

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **233758**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **409872**

(22) Data zgłoszenia: **28.10.2014**

(51) Int.Cl.

B81B 1/00 (2006.01)

B01J 13/04 (2006.01)

B01F 13/00 (2006.01)

(54)

Urządzenie mikrofluidalne do enkapsulacji substancji aktywnych

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

20.07.2015 BUP 15/15

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

29.11.2019 WUP 11/19

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, Wrocław, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

ROMAN SZAFRAN, Wrocław, PL

(74) Pełnomocnik:

recz. pat. Katarzyna Paprzycka

PL 233758 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest urządzenie mikrofluidalne do enkapsulacji substancji aktywnych oraz ciągłego i automatycznego wytwarzania monodispersji mikrokapsulek o kontrolowanej średnicy i grubości powłoki, złożonych z płynnego rdzenia oraz stałej powłoki o kontrolowanych właściwościach, do zastosowań w medycynie i weterynarii, farmacji, biotechnologii, chemii, inżynierii materiałowej i przemyśle rolno-spożywczym, chemii gospodarczej i przemyśle kosmetycznym.

Rdzeń kapsułki może zawierać wodny lub olejowy roztwór substancji aktywnych, emulsję wodno-olejową, zawiesinę komórek lub grupy komórek aktywnie prowadzących biosyntezę substancji terapeutycznych lub zawiesinę nanocząstek będących nośnikiem substancji aktywnych. Powłoka mikrokapsułki może być cienką półprzepuszczalną, biokompatybilną i biodegradowalną membraną, umożliwiającą selektywną wymianę masy pomiędzy rdzeniem kapsułki, a otaczającym środowiskiem lub stanowić nieprzepuszczalną trwałą barierę.

Mikroenkapsulacja jest procesem polegającym na zamykaniu substancji aktywnych w kapsułkach poprzez polimeryzację całej objętości rdzenia lub otaczanie rdzeni stałych lub płynnych w postaci ziaren lub kropli o mikronowych rozmiarach jednorodną, ciągłą powłoką o zadanych właściwościach. Mikrokapsułka otoczona półprzepuszczalną membraną (powłoką) o zadanej grubości, przepuszczalności i biodegradowalności – właściwościach kontrolowanych za pomocą czynników zewnętrznych: fizycznych, chemicznych lub biochemicznych np. temperatury, pola magnetycznego, pH, wilgotności, stężenia jonów lub enzymów, aktywuje proces uwalniania w ściśle określonym miejscu i czasie. Mikrokapsułki są wykorzystywane w inżynierii materiałowej do produkcji inteligentnych materiałów, w farmacji do produkcji leków wykorzystywanych w terapiach celowanych oraz leków o kontrolowanym lub spowolnionym sposobie uwalniania, jak również w biotechnologii do ochrony i konfekcjonowania komórek, w rolnictwie do produkcji nawozów i środków ochrony roślin o kontrolowanym sposobie uwalniania oraz dodatków do żywności w przemyśle rolno-spożywczym. [Encapsulation nanotechnologies, ed. by Vikas Mittal. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons ; Salem, MA, Scrivener Publishing, cop. (2013)].

Nową dziedziną zastosowania mikrokapsulek są implanty lub iniekcje komórkowe wykorzystywane w innowacyjnych procedurach medycznych – tzw. terapiach komórkowych. W tym przypadku powłoka mikrokapsułki pełni trzy funkcje: 1) ochronną w organizmie żywym dla zamkniętych w rdzeniu komórek będących biologicznymi fabrykami leków, enzymów i hormonów; 2) zapewnia wymianę substancji odżywczych i metabolitów pomiędzy wnętrzem kapsułki a organizmem żywym, 3) kontroluje uwalnianie substancji aktywnej do organizmu pacjenta. Podstawowym problemem w terapiach komórkowych jest zapewnienie ochrony implantowanym komórkom przed odpowiedzią układu immunologicznego pacjenta. Dzięki wykorzystaniu „żywych fabryk komórkowych” w sposób ciągły produkujących substancje terapeutyczne, uzyskuje się stały poziom leku w organizmie w długim okresie czasu, bez niebezpieczeństwa jego przedawkowania w przypadku destrukcji powłoki mikrokapsułki. Enkapsulacja komórek terapeutycznych może być obiecującą, alternatywną metodą leczenia chorób nowotworowych, cukrzycy, chorób ośrodkowego układu nerwowego oraz chorób endokrynologicznych, a także metodą użyteczną w biologii, biotechnologii i farmacji w badaniach na poziomie pojedynczej komórki – fizjologii i morfologii komórek, farmakologii, metabolizmu leków i toksykologii oraz farmakodynamiki [Ah Ran Kang, Ji Soo Park, Jongil Ju et al., Cell encapsulation via microtechnologies, Biomaterials, 35, (2014), 2651–2663].

Do najpowszechniejszych tradycyjnych metod wytwarzania mikrokapsulek z polimerowym rdzeniem w dużej skali należą ekstruzja kropel i emulsyfikacja. Metody te pozwalają na otrzymanie kapsulek o średnicach rzędu milimetra lub też nie pozwalają na precyzyjną kontrolę średnicy kapsulek, przez co otrzymuje się produkt o szerokim rozkładzie granulometrycznym.

Mikrokapsułki ze stałym rdzeniem otoczonym powłoką, na skalę przemysłową, mogą być wytwarzane w układach fluidalno-fontannowych gaz/ciało stałe z cyrkulującym złożem [Szafran R, Ludwig W. Kmiec A., New spout-fluid bed apparatus for electrostatic coating of fine particles and encapsulation. Powder Technology. (2012), vol. 225, 52–57], W układzie tym, zgodnie z opisami patentowymi: PL 215692, PL 215693, PL 215691 istnieje możliwość otrzymywania mikrokapsulek o średnicach poniżej 100 mikrometrów w postaci rdzeni z ciała stałego (ziarna) otoczonego powłoką proszkową o kontrolowanych właściwościach w środowisku bezwodnym. Metoda ta nie daje jednak możliwości wytwarzania mikrokapsulek w środowisku ciekłym – w układzie woda/olej/woda lub olej/woda/olej z płynnym rdzeniem, w sposób ciągły i w mikroilościach.

Do wytwarzania kapsulek w mikroskali odpowiedniej dla zastosowań w medycynie, biotechnologii i farmacji, stosuje się urządzenia mikrofluidalne na czipie – tak zwane systemy „lab-on-a-chip”. Z literatury naukowej znane są urządzenia mikrofluidalne o budowie planarnej 2D w postaci sieci połączonych mikrokanalów wykonanych w cienkich warstwach materiału, zazwyczaj poli(dimetylosiloksanu) lub budowie kapilarnej 3D wykonane z połączonych współosiowo kapilar szklanych. Urządzenia te mogą pracować w układach: dwufazowym woda/olej lub trójfazowym woda/olej/woda lub układach odwrotnych. Urządzenia pracujące w układzie dwufazowym umożliwiają enkapsulację pojedynczych komórek lub cząstek ciała stałego w polimerowym lub żelowym rdzeniu kapsułki, gdzie woda stanowi rozpuszczalnik pierwotny dla monomeru oraz zawiesiny cząstek, natomiast faza organiczna (olej) służy do uzyskania dyspersji powstających mikrokapsulek. Urządzenia działające w układzie dwufazowym nie umożliwiają formowania mikrokapsulek z płynnym rdzeniem, o dowolnym składzie, otoczonych trwałą powłoką o kontrolowanych właściwościach, a w szczególności kontrolowanej grubości. Urządzenia pracujące w układzie trójfazowym umożliwiają wytwarzanie mikrokapsulek z płynnym rdzeniem otoczonym powłoką, w których faza druga formuje powłokę na powierzchni fazy pierwszej, a powstające mikrokapsułki rozpraszane są w fazie trzeciej [Chun-Xia Zhao, Multiphase flow microfluidics for the production of single or multiple emulsions for drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews* 65 (2013) 1420–1446].

W amerykańskim zgłoszeniu patentowym nr US20110223314 A1 opisano mikroukład i metodę mikroenkapsulacji pojedynczych komórek, cząstek lub kropelek z wytworzeniem polimerowego rdzenia zawierającego substancję aktywną w układzie dwufazowym woda/olej. Mikrouządzenie składało się z jednej warstwy funkcjonalnej, w której wykonano układ mikrokanalów: kanału wlotowego dla zawiesiny cząstek, komórek lub kropelek w prepolimerze oraz kanału wylotowego dla mikrokapsulek; sekcji ogniskującej cząstki w prostoliniowym lub spiralnym kanale głównym; sekcji generującej mikrokapsułki złożonej z dwóch kanałów przecinających pod kątem prostym kanał główny i doprowadzających olej (łącznik o geometrii krzyża \perp); oraz sekcji polimeryzacji, w której następuje utwardzanie rdzeni kapsulek. Z amerykańskiego opisu patentowego nr US7718099 B2 znane jest urządzenie mikrofluidalne do wytwarzania mikrocząstek całkowicie lub częściowo (powierzchniowo) utwardzonych (mikrokapsulek) i kropelek płynu o dużej lepkości w układach dwufazowych: woda/olej lub dyspersja wodna/olej (mikrokapsułki złożone). Mikrouządzenie składa się z jednej lub kilku identycznych warstw funkcjonalnych połączonych z portami doprowadzającymi i odprowadzającymi poszczególne fazy, w których wykonano układ mikrokanalów z łącznikiem o geometrii Y oraz sekcji utwardzania mikrokapsulek. W kolejnym opisie patentowym nr US7759111 B2 ujawniono urządzenie mikrofluidalne do enkapsulacji komórek w formie macierzy powtarzalnych segmentów, w których mikrokapsułki wytwarzane są w łączniku kanałów o zmodyfikowanej geometrii krzyża \perp , litery T lub zmodyfikowanej geometrii Y. W zgłoszeniu patentowym nr US20080223720 A1 autorzy prezentują wielowarstwowe mikrouządzenie o geometrii osiowosymetrycznej do produkcji drobnych cząstek o dużej wydajności, złożone z szeregu warstw o złożonej strukturze bocznych kanałów odchodzących promieniście od centralnego rezerwuaru. Porty doprowadzające poszczególne fazy do urządzenia usytuowane są w osi aparatu, umożliwiając przepływ surowców z ich rezerwuarów w kierunku promieniowym.

Kolejne amerykańskie zgłoszenie nr US20100021984 A1 dotyczy urządzenia mikrofluidalnego do enkapsulacji mikrokropelek zawierających zawiesinę cząstek stałych lub komórek w wodzie, pracujące w układzie trójfazowym woda/olej/woda. Mikrouządzenie składa się z jednej warstwy funkcjonalnej, w której wykonano układ kanałów: kanału meandrującego, pełniącego rolę separatora komórek oraz łącznika T, w którym wytwarzane są mikrokapsułki złożone z płynnego rdzenia otoczonego powłoką, w którym ulokowane zostały pojedyncze cząstki. Natomiast w opisie patentowym nr S7268167 B2 opisano proces i urządzenie do wytwarzania mikroemulsji oraz mikrokapsulek. Mikrouządzenie składa się z dwóch warstw funkcjonalnych, przy czym w warstwie spodniej wykonane zostały porty przyłączeniowe oraz kanały doprowadzające fazy do łącznika o geometrii T lub krzyża \perp , w którym generowane są mikrokrople lub mikrokapsułki.

Mikromikser z wirującym strumieniem umożliwiający efektywne mieszanie strumieni w mikroskali znany jest ze zgłoszenia patentowego nr US20030165079 A1 natomiast z opisu patentowego nr US8277110 B2 znany jest bioczyp wykorzystujący mikromieszalnik z wirowym strumieniem do mieszania bioreagentów.

Żadne ze znanych ze stanu techniki rozwiązań konstrukcyjnych urządzeń mikrofluidalnych do enkapsulacji nie jest synergicznym połączeniem wirowego mieszalnika z dwoma stożkowymi dyszami do formowania kropelek i ich jednoczesnego otaczania powłoką. Nie umożliwia formowania w sposób

ciągły monodispersyjnych mikrokapsulek z płynnym rdzeniem o wielokrotnie mniejszych średnicach od średnicy kanału formującego, o dowolnym, ujednoczonym składzie, otoczonych ciągłą, trwałą lub biodegradowalną membraną o kontrolowanej grubości i z dużą wydajnością. Ponadto stosowane dotychczas rozwiązania konstrukcyjne: planarne 2D i kapilarne 3D ze względu na znaczną długość kanałów, zajmują duże powierzchnie układów „lab-on-a-chip”, rzędu kilku centymetrów kwadratowych, co utrudnia dalszą miniaturyzację i multiplikację aparatów jednostkowych na jego powierzchni, a tym samym podnoszenie wydajności urządzenia. W rezultacie wynikła potrzeba opracowania nowego rozwiązania konstrukcyjnego niwelującego powyższe problemy.

Urządzenie mikrofluidalne do enkapsulacji substancji aktywnych, według wynalazku składa się z podstawy, warstw funkcjonalnych wykonanych z elastomeru, warstw funkcjonalnych szklanych oraz pokrywy ze szkła, przy czym umiejscowione w warstwach wirowe komory mieszania oraz komora przepływowa które połączone są rozmieszczonymi w osi komór stożkowymi dyszami wraz z kanałem meandrowym połączone są razem tworząc generator mikrokapsulek ze zintegrowanym układem mieszania, przy czym w podstawie umieszczone są kanały doprowadzające pierwszą fazę, drugą fazę, fazę rozpuszczalnika wtórnego oraz odprowadzające zawieszinę mikrokapsulek, warstwy funkcjonalne zawierają otwory przelotowe, w warstwie funkcjonalnej znajduje się kanał rozprowadzający, a w warstwie funkcjonalnej umiejscowiony jest kanał doprowadzający drugi strumień drugiej fazy do wlotów drugiej komory wirowej oraz kanał doprowadzający fazę rozpuszczalnika wtórnego do komory przepływowej.

Korzystnie pierwsza komora wirowa posiada co najmniej dwa boczne, styczne do obwodu wloty dwóch strumieni pierwszej fazy.

Korzystnie komora wirowa posiada co najmniej dwa boczne, styczne do obwodu wloty dwóch strumieni drugiej fazy.

Korzystnie w komorach wirowych zachodzi mieszanie doprowadzanych strumieni.

Korzystnie warstwa funkcjonalna połączona jest z podstawą za pomocą kleju wprowadzanego do komór do wprowadzania kleju, które umiejscowione są w warstwie funkcjonalnej mikroukładu.

Korzystnie warstwy funkcjonalne szklane wykonane są ze szkła hydrolitycznego klasy 3.

Korzystnie warstwy funkcjonalne wykonane są z poli(dimetylosiloksanu).

Korzystnie właściwości powierzchniowe wewnętrznych powierzchni dysz stożkowych są modyfikowane w ten sposób, że dla układu woda/olej/woda dysza pierwszej komory jest hydrofobowa, drugiej hydrofobowa, a dla układu olej/woda/olej dysza pierwszej komory jest hydrofobowa, a drugiej hydrofobowa.

Urządzenie mikrofluidalne do enkapsulacji substancji aktywnych według wynalazku umożliwia formowanie w mikroilościach, w sposób ciągły i automatyczny monodispersji mikrokapsulek o średnicach w zakresie od 1 do 100 mikrometrów i grubości powłoki w zakresie od 0.1 do 40 mikrometrów w postaci płynnych rdzeni zawierających wodny lub olejowy roztwór substancji aktywnych, emulsję wodno-olejową, zawieszinę komórek lub grupy komórek aktywnie prowadzących biosyntezę substancji terapeutycznych lub zawieszinę nanocząstek będących nośnikiem substancji aktywnych, otoczonych powłoką w postaci cienkiej półprzepuszczalnej lub nieprzepuszczalnej membrany.

Przedmiot wynalazku przedstawiony jest bliżej w przykładzie wykonania oraz na rysunku na którym: Fig. 1 przedstawia układ warstw w urządzeniu mikrofluidalnym, Fig. 2 przedstawia komory generatora mikrokapsulek: Fig. 2A – komorę wirową 12, Fig. 2B – komorę wirową 13, Fig. 2C – komorę przepływową, Fig. 3 przedstawia urządzenie mikrofluidalne wraz z doprowadzeniami strumieni.

P r z y k ł a d

Urządzenie mikrofluidalne o wymiarach 24/60/5 mm (szerokość/długość/wysokość) do enkapsulacji substancji aktywnych w układzie woda (faza pierwsza)/olej (faza druga)/woda (faza rozpuszczalnika wtórnego) zostało przedstawione na fig. 1, 2 i 3, na którym został uwidoczniiony generator mikrokapsulek 24 oraz kanał meandrowy 15. Urządzenie posiada 6 bocznych portów przyłączeniowych w postaci otworów o średnicy 1 mm, dopasowanej do zewnętrznej średnicy mikrowęża doprowadzających i odprowadzających płyny do/z urządzenia. Urządzenie wyposażone jest w dwa boczne kanały doprowadzające pierwszą fazę 21A i 21B wodną, którymi doprowadzane są do urządzenia dwie niezależne fazy wodne – skoncentrowana zawieszina komórkowa oraz roztwór soli fizjologicznej; dwa boczne kanały doprowadzające drugą fazę 22A i 22B olejową, którymi doprowadzane są do urządzenia skoncentrowany roztwór monomeru oraz rozpuszczalnik organiczny; kanał doprowadzający fazę rozpuszczalnika wtórnego 25 dla zawiesziny mikrokapsulek zawierający czynnik inicjalizujący polimeryzację oraz jeden boczny kanał odprowadzający 23 zawieszinę mikrokapsulek z urządzenia. Przyłącza

są trwale, szczelnie i nierozłącznie połączone z podstawą 1 wykonaną z polimetakrylanu metylu). W podstawie 1 wykonane są kanały doprowadzające każdą z faz do otworów wypływowych 29 zlokalizowanych na górnej płaszczyźnie podstawy 1. Do podstawy 1, w sposób trwały, szczelny i nierozłączny przyłączony jest za pomocą kleju układ warstw funkcjonalnych okrytych w sposób szczelny, trwały i nierozłączny pokrywą 11. Warstwy funkcjonalne 2, 4, 6, 8 i 10 wykonane są z elastomeru poli(dimetylosiloksanu) o grubości 100 mikrometrów, a warstwy funkcjonalne 3, 5, 7, 9 oraz pokrywa 11 wykonane są ze szkła hydrolitycznego klasy 3 o grubości 100 mikrometrów. Wszystkie struktury kanałów i komór oraz otwory przelotowe 28 w poszczególnych warstwach funkcjonalnych zostały wykonane na pełnej ich grubości (głębokości). Wszystkie warstwy funkcjonalne oraz pokrywa 11 łączą się ze sobą w sposób trwały, szczelny i nierozłączny bez użycia kleju oraz elementów łączących, a jedynie dzięki odpowiedniej modyfikacji ich właściwości powierzchniowych. Zespół warstw funkcjonalnych oraz pokrywy 11 łączy się z podstawą 1 w sposób trwały, szczelny i nierozłączny za pomocą kleju chemoutwardzalnego wprowadzanego do komór kleju 26. Na zespół warstw funkcjonalnych składa się 9 warstw, przy czym podstawa 1 przylega bezpośrednio do warstwy funkcjonalnej 2. Warstwa funkcjonalna 2 posiada otwory przelotowe 28 dla każdego ze strumieni oraz komory kleju 26, których rozmieszczenie zostało przedstawione na fig. 1. W warstwie funkcjonalnej 3 zostały wykonane otwory przelotowe 28 dla każdego ze strumieni, a ich rozmieszczenie zostało przedstawione na fig. 1. W warstwie 4 wykonany został kanał doprowadzający 27 pierwszy i drugi strumień pierwszej fazy (wodnej) do wlotów 16 i 17 pierwszej komory 12 generatora mikrokapsulek 24 oraz otwory przelotowe 28. W warstwie 5 wykonany został układ otworów przelotowych 28 przedstawiony na fig. 1. W warstwie 6 wykonany został układ otworów przelotowych 28 oraz pierwsza komora wirowa 12 generatora mikrokapsulek 24, która szczegółowo przedstawiona została na fig. 2A. W warstwie 7 wykonany został układ otworów przelotowych 28 oraz stożkowa pierwsza dysza hydrofitowa 20A pierwszej komory wirowej 12. Średnica pierwszej stożkowej dyszy 20A umieszczonej w osi komór wirowych 12 zmniejsza się od wartości 35 do 15 mikrometrów. W warstwie 8 wykonany został wlot 18 pierwszego strumienia drugiej fazy (olejowej) do wlotów drugiej komory wirowej 13, otwory przelotowe 28 oraz druga komora wirowa 13 generatora mikrokapsulek 24, którą szczegółowo przedstawiono na fig. 2B. W warstwie 9 wykonany został układ otworów przelotowych 28 oraz hydrofobowa druga dysza stożkowa 20B drugiej komory wirowej 13. Średnica stożkowej drugiej dyszy 20B umieszczonej w osi komór wirowych 13 zmniejsza się od wartości 35 do 20 mikrometrów. W warstwie 10 wykonany został kanał 30 doprowadzający drugi strumień drugiej fazy (olejowej) do wlotów 19 drugiej komory wirowej 13, kanał doprowadzający 31 fazę rozpuszczalnika wtórnego (wodną) do komory przepływowej 14 oraz kanał meandrowy 15 zapewniający odpowiedni czas kontaktu mikrokapsulek z czynnikiem utwardzającym zawartym w rozpuszczalniku wtórnym. Komora przepływowa 14 szczegółowo została pokazana na fig. 2C. Do komory przepływowej 14 uchodzi wylot drugiej dyszy 20B formującej mikrokapsułki. Warstwa funkcjonalna 10 połączona jest z pokrywą 11. Urządzenie mikrofluidalne umożliwia generowanie mikrokapsulek o średnicach od 1 do 20 mikrometrów o grubości powłoki w zakresie 0,1 do 9 mikrometrów w zależności od natężeń przepływu poszczególnych fazy.

Wykaz oznaczeń na rysunku:

- I – podstawa,
- 2, 4, 6, 8, 10 – warstwy funkcjonalne z elastomeru,
- 3, 5, 7, 9 – warstwy funkcjonalne ze szkła,
- II – pokrywa ze szkła,
- 12 – pierwsza komora wirowa mieszania generatora mikrokapsulek,
- 13 – druga komora wirowa mieszania generatora mikrokapsulek,
- 14 – komora przepływowa generatora mikrokapsulek,
- 15 – kanał meandrowy,
- 16 – wlot pierwszego strumienia pierwszej fazy (wodnej),
- 17 – wlot drugiego strumienia pierwszej fazy (wodnej),
- 18 – wlot pierwszego strumienia drugiej fazy (olejowej),
- 19 – wlot drugiego strumienia drugiej fazy (olejowej),
- 20A – pierwsza dysza generatora mikrokapsulek,
- 20B – druga dysza generatora mikrokapsulek,
- 21A, 21B – kanały doprowadzające pierwszą fazę (wodną),

- 22A, 22B – kanały doprowadzające drugą fazę (olejową),
- 23 – kanał odprowadzający zawiesinę mikrokapsulek,
- 24 – generator mikrokapsulek,
- 25 – kanał doprowadzający fazę rozpuszczalnika wtórnego (wodną),
- 26 – komora kleju,
- 27 – kanał doprowadzający ciecz do pierwszej wirowej komory mieszania generatora mikrokapsulek,
- 28 – otwory przelotowe,
- 29 – otwory wypływowe,
- 30 – kanał doprowadzający drugi strumień drugiej fazy (olejowej) do wlotów drugiej wirowej komory mieszania,
- 31 – kanał doprowadzający fazę rozpuszczalnika wtórnego (wodną) do komory przepływowej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Urządzenie mikrofluidalne do enkapsulacji substancji aktywnych, **znamiennie tym**, że składa się z podstawy (1), warstw funkcjonalnych (2, 4, 6, 8, 10) wykonanych z elastomeru, warstw funkcjonalnych szklanych (3, 5, 7, 9) oraz pokrywy (11) ze szkła, przy czym umiejscowione w warstwach (6, 8) wirowe komory mieszania (12, 13) oraz w warstwie (10) komora przepływowa (14) które połączone są rozmieszczonymi w osi komór stożkowymi dyszami (20A) i (20B) wraz z kanałem meandrowym (15) połączone są razem tworząc generator mikrokapsulek (24) ze zintegrowanym układem mieszania, przy czym w podstawie (1) umieszczone są kanały doprowadzające: pierwszą fazę (21A) i (21B), drugą fazę (22A) i (22B), fazę rozpuszczalnika wtórnego (25) oraz odprowadzający zawiesinę mikrokapsulek (23), warstwy funkcjonalne (2–9) zawierają otwory przelotowe (28), w warstwie funkcjonalnej (4) znajduje się kanał doprowadzający (27), a w warstwie funkcjonalnej (10) umiejscowiony jest kanał (30) doprowadzający drugi strumień drugiej fazy do wlotów (19) drugiej komory wirowej (13) oraz kanał doprowadzający (31) fazę rozpuszczalnika wtórnego do komory przepływowej (14).
2. Urządzenie według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że wirowa komora mieszania (12) posiada co najmniej dwa boczne, styczne do obwodu wloty dwóch strumieni (16) i (17) pierwszej fazy.
3. Urządzenie według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że komora wirowa (13) posiada co najmniej dwa boczne, styczne do obwodu wloty dwóch strumieni (18) i (19) drugiej fazy.
4. Urządzenie według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że warstwa funkcjonalna (2) połączona jest z podstawą (1) za pomocą kleju wprowadzanego do komór do wprowadzania kleju (26), które umiejscowione są w warstwie funkcjonalnej (2) urządzenia.
5. Urządzenie według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że warstwy funkcjonalne szklane (3, 5, 7, 9) wykonane są ze szkła hydrolitycznego klasy 3.
6. Urządzenie według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że warstwy funkcjonalne (2, 4, 6, 8, 10) wykonane są z poli(dimetylosiloksanu).

Rysunki

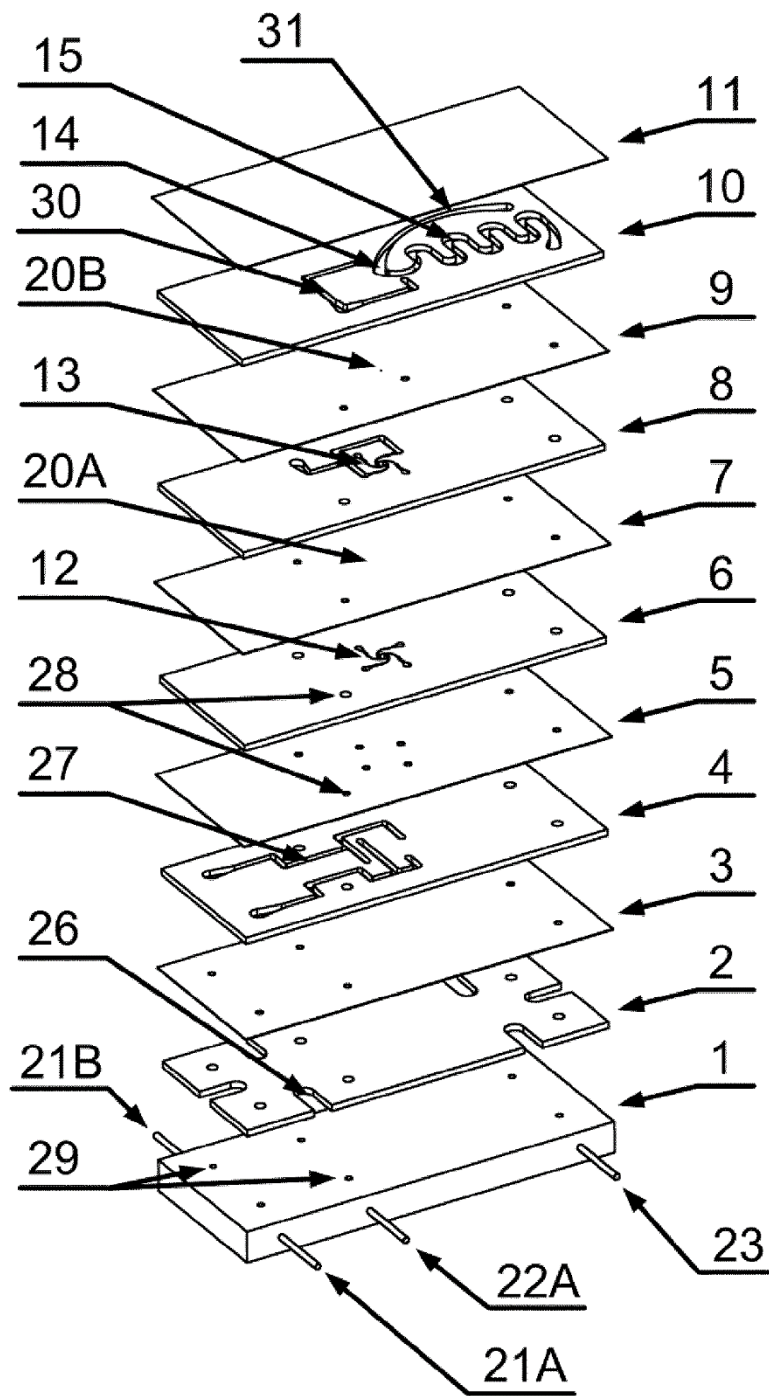


Fig. 1

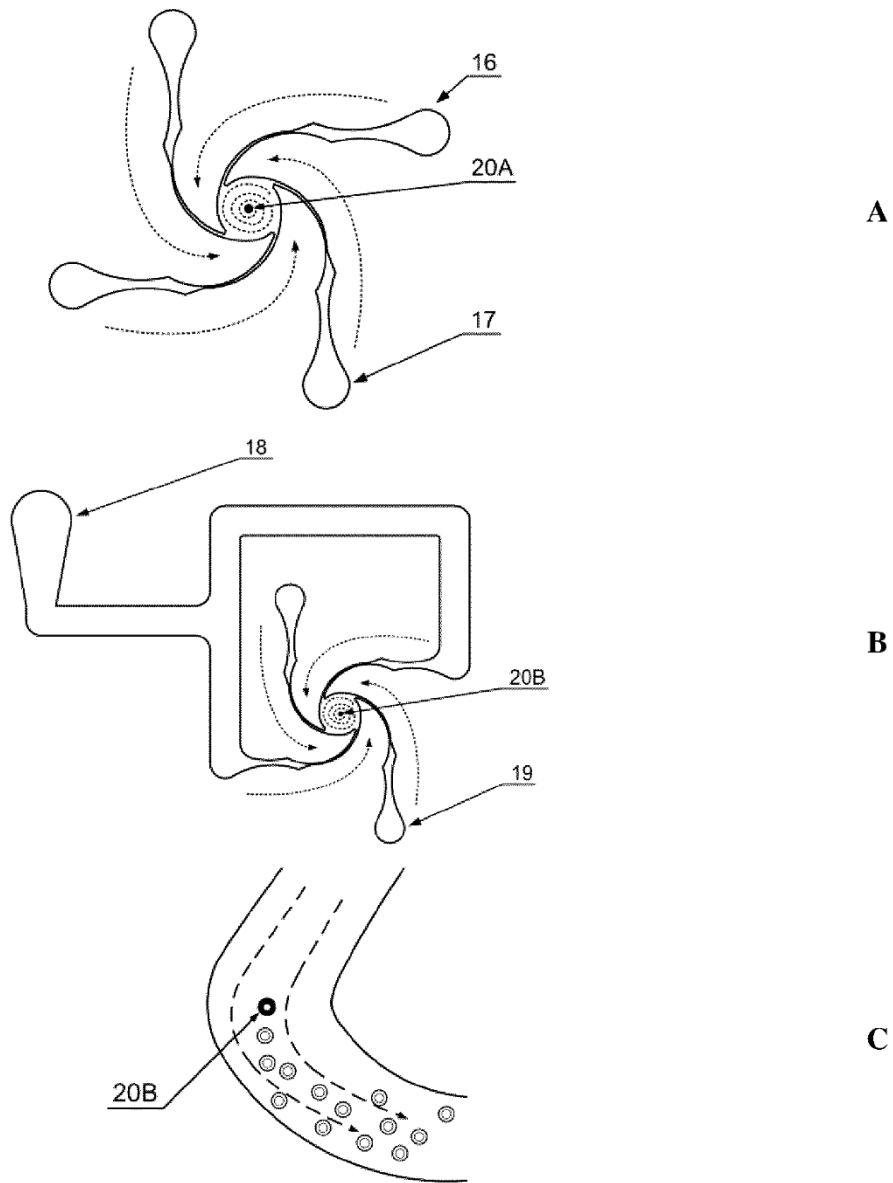


Fig.2

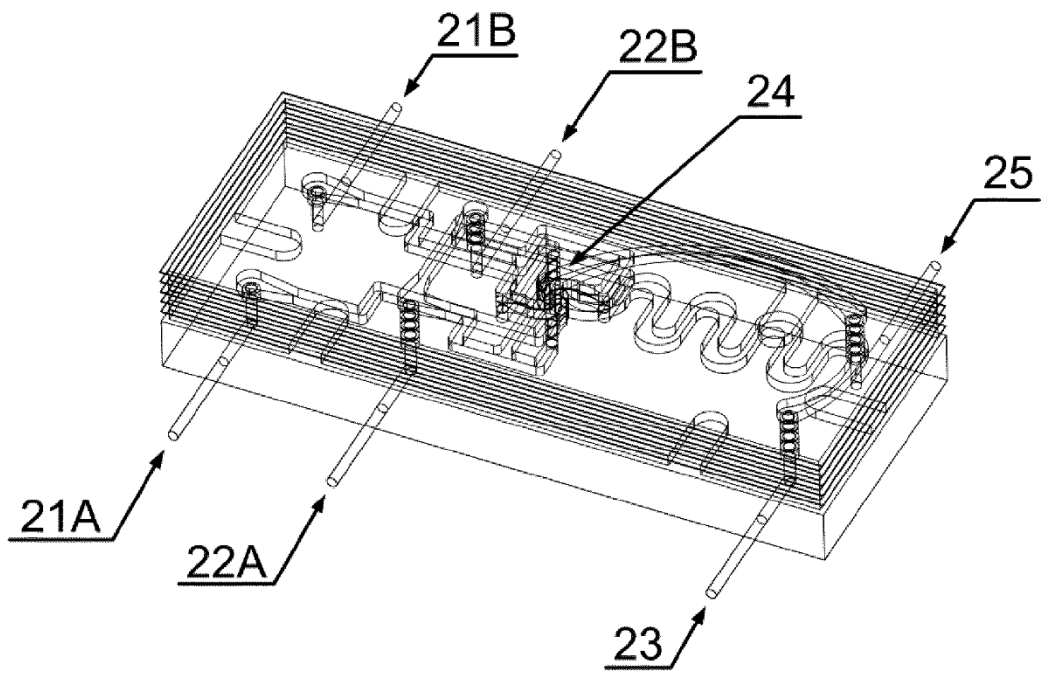


Fig.3

