



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103764272 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 30

(21) 申请号 201280041041. 4

孙冰洁 C·霍尔兹

(22) 申请日 2012. 08. 15

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

(30) 优先权数据

利商标事务所 11038

61/529, 126 2011. 08. 30 US

代理人 孙悦

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2014. 02. 24

B01J 13/20 (2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A01N 25/28 (2006. 01)

PCT/US2012/050916 2012. 08. 15

A23P 1/04 (2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61K 9/50 (2006. 01)

W02013/032709 EN 2013. 03. 07

C09B 67/00 (2006. 01)

C11D 3/50 (2006. 01)

C11D 17/00 (2006. 01)

(71) 申请人 哈佛学院院长等

地址 美国马萨诸塞

申请人 巴斯夫欧洲公司

(72) 发明人 D·A·威特斯 岑浩璋 赵远锦

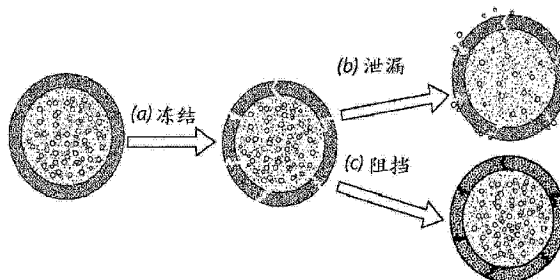
权利要求书4页 说明书19页 附图4页

(54) 发明名称

壳包裹的体系和方法

(57) 摘要

本发明总体涉及颗粒,包括用于药物递送和其它应用的颗粒。本发明的某些方面总体涉及包含壳和被所述壳至少部分包含的内部的颗粒。在一些实施方式中,该颗粒可被处理以改善所述内部的包含能力,例如以减少输送试剂进入或离开所述内部。这样的颗粒可表现出包囊试剂的提高能力和/或提高的储存寿命(例如,由于减少泄漏)。例如,在某些实施方式中,任何壳内的缺陷,例如裂纹、孔等,可被例如固体密封或以其他方式处理以减少通过其中输送。在一些实施方式中,例如,颗粒内部的第一反应物可与颗粒外部的第二反应物接触以形成固体,或其他合适的产物。在某些方面中,所述壳还可例如在稍后的时间点处理以引起内部含有的试剂释放。例如,壳可被加热以引起试剂从颗粒释放,或者所述壳可暴露于化学或酶降解,或同渗容摩的变化,以引起试剂释放。本发明的再其他方面总体涉及制备或使用这样的颗粒的方法,包括这样的颗粒等的试剂盒或设备。



1. 制品, 包含:

含有微颗粒的流体, 所述微颗粒包含由壳材料形成的壳和被所述壳至少部分包含的内部, 所述内部含有第一反应物并且所述流体含有第二反应物, 其中该第一反应物和该第二反应物中之一或两者能够向另一者移动, 以及其中该第一反应物和该第二反应物能够反应形成产物。

2. 权利要求 1 的制品, 其中该第一反应物和该第二反应物中之一或两者能够移动进入或穿过所述壳以形成所述产物。

3. 权利要求 1 或 2 任一项所述的制品, 其中所述产物基本上不能移动出所述壳。

4. 权利要求 1-3 任一项所述的制品, 其中所述产物基本上不溶于所述流体和所述内部。

5. 权利要求 1-4 任一项所述的制品, 其中所述产物是固体。

6. 权利要求 1-5 任一项所述的制品, 其中所述产物是盐。

7. 权利要求 1-6 任一项所述的制品, 其中所述产物包含 CaCO_3 。

8. 权利要求 1-7 任一项所述的制品, 其中所述壳包含聚合物。

9. 权利要求 1-8 任一项所述的制品, 其中所述内部进一步包含试剂。

10. 权利要求 9 的制品, 其中所述试剂表现出的从所述微颗粒泄漏的半衰期是不含所述产物的相同微颗粒的泄漏半衰期的至少 3 倍。

11. 权利要求 10 的制品, 其中所述试剂表现出的从所述微颗粒泄漏的半衰期是不含所述产物的相同微颗粒的泄漏半衰期的至少 10 倍。

12. 权利要求 1-11 任一项所述的制品, 其中通过加热所述微颗粒所述产物能从所述微颗粒释放。

13. 权利要求 12 所述的制品, 其中通过加热所述微颗粒至高于所述壳材料的熔融温度的温度所述产物能从所述微颗粒释放。

14. 权利要求 12 或 13 任一项所述的制品, 其中通过加热所述微颗粒至高于所述壳材料的玻璃化转变温度的温度所述产物能从所述微颗粒释放。

15. 制品, 包含:

微颗粒, 其包含壳和被所述壳至少部分包含的内部, 所述壳由壳材料形成并在所述壳材料内含有第一反应物和能够与该第一反应物反应以产生产物的第二反应物。

16. 权利要求 15 所述的制品, 其中所述壳材料和所述产物的组成不同。

17. 权利要求 15 或 16 任一项所述的制品, 其中所述壳含有质量为所述壳内该第一反应物和该第二反应物的质量至少 3 倍的产物。

18. 权利要求 15-17 任一项所述的制品, 其中所述产物基本上不能移动出所述壳。

19. 权利要求 15-18 任一项所述的制品, 其中所述产物基本上不溶于所述流体和所述内部。

20. 权利要求 15-19 任一项所述的制品, 其中所述产物是固体。

21. 权利要求 15-20 任一项所述的制品, 其中所述产物是盐。

22. 权利要求 15-21 任一项所述的制品, 其中所述产物包含 CaCO_3 。

23. 权利要求 15-22 任一项所述的制品, 其中所述壳包含聚合物。

24. 权利要求 15-23 任一项所述的制品, 其中所述内部进一步包含试剂。

25. 权利要求 24 的制品,其中所述试剂表现出的从所述微颗粒泄漏的半衰期是不含所述产物的相同微颗粒的泄漏半衰期的至少 3 倍。

26. 制品,包含:

含有微颗粒的流体,所述微颗粒包含壳和被所述壳至少部分包含的内部,所述壳由壳材料形成并在所述壳材料内含有产物,其中所述产物由第一反应物和第二反应物形成,该第一反应物能溶于所述内部,该第二反应物能溶于所述流体,并且所述产物不溶于所述内部和所述流体。

27. 制品,包含:

微颗粒,其包含壳和被所述壳至少部分包含的内部,所述壳由壳材料形成并在所述壳材料内含有 CaCO_3 。

28. 一种方法,包括:

提供微颗粒,其包含壳和被所述壳至少部分包含的内部,其中所述内部含有第一反应物;以及

使所述微颗粒暴露于含有第二反应物的流体,其中该第一反应物和该第二反应物中之一或两者向另一者移动以反应形成产物。

29. 权利要求 28 所述的方法,其中该第一反应物和该第二反应物中之一或两者移动进入或穿过所述壳以形成所述产物。

30. 权利要求 28 或 29 任一项所述的方法,其中所述产物基本上不溶于所述流体和所述内部。

31. 权利要求 28-30 任一项所述的方法,其中该第一反应物和该第二反应物均移动进入所述壳并在所述壳内与另一者反应。

32. 权利要求 28-31 任一项所述的方法,其中该第一反应物和该第二反应物中之一或两者经由扩散移动进入或穿过所述壳。

33. 权利要求 28-32 任一项所述的方法,其中所述产物是固体。

34. 权利要求 28-33 任一项所述的方法,其中所述产物在所述流体中的溶解度小于约 10wt%。

35. 权利要求 34 所述的方法,其中所述产物在所述流体中的溶解度小于约 1wt%。

36. 权利要求 35 所述的方法,其中所述产物在所述流体中的溶解度小于约 0.1wt%。

37. 权利要求 28-36 任一项所述的方法,其中所述产物是有机的。

38. 权利要求 28-37 任一项所述的方法,其中所述产物包含聚合物。

39. 权利要求 28-38 任一项所述的方法,其中所述产物包含藻酸钙。

40. 权利要求 28-36 任一项所述的方法,其中所述产物是无机的。

41. 权利要求 28-40 任一项所述的方法,其中所述产物是盐。

42. 权利要求 28-41 任一项所述的方法,其中所述产物包含 CaCO_3 。

43. 权利要求 28-42 任一项所述的方法,其中所述产物包含 PbCl_2 。

44. 权利要求 28-43 任一项所述的方法,其中所述产物包含 $\text{Pb}(\text{OH})_2$ 。

45. 权利要求 28-44 任一项所述的方法,其中所述产物包含 $\text{Ba}_3(\text{PO}_4)_2$ 。

46. 权利要求 28-45 任一项所述的方法,其中所述产物包含 BaSO_4 。

47. 权利要求 28-46 任一项所述的方法,其中所述产物包含 AgCl 。

48. 权利要求 28-47 任一项所述的方法,其中所述产物包含 AgBr。
49. 权利要求 28-48 任一项所述的方法,其中所述产物包含 ZnS。
50. 权利要求 28-49 任一项所述的方法,其中所述产物包含 AgOH。
51. 权利要求 28-50 任一项所述的方法,其中所述产物包含 $MgCO_3$ 。
52. 权利要求 28-51 任一项所述的方法,其中所述产物是沉淀。
53. 权利要求 28-52 任一项所述的方法,其中该第一反应物至少部分地溶于所述内部。
54. 权利要求 28-53 任一项所述的方法,其中该第一反应物至少部分地悬浮于所述内部。
55. 权利要求 28-54 任一项所述的方法,其中该第二反应物至少部分地溶于所述流体。
56. 权利要求 28-55 任一项所述的方法,其中该第二反应物至少部分地悬浮于所述流体。
57. 权利要求 28-56 任一项所述的方法,其中该第二反应物至少部分地溶于所述壳。
58. 权利要求 28-57 任一项所述的方法,其中该第一反应物是第一盐,该第二反应物是第二盐。
59. 权利要求 28-58 任一项所述的方法,其中所述内部包含水。
60. 权利要求 28-59 任一项所述的方法,其中所述流体包含水。
61. 权利要求 28-60 任一项所述的方法,其中所述流体包含醇。
62. 权利要求 28-61 任一项所述的方法,其中所述壳包含聚合物。
63. 权利要求 28-62 任一项所述的方法,其中所述壳包含甘油酯。
64. 权利要求 28-63 任一项所述的方法,进一步包括加热所述微颗粒。
65. 权利要求 64 所述的方法,其中加热所述微颗粒引起含于所述微颗粒的所述内部的试剂的至少一些释放。
66. 权利要求 28-65 任一项所述的方法,进一步包括使所述微颗粒暴露于能够引起含于所述微颗粒的所述内部的试剂释放的化学品种。
67. 权利要求 28-66 任一项所述的方法,其中所述微颗粒的平均直径为不超过约 100 微米。
68. 权利要求 28-67 任一项所述的方法,进一步包括使所述微颗粒暴露于紫外光。
69. 权利要求 28-68 任一项所述的方法,进一步包括加热所述微颗粒以引起该第一反应物和该第二反应物的反应以形成所述产物。
70. 一种方法,包括:
提供微颗粒,其包含壳和被所述壳至少部分包含的内部,其中所述内部和所述壳的至少一部分含有第一反应物;以及
使所述微颗粒暴露于第二反应物,其中该第二反应物能够与该第一反应物反应以形成产物。
71. 权利要求 70 所述的方法,其中所述产物含于所述壳内。
72. 权利要求 70 或 71 任一项所述的方法,其中所述产物基本上不能移动出所述壳。
73. 权利要求 70-72 任一项所述的方法,其中该第二反应物与该第一反应物反应以形成所述产物。

74. 权利要求 70-73 任一项所述的方法,其中该第二反应物移动进入所述壳以与该第一反应物反应。

75. 权利要求 70-74 任一项所述的方法,其中该第二反应物扩散进入所述壳以与该第一反应物反应。

76. 权利要求 70-75 任一项所述的方法,其中所述产物基本上不溶于所述流体和所述内部。

77. 权利要求 70-76 任一项所述的方法,其中所述产物是固体。

78. 权利要求 70-77 任一项所述的方法,其中所述产物是盐。

79. 权利要求 70-78 任一项所述的方法,其中所述产物包含 CaCO_3 。

80. 权利要求 70-79 任一项所述的方法,其中所述壳包含聚合物。

壳包裹的体系和方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 Weitz 等人 2011 年 8 月 30 日提交的名为“壳包裹的系统和方法”的美国临时专利申请 61/529,126 的权益,该申请在此通过引用纳入。

[0003] 政府资助

[0004] 对本发明许多方面的研究是至少部分由 NSF 资金 No. DMR-1006546 和 MRSEC 资金 No. DMR-0820484 赞助的。美国政府享有本发明的某些权利。

发明领域

[0005] 本发明总体涉及颗粒,包括药物递送和其它应用的颗粒。

[0006] 发明背景

[0007] 微颗粒例如微囊在许多领域中具有用于包括试剂的包裹、递送、和释放的许多应用中的巨大潜力,所述领域例如农业,健康护理,化妆品和清洁剂,建造化学品,以及食品和饮料。很多物理和化学方法,包括喷雾干燥、共挤出、界面聚合、和复合凝聚,已用于高产率的微颗粒制备。例如,使用各种微流体技术,例如,通过多层乳液的一个或多个相的界面缩聚、冷冻、或聚合,例如,中间相包裹内部相,将多种试剂包裹到多种双层或其他多层乳液中,然后凝固以形成固体微颗粒或其他类型的颗粒。然而,经常出现试剂泄漏。这样的泄漏能够降低包裹效率,或缩短试剂或颗粒的使用寿命。因此,仍然需要对颗粒技术的改进。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明总体涉及颗粒,包括用于药物递送和其它应用的颗粒。本发明的主题在某些情况下涉及相互关联的产品,对特定问题的替代方案,和 / 或一个或多个体系和 / 或制品的多种不同用途。

[0010] 在一方面,本发明总体涉及制品。根据一组实施方式,该制品包含含有微颗粒的流体,该微颗粒包含由壳材料形成的壳和被所述壳至少部分包含的内部。所述内部可含有第一反应物和含有第二反应物的流体。在一些情况下,该第一反应物和该第二反应物之一或两者能够向另一者移动。在某些情况下,该第一反应物和该第二反应物能够反应形成产物。

[0011] 在另一组实施方式中,制品包括包含壳和被所述壳至少部分包含的内部的微颗粒。所述壳可由壳材料形成,并在所述壳材料内含有第一反应物和能够与该第一反应物反应的第二反应物以产生产物。

[0012] 根据另一组实施方式的制品可包括含有微颗粒的流体,该微颗粒包含壳和被所述壳至少部分包含的内部。所述壳可由壳材料形成并在所述壳材料内含有产物。在一些情况下,该产物由第一反应物和第二反应物形成。该第一反应物可溶于所述内部,该第二反应物可溶于所述流体,和 / 或所述产物可不溶于所述内部和所述流体。

[0013] 根据再另一组实施方式,制品可包含微颗粒,该微颗粒包含壳和被所述壳至少部分包含的内部,所述壳由壳材料形成并在所述壳材料内含有 CaCO_3 。

[0014] 在另一方面,本发明总体涉及一种方法。在一组实施方式中,该方法包括以下行为:提供微颗粒,该微颗粒包含壳和被所述壳至少部分包含的内部,其中所述内部含有第一

反应物,和使所述微颗粒暴露于含有第二反应物的流体。在一些实施方式中,该第一反应物和该第二反应物之一或两者向另一者移动以反应形成产物。

[0015] 根据另一组实施方式,该方法包括以下行为:提供微颗粒,该颗粒包含壳和被所述壳至少部分包含的内部,其中所述内部和所述壳的至少一部分含有第一反应物,以及使所述微颗粒暴露于第二反应物。在一些情况中,该第二反应物能够与该第一反应物反应以形成产物。

[0016] 在一方面,本发明总体涉及自密封 (self-sealing) 微颗粒。在另一方面,本发明总体涉及一种方法,该方法包含提供微颗粒,所述微颗粒包含壳和被所述壳至少部分包含的内部,其中所述内部含有试剂,以及处理所述壳的至少一部分以减缓试剂从所述微颗粒的内部的释放。

[0017] 在另一方面,本发明涵盖制备一个或多个本文所述的实施方式的方法,所述实施方式例如包含壳和被所述壳至少部分包含的内部的颗粒。在再另一方面,本发明涵盖利用本文所述的一个或多个实施方式的方法,所述实施方式例如包含壳和被所述壳至少部分包含的内部的颗粒。

[0018] 当与附图结合考虑时,通过对本发明的多种非限制性实施方式的以下详细说明,本发明的其他优点和新颖特征将变得明显。如果本发明的说明书和通过引用纳入的文献包括冲突和/或不一致的内容,应以本说明书为准。如果两个或更多个通过引用纳入的文献包括彼此冲突和/或不一致的内容,则应以具有更晚的有效日期的文献为准。

[0019] 附图简要说明

[0020] 本发明的非限制性实施方式将通过参考附图来示例说明,附图是示意的并且不意图按比例绘制。在附图中,所显示的各相同或几乎相同的组分典型地通过单一数字表示。为清楚起见,并未将每一个组分都在每一张图中标出,也没有将所显示的本发明的每种实施方式的每一个组件都在每一张图中标出,因为这样的说明不必使本领域普通技术人员理解本发明。在附图中:

[0021] 图 1A-1C 展示了根据本发明的某些实施方式的多种颗粒的形成;

[0022] 图 2 展示了与时间相关的染料从本发明的某些颗粒的泄漏;

[0023] 图 3 展示了在本发明的某些实施方式中在不同时间后染料从颗粒的泄漏;

[0024] 图 4A-4F 展示了染料从颗粒的释放,所述释放是在这样的释放开始后;

[0025] 图 5 示意地展示了根据本发明的某些实施方式颗粒中缺陷的阻塞;

[0026] 图 6 展示了与储存时间相关的染料从本发明的某些颗粒的泄漏;以及

[0027] 图 7A-7B 展示了本发明的某些颗粒的 EDX 分光光谱。

[0028] 详细说明

[0029] 本发明总体涉及颗粒,包括用于药物递送和其它应用的颗粒。本发明的某些方面总体涉及包含壳和被所述壳至少部分包含的内部的颗粒。在一些实施方式中,该颗粒可被处理以改善所述内部的容纳性,例如减少试剂进出所述内部的传输。这样的颗粒可表现出提高的包裹试剂的能力和/或提高的储存寿命(例如,由于减少的泄漏)。例如,在某些实施方式中,所述壳内的任何缺陷(例如裂纹、孔等)可被密封或以其它方式处理以减少例如固体通过所述缺陷的传输。在一些实施方式中,例如,颗粒内部中的第一反应物可与颗粒外的第二反应物接触以形成固体或其他合适的产物。在某些方面中,所述壳还可例如在稍晚

及时被处理以使所述内部含有的试剂释放。例如，壳可被加热以引起试剂从颗粒释放，或壳可暴露于化学或酶降解，或同渗容摩的变化，以引起试剂释放。本发明的再其他方面总体涉及制备或利用这样的颗粒的方法，包括这样的颗粒的试剂盒或设备等。

[0030] 本发明的多种方面总体涉及颗粒，例如微颗粒，其包含壳和被所述壳至少部分包含的内部，其中所述壳可以被处理以减少缺陷，和 / 或以减少试剂进和 / 或出所述颗粒内部的传输。例如，在一组实施方式，颗粒可包含壳和含有第一反应物的内部，并且该颗粒可暴露于含有第二反应物的流体。该第一反应物和 / 或该第二反应物能够移动进入或穿过所述壳，例如，通过缺陷，例如裂纹、孔、或通道，和 / 或通过所述壳材料本身，例如，经由扩散。该第一反应物和该第二反应物可选择为使得，当各反应物彼此接触时，发生反应以产生产物。所述产物可例如沉积在或以其它方式置于缺陷内和 / 或所述壳材料本身内。例如，该产物可在缺陷内沉淀以至少部分地密封该缺陷，和 / 或所述产物可与所述壳材料本身成为一体，例如，以降低试剂进入或离开颗粒内部的能力。

[0031] 合适的反应物的一种非限制性实例是碳酸钠 (Na_2CO_3) 和氯化钙 (CaCl_2)，它们可以一起反应以产生氯化钠 (NaCl) 和碳酸钙 (CaCO_3)。碳酸钙不易溶于水，因此可以固体形式沉积或沉淀，例如，在缺陷内和 / 或在所述壳材料本身内。反应物和产物的其他实例在以下详细讨论。这样的颗粒可用在某些实施方式中，例如，通过防止试剂例如经由扩散或通过缺陷等离开颗粒，从而提高颗粒例如在颗粒内部在其中含有试剂的能力。这样的颗粒可在一些实施方式中表现出颗粒所述试剂的寿命（例如，通过半衰期或所述试剂从颗粒的百分比损失测得的）。在某些实施方式中，如本文所讨论的，颗粒是自密封的，即颗粒内形成的小缺陷可被再密封而无需任何外部控制。

[0032] 如所述的，本发明的某些方面总体涉及颗粒，例如微颗粒。在一些实施方式中，如本文所讨论的颗粒可包含壳和被所述壳至少部分包含的内部。然而，在其他实施方式中，如下讨论的颗粒可具有任何其他合适的构型。作为非限制性实例，颗粒可具有多个内部区域，和 / 或多于一个含有内部区域的壳或壳材料。在一些情况下，颗粒可具有不规则内部腔，和 / 或颗粒可是相对来说多孔的，其中孔限定颗粒的内部部分。在一些实施方式中，颗粒可是相对来说均匀的，例如，使得试剂基本上均匀地分散在颗粒内。因此，在本文的说明中，应理解，说到的颗粒的“内部”只是为了方便，在其他实施方式，颗粒可含有多于一个合适的内部区域，和 / 或颗粒可含有不必然为球形的内部，而是可为颗粒内部限定的任何合适的形状或体积。类似地，颗粒的“壳”可不必仅限定为颗粒上的外部壳（例如，鸡蛋壳中那样），在某些实施方式中，形成所述壳的材料还可扩展到颗粒的内部部分，例如，限定颗粒内的内壁，该内壁在颗粒内限定多于一个内部区域。

[0033] 颗粒可在其中包括第一反应物，例如，在颗粒的内部区域中。含有第一反应物的颗粒可暴露于含有能够与该第一反应物反应以产生产物的第二反应物的流体（例如液体）。在某些实施方式中，该第一反应物和该第二反应物都能够移动进入或穿过颗粒的壳，例如，通过缺陷和 / 或通过所述壳材料本身。该第一反应物和 / 或该第二反应物可通过相同或不同的机理移动，例如，经由扩散、同渗容摩差、对流、浓度梯度、温度差或压力差等。例如，该第一反应物和该第二反应物可各自移动通过颗粒壳中的缺陷（例如，通过壳内的裂纹、通道、空洞、空隙、孔等）以彼此直接物理接触。缺陷，如果存在，可当颗粒形成时存在，和 / 或是后来引入的，例如，在颗粒的使用期间，和 / 或刻意引入颗粒。在一些实施方式中，

可控制试剂从颗粒的释放速率,例如,通过例如在颗粒内部和围绕颗粒的流体之间的同渗容摩差或浓度差。

[0034] 在一些情况下,如本文所讨论的,各反应物反应形成的产物可至少部分地或完全阻塞或密封所述缺陷。例如,产物可沉积在缺陷内,例如,通过使该第一反应物和该第二反应物输送通过所述缺陷,使得所述产物完全阻断缺陷并密封缺陷,不会使例如试剂进一步输送通过缺陷。然而,在一些实施方式中,产物可不必完全阻断缺陷,而是能够例如阻碍或妨碍试剂输送通过缺陷。在某些情况下,该第一反应物和该第二反应物可各自能够移动通过所述壳材料本身(例如,经由扩散)以在所述壳材料内彼此直接物理接触。在某些实施方式中,可利用多于一种途径。例如,该第一反应物和/或该第二反应物可移动通过缺陷和所述壳材料本身两者,和/或其一可移动通过缺陷,而另一个可移动通过所述壳材料本身。

[0035] 因此,某些实施方式涉及自密封颗粒,即颗粒内形成的任何缺陷可被再密封而无需使用者的例如响应于缺陷形成的任何外部控制。因此,在某些实施方式中,在这种自密封颗粒中存在的缺陷使该第一反应物和该第二反应物彼此接触(例如,在缺陷内),引起产物在缺陷内形成,并且由此可引起缺陷被密封。作为特定的非限制性实例,颗粒可包含含有第一反应物的内部,在内部颗粒暴露于含有第二反应物的流体。如果没有缺陷存在,颗粒的壳材料基本上防止该第一反应物和该第二反应物彼此直接物理接触,因此不会发生能够产生产物的反应。然而,缺陷的产生可提供输送通道,该通道使该第一反应物和该第二反应物通过该输送通道彼此接触,从而引起它们的反应并形成产物,该产物可沉积于或或以其它方式置于缺陷内,从而使缺陷部分或完全密封,无需例如响应于缺陷的形成或检测的使用者的任何外部控制。

[0036] 然而,在一些实施方式中,该第一反应物和该第二反应物仅之一能够移动进入或穿过所述壳材料,例如,这是由于疏水效应,尺寸限制,扭曲限制,气体或流体的捕集囊等。例如,在一种实施方式中,仅颗粒内部含有的第一反应物能够移动进入或穿过所述壳材料,在到达该第二反应物所在的颗粒外部后,该第一反应物和该第二反应物能够反应产生产物。所述产物可存在于所述壳材料能(例如,溶解)或以其他方式含于所述壳材料内(例如,在壳材料中的孔或缺陷内)。作为另一非限制性实例,在另一种实施方式中,颗粒内部含有的第一反应物可基本上不能通过所述壳材料离开颗粒,而第二反应物能够移动进入或穿过所述壳材料以与颗粒内部中的第一反应物接触。

[0037] 在一些实施方式中,壳材料的大部分该第一反应物和该第二反应物可反应形成产物,即使得在所述壳材料有很少的未反应的第一反应物和/或第二反应物。在一些实施方式中,例如,壳材料可含有质量为至少该第一反应物和该第二反应物的质量总数的产物,在一些情况下,质量为该第一反应物和该第二反应物的质量总数的至少3倍,至少5倍,至少7倍,至少10倍,或至少25倍的产物。因此,在一些实施方式中,壳材料可含有相对来说大量的产物但相对来说少量的未反应的反应物。在其他实施方式,然而,壳材料内可存在更大量的第一反应物和/或第二反应物,例如,这是由于颗粒内部与围绕颗粒的流体之间的该第一反应物和该第二反应物的浓度差,反应速率(例如,该第一反应物和该第二反应物之间相对来说慢的反应速率),或时间。

[0038] 该第一反应物和该第二反应物可选择为使得当反应物彼此接触时,发生产生产物的反应。在一些实施方式中,反应是自发的,或者在某些实施方式中反应也可通过催化剂或

酶。所述产物可为能够在壳材料上或中形成的任何合适的产物；例如，产物可为固体，盐（例如，基本上不溶于接触颗粒和/或颗粒内部区域的流体的盐）。例如，产物可以是在所述壳材料中和/或在与颗粒接触的和/或颗粒内部区域的流体中溶解度例如小于约 10wt%，低于约 5wt%，低于约 3wt%，低于约 1wt%，低于约 0.5wt%，低于约 0.3wt%，或低于 0.1wt% 的。在一些情况下，产物的溶解度可选择为小于颗粒内含有的至少一种试剂（或在一些情况下，所有试剂）和/或形成颗粒的其他材料的溶解度。所述产物可为有机的或无机的，取决于反应。类似地，该第一反应物和/或该第二反应物可各自独立地为，例如，盐、有机化合物等。在一些情况下，该第一反应物和/或该第二反应物可溶解和/或悬浮例如于内部区域中，壳材料中和/或于围绕颗粒的流体中。该第一反应物和该第二反应物之间的反应可为任何合适的反应，并且可不必包括形成共价键；例如，反应还可包括沉淀，聚合，分解，置换，或其他合适类型的反应。

[0039] 反应物可以任何合适的形式存在，例如，在围绕颗粒的流体中，或在颗粒的内部。例如，反应物可悲溶解，作为分散体或悬液等携带。可用于含有反应物的溶剂或其他流体（例如，在围绕颗粒的流体中，在颗粒的内部中）的非限制性实例包括醇，例如乙醇、甲醇、1-丙醇、2-丙醇等。合适的溶剂或其他流体的其他实例包括，但不限于，1,2-丁二醇，乙二醇，丙二醇，甘油，和/或水（即当水用作溶剂时产生水性溶液）。水还可例如作为盐溶液存在。再其他实例包括极性非质子溶剂例如，四氢呋喃、丙酮、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺等；酸性化合物例如甲酸或乙酸等；或醚例如甘醇二甲基醚，二甘醇二甲基醚，甘醇甲基醚，二甘醇甲基醚，1-甲氧基-2-丁醇等。该第一反应物和该第二反应物可含于分开的流体中，所述流体可具有相同或不同的组成；例如，第一反应物可含于第一流体中，第二反应物可含于第二流体中，并且该第一和第二流体可相同或不同，这取决于实施方式。本文使用的“流体”一般是指趋于流动并贴合其容器轮廓的物质，即液体、气体、粘弹性流体等，并且意图包括不仅纯物质，而且还包括两种或更多种物质的混合物，其中的每一种都可以任何形式以及任何浓度存在。例如，含有反应物的流体可基本上由水、含有溶解或悬浮盐或其他化合物的水，水和乙醇的混合物，含有溶解或悬浮盐或其他化合物的水和乙醇的混合物等组成。

[0040] 在一组实施方式，含有反应物的流体是亲水的。本文使用的“亲水的”流体是至少在环境温度（25℃）和压力（1atm）下在水中基本上混溶的流体，使得在该亲水的流体和水混合后，在至少一天的时间内没有出现显著的相分离。（当然，应注意，水在其本身中完全混溶；因此，水是亲水的流体。）如本文中使用的，两种流体彼此混溶，或当一个在另一个中不能溶到至少 10 重量% 时是不混溶。在一些实施方式中，亲水的流体在升高的温度和/或压力下可基本上混溶于水中。例如，亲水的流体在至少约 50℃，至少约 75℃，至少约 100℃，至少约 125℃，至少约 150℃，至少约 175℃，或至少约 200℃ 的温度下可基本上混溶于水中。例如，在升高的压力下，例如，在至少约 2atm，至少约 3atm，至少约 4atm，至少约 5atm，至少约 6atm，至少约 8atm，至少约 10atm，至少约 12atm，至少约 14atm，至少约 16atm 等的压力下可达到相对较高的温度（例如，至少约 100℃）。

[0041] 如所述的，该第一反应物和该第二反应物可反应以形成一种或多种沉淀。在某些实施方式中，形成多于一种沉淀，所述多种沉淀可分开地和/或一起（即在相同时间和/或由于相同流体条件）共沉淀。在一组实施方式，例如，第一反应物（例如，含于颗粒内部）

可与第二反应物（例如，含于围绕颗粒的流体）混合。

[0042] 该第一反应物和该第二反应物可在混合后反应以形成产物。在一些情况下，反应是自发的。所述产物可作为分开相形成，和 / 或所述产物可沉淀或以其他方式从该第一流体和该第二流体的混合物分离。例如，产物可基本上不溶于含有该第一反应物的第一流体，和 / 或所述产物可基本上不溶于含有该第二反应物的第二流体。在一些情况下所述产物可为固体。

[0043] 该第一反应物和该第二反应物之间的反应可为任何合适的化学 反应，包括例如离子交换反应。在一组实施方式，该反应可为单一置换反应（例如，其中 $A+BX \rightarrow AX+B$ ，各字母代表一种离子）或双重置换反应（例如，其中 $AX+BY \rightarrow AY+BX$ ）；这些产物中的之一可基本上不溶于例如围绕颗粒的流体中，或颗粒的内部区域中。作为另一实例，两种离子可在溶液中合并以产生基本上不溶产物，例如，其中 $A+B \rightarrow AB$ ，如本文所讨论的（例如，其中 A 和 / 或 B 是离子）。在一些实施方式中，产物可以作为分开的相或沉淀回收。在一些情况下，反应可为离子反应，其中该第一反应物（即分别为 A 或 AX）在第一流体（例如，在颗粒的内部）中以溶解状态存在，该第二反应物（即分别为 BY 或 BX）在第二流体（例如，在颗粒外部）中以溶解状态存在。

[0044] 作为非限制性实例，由该第一流体和该第二流体的混合物形成的产物可为聚合物，无机化合物例如无机的盐等。然而，在一组实施方式，该产物不是聚合物。在一些情况下，该产物可具有相对来说低的摩尔质量（即分子量），例如，小于约 1000Da(g/mol)，低于约 500Da，低于约 300Da，低于约 200Da，低于约 150Da，或低于约 100Da。然而，在其他实施方式中，产物可具有较高摩尔质量，例如，高于约 50Da，高于约 100Da，高于约 1kDa，高于约 10kDa，高于约 100kDa 等，例如，如本文所述。例如，产物可包括聚合物，藻酸盐等。

[0045] 如所述的，作为一个实例，该第一反应物可为碳酸钠，该第二反应物可为氯化钙，或相反的情况，它们能够一起反应以形成碳酸钙。然而，在本发明的其他实施方式中，还可使用其他反应物来代替和 / 或与碳酸钠和氯化钙组合。例如，在一些实施方式中，该第一反应物可包括含有碳酸根离子的任何物质，该第二反应物可包括含有钙离子的任何物质（或相反的情况）。碳酸根离子和钙离子可组合形成 CaCO_3 ，其在一些条件下将沉淀。碳酸根离子可以任何合适的形式存在。例如，可使用碳酸盐例如 Na_2CO_3 ， K_2CO_3 ，或 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ ， NaHCO_3 ， KHCO_3 ， $(\text{NH}_4)\text{HCO}_3$ 等。类似地，钙离子可以任何合适的形式存在；例如，可使用钙盐，例如 CaCl_2 （任选地为水合物形式，例如 $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ）， $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ ，或乙酸钙。

[0046] 应注意，还可利用其他无机沉淀反应，例如，以产生除 CaCO_3 之外的（或除了 CaCO_3 还有的）沉淀。例如，其他合适的沉淀包括，但不限于，氯化铅 (II) (PbCl_2)，氢氧化铅 (II) ($\text{Pb}(\text{OH})_2$)，磷酸钡 ($\text{Ba}_3(\text{PO}_4)_2$)，硫酸钡 (BaSO_4)，氯化银 (AgCl)，溴化银 (AgBr)，硫化锌 (ZnS)，氢氧化银 (AgOH)，或碳酸镁 (MgCO_3)，和 / 或这些和 / 或其他合适的沉淀反应的组合物。这些离子可由该第一反应物和该第二反应物提供在一起，使得当一起反应时，形成包括这些的沉淀。在再其他实施方式中，可使用能够沉淀的任何盐。

[0047] 作为特定的非限制性实例，氯化铅 (II) 可在氯离子源（例如， NaCl ， HCl ， KCl ， LiCl ， MgCl_2 等）和包含铅 (II) 化合物（例如， $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ ， $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ ， PbCO_3 等）的溶液的反应后沉淀；氢氧化铅 (II) 可在氢氧根源（例如， LiOH ， NaOH ， KOH 等）与包含铅 (II) 化合物（例如， $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ ， $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ ， PbCO_3 等）的溶液的反应后沉淀；磷酸钡可在钡离子源

(例如, $\text{Ba}(\text{OH})_2$, BaS , BaCl_2 等) 和包含磷酸根(例如, H_3PO_4 , $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$, Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 等) 的溶液的反应后沉淀; 硫酸钡可在钡离子源(例如, $\text{Ba}(\text{OH})_2$, BaS , BaCl_2 等) 和包含硫酸根(例如, H_2SO_4 , Na_2SO_4 , K_2SO_4 , Li_2SO_4 等) 的溶液的反应后沉淀; 氯化银可在银离子源(例如, AgNO_3) 和氯离子源(例如, NaCl , HCl , KCl , LiCl , MgCl_2 等) 的反应后沉淀; 溴化银可在银离子源(例如, AgNO_3) 和溴离子源(例如, NaBr , HBr , KBr , LiBr , MgBr_2 等) 的反应后沉淀; 硫化锌可在锌离子源(例如, ZnSO_4) 和硫离子源(例如, H_2S , Li_2S , Na_2S , K_2S 等) 的反应后沉淀; 氢氧化银可在银离子源(例如, AgNO_3) 和氢氧根源(例如, LiOH , NaOH , KOH 等) 的反应后沉淀; 或碳酸镁可在镁离子源(例如, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, MgSO_4 , MgCl_2 等) 和碳酸根源(例如, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, NaHCO_3 , KHCO_3 , $(\text{NH}_4)\text{HCO}_3$ 等) 的反应后沉淀。

[0048] 然而, 应注意, 本发明不仅限于无机沉淀(其中无机化合物是不含任何 C-H 共价键的, 但在一些情况下, 无机化合物可含有碳原子, 例如 CaCO_3 , 和 / 或氢原子, 例如 HCl , $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$, 或 H_2CO_3)。涉及有机化合物的沉淀的一种非限制性实例是藻酸钙。在一组实施方式, 例如, 第一(或第二) 反应物包含钙源例如 CaCl_2 , $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, 乙酸钙等可与包含藻酸盐(例如, 藻酸钠) 的第二(或第一) 反应物结合以形成藻酸钙。作为另一实例, 该盐可包括有机离子, 例如草酸盐。特定的非限制性实例包括草酸钙或草酸镁。例如, 草酸盐可在碱金属草酸盐与钙离子源(例如, CaCl_2 , $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, 乙酸钙等) 和 / 或镁离子源(例如, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, MgSO_4 , MgCl_2 等) 的反应后沉淀。

[0049] 作为另一实例, 沉淀可为聚合物。合适的聚合物的实例包括, 但不限于, 树脂质聚合物(例如, 三聚氰胺和甲醛树脂), 自由基聚合物(例如甲基丙烯酸甲酯或甲基丙烯酸羟乙酯和自由基引发剂), 或聚氨酯或聚脲反应(例如, 2 或更多官能的异氰酸酯与 2 或更多官能的醇和 / 或胺)。再其他实例包括溶胶-凝胶型反应(例如通过存在水或酸或碱来触发), 或悬浮于溶液的颗粒例如纳米颗粒的沉淀(例如, 通过在溶剂、盐或 pH 中的改变来触发)。溶胶-凝胶反应的实例包括, 但不限于, 硅烷, 例如, 氟代硅烷(即含有至少一个氟原子的硅烷), 例如十七氟代硅烷, 或其他硅烷例如甲基三乙氧基硅烷(MTES) 或含有一个或多个脂肪链的硅烷, 例如十八烷基硅烷或其他 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n$ -硅烷, 其中 n 可以为任何合适的整数。例如, n 可为高于 1、5、或 10, 以及小于约 20、25、或 30。硅烷还可任选地包括其他基团, 例如烷氧基, 例如, 十八烷基三甲氧基硅烷。在一些情况下, 硅烷可含有其他基团, 例如, 诸如胺的基团, 其会使溶胶-凝胶更亲水。非限制性实例包括二胺硅烷, 三胺硅烷, 或 N-[3-(三甲氧基甲硅烷基) 丙基] 乙二胺硅烷。在一些情况下, 多于一种硅烷可存在于溶胶-凝胶中。例如, 溶胶-凝胶可包括氟代硅烷以引起所得溶胶-凝胶以表现出更强的疏水性, 和 / 或便于产生聚合物的其他硅烷(或其他化合物)。在一些情况下, 可存在能够产生 SiO_2 化合物以便于聚合的物质, 例如, TEOS(原硅酸四乙酸酯)。因此, 例如, 第一反应物可为硅烷, 第二反应物可为 TEOS, 或相反的情况。还应理解, 溶胶-凝胶不限于仅含有硅烷, 其他物质也可除硅烷之外或代替硅烷存在。

[0050] 在一些方面中, 颗粒包括至少部分地被壳包含的内部。在一些实施方式中, 该壳可含有例如裂纹、通道、空洞、空隙、孔等的缺陷, 并且缺陷可在当所述壳形成时存在和 / 或之后引入所述壳。在一些实施方式中所述内部可含有流体例如液体或气体。如所述的, 在一些情况下, 颗粒可含有多个内部区域, 和 / 或多于一个含有内部区域的壳或壳材料。颗粒壳可由任何合适的材料形成。壳材料的实例可参见例如 Weitz 等人美国专利申

请 No. 11/885, 306, 2007 年 8 月 29 日提交, 名为“Method and Apparatus for Forming Multiple Emulsions”, 其作为 2009 年 5 月 21 日的美国专利申请公布 No. 2009/0131543 公布, 该申请在此以其全部内容通过引用纳入。

[0051] 在一些实施方式中, 例如, 壳材料可包含蜡或凝胶。在某些情况下, 如本文所讨论的, 蜡或凝胶可被加热以进入流体相, 和 / 或冷却使得蜡或凝胶可以形成固体相, 例如, 得到含有内部的胶囊或壳。在一些实施方式中, 壳材料可表现出半固体或准固体性质, 例如, 表现出介于固体和液体之间的粘度和 / 或刚性, 例如, 当所述壳材料包含蜡和 / 或凝胶时。在一些情况中, 所述壳材料还可未非晶的或结晶的。

[0052] 在一组实施方式中, 作为包含蜡和 / 或凝胶的壳材料的实例, 多层乳液液滴可通过多种技术形成, 利用蜡或凝胶在蜡或凝胶是液体的条件下 (例如, 通过在高于蜡或凝胶的熔点的温度下形成多层乳液液滴), 然后使多层乳液液滴可冷却, 使得蜡或凝胶能够至少部分地凝固, 例如, 使得至少部分的蜡或凝胶变成固体, 从而形成颗粒的壳材料。例如, 如果蜡或凝胶形成为多层乳液液滴的外部相, 当蜡或凝胶冷却以引起蜡或凝胶至少部分地凝固时, 可形成胶囊或壳, 其中蜡或凝胶包裹或含有颗粒的内部。合适的蜡或凝胶的非限制性实例包括聚 (N- 异丙基丙烯酰胺), 甘油酯, 例如脂肪甘油酯, 石蜡油, 十九碳烷, 二十碳烷, 琼脂等。

[0053] 在一些实施方式中, 壳材料可包括具有溶胶状态和凝胶状态的材料 (或由其形成), 使得所述壳材料从凝胶状态到溶胶状态的转变允许试剂从颗粒壳的内部释放, 如本文所讨论的。此外, 在某些实施方式中, 颗粒可通过例如含有具有溶胶状态和凝胶状态的材料液滴从溶胶状态到凝胶状态的转变来形成。作为非限制性实例, 可形成多层乳液液滴, 其中液滴的外层之一包含溶胶状态的材料, 然后该溶胶状态可利用任何合适的技术 (例如, 冷却或化学反应) 转化成凝胶状态, 从而形成含有一个或多个内部区域 (其各自可独立地为任何状态, 例如, 为流体状态、凝胶状态、溶胶状态、固体状态等) 的壳。

[0054] 溶胶状态到凝胶状态的转变可通过本领域普通技术人员已知的任何技术完成, 例如, 通过冷却溶胶状态的材料, 通过引发化学反应等。作为特定的非限制性实例, 如果使用琼脂, 含有琼脂的液滴可在高于琼脂的凝胶温度的温度产生, 然后将该液滴冷却, 使琼脂进入凝胶状态, 在一些情况中, 这可在一个或多个内部区域周围形成 (例如, 如果该液滴是多层乳液液滴)。作为另一非限制性实例, 如果该使用丙烯酰胺, 可使丙烯酰胺聚合 (例如, 利用 APS (过硫酸铵) 和四甲基乙二胺) 以在颗粒中产生壳材料。

[0055] 在另一组实施方式, 相变可以通过压力改变引发以产生含有内部区域的壳材料。例如, 液滴 (例如多层乳液液滴) 可在其中该液滴的一部分是液体或流体的第一压力下形成。降低或提高该压力至第二压力可使该部分至少部分地凝固, 这可用于以在颗粒中产生壳材料, 例如含有内部区域的壳材料。此类流体的非限制性实例包括 baroplastic 聚合物, 例如聚苯乙烯和聚 (丙烯酸丁酯) 或聚 (丙烯酸 2- 乙基基酯) 的共聚物。

[0056] 在另一组实施方式, 一部分液滴可利用引起凝固发生的化学反应来凝固, 从而形成含有内部区域的壳材料。例如, 加入流体液滴的两种或更多种反应物可反应以产生固体产物, 例如, 作为壳材料。作为另一实例, 流体液滴内含有的第一反应物可与围绕液滴的流体内的第二反应物反应以产生固体, 该固体可涂覆固体 “壳” 内的液滴, 在一些情况下含有所述内部区域。此类反应的实例包括, 但不限于, 上述反应。

[0057] 在再另一组实施方式中,壳材料可通过聚合反应形成。聚合可以多种方式完成,包括使用可以被催化的预聚物或单体,所述催化例如化学地,通过加热,经由电磁辐射(例如,紫外辐射)等以形成颗粒的壳材料。例如,一种或多种单体或低聚物前体(例如,溶解和/或悬浮于流体的液滴内)可聚合以形成作为壳材料的聚合物。聚合反应可自发发生,或以一些手段引发,例如,在流体的液滴形成期间,或在流体的液滴形成后。例如,聚合反应可通过将引发剂加入流体的液滴,通过施加光或其他电磁能量至流体的液滴(例如,引发光聚合反应)等来引发,使得发生壳材料的聚合和形成。在一些实施方式中,可利用氧化还原引发。例如,在氧化还原引发期间,还原试剂可存在于颗粒内部,同时氧化试剂可用于围绕颗粒的流体中;将该还原试剂暴露于该氧化试剂,例如,如本文所述,可用于引发聚合反应。例如,含有羟基的某些单体可与铈离子或其他氧化试剂进行氧化还原反应以形成能够引发聚合反应的自由基。其他非限制性实例包括过氧化物引发剂,其与抗坏血酸或其他合适的酸反应。

[0058] 固化反应的非限制性实例是聚合反应,包括例如由二酰氯和二胺产生尼龙(例如,聚酰胺)。本领域普通技术人员会知道多种合适的尼龙生产技术。例如,尼龙-6,6可通过己二酰氯和1,6-二氨基己烷反应来制备。例如,流体的液滴或其一部分,可通过使连续相中的己二酰氯与所述流体的液滴内的1,6-二氨基己烷反应来进行固化,它们可以所述流体的液滴的表面反应形成尼龙-6,6,从而形成壳材料,例如,含有内部的壳材料。

[0059] 此外,在一些实施方式中,壳材料的聚合物可以讲解以使该聚合物返回到基本上流体状态,例如,从而释放如本文所讨论的颗粒内含有的试剂。例如,聚合物可水解降解,酶降解,光催化降解等。在一些实施方式中,聚合物可表现出从固体或“玻璃”相到“橡胶”相的相变,在一些情况下,当聚合物处于橡胶相时,试剂能够更多地通过聚合物,但当聚合物处于玻璃相时并不是这样。例如,聚合物在被加热到至少其玻璃化转变温度后可表现出这样的相变,在一些实施方式中,这样的加热可根据需要进行以引起颗粒内含有的试剂的释放。

[0060] 在一组实施方式,壳的平均厚度(作为颗粒的平均值来确定)可不超过约1mm,约300微米,约100微米,约30微米,约10微米,约3微米,约1微米等。在一些情况下,壳可具有相对于颗粒的平均直径限定的平均厚度。例如,壳的平均厚度可抵于颗粒平均直径的约30%,低于约25%,低于约20%,低于约15%,低于约10%,低于约5%,低于约3%,低于约2%,或低于约1%。

[0061] 所述试剂可为能够包含于颗粒的内部,例如通过壳包含的任何合适的试剂。例如,精确量的药品,药物,或其他试剂可以含于颗粒中,例如,在壳的内部,或在一些情况中,所述试剂可以是含于颗粒中的小室。可以含于颗粒内的其他试剂包括,例如,生物化学物质,例如核酸例如siRNA、RNAi和DNA,蛋白质,肽,或酶等。可以含于本发明的颗粒内的其他试剂包括,但不限于,纳米颗粒、量子点、香料、蛋白质、指示剂、染料、荧光物质、化学品、两性化合物、清洁剂、药物等。可以含于本发明的颗粒内的试剂的进一步实例包括,但不限于,杀虫剂,例如除草剂,杀真菌剂,杀昆虫剂,生长调节剂,和杀微生物剂。在某些情况下,颗粒还可以起到反应容器的作用,例如用于控制化学反应,或用于体外转录和转译,例如,用于受指引的进化技术。颗粒能够有用的领域的非限制性实例包括食品,饮料,健康和美容辅助,油漆和涂料,家用产品(例如,清洁剂),以及药物和药物递送。

[0062] 因此,如所述的,在一些实施方式中,含有试剂的颗粒可被处理以减缓所述试剂从

颗粒的泄漏,例如,从颗粒的内部区域。作为特定的实例,在某些实施方式中,试剂从颗粒泄漏的半衰期可提高到至少约 1.5 倍,至少约 2 倍,至少约 3 倍,至少约 5 倍,至少约 10 倍,至少约 20 倍,至少约 30 倍,至少约 50 倍,至少约 100 倍等,相对于对颗粒没有进行任何使试剂从颗粒减缓泄漏的处理的半衰期而言。颗粒(一部分的颗粒)可利用任何合适的技术处理以减缓试剂从颗粒内部区域泄漏。例如,颗粒可通过例如用如本文所讨论的固体或其他产物和/或例如通过沉积固体或其他产物在所述壳材料本身内,来密封任何缺陷,例如裂纹、孔等,从而降低其孔隙度,提高其密度,或以其他方式降低试剂移动通过壳材料本身(例如,经由扩散)的能力。在本发明的其他实施方式中,其他技术也可用于减缓试剂从颗粒内部区域的泄漏,例如,除了和/或代替这些技术。例如颗粒可通过加热该颗粒来处理,或添加涂层至颗粒外部来处理(例如,以密封该缺陷)。

[0063] 在一方面,颗粒内含有(例如,在内部区域中)的试剂可根据需要释放或“触发”。因此,例如,试剂可在暴露于合适的外部刺激,或在合适的时间或地点释放。刺激的实例包括,但不限于,加热颗粒(例如,至高于熔融温度或玻璃化转变温度的温度),或使颗粒暴露于与所述壳反应的化学品,例如,从而引起水解、化学、酶、或光催化降解。作为另一实例,颗粒可暴露于同渗容摩的变化以引起试剂释放。在一些情况下,围绕颗粒的流体的稀释(例如,用纯水、稀释盐溶液等)可足以引起足够引起试剂从颗粒释放的同渗容摩的变化。在其他实施方式,可例如通过使颗粒暴露于含有较高盐浓度的流体和/或通过含有颗粒的流体以蒸发流体并提高流体内盐等的浓度来提高同渗容摩,从而引起试剂从颗粒释放。

[0064] 在一些情况下,例如,含有试剂的颗粒可不释放所述试剂(或者可存在试剂的一些释放,例如,通过泄漏),但在合适的外部刺激例如温度改变后,颗粒可开始释放所述试剂(或者颗粒可以显著更高的速率释放所述试剂)。例如,温度改变可导致含有试剂的颗粒的壳材料至少部分地液化或进入凝胶状态,这可允许(或提高)试剂从颗粒的释放。用于触发试剂从颗粒释放的合适的其他实例在本文中描述,例如,浓度、同渗容摩等。在一些实施方式中,通过控制颗粒所暴露的外部刺激,试剂的释放可控制为例如更快或更慢。例如,如本文所讨论的,浓度、温度等的较大改变可使试剂较快速释放,而浓度、温度等的较小改变可使试剂较慢释放。

[0065] 在某些方面中,多个液滴或颗粒可如本文所讨论的制备,在一些实施方式中,这样形成的液滴或颗粒可具有基本上相同形状和/或尺寸(即“单分散”),或不同形状和/或尺寸,这取决于特定应用。

[0066] 一组实施方式总体涉及液滴或颗粒的单分散分布。由此形成的流 体液滴、或颗粒的形状和/或尺寸可以例如通过测量液滴或颗粒的平均直径或其他特性尺寸来测定。如本文所讨论的,液滴可至少部分地凝固以形成固体颗粒,例如,形成围绕颗粒内部的壳。多个或一系列液滴或颗粒的“平均直径”或“平均尺寸”是每个液滴或颗粒的平均直径的算术平均。本领域普通技术人员能够测定多个或一系列液滴或颗粒的平均直径(或其他特性尺寸),例如,采用激光散射,显微检测,或其他已知技术。在非球形颗粒中,单个液滴或颗粒的平均直径是具有与该液滴或颗粒相同体积的完美球体的直径。液滴或颗粒(和/或多个或一系列液滴或颗粒)的平均直径可为,例如,低于约 1mm,低于约 500 微米,低于约 200 微米,低于约 100 微米,低于约 75 微米,低于约 50 微米,低于约 25 微米,低于约 10 微米,或低于约 5 微米,在一些情况下。平均直径还可为至少约 1 微米,至少约 2 微米,至少约 3 微米,

至少约 5 微米,至少约 10 微米,至少约 15 微米,或至少约 20 微米,在某些情况下。

[0067] 在一些情况下,液滴或颗粒的最大尺寸可选择为不超过约 50 微米,不超过约 30 微米,不超过约 10 微米,不超过约 5 微米,不超过约 3 微米,不超过约 1 微米,不超过约 500nm,不超过约 300nm,不超过约 100nm,不超过约 50nm,不超过约 30nm,或不超过约 10nm。在一种实施方式中,颗粒的最大尺寸为至少约 5nm,至少约 10nm,至少约 30nm,至少约 100nm,至少约 300nm,至少约 1000nm 等。颗粒的尺寸或直径可采用任何合适的技术测定,例如,光学或电子显微镜、激光散射、BET 等。在另一组实施方式,多个液滴或颗粒的总体平均直径和直径的分布使得不超过约 5%,不超过约 2%,或不超过约 1% 的颗粒的直径小于约 90%(或低于约 95%,或低于约 99%) 和 / 或高于约 110%(或高于约 105%,或高于约 101%) 的该多个颗粒的总体平均直径。在一些实施方式中,多个颗粒的总体平均直径和直径分布使得所述颗粒的截面直径的偏差系数小于约 10%,低于约 5%,低于约 2%,约 1% 至约 10%,约 1% 至约 5%,或约 1% 至约 2%。偏差系数可以通过本领域普通技术人员测定,并可定义为标准偏差除以平均值。

[0068] 在一些实施方式中,液滴(或颗粒)的产生速率可为大约 100Hz 至 10,000Hz,或在某些实施方式中在大约 100Hz 至 5,000Hz。在一些情况下,液滴的产生速率可为至少约 200Hz,至少约 300Hz,至少约 500Hz,至少约 750Hz,至少约 1,000Hz,至少约 2,000Hz,至少约 3,000Hz,至少约 4,000Hz,至少约 5,000Hz,至少 10,000Hz 等。此外,在一些情况中,大量液滴或颗粒的产生可以通过并行使用多个设备来辅助。在一些情况下,相对大量的设备可以并行使用,例如至少约 10 个设备,至少约 30 个设备,至少约 50 个设备,至少约 75 个设备,至少约 100 个设备,至少约 200 个设备,至少约 300 个设备,至少约 500 个设备,至少约 750 个设备,或至少约 1,000 个设备或更多可并行运行。设备可包含不同的通道、孔、微流体等。在一些情况下,这样的设备的阵列可通过水平和 / 或竖直堆叠所述设备来形成。该设备可共同控制,或分开控制,并且可以提供有通过或分开的流体源,这取决于应用。

[0069] 如所述的,术语“流体”一般是指趋于流动并贴合其容器的轮廓的物质,即液体、气体、粘弹性流体等。然而,如本文中其他部分讨论的,本领域普通技术人员会认识到,流体可进行相变(例如,从液体到固体)。典型地,流体是不能承受静态剪切应力的物质,当施加剪切应力时,流体受到持续的和永久的变形。流体可具有允许流动的任何合适的粘度。如果存在两种或更多种流体,每种流体由本领域普通技术人员通过考虑所述流体之间的关系可独立地选自基本上任何流体(液体、气体等)。在一些情况下,液滴或颗粒可含于载体流体(例如,液体)中。

[0070] 在本发明的一方面,通过使流体流过通过一个或多个导管而形成多层乳液。体系可为微流体体系。本文中使用的“微流体”是指设备、装置、或体系,其包括至少一个截面尺寸小于约 1 毫米(mm) 且在一些情况下长度与最大截面尺寸之比为至少 3:1 的流体通道。体系的一个或多个导管可为毛细管。在一些情况下,提供了多个导管,在一些实施方式中,至少一些套入的,如本文所述。导管可为微流体尺寸范围,并可具有,例如,低于约 1 毫米,低于约 300 微米,低于约 100 微米,低于约 30 微米,低于约 10 微米,低于约 3 微米,或低于约 1 微米的平均内部直径,具有这样的内部直径的部分,从而提供具有相当的平均直径的液滴。一个或多个导管(但不是必须)的截面在相同位置可具有与宽度基本上相同的高度。导管可包括与导管平均直径相比较小、较大、或相同尺寸的开阔。例如,导管开口可具有低于约

1mm, 低于约 500 微米, 低于约 300 微米, 低于约 200 微米, 低于约 100 微米, 低于约 50 微米, 低于约 30 微米, 低于约 20 微米, 低于约 10 微米, 低于约 3 微米等的直径。在截面中, 导管可是矩形或基本上非矩形, 例如圆形或椭圆形。本发明的导管还可设置于或套入另一导管中, 在一些情况下, 多个套管是可行的。在一些实施方式中, 一个导管可同心地保持在另一导管中, 这样的两个导管被视为同心。然而, 一个同心导管可相对于另一个环绕导管的中心之外定位, 即“同心地”不必然指严格共轴的管子。

[0071] 用于产生液滴, 包括多层乳液液滴的体系的非限制性实例可参见 Link 等人的国际专利公布 W02004/091763, 2004 年 4 月 9 日提交, 名为“Formation and Control of Fluidic Species”; Stone 等人的国际专利公布 W02004/002627, 2003 年 6 月 3 日提交, 名为“Method and Apparatus for Fluid Dispersion”; Weitz 等人的国际专利公布 W02006/096571, 2006 年 3 月 3 日, 名为“Method and Apparatus for Forming Multiple Emulsions”; Link 等人的国际专利公布 W02005/021151, 2004 年 8 月 27 日提交的, 名为“Electronic Control of Fluidic Species”; Weitz 等人的国际专利公布 W02010/104604, 2010 年 3 月 12 日提交的, 名为“Method for the Controlled Creation of Emulsions, Including Multiple Emulsions”; Weitz 等人的国际专利公布 W02011/028760, 2010 年 9 月 1 日提交, 名为“Multiple Emulsions Created Using Junctions”; 和 Weitz 等人的国际专利公布 W02011/028764, 2010 年 9 月 1 日提交, 名为“Multiple Emulsions Created Using Jetting and Other Techniques”; 每一篇申请在此 以其全部内容通过引用纳入。

[0072] 根据本发明的某些方面, 许多材料和方法可用于形成配置产生本文所述的多层乳液和 / 或颗粒的体系 (例如上述那些)。在一些情况下, 所选择的多种材料使它们本身用于多种方法。例如, 本发明的各种组分由固体材料配置, 其中导管通过以下方式配置: 微加工, 膜沉积工艺 (例如旋涂和化学气相沉积), 激光制造, 光刻技术, 蚀刻方法 (包括湿化学工艺或等离子体工艺), 注塑, 热压印等。参见, 例如, Scientific American, 248:44-55, 1983 (Angell 等人)。在一种实施方式中, 至少一部分流体体系通过蚀刻硅芯片上的特征而由硅来形成。用于由硅精确和有效制造本发明的多流体体系和设备的技术是已知的。在另一种实施方式中, 本发明的体系和设备的各种组件由聚合物配置, 例如, 弹性体聚合物, 例如聚二甲基硅氧烷 (“PDMS”), 聚四氟乙烯 (“PTFE” 或 **Teflon[®]**) 等。

[0073] 不同组件可以由不同材料制造。例如, 包括底壁和侧壁的基座部分可由不透明材料例如硅或 PDMS 制造, 顶部分可以由透明或至少部分透明的材料, 例如玻璃或透明聚合物, 来制造以观察和 / 或控制流体过程。组件可以被涂覆从而使期望的化学官能度暴露于接触内部导管壁的流体, 其中基础支撑材料不具有精确的、期望的官能度。例如, 组件可以如所示的那样用涂覆有另一种材料的内部导管壁来制造。用于制造本发明的体系和设备的多种组件的材料, 例如, 用于涂覆流体导管的内部壁的材料, 可根据需要从以下那些材料选择: 所述材料不会不利地影响流过所述流体体系流体或受其影响, 例如, 对于在设备中使用的流体的存在来说是化学惰性的材料。此类涂层的非限制性实例披露如下; 其他实例披露于 Weitz 等人的国际专利申请序列号 PCT/US2009/000850, 2009 年 2 月 11 日提交, 名为“Surfaces, Including Microfluidic Channels, With Controlled Wetting Properties”, 公布于 2009 年 10 月 1 日 W02009/120254, 该申请在此通过引用纳入。

[0074] 在一些实施方式中,本发明的各种组件由聚合物和 / 或柔性和 / 或 弹性材料制造,并且可以方便地由可硬化的流体形成,便于通过模制(例如复制模塑,注塑,浇铸模塑等)制造。可硬化的流体可基本上为可以引发凝固成、或自发凝固成能够含有和 / 或输送将用于流体网络中或与之一起使用的流体的固体的任何流体。在一些实施方式中,可硬化的流体包含聚合物液体或液体聚合物前体(即“预聚物”)。合适的聚合物液体包括,例如,加热到它们的熔点以上的热塑性聚合物,热固性聚合物,或此类聚合物的混合物。作为另一实例,合适的聚合物液体可包括一种或多种聚合物在合适的溶剂中的溶液,该溶液在除去溶剂(例如,通过蒸发)后形成固体聚合物材料。这样的聚合物材料是本领域普通技术人员熟知的,它们可以由例如熔体状态或通过溶剂蒸发而凝固。许多聚合物材料(它们中的许多是弹性体)是合适的,并且还适于形成模具或母模,用于其中母模之一或两者是由弹性体材料构成的实施方式。此类聚合物实例的非限制性列表包括有机硅聚合物、环氧聚合物、和丙烯酸酯聚合物的一般类别聚合物。环氧聚合物特征在于存在三元环状醚基团,其被常称为环氧基团,1,2-环氧化物,或噁烷。例如,除了基于芳族胺、三嗪、和环脂族骨架的化合物外,可以使用双酚 A 的二缩水甘油醚。另一实例包括熟知的酚醛清漆聚合物。适于根据本发明使用的有机硅弹性体的非限制性实例包括由以下前体形成的那些,所述前体包括氯硅烷,例如甲基氯硅烷,乙基氯硅烷,苯基氯硅烷等。

[0075] 在一些实施方式中使用有机硅聚合物,例如,有机硅弹性体聚二甲基硅氧烷。PDMS 聚合物的非限制性实例包括以商标 Sylgard 由 Dow Chemical Co., Midland, MI 销售的那些,尤其是 Sylgard182、Sylgard184、和 Sylgard186。包括 PDMS 的有机硅聚合物具有一些简化本发明的微流体结构体的制造的有益性质。例如,此类材料廉价,容易获得,并且能够通过用热固化由预聚物液体凝固。例如,PDMS 典型地能通过使预聚物液体暴露于约例如约 65°C - 约 75°C 例如约一小时的暴露时间来固化。此外,有机硅聚合物,例如 PDMS,可以是弹性体,因此可用于形成以较高纵横比形成非常小的特征,这在本发明的某些实施方式中是必须的。柔性(例如弹性)模具或母模在这方面是有利的。

[0076] 由有机硅聚合物例如 PDMS 来形成本发明的结构例如微流体结构的优点是此类聚合物被氧化的能力,例如通过暴露于含氧等离子体,例如空气等离子体,使得被氧化的结构在它们的表面含有能够交联到其他被氧化的有机硅聚合物表面或交联到许多其他聚合物和非聚合物材料的氧化表面的化学基团。因此,可以制造组件,然后氧化,并实质上不可逆地密封到其他有机硅聚合物表面,或密封到与被氧化的有机硅聚合物表面有反应性的其他基材的表面,而无需单独的粘合剂或其他密封手段。在大多数情况下,密封可以通过使被氧化的有机硅表面接触另一表面而无需施加辅助压力以形成所述密封就能完成。也就是说,预先被氧化的有机硅表面对合适的配合表面来说起接触粘合剂的作用。具体来说,除了不可逆地能密封本身,被氧化的有机硅例如被氧化的 PDMS 还能够不可逆地密封到除本身以外的一系列被氧化的材料,包括,例如,玻璃,硅,氧化硅,石英,氮化硅,聚乙烯,聚苯乙烯,玻璃碳,和环氧聚合物,它们已以对 PDMS 表面的类似方式(例如,通过暴露于含氧等离子体)被氧化。可用于本发明以及一般模制剂室的氧化和密封方法在本领域中有描述,例如,在名为“Rapid Prototyping of Microfluidic Systems and Polydimethylsiloxane”的文章中,Anal. Chem., 70 :474-480, 1998 (Duffy 等人的),该文章在此通过引用纳入。

[0077] 在一些实施方式中,本发明的某些微流体结构(或内部,流体接触表面)可由某些

被氧化的有机硅聚合物形成。这样的表面可以是比弹性体聚合物的表面更亲水的。因此，这样的亲水的导管表面能够更容易地用水性溶液填充和润湿。因此，本发明的某些设备可以制备为具有比未被氧化的弹性体聚合物更亲水的表面。

[0078] 在一些实施方式中，可能期望使通道表面疏水。使通道表面疏水的一种非限制性方法包括使通道表面与赋予通道表面疏水性的试剂接触。例如，在一些实施方式中，通道表面可用 Aquapel (市售自动玻璃处理剂) (PPG Industries, Pittsburgh, PA) 接触 (例如，冲刷)。在一些实施方式中，与赋予疏水性试剂接触的通道表面可之后用空气吹扫。在一些实施方式中，通道可被加热 (例如，烘烤) 以蒸发含有所述赋予疏水性的试剂的溶剂。

[0079] 因此，在一方面本发明的，微流体通道的表面可被改性以便于产生乳液，例如多层乳液。在一些情况下，表面可通过将溶胶-凝胶涂覆到微流体通道的至少一部分上而改性。如本领域普通技术人员所知，溶胶-凝胶是能够处于溶胶或凝胶状态的材料，并且典型地包括聚合物。凝胶状态典型地含有包括液体相的聚合物网络，并且可以由溶胶状态通过从溶胶除去溶剂 (例如，通过干燥或加热技术) 来制备。在一些情况下，如以下讨论的，溶胶可在使用前被预处理，例如，通过在溶胶内发生一些聚合。

[0080] 作为实例，溶胶-凝胶涂层可通过在溶胶-凝胶中加入疏水聚合物而变得更疏水。例如，溶胶-凝胶可含有一种或多种硅烷，例如，氟代硅烷 (即含有至少一个氟原子的硅烷) 例如十七氟代硅烷，或其他硅烷例如甲基三乙氧基硅烷 (MTES)，或含有一个或多个脂肪链的硅烷，例如十八烷基硅烷，或其他 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n-$ 硅烷，其中 n 可以是任何合适的整数。例如， n 可高于 1、5、或 10，并小于约 20、25、或 30。硅烷还可任选地包括其他基团，例如烷氧基，例如，十八烷基三甲氧基硅烷。通常，大多数硅烷可以用于溶胶-凝胶，其中特定的硅烷根据期望的性质例如疏水性来选择。在本发明的其他实施方式中，其他硅烷 (例如，具有较短或较长链长度) 也可根据例如期望的相对疏水性或亲水性来选择。在一些情况下，硅烷可含有其他基团，例如，基团，例如胺，其会使溶胶-凝胶更亲水。非限制性实例包括二胺硅烷，三胺硅烷，或 $\text{N}-[3-(\text{三甲氧基甲硅烷基})\text{丙基}]\text{乙二胺}$ 硅烷。硅烷可在溶胶-凝胶内反应形成低聚物或聚合物，聚合的程度 (例如，低聚物或聚合物的长度) 可通过控制反应条件，例如通过控制温度、存在的酸量等来控制。在一些情况下，多于一种硅烷可存在于溶胶-凝胶中。例如，溶胶-凝胶可包括氟代硅烷以引起所得溶胶-凝胶表现出更强的疏水性，和/或便于制备聚合物的其他硅烷 (或其他化合物)。在一些情况下，可存在能够产生 SiO_2 化合物以便于聚合的材料，例如，TEOS (原硅酸四乙酯)。

[0081] 应理解，溶胶-凝胶不限于仅含有硅烷，其他材料可除硅烷之外或代替硅烷存在。例如，涂层可包括一种或多种金属氧化物，例如 SiO_2 ，氧化钒 (V_2O_5)，氧化钛 (TiO_2)，和/或氧化铝 (Al_2O_3)。

[0082] 在一些情况中，微流体通道由适于接收溶胶-凝胶的材料，例如，玻璃，金属氧化物，或聚合物例如聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 和其他硅氧烷聚合物构建。例如，在一些情况下，微流体通道可以是其中含有硅原子的，在某些情况下，微流体通道可选择为使得它含有硅醇 ($\text{Si}-\text{OH}$) 基团，或可改性成具有硅醇基团。例如，微流体通道可暴露于氧等离子体，氧化剂，或强酸，使得在微流体通道上形成硅醇基团。

[0083] 溶胶-凝胶可作为微流体通道上的涂层存在，该涂层可具有任何合适的厚度。例如，该涂层可具有不超过约 100 微米，不超过约 30 微米，不超过约 10 微米，不超过约 3 微米，

或不超过约 1 微米的厚度。在一些情况下,较厚的涂层可能是期望的,例如,在期望较高耐化学性的应用中。然而,在其他应用中较薄的涂层可能是期望的,例如,在较小的微流体通道内。

[0084] 在一组实施方式,溶胶-凝胶涂层的疏水性可以被控制,例如,使得溶胶-凝胶涂层的第一部分是相对来说疏水的,并且溶胶-凝胶涂层的第二部分是相对来说疏水的。该涂层的疏水性可以采用本领域普通技术人员已知的技术测定,例如,利用接触角测量,例如以下讨论的那些。例如,在一些情况下,微流体通道的第一部分可具有对有机溶剂由于对水的疏水性,而第二部分可具有对水优于对有机溶剂的疏水性。

[0085] 溶胶-凝胶涂层的疏水性可以改性,例如,通过使溶胶-凝胶涂层的至少一部分暴露于聚合反应以使聚合物反应到溶胶-凝胶涂层。反应到溶胶-凝胶涂层的聚合物可为任何合适的聚合物,并且可选择为具有某些疏水性性质。例如,该聚合物可选择为比微流体通道和/或溶胶-凝胶涂层更疏水或更亲水。作为实例,可使用的亲水的聚合物是聚(丙烯酸)。

[0086] 聚合物可通过以下方式加入溶胶-凝胶涂层:向溶胶-凝胶涂层(例如,在溶液中)提供单体(或低聚物)形式的聚合物,并使聚合物和溶胶-凝胶之间发生聚合反应。例如,自由基聚合可用于引起使聚合物键接到溶胶-凝胶涂层。在一些实施方式中,例如自由基聚合的反应可通过使反应物暴露于热和/或光(例如紫外(UV)光),任选地在能够在暴露于光后产生自由基(例如,通过分子断裂)的光引发剂的存在下引发。本领域普通技术人员将意识到许多这样的光引发剂,它们中的许多是可商购的,例如 Irgacur2959(Ciba Specialty Chemicals)或 2-羟基-4-(3-三乙氧基甲硅烷基丙氧基)-二苯基酮(SIH6200.0, ABCR GmbH & Co. KG)。

[0087] 光引发剂可包含于加入溶胶-凝胶涂层的聚合物,或在一些情况下,光引发剂可存在于溶胶-凝胶涂层内。例如,光引发剂可含于溶胶-凝胶涂层内,并在暴露于光后活化。光引发剂还可缀合或键接到溶胶-凝胶涂层的组分,例如,至硅烷。作为实例光引发剂例如 Irgacur2959 可通过氨基甲酸酯键缀合到硅烷-异氰酸酯,其中光引发剂上的伯醇可参与与异氰酸酯基团的亲核加成,这可产生氨基甲酸酯键。

[0088] 应注意,在本发明的一些实施方式中,溶胶-凝胶涂层仅一部分可与聚合物反应。例如,单体和/或光引发剂可暴露于微流体通道的仅一部分,或者聚合反应可在微流体通道的仅一部分引发。作为具体实例,微流体通道的一部分可暴露于光,而防止其他部分暴露于光,例如,通过使用掩模或滤光片。因此,微流体的不同部分通道可表现出不同疏水性,因为聚合并没有在微流体通道上的每一处发生。作为另一实例,微流体通道可通过将曝光图案的缩小(de-magnified)图像投射到微流体通道而暴露于 UV 光。在一些情况下,小分辨率(例如,1 微米或更低)可通过投射技术实现。在一些实施方式中,本发明的微流体设备的底壁由不同于一个或多个侧壁或顶壁、或其他组件的材料形成。例如,在一些实施方式中,底壁的内部表面包含硅晶元或微芯片、或其他基材的表面。如上所述,其他组件可被密封到这样的另外基材。当期望将包含有机硅聚合物(例如 PDMS)的组件密封到不同材料的基材(底壁)时,基材可选自被氧化的有机硅聚合物能够不可逆密封的材料(例如,玻璃、硅、氧化硅、石英、氮化硅、聚乙烯、聚苯乙烯、环氧聚合物、和已被氧化的玻璃碳表面)。或者,可使用其他密封技术,如本领域普通技术人员明了的,包括,但不限于,使用单独的粘合

剂,键接,溶剂键接,超声波焊接等。

[0089] 以下文献在此以它们的全部内容通过引用纳入:Weitz 等人的美国专利申请序列号 11/885,306,2007 年 8 月 29 日提交,名为“Method and Apparatus for Forming Multiple Emulsions”,其作为美国专利申请公布 2009/0131543 于 2009 年 5 月 21 日公布;Chu 等人的美国专利 7,776,927,2010 年 8 月 17 日颁布,名为“Emulsions and Techniques for Formation”;Shum 等人的美国专利申请序列号 13/049,957,2011 年 3 月 17 日提交,名为“Melt Emulsification”;以及 Kim 等人的美国临时专利申请序列号 61/504,990,2011 年 7 月 6 日提交,名为“Systems and Methods for Forming Droplets, Including Encapsulated Droplets”。也在此以其全部内容通过引用纳入的是 2011 年 8 月 30 日提交的 Weitz 等人的美国临时专利申请序列号 61/529,126。

[0090] 以下实施示意图展示本发明的某些实施方式,但并不示例本发明的全部范围。

[0091] 实施例 1

[0092] 在本实施例中,具有液体中间相的 W/O/W(水/油/水)双层乳液用于制造某些微颗粒或“微胶囊”。单分散双层乳液用玻璃微毛细流体设备产生,该设备结合了图 1A 中所示的共流和流动汇聚几何形状。含有试剂(这里为染料)的内部液滴水性流体以“滴落”模式利用共流几何形状中的注射管来形成,而含有内部液滴的中间油相通过来自相对端的外部水性连续相而流动汇聚。结果,气流破裂形成双层乳液液滴。由于内部相仅与中间油相接触,防止了内部相和连续相之间的聚结(由于两者都是水性的);因此在乳液产生期间没有试剂泄漏到外部连续相。双层乳液的总体尺寸以及壳的厚度可通过例如调节流体相的流速和/或设备中毛细管的直径来调节。

[0093] 通过冷却双层乳液的中间相至低于其熔融温度,从而使中间相形成固体,获得了固体微囊。由于双层乳液是热动态不稳定的,应使它们快速冷却,应使所得固体相(或壳)上的压力最小。由于最内部的相与中间相或壳相有时密度不匹配,壳的凝固延迟有时可能导致内部液滴显著偏离中心,如图 1B 中所示,图 1B 是在 4℃ 在含有 10%PVA 溶液的小瓶中在收集和延迟凝固(约 20 秒)后获得的固体微囊的光学显微照片。包裹试剂往往从这样的微囊快速泄漏,特别是通过所述壳的较薄区域,这可显著降低它们的包裹效率。因此,在一些实验中,通过在收集管内立即冷却双层乳液,以及在冰-水混合物中或具有与最内部相的同渗容摩大体匹配的冷却盐溶液中收集凝固颗粒来制备微囊。由于微囊在形成后几乎立即凝固,使内部液滴偏离中心最小化,如图 1C 中所示,没有由于泄漏通过所述壳造成的包裹效率损失。该图是在冷水中约 5 秒内收集和凝固后固体微囊的光学显微照片。比例尺表示 100 微米。

[0094] 虽然染料(代表试剂)在乳液产生期间被甘油酯良好包裹,并且壳在整个观察期间内没有破裂,但仍可观察到染料泄漏。为了使这样的泄漏可视化,将模型化合物,阿络拉红 AC 食品染料,包裹到脂肪酸甘油酯微囊中,并通过检测连续相的紫外光/可见光(“UV-vis”)吸收率来监控染料从微囊的泄漏。在四周时间内观察到染料的平均泄漏为 16.3%,如胶囊悬液的照片中连续相的逐渐着色以及图 2 中 UV-可见光吸收率提高所示,图 2 显示了来自空白微囊的阿络拉红 AC 食品染料的泄漏百分比与储存时间之间关系的图。插图显示了在不同储存时间后容器中微囊的图片。通过提高微囊的甘油酯壳的厚度,减少了包裹食品染料的泄漏,如图 6 中所示,图 6 是对于不同体积比的壳和内部相来说来自甘油酯

微囊的染料阿络拉红 AC 的泄漏百分比与储存时间之间关系的图。从上到下,比例分别为 1:1、2:1、4:1、和 6:1。然而,较厚的壳可减少包囊试剂的加载量。

[0095] 为了有效减少这种不期望的泄漏,加入沉淀反应的两种反应物,一种加入到微囊的内部相,第二种加入微囊外的连续相。这些反应物能够扩散过所述壳。在所述壳中相遇后,两种反应物能够形成固体沉淀,沉淀显著阻塞了扩散通道,如图 5 中所示。在图 5 中的 (a) 中,小通道存在于微囊的壳中,例如在冷冻-诱发凝固期间产生;(b) 显示了包囊试剂能够从所述壳中的孔和/或通道泄漏,而 (c) 显示了引入反应物以进行沉淀,这导致孔和通道的阻塞。

[0096] 为了实施这样的理念,将两种常用盐,碳酸钠和氯化钙,溶于内部相和连续溶液。为了评估泄漏,以 2:1 体积比的甘油酯和包囊内部液滴来制备微胶囊。在微囊的甘油酯壳凝固后,内部液滴和外部收集溶液中的盐可扩散过所述壳。当盐相遇时,它们反应形成固体碳酸钙。

[0097] 采用这样的方法,微囊中染料的泄漏显著降低,从 4 周内约 16% 下降到仅约 3%,如图 3 中的 UV- 可见光吸收率的下降所示。该图显示了来自甘油酯微囊的食品染料泄漏百分比与储存时间之间的关系的图。方形表示这样的微囊,其在胶囊的内部和外部分别含有碳酸钠溶液和纯水;星形表示这样的微囊,其在胶囊的内部和外部分别具有碳酸钠溶液和氯化钠溶液;三角形表示这样的微囊,其在胶囊的内部和外部分别具有碳酸钠溶液和氯化钙溶液。横线是对视觉的引导。

[0098] 作为对照,通过用相同浓度的非反应性盐替换所述反应物来重复这些实验。当只有碳酸钠加入内部相,并且没有将氯化钙加入连续相时,约 35% 的染料在 4 周内泄漏出。在这种情况下,泄漏似乎通过内部与连续相之间大的渗透度差异而放大。然而,即使当碳酸钠和氯化钠在所述壳上没有渗透压力下加入两个相中,约 22% 的染料也在 4 周内渗透出。这些特性证实了沉淀策略在防止来自微囊的活性物质的泄漏上的有效性。

[0099] 在另一组实验中,利用元素分析来研究微囊壳中的沉淀。在微囊的固体壳中检测到了钙,如图 7 中的能量-分散 X- 射线 (EDX) 分光光谱数据所示。在该图中,各自展示了空白微囊(上部)和具有沉淀反应的微囊(下部)的壳的能量-分散 X- 射线 (EDX) 分光光谱,表明在所述壳中存在钙。这些结果表明,染料分子通过可在所述壳的快速凝固后形成的小孔泄漏出胶囊,并且可被沉淀阻挡。在胶囊表面确实可以观察到孔,如微囊的 SEM 图像所证实。为了证明这种方法对不同试剂和壳材料的通用性,分别使用酒石黄和 Witepsol H15 油作为替代试剂和壳重复这些实验。在这些实验中,所含有的试剂的泄漏显著减少。

[0100] 虽然包含于颗粒内,试剂在触发后仍可容易地从颗粒释放。在一些实验中,在加热微胶囊颗粒至它们的熔融温度以上后,壳开始熔化,并且微囊不再稳定。内部液滴能够与连续相聚结,释放试剂(染料),如图 4 中所示。图 4A-4E 是亮场显微图像,显示了染料在加热期间从三个微囊释放;释放的整个过程耗时约 2 分钟。释放通过再冻结后形成固体蜡球而不是微囊而得到证实,如图 4F 中的光学显微图像所示。图 4F 是在触发染料的释放后再冷冻微囊的亮场图像,显示出保留的固体颗粒。因此,这些结果表明,虽然加入沉淀反应改善了试剂的包囊,但仍可根据需要进行试剂的释放。

[0101] 总的来说,本实施例展示了改善试剂在微囊或其他颗粒内包囊的新途径。通过将用于沉淀反应的反应物分开地加入微囊的内部和连续相,可以显著减少泄漏。壳内形成的

沉淀阻塞了孔,减缓泄漏速率。这样的途径不需要任何额外的加工步骤,但能够以高度有效的试剂包囊制造自密封微囊。

[0102] 以下是关于这些实验的其他信息。

[0103] 材料

[0104] 微流体中使用的内部相包括 1wt% 阿络拉红 AC 或酒石黄 (Sigma-Aldrich Co.), 和 1wt% 碳酸钠。中间油相是熔融 Suppocire AIM 油 (C8-C18 饱和脂肪酸的甘油酯的混合物, 熔点 33-35°C, Gatefosse) 或 Witexsol H15 (熔点 33.5-35.5°C, 脂肪甘油酯饱和 C10-C18, Sasol), 保持在恒温 70°C。外部相为 10wt% 聚(乙烯醇) (PVA; MW: 13,000-23,000g/mol, 87-89% 水解, Sigma-Aldrich Co.)。溶液在引入玻璃微毛细设备前都进行了过滤。电阻率为 18.2MΩ/cm (兆欧/cm) 的水从 Millipore Milli-Q 系统获得。

[0105] 微胶囊制造

[0106] 微囊由 W/O/W 双层乳液形成。使用微毛细设备制备均匀的双层乳液。圆形毛细管的内部和外部直径为 0.58mm 和 1.0mm, 购自 World Precision Instruments, Inc. 并且用微移液管拉伸器 (P-97, Sutter Instrument, Inc.) 和微铸造器 (Narishige International USA, Inc.) 收缩到期望的直径。收缩的圆形毛细管配合到方形毛细管 (Atlantic International Technology, Inc.), 该方形毛细管的内部尺寸为 1.0mm 以进行对齐。在双层乳液制造期间, 外部相、中部相、和内部相的典型流速分别为 15,000、2,000、和 1,000 微升/hr。使用针管泵 (Harvard PHD2000 系列) 将所有流体泵入毛细微流体设备。将产生的双层乳液收集到填充有冰水混合物或 1wt% 氯化钙溶液的瓶子中。

[0107] 表征

[0108] 微流体设备中双层乳液产生过程使用连接到高速照相机 (Phantom V9, Vision Research) 的反向光学显微镜 (DM-IRB, Leica) 监控。亮场图像采用配有数码照相机 (QImaging, QICAM12-位) 的具有荧光的自动反向显微镜 (Leica, DMIRBE) 在室温下以 5x、10x、和 20x 物镜获得。阿络拉红 AC 和酒石黄的释放特性采用 UV-可见分光光度计 (Nanodrop, ND1000) 监控。涂覆有铂和钨薄层的干燥微囊的扫描电子显微镜 (SEM) 图像采用 Zeiss Supra55VP 场发射扫描电子显微镜 (FESEM, Carl Zeiss, Germany) 在加速电压 3kV 下拍摄。

[0109] 虽然已在本文描述了展示了本发明的若干实施方式, 本领域普通技术人员将容易地想到许多其他手段和/或结构用于发挥功能和/或获得本文描述的结果和/或一个或多个优点, 每一个这样的变型和/或改型都视为在本发明的范围内。更一般来说, 本领域技术人员将容易地领会, 本文描述的所有参数、尺寸、材料和构型都是示例的, 并且实际的参数、尺寸、材料和/或构型将取决于特定的应用或材料了本发明的教导的应用。本领域技术人员将认识到, 或能够明了, 采用普通常规试验, 本文所述的本发明的特定实施方式的许多等同物。因此, 应理解, 前述实施方式只是通过示例的方式给出的, 在所附权利要求及其等同方案的范围内, 本发明可以与本文具体描述和要求保护方式不同的其他方式实施。本发明涉及本文所述的各单独的特征、体系、制品、材料、试剂盒、和/或方法。此外, 两种或更多种这些特征、体系、制品、材料、试剂盒、和/或方法的任何组合不是相互不一致的, 并且包括于本发明的范围内。

[0110] 本文限定和使用的所有限定应理解为高于字典定义, 通过引用纳入的文献中的定

义,和 / 或所限定术语的一般含义。

[0111] 除非有相反说明,本说明书和权利要求书中使用的不定冠词“一个”和“一种”应理解为是指“至少一个”。

[0112] 本说明书和权利要求书中使用的短语“和 / 或”应理解为是指“任一个或两者”以之连接的要素,即所述要素在一些情况下一起存在,而在其他情况下分开存在。用“和 / 或”列出的多个要素应以相同方式解释,即“一个或多个”如此连接的要素。不论是否与特定标出的那些要素相关或不相关,其他要素可任选地存在,除非该要素特定地由“和 / 或”短语标出。因此,作为非限制性实例,“A 和 / 或 B”的指代,当与开放式语言例如“包含”联合使用时,可以是,在一种实施方式中仅指 A(任选地包括除 B 的要素);在另一种实施方式中,仅指 B(任选地包括除 A 的要素);在再另一实施方式中,指 A 和 B 两者(任选地包括其他要素)等。

[0113] 本说明书和权利要求书中使用的“或”应理解为具有与如上定义的“和 / 或”相同的含义。例如,当在列表中分离各项时,“或”或“和 / 或”应解释为包括性的,即包括数字或要素列表中的至少一个,但也包括多于一个,并且任选地包括其他未列出的项。只有有相反指示的术语,例如“…中的只一个”或“…中的确切一个”,或当在权利要求中使用时,“由…组成”是指包括数字或要素列表中的确切的一个。通常,本文中使用的术语“或”当前面有排除性术语例如“任一个”、“之一”、“…中的只一个”或“…中的确切一个”时,应仅解释为表示排除其他方式(即“一个或另一个,但不是两者”)。“基本上由…组成”当在权利要求书中使用时应具有其在专利法领域中使用的一般含义。

[0114] 本说明书和权利要求书中使用的指代一个或多个要素的列表的短语“至少一个”应理解为是指选自要素列表中任一个或多个要素的至少一个要素,但不必包括该要素列表内具体列出的每一个要素的至少一个,并且排除该要素列表中要素的任何组合。该定义还允许,不论是否与特定标出的那些要素相关或不相关,要素可任选地存在,除了在该要素列表内特定标出的用短语“至少一个”指代的要素。因此,作为非限制性实例,“A 和 B 至少之一”(或等价的“A 或 B 至少之一”,等价的“A 和 / 或 B 至少之一”)可以,在一种实施方式中,指至少一个、任选地包括多于一个 A,但没有 B 存在(并任选地包括除 B 外的要素);在另一种实施方式中,指至少一个、任选地包括多于一个 B,但没有 A 存在(并任选地包括除 A 外的要素);在再另一实施方式中,指至少一个、任选地包括多于一个 A,以及至少一个、任选地包括多于一个 B(并任选地包括其他要素)等。

[0115] 还应理解,除非有明确相反说明,在这里要求保护的包括多于一个步骤或动作的任何方法中,该方法的步骤或动作的顺序不必限制于所引述的方法的步骤或动作的顺序。

[0116] 在权利要求书以及以上说明书中,所有过渡短语例如“包含”、“包括”、“携带”、“具有”、“含有”、“涉及”、“保持”、“构成”等应理解为是开放式的,即是指包括但不限于。只有过渡短语“由…组成”和“基本由…组成”应该分别是封闭或半封闭的过渡短语,如美国专利局手册专利审查规程第 2111.03 节所述。

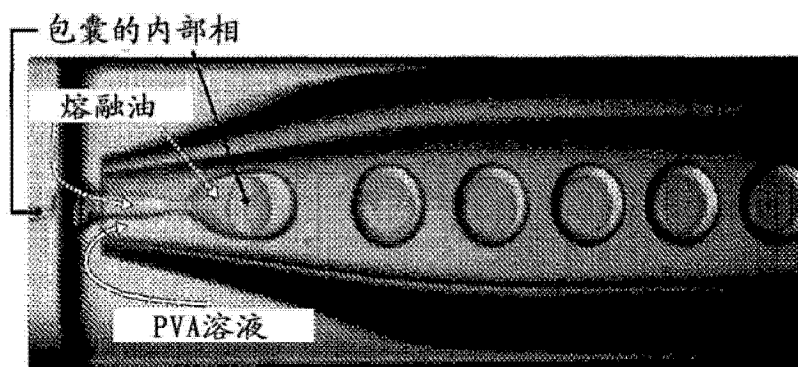


图 1A

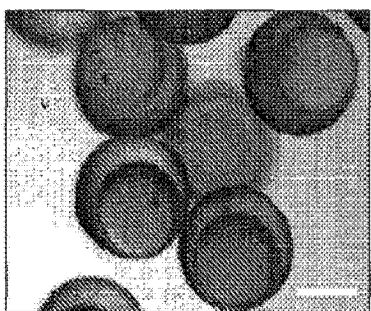


图 1B

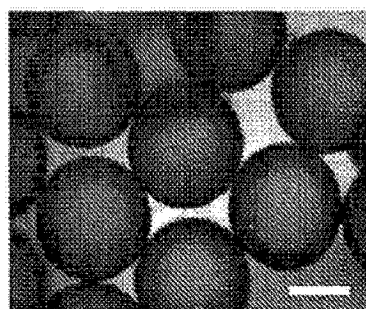


图 1C

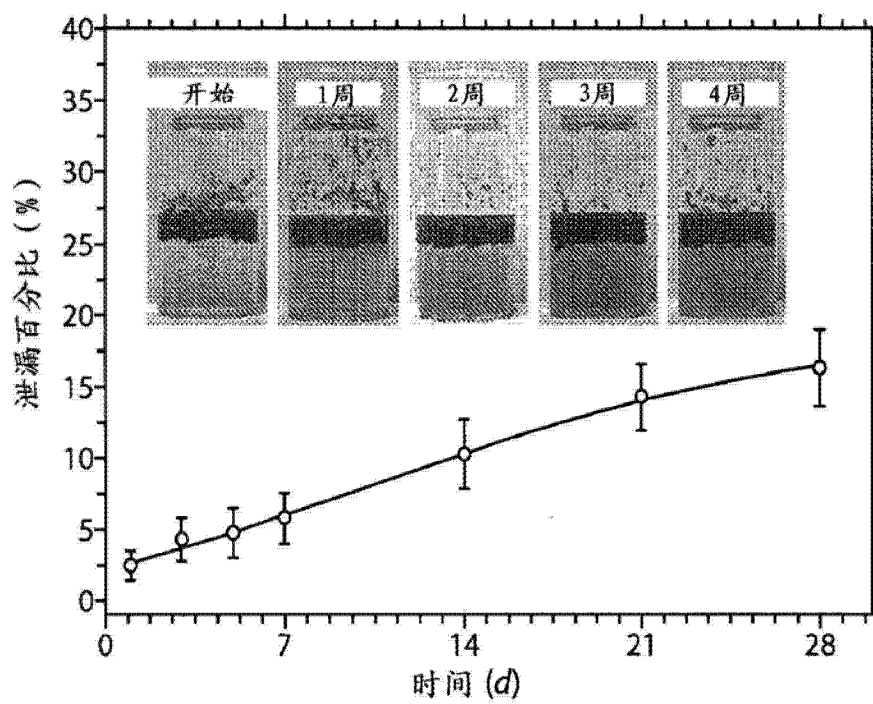


图 2

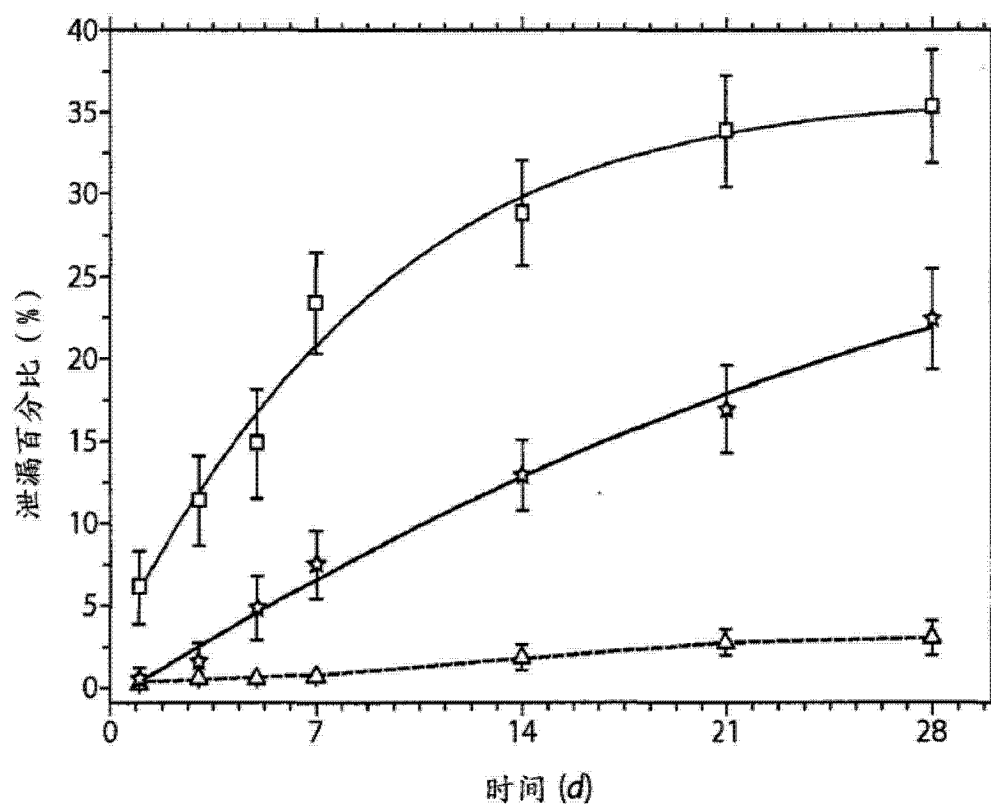


图 3

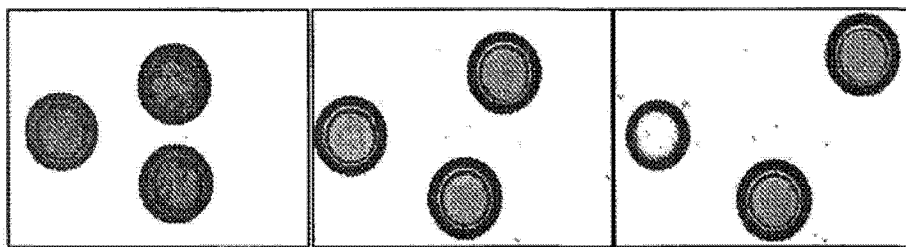


图 4A

图 4B

图 4C

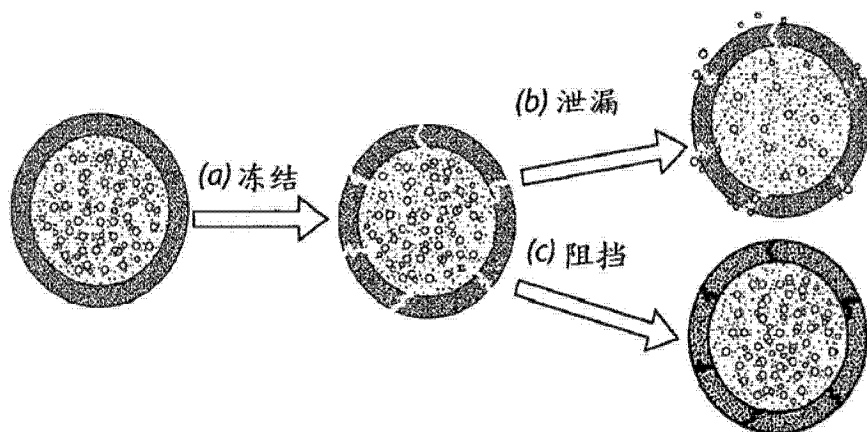
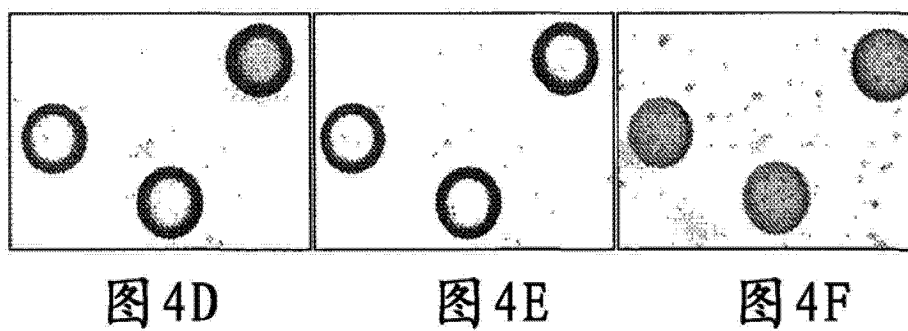


图 5

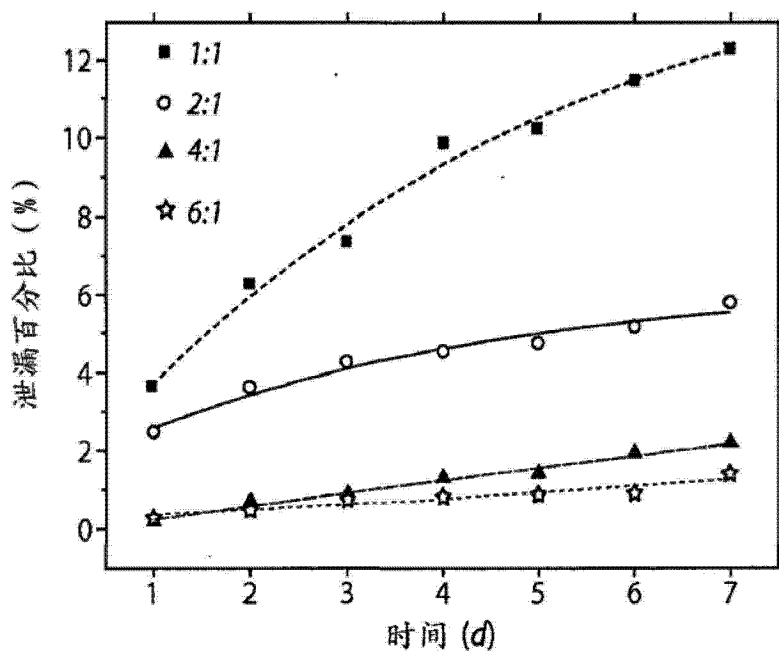


图 6

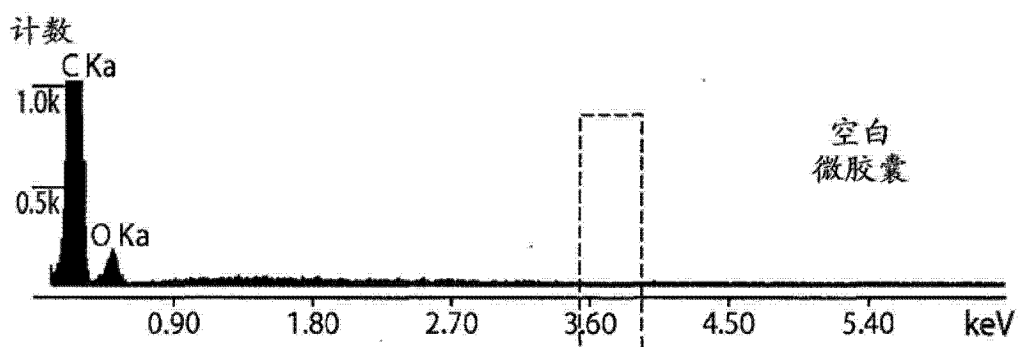


图 7A

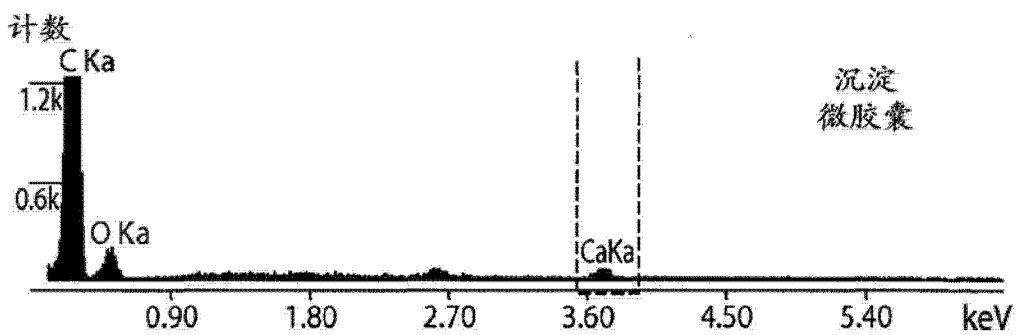


图 7B