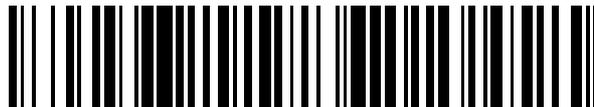


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 619**

51 Int. Cl.:

B01F 3/08 (2006.01)

B01F 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2009** **E 09782699 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013** **EP 2337627**

54 Título: **Procedimiento para preparar emulsiones mono-dispersadas**

30 Prioridad:

18.09.2008 EP 08164611

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.10.2013

73 Titular/es:

**TECHNISCHE UNIVERSITEIT EINDHOVEN
(100.0%)**

**Den Dolech 2
5612 AZ Eindhoven, NL**

72 Inventor/es:

**BRUIJN DE, ROBIN;
VAN DER SCHAAF, JOHN;
PATIL, NARENDRA y
SCHOUTEN, JAAP**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 427 619 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

Procedimiento para preparar emulsiones mono-dispersadas

La presente invención se refiere en general a emulsiones y a la producción de emulsiones y, más particularmente, a sistemas mono-fluidos para la formación de emulsiones múltiples, y emulsiones producidas a partir de ellos.

5 Una emulsión es un estado fluido, que existe cuando un primer fluido se dispersa en un segundo fluido que es normalmente inmiscible o esencialmente inmiscible con el primer fluido.

10 Ejemplos de emulsiones comunes son emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite, o dos o más fluidos dispuestos de una manera más compleja que una emulsión típica de dos fluidos. Las emulsiones dobles (o más generalmente: múltiples) consisten usualmente en una fase de agua emulsionada en una fase de aceite, la cual está a su vez emulsionada en una segunda fase de agua, o viceversa. Por ejemplo, una emulsión múltiple puede ser de aceite-en-agua-en-aceite (O/WO), o de agua-en-aceite-en agua (W/O/W). Las emulsiones múltiples son de particular interés debido a las aplicaciones corrientes y potenciales en campos tales como suministro farmacéutico, pinturas y revestimientos, alimentos y bebidas, y ayudas de la salud y la belleza.

15 Normalmente, las emulsiones múltiples que consisten en una gotita dentro de otra gotita se hacen utilizando una técnica de emulsificación en dos etapas, tal como aplicando esfuerzos cortantes a través de mezcladura para reducir el tamaño de las gotitas formadas durante el proceso de emulsificación, como se describe, por ejemplo, por P. Walstra, Formation of Emulsions, en: P. Becher (Ed.), Encyclopedia of Emulsion Technology, vol. 1, Basic Theory, Marcel Dekker Inc., Nueva York, 1983, pp. 57-127.

20 Se han utilizado también otros métodos para producir emulsiones de agua-en-aceite-en-agua, tales como técnicas de emulsificación con membrana (A. J. Gijsbertsen-Abrahamse et al., "Status of cross-flow membrane emulsification and outlook for industrial application" (Estado de emulsificación con membrana en flujo cruzado y perspectiva para aplicación industrial), Journal of Membrane Science 230 (2004) 149-159), usando, por ejemplo, una membrana de vidrio porosa.

25 También han sido utilizadas técnicas de micro-fluidos para producir gotitas dentro de gotitas utilizando un procedimiento que incluye dos o más operaciones o pasos. Por ejemplo, véase Anna et al., "Formation of Dispersions using Flow Focusing in Microchannels" (Formación de Dispersiones utilizando Enfoque de Flujo en Micro-canales), Appl. Phys. Lett., 82:364 (2003), Okushima, et al., "Controlled Production of monodispersed Emulsions by Two-Step Droplet Break-up in Microfluidic Devices" (Producción Controlada de Emulsiones mono-dispersas mediante Rotura o Rotura de Gotitas en dos etapas en Dispositivos de Micro-fluidos), Langmuir 20:9905-9908 (2004) y A. S. Utada et al., "Monodisperse Double Emulsions Generated from a Microcapillary Device" (Emulsiones Dobles de Mono-dispersión Generadas por un Dispositivo Micro-capilar), Science 308, 537 (2005). Lingling Shui, Albert van den Berg y Jan C. T. Eijkel, "Interfacial tension controlled W/O and O/W 2-phase flows in microchannel" (Flujos de W/O y O/W en dos fases de tensión interfacial controlada en micro-canal), Lab Chip 2009, 9, 795 – 801, DOI: 10.1039/b813724b.

35 En algunos de estos ejemplos, se utiliza una unión en forma de T en un dispositivo de micro-fluido para formar primeramente una gotita acuosa en una fase de aceite, que es a continuación transportada aguas abajo a otra unión en T en la que la fase de aceite que contiene gotitas acuosas internas es desmenuzada en gotas dentro de la fase acuosa exterior continua. Esto se puede hacer también en geometría de unión cruzada o transversal. En otra técnica, se pueden utilizar chorros coaxiales para producir gotitas revestidas, pero estas gotitas revestidas deben ser nuevamente emulsionadas en la fase continua con el fin de formar una emulsión múltiple.

40 Las emulsiones múltiples y los productos que se pueden hacer a partir de ellas se pueden utilizar para producir una diversidad de productos útiles en la alimentación, revestimientos, cosmética o en las industrias farmacéuticas, por ejemplo. Los métodos para producir emulsiones múltiples que proporcionan tamaños de gotitas uniformes, recuentos de gotitas uniformes, espesores de revestimiento uniformes y/o control mejorado harían más viable la implementación comercial de estos productos.

45 La presente invención se refiere en general a emulsiones, tales como emulsiones primarias, emulsiones dobles o emulsiones triples y a métodos y aparatos para preparar tales emulsiones. Se hace referencia comúnmente a las emulsiones dobles o triples (o mayores) como emulsiones múltiples.

50 Por ejemplo, una emulsión puede contener gotitas que contengan gotitas menores dentro de ellas, en las que al menos algunas de las gotitas menores contengan gotitas más pequeñas dentro de ellas, etc. Las emulsiones múltiples pueden ser útiles para encapsular especies tales como agentes farmacéuticos, células, productos químicos, o similares. En algunos casos, una o más de las gotitas (por ejemplo, una gotita interior y/o una gotita exterior) pueden cambiar de forma, por ejemplo, para ser solidificadas para formar una micro-cápsula, un liposoma, un polimerosoma, o un coloidosoma. Como se describe en lo que sigue, las emulsiones múltiples pueden ser formadas en una operación o paso en ciertas realizaciones, generalmente con carácter repetitivo preciso, y se pueden diseñar para incluir una, dos, tres o más gotitas dentro de una única gotita exterior (cuyas gotitas pueden ser

- encajadas todas en algunos casos). Según se utiliza en esta memoria, el término “fluido” significa en general un material en un estado líquido o gaseoso. Sin embargo, los fluidos pueden contener también sólidos, tales como partículas suspendidas o coloidales. Campos en los que pueden demostrar ser útiles las emulsiones múltiples incluyen, por ejemplo, alimentación, bebidas, ayudas a la salud y la belleza, pinturas y revestimientos, y fármacos y suministro de fármacos. Por ejemplo, se puede encapsular una cantidad precisa de fármaco, sustancia farmacéutica y otro agente por medio de una envoltura diseñada para romperse bajo condiciones fisiológicas particulares. En algunos casos, pueden estar contenidas células dentro de una gotita, y las células pueden ser almacenadas y/o suministradas, por ejemplo, por medio de un polimerosoma. Otras especies que pueden ser almacenadas y/o suministradas incluyen, por ejemplo, especies bioquímicas, tales como ácidos nucleicos tales como siRNA, RNAi y DNA, proteínas, péptidos o enzimas. Especies adicionales que pueden ser incorporadas dentro de una emulsión múltiple de la invención incluyen, pero sin limitación, nano-partículas, puntos quantum, fragancias, proteínas, indicadores, tintes, especies fluorescentes, productos químicos, o similares. Una emulsión múltiple puede servir también como un recipiente de reacción en ciertos casos, tal como para controlar reacciones químicas, o para transcripción y traslación in vitro, por ejemplo para tecnología de evolución dirigida.
- 15 Documentos de la técnica anterior, tales como el citado anteriormente de Okushima, proponen procedimientos de rotura en dos pasos para la producción de emulsiones dobles (W/O/W). En una estructura de micro-canales con dos uniones en T, se forman gotitas acuosas en una fase de aceite en la primera o superior unión en T y a continuación resultan encapsuladas en la envoltura de la fase de aceite en la segunda o inferior unión con agua como la fase continua. Una unión hidrófoba es obligatoria para facilitar la rotura de gotitas en fase de agua interna en la primera unión y es obligatoria una unión hidrófila para la rotura de gotitas en una fase de aceite en la segunda unión. Se consigue muy buen control sobre el tamaño de las gotas externas y el número de gotas internas.
- 20 Sin embargo, en el proceso de rotura de dos pasos tiene el inconveniente de que son difíciles de crear de una manera controlada emulsiones dobles o múltiples con aceites de alta viscosidad.
- 25 La consecuencia es que en un proceso de rotura de dos pasos, es casi imposible producir una emulsión doble a partir de una emulsión primaria con una elevada fase interna con gotitas de dimensiones de micras. Tampoco es beneficioso tener gotitas grandes desde un punto de vista práctico, debido a que una fase interna con un número grande de gotitas pequeñas es más estable que una de pocas gotas grandes.
- 30 Christopher et al. (J. Phys. D: Appl. Phys. 40 (2007) R319) estudian la formación de gotitas de emulsión uniformes en dispositivos de micro-fluido (micro-canal) y describe que la capacidad de humedecimiento de las paredes del micro-canal influye fuertemente en la formación de gotitas debido a la proximidad de las paredes y a la posibilidad de que cualquier fase líquida encuentre la pared. Con el fin de conseguir la rotura conveniente de gotitas es importante que el líquido de fase continua moje preferentemente la pared. Por lo tanto, Christopher sugiere la “imprimación” del dispositivo de micro-fluido mediante el llenado con líquido de fase continua para mojar previamente las paredes. La formación de gotitas puede ser influenciada significativamente por el sistema.
- 35 Por otra parte, Sugiura et al. (J. Colloid Interface Sc. 2004, 270, 221) describe la preparación de emulsiones de W/O/W haciendo permeables dispersiones previamente homogeneizadas de agua-en-aceite (W/O) por medio de series de boquillas micro-fabricadas sin flujo cruzado. El coeficiente de variación (CV) de tales emulsiones dobles obtenidas está comprendido en el intervalo de 5,5 a 19%. La fase de aceite en las emulsiones de W/O/W, de acuerdo con Sugiura, presenta un diámetro entre 32,6 y 35,7 μm y se preparan con fases de aceite de viscosidad diferente (de 1,3 a 69 mPas).
- 40 El principio de acuerdo con Sugiura, es decir formar gotitas a partir de emulsiones primarias de elevada viscosidad, adolece del problema de que la mono-dispersabilidad es fuertemente influenciada por el sistema. Cuando tales líquidos de elevada viscosidad, los más frecuentes de ellos son aceites, se ponen en contacto con la pared de las boquillas, la rotura desaparece y no se forma gotita.
- 45 Xu et al., “The generation of highly monodispersed droplets through the breakup of hydrodynamically focused microthread in a microfluidic device” (La generación de gotitas altamente mono-dispersadas a través de la rotura de microfibras enfocadas hidrodinámicamente en un dispositivo de micro-fluido), Applied Physics Letter Volumen 85, Número 17 (2004), 3726-3728, muestran que usando enfoque hidrodinámico combinado con una geometría de micro-fluido apropiada, se forman gotitas altamente mono-dispersadas con diámetros mucho menores que la anchura de la unión de canal, sin la aplicación de perturbaciones adicionales. Los autores diseñan canales micro-mecanizados y adaptan la anchura de la corriente central aproximadamente a 3,5 μm como la anchura de rotura crítica.
- 50 Wu et al. “Three-dimensional lattice Boltzmann simulations of droplet formation in a cross-junction microchannel” (Simulaciones de Boltzmann de red tridimensionales de formación de gotitas en un micro-canal de unión transversal o cruzada), International Journal of Multiphase Flow 34 (2008) 852-864, estudian numéricamente un flujo en multifase de líquido-líquido inmiscibles en un micro-canal de unión transversal por medio del método de red de Boltzmann. Los canales están hechos de polidimetilsiloxano (PDMS) que tiene características hidrófobas, son recubiertos mediante tratamiento con calor a 120 $^{\circ}\text{C}$ durante 72 h después de unión en plasma con placa de vidrio.
- 55

5 El documento WO 2008/109176 describe un método que comprende: (a) proporcionar una gotita fluida que contiene una especie; (b) hacer que la gotita fluida forme una gotita de gel que contenga la especie; y (c) exponer la especie dentro de la gotita de gel a un reactivo que reaccione con la especie. El método es útil para la determinación de especies que reaccionen con la gotita de gel. También es útil para producir gotitas de tamaño y número convenientes y para neutralizar una carga eléctrica presente en la gotita fluida.

10 Los métodos de la técnica anterior son fuertemente dependientes de los sistemas utilizados y en consecuencia los resultados en términos de tamaño y distribución de las gotitas obtenidas varían con diferencias (pequeñas) de los sistemas aplicados. Además, debido a esta dependencia, los resultados están limitados por los límites constructivos de los sistemas aplicados. Nisisako T. et al., "Synthesis of Monodisperse Bicolored Janus Particles with Electrical Anisotropy Wearing a Microfluidic Co-Flow System" (Síntesis de Partículas de Janus Bicoloreadas Multi-dispersadas con Anisotropía Eléctrica Usando un Sistema de Flujo Conjunto de Micro-fluido), Adv. Materials, vol. 18, no. 9, 1 de mayo de 2006, páginas 1152-1156, describe un procedimiento de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1.

15 Es por tanto un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para la preparación de una emulsión, cuyo procedimiento sea independiente del sistema utilizado y cuyo procedimiento dé lugar a una emulsión que presente una mono-dispersabilidad en diámetro de gotitas con un coeficiente de variación de menos que el 5%.

Este objeto se consigue por medio de un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1.

20 Se ha de observar que el término "micro-canal" es utilizado comúnmente y conocido por los expertos en la técnica para describir los canales aplicados en equipos para obtener emulsiones. No obstante, este término no se ha de considerar que limita los canales y/o las gotitas obtenidas a tamaños de micras. También están comprendidos en este término tamaños mucho menores (y, en principio, también tamaños mayores), por ejemplo, de nanómetros.

Además, el término "líquido" se ha de entender en su sentido más amplio, que comprende fluidos y soluciones, etc.

El término "instantáneamente" significa que los líquidos no se mezclarán de manera notable, al menos no en base molecular.

25 Por medio de esta invención se proporciona una ventana de operación que es completamente dependiente de las propiedades de los fluidos individuales.

30 Estas propiedades de los fluidos, y como consecuencia también la ventana de operación, pueden estar influidas por el ajuste de la temperatura a la que se realiza el procedimiento. Por esa razón se usan métodos estándar para medir la densidad, viscosidad y tensión interfacial para encontrar la ventana de operación a una cierta temperatura. Se prefiere operar a una temperatura elevada, debido a que la viscosidad es la principal propiedad limitativa, que disminuirá convenientemente de manera rápida con la temperatura.

Se prefiere que en el procedimiento de acuerdo con la invención se utilice como el primer líquido una fase de aceite y como el segundo líquido una fase de agua.

35 Debido a que el agua es un líquido preferido como el segundo líquido – en particular cuando se producen emulsiones dobles – la temperatura máxima del proceso en este caso será < 100 °C a la presión atmosférica (teniendo en cuenta que las presiones son más altas en un sistema de micro-canales).

De acuerdo con el procedimiento de la invención, la relación del caudal Q_d de fase dispersada al caudal Q_c de la fase continua es

$$\leq \frac{0,00272}{Oh^*},$$

en la que Oh^* es los números de Ohnesorge del sistema, que es:

$$40 \quad Oh^* = \frac{\mu_c \mu_d}{\sqrt{\rho_c \rho_d} \gamma R},$$

en la que μ es la viscosidad en Pascal-segundos, ρ es la densidad en kilogramos por metro cúbico, γ es la tensión interfacial entre el primer y el segundo líquidos en Newtons por metro cuadrado y R es la mitad de la anchura del micro-canal de salida en metros. "c" y "d" indican, respectivamente, las fases continua y dispersada.

45 Para conseguir emulsiones dobles, el primer líquido inyectado es una emulsión primaria, obtenida por métodos conocidos per se, tales como la aplicación de elevados esfuerzos cortantes, y/o acción sónica, a una mezcla de dos líquidos que no se mezclan entre sí (es decir, emulsificación con ultrasonidos: Canselier et al., "Ultrasound Emulsification – An Overview" (Emulsificación con ultrasonidos – Una vista general), J. of Dispersion Science and

Technology 23(1-3), 333-349 (2002)). Las gotitas de emulsión primaria obtenidas pueden tener tamaños de micras. La emulsión doble resultante formada en este procedimiento es incluso más estable de este modo. Se prefiere tener una emulsión estable, y se ha estudiado que emulsiones con gotitas menores son más estables que con gotitas grandes (Benichou et al., "Double emulsions stabilized by new molecular recognition hybrids of natural polymers" ("Emulsiones dobles estabilizadas por nuevos híbridos de reconocimiento moleculares de polímeros naturales"). Polym. Adv. Techno. 2002; 13:1019-31 y Preissler et al., "Multiple Emulsionen mit reduziertem Wassergehalt" ("Emulsiones múltiples con contenido de agua reducido"). En: Multiple Emulsionen. Hamburg: Behr's Verlag; 2007. p. 188-206). Así mismo, cuando se consideran características de liberación, la liberación de un gran número de pequeñas gotitas internas será más gradual que la liberación "explosiva" de unas pocas gotitas grandes. A este fin, se prefiere utilizar como el primer líquido una emulsión primaria con gotitas muy pequeñas. El tamaño de las gotitas es preferiblemente menor que 1 µm.

Cuando el primer paso se realiza mediante un método que está ya ampliamente estudiado y aplicado, el aumento de escala será más fácil y el sistema será más robusto.

Por razones de ingeniería, el procedimiento se realiza preferiblemente en sistemas de micro-canales cuyas entradas y/o el canal de salida presentan un tamaño entre 10 y 1000 µm.

El perfil de los micro-canales aplicados puede ser redondo, rectangular o cuadrado. Los micro-canales preferidos tienen un perfil de canal cuadrado.

Mediante la elección de los tamaños de canales, el tamaño de las gotitas externas de la emulsión primaria o múltiple obtenida se puede variar entre 5 y 1000 µm, con lo que el tamaño de las gotitas está aproximadamente entre 0,5 y 1 veces el tamaño del canal (lo cual está mostrado esquemáticamente por la figura 8, en la que R^* es el tamaño de la gotita dividido por el tamaño del canal). Como consecuencia del procedimiento de acuerdo con la invención, un tamaño de gotita (externa) que está casi perfectamente mono-dispersada presenta un coeficiente de variación (CV) de menos que 5%.

Virtualmente, cualquier líquido puede ser usado para el procedimiento de la invención. Puede ser, por ejemplo, que el primer líquido sea o bien un aceite de girasol o un aceite de semilla de soja, o un aceite de oliva, o un aceite de ricino o cualquier otro líquido orgánico.

En caso de utilizar una emulsión primaria como líquido de fase dispersada, entonces se aplican preferiblemente aquellas emulsiones primarias que se obtienen a partir de cualquiera de los aceites mencionados como el líquido de la fase continua.

Por supuesto, también se pueden aplicar soluciones de polímeros en un disolvente apropiado como líquidos en el procedimiento de la invención. Ejemplos son poliestireno, polietileno polietilenglicol en diclorometano, tetrahidrofurano, o acetato de etilo. Una selección de líquidos apropiados (polímeros) es, por ejemplo, descrita en el documento WO 2008/109176.

Ni qué decir tiene que también se pueden aplicar como primeros (o incluso segundos) líquidos aquellas sustancias que son sólidas a la temperatura ambiente, siempre que la temperatura del procedimiento sea ajustada de tal manera que las sustancias resulten líquidas, es decir, en su forma fundida.

Usando el método de la invención, es posible la generación de una emulsión doble a partir de una emulsión primaria – generada de acuerdo con diversos métodos conocidos en la técnica anterior – a partir de cualquier líquido, viscoso o incluso sólido a una temperatura ambiente, una elevada capacidad de dispersión con un CV de menos de 5%, sin influencia del sistema, sin la necesidad de cambiar las propiedades hidrófobas o hidrófilas del canal aplicado.

Además, no es necesario el uso de agentes tensioactivos. Estos pueden ser añadidos posteriormente para estabilidad adicional y/o para influenciar la tensión interfacial para una mejor ventana de operación.

La invención se ilustra mejor mediante los siguientes ejemplos, pero que no sirven de ejemplo al pleno alcance de la invención.

45 **Breve descripción de las figuras**

La figura 1 muestra esquemáticamente una disposición de un sistema apropiado para realizar el procedimiento de acuerdo con la invención.

La figura 2 muestra esquemáticamente la ampliación de un detalle del sistema de micro-canales con chip geometría de unión cruzada, presentada dentro del rectángulo en negrita de la figura 1. Los tamaños de los canales son 50 µm (anchura) por 50 µm (profundidad).

La figura 3 muestra esquemáticamente un portador de chip en dibujo despiezado, indicado como "Portador" en la figura 1.

La figura 4 muestra un gráfico que presenta un área designada por 'I', que puede ser atribuida a la ventana del proceso de la presente invención. La línea desde el origen a través del área 'I' es la línea de trabajo óptima.

La figura 5 muestra una imagen de una emulsión de aceite-en-agua (O/W) tomada por un Microscopio Electrónico de Exploración (SEM).

5 La figura 6 muestra dos imágenes, tomadas por un microscopio óptico a través de una lente de 100 aumentos, de una emulsión de agua-en-aceite-en-agua (W/O/W), de las que la izquierda está tomada inmediatamente después de la producción y la derecha después de una semana.

La figura 7 muestra una imagen de micro-esferas tomada por un Microscopio Electrónico de Exploración (SEM).

10 La figura 8 muestra un gráfico relacionado con la relación tamaño de gotitas/tamaño de canal. El eje Y presenta esta relación y el eje X es el mismo que en la figura 4.

Descripción de los métodos de medición

La viscosidad fue medida usando un viscosímetro de campo de Brook DV-I Prime. Se utilizó el método estándar del proveedor.

15 La tensión interfacial fue medida de acuerdo con ASTM D971 - 99a (2004). La densidad fue determinada de acuerdo con ASTM D1298 – 99(2005).

El coeficiente de variación (CV) es una medida normalizada de dispersión de una distribución de probabilidades. Se define como la relación de la desviación estándar σ a la media M:

$$CV = \sigma/M$$

20 En el curso de esta descripción se informa con frecuencia del valor de CV como un porcentaje (%) multiplicando el cálculo anterior por 100.

25 Pasando ahora a la figura 1, se muestra la disposición de un sistema apropiado, que consiste esencialmente en un módulo de bombeo 7 de jeringa y un módulo 8 portador de chip, que contiene el sistema de micro-canales. Tanto los líquidos para la fase continua como para la fase dispersada, cuando son bombeados por la bomba de jeringa, fluyen desde las respectivas jeringas 9 al chip 10 de geometría de unión cruzada. El módulo 7 de bombeo de jeringa y el módulo 8 portador de chip están vinculado a través de conectores 11 y filtros 12. Una vez fuera del chip 10 de geometría de unión cruzada, la emulsión obtenida fluye a través del conector 13 hacia el recipiente de recogida 14.

30 Pasando ahora a la figura 2, se muestra en ella, en vista ampliada, el sistema de micro-canales con el chip 10 de geometría de unión cruzada de la figura 1, cuyo chip consiste esencialmente en un micro-canal de entrada central 15 para el líquido de la fase dispersada y un micro-canal 16 de entrada transversal exterior para el líquido de la fase continua, así como un micro-canal de salida 17 para la emulsión obtenida.

35 Pasando ahora a la figura 3, está representado el portador de chip dentro del módulo 8 portador de chip que facilita el flujo de líquidos bombeados a través de jeringas individuales 9 por la bomba de jeringa hacia el chip 10 de geometría de unión cruzada. El portador de chip tiene un bloque de latón con cavidad interna 1 para calentar un líquido, a través del cual puede pasar un líquido para calentamiento. Aquel mantiene al chip 10 de geometría de unión cruzada a una cierta temperatura ajustada por un termostato externo que proporciona aceite de silicona para calentamiento. Además, se muestran una tapa de latón 2 para la circulación del líquido de calentamiento en retorno a la parte delantera de los chips, los accesorios 3 para tubería desde el termostato, que lleva el líquido de calentamiento, los portadores metálicos 4 y la tapa de latón 6 para contener el chip. Se utilizó forro de plástico (no mostrado) para proteger el chip de vidrio del metal.

40

45 La ventana de operación, en el área designada por 'I', está mostrada esquemáticamente por el gráfico de la figura 4. Con el fin de permitir que la persona experta llegue a las ventanas de operación se dan las siguientes directrices. Ni qué decir tiene que los números y las fórmulas pueden mostrar algunas desviaciones en la práctica experimental, que están todavía dentro del alcance de la invención. Los expertos en la materia son capaces de realizar la invención basándose en las siguientes cifras sin indebida molestia. Esta ventana está caracterizada como un área entre las curvas:

$$Oh^*Ca = A_1 \left(\frac{B_1}{Oh^* \frac{Q_d}{Q_c}} + 1 \right)^{-1}$$

$$Oh^*Ca = A_2 \left(\frac{B_2}{Oh^* \frac{Q_d}{Q_c}} - 1 \right)^{-1}$$

en las que Oh^* ha sido definido anteriormente y Ca es el número de capilaridad, definido como:

$$Ca = \frac{\mu_d Q_d}{A\gamma}$$

5 con constantes definidas anteriormente y los valores:

$A_1:$	$2,69 \cdot 10^{-4}$	$A_2:$	$6,41 \cdot 10^{-5}$
$B_1:$	$1,0033 \cdot 10^{-3}$	$B_2:$	$3,616 \cdot 10^{-3}$

La línea de trabajo más preferida en esta ventana de operación 'I' se define como

$$Q_c = f \times \frac{A\gamma}{\mu_d}, \text{ donde } f \text{ es } 0,1. (f = 0,04 \text{ y } f = 0,25 \text{ se refieren a las línea 'II' y 'III' de la figura 4, respectivamente}).$$

10 **Ejemplo 1:**

Cacao: la manteca de cacao fue fundida y emulsionada con agua sola sin adición de ningún agente tensioactivo a 50 °C, con una viscosidad de aproximadamente 33 mPa.s (47 mPa.s a 40 °C). Se calculó que la Q_c de operación era de 0,4 ml/hr y que la Q_d/Q_c máxima era de 0,05. Los caudales en el chip (con 50 por 50 μ m de tamaño de canal) se eligieron de 0,02 ml/hr para la fase dispersada y 0,5 ml/hr para la fase de agua (que está dentro de la región 'I' de la figura 4). La imagen de las gotas resultantes, tomada por un Microscopio Electrónico de Exploración (SEM) se muestra en la figura 5. El tamaño medio de las gotas era de 44 μ m con un CV de 3 %.

15

Ejemplo 2:

W/O/W: Se preparó una emulsión primaria mediante emulsificación por ultrasonidos de trioleína con 10 % en volumen de agua destilada. La temperatura era de aproximadamente 60 °C, que condujo a una viscosidad de unos 20 mPa.s (84 mPa.s a la temperatura ambiente). Como agente tensioactivo se utilizó 3 % en peso de Tween 20 en la fase de agua. La Q_c de operación se calculó que era de 0,7 ml/hr y la Q_d/Q_c máxima que era de 0,1. Los caudales en el chip (con 50 por 50 μ m de tamaño de canal) se eligieron de 0,02 ml/hr para la emulsión primaria, 1 ml/hr para la fase de agua (destilada) (que está dentro de la región 'I' de la figura 4).

20

La figura 6 muestra las imágenes tomadas por un microscopio óptico a través de una lente de 100 aumentos. La imagen izquierda fue tomada inmediatamente después de la producción y la imagen derecha después de una semana, mostrando la estabilidad de la emulsión doble obtenida. El tamaño medio de las gotas era de 22 μ m con un CV de 4 %.

25

Ejemplo 3:

Micro-esferas: Se disolvió poliestireno (PS) en diclorometano (DCM) en una cantidad de 2 % en peso, sin adición de agente tensioactivo alguno, a 25 °C. La viscosidad era de aproximadamente 2,4 mPa.s. La Q_c de operación se calculó que era de 5 ml/hr y la Q_d/Q_c de 1. Los caudales fueron mantenidos inferiores para evitar el bloqueo agudo por deposición de polímero en el chip (con un tamaño de canal de 50 por 50 μ m), de manera que fueron elegidos para ser 0,08 ml/hr para la fase dispersada y 2 ml/hr para la fase de agua. Esto dio lugar a gotitas mono-dispersadas de PS disuelto, que fueron a continuación endurecidas por medio de extracción de disolvente del DCM por la fase de agua circundante. La imagen de las micro-esferas resultantes tomada por un Microscopio Electrónico de exploración (SEM) se muestra en la figura 7. El tamaño medio de las esferas era de 12,1 μ m con un CV de 1,3 %.

30

35

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar una emulsión, que comprende: inyectar un primer líquido como líquido de la fase dispersada a través de un micro-canal central (15) de entrada de un sistema de micro-canales con un chip (10) de geometría de unión cruzada, inyectar un segundo líquido como líquido de fase continua a través del micro-canal exterior (16) de entrada transversal, cuyo líquido de la fase continua no se mezcla instantáneamente con dicho primer líquido inyectado antes de la unión transversal, y obtener la emulsión en una micro-cana (17) de salida, en el que el caudal Q_c de la fase continua, en metros cúbico por segundo, está dado por

$$Q_c = f \times \frac{A\gamma}{\mu_d},$$

- en la que A es el área del micro-canal (17) de salida, en metros cuadrados, y la tensión interfacial entre el primer líquido y el segundo líquido, en Newtons por metro, y μ_d la viscosidad de la fase dispersada en Pascal-segundos, caracterizado porque f está en el intervalo de 0,04 a 0,13 y porque la relación del caudal Q_d de la fase dispersada al caudal Q_c de la fase continua es

$$\leq \frac{0,00272}{Oh_c * Oh_d},$$

- en la que Oh_c y Oh_d son respectivamente los números de Ohnesorge de la fase continua y de la fase dispersa, siendo:

$$Oh_i = \frac{\mu_i}{\sqrt{\rho_i \gamma R}},$$

- donde μ es la viscosidad en Pascal-segundos, ρ es la densidad en kilogramos por metro cúbico, y γ es la tensión interfacial entre el primer líquido y el segundo líquido, en Newtons por metro, y R es la mitad de la anchura del micro-canal (17) de salida, en metros.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, caracterizado porque como el primer líquido se utiliza una fase de aceite y como el segundo líquido una fase de agua.
3. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque como el primer líquido se utiliza una emulsión primaria obtenida por métodos conocidos per se, tal como aplicando elevados esfuerzos cortantes, y/o por acción sónica, a una mezcla de dos líquidos que no se mezclan entre sí.
4. El procedimiento de la reivindicación 3, caracterizado porque como el primer líquido se utiliza una emulsión primaria con gotitas muy pequeñas.
5. El procedimiento de las reivindicaciones 3 ó 4, caracterizado porque el tamaño de las gotitas de la emulsión primaria es menor que 1 μm .
6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque cada uno de los micro-canales (15) y (16) de entrada y/o el canal de salida (17) del sistema de micro-canales presenta un tamaño entre 10 y 1000 μm .
7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 5, caracterizado porque el tamaño de las gotitas externas de la emulsión primaria o múltiple obtenida es variado entre 5 y 1000 μm mediante la aplicación de los tamaños de micro-canal de la reivindicación 6.
8. El procedimiento de la reivindicación 7, caracterizado porque el tamaño de gotitas externas de la emulsión primaria o múltiple obtenida presenta un coeficiente de variación (CV) de menos que el 5 %.
9. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el primer líquido es o bien aceite de girasol o un aceite de semilla de soja, o un aceite de oliva, o un aceite de ricino, o cualquier otro líquido orgánico o una emulsión primaria obtenida por el uso de cualquiera de estos aceites como el líquido de la fase continua.
10. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el primer líquido es una solución de polímero o una emulsión de un polímero, tal como poliestireno, polietileno, polietilenglicol, en un disolvente apropiado, tal como diclorometano, tetrahidrofurano o etilacetato.

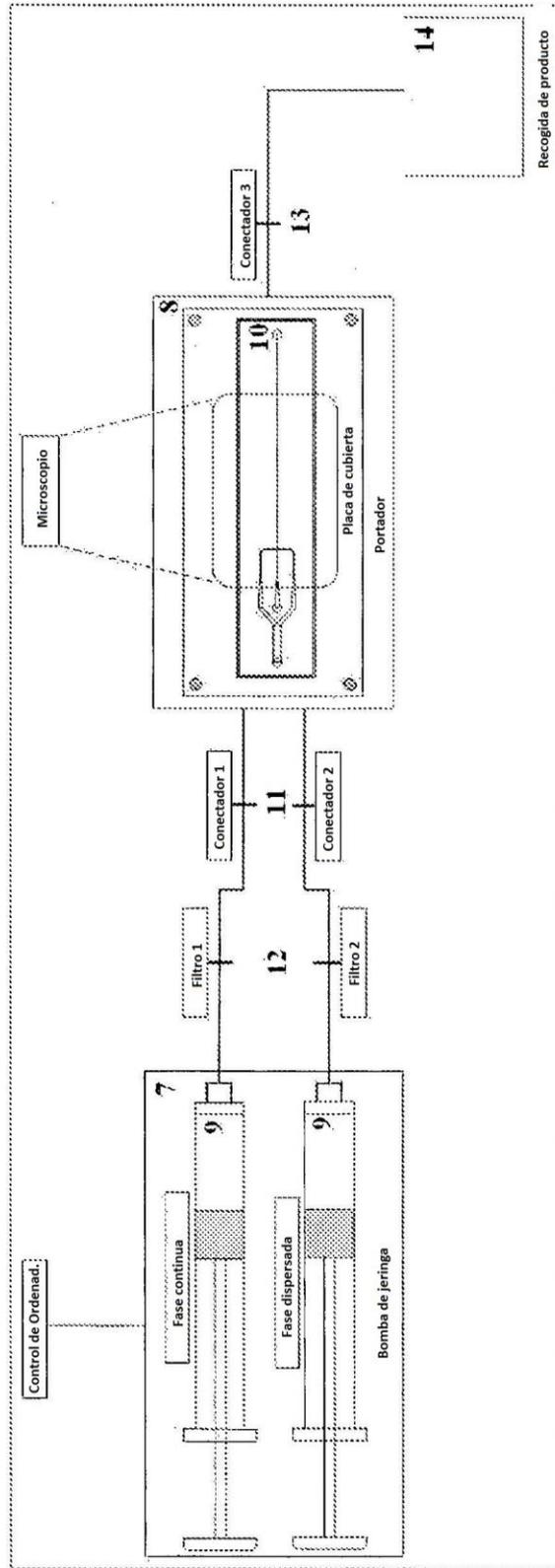


Fig. 1

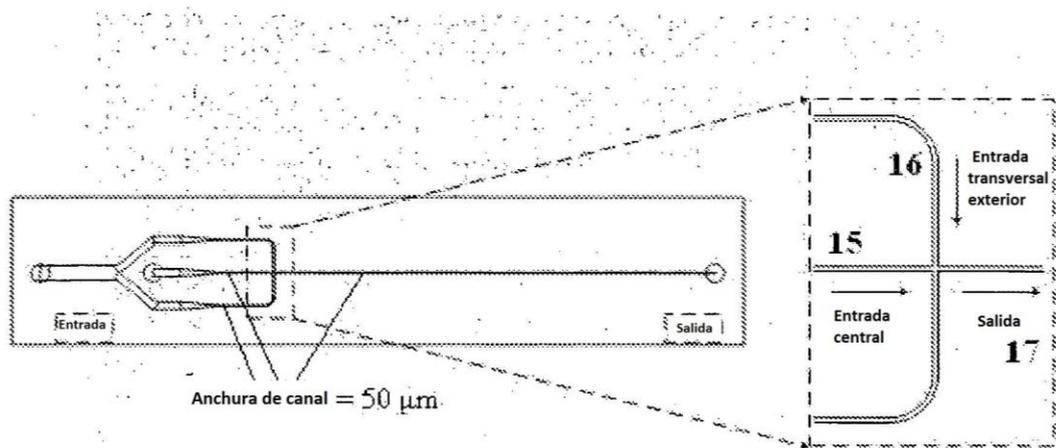


Fig. 2

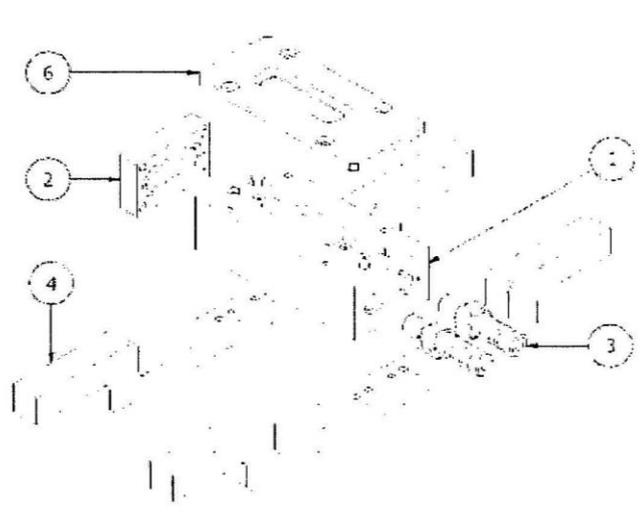


Fig. 3

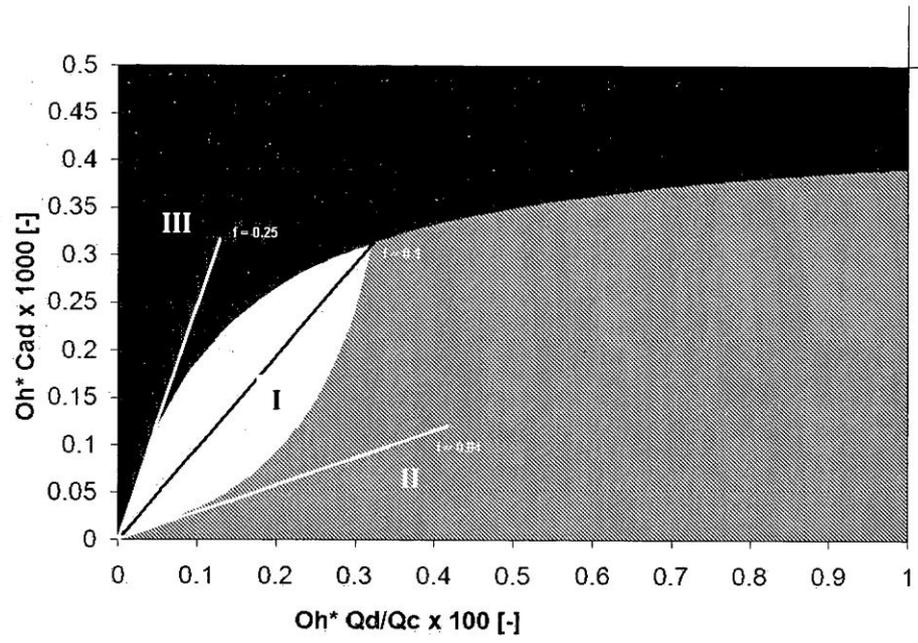


Fig. 4

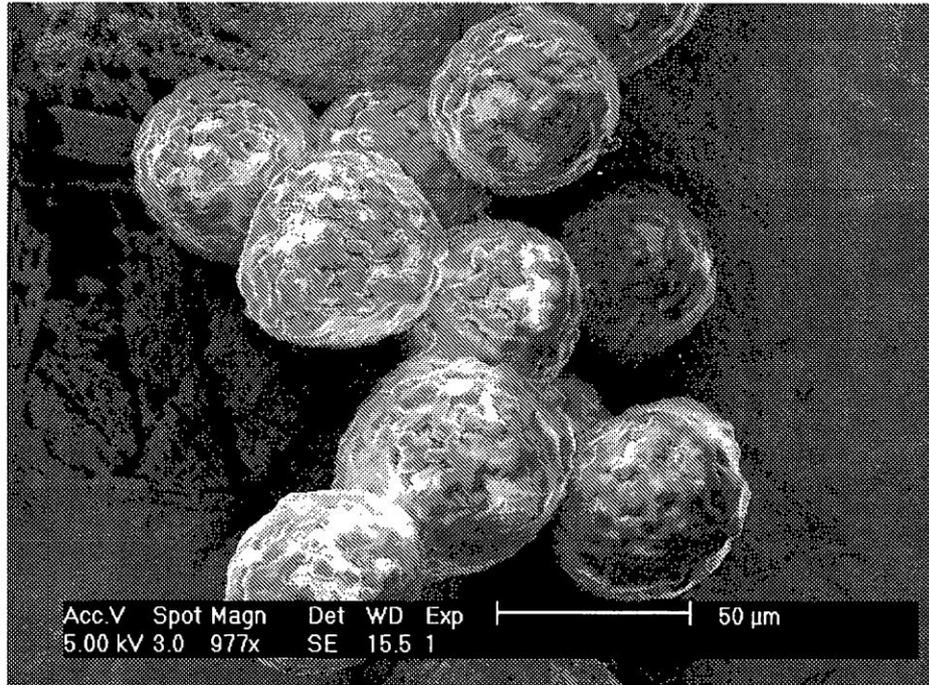


Fig. 5

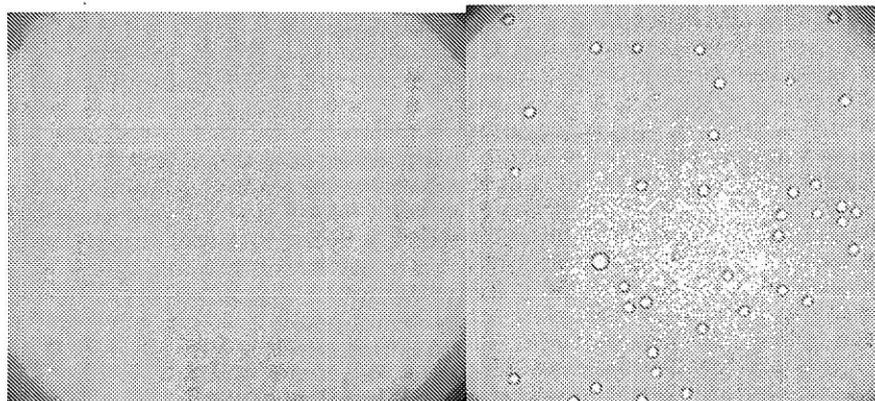


Fig.
6

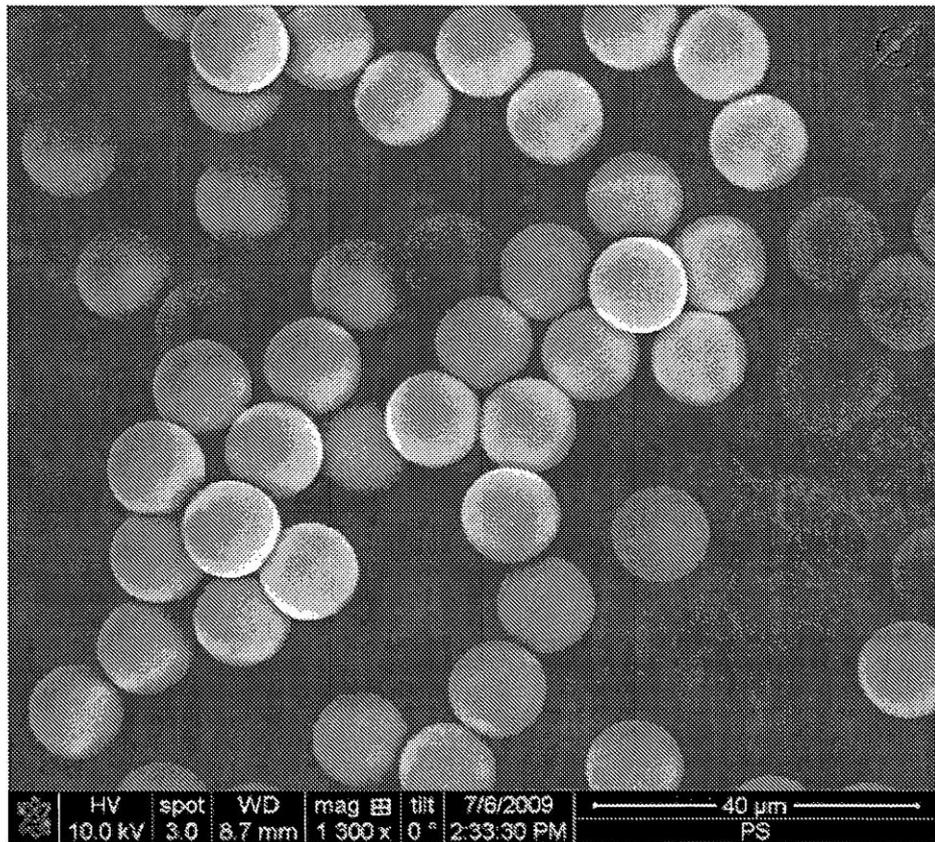


Fig. 7

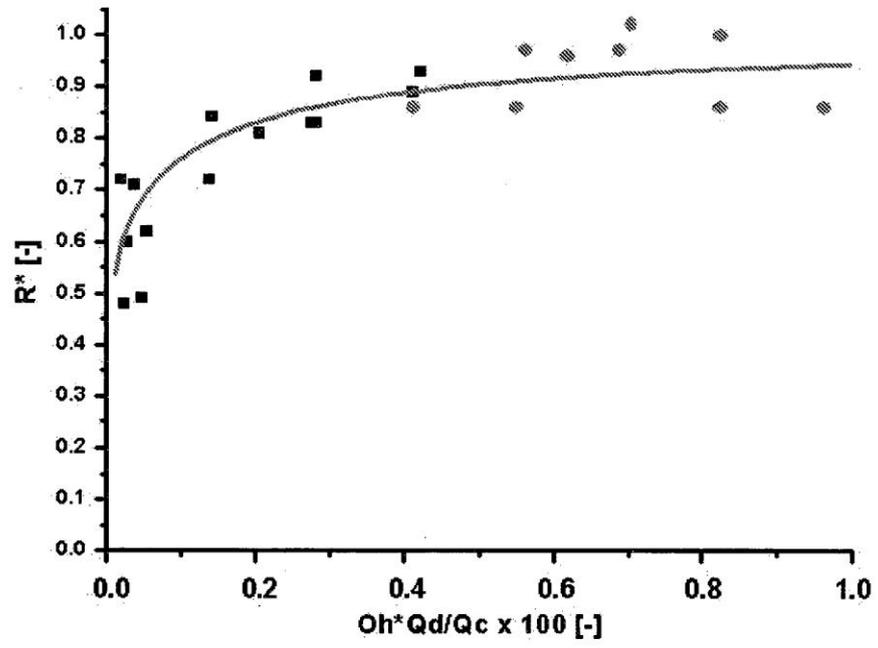


Fig. 8