

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 476**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

B81B 1/00 (2006.01)

B01F 13/00 (2006.01)

B82Y 30/00 (2011.01)

B82Y 10/00 (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03811030 .0**

96 Fecha de presentación: **14.11.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1562708**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2005**

54 Título: **Dispositivo microfluídico y procedimientos para su construcción y aplicación**

30 Prioridad:
14.11.2002 GB 0226691

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.10.2012

73 Titular/es:
Q CHIP LIMITED (100.0%)
36A Park Place
Cardiff CF10 3BB, GB

72 Inventor/es:
BARROW, DAVID, ANTHONY;
HARRIES, NICOLA;
JONES, TYRONE, GWYN y
BOURIS, KOSTAS

74 Agente/Representante:
IZQUIERDO FACES, José

ES 2 389 476 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo microfluídico y procedimientos para su construcción y aplicación.

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a conjuntos y dispositivos microfluídicos, procedimientos para su construcción con realizaciones preferidas y metodologías para el funcionamiento operativo de los mismos.

10 **Antecedentes**

[0002] La miniaturización de procesos químicos sobre plataformas basadas en chips posibilita una multitud de aplicaciones industriales novedosas de la química, bioquímica, ciencia biomolecular y ciencia de partículas existentes y nuevas tanto en análisis, síntesis, montaje, toma de decisiones e informática. Por ejemplo, la síntesis molecular en reactores de escala micrométrica se beneficia de (i) cinética de reacción rápida, y (ii) áreas de alta especificidad lo cual facilita un mayor control de, y/o el uso de, unas reacciones sumamente exotérmicas. Muchos avances en la así denominada microfluídica se han hecho en los últimos años. Sin embargo, los dispositivos y procedimientos conocidos para la manipulación de fluidos en tubos, conductos y vasos miniaturizados no han cumplido la totalidad de los requisitos de la industria. Por ejemplo, la esterilización de, y el mantenimiento de una atmósfera inerte en, los conductos microfluídicos sigue siendo un problema obstaculizado por los materiales a partir de los cuales se han construido muchos dispositivos. Adicionalmente, el uso de fluidos sumamente corrosivos y altas temperaturas requiere de nuevo una atención muy estricta a los materiales a partir de los cuales se fabrican los dispositivos, lo que, a su vez, tiene una seria implicación para la fabricación en masa de tales dispositivos y conjuntos de los mismos. Por consiguiente, ha de prestarse una atención especial a la idoneidad de los materiales de construcción, los costes unitarios de fabricación, la rapidez de fabricación, incluyendo el tiempo de mecanizado para la producción en masa, y el traslado de procedimientos de elaboración de prototipos para la producción en masa. Los materiales de construcción pueden incluir vidrio, cerámica, acero inoxidable y otros metales o aleaciones, silicio, polímeros, papel y otros. Los sustratos a base de vidrio se han fabricado con éxito, pero están limitados, en cierta medida, por la complejidad de la geometría en 3 dimensiones que es factible de manera rentable. Asimismo, las soluciones de interconexión fluidica externa siguen siendo rudimentarias. Los vidrios fotoestructurables (por ejemplo, Fotoran fabricado por Schoot) son muy caros, a veces de 200 veces el coste de los sustratos de polímero, y requieren varias etapas de procesamiento caras y peligrosas (por ejemplo, el uso de HF) y de equipo especializado (por ejemplo, óptica a base de cuarzo para litografía). Pueden fabricarse virutas de acero inoxidable pero están limitadas con respecto a las geometrías en 3 dimensiones alcanzables y la calidad superficial posible, incluso con Mecanizado por MicroElectroDischarge, es con frecuencia de una resolución insuficiente para las aplicaciones microfluídicas. La técnica adolece de una producción de altos costes unitarios y una disponibilidad muy limitada de herramientas de mecanizado de alta resolución. Los dispositivos microfluídicos a base de silicio, tal como los microrreactores, se han fabricado y se benefician de las herramientas disponibles para el micromecanizado de silicio y procedimientos de unión por fusión/ anódica para unir entre sí dispositivos de múltiples capas. No obstante, el silicio es relativamente caro para la fabricación en masa de virutas de formato relativamente grande, las cuales pueden tener a veces una vida útil corta. Además, con excepciones, las soluciones de interconexión siguen siendo poco elegantes y de baja presión y el silicio impide el uso de campos eléctricos de alta intensidad de campo para la generación de un flujo electrocinético y ciertos procesos de purificación molecular.

[0003] Muchos polímeros (por ejemplo, polisulfona, policarbonato, polimetilmetacrilato) se han utilizado para la fabricación de microrreactores, pero la mayor parte ha sido poco adecuada para su uso con líquidos muy agresivos tal como ácidos (por ejemplo, ácido nítrico) y disolventes (por ejemplo, acetonitrilo). Además, la presencia de ciertas sustancias incorporadas en la matriz de polímero, tal como plastificantes, puede dar lugar a contaminación durante el uso, debido a que estos compuestos lixivian a partir de la matriz de sustrato a los fluidos en el interior de los conductos sobre la viruta. En particular, para muchas reacciones sintéticas el material de sustrato preferido sería un fluoropolímero tal como politetrafluoroetileno (C_2F_4)_n [PTFE]. No obstante, el PTFE y las variantes relacionadas se micromecanizan con menos facilidad para proporcionar unos conductos fluidicos de dimensiones de micrómetros y muy difíciles de unir consigo mismo para formar unos conductos de microrreactor incluidos. Es un fin de la presente invención que se da a conocer en el presente documento la provisión de una solución rentable a los últimos problemas técnicos y posibilitan la fabricación de unas plataformas basadas en chips adecuadas para un amplio intervalo de operaciones de diagnóstico y de síntesis a escala industrial.

[0004] Adicionalmente, el flujo de fluido en los conductos de escala microscópica se caracteriza por unas condiciones de flujo laminar que resultan de unos regímenes de número de Reynolds característicamente bajos. Esto da lugar a un problema con el mezclado de fluidos y es un fin de la invención que se da a conocer en el presente documento la provisión de una solución para esta cuestión técnicamente limitante. Asimismo, el flujo de fluido en conductos de escala micrométrica se caracteriza habitualmente por unas corrientes continuas de una fase de fluido dada. Un procedimiento diferenciado es aquel en el que se da lugar a que los fluidos en fase inmiscible fluyan a lo largo de un conducto en alícuotas discontinuas en serie. La generación de tales corrientes de flujo segmentadas puede posibilitarse poniendo juntas dos corrientes de los fluidos inmiscibles y dando lugar a que éstas se unan en un así denominado punto de unión en T. La presente metodología no ha cumplido la totalidad de las necesidades de la industria. Por ejemplo, tales configuraciones de dispositivo son con frecuencia estables sólo para

un estrecho intervalo de condiciones de caudal absoluto y los caudales relativos de los líquidos en fase inmiscible. En particular, puede ser difícil de controlar la generación de corrientes de flujo segmentadas con volúmenes iguales de las fases inmiscibles, especialmente a los bajos caudales requeridos por muchas aplicaciones. Además, la contrapresión puede ser considerable, especialmente en los conductos de dimensiones estrechas (< 100 micrómetros de anchura, profundidad, ambas o diámetro) y muy estrechas (< 25 micrómetros anchura, profundidad, ambas o diámetro). Es, por lo tanto, un fin de la invención que se da a conocer en el presente documento, la provisión de unas soluciones mejoradas para la generación y la manipulación posterior de corrientes de flujo segmentadas en conductos de escala micrométrica.

{0005} Los dispositivos para la manipulación de fluidos pueden usarse para fines analíticos y de síntesis. Con frecuencia, para un amplio intervalo de funcionamientos operativos tanto en técnicas analíticas como de síntesis, es necesario eluir unos volúmenes precisos de los fluidos de una forma sumamente repetible. Por ejemplo, en las titulaciones, procedimientos de 'dividir y mezclar', formación de micropartículas tal como células artificiales y nanopartículas tal como puntos cuánticos. Debido a que los volúmenes de los líquidos son habitualmente muy pequeños, con frecuencia es difícil cumplir los rigurosos requisitos de la industria y las soluciones hasta la fecha son en general insuficientes para cumplir todas las necesidades. Es un fin adicional de la invención que se da a conocer en el presente documento la provisión de unas configuraciones de dispositivo y procedimientos que aporten mejoras sustanciales a los actualmente disponibles. Además, pese a que los dispositivos y procedimientos actualmente disponibles para la elución volumétrica controlada de los líquidos, no cumplen las necesidades actuales, la manipulación posterior de pequeños volúmenes de líquido también requiere mejoras. En particular, existe una necesidad de aportar mejoras a las técnicas para alterar la morfología de las muestras de líquido, su conversión a formas no líquidas y la capacidad de encapsular tales muestras pequeñas con películas de otros materiales. Es también un fin adicional de la invención que se da a conocer en el presente documento la provisión de dispositivos adicionales y de procedimientos asociados para cumplir estas necesidades.

Sumario de la invención

{0006} De acuerdo con un primer aspecto, se describe un dispositivo de manipulación de fluidos, que comprende un dispositivo compuesto de, por lo menos, dos capas de sustrato a base de fluoropolímero distintas que pueden estar compuestas de fluoropolímero a granel o recubrimientos de fluoropolímero o a base de fluoropolímero aplicados a otras capas de sustrato de material a granel no de fluoropolímero. Los recubrimientos aplicados a la(s) capa(s) de material a granel de fluoropolímero pueden incluir PTFE, Teflon®, Teflon® AF, Teflon® NXT, Teflon® G, Teflon® PFA, Teflon® PFA HP Plus, Dyneon™, CYTOP®, película de adhesivo de silicona de PTFE de Teflon® (producto 5490 de 3M). Adicionalmente, de acuerdo con el presente primer aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos está dotado de por lo menos dos conductos, para el paso y/o el almacenamiento de los FLUIDOS INMISCIBLES.

{0007} De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un dispositivo microfluídico que comprende unos pasos de entrada primero y segundo para unos fluidos inmiscibles respectivos, uniéndose los pasos de entrada primero y segundo para dar un tercer paso a lo largo del cual, durante el uso, fluyen los dos fluidos en unas condiciones de flujo laminar paralelo, estando el tercer paso formado con un estrangulamiento o una región de energía superficial cambiada o una región de ángulo de contacto alterado o alterable o uno o más pasos adicionales que se unen con el tercer paso lo que da lugar a que, durante el uso, los dos fluidos formen un flujo de segmentos alternos aguas abajo del estrangulamiento o la región de energía superficial cambiada o la región de ángulo de contacto alterado o alterable o el uno o más pasos adicionales que se unen con el tercer paso

{0008} De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento de producción de un flujo segmentado de unos fluidos inmiscibles primero y segundo que comprende

(i) proporcionar un dispositivo que tiene dos pasos de entrada que se unen para dar una primera canalización que está dotada de un estrangulamiento o una región de energía superficial cambiada o una región de ángulo de contacto alterado o alterable o uno o más pasos adicionales que se unen con el tercer paso; y

(ii) dar lugar a que los fluidos inmiscibles primero y segundo fluyan en unas condiciones de flujo laminar a lo largo de dicha primera canalización, en el que el estrangulamiento o la región de energía superficial cambiada o la región de ángulo de contacto alterado o alterable o el uno o más pasos adicionales que se unen con el tercer paso da lugar a que los fluidos inmiscibles primero y segundo formen un flujo de segmentos alternos aguas abajo del estrangulamiento o de la región de energía superficial cambiada o de la región de ángulo de contacto alterado o alterable o del uno o más pasos adicionales que se unen con el tercer paso.

{0009} Se entenderá por los expertos en la técnica que cualquiera de los fluidos inmiscibles puede incluir matrices acuosas, fluidos supercríticos, helio-3 supercrítico, disolventes orgánicos, líquidos iónicos, fluidos inertes tal como alcanos perfluorados, éteres perfluorados (incluyendo pero sin limitarse a Galden®, Fluorinert™), aceites, ácidos, gases, suspensiones de células vivas (incluyendo las criopreservadas), orgánulos y tejidos, suspensiones de materiales particulados preformados tal como medios de separaciones cromatográficas, precursores de estructura principal de tejido, etc.

{0010} Se entenderá además por los expertos en la técnica que a su vez los líquidos pueden incorporar otros componentes, incluyendo (pero sin limitarse a): partículas más pequeñas de polímeros (gelificados o reticulados)

incluyendo polímeros no biodegradables tales como (pero no exclusivamente) etileno-acetato de vinilo, ácido poli(met)acrílico, poliamidas; polímeros biodegradables incluyendo polímeros sintéticos tal como polímeros de ácido láctico y ácido glicólico, polianhidridos, poli(orto)ésteres; polímeros naturales tales como alginato y otros polisacáridos, incluyendo dextrano y celulosa, colágeno, derivados químicos de los mismos, albúmina y otras proteínas hidrófilas, ceína y otras prolaminas y proteínas hidrófobas, copolímeros y mezclas de los mismos; polímeros bioadhesivos, incluyendo hidrogeles bioerosionables, poliácidos hialurónicos, caseína, gelatina, glutina, polianhidridos, poliácido acrílico, alginato, quitosano, poli(metacrilatos de metilo), poli(metacrilatos de etilo); anticuerpos, enzimas, abzimas, liposomas, antibióticos, ácidos nucleicos y promotores asociados, ADN superenrollado, oligonucleótidos con < 30 nucleótidos, genes de más de 30 nucleótidos con y sin promotores de expresión; un amplio intervalo de moléculas farmacéuticas, células vivas, orgánulos, bacterias, virus, vectores virales, partículas metálicas, partículas magnéticas, puntos cuánticos, partículas radioactivas o moléculas de marcado radioactivo, partículas fluorescentes, quimioluminiscentes y/ o bioluminiscentes, polímeros impresos a nivel molecular, precursores de estructura principal de tejido, dispositivos de semiconductor, transpondedores de RF a escala microscópica, cristales líquidos, partículas de sílice poroso tal como perlas, partículas de silicio poroso y otros.

{0011} Los dos conductos se disponen para estar separados por una división delgada (típicamente de menos de 500 um, preferiblemente de menos de 10 um y lo más preferiblemente de menos de 1 micrómetro) hasta un punto en el que la división ya no se encuentra presente. Los dos conductos paralelos estrechamente asociados se unen con un tercer conducto (que se denomina a continuación en el presente documento el conducto común) que mide, de forma opcional de 500 micrómetros a 100 nanómetros en cualquiera de las dimensiones en sección transversal de anchura, profundidad, diámetro medio, pero de una longitud de, por lo menos, diez veces la anchura mínima de cualquiera de los dos conductos anteriores, de tal modo que los diferentes fluidos que se mueven en una formación de flujo en paralelo a lo largo del tercer conducto obtienen un perfil de flujo muy estable libre de fuerzas cortantes y microturbulencia en su unión de interfase. El área en sección transversal del tercer conducto es preferiblemente, igual a la suma del área en sección transversal de los dos conductos anteriores. El tercer conducto se une, en sentido axial, con un cuarto conducto (que se denomina a continuación en el presente documento el conducto de flujo segmentado) que es de una anchura y un área en sección transversal de por lo menos un 25 %, lo más preferiblemente de un 50 %, la del tercer conducto. En la unión de dichos conducto común y conducto de estrangulamiento, los estrangulamientos permanentes o temporales, en 2 o en 3 dimensiones en geometría en sección transversal, se configuran de tal modo que cuando se da lugar a que dos o más corrientes de los fluidos inmiscibles se muevan en el interior del conducto común, los fluidos pueden forzarse a partir de una condición de flujo no mezclado laminar para formar unos segmentos en serie contiguos de los líquidos inmiscibles en el cuarto conducto. Puede darse lugar a que los líquidos inmiscibles se muevan en el interior de los conductos por medio de presión aplicada (negativa o positiva), fuerzas electrocinéticas (en las que unos grupos funcionales cargados se proporcionan sobre las paredes de los conductos que portan el fluido), desplazamiento (por ejemplo, mediante la acción de un émbolo a cuyo movimiento se da lugar mediante la aplicación de una fuerza mecánica a partir de un ser humano) o fuerzas centrífugas (por ejemplo, por medio de la rotación alrededor de un eje). La velocidad absoluta del flujo de los segmentos de fluido puede ajustarse variando, en cantidades iguales, los caudales de los fluidos inmiscibles. Los volúmenes relativos de los líquidos inmiscibles formados como segmentos de fluido pueden ajustarse variando los caudales relativos de los mismos líquidos inmiscibles. En el punto en el que los dos o más conductos se unen, los fluidos inmiscibles permanecen sustancialmente en formación (laminar) paralela y continúan en tal formación debido a que se da lugar a que éstos se muevan a lo largo del conducto común. Cuando, o en los casos en los que, el/los conducto(s) común/ comunes se estrecha(n) físicamente (de forma permanente o temporal) los componentes líquidos son se fuerzan a unirse en un entorno más limitado. En el/los punto(s) de estrangulamiento, el flujo laminar puede interrumpirse de tal modo que un líquido se moverá al interior de la sección más estrecha del conducto en primer lugar, que seguirán alícuotas del segundo y otros líquidos inmiscibles de una forma determinada por los ángulos de contacto relativos de las fases de componente fluido, la energía superficial del material de fluoropolímero, la fuerza aplicada para impulsar los fluidos, las propiedades elásticas de las fases de componente líquido y la naturaleza geométrica en 2 y 3 dimensiones precisa del estrangulamiento físico. Esto permite el paso selectivo de unos líquidos de fase dada para pasar a lo largo del conducto, estableciendo una corriente segmentada repetida y ordenada de materiales de fase líquida. Debido a que el flujo se manipula en un entorno de volumen controlado y debido a que la totalidad de los parámetros ambientales (por ejemplo, pero sin limitarse a, presión, caudal, temperatura, humedad, energía superficial) puede controlarse con precisión, los segmentos de fluido se producen con una especificación morfológica y un volumen sumamente precisos. Este control preciso de la morfología geométrica y del volumen de segmento de fluido da lugar a muchas ventajas que pueden ser de provecho para operaciones analíticas y de síntesis cuando se llevan a cabo en el dispositivo basado en fluido. Las longitudes absolutas de los segmentos de fluido pueden controlarse de una forma dinámica variable en el tiempo controlando el caudal absoluto de los fluidos en el interior y a lo largo del conducto de fluido común. Las longitudes relativas de los segmentos de fluido pueden determinarse proporcionando unos conductos de diferente área en sección transversal para las corrientes de flujo separadas antes de su unión en el conducto de fluido común. Las longitudes relativas de los segmentos de fluido pueden determinarse de una forma dinámica variable en el tiempo controlando los caudales relativos de las corrientes de flujo separadas antes de su unión en el conducto de fluido común.

{0012} Adicionalmente, de acuerdo con el presente primer aspecto, dicha característica de estrangulamiento se utiliza, por lo menos (pero no exclusivamente), para la elución de volumen controlado de los componentes de fase de fluido inmiscible. Adicionalmente, de acuerdo con el presente primer aspecto, el dispositivo se diseña y se fabrica,

específica y exclusivamente, para la creación de, y el funcionamiento operativo con, por lo menos una corriente de flujo segmentada de matrices a base de fluido inmiscible, las cuales se habilitan favorablemente por el uso de materiales de fabricación a base de fluoropolímero de baja energía superficial. Adicionalmente, de acuerdo con el presente primer aspecto, dichos conductos fluidicos se mecanizan, lo más preferiblemente por medio de grabado por iones reactivos, incluso más preferiblemente con la ayuda de un plasma acoplado inductivamente, incluso más preferiblemente en los casos en los que los sustratos recubiertos por, o a base de, fluoropolímero y/o plasma reactivo se enfrían con una instalación criogénica. Una ventaja particular de la utilización del grabado por iones reactivos de PTFE y polímeros relacionados es que con frecuencia es difícil de micromecanizar por otros medios.

{0013} Por ejemplo, debido a que el PTFE puro no es un termoplástico, éste no puede moldearse con facilidad y en ese sentido no se presta a sí mismo a una microestructuración por técnicas de estampado o de moldeo por inyección. Cuando se realiza una ablación mediante mecanizado por láser [por ejemplo, vapor de cobre, éxcimer] la superficie cortada es a menudo sumamente irregular y en general poco adecuada para las aplicaciones de química microfluídica y de otro tipo. Además, el grabado por iones reactivos es un proceso en paralelo por que todas las áreas de sustrato expuestas al plasma se someten a grabado al mismo tiempo lo que vuelve éste adecuado para la fabricación de sustratos adecuados para las aplicaciones microfluídicas, microquímicas y de otro tipo, en las que se requiere un formato de sustrato relativamente grande. Esto contrasta con el micromecanizado por láser éxcimer, el cual se usa con frecuencia (aunque no siempre) de una forma en serie en el que el haz de láser se mueve a lo largo de una pieza a máquina para definir una geometría.

{0014} Adicionalmente, el proceso de grabado por iones reactivos se presta a sí mismo a la producción en masa en virtud del equipo disponible que se emplea comúnmente para el micromecanizado de silicio y sílice. Los sistemas de carga de módulos automatizados con grandes obleas podrían facilitar una producción de volumen alto con la ventaja de que podrían incorporarse unas características complejas, de alta relación de aspecto, a escala nanométrica, lo que no se consigue con facilidad con las técnicas de microfabricación de volumen medio tal como el micromoldeo por inyección. El grabado por iones reactivos de fluoropolímeros puede usarse tanto como un proceso de fabricación en masa como de elaboración de prototipos. Esto proporciona una transferencia sin discontinuidades de la tecnología de procesamiento a unas escales diferentes de producción. Esto presenta una ventaja frente al estampado y moldeo por inyección en los que, en primer lugar, tienen que construirse herramientas separadas, lo que a la vez consume mucho tiempo y es caro. Debido a que los costes de fabricación de los componentes fabricados por grabado se determinan, en parte, por el tiempo de procesamiento, unos tiempos de grabado acelerados permiten que se realice un funcionamiento de procesamiento más rápido, con el resultado de un rendimiento unitario más elevado. De este modo, se reducen los costes unitarios de fabricación. Menos preferiblemente, los conductos pueden mecanizarse mediante fresado por CNC, preferiblemente en los casos en los que los sustratos se enfrían para disminuir la rugosidad superficial de las superficies acabadas. Menos preferiblemente, dichos conductos pueden mecanizarse en unas variantes termoplásticas de sustratos a base de fluoropolímero por medio de estampado en caliente, moldeo por inyección, ablación láser (éxcimer o vapor de cobre) y fresado de haz de iones de área amplia.

{0015} Adicionalmente, de acuerdo con el presente primer aspecto, los fluidos inmiscibles se encuentran y se manipulan en el interior de dichos conductos, no teniendo el dispositivo unos orificios de fluido operativos para la comunicación externos al dispositivo. Adicionalmente, de acuerdo con el presente primer aspecto, el dispositivo incorpora un dispositivo transpondedor de radiofrecuencia pasivo (sin batería e inalámbrico) para proporcionar una identificación de dispositivos individual. Adicionalmente, de acuerdo con el presente primer aspecto, las capas a base de fluoropolímero o recubiertas de fluoropolímero están encerradas con compresión en el interior de un rebaje mecanizado entre dos o más capas de revestimiento de un termoplástico diferente (por ejemplo, PMMA, policarbonato) que puede unirse mecánicamente entre sí o unirse mediante unión por compresión térmica, por termocompresión o térmicamente asistida (por ejemplo, mediante un calentamiento inductivo). Las capas de fluoropolímero y /o a base de fluoropolímero están dotadas de una dimensión de espesor (combinada) ligeramente más grande (en 10 micrómetros y hasta 100 micrómetros) que la profundidad de un rebaje que se prevé en la cubierta separada. Durante la unión térmica de la cubierta, la pieza insertada a base de fluoropolímero se incrusta en el interior de ésta de tal modo que, tras un enfriamiento, las capas a base de fluoropolímero están intercaladas a alta presión. Esto da como resultado un acoplamiento entre las superficies a base de fluoropolímero que son estancas a fluido a unos niveles sumamente usables para las aplicaciones de baja presión, en particular en química y biotecnología. Las realizaciones preferidas del dispositivo pueden utilizarse para un amplio intervalo de operaciones de fabricación, desarrollo e investigación industrial, como un dispositivo singular, o como 2 o más que funcionan en unas disposiciones en serie o en paralelo y/o como un dispositivo que está interconectado con otro equipo. Adicionalmente, de acuerdo con el presente primer aspecto, el dispositivo se fabrica sustancialmente en un formato de tipo de capas planas, cada una de las cuales es de una área geométrica > 350 milímetros cuadrados, típicamente de 8.000 milímetros cuadrados y de 32.000 milímetros cuadrados, lo más preferiblemente en formato circular, menos preferiblemente en formato rectangular, siendo cada capa de por lo menos 40 micrómetros de espesor, siendo una capa de por lo menos 475 micrómetros de espesor.

{0016} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos se configura con un orificio adecuado para una comunicación fluidica con el equipo y/o el entorno externo, y/o un cuerpo de mamífero. Tal equipo puede incluir, pero sin estar limitado a, bombas de desplazamiento giratorias, de pistón y otras; líneas de vacío, corrientes de fluido accionadas por gravedad; aparatos analíticos para espectrometría de masas, cromatografía líquida,

caracterización de partículas, resonancia magnética nuclear, espectroscopía de impedancia, absorción de UV/VIS/IR; y almacenamiento de muestras (incluyendo pero sin limitarse a placas de microtitulación, viales, vasos de recogida, materiales porosos en formatos de tipo disco, de perla, de banda y de tarjeta, placas de almacenamiento seco, incluyendo matrices microspot de silicio poroso).

5 **{0017}** De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede configurarse con dos orificios adecuados para dicha conexión fluidica al entorno externo, un cuerpo de mamífero y equipo.

10 **{0018}** De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede configurarse con tres orificios adecuados para dicha conexión fluidica al entorno externo, un cuerpo de mamífero y equipo.

{0019} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede configurarse con más de tres orificios adecuados para dicha conexión fluidica al entorno externo, un cuerpo de mamífero y equipo.

15 **{0020}** De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede fabricarse de tal modo que una o más capas de sustrato, formadas de material recubierto de fluoropolímero o de fluoropolímero a granel, utilizan un fluoropolímero termoplástico que se funde cuando se eleva por encima de su temperatura de transición vítrea. Las capas yuxtapuestas pueden unirse herméticamente mediante el calentamiento inductivo (tras la exposición a campos electromagnéticos fuertes) de una película de capa intermedia metálica (por ejemplo, pero sin limitarse a, titanio, aluminio, cromo) depositada sobre una o más de dichas capas, y las cuales, tras un calentamiento inductivo por encima de la temperatura de transición vítrea, da lugar a una fusión local de los materiales de fluoropolímero termoplástico, los cuales, tras un enfriamiento posterior (después de la retirada del elemento de calentamiento inductivo), forman un sello hermético y mecánicamente seguro.

20

25 **{0021}** De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede fabricarse de tal modo que una o más capas de sustrato, formadas de material recubierto de fluoropolímero o de fluoropolímero a granel, utilizan una variante termoplástica de fluoropolímero que se funde cuando se eleva por encima de su temperatura de transición vítrea. Las capas yuxtapuestas pueden unirse herméticamente mediante la aplicación combinada de calor y presión, elevando las temperaturas superficiales de las capas donde éstas están en contacto por lo menos a 5 °C por encima de la temperatura de transición vítrea. Esto da lugar a una fusión local de los materiales de fluoropolímero termoplástico, los cuales, tras un enfriamiento posterior, forman un sello hermético y mecánicamente seguro.

30

35 **{0022}** De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede estar dotado de la incorporación adicional de los salientes del material de revestimiento termoplástico, que, cuando se montan, pasan a su través mediante unos orificios que se prevén en los sustratos recubiertos por, o a base de, fluoropolímero, y se acoplan con unos salientes correspondientes a partir del lado opuesto. Este acoplamiento puede estar causado por simples juntas a tope o por una serie de disposiciones geométricas en las que se realizan unas modificaciones de tipo 'conexión macho y hembra' a los salientes. Estos salientes pueden unirse con firmeza pero de forma no permanente, simplemente por medios mecánicos, y/o hacerse permanentes por una unión por termocompresión. Los salientes unidos actúan para proporcionar una resistencia adicional al conjunto híbrido, en particular en estructuras de gran formato y para evitar que el fluido escape entre las partes recubiertas por, o a base de, fluoropolímero en capas. Unas pequeñas vías pasantes pueden proporcionarse a través de unos salientes de tipo 'conexión macho y hembra', de tal modo que una clavija sobredimensionada (hecha preferiblemente, aunque no exclusivamente, a partir de acero inoxidable) conducida a través de las vías potenciará el contacto físico y la firmeza de la sujeción conseguida, o mediante el uso de un perno y tuerca apretados para afianzar una sujeción mecánica y hermética.

40

45

50 **{0023}** De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede fabricarse en los casos en los que una o la totalidad de las capas a base de fluoropolímero comprenden una película delgada (típicamente de 1–3 micrómetros) a base de fluoropolímero (por ejemplo, Teflon® AF) aplicada a un material ópticamente transmisor (por ejemplo, pero sin limitarse a, vidrio de borosilicato, Pyrex, QC PMMA) de tal modo que el fluido contenido en el interior de los receptáculos y conductos de fluido está encerrado completamente mediante unos materiales a base de fluoropolímero mientras que se permite el paso de la luz, lo que puede usarse para la generación de imágenes y/o fotoexcitación de dispositivos (por ejemplo, accionadores) o fenómenos (por ejemplo, fotocatalisis, gelificación). Esta película delgada puede aplicarse por medio de varias técnicas, tal como el recubrimiento por rotación [disoluciones o suspensiones de nanopartículas], magnetron de pulverización por bombardeo iónico de RF o deposición química en fase de vapor potenciada por plasma, seguido de forma opcional por un proceso de atemperado, seguido también de forma opcional por una exposición a un plasma de oxígeno o de oxígeno/amoníaco para potenciar las cualidades de funcionalización (química)/ o adhesivas.

55

60

{0024} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede estar dotado de unos receptáculos y conductos fluidicos que se mecanizan en ambos lados de las capas de sustrato recubiertas por, o a base de, fluoropolímero que proporcionan unos sustratos fluidicos de lado cara. En tales dispositivos, se requiere una tercera capa recubierta por, o a base de, fluoropolímero para proporcionar un entorno fluidico en el que todas las partes del sistema fluidico se proporcionan mediante unos materiales a base de fluoropolímero.

65

{0025} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede estar dotado de una o más vías fluidicas a través de las capas de sustrato que proporcionan una comunicación fluidica entre ambos lados del sustrato.

5 {0026} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede fabricarse con dos o más capas de sustrato fluidico de cara única o doble que pueden apilarse una sobre otra, directa o indirectamente (de forma opcional, con una capa de separación) para crear un conjunto de múltiples capas (por ejemplo, hasta 1.000 o más capas de sustrato). Estas capas pueden tener una función idéntica o diferente. Tales dispositivos pueden incorporar una o más capas de sustrato adicionales, la función de las cuales es actuar como un colector de distribución para distribuir unas matrices basadas en fluido desde uno o más tubos de entrada y de salida hasta uno o muchos conductos configurados para generar unas corrientes de flujo segmentadas.

10 {0027} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede fabricarse de tal modo que unos módulos más pequeños adicionales pueden estar acoplados en el dispositivo con el fin de proporcionar una funcionalidad adicional. Estos módulos pueden incorporar sensores (por ejemplo, un sensor de impedancia que mide la pureza de líquidos), accionadores (por ejemplo, desviadores del flujo de fluido), depósitos de reactivos (por ejemplo, fluidos, partículas, etc.) o puede funcionar para proporcionar grupos de uno o más orificios de fluido de entrada-salida adicionales a las capas de sustrato fluidico o la pila de las capas de sustrato. Estos módulos pueden estar acoplados por medio de uno o más salientes de tipo conexión macho a partir de los módulos más pequeños, los cuales se acoplan respectivamente con unos receptáculos de tipo conexión hembra que se prevén en las capas de sustrato, o capas de revestimiento del dispositivo. Los módulos pueden apilarse uno encima de otro tal como se describe en la solicitud de patente internacional WO02/060810. En una realización preferida, 6 salientes de tipo conexión macho se disponen de forma periférica y circunferencial en el lado inferior de unos módulos de tipo disco con unos ángulos de separación de 60°, pero el número, la posición y el formato pueden adoptar muchas formas variantes. Los conectores de conexión macho-conexión hembra permiten una sujeción mecánica, transporte de fluido, conectividad eléctrica, conectividad óptica, la aplicación íntima de campos eléctricos y magnéticos y la aplicación íntima de calentamiento inductivo.

15 {0028} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede fabricarse en los casos en los que las capas de revestimiento se fabrican a partir de un material no polimérico (lo más preferiblemente, aunque no exclusivamente de acero inoxidable) unidos no por una unión por termocompresión sino en su lugar a través del uso de uno o más pernos que se extienden entre las capas de cubierta con el fin de formar un conjunto mecánicamente apretado de capas de sustrato de fluido.

20 {0029} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede fabricarse en los casos en los que no se proporciona capa de revestimiento alguna, estando construidas las capas de sustrato de fluido preferiblemente a partir de materiales a granel de fluoropolímero termoplástico (por ejemplo, Teflon® AF, Teflon® NXT, Teflon® G, Teflon® HP, Teflon® HP Plus) o material recubierto de fluoropolímero termoplástico de otro polímero (por ejemplo, pero no exclusivamente, policarbonato, polimetilmetacrilato), estando unidas dichas capas por unión térmica, térmicamente asistida, asistida de forma ultrasónica o por termocompresión.

25 {0030} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede estar dotado de un orificio de fluido, de tal modo que uno de los componentes en fase de fluido se introduce sobre el dispositivo a partir de un suministro externo.

30 {0031} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede estar dotado de dos orificios de fluido, de tal modo que dos de los componentes en fase de fluido se introducen sobre el dispositivo a partir de unos abastecimientos externos.

35 {0032} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede estar dotado de suficientes orificios como para que la totalidad de los componentes en fase de fluido se introduzcan sobre el dispositivo a partir de unos abastecimientos externos.

40 {0033} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede estar dotado de un orificio de fluido, de tal modo que uno de los componentes en fase de fluido, o productos de los mismos, puede exportarse desde el dispositivo hasta una ubicación externa (tal como un vaso de recogida, instrumento, cuerpo de mamífero, atmósfera o vacío).

45 {0034} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede estar dotado de dos orificios de fluido, de tal modo que dos de los componentes en fase de fluido, o productos de los mismos, pueden exportarse desde el dispositivo hasta una ubicación externa (tal como un vaso de recogida, instrumento, cuerpo de mamífero, atmósfera, vacío).

50 {0035} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede estar dotado de muchos orificios de fluido, de tal modo que tres o más de los componentes en fase de fluido, o productos de los mismos, pueden exportarse desde el dispositivo hasta una ubicación externa (tal como un vaso de recogida, instrumento, cuerpo de mamífero, atmósfera, vacío).

{0036} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede fabricarse de tal modo que uno o más estrangulamientos geométricos en un conducto de fluido, diseñados para dar lugar a un flujo segmentado de los fluidos inmiscibles, se sustituyen o se potencian con un cambio significativo permanente en la energía superficial que se consigue mediante el modelado diferencial de los estados de energía superficial. Estos estados de energía alterada pueden conseguirse de una forma dinámica no variable en el tiempo mediante una exposición espacialmente variable de las superficies a plasmas reactivos, el injerto de restos funcionales o el modelado selectivo de una película de fluoropolímero diferente sobre la capa de sustrato. Un ejemplo es aquel en el que una película delgada de Teflon® AF (un copolímero de Teflon® y perfluoro-2,2-dimetil-1,3-dioxol) se usa para recubrir la superficie de los conductos fluidicos, pero en el que una carga electrónica negativa se implanta de forma selectiva, de una forma espacialmente variable, en la película mediante el uso de, por ejemplo, un cañón de electrones de titulación retroiluminado.

{0037} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede fabricarse de tal modo que uno o más estrangulamientos geométricos en un conducto de fluido, diseñados para dar lugar a un flujo segmentado de los fluidos inmiscibles, se sustituye con un cambio significativo variable en el tiempo en la energía superficial que puede accionarse para dar lugar a que unos flujos de otro modo laminares de los líquidos en fase inmiscible se reconfiguren en un flujo segmentado. Esto puede conseguirse por electrohumectación, en la que uno o más electrodos aislados se aplican y determina la forma de un campo eléctrico en unos puntos dados en el interior de el/los conducto(s) fluido(s) con el fin de dar lugar a que los flujos de otro modo laminares de los líquidos en fase inmiscible se reconfiguren en un flujo segmentado. Un resultado similar puede conseguirse también por fotohumectación, en la que una o más superficies fotosensibles direccionables se incorporan en el interior del conducto fluido común de tal modo que, cuando se excitan por la iluminación con la luz incidente, los estados de energía superficial alterada dan lugar a que unos flujos de otro modo laminares de los líquidos en fase inmiscible se reconfiguren en un flujo segmentado. Estos estados de energía alterada pueden inducirse en, por ejemplo, películas delgadas depositadas de forma espacialmente variable de silicio (por ejemplo, mediante deposición por haz de electrones) o restos funcionales fotosensibles injertados sobre la superficie de los conductos de fluoropolímero o recubiertos de fluoropolímero.

{0038} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede fabricarse en los casos en los que el estrangulamiento geométrico en un conducto de fluido, diseñado para dar lugar un flujo segmentado de los fluidos inmiscibles, se potencia o se sustituye con un punto de unión cruciforme de los conductos fluidicos mediante la cual un conducto separado cruza la trayectoria del conducto fluido común. Un voltaje de CC intermitente aplicado al conducto de fluido separado que cruza el conducto de fluido común dará lugar al movimiento electrocinético momentáneo y preferente de fluidos acuosos a partir del conducto fluido común, lo que da como resultado la conversión de unos flujos de otro modo laminares de los líquidos en fase inmiscible para reconfigurarse en un flujo segmentado en el interior del conducto fluido común.

{0039} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede estar dotado de uno o más conductos, en los que se ha creado un flujo segmentado, que dichos conductos dividen con unas divisiones en un punto dado, para proporcionar dos o más conductos separados (a los que se hace referencia en el presente caso por conveniencia como 'conductos de fragmentación') que son más pequeños en las dimensiones en sección transversal. Esta división en unos conductos de 'fragmentación' da lugar a que los segmentos de fluido se separen en segmentos más pequeños, teniendo de este modo un 'efecto de fragmentación'. Uno o más de los conductos más pequeños pueden separarse de nuevo también de forma similar, dando lugar de este modo a una división adicional de los segmentos de fluido. Las geometrías en 2 y en 3 dimensiones de los 'conductos de fragmentación' pueden seleccionarse de tal modo que la morfología relativa de los segmentos de fluido sigue siendo constante, o de tal modo que la morfología se ve alterada de forma significativa (por ejemplo, para producir unos segmentos de fluido filamentosos). Los conductos más pequeños pueden reducirse en tamaño a tan poco como 70 nanómetros de anchura y 200 nm de profundidad.

{0040} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede estar dotado de dos o más conductos, portando cada uno de dichos conductos unos fluidos de componente inmiscible, cada uno de los cuales se ha configurado para fluir en una formación segmentada (que se denominan a continuación en el presente documento conductos de alimentación). Los conductos de flujo segmentados se unen para formar un conducto común, lo que da como resultado la fusión de los segmentos de fluido individuales, de la misma fase, a partir de las dos o más corrientes (de alimentación) de flujo segmentado previamente separadas. Cada segmento de fluido fusionado adopta el patrón de circulación interna típico de un flujo segmentado, dando lugar de este modo a un mezclado rápido en el interior de un segmento dado. El dispositivo puede usarse para hacer que reaccionen/ mezclar o diluir los componentes en fase de fluido obtenidos de los conductos de alimentación. El dispositivo puede usarse para mezclar ventajosamente (con rapidez) suspensiones/ disoluciones acuosas que, de otro modo, permanecerían relativamente no mezcladas durante un largo tiempo mientras que se limitan en unas condiciones de flujo laminar que habitualmente predominan en los entornos microfluidicos. El dispositivo puede utilizarse ventajosamente para diluir una fase de fluido dada que se suministra a partir de uno de los conductos de alimentación alterando la relación de volumen de los componentes en fase inmiscible en los otros conductos de alimentación.

{0041} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede proporcionarse en los casos en

los que la unidad de funcionamiento para mezclar una dilución está duplicada por lo menos dos o más veces en el mismo sustrato o pila de sustratos del dispositivo. En particular, la capacidad de dilución y/o el mezclado en múltiples sitios permite que el dispositivo mezcle y/o diluya reactivos de forma simultánea antes de la dispensación en o sobre una serie de dispositivos en una sola pieza o externos de múltiples pocillos o de múltiples sitios para los fines de unas operaciones de procesamiento adicionales (por ejemplo, en los pocillos de una placa de microtitulación) o almacenamiento (por ejemplo, sobre sitios selectivos de un dispositivo de placa de MALDI, o un material poroso tal como una perla, placa de cerámica o capa de silicio poroso).

{0042} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede configurarse de tal modo que se da lugar a que dos o más corrientes de flujo acuoso fluyan a lo largo de un conducto común, el cual se une (como un punto de unión en T o de estrangulamiento) con uno o más conductos separados que portan un fluido inmisible, lo que da como resultado la formación de una corriente de flujo segmentada, los patrones del flujo turbulento interno de dichos segmentos de fluido dan lugar al mezclado rápido de las 2 o más matrices líquidas acuosas, las cuales, en unas condiciones de flujo laminar, permanecerían de otro modo no mezcladas durante un periodo considerable que depende del número de Reynolds.

{0043} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede fabricarse de tal modo que un primer conducto que porta una corriente de flujo segmentada se une en una unión, mediante uno o más conductos adicionales, preferiblemente en una sucesión en serie, en cuyos puntos de unión el primer conducto se encuentra, de forma opcional, ampliado geoméricamente en cuanto a su área en sección transversal (ya sea en anchura, profundidad o ambas), y en los casos en los que, durante el paso del flujo de fluido a lo largo del primer conducto, pueden inyectarse o añadirse unas alícuotas de fluido complementarias a partir de los conductos adicionales al volumen de todos los segmentos de fluido, o unos seleccionados, en el primer conducto. Se da lugar a que el fluido complementario añadido a los segmentos de fluido se mezcle con rapidez en virtud del flujo turbulento interno en el interior de los segmentos de fluido de componente. El flujo de fluido desde el conducto adicional al interior del primer conducto puede estar causado por unos medios pasivos en los que momentáneamente unas disoluciones similares entran en contacto y 'arrancan' una alícuota adicional de fluido a partir del conducto adicional. Igualmente, el flujo de fluido a partir de los conductos adicionales puede estar causado por unos procedimientos de propulsión, incluyendo una bomba de desplazamiento positivo, inyección electrocinética (por ejemplo, accionada supervisando el paso de los segmentos de fluido individuales en el primer conducto), accionador piezoeléctrico y otros.

{0044} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede fabricarse con uno o más sensores de presión en la forma de manómetros con capilar llenos de gas. Estos se construyen como unos conductos afluentes ciegos dispuestos en cualquier ángulo entre 0° y 180° con respecto al primer conducto microfluídico a lo largo del cual se da lugar a que los fluidos se muevan. El primer conducto microfluídico puede ser cualquier conducto formado en el dispositivo para la manipulación de fluidos en los que existe un flujo no segmentado. Los conductos afluentes se llenan preferiblemente con un gas relativamente inerte tal como, aunque no exclusivamente, argón, helio o nitrógeno. El fluido en el interior del primer conducto fluido se elevará al interior del conducto afluente de acuerdo con las condiciones de presión predominantes. Los conductos afluentes funcionan de acuerdo con el principio de que un cambio en el volumen de gas proporciona un cambio en la presión de fluido, es decir, un aumento en la presión fluida da una disminución en el volumen de gas. Por lo tanto, al conocer el área en sección transversal y la longitud de los conductos afluentes ciegos, el volumen inicial puede calcularse y, con el desplazamiento del fluido en el canal, el aumento/ la disminución de la presión, el volumen afectado puede calcularse. Con un líquido en el primer conducto microfluídico, el nivel de líquido en el interior del conducto afluente se eleva hasta una configuración de presión inicial. De acuerdo con los cambios de presión (por ejemplo, durante el movimiento de fluido causado por la aplicación de presión) la presión del fluido aumenta y el fluido se mueve adicionalmente a lo largo del conducto afluente, cambiando el volumen del gas atrapado. Otras disposiciones geométricas de más de un conducto afluente pueden proporcionar información acerca del caudal de fluido, indicando la caída de presión a lo largo de una longitud predeterminada o a lo largo de una resistencia de fluidos causada por un estrangulamiento en el primer conducto de fluido. Los manómetros con capilar pueden proporcionarse en un formato lineal, serpenteante, curvado o en espiral y los movimientos de menisco visualizarse mediante un dispositivo óptico tal como un CCD.

{0045} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede estar dotado de uno o más dispositivos de enfriamiento microscópicos basados en el efecto Peltier, los cuales dan lugar a que unas partes de el/los conducto(s) de fluido y sus contenidos se reduzcan en cuanto a su temperatura. Esto puede ser particularmente útil para un intervalo de operaciones (bio) fisicoquímicas, tal como la replicación de secuencias de nucleótido, cristalización de proteínas, reticulación de polímeros por medio de luz y de intercambio de iones, reacciones químicas exotérmicas y otros.

{0046} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede fabricarse en los casos en los que un primer conducto que porta una corriente de flujo segmentada se estrecha y se reduce en cuanto a su área en sección transversal (anchura, profundidad, ambas o diámetro) con el fin de dar lugar a que los segmentos de fluido formados en el primer conducto antes del estrangulamiento, cambien de forma, tal como haciéndose alargados o alterándose en cuanto a su perfil en sección transversal (por ejemplo, adoptando una sección cruciforme o de tipo estrella). De forma opcional, puede darse lugar a que tales segmentos de fluido se vuelvan de una naturaleza menos fluida mediante una polimerización y/o gelificación parcial o total, por la exposición selectiva a la luz (lo más

preferiblemente ultravioleta, menos preferiblemente luz visible e infrarroja), alteración por temperatura, composición iónica del entorno externo, o la presencia de agentes gelificantes/ de polimerización o de encapsulación inyectados en la corriente de flujo o directamente en unos segmentos de fluido individuales.

5 **{0047}** De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede fabricarse en los casos en los que un primer conducto que porta una corriente de flujo segmentada se expande en cuanto a su área geométrica en sección transversal (ya sea en anchura, profundidad, ambas o diámetro medio) en una cantidad suficiente para dar lugar a que los segmentos de fluido en el primer conducto, antes del punto de expansión, cambien de forma a partir de unas formas esféricas, a un formato esférico, ya no estando más las capas límite de cada segmento en un contacto cortante íntimo con las paredes de conducto. Configurado de esta forma, el rápido flujo turbulento interno que puede inducirse en el interior de los paquetes de fluido del flujo segmentado (debido al contacto cortante con las paredes de conducto durante el paso a lo largo de dicho conducto) se pierde a medida que los segmentos de fluido adoptan un formato esférico en ausencia de contacto cortante íntimo con las paredes de conducto. Siguiendo la presente metodología, los segmentos de fluido contiguos se convierten en unas series de esferas de un volumen sumamente similar. Las series de esferas pueden recogerse para su uso o procesarse adicionalmente.

10 **{0048}** Se entenderá por los expertos en la técnica, dado el beneficio de la presente divulgación, que una capacidad de producir gotitas de un volumen y forma sumamente reproducibles tiene innumerables aplicaciones y usos en los que el tamaño y la forma afectan a su función. Un ejemplo es el tamaño de las partículas (por ejemplo, liposomas, perlas de alginato) diseñadas para suministrar compuestos farmacéuticos y genes a los tejidos objetivo en el interior del cuerpo de mamífero. De forma similar, la producción de gotitas de un volumen y forma sumamente reproducibles es particularmente útil en la producción de productos alimenticios, cosméticos, detergentes y productos para el cuidado de la piel.

25 **{0049}** De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede usarse en los casos en los que los contenidos (o parte) de los segmentos de líquido se polimerizan o se reticulan mediante una exposición a radiación electromagnética, [en el intervalo de longitud de onda de 200–700 nm, lo más preferiblemente en el intervalo de longitud de onda ultravioleta larga (LWUV) o el intervalo visible, 320 nm o más alto, y lo más preferiblemente entre aproximadamente 365 y 514 nm]. Los colorantes y cocatalizadores, tal como aminas, para iniciar la polimerización pueden incluirse también en los segmentos de líquido, de tal modo que tras la exposición a la luz ultravioleta de onda larga o visible, puede generarse una especie activa. La absorción de luz por el colorante da lugar a que el colorante adopte un estado de triplete, que reacciona posteriormente con la amina para formar una especie activa que inicia la polimerización.

35 **{0050}** De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede usarse en los casos en los que los contenidos (o parte) de los segmentos de líquido están iónicamente reticulados mediante la exposición a unos agentes gelificantes adecuados suministrados a través de un conducto subsidiario, que se une con el conducto principal que porta la(s) corriente(s) de flujo segmentada(s), en, o justo después de, el punto de expansión de conducto. Un ejemplo para ilustrar esto es la gelificación (típicamente, de un 1–12 %) de disoluciones de alginato [las cuales pueden incorporar a su vez unas partículas más pequeñas u otros componentes, tal como se describe en el presente documento], en el que una corriente de flujo segmentada de alginato de sodio y una fase inmiscible tal como un aceite o éteres perfluorados tal como Galdens®, Fluoinert™, o un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno se crea en un conducto que incorpora una zona de expansión. En la zona de expansión, los segmentos de alginato surgen como gotitas (preferiblemente, aunque no exclusivamente como gotitas esféricas) suspendidas en el interior del flujo de la fase inmiscible, y debido a la exposición añadida a unos niveles de calcio débiles (típicamente de 10 mM–200 mM de CaCl₂) suministrados en el conducto de expansión a partir del conducto subsidiario, las gotitas de alginato gelifican (atrapando o inmovilizando de forma opcional, por ejemplo, células o genes suspendidos en el interior de la matriz de alginato) a medida que los iones de calcio sustituyen preferentemente los iones de sodio en el alginato. El presente procedimiento a modo de ejemplo produce unas gotitas de tipo esfera gelificadas (no exclusivamente) de unas dimensiones sumamente precisas y repetibles, que no pueden alcanzarse con facilidad por otros medios y da una ventaja considerable al uso de alginato, que se usa ampliamente en productos de alimentación, farmacéuticos, textiles y de papel, explotando las propiedades para engrosar, estabilizar, formar geles y formar películas. Por ejemplo, en los sistemas de suministro de genes se desea construir cápsulas de dimensiones de micrómetros y nanómetros, con una alta precisión de las dimensiones morfológicas, ayudando de este modo a su suministro dirigido a unos tejidos específicos en el interior del cuerpo de mamífero. Como una ilustración específica adicional, las micropartículas formadas de esta forma, que son ventajosamente adecuadas para un suministro de genes, pueden estar compuestas por hidrogeles bioerosionables biocompatibles, incluyendo ácidos polihialurónicos, caseína, gelatina, glutina, polianhidridos, ácido poliacrílico, alginato, quitosano, en los que se suspenden genes de más de 30 nucleótidos con unos promotores de expresión específicos.

60 **{0051}** De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede usarse para funcionar para la elución de suspensiones y disoluciones líquidas para dar materiales gelificados, polimerizados, solidificados en volúmenes esféricos que varían de 0,1 milímetro cúbico a 0,003 micrómetros cúbicos de un volumen de alta precisión de forma repetible.

65 **{0052}** De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede configurarse de tal modo que se hace que un primer conducto, a lo largo del cual se da lugar a que una corriente de flujo segmentada de los

fluidos inmiscibles se mueva, se una de forma temporal con otro conducto que porta un componente en fase de líquido similar en fase con uno de los componentes en fase de fluido ubicado en el interior del primer conducto. Después del punto de unión, las corrientes de flujo permanecen en un conducto común antes de salir a continuación a través de dos conductos separados que se forman dividiendo el conducto común en dos. En el punto en el que los dos conductos se unen, las corrientes de flujo se encuentran pero permanecen sustancialmente separadas debido al flujo laminar que resulta de las condiciones de número de Reynolds bajo. A pesar de este flujo laminar, existe una atracción entre fluidos similares en las dos corrientes que se unen en el punto de unión, lo que da lugar a que los fluidos similares se fusionen y salgan a través de un conducto de salida y a que los fluidos no similares salgan a través del otro conducto de salida.

{0053} De acuerdo con otro aspecto, el dispositivo de manipulación de fluidos puede usarse para la creación de puntos cuánticos y conjuntos de los mismos, a partir de una fase líquida. Para ilustrar el presente proceso, se describe un ejemplo ilustrativo. En la presente realización, un óxido de trioctilfosfina (TOPO) precursor organometálico se proporciona en unos fluidos inmiscibles separados, formados en el dispositivo en unas corrientes de flujo segmentadas. Los segmentos de fluido que contienen el óxido de trioctilfosfina (TOPO) puede calentarse de forma selectiva incorporando un colorante de absorción de energía (por ejemplo, un colorante de absorción de infrarrojos) o material particulado (titanio, platino, paladio, para absorber la luz o campos eléctricos inducidos) en el interior de los mismos segmentos de fluido o la totalidad de la serie de los segmentos de fluido puede calentarse mediante la aplicación directa de un elemento de calentamiento (por ejemplo, un calentador de resistencia eléctrica). Los segmentos de fluido contiguos en el flujo segmentado del dispositivo disfrutan de un contacto físico en el extremo de cada segmento de fluido. Debido a que se da lugar a que los segmentos se muevan a lo largo del reactor, esta frontera de interfase es sumamente dinámica, y se encuentra en renovación continua. La transferencia de masa a lo largo de esta frontera de interfase puede ser, por lo tanto, muy rápida y depende de varios factores incluyendo la velocidad a la que se da lugar a que los segmentos se muevan en el dispositivo. La tasa a la que el precursor orgánico se transfiere a los segmentos de fluido adyacentes que contienen el óxido de trioctilfosfina (TOPO) puede controlarse ajustando el caudal de la corriente de flujo segmentada. Igualmente, la transferencia de masa puede controlarse alterando la geometría del conducto que porta el flujo segmentado, de tal modo que una expansión (la cual puede ser sólo para una parte seleccionada del conducto) en el tamaño del conducto dará lugar a que los segmentos de fluido alargados adopten una forma esférica como unas gotitas que se mueven libremente que no tienen contacto con las paredes de conducto, y de ese modo no disfrutan del rápido flujo turbulento interno. Por consiguiente, se ajusta la transferencia de masa.

{0054} Será evidente para los expertos en la técnica, dado el beneficio de la presente divulgación, que las geometrías de conducto pueden diseñarse para proporcionar un control con precisión de la transferencia de masa y por cuyos medios adoptan un control preciso de las condiciones de nucleación de punto cuántico. Los puntos cuánticos son unas estructuras cristalinas a escala nanométrica que pueden transformar el color de la luz y tienen numerosas aplicaciones que van de la informática, la fotónica y el recubrimiento de materiales a la biotecnología. Los estados de energía de los puntos pueden controlarse en gran medida por el tamaño del punto. Típicamente, esto se consigue introduciendo un precursor organometálico deseado en óxido de trioctilfosfina (TOPO) calentado que se ha agitado vigorosamente en una atmósfera inerte. A medida que la nucleación avanza hacia un crecimiento de la corteza adicional, la disolución cambia a través de unos regímenes de color diferentes a medida que el tamaño del punto aumenta. El control con precisión de la formación de punto cuántico ha sido difícil de refinar, debido a que no es posible conseguir fácilmente control 'sencillo' de las condiciones térmicas, y de otro tipo, de nucleación. Posteriormente, los puntos cuánticos se dimensionan habitualmente tras la síntesis para obtener partículas de un carácter específico. La formación de punto cuántico en el dispositivo que se describe ofrece una ventaja de cambio significativo en la que puede ejercerse un control térmico con una precisión considerable. En particular, con el flujo segmentado la transferencia de masa puede dirigirse casi instantáneamente conmutando entre flujo turbulento y flujo laminar, el último en una zona de expansión de el/los conducto(s). Además, la construcción de fluoropolímeros del dispositivo permite que la reacción se lleve a cabo a unas temperaturas suficientemente altas, lo que no sería posible si se construyera a partir de otros polímeros (por ejemplo, policarbonato), y la naturaleza cerrada de los conductos puede utilizarse para controlar las condiciones de atmósfera inerte requeridas. El procesamiento puede elaborarse adicionalmente mediante la introducción de reactivos adicionales a través de los conductos afluentes en el conducto principal que porta la corriente de flujo segmentada, por ejemplo para alterar la composición de las capas subsiguientes alrededor del núcleo del punto cuántico.

Breve descripción de los dibujos

{0055} Las realizaciones de la presente invención se describirán a continuación sólo por medio de ejemplos y con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

las figuras 1A–1E muestran varias variantes de una primera realización de un dispositivo de manipulación de fluidos de acuerdo con la invención;

las figuras 2A–2B son unas vistas en sección y en planta de una segunda realización de un dispositivo de manipulación de fluidos;

las figuras 3A–3B son unas vistas en planta y en sección de una tercera realización de un dispositivo de manipulación de fluidos;

las figuras 4A–4B son unas vistas en planta y en sección de una cuarta realización de un dispositivo de manipulación de fluidos;

las figuras 5A–5D son unas vistas de una quinta realización de un dispositivo de manipulación de fluidos; la figura 6 es una vista lateral de una placa hija para los dispositivos de manipulación de fluidos de la presente invención;

5 la figura 7 es una vista en planta de una sexta realización de un dispositivo de manipulación de fluidos; las figuras 8A–8C muestran una séptima realización de un dispositivo de manipulación de fluidos; las figuras 9A–9C muestran unas variantes del dispositivo de las figuras 8A–8C; las figuras 10A–10B muestran una octava realización de un dispositivo de manipulación de fluidos; las figuras 11A–11B muestran unas variantes de una novena realización de un dispositivo de manipulación de fluidos;

10 la figura 12 muestra una décima realización de un dispositivo de manipulación de fluidos; la figura 13 muestra una undécima realización de un dispositivo de manipulación de fluidos; la figura 14 muestra una duodécima realización de un dispositivo de manipulación de fluidos; las figuras 15A–15C muestran una décima tercera realización de un dispositivo de manipulación de fluidos; las figuras 16A–16B muestran una décima cuarta realización de un dispositivo de manipulación de fluidos;

15 la figura 17 muestra una décima quinta realización de un dispositivo de manipulación de fluidos; la figura 18 muestra una décima sexta realización de un dispositivo de manipulación de fluidos; la figura 19 muestra una décima séptima realización de un dispositivo de manipulación de fluidos; y las figuras 20A – 20D muestran unas variantes de una décima octava realización de un dispositivo de manipulación de fluidos.

20 **Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

{0056} Las figuras 1A–1E muestran varias configuraciones para un dispositivo de manipulación de fluidos. En las figuras 1A–1B, un primer sustrato recubierto por, o a base de, fluoropolímero 1 y un segundo sustrato recubierto por, o a base de, fluoropolímero 2 se mantienen en yuxtaposición íntima por varios medios. En las figuras 1A–1E, los sustratos están encerrados en el interior de dos o más capas adicionales de material de cubierta 3. Las capas de sustrato se asientan en el interior de una cavidad mecanizada en el interior de las capas de cubierta, la profundidad de la cual es ligeramente más corta que el espesor combinado de las capas de sustrato. El material de cubierta puede extenderse, como los salientes 4, a través de las vías en las capas de sustrato que unen unos salientes compatibles en otra capa de cubierta correspondiente. El material de cubierta es un polímero termoplástico soldado de forma conjunta por una unión por termocompresión o mediante un calentamiento inductivo, de una película metálica delgada opcional 5 que puede aplicarse a una de las dos capas, a $> T_g + 5\text{ °C}$ del polímero termoplástico. En los puntos en los que los materiales de cubierta se encuentran, la superficie puede estar dotada de unas interdigitaciones de enclavamiento útiles para el alineamiento, lo que permite variaciones en el espesor de las capas de sustrato y un área superficial aumentada para su unión. Alternativamente, las capas de cubierta 3 pueden construirse a partir de un material rígido tal como acero inoxidable y atornillarse o sujetarse entre sí. Incorporados en el interior de por lo menos una o ambas de las capas de sustrato, existen por lo menos dos conductos 6. Estos conductos están separados por una división delgada 90. Los mismos conductos se unen con un tercer conducto, el área en sección transversal del cual es igual al área en sección transversal sumada de los dos conductos 6. A una distancia mínima 91 a partir de la unión de los conductos 6 y 7, el tercer conducto 7 se une, en sentido axial, con un cuarto conducto de flujo segmentado 10 que es de una anchura y un área en sección transversal de por lo menos un 25 %, la del tercer conducto 10, y lo más preferiblemente de un 50 % la del tercer conducto. La restricción geométrica 9 en el conducto común 7 reduce las dimensiones en sección transversal, de tal modo que las corrientes de flujo laminar en el interior del conducto común se convierten en un flujo segmentado 8 en el interior del conducto de flujo segmentado contiguo 10. El conjunto o dispositivo de manipulación de fluidos incorpora uno o más transpondedores de radiofrecuencia 11 incrustados en el interior de su matriz o acoplados a la superficie externa. En las figuras 1B–1E, una o más aberturas 12 en el interior de las capas de sustrato pueden proporcionarse y conectarse al entorno externo con unos conductos de entrada y/o de salida 13 para la transferencia de fluidos. En las figuras 1C–1D, un segundo sustrato recubierto por, o a base de, fluoropolímero se omite y en su lugar se aplica un recubrimiento de fluoropolímero 14 al material de capa de cubierta que se encuentra en yuxtaposición íntima con la primera capa de sustrato. La figura 1D muestra un dispositivo de manipulación de fluidos como en la figura 1C, pero en el que una película metálica delgada 15 se deposita sobre las partes no mecanizadas de la capa de sustrato y la capa de cubierta. Puede darse lugar a que esta película se eleve en cuanto a su temperatura mediante un calentamiento inductivo y suelde la capa de sustrato al material de cubierta que se encuentra en yuxtaposición íntima con la misma. La figura 1E muestra una vista en planta en corte del dispositivo de manipulación de fluidos que muestra unas características comunes a todas las variantes del dispositivo de manipulación de fluidos, con la excepción de unos conductos de comunicación de fluidos de entrada–salida opcionales 13.

{0057} Las figuras 2A–2B muestran un dispositivo de manipulación de fluidos similar a la figura 1, pero en el que no se proporciona un material de la cubierta separada. Un primer sustrato recubierto por, o a base de, fluoropolímero 1 y un segundo sustrato recubierto por, o a base de, fluoropolímero 2 se mantienen en yuxtaposición íntima por medio de soldadura termocompresiva o calentamiento inductivo de una película metálica opcional 16 depositada sobre las superficies no de conducto, de por lo menos una de las capas de sustrato, a por lo menos 5 °C por encima de la temperatura de transición vítrea del material a granel o de película de fluoropolímero y posteriormente se enfría hasta la temperatura ambiente.

{0058} La figura 3 muestra una realización preferida del dispositivo para la manipulación de fluidos. Las capas de

cubierta 3 están dotadas de unas aletas en semicircunferencia concéntricas de enclavamiento interdigitadas periféricas 17, que posibilitan que las partes de cubierta se unan en una configuración geométrica específica, y permiten una unión mecánica potenciada entre capas de acoplamiento. Los salientes de cubierta 4 alcanzan las vías pasantes en las capas de sustrato y se unen con unos salientes correspondientes a partir de la capa de cubierta opuesta. Las capas de cubierta pueden estar dotadas de uno o más orificios pasantes 18, los cuales permiten unas funcionalidades adicionales. Los orificios pasantes pueden proporcionar un acceso visual a los conductos fluidicos en las capas de sustrato 1 o 2 en las que la capa de sustrato más cercana se configura para permitir un acceso óptico, por ejemplo para un dispositivo de carga acoplada. Los orificios pasantes están dotados de un corte sesgado rebajado anular 19, el cual puede usarse para retener unos dispositivos de sustrato adicionales equipados con un reborde periférico correspondiente. El dispositivo puede estar dotado de una o más capas de soporte adicionales 20 situadas a cada lado de las capas de sustrato yuxtapuestas 1, 2.

{0059} Las figuras 4A–4B muestran otra realización preferida del dispositivo para la manipulación de fluidos. Más de una capa de sustrato 1 se apilan una encima de otra en un conjunto. Las capas de sustrato pueden tener conductos mecanizados en un lado o ambos. La comunicación fluidica entre capas puede proporcionarse mediante una capa pasante individual a través de unos orificios que trasladan los fluidos de una capa a la siguiente o cualquier otra. Igualmente, una comunicación de fluidos con dos o más capas puede compartir una abertura común para la conexión con el entorno externo, la cual se comunica con cada capa a través de las aberturas en cada capa que están alineadas a su vez en vertical a través de la pila de las capas de sustrato, tal como se indica en la figura 4B. Un conducto común vertical 22 de este tipo puede actuar como un drenaje de salida para los fluidos que surgen de uno o más conductos de flujo segmentados (lo que no se muestra en la figura 4 por claridad, pero véase 10 en la figura 1) en dos o más capas de sustrato. El conjunto puede alojar un número variable de capas de sustrato, incorporando un separador de capa de cubierta 23 que puede atornillarse o unirse térmicamente a las capas de cubierta 3.

{0060} Las figuras 5A–5D muestran otra realización preferida del dispositivo para la manipulación de fluidos. La figura muestra un dispositivo similar al que se describe en la figura 4, pero en el que los orificios pasantes 18 en la cubierta 3 incorporan uno o más dispositivos de sustrato más pequeños (que se denominan a continuación en el presente documento placas hijas 24 tal como se describe con más detalle en la figura 6) o placas hijas de múltiples capas 35 de las mismas. La figura 5B muestra unas vistas lateral y en planta de una placa hija que muestra la superficie distal 36 con unos salientes 27 y la superficie proximal 37 con las vías pasantes 28. La figura 5C muestra una placa hija de capa única 24 y una placa hija de múltiples capas 35. La placa hija de múltiples capas puede formarse a partir de un sustrato de placa hija con unas capas intermedias de placa hija 38 apiladas una encima de otra. Las capas intermedias de placa hija pueden estar dotadas de un intervalo de vías pasantes alineadas con unas vías de saliente de capa de sustrato 28 para el paso de fluidos entre capas o vías pasantes adicionales para una comunicación de fluidos adicional entre capas o lados alternos de capas intermedias dadas. Puede proporcionarse una capa de cobertura de placa hija adicional 39, la cual no contiene vías pasantes pero puede incorporar conductos para el paso de fluidos. La figura 5D muestra un dispositivo de manejo de fluidos tal como se describe más completamente en la figura 4, pero en el que los orificios pasantes de cubierta se han ocupado con una placa hija a modo de ejemplo 24 y un conjunto de sustrato de placa hija 35.

{0061} La figura 6 muestra una realización preferida de la placa hija. Cada placa hija comprende una base de sustrato 25 equipada con un reborde rebajado 26 de tal modo que éste puede fijarse en su lugar mediante el corte sesgado rebajado 19 en los orificios pasantes 18 de la cubierta 3 (véase la figura 3 para 3, 18, 19). Una placa hija puede comprender uno o más salientes 27 a partir de la base, puede proporcionarse una vía 28 en cada uno de dichos salientes. Las vías de sustrato de placa hija pueden funcionar para el paso de fluidos, o con recubrimientos adecuados de polímero metálico o conductor la comunicación de potencia eléctrica o datos. La placa hija puede tener mecanizados en el interior de su superficie proximal uno o más conductos 29 para el paso de fluidos. El sustrato de placa hija puede unirse a otra capa de cobertura de placa hija 30 (que se denominan en el presente documento capa de cobertura de placa hija) en el que unos conductos adicionales 31 pueden proporcionarse para el paso de fluidos. La capa de sustrato de placa hija puede estar dotada de unas cavidades 32 accesibles a partir del lado distal en las que pueden colocarse los componentes de sensor y de accionador. La capa de sustrato de placa hija puede estar dotada de un surco de alineamiento opcional 33 que puede acoplarse con una ranura correspondiente (que no se muestra por claridad) en la capa de cobertura de placa hija. Los salientes de placa hija 27 pueden estar dotados de unos anillos de sellado compresibles fluoroelastomérico 34 para ayudar a proporcionar unos sellos herméticos cuando se interconectan con el dispositivo de manipulación de fluidos.

{0062} La figura 7 muestra otra realización preferida de un dispositivo de manipulación de fluidos. En la presente realización, las entradas de fluido se realizan a partir de unos orificios de comunicación de fluidos centralizados y el flujo de fluido segmentado a través de la red de conductos está causado por medios centrífugos. Se da lugar a que los fluidos inmiscibles se muevan a partir de una fuente externa a través de unos conductos de comunicación de fluidos 13 a, y a través de, los conductos 6 a un conducto común 7 que contiene una restricción geométrica 9, u otro dispositivo para dar lugar una segmentación de las corrientes de fluido laminar, y al interior del conducto de flujo segmentado 10. La corriente de flujo segmentada en el conducto 10 puede dividirse adicionalmente en dos o más conductos de flujo segmentados que salen del dispositivo de manipulación de fluidos directamente a partir de la capa de sustrato 3 a través de un orificio de salida periférico 40 ubicado en la periferia del dispositivo o a través de

un conducto 13 en la cubierta 3 en cualquiera de la superficie proximal o distal. Dos o más conductos de flujo segmentados pueden unirse para dar un conducto común que drena las corrientes de flujo segmentadas a partir del dispositivo.

5 **{0063}** La figura 8A muestra dos conductos 6 a lo largo de los cuales se da lugar a que los fluidos inmiscibles se muevan al interior de un conducto común 7 que incorporan un estrangulamiento geométrico 9 que convierte el flujo laminar en el conducto común 7 en un flujo segmentado 8 en el conducto de flujo segmentado 10. Los volúmenes relativos de los componentes líquidos en fase inmisible se presentan en la corriente de flujo segmentada puede controlarse por los caudales relativos de los líquidos en fase inmisible. Las figuras 8B–8C muestran unas variantes de la figura 8A, pero en las que las proporciones relativas de los líquidos en fase inmisible en el conducto de flujo segmentado se han alterado por los caudales de los mismos componentes en fase de fluido a través de los conductos de entrada 6. Esto posibilita que los líquidos se eluyan en el/los conducto(s) de flujo segmentado como unas alícuotas en serie de volumen definido.

15 **{0064}** La figura 9A muestra dos conductos 6 a lo largo de los cuales se da lugar a que los fluidos inmiscibles se muevan al interior de un conducto común unido 7 el cual incorpora un segmento 41 que está dotado de un cambio en la energía superficial que convierte el flujo laminar en el conducto común 7 en un flujo segmentado 8 en el conducto de flujo segmentado 10. La figura 9B muestra dos conductos 6 a lo largo de los cuales se da lugar a que los fluidos inmiscibles se muevan al interior de un conducto común unido 7 el cual incorpora un segmento que está dotado de una superficie fotosensible 42 en contacto con el fluido y cuya superficie varía el ángulo de contacto tras la iluminación 43, dando lugar de este modo a que el flujo laminar en el conducto común 7 se convierta en un flujo segmentado 8 en el conducto de flujo segmentado 10. El efecto de la iluminación es dar lugar a un efecto de fotohumectación temporalmente definido y reversible. La figura 9C muestra dos conductos 6 a lo largo de los cuales se da lugar a que los fluidos inmiscibles se muevan al interior de un conducto común unido 7 el cual incorpora un segmento que está dotado de dos superficies eléctricamente conductivas 44 separadas por un aislante, que podría ser la pared del conducto o una película interelectrodos delgada, con una de las superficies en contacto con los líquidos en el conducto común 7. Tras la polarización eléctrica con un voltaje aplicado 45, el ángulo de contacto varía, lo que da lugar al flujo laminar en el conducto común 7 se convierta en un flujo segmentado 8 en el conducto de flujo segmentado 10. El efecto de la polarización es dar lugar a un efecto de electrohumectación temporalmente definido y reversible.

25 **{0065}** Las figuras 10A–10B muestran dos conductos 6, a lo largo de los cuales se da lugar a que los fluidos inmiscibles se muevan al interior de un conducto común unido 7 el cual incorpora un punto de unión cruciforme 46 o un punto de unión en T escalonada o de lado escalonado (que se muestra en la figura 10B) con otros conductos 47 que funcionan para proporcionar unas interrupciones electrocinéticas del flujo de fluido en paralelo en el conducto común 7, lo que da lugar a la conversión en un flujo segmentado 8 en el conducto 10. Los potenciales eléctricos se aplican entre los conductos 47 para dar lugar a un flujo electrocinético a lo largo de conducto 7.

35 **{0066}** Las figuras 11A–11B muestran ejemplos de una configuración preferida de los conductos de fluido para el dispositivo de manipulación de fluidos en el que, en la figura 11A dos conductos 6 se unen para formar un conducto común 7 y en el que, en la figura 11B, tres conductos 6 se unen para formar un conducto común 7. En ambos ejemplos el flujo laminar predomina en el interior del conducto común 7 hasta que se alcanza el punto de estrangulamiento geométrico 9, lo que da lugar a que el flujo laminar se convierta en un flujo segmentado 8 en el conducto de flujo segmentado 10. Se observará por los expertos en la técnica, dado el beneficio de la presente divulgación, que también puede hacerse que más de tres conductos se unan para formar un conducto común, proporcionando de este modo un medio para producir corrientes de fluidos segmentados en los que incluso más de tres componentes en fase inmisible están presentes. Además, un cambio significativo en la energía superficial, fotohumectación, electrohumectación e interrupciones electrocinéticas del flujo en fase inmisible laminar (tal como se muestra en las figuras 9A, 9B, 9C, 10A y 10B) pueden emplearse para formar un flujo segmentado en lugar de un estrangulamiento 9.

45 **{0067}** La figura 12 muestra un ejemplo adicional de otra configuración de los conductos de fluido del dispositivo para la manipulación de fluidos tal como se muestra y se describe en las figuras 8A–8C, pero con la adición de otro estrangulamiento geométrico 48 en el interior del conducto de flujo segmentado 10. Esto tiene el efecto de dar lugar a un cambio en una morfología en dos y tres dimensiones de los segmentos de fluido 8 a medida que éstos pasan a través del estrangulamiento. Esto puede convertir, por ejemplo, los segmentos de fluido ovoides (tal como se sugiere en 8) en unos segmentos más largos y más delgados 49. El estrangulamiento 48 puede repetirse de una forma en serie, alterando por tanto de forma incremental la morfología de los segmentos de fluido.

50 **{0068}** La figura 13 muestra un ejemplo adicional de otra configuración de los conductos de fluido del dispositivo para la manipulación de fluidos. En el presente caso, la corriente de flujo segmentada 8 se genera como en la figura 1E pero, igualmente, la misma puede generarse de acuerdo con las configuraciones de los conductos que se muestran en las figuras 9–11. El conducto de flujo segmentado se divide en el punto de unión 50 para dar dos o más conductos más pequeños 51, más estrechos en cuanto a su anchura, profundidad, ambas o diámetro, lo que da lugar a que los segmentos de fluido se dividan para dar unos segmentos más pequeños en cada de los conductos previstos 51. De forma opcional, el conducto de flujo segmentado 10 puede estar ensanchado, tal como se muestra en 52, antes de su división en los dos o más conductos más pequeños, lo que permite que los segmentos de fluido

adopten una morfología más propicia para la división en el punto de unión 50.

{0069} La figura 14 muestra un ejemplo adicional de otra configuración de los conductos de fluido del dispositivo para la manipulación de fluidos. En el presente caso, la corriente de flujo segmentada 8 se genera como en la figura 1E pero, igualmente, la misma puede generarse de acuerdo con las configuraciones de los conductos que se muestran en las figuras 9–13. El conducto de flujo segmentado 10 se une mediante uno o más conductos afluentes 53 en ángulos rectos o cualquier otro ángulo, lo que permite que líquidos adicionales pasen al interior del conducto de flujo segmentado. La presente característica facilita la exposición secuencial de los segmentos de fluido a líquidos adicionales, debido a que se da lugar a que éstos se muevan a lo largo del conducto de flujo segmentado.

{0070} La figura 15 muestra un ejemplo adicional de otra configuración de los conductos de fluido del dispositivo para la manipulación de fluidos. En la figura 15a, se da lugar a que los segmentos de fluido 8 fluyan en el conducto de flujo segmentado 10. Puede darse lugar entonces a que los fluidos segmentados fluyan al interior de un conducto de expansión 54 en el que las dimensiones internas se expanden de tal modo que los segmentos de fluido, previamente de una morfología no esférica (tal como se indica en 8), adoptan una geometría esférica 55 en la que la periferia de los segmentos esférico ya no hace contacto físico con las paredes internas del conducto. Por este medio se forman unas secuencias de gotitas esféricas.

{0071} Se entenderá por los expertos en la técnica, dado el beneficio de la presente divulgación, que pueden crearse unas secuencias de esferas casi idénticas, o alternativamente unas secuencias de esferas de tamaño personalizado, alterando los caudales relativos de los fluidos en fase inmiscible a los que se da lugar a que fluyan al interior del conducto común. La figura 15B muestra un ejemplo similar en el que el material a granel o la(s) capa(s) exterior(es) de las esferas creadas de este modo puede reticularse o polimerizarse mediante una exposición a radiación electromagnética 56, tal como la luz ultravioleta. La figura 15C muestra otro ejemplo similar en el que puede darse lugar a que el material a granel o la(s) capa(s) exterior(es) de las esferas creadas de este modo se solidifique, gelifique, congele, polimerice, reticule o adopte de otro modo un estado menos de completamente líquido mediante una exposición a reactivos adicionales que se suministran a partir de un conducto afluente 57. Igualmente, las esferas pueden permanecer en una forma líquida pero estar expuestas a, o envueltas por, otros compuestos que se proporcionan mediante el líquido añadido a través del conducto afluente. Se reconocerá por los expertos en la técnica, dado el beneficio de la presente divulgación, que puede proporcionarse más de un conducto afluente en una sucesión en serie, posibilitando de este modo la oportunidad de realizar exposiciones secuenciales a más de un reactivo adicional como puede requerirse en una reacción química particular, o requerirse para la provisión de unos recubrimientos en capas alrededor de cada esfera. Las flechas lineales indican la dirección del movimiento de fluido. Las flechas onduladas indican la dirección de exposición de la radiación electromagnética.

{0072} La figura 16 muestra un ejemplo adicional de otra configuración de los conductos de fluido del dispositivo para la manipulación de fluidos. El conducto de flujo segmentado 10 puede estar dotado de un conducto afluente 61 que hace un contacto en paralelo a lo largo de una sección geométrica corta 60 de tal modo que los fluidos en ambos conductos fluyen en paralelo en un conducto compartido durante un corto tiempo. En la figura 16A, un conducto contactor contiene una fase líquida acuosa 59 (sombreada en negro). En el punto de unión de los dos conductos el componente acuoso 59 del fluido segmentado en el conducto de fluido segmentado 10 se atrae hacia el fluido acuoso 59 en el conducto contactor y fluye hacia fuera a través de la continuación 62 del conducto contactor con el resto del fluido acuoso. El fluido segmentado se reduce de ese modo a una corriente singular de la otra fase no acuosa. En la figura 16B, se muestra el inverso mediante el cual en la unión de los dos conductos el componente no acuoso 58 del fluido segmentado en el conducto de fluido segmentado se atrae hacia el fluido no acuoso 58 en el conducto contactor 61 y fluye hacia fuera con el resto del fluido no acuoso a través de la continuación 62 del conducto contactor. El fluido segmentado se reduce de ese modo a una corriente singular de la fase acuosa. La configuración de los conductos de fluido proporciona un medio de revertir la corriente de flujo segmentada de vuelta a los componentes de fases separadas originales.

{0073} La figura 17 muestra un ejemplo adicional de otra configuración de los conductos de fluido del dispositivo para la manipulación de fluidos. El flujo segmentado de fase gas-líquido en el conducto 10 puede tener una interfase con otro conducto 66 pero separada en la unión por un material permeable a gas 63, tal como una membrana. El componente en fase de gas 65 (sombreado en negro) de la corriente de flujo segmentada en el conducto 10 se difunde con rapidez a lo largo de la membrana 63 y escapa a través del conducto 65. Esto da lugar a que el flujo segmentado en el conducto 10 revierta a una corriente continua de un componente en fase de fluido a continuación del conducto de fluido 10 más allá de la interfase con el conducto 66.

{0074} La figura 18 muestra un ejemplo adicional de otra configuración de los conductos de fluido del dispositivo para la manipulación de fluidos. El dispositivo que se muestra se configura de tal modo que se da lugar a que dos corrientes de fluido acuoso separadas 67, 68 se segmenten con una fase de fluido inmiscible 72 en un punto de unión de estrangulamiento en el interior de unos conductos comunes separados 7. Se da lugar a que las dos corrientes de flujo segmentadas separadas 8 se muevan a lo largo de unos conductos de flujo segmentados separados 10 y que se encuentran en el punto de unión 69. Las corrientes de flujo segmentadas se sincronizan de forma adecuada por medio de unos sistemas de bombeo aplicados para dar lugar a que los segmentos acuosos se encuentren y se unan en el punto de unión 69, para formar unos segmentos acuosos más grandes 70 separados por los componentes en fase inmiscible que también se unen para formar unos segmentos más grandes 71. El rápido

flujo turbulento de circulación interna en el interior de los segmentos de fluido 70 y 71 da lugar a un mezclado muy rápido. Los segmentos acuosos u otros componentes en fase inmiscible pueden comprender unas disoluciones similares que incorporan unos compuestos/ componentes disueltos o suspendidos de unas concentraciones similares o diferentes. Por medio de la elución de volumen controlado y el rápido micromezclado que se consigue con la configuración del dispositivo, puede conseguirse un amplio intervalo del protocolo de mezclado y/o dilución. La figura que se muestra ilustra el dispositivo en el que se hace que dos corrientes de flujo segmentadas se unan, pero pueden construirse otras con más de 2 corrientes de flujo segmentadas.

{0075} La figura 19 muestra un ejemplo adicional de otra configuración de los conductos de fluido del dispositivo para la manipulación de fluidos. Los conductos 6 proporcionan los fluidos inmiscibles que se unen como un flujo paralelo en el conducto común 7 antes de formar el flujo segmentado 8 en el conducto de flujo segmentado 10 después del estrangulamiento 9. Uno de los conductos 6 se une mediante otro conducto 73, que alimenta una corriente adicional del mismo componente en fase de fluido. En el ejemplo que se muestra, dos corrientes de fluido 74 y 75 de la misma fase se unen y forman un flujo paralelo en el conducto unido 76. La salida a partir del conducto unido 76 se une a su vez con dos conductos más 6 que contienen una fase inmiscible 72 para formar un conducto común 7. El estrangulamiento 9 en el conducto común 7 da lugar a que el flujo laminar de fluidos 74, 75 y 72 se reforme como el flujo segmentado 8 en el conducto de flujo segmentado 10. Esta configuración geométrica proporciona un medio para la elución y el mezclado controlados con precisión de unas corrientes de fluido similares o diferentes, y puede controlarse fácilmente a lo largo de un amplio intervalo de condiciones de caudal.

{0076} Las figuras 20A–20D muestran un ejemplo adicional de otra configuración de los conductos de fluido del dispositivo para la manipulación de fluidos. El dispositivo está dotado de uno o más sensores de presión en la forma de manómetros con capilar llenos de gas. Estos se construyen como unos conductos afluentes ciegos 80 dispuestos en cualquier ángulo entre 0° y 180° con respecto al primer conducto microfluido 81 a lo largo del cual se da lugar a que los fluidos se muevan. El primer conducto microfluido puede ser cualquier conducto formado en el dispositivo para la manipulación de fluidos en los que existe un flujo no segmentado. Los conductos afluentes se llenan preferiblemente con un gas inerte tal como argón o helio. El fluido en el interior del primer conducto fluido se elevará al interior del conducto afluente de acuerdo con las condiciones de presión predominantes. Los conductos afluentes funcionan de acuerdo con el principio de que un cambio en el volumen de gas proporciona un cambio en la presión de fluido, es decir, un aumento en la presión fluidica da una disminución en el volumen de gas. Por lo tanto, al conocer el área en sección transversal y la longitud de los conductos afluentes ciegos, el volumen inicial puede calcularse y, con el desplazamiento del fluido en el canal, el aumento/ la disminución de la presión, el volumen afectado puede calcularse. Con un líquido en el primer conducto microfluido 80, el nivel de líquido en el interior del conducto afluente 80 se eleva hasta una configuración de presión inicial P_i . De acuerdo con los cambios de presión (por ejemplo, durante el movimiento de fluido causado por la aplicación de presión) la presión del fluido aumenta y el fluido se mueve adicionalmente avanzando por el conducto afluente, cambiando el volumen del gas atrapado, dando de este modo unas lecturas de presión P_1 , P_2 , P_3 (figura 20B). Otras disposiciones geométricas de más de un conducto afluente 80 pueden proporcionar información acerca del caudal de fluido, indicando la caída de presión a lo largo de una longitud predeterminada (figura 20C) o a lo largo de una resistencia de fluidos causada por un estrangulamiento 82 en el primer conducto de fluido (figura 20D). Los manómetros con capilar pueden proporcionarse en un formato lineal, serpenteante, curvado o en espiral y los movimientos de menisco visualizarse mediante un dispositivo óptico tal como un dispositivo de carga acoplada. Las flechas indican la dirección del flujo de fluido.

{0077} En cualquiera de los dispositivos de generación de segmentos de acuerdo con la invención, los pasos de entrada o de suministro para los fluidos respectivos pueden carecer de orificios de entrada funcionalmente operativos y actuar por tanto como depósitos cerrados (a pesar de que estos pasos pueden tener unos orificios de entrada que se usan durante la fabricación y entonces se sellan). De este modo, los fluidos se almacenan hasta que se da lugar a que fluyan a lo largo de sus pasos respectivos y se combinen para formar un flujo segmentado: el flujo segmentado puede salir del dispositivo a través de un orificio de salida, o bien para desecharse o bien a otro dispositivo, o puede pasar a un depósito en el mismo dispositivo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo microfluídico que comprende unos pasos de entrada primero y segundo para unos fluidos inmiscibles respectivos, uniéndose los pasos de entrada primero y segundo para dar un tercer paso a lo largo del cual, durante el uso, fluyen los dos fluidos en unas condiciones de flujo laminar paralelo, estando el tercer paso formado con un estrangulamiento o una región de energía superficial cambiada o una región de ángulo de contacto alterado o alterable o uno o más pasos adicionales que se unen con el tercer paso lo que da lugar a que, durante el uso, los dos fluidos formen un flujo de segmentos alternos aguas abajo del estrangulamiento o la región de energía superficial cambiada o la región de ángulo de contacto alterado o alterable o el uno o más pasos adicionales que se unen con el tercer paso.
- 10 2. Un dispositivo microfluídico tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el que las partes de aguas abajo de los pasos de entrada se extienden una en paralelo con otra antes de unirse para formar el tercer paso.
- 15 3. Un dispositivo microfluídico tal como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, que comprende un paso de entrada adicional para un tercer fluido, uniéndose el paso de entrada adicional para dar el tercer paso aguas arriba del estrangulamiento o de la región de energía superficial cambiada o de la región de ángulo de contacto alterado o alterable o del uno o más pasos adicionales que se unen con el tercer paso.
- 20 4. Un dispositivo microfluídico tal como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en el que el paso tercero o de salida se forma con un segundo estrangulamiento o una segunda región de energía superficial cambiada o una segunda región de ángulo de contacto alterado o alterable o uno o más pasos adicionales que se unen con el tercer paso aguas abajo del primer estrangulamiento o de la región de energía superficial cambiada o de la región de ángulo de contacto alterado o alterable o del uno o más pasos adicionales que se unen con el tercer paso.
- 25 5. Un dispositivo microfluídico tal como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en el que el dispositivo comprende dos capas de sustrato a base de fluoropolímero distintas que comprenden fluoropolímero a granel o recubrimientos de fluoropolímero o a base de fluoropolímero aplicados a capas de sustrato de material a granel no de fluoropolímero.
- 30 6. Un dispositivo microfluídico tal como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en el que el tercer paso está dotado de una ampliación en sección transversal aguas abajo del estrangulamiento o de la región de energía superficial cambiada o de la región de ángulo de contacto alterado o alterable o del uno o más pasos adicionales que se unen con el tercer paso, siendo la ampliación suficiente para permitir la expansión de los segmentos desde una geometría no esférica hasta una esférica, ya no estando más las capas límite de cada segmento en un contacto cortante íntimo con las paredes del tercer paso.
- 35 7. Un dispositivo microfluídico tal como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, que además comprende una fuente de radiación electromagnética para polimerizar o reticular el contenido o parte de los segmentos de líquido producidos aguas abajo del estrangulamiento o de la región de energía superficial cambiada o de la región de ángulo de contacto alterado o alterable o del uno o más pasos adicionales que se unen con el tercer paso.
- 40 8. Un procedimiento de producción de un flujo segmentado de unos fluidos inmiscibles primero y segundo que comprende
- 45 (i) proporcionar un dispositivo microfluídico que tiene dos pasos de entrada que se unen para dar una primera canalización que está dotada de un estrangulamiento o una región de energía superficial cambiada o una región de ángulo de contacto alterado o alterable o uno o más pasos adicionales que se unen con el tercer paso
- 50 (ii) dar lugar a que los fluidos inmiscibles primero y segundo fluyan en unas condiciones de flujo laminar a lo largo de dicha primera canalización,
- en el que el estrangulamiento o la región de energía superficial cambiada o la región de ángulo de contacto alterado o alterable o el uno o más pasos adicionales que se unen con el tercer paso da lugar a que los fluidos inmiscibles primero y segundo formen un flujo de segmentos alternos aguas abajo del estrangulamiento o de la región de energía superficial cambiada o de la región de ángulo de contacto alterado o alterable o del uno o más pasos adicionales que se unen con el tercer paso.
- 55 9. Un procedimiento tal como se reivindica en la reivindicación 8, en el que los fluidos inmiscibles primero y segundo se exponen a radiación ultravioleta aguas abajo del estrangulamiento o la región de energía superficial cambiada o la región de ángulo de contacto alterado o alterable; o el uno o más pasos adicionales que se unen con el tercer paso.
- 60 10. Un procedimiento tal como se reivindica en la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en el que los contenidos o parte de los segmentos de líquido se polimerizan o se reticulan mediante una exposición a radiación electromagnética.
- 65 11. Un procedimiento tal como se reivindica en una cualquiera en las reivindicaciones 8 a 10, que comprende dar

lugar a que unos segmentos de por lo menos uno de los fluidos primero y segundo formen una forma sustancialmente esférica.

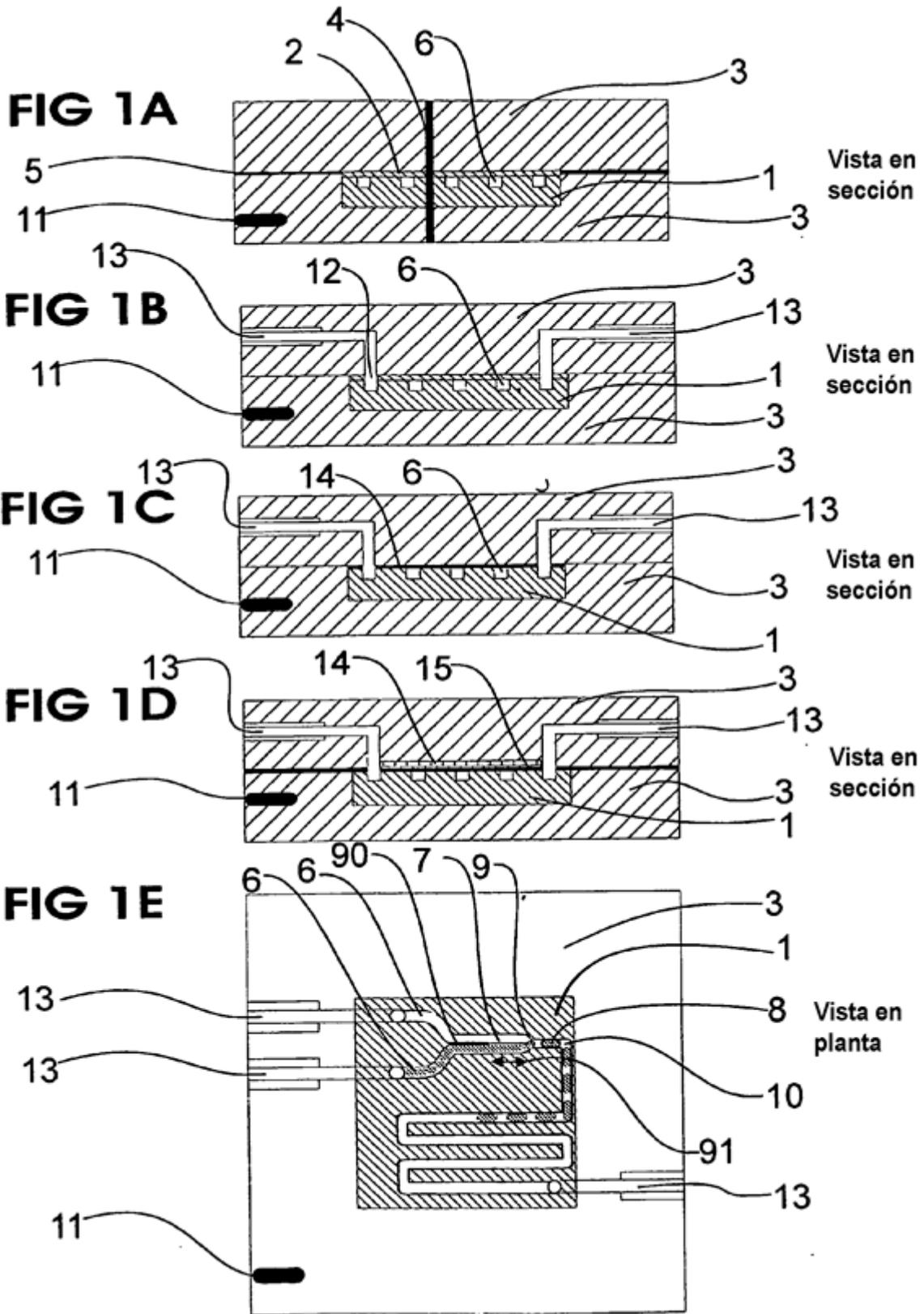


FIG 3A

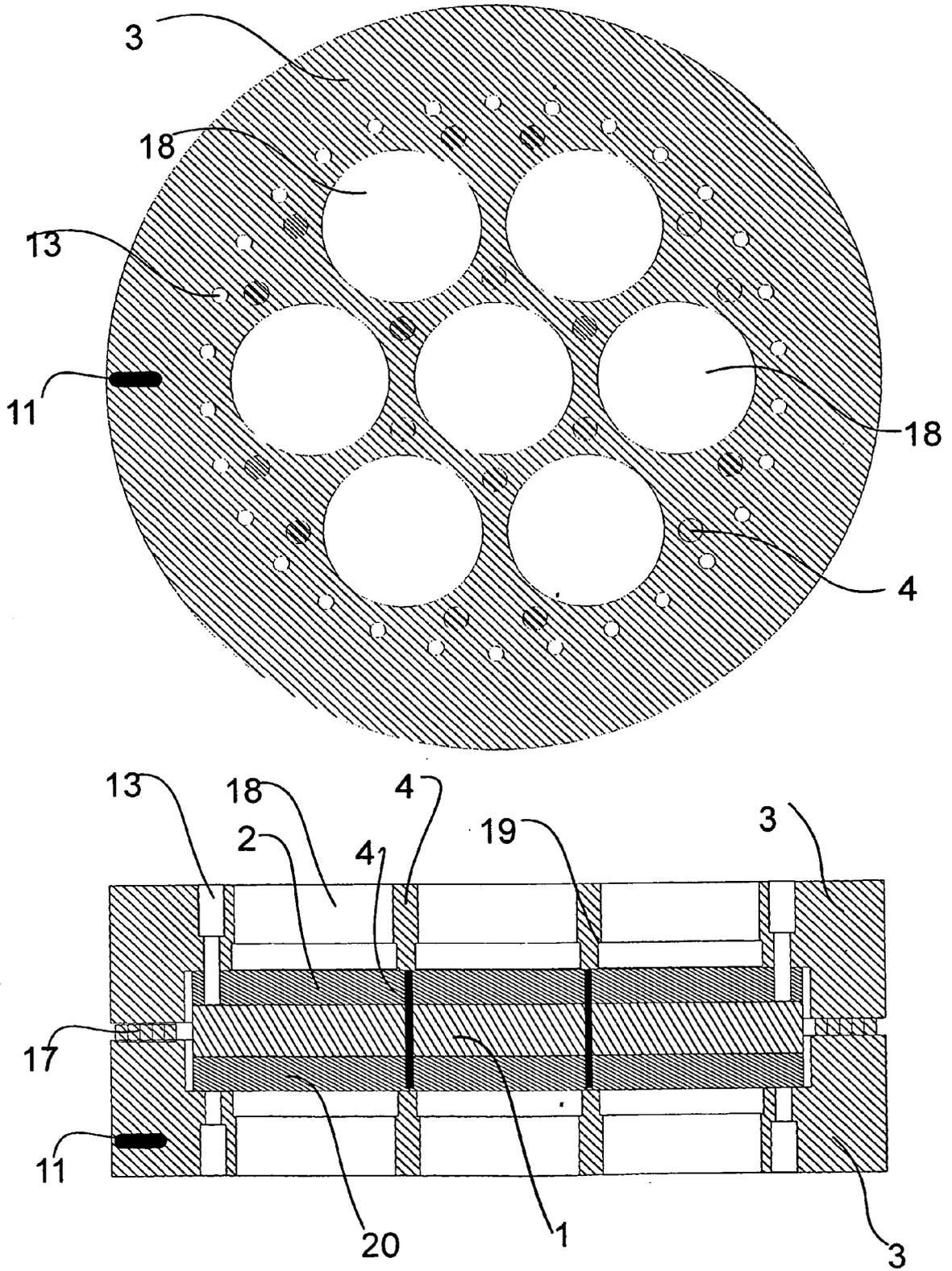


FIG 4

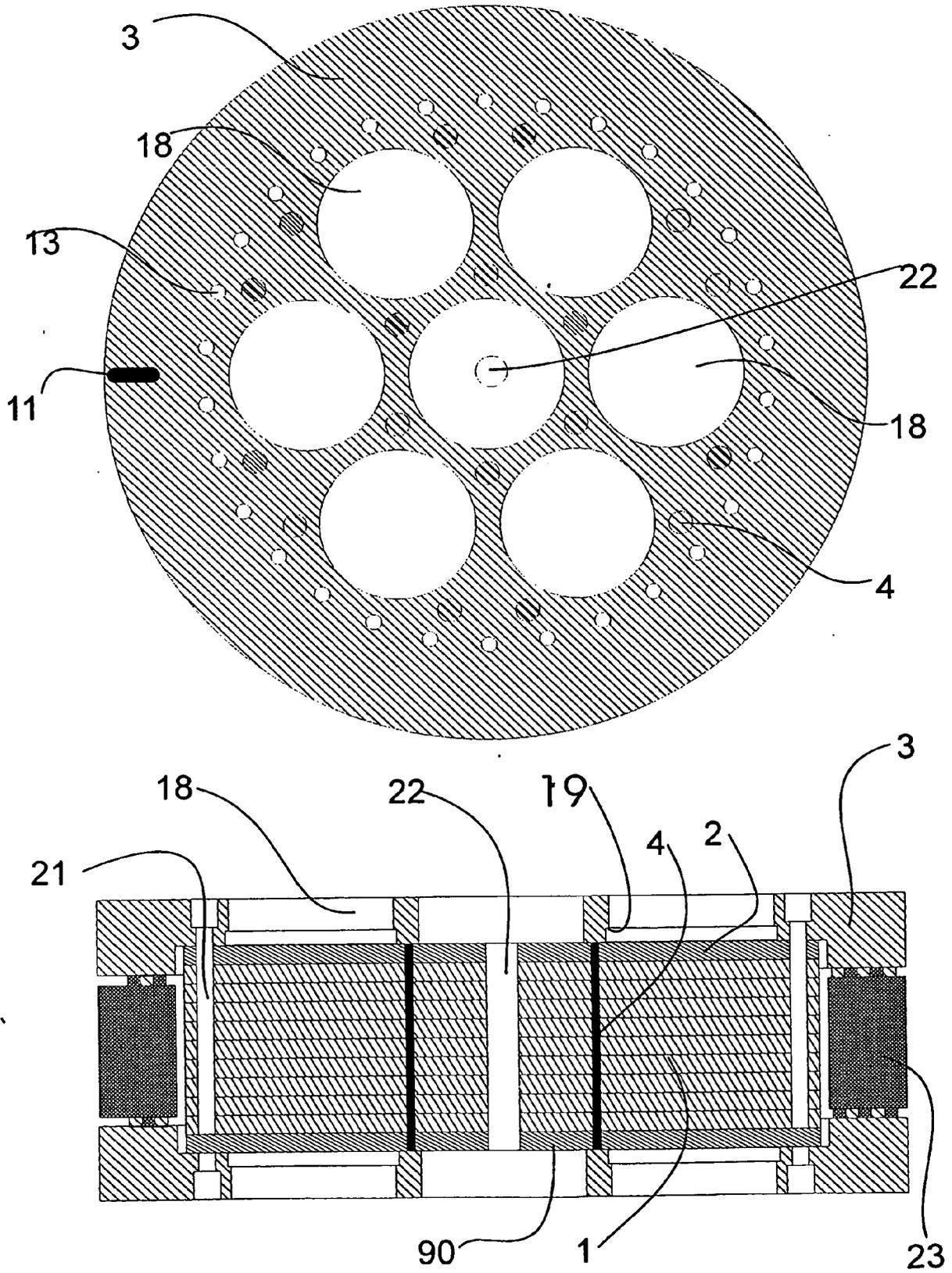


FIG 5A

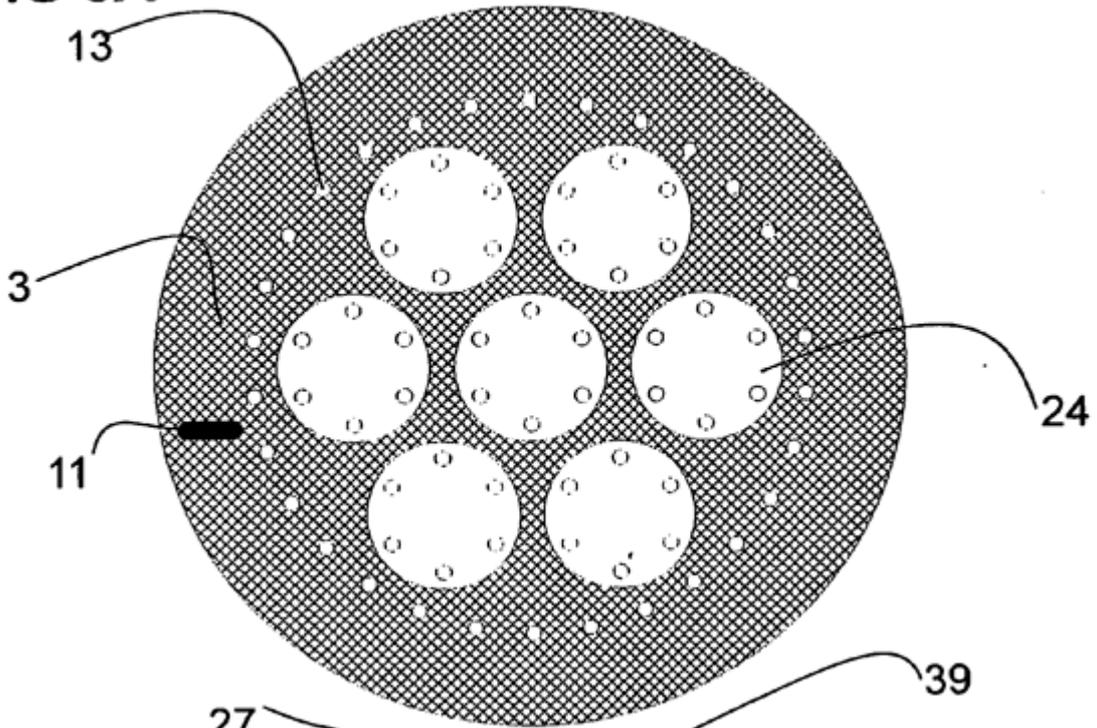


FIG 5B

VISTA EN PLANTA

VISTA LATERAL

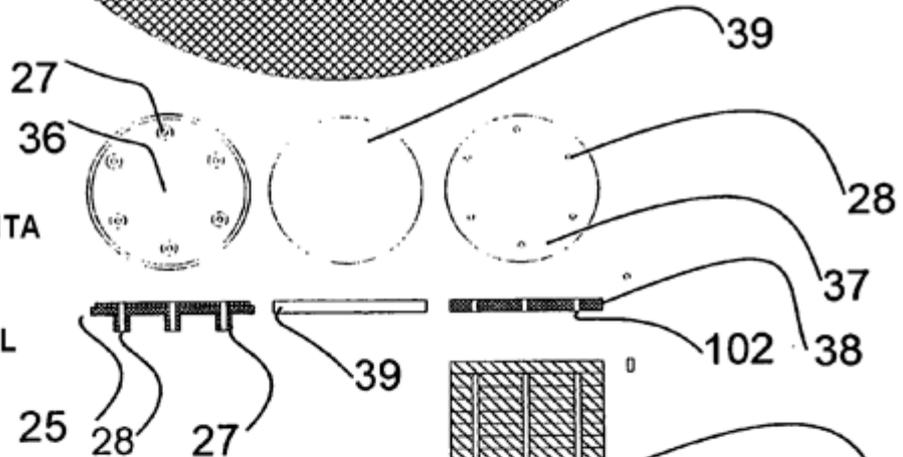


FIG 5C

FIG 5D

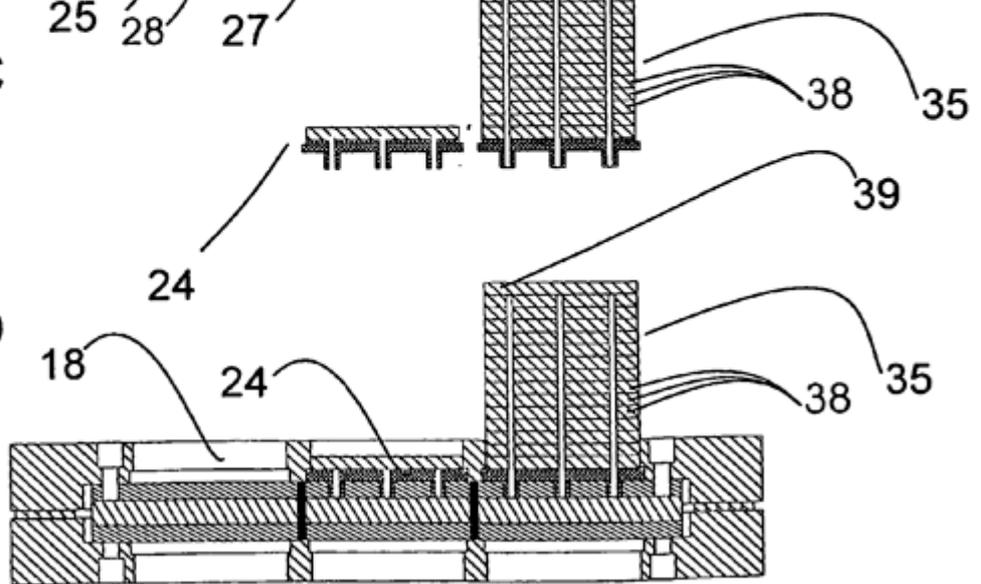
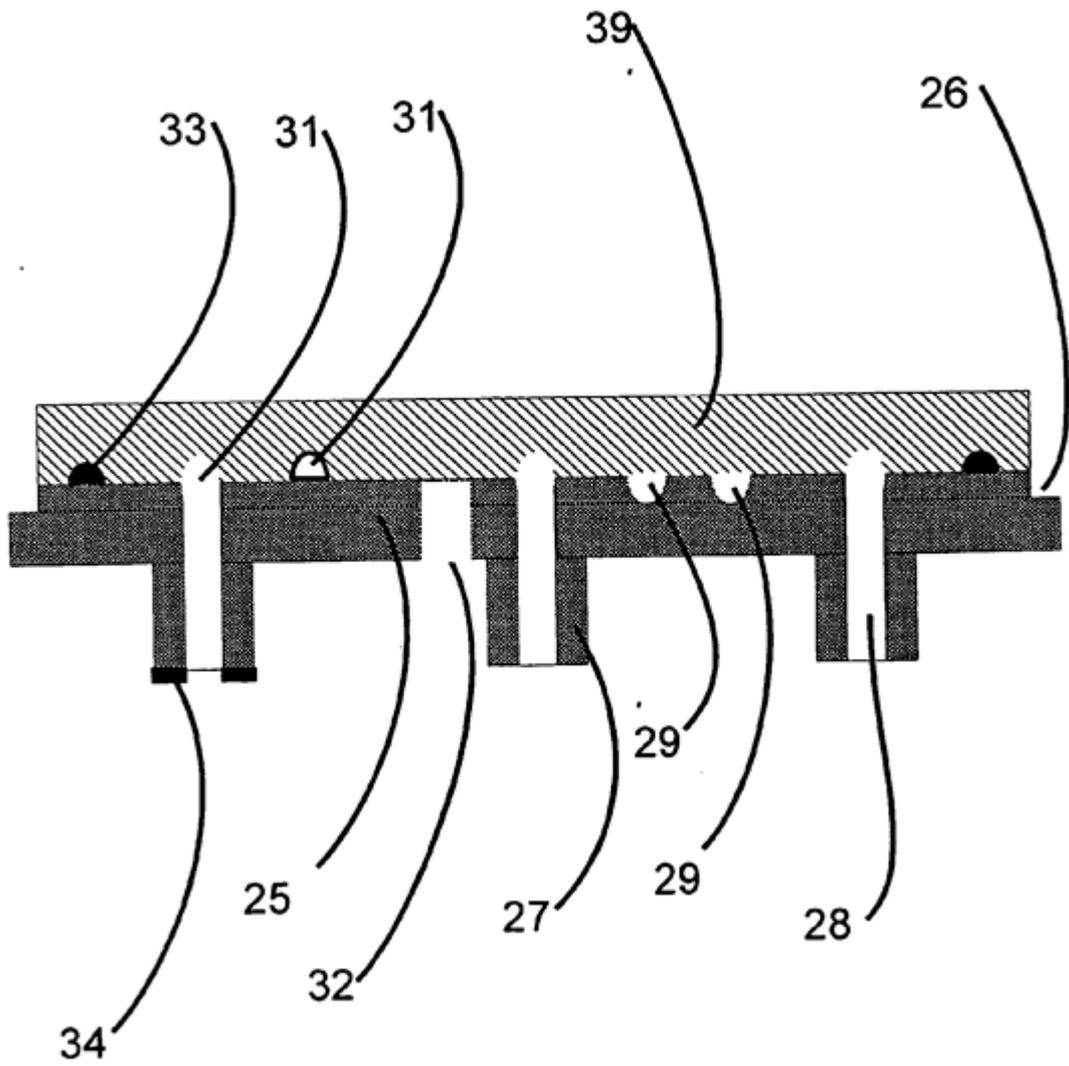


FIG6



VISTA LATERAL

FIG 7

VISTA EN PLANTA

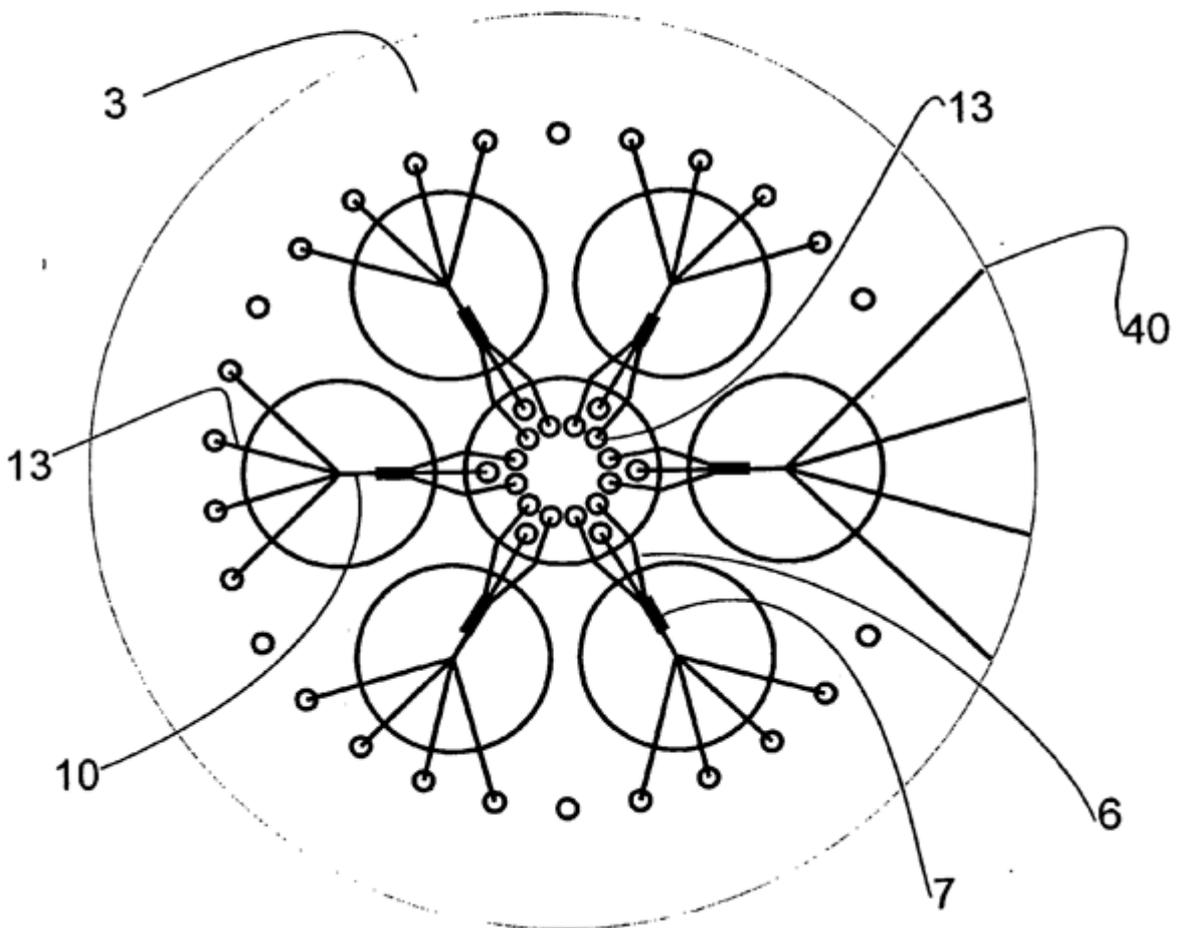


FIG 8A

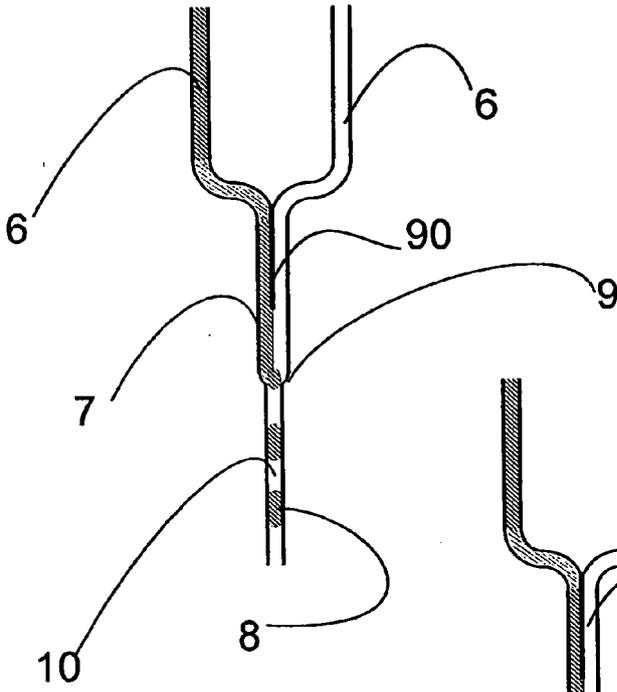


FIG 8B

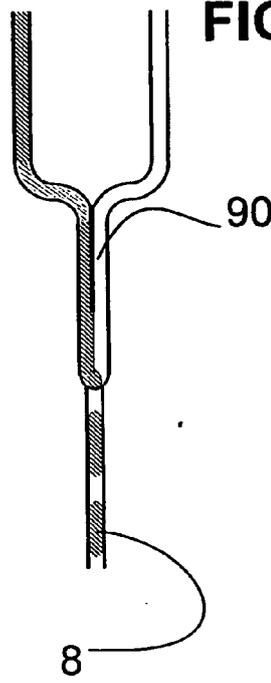


FIG 8C

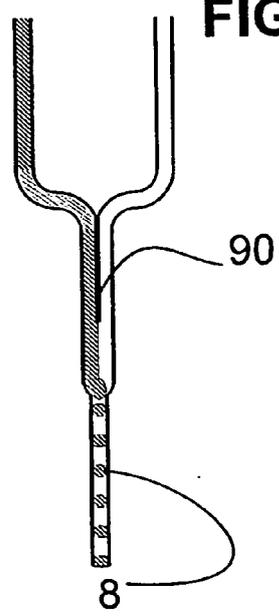


FIG 9A

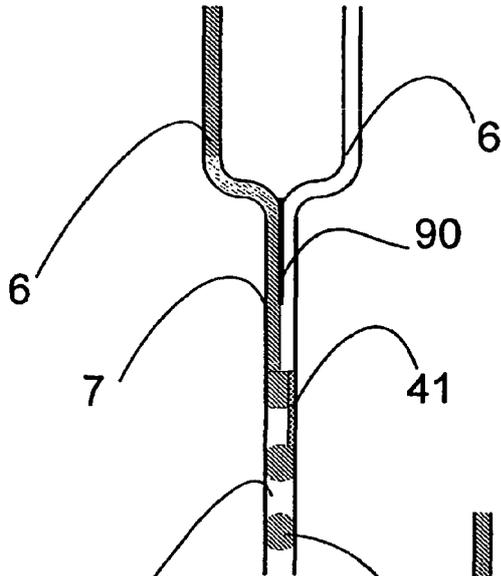


FIG 9B

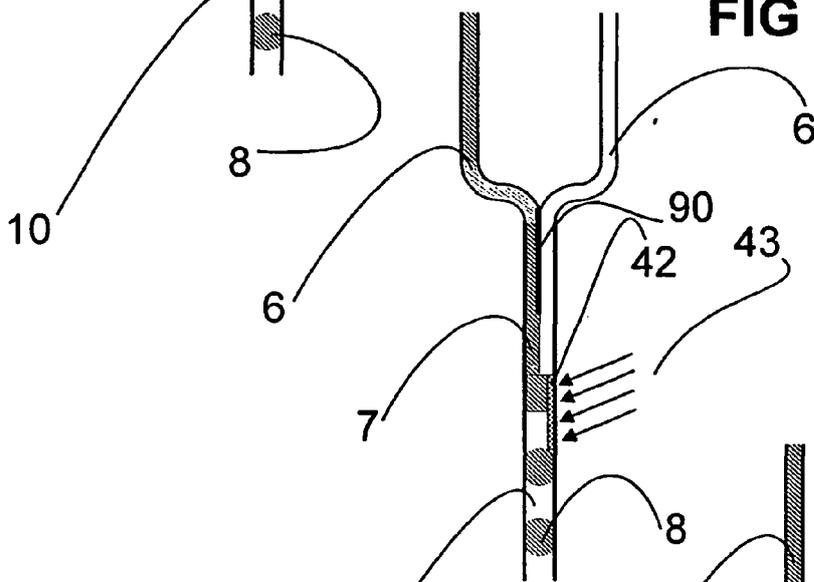


FIG 9C

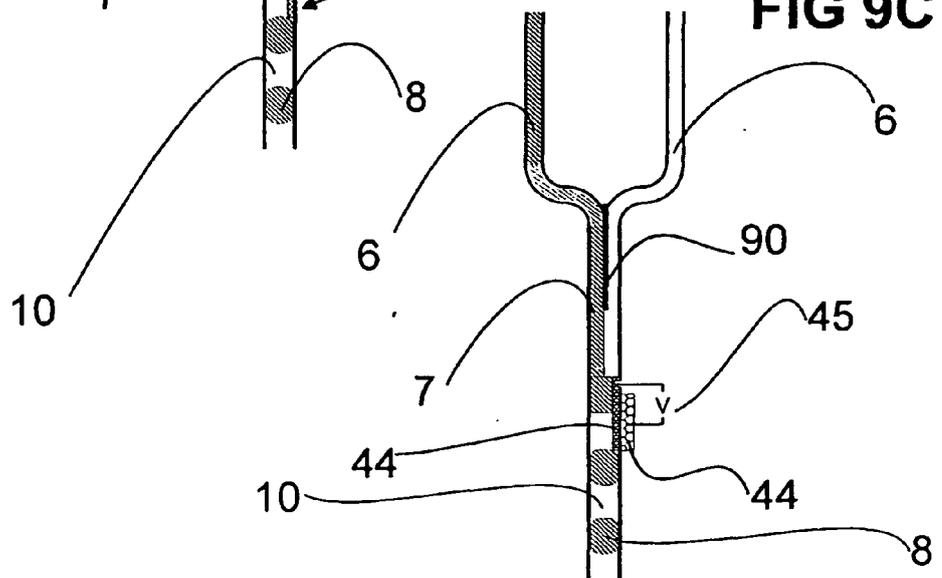


FIG 10A

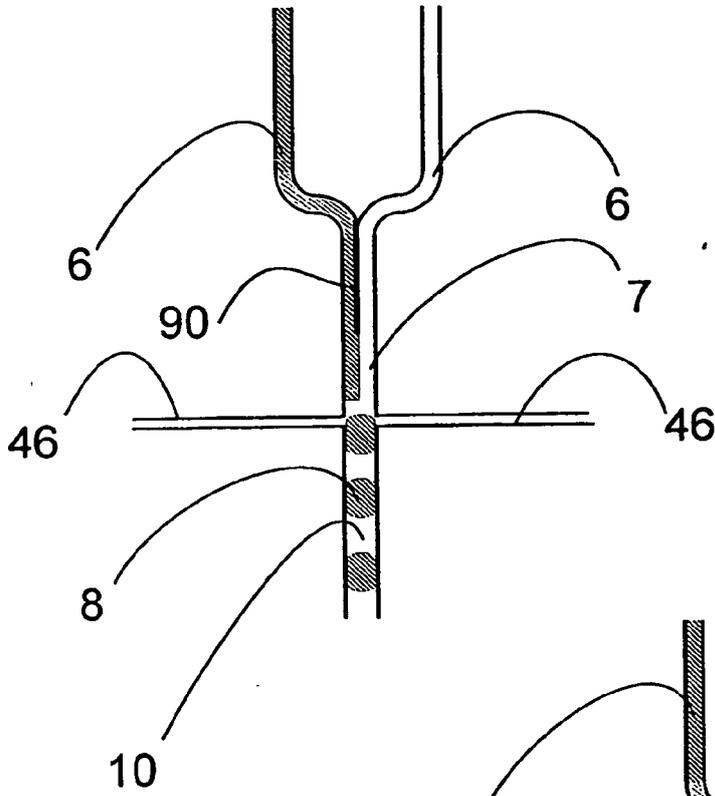


FIG 10B

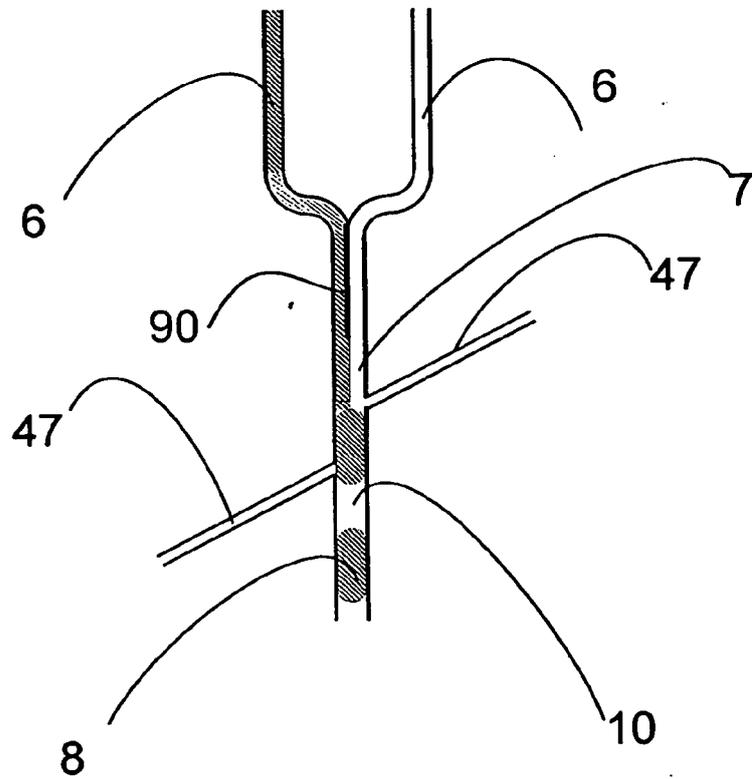


FIG 11A

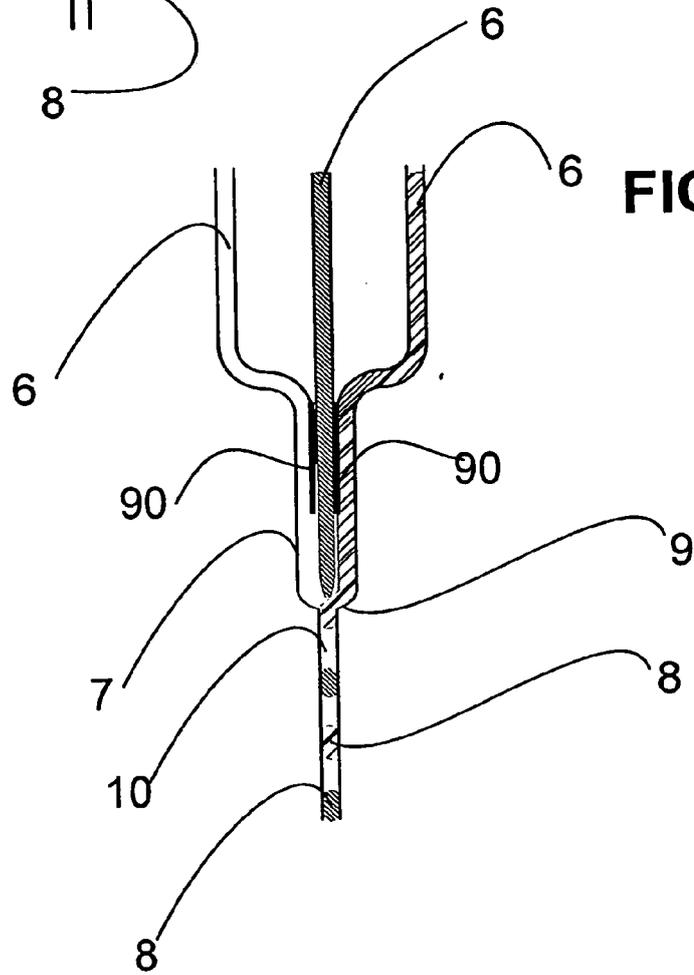
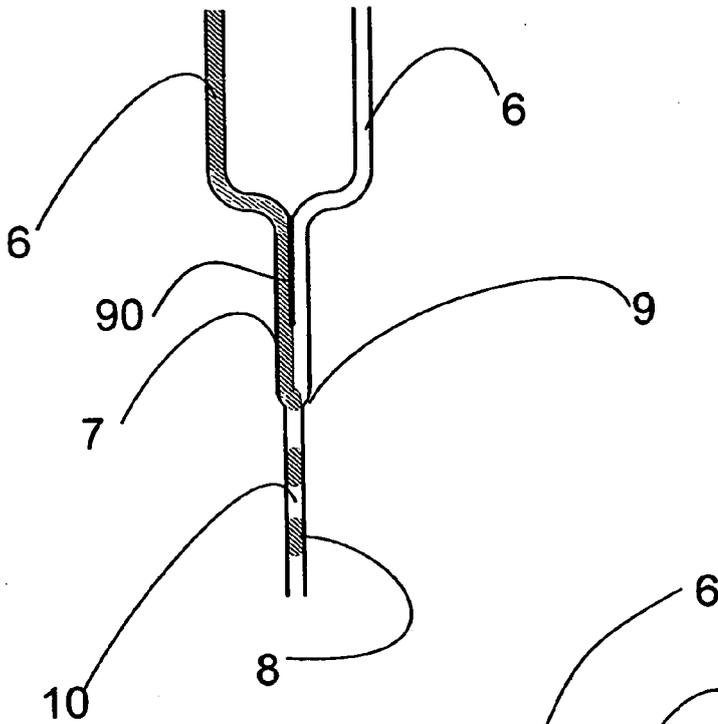


FIG 11B

FIG 12

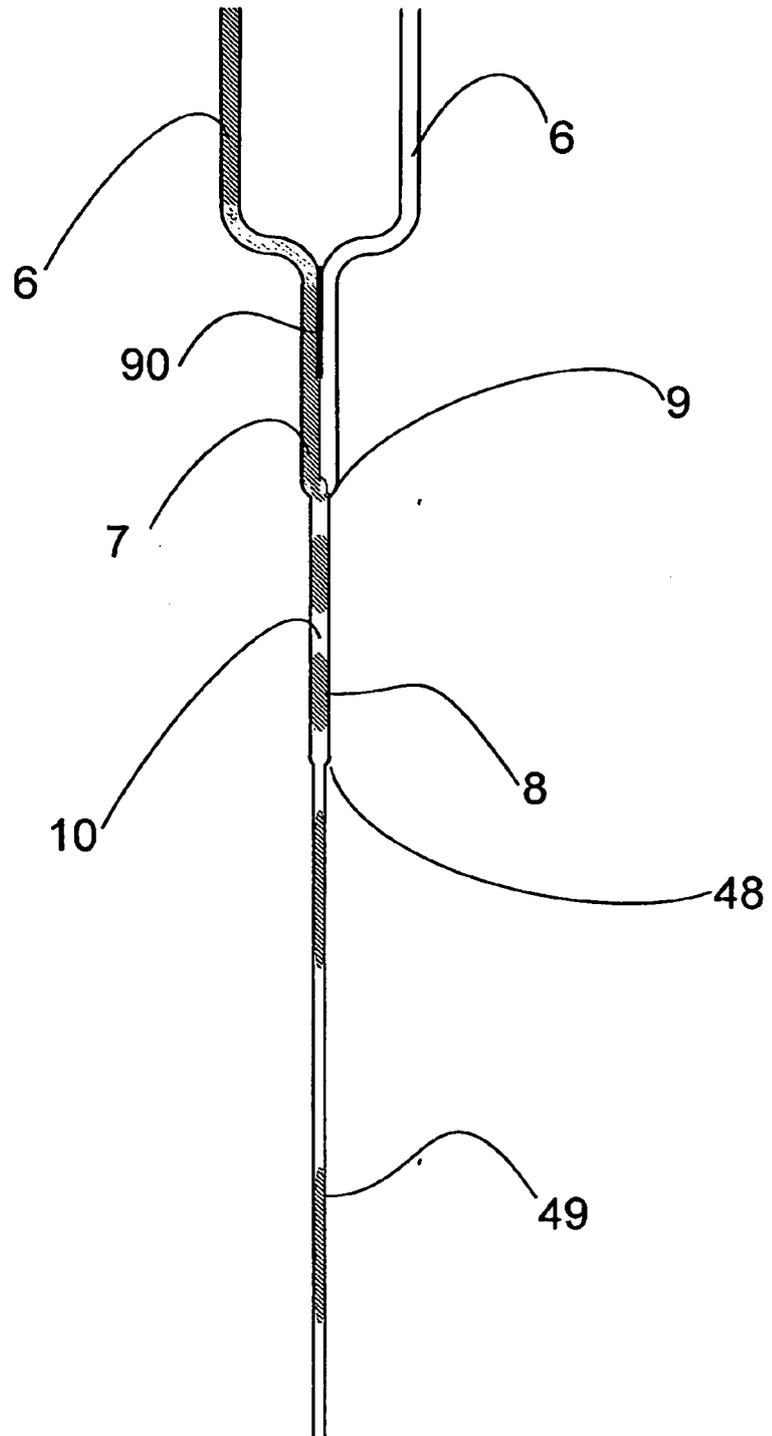


FIG 13

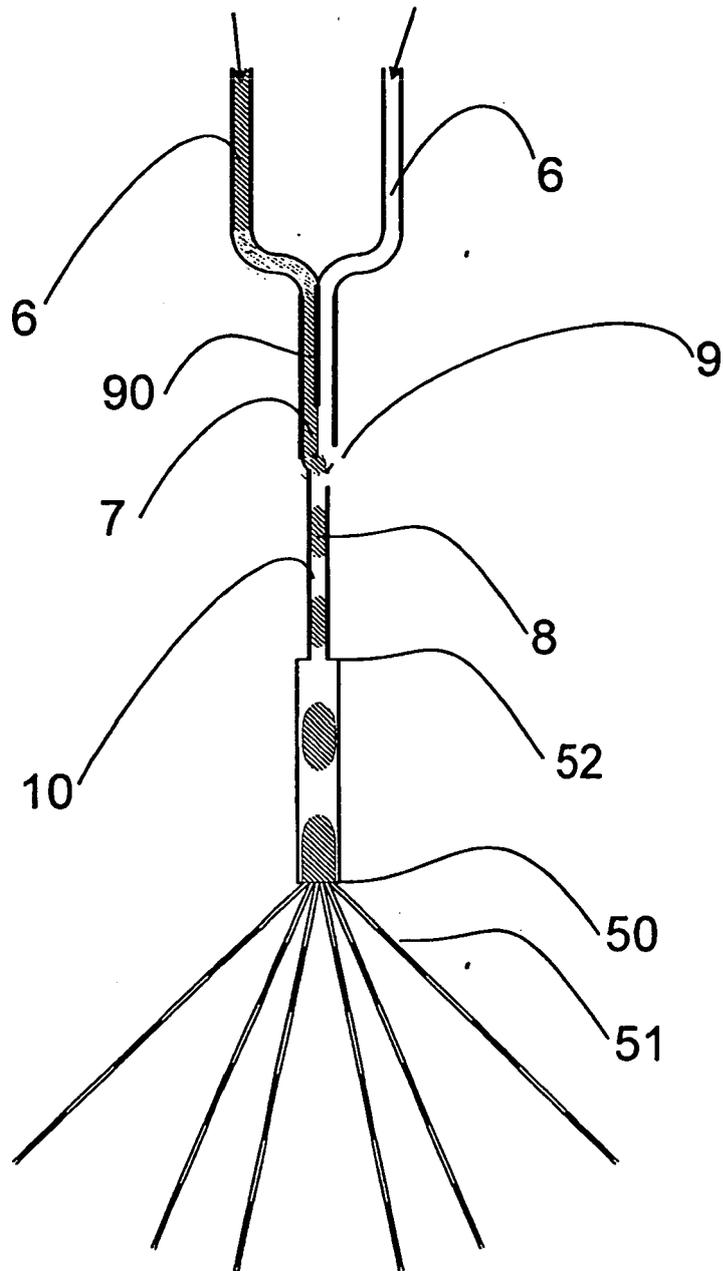


FIG 14

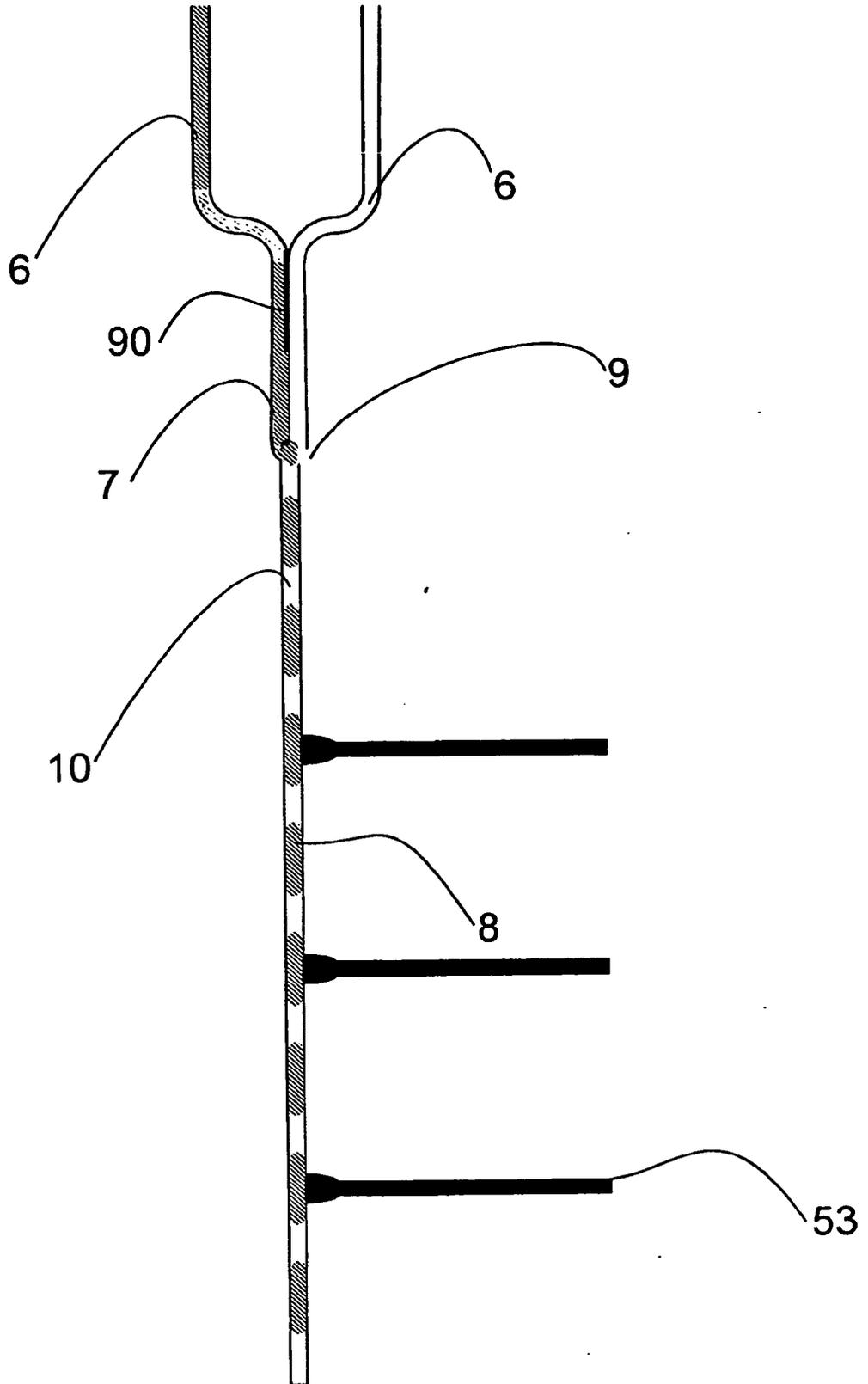


FIG 15A

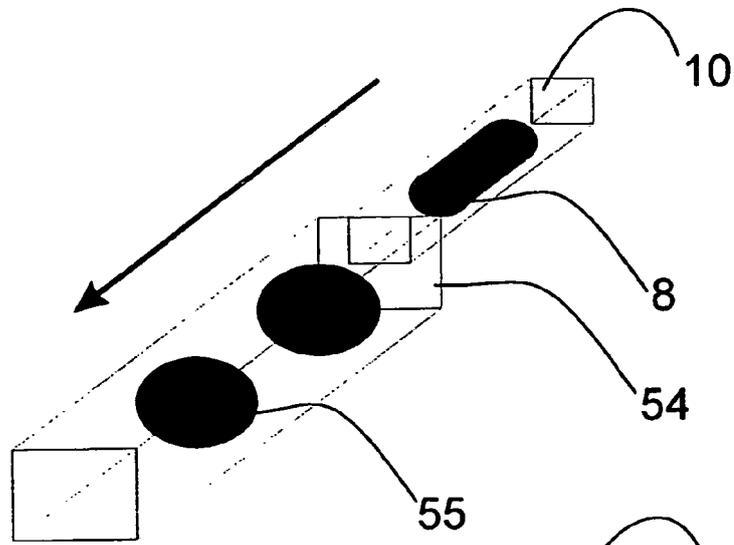


FIG 15B

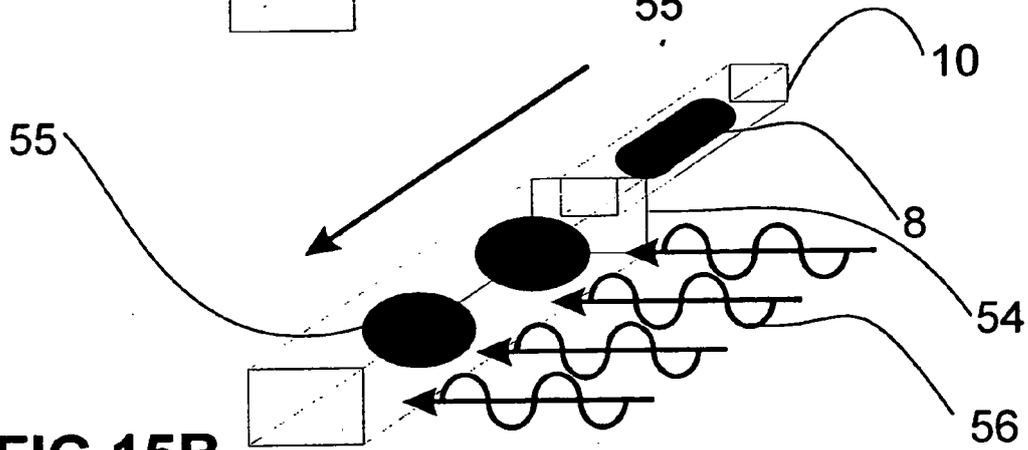


FIG 15C

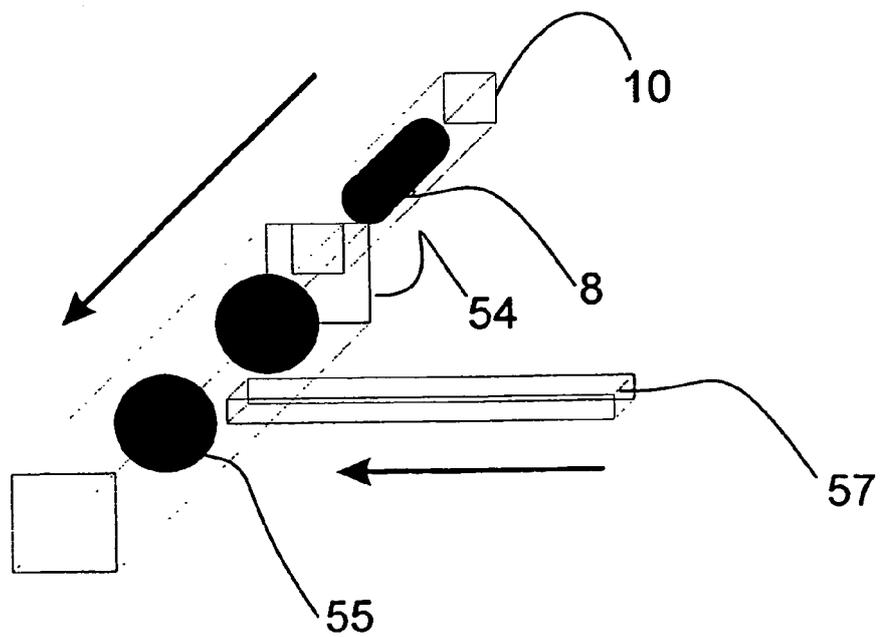


FIG 16A

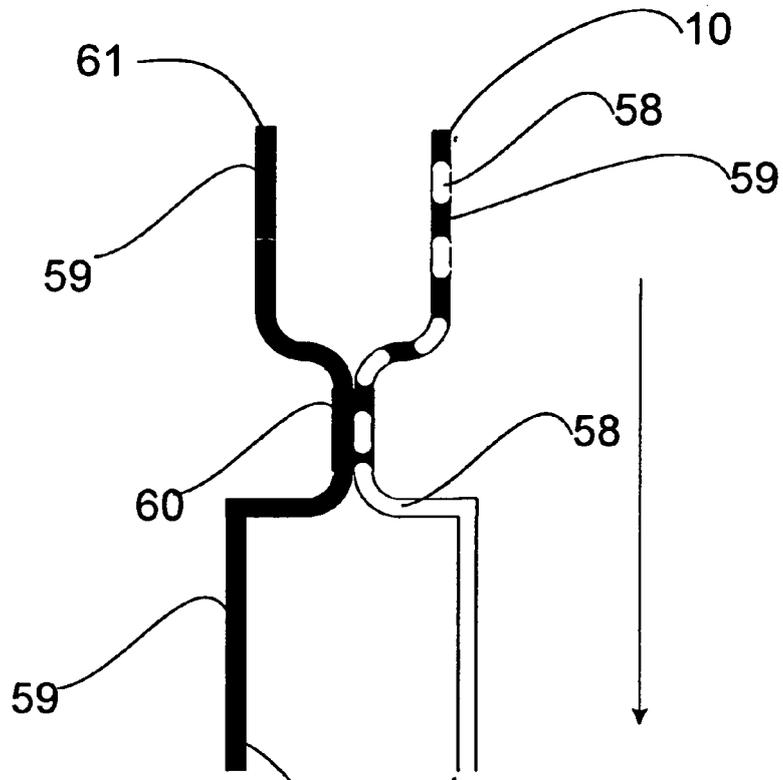


FIG 16B

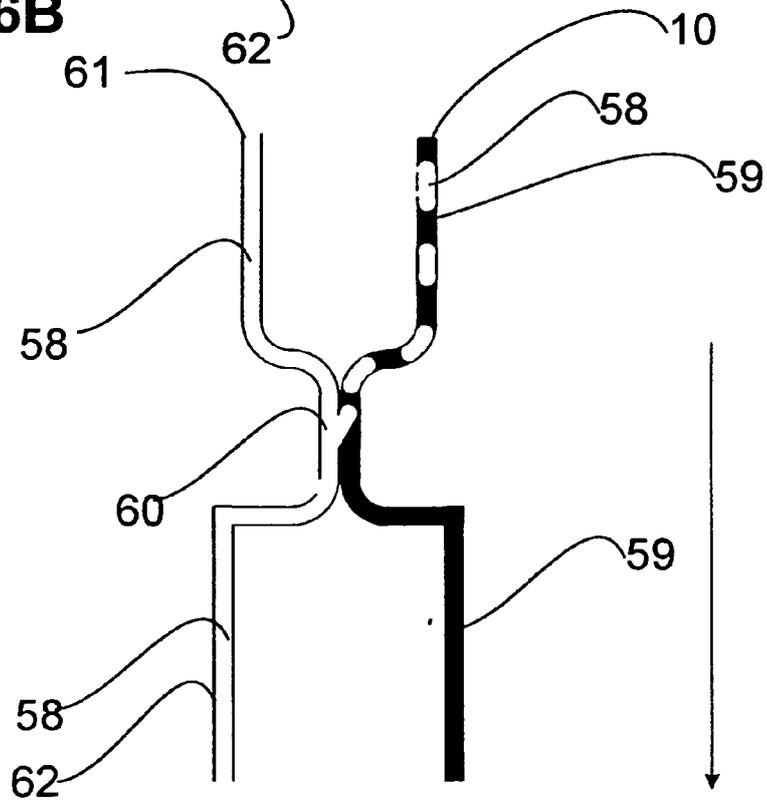


FIG 17

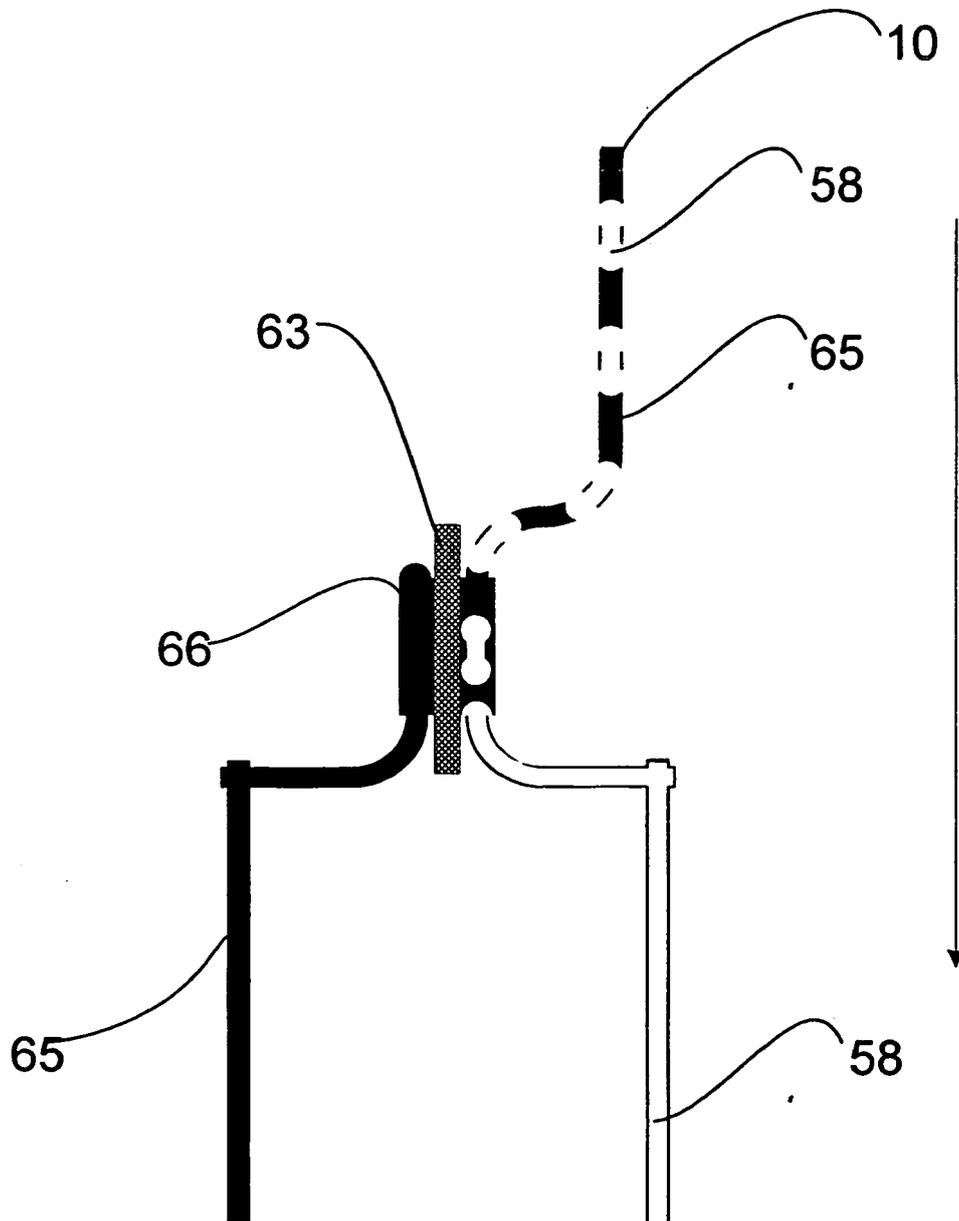


FIG 18

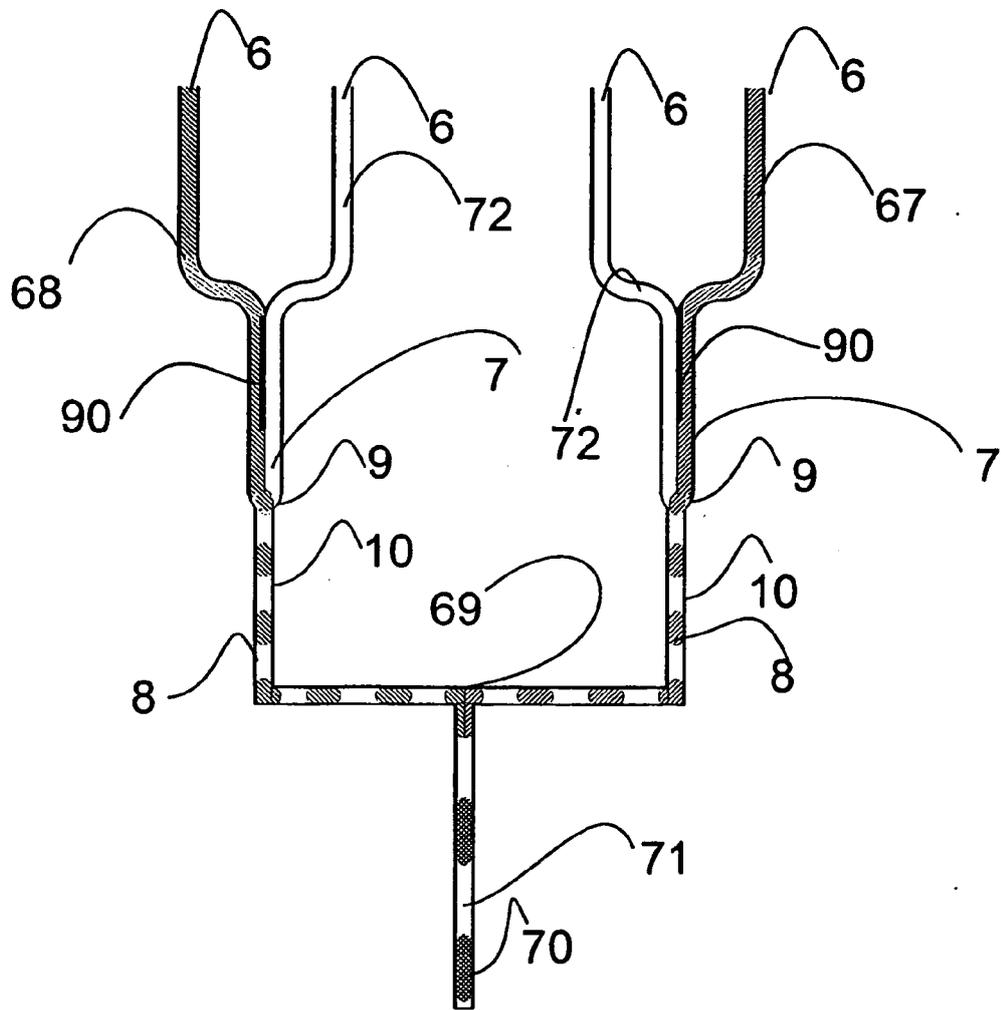


FIG 19

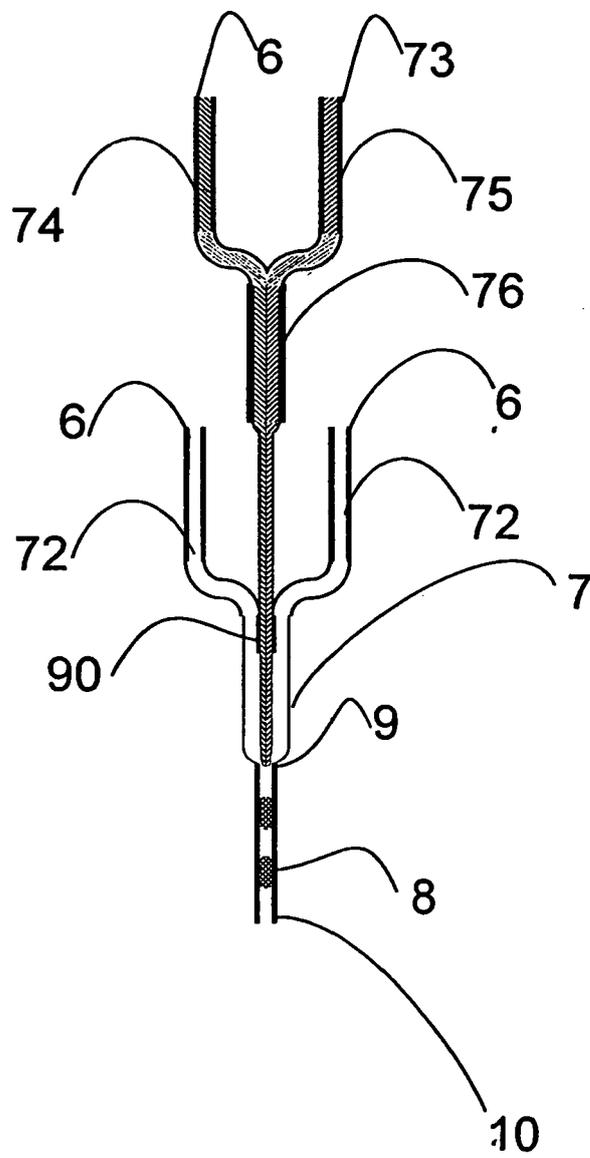


FIG 20A

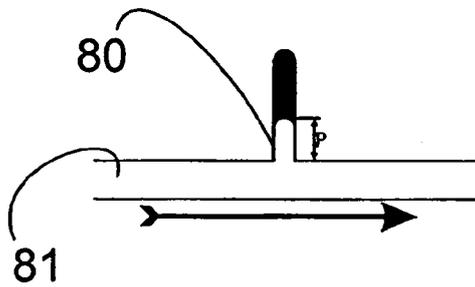


FIG 20B

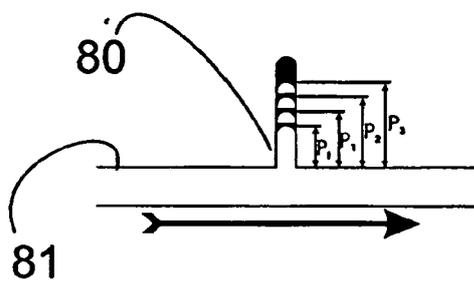


FIG 20C

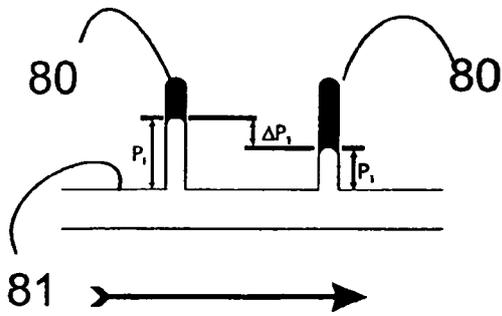


FIG 20D

