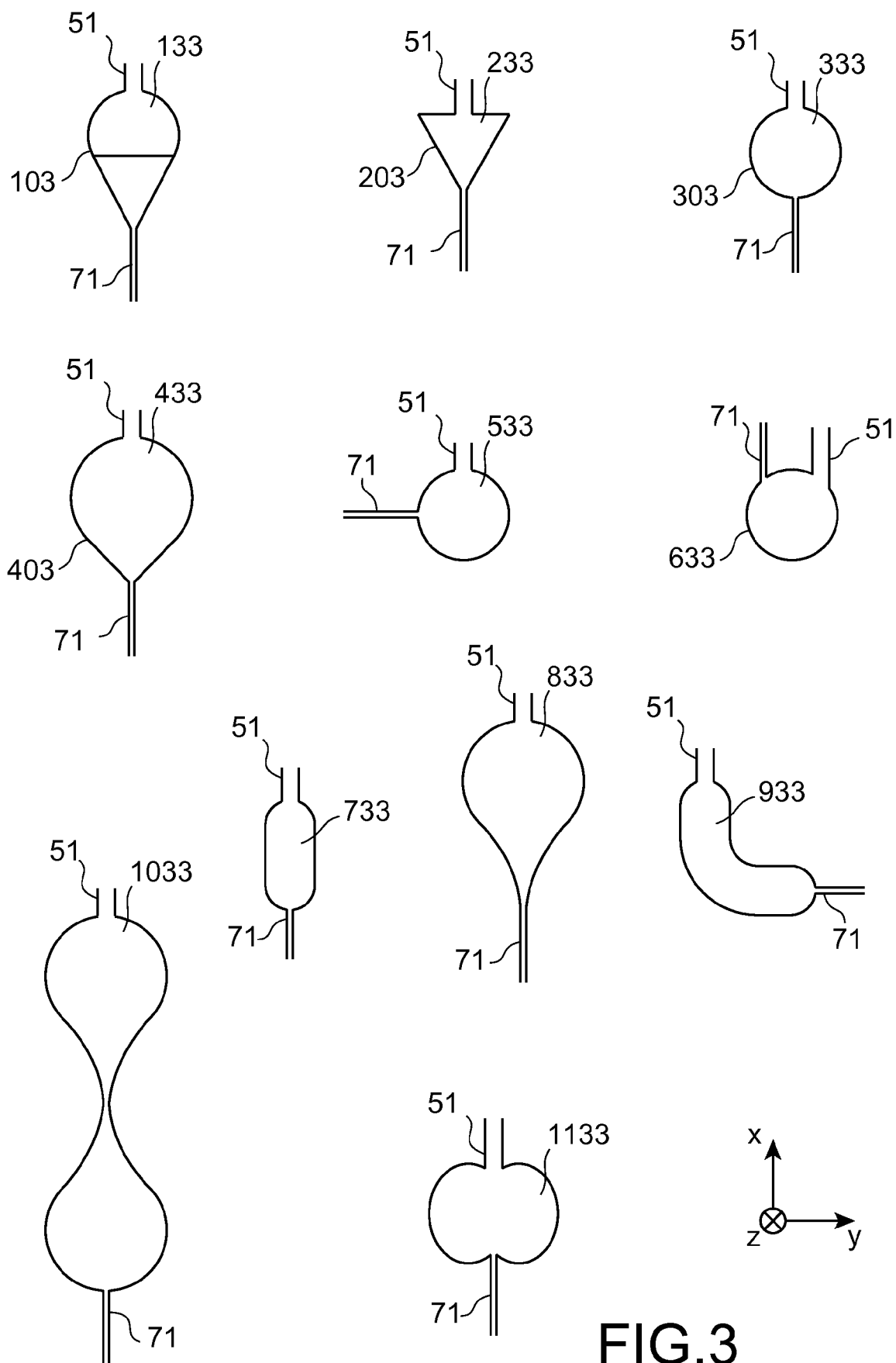


FIG. 2



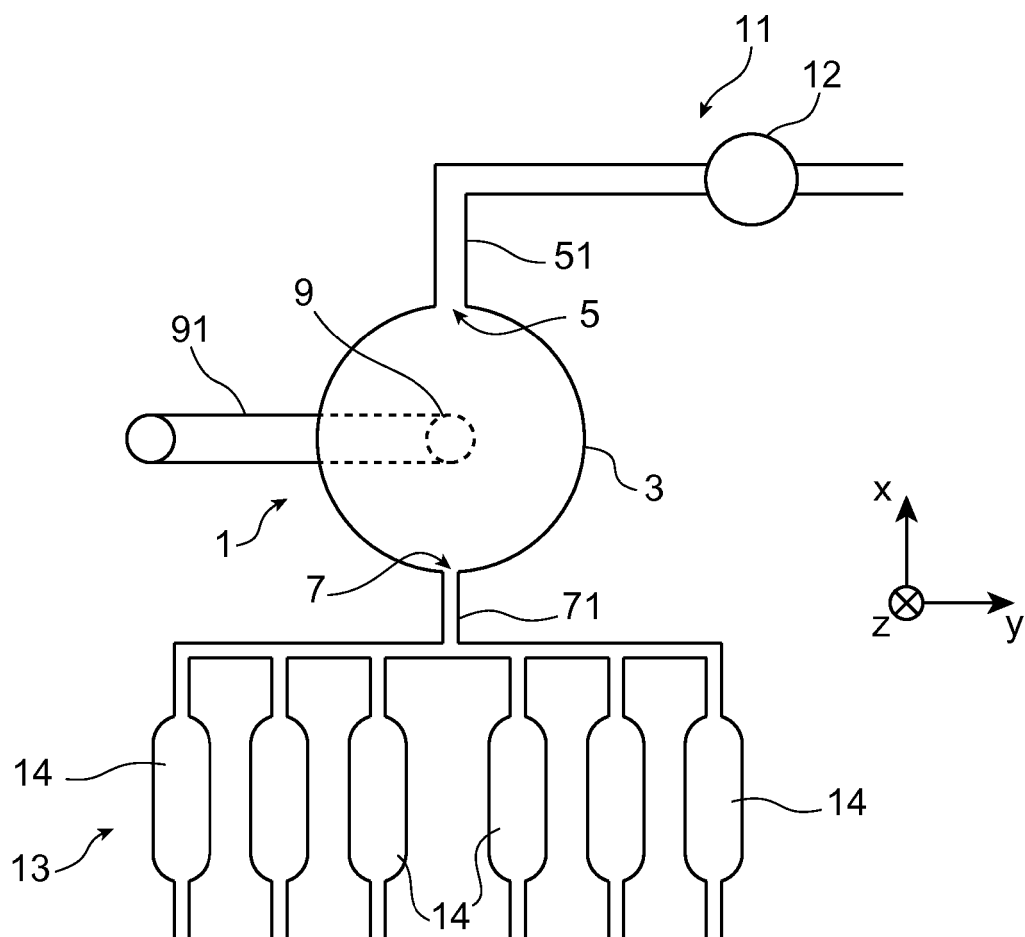


FIG.4A

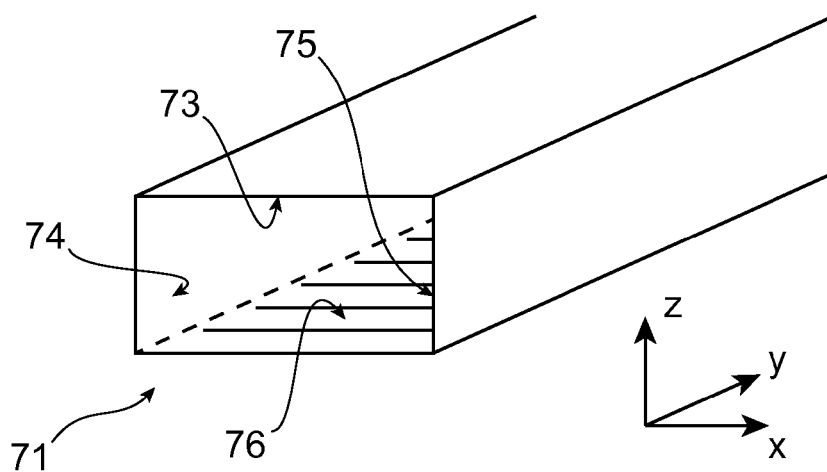


FIG.4B

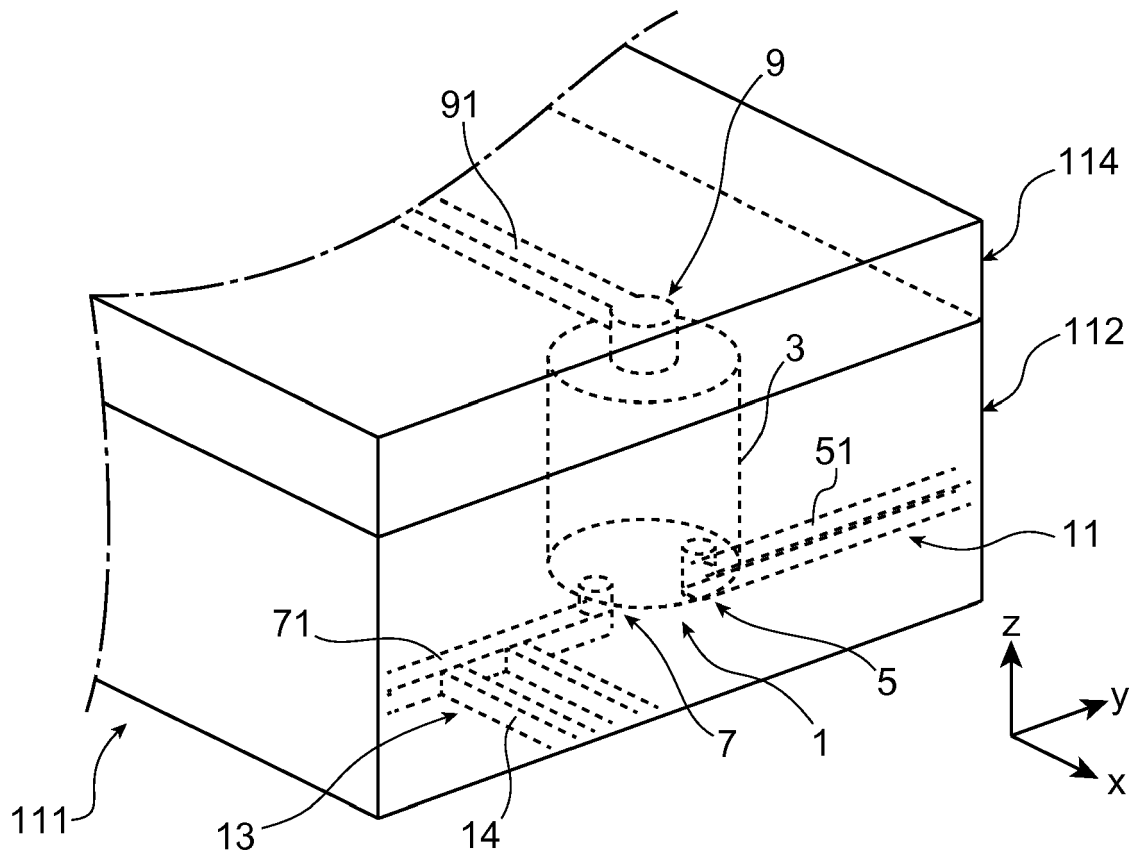


FIG.5



RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 16 19 6304

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (IPC)
X	FR 2 978 437 A1 (BOSCH GMBH ROBERT [DE]) 1 février 2013 (2013-02-01) * page 3, ligne 24 - ligne 35 * * page 5, lignes 3-10, 21-22, 26-32 * * page 6, ligne 32 - page 7, ligne 16 * * page 8, ligne 26 - ligne 35 * * figures 1, 2, 4 *	1-13	INV. B01L3/00
X	US 2015/251181 A1 (SAITO TOMOHIRO [JP]) 10 septembre 2015 (2015-09-10) * alinéas [0032], [0033], [0039] - alinéas [0041], [0045], [0063], [0064], [0071], [0073], [0075], [0077] * * figures 1, 2A, 4, 5A, 6, 7A *	1-13	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (IPC)
			B01L
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
La Haye		25 novembre 2016	Bischoff, Laura
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

EPO FORM 1503 03.82 (P04C02)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 16 19 6304

5 La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

25-11-2016

10	Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
	FR 2978437 A1	01-02-2013	CN 102896005 A	30-01-2013
			DE 102011079698 A1	31-01-2013
			FR 2978437 A1	01-02-2013
15			US 2013186512 A1	25-07-2013

	US 2015251181 A1	10-09-2015	JP 2015166707 A	24-09-2015
			US 2015251181 A1	10-09-2015

20				
25				
30				
35				
40				
45				
50				
55				

EPO FORM P0460

EPO FORM P0460

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

RÉFÉRENCES CITÉES DANS LA DESCRIPTION

Cette liste de références citées par le demandeur vise uniquement à aider le lecteur et ne fait pas partie du document de brevet européen. Même si le plus grand soin a été accordé à sa conception, des erreurs ou des omissions ne peuvent être exclues et l'OEB décline toute responsabilité à cet égard.

Documents brevets cités dans la description

- FR 2978437 [0007]
- US 2015251181 A [0007]

Littérature non-brevet citée dans la description

- **CHANG.** A debubbler for microfluidics utilizing air-liquid interfaces. *Applied Physics Letters*, Novembre 2009, vol. 95 (0. 21), 214103 [0005]