



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103347612 B

(45) 授权公告日 2016. 03. 16

(21) 申请号 201280007426. 9

(22) 申请日 2012. 02. 06

(30) 优先权数据

61/440, 198 2011. 02. 07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 08. 02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/023961 2012. 02. 06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/109138 EN 2012. 08. 16

(73) 专利权人 哈佛学院院长等

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 A·R·阿巴特 D·A·韦茨

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 柳冀

(51) Int. Cl.

B01L 3/00(2006. 01)

(56) 对比文件

US 2007/0264320 A1, 2007. 11. 15,

CN 101300352 A, 2008. 11. 05,

W0 2008/063135 A1, 2008. 05. 29,

审查员 张倍铭

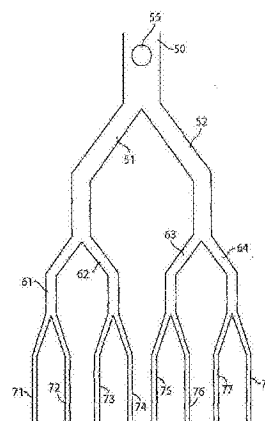
权利要求书3页 说明书23页 附图6页

(54) 发明名称

分裂液滴的系统和方法

(57) 摘要

本发明通常涉及流体和微流体,且特别地涉及在流体系统中产生液滴。在一些方面,本发明通常涉及用于将母体液滴分裂为两个或更多个液滴的系统和方法,例如通过推动母体液滴朝向障碍物以分裂母体液滴。在一些情况下,母体液滴分为各自导向分离的通道的至少第一和第二液滴。在一些情况下,可构造和排列通道使得第一和第二液滴的液滴速度基本上与母体液滴的速度相同。在一些情况下,这样的液滴可重复分裂,例如使母体液滴分成2个子液滴,然后各液滴再次分裂等,例如使得一个母体液滴可最后分裂成 2^2 、 2^3 、 2^4 、 2^5 、 2^6 个等。在一些情况下,子液滴可基本上为单分散的。



1. 一种将母体液滴分裂为两个或更多个液滴并且同时控制体积流速和线性流速的方法,所述方法包括:

在入口微流体通道中提供以初始线性流速流动的母体液滴;

使所述母体液滴分裂为至少第一液滴和第二液滴;

推动所述第一液滴进入第一微流体通道和所述第二液滴进入第二微流体通道,所述第一液滴在第一微流体通道内以第一线性流速流动且所述第二液滴在第二微流体通道内以第二线性流速流动,其中所述第一线性流速和第二线性流速相同或不同,和

其中初始、第一和第二线性流速的最快和最慢之间的线性流速差不大于所述初始线性流速的 20%,和

其中所述入口微流体通道具有横截面积,所述第一微流体通道具有横截面积,以及所述第二微流体通道具有横截面积,其中所述入口微流体通道与所述第一微流体通道和所述第二微流体通道的横截面积之和之间的横截面积差为入口微流体通道的横截面积的至多 20%。

2. 权利要求 1 的方法,其中使所述母体液滴分裂为至少第一液滴和第二液滴包括推动所述母体液滴的第一部分进入所述第一微流体通道和推动所述母体液滴的第二部分进入所述第二微流体通道。

3. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述线性流速差为初始线性流速的至多 15%。

4. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述线性流速差为初始线性流速的至多 10%。

5. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述线性流速差为初始线性流速的至多 5%。

6. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述线性流速差为初始线性流速的至多 1%。

7. 权利要求 1 或 2 的方法,包括推动所述母体液滴朝向障碍物以使所述母体液滴分裂为至少第一液滴和第二液滴。

8. 权利要求 7 的方法,其中所述障碍物为所述第一微流体通道和所述第二微流体通道的接合点。

9. 权利要求 7 的方法,其中所述障碍物包括两个平面之间的角。

10. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述母体液滴由第二流体中包含的第一流体所限定。

11. 权利要求 10 的方法,其中所述第一流体与第二流体不可互溶。

12. 权利要求 10 的方法,其中所述第一流体为第一液体且第二流体为第二液体。

13. 权利要求 10 的方法,其中所述第一流体可与水互溶。

14. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述母体液滴的平均横截面尺寸为小于 100 微米。

15. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述母体液滴在入口微流体通道内以初始毛细管数流动,所述第一液滴在第一微流体通道内以第一毛细管数流动,且所述第二液滴在第二微流体通道内以第二毛细管数流动,其中初始、第一和第二毛细管数的最大和最小之间的毛细管数差为初始毛细管数的至多 20%。

16. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述第一液滴具有体积和所述第二液滴具有体积,其中所述第一液滴和所述第二液滴之间的体积差为第一和第二液滴中的较大体积的至多 20%。

17. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述入口微流体通道具有高度,以及第一微流体通道和第二微流体通道各自具有高度,其中所述入口微流体通道与第一和第二微流体通道的平

均高度之间的高度差高于微流体入口通道的高度的 20%。

18. 权利要求 1 或 2 的方法, 其中所述母体液滴是在入口微流体通道内朝向障碍物流动的多个母体液滴之一。

19. 权利要求 18 的方法, 其中所述多个母体液滴为单分散的。

20. 权利要求 18 的方法, 其中使所述多个母体液滴各自分裂为多个第一液滴和多个第二液滴。

21. 权利要求 20 的方法, 其中所述多个第一液滴为单分散的, 且所述多个第二液滴为单分散的。

22. 权利要求 1 或 2 的方法, 其中所述入口微流体通道与所述第一和第二微流体通道各自具有相同的亲水性。

23. 权利要求 1 或 2 的方法, 其中所述母体液滴包含由外部流体包围的内部流体。

24. 权利要求 23 的方法, 其中使母体液滴分裂为至少第一双重乳液液滴和第二双重乳液液滴。

25. 权利要求 24 的方法, 其中所述第一双重乳液液滴和第二双重乳液液滴是相同的。

26. 一种用于分裂液滴并且同时控制体积流速和线性流速的微流体装置, 包括:

在具有至少两个子微流体通道的交叉点终止的入口微流体通道, 所述入口微流体通道具有横截面积且所述至少两个子微流体通道各自具有横截面积;

其中所述入口微流体通道与所述至少两个子微流体通道的横截面积之和之间的横截面积差为所述入口微流体通道的横截面积的至多 20%。

27. 权利要求 26 的微流体装置, 其中所述至少两个子微流体通道各自在具有至少两个第三代微流体通道的第二交叉点终止。

28. 权利要求 27 的微流体装置, 第三代微流体通道各自具有横截面积, 其中所述入口微流体通道与第三代微流体通道的横截面积之和之间的横截面积差为所述入口微流体通道的横截面积的至多 20%。

29. 权利要求 27 的微流体装置, 其中所述至少两个第三代微流体通道各自具有相同的横截面积。

30. 权利要求 26 的微流体装置, 其中所述入口微流体通道具有高度, 且所述子微流体通道各自具有高度, 其中所述入口微流体通道与所述子微流体通道的平均高度之间的高度差大于入口微流体通道的高度的 20%。

31. 权利要求 26 的微流体装置, 其中所述入口微流体通道具有高度和宽度, 且所述子微流体通道各自具有高度和宽度, 并且其中所述入口微流体通道与各子微流体通道的高度相等, 以及所述入口微流体通道的宽度与所述子微流体通道的宽度之和相等。

32. 权利要求 26 的微流体装置, 其中所述入口微流体通道与所述至少两个子微流体通道各自具有相同的亲水性。

33. 一种用于分裂液滴并且同时控制体积流速和线性流速的微流体装置, 包括:

在具有至少两个子微流体通道的交叉点终止的入口微流体通道, 其中所述入口微流体通道具有高度和宽度, 并且所述子微流体通道各自具有高度和宽度, 以及

其中所述入口微流体通道和各子微流体通道的高度相等, 且所述入口微流体通道的宽度等于所述子微流体通道的宽度之和。

34. 一种用于产生微流体液滴并且同时控制体积流速和线性流速的装置,包括能够产生包含在入口通道内的多个母体液滴的液滴制造器,其中所述多个母体液滴具有每个液滴至少 0.01mm^3 的平均体积;和

接受来自入口通道的液滴的通道网络,所述通道网络包含至少 4 代,各代包含在具有至少两个子通道的交叉点终止的入口通道。

35. 权利要求 34 的装置,其中至少 90% 的多个母体液滴的体积至多 20% 不同于多个母体液滴的平均体积。

36. 权利要求 34 或 35 的装置,其中所述通道的嵌套包含至少 5 代。

37. 权利要求 34 或 35 的装置,其中通道的嵌套包含至少 6 代。

38. 权利要求 34 或 35 的装置,其中所述液滴制造器包含第一通道、第二通道和第三通道的交叉点。

39. 权利要求 34 或 35 的装置,其中通道的至少一些代包含微流体通道。

40. 权利要求 34 或 35 的装置,其中所述多个母体液滴具有每个液滴至少 0.1mm^3 的平均体积。

41. 权利要求 34 或 35 的装置,其中所述多个母体液滴具有每个液滴至少 1mm^3 的平均体积。

分裂液滴的系统和方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 Abate 等人在 2011 年 2 月 7 日申请的题目为“Systems and Methods for Splitting Droplets”的美国临时专利申请序列号 61/440,198 的权益,将其内容通过引用并入本文。

[0003] 政府资助

[0004] 导致本发明各方面的研究至少部分由 NSF,授予号 DMR-0602684 和 MRSEC,授予号 DMR-0820484 资助。美国政府拥有本发明中的某些权利。

发明领域

[0005] 本发明通常涉及流体和微流体,且特别地,涉及在流体系统中产生液滴。

背景技术

[0006] 出于流体输送、产品制造、分析等目的,操作流体以形成所需构造的流体流、不连续的流体流、液滴、颗粒、分散体等是相对充分研究的技术。例如,已经使用通常称作流动聚焦的技术生产直径小于 100 微米的高度单分散液滴。在该技术中,迫使流体离开毛细管进入液体浴中,其中该管设置在小孔(orifice)之上,并且穿过该孔的外部液体的收缩流动使气体聚焦进入细喷嘴,其随后借助毛细不稳定性破裂为等尺寸的液滴。类似的排列可用于在空气中产生液滴。

[0007] 例如还可以通过将流体液滴分裂为两个液滴来操作流体液滴。实例包括通过引导液滴朝向障碍物而分裂液滴,例如公开在 2004 年 12 月 28 日由 Stone 等人申请的题目为“Method and Apparatus for Fluid Dispersion”的美国专利申请序列号 11/024,228 中,现为 2010 年 5 月 4 日授权的美国专利号 7,708,949,或 2006 年 2 月 23 日由 Link 等人申请的题目为“Electronic Control of Fluidic Species”的美国专利申请序列号 11/360,845,2007 年 1 月 4 日公开为美国专利申请公开号 2007/0003442(各自通过引入以其全部并入本文中)。然而,这样的技术没有用于例如由单个初始(或“母体”)液滴生产大量液滴。在这样的系统中,典型地需要更大量的通道,因此导致相应地需要更大量的流体以填充这些通道;更大量的所需流体限制了这样的系统在单个装置中重复(例如,使得母体液滴可分裂 3 次、4 次、5 次等)。此外,由于下游通道数目的增加,穿过这样的系统的流体流速通常不恒定,且因此在这样的系统中的流体流动不易控制。因此,需要用于分裂液滴的装置和方法的改进。

发明内容

[0008] 本发明通常涉及流体和微流体,且特别地,涉及在流体系统中产生液滴。在一些情况下,本发明的主题包括相关产品、特别问题的替代的解决方法、和/或一种或多种系统和/或制品的多种不同用途。

[0009] 在一方面,本发明通常涉及将母体液滴分裂为两个或更多个液滴的方法。根据一

组实施方案,该方法包括以下操作 (act):在入口微流体通道中提供以初始速度流动的母体液滴;使所述母体液滴分裂为至少第一液滴和第二液滴;和推动所述第一液滴进入第一微流体通道和所述第二液滴进入第二微流体通道,其中所述第一液滴在第一微流体通道内以第一速度流动且所述第二液滴在第二微流体通道内以第二速度流动。所述第一速度和第二速度可以相同或不同。在一些实施方案中,初始、第一和第二速度的最快和最慢之间的速度差不大于所述初始速度的约 40%

[0010] 在另一组实施方案中,该方法是将母体液滴分裂为两个或更多个液滴的方法。在一些实施方案中,该方法包括以下操作:提供在入口微流体通道中以初始毛细管数流动的母体液滴,使所述母体液滴分裂为至少第一液滴和第二液滴,和推动所述第一液滴进入第一微流体通道和所述第二液滴进入第二微流体通道,其中所述第一液滴在第一微流体通道内以第一毛细管数流动且所述第二液滴在第二微流体通道内以第二毛细管数流动。所述第一毛细管数和所述第二毛细管数可以相同或不同。在一些情况下,初始、第一和第二毛细管数的最大和最小之间的毛细管数差不大于所述初始毛细管数的约 20%。

[0011] 在又一组实施方案中,该方法是分裂双重乳液液滴的方法。根据某些实施方案,该方法包括以下操作:在微流体通道内提供朝向障碍物流动的母体双重乳液液滴,其中该双重乳液液滴包含由外部流体包围的内部流体,并且经由障碍物的影响将该母体双重乳液液滴分裂为至少第一双重乳液液滴和第二双重乳液液滴。

[0012] 在再一组实施方案中,该方法是产生相对均匀液滴的方法。在一些实施方案中,该方法包括将母体液滴分开多次以产生至少 2^4 个子液滴的操作。在某些情况下,该子液滴的体积变异系数不大于约 20%。

[0013] 根据又一组实施方案,该方法是产生相对均匀液滴的方法。在一些情况下,该方法包括将母体液滴分开多次以产生至少 2^4 个子液滴的操作。在某些情况下,子液滴的体积分布使得至少约 90% 的子液滴的直径为至多约 20% 不同于子液滴的平均直径。

[0014] 在另一方面,本发明通常涉及用于分裂液滴的微流体装置。根据一组实施方案,该装置包括在具有至少两个子微流体通道的交叉点终止的入口微流体通道,其中所述入口微流体通道具有横截面积且所述至少两个子微流体通道各自具有横截面积。至少在一些情况下,所述入口微流体通道和所述至少两个子微流体通道的横截面积的和之间的横截面积差可能不大于所述入口微流体通道的横截面积的约 40%。

[0015] 在一些实施方案中,该装置包括在具有至少两个子微流体通道的交叉点终止的入口微流体通道,其中该入口微流体通道具有高度和宽度,且各子微流体通道具有高度和宽度,且其中该入口微流体通道和各子微流体通道的高度基本上相等,以及该入口微流体通道的宽度基本上等于该子微流体通道的宽度的和。

[0016] 在某些方面,本发明通常涉及用于产生微流体液滴的装置。在某些实施方案中,该装置包括能够产生包含在入口通道内的多个母体液滴的液滴制造器,和接受来自入口通道的液滴的通道网络。在一些实施方案中,多个母体液滴具有每个液滴至少约 0.01mm^3 的平均体积。在某些情况下,通道的网络包含至少 4 代。在一些实施方案中,一些或所有的代包含在具有至少两个子通道的交叉点终止的入口通道。

[0017] 在另一方面,本发明包括进行本文所述的一个或多个实施方案的方法,例如用于在微流体系统中分裂液滴的装置。仍在另一方面,本发明包括使用本文所述的一个或多个

实施方案的方法,例如用于在微流体系统中分裂液滴的装置。

[0018] 当结合附图考虑时,本发明的其它优点和新颖特征从以下本发明的各种非限制性实施方案的详细描述将变得显而易见。在其中本说明书和通过引用并入的文件包括冲突和/或不一致的公开内容的情况下,本说明书应控制。如果通过引用并入的两个或更多个文件包括彼此冲突和/或不一致的公开内容时,那么具有更后有效日期的文件应控制。

附图说明

[0019] 本发明的非限制性实施方案将参考附图以实施例方式说明,其为示意性的而没有意欲按比例绘制。在图中,所说明的各自相同的或几乎相同的组分典型地由单一的数字表示。为了清楚,其中当允许那些本领域一般技术人员理解本发明而不需说明时,不是每个组分都标在每一图中,也不是本发明的各个实施方案的每一组分显示。在图中:

[0020] 图 1A 说明根据本发明一个实施方案的装置;

[0021] 图 1B 说明对比实施例;

[0022] 图 2 说明根据本发明的另一个实施方案,具有多个分裂接合点的代的装置;

[0023] 图 3A-3B 说明在本发明的又一实施方案中,具有障碍物的各种装置;

[0024] 图 4A-4B 说明根据本发明的各种实施方案,用于分裂液滴的各种装置;

[0025] 图 5 说明根据本发明的另一实施方案,正在分裂的双重乳液液滴;

[0026] 图 6A-6B 是根据本发明的某些实施方案,单和双重乳液液滴的长度图;和

[0027] 图 7A-7D 说明根据本发明的各种实施方案,单和双重乳液的相对狭窄粒度分布。

[0028] 详细说明

[0029] 本发明通常涉及流体和微流体,且特别地涉及在流体系统中产生液滴。在一些方面,本发明通常涉及用于将母体液滴分裂为两个或更多个液滴的系统和方法,例如通过推动该母体液滴朝向障碍物以分裂母体液滴。在一些情况下,使母体液滴分为各自导向分离的通道的至少第一和第二液滴。在一些情况下,可构造和排列通道使得该第一和第二液滴的液滴速度基本上与该母体液滴的速度相同。在一些情况下,这样的液滴可重复分裂,例如使母体液滴分裂为 2 个子液滴,然后各液滴再次分裂等,例如使得一个母体液滴最后可分裂为 2^2 、 2^3 、 2^4 、 2^5 、 2^6 等个子液滴。在一些情况下,子液滴可基本上是单分散的。

[0030] 本发明的一个方面通常涉及用于将母体液滴分裂为两个或更多个液滴的系统和方法。例如,如在图 1A 的实施例中所示,在微流体体系 10 中,入口通道 15 在交叉点 19 分裂为第一通道 11 和第二通道 12。第一通道 11 和第二通道 12 可以远离入口通道 15 的任何合适角度进行。例如,第一通道 11 和第二通道 12 可以相对尖锐或相对浅的角度,或它们甚至可以彼此呈 180° (例如与入口通道 15 形成“T”接合点)。此外,第一通道 11 和第二通道 12 可以为以相对于入口通道 15 相同、或不同的角度,即:第一通道 11 和第二通道 12 可相对于入口通道 15 对称或非对称排列。此外,如下所讨论,在其它实施方案中,例如用于将母体液滴分裂为 3、4 或更多个液滴可提供另外的许多通道。

[0031] 入口通道 15 内为母体液滴 20。母体液滴 20 可为单个液滴或嵌套液滴(例如双重乳液)。通过在入口通道 15 内的流体流动推动母体液滴 20 朝向障碍物 18。在该图中,障碍物 18 由第一通道 11 和第二通道 12 的交叉点所限定,尽管在其它实施方案中,障碍物可为分离结构,例如桩(peg)。当碰撞障碍物 18 时,可使母体液滴 20 分裂为第一液滴 21 和

第二液滴 22。然后第一液滴 21 流入第一通道 11 中,且然后第二液滴 22 流入第二通道 12 中。在一些情况下,例如以类似于欧姆定律的方式,如以下讨论,例如通过控制第一通道 11 和第二通道 12 的相对流体力学的流体阻力可控制母体液滴 20 成为第一液滴 21 和第二液滴 22 的分开。在一些实施方案中,第一通道 11 和第二通道 12 的流体阻力可基本上相等,使得第一液滴 21 和第二液滴 22 的体积也基本上相等,例如如在图 1A 中所示。

[0032] 应当注意如图 1A 中所示,构造和排列入口通道 15、第一通道 11 和第二通道 12 使得入口通道 15 的横截面积基本上等于第一通道 11 和第二通道 12 的横截面积的和。由于穿过入口通道 15 的体积流速需等于穿过第一通道 11 和第二通道 12 的体积流速的和(因为流入交叉点 19 的所有流体需等于从交叉点 19 流出的所有流体),通过保持面积基本上相等,入口通道 15、第一通道 11 和第二通道 12 内的线性流速也可保持基本上相等。在图 1A 中,入口通道 15 的高度 35 基本上分别与第一通道 11 和第二通道 12 的高度 31、32 相同;然而,第一通道 11 和第二通道 12 的宽度 41、42 小于入口通道 15 的宽度 45,使得入口通道的横截面积基本上等于第一和第二通道的横截面积的和。

[0033] 然而,应当注意到存在控制母体液滴分裂为第一液滴和第二液滴的其它方式。例如,可构造和排列该通道使得入口通道内以及第一和第二通道内的流体流动的毛细管数基本上相等,或一些通道还可具有不同高度。这些的实例在下面更详细地讨论。

[0034] 相反地,在图 1B 中,说明了其中入口通道的横截面积基本上与第一和第二通道的每个横截面积相等的对比实例,其中第一和第二通道具有基本上相同的尺寸(即:不是如图 1A 中的等于第一通道和第二通道的横截面积的和)。因此,在图 1B 中,入口通道 15 的高度基本上等于第一通道 11 和第二通道 12 的高度 31、32,且入口通道 15 的宽度基本上分别等于第一通道 11 和第二通道 12 的各宽度 41、42。由于穿过入口通道 15 的体积流速需等于穿过第一通道 11 和第二通道 12 的体积流速的和(因为流入交叉点 19 的所有流体需等于从交叉点 19 流出的所有流体),如上所讨论,第一通道 11 和第二通道 12 内的线性流速需各自为入口通道 15 内的流速的一半。换句话说,因为远离交叉点 19 的流体流动的横截面积是进入交叉点 19 的流体流动的横截面积的两倍,以及穿过交叉点 19 的体积流体流速需恒定,因此理解离开交叉点 19 的线性流体流速需为进入交叉点 19 的那些的一半。虽然这样的系统已经在先前参考文献中讨论过,但没有人建议改变离开这样的交叉点的通道的尺寸作为同时控制穿过这样的系统的体积流速和线性流速的方法,包括在其中使用多个支路的系统。

[0035] 在某些实施方案中,子通道本身可用作下游交叉点的入口通道,如图 2 中所示。以该方式,单个入口通道可产生子通道、第三代通道、第四代通道等。在图 2 中,使入口通道 50 分裂为两个子通道 51、52。如先前所讨论,各子通道 51、52 可以远离入口通道 50 的任何合适角度进行。此外,至少在一些实施方案中,子通道的横截面积的和可基本上等于入口通道的横截面积。

[0036] 进而,各子通道 51、52 可作为入口通道,因而产生第三代通道 61、62、63、64。如上,每对第三代通道 61、62 和 63、64 的横截面积的和可基本上等于它们各自的入口子通道 51、52 的横截面积。因此,所有第三代通道 61、62、63、64 的横截面积的和还可基本上等于子通道的横截面积的和,其进而基本上等于入口通道的横截面积,如上所述。

[0037] 例如,如图 2 中所示,用第四代通道 71、72、73、74、75、76、77、78 可重复该模式

(pattern) 任意合适的次数。因此,例如可使该分裂继续 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多次,这取决于应用。因此,例如,如果在各交叉点,使入口通道分裂成两个子通道,那么可存在从初始入口通道分裂的 2 、 2^2 、 2^3 、 2^4 、 2^5 、 2^6 、 2^7 、 2^8 、 2^9 或 2^{10} 或更多个通道。如术语所暗示的,使入口通道每次“分裂”为两个或更多个子通道可称作代;因此,在由初始通道延伸的通道网络中,可存在任意数目的“代”,例如至少 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多代可存在于装置中。因此,在例如图 2 中所示的装置中,进入通道 50 的母体液滴 55 可在定义为代的各交叉点分裂为 2 个子液滴、4 个第三代液滴、8 个第四代液滴等,即,使得初始液滴分裂成 2 、 2^2 、 2^3 、 2^4 、 2^5 、 2^6 、 2^7 、 2^8 、 2^9 或 2^{10} 等个液滴,取决于装置内存在的代的数目。此外,应该理解的是入口通道分裂为两个子通道仅作为实例;在其它实施方案中,代可分裂为不同数目的通道(例如 3 个通道、4 个通道、5 个通道等)且装置内的各代和/或各交叉点可独立地存在具有相同或不同数的子通道。

[0038] 因此,本发明的一个方面通常涉及使用支化通道将母体液滴分裂为两个或更多个液滴的系统和方法,其中控制通过通道的线性流速和/或通道内的流体毛细管数。“毛细管数”代表流过通道的流体的黏性力对表面张力的相对效应。它可定义为:

[0039]

$$Ca \equiv \frac{\mu V}{\gamma}$$

[0040] 其中 μ (mu) 为流体的动力粘度, V 为流体的速度(或线性流速)、且 γ (gamma) 为流体与通道表面的表面或界面张力。

[0041] 在一组实施方案中,入口通道进入交叉点并且在交叉点分裂为 2 个、3 个、4 个或更多个通道(“子通道”)。这样的具有 3 个子通道的实施方案的说明性非限制性实施例在图 3B 中说明。在该情况下,(如在“入口通道”中的)“入口”相对于交叉点限定,即流体从入口通道朝向交叉点流动。然后流体从交叉点流出穿过子通道。在一些情况下,如本文所讨论,这可以重复,例如,产生第三代通道、第四代通道等。在一些情况下,还可存在多于一个的入口通道。

[0042] 在一些情况下,进入交叉点穿过入口通道的流体可包含一个或多个液滴(“母体液滴”)。如果存在多于一个液滴,例如如下文所讨论,液滴可为相同或不同尺寸。液滴可进入交叉点并且分裂以产生 2 个、3 个、4 个、或更多个子液滴,然后其可离开交叉点穿过子通道。子液滴可为相同或不同尺寸或直径。例如,母体液滴可分裂以产生第一液滴和第二液滴。在一些实施方案中,第一液滴进入第一子通道和第二液滴进入第二子通道。然而,在其它实施方案中,多于一个液滴可离开穿过特别的子通道。

[0043] 任何合适的技术可用于在交叉点分裂母体液滴。例如,电荷或诱导偶极可用于分裂母体液滴,例如在以下文件中所讨论:2005 年 10 月 7 日由 Link 等人申请的题目为“Formation and Control of Fluidic Species”的美国专利申请序列号 11/246,911, 2006 年 7 月 27 日公开为美国专利申请公开号 2006/0163385;或 2006 年 2 月 23 日由 Link 等人申请的题目为“Electronic Control of Fluidic Species”的美国专利申请序列号 11/360,845, 2007 年 1 月 4 日公开为美国专利申请公开号 2007/0003442;各自通过引用并入本文。其它的分裂技术也在这些参考文献中讨论,其可用在本发明的某些实施方案中。在某些实施方案中,可使母体液滴碰撞到可用于将母体液滴分裂为子液滴的障碍物上。在一

些情况下,可使用多于一个的障碍物将母体液滴分裂为 3、4、5、或更多个子液滴。

[0044] 障碍物可为例如,至少部分地突出到通道中的任意结构,或在一些情况下,障碍物可为两个或更多个子通道在入口通道中的交叉点或接合点。作为非限制性实例,障碍物可限定为两个平面,例如图 1A 中分别定义为通道 11 和 12 的一部分的平面 37 和 39 之间的角。作为其它的实例,障碍物可为突出到通道中的结构,例如如在柱或桩中,且障碍物可具有任意合适的形状,例如圆柱形、矩形、锥形、圆锥形、球形、无定形等。障碍物可突出一半到通道中或完全横过通道(例如,使得它与通道的两个相对壁接触)。各种障碍物的非限制性实例显示在图 1A 和 3 中。图 1A 说明其中用于将母体液滴 20 分裂为两个单独子液滴 21、22 的障碍物 18 为第一通道 11 和第二通道 12 的接合点的实施方案。然而,在图 3A 中,单独的障碍物 27 用于将母体液滴 20 在入口通道 15 中分裂为两个单独的子液滴 21、22,其分别流入第一通道 11 和第二通道 12 中。在该实施例中,障碍物 27 为圆柱形柱。图 3B 说明其中两个障碍物 27、28 用于将母体液滴 20 在入口通道 15 中分裂为三个单独子液滴 21、22、23 的另一实施例,该三个单独子液滴 21、22、23 分别流入第一通道 11、第二通道 12、和第三通道 13 中。

[0045] 如所提到的,在某些实施方案中,可控制流体和/或液滴穿过通道的线性流速(或等效的“速度”)。例如,母体液滴可以第一线性流速(或速度)流过入口通道,并且可分裂为至少第一和第二(子)液滴,其可各自分别地进入第一和第二通道,例如,使得第一液滴在第一通道内以第一速度流动,且第二液滴在第二微流体通道内以第二速度流动。第一速度和第二速度可以相同或不同,并且在一些情况下,可如以下讨论进行控制。

[0046] 在一组实施方案中,可控制母体液滴在入口通道中的速度和子液滴在子通道中的速度,使得当母体液滴通过交叉点并且分裂为子液滴时的总速度没有显著变化。例如,可控制母体和/或子液滴的速度,使得所有速度的最快和最慢之间的速度差为母体液滴的初始速度的至多约 50%、至多约 40%、至多约 30%、至多约 20%、至多约 15%、至多约 10%、至多约 5%、至多约 3%、或至多约 1%。在一组实施方案中,子通道中子液滴的速度基本上彼此相等,和/或基本上等于母体液滴在入口通道中的速度。

[0047] 在一些情况下,可控制母体液滴在入口通道中的毛细管数和子液滴在子通道中的毛细管数,使得当母体液滴通过交叉点并分裂为子液滴时毛细管数没有显著变化。例如,可控制毛细管数,使得各种微流体通道中母体和/或子液滴的所有毛细管数的最快和最慢之间的速度差为母体液滴的毛细管数的至多约 50%、至多约 40%、至多约 30%、至多约 20%、至多约 15%、至多约 10%、至多约 5%、至多约 3%、或至多约 1%。在一组实施方案中,子通道中子液滴的毛细管数基本上彼此相等,和/或基本上等于母体液滴在入口通道中的毛细管数。

[0048] 然而,在另一组实施方案中,子通道中子液滴的速度和/或毛细管数可能未必相同。例如,各个子通道之间的流体力学的流体阻力的差别可能引起母体液滴划分为不同子液滴的差别,和/或流体力学的流体阻力的差别可能引起子通道内子液滴的速度和/或毛细管数的差别。认为这可类似于欧姆定律,其中产生的液滴的相对体积相当于电流,各个子通道的相对流体力学的流体阻力相当于电阻,且电压相当于引起流体流动所需的压降。因此,如果使入口通道分成具有相同的流体力学的流体阻力的两个子通道,那么通过如上所述分裂母体液滴所产生的子液滴可具有相同体积。然而,作为另一非限制性实例,如果第一子通道的阻力为第二子通道阻力的两倍,那么分裂成第一和第二液滴用于流入各自对应的

通道中的母体液滴可被分裂,使得第一液滴的体积为第二液滴的体积的一半。此外,该控制不限于仅将母体液滴分裂为两个子液滴,还可分裂为 3 个子液滴、4 个子液滴等。在一些情况下,母体液滴分裂为子液滴的程度或量(例如子液滴相对于母体液滴的体积)可容易地使用各种子通道的相对流体力学的流体阻力和欧姆定律的应用来估计。

[0049] 因此,应该理解,通过控制子通道的流体力学的流体阻力,可容易控制由分裂母体液滴产生的子液滴的体积或尺寸。子通道的流体力学的流体阻力可例如通过以下控制:通过控制子通道的尺寸(例如通过控制长度、高度、宽度、横截面积等)、通过将涂料施涂至一个或多个子通道、通过打开或关闭一个或多个子通道内的阀门(参见例如 2009 年 5 月 15 日由 Abate 等人申请的题目为“Valves and Other Flow Control in Fluidic Systems Including Microfluidic Systems”的国际专利申请号 PCT/US2009/003024,2009 年 11 月 19 日公开为 W02009/139898,通过引用并入本文)或类似方法因此控制各子通道的流体力学的流体阻力(在一些实施方案中,阻力可独立地控制)。在一些情况下,例如当发生液滴产生时,可主动地控制通道的流体力学的流体阻力,以控制装置内所产生的子液滴的体积。在某些实施方案中,例如,在开始液滴产生之前可被动地控制阻力。例如,可设计子通道以具有基本上相同的流体力学的流体阻力、或不同的流体阻力。在一些情况下可使用这些和/或其它技术的组合。

[0050] 如所提及的,在一个方面,子通道的流体力学的流体阻力例如可通过控制子通道的尺寸而控制。例如,可控制子通道的长度、宽度、形状、横截面积等。在一组实施方案中,例如,可控制子通道的面积,使得在具有入口通道的交叉点处它们的横截面积的和基本上与在该交叉点的入口通道的横截面积相同。例如,入口通道与子通道的横截面积的和之间的横截面积差可为入口通道的横截面积的至多约 50%、至多约 45%、至多约 40%、至多约 35%、至多约 30%、至多约 25%、至多约 20%、至多约 15%、至多约 10%、至多约 5%、至多约 3%、或至多约 1%。此外,在某些实施方案中,两个或更多个子通道可具有基本上相同的横截面积和/或形状。

[0051] 在某些实施方案中,可通过改变或控制仅通道的高度、仅宽度、或高度和宽度两者以控制面积。在其它实施方案中,还可使用本文讨论的其它技术,例如改变或控制通道的形状。例如,通道可具有基本上相同的高度,但不同的宽度(例如,使得子通道的宽度的和基本上等于入口通道的宽度);或通道可具有基本上相同的宽度,但不同的高度(例如,使得子通道的高度的和基本上等于入口通道的高度)。还可使用其它的方法改变或控制面积(例如,改变或控制一个或多个通道的形状),包括这些和/或其它技术的组合。

[0052] 作为特定的非限制性实例,在一组实施方案中,尽管子通道可具有不同的宽度,但是一个或多个子通道可具有与入口通道基本上相同的高度。这样的控制可以是特别有用的,例如,在其中将通道限定在基材,例如聚合物基材中的实施方案中,其中该通道通常设置在基材内的平面中。例如,在一组实施方案中,对于一个或多个交叉点,入口通道的宽度(或高度)与子通道的宽度(或高度)的和之间的差可为入口通道宽度(或高度)的至多约 50%、至多约 45%、至多约 40%、至多约 35%、至多约 30%、至多约 25%、至多约 20%、至多约 15%、至多约 10%、至多约 5%、至多约 3%、或至多约 1%。

[0053] 在一些实施方案中,当到达分裂接合点时,流体通道可能有些变窄。例如,当到达分裂接合点时,通道的高度和/或宽度可能变窄至少约 5%、至少约 10%、至少约 15%、至少约

20%、至少约 25%、至少约 30%、至少约 35%、至少约 40%、至少约 45%、或至少约 50%。例如参见图 5。在某些实施方案中,这样的变窄可用于辅助液滴的分裂,如实施例 4 中所讨论。

[0054] 如所提及的,通过控制一个或多个子通道的流体力学的流体阻力,可控制母体液滴成为两个或更多个子液滴的分裂。因此,在本发明的另一个方面,母体液滴可根据需要分裂为两个或更多个液滴。例如,在一组实施方案中,母体液滴可分裂为具有基本上相同的体积和 / 或尺寸的两个液滴。例如,通过如上所讨论控制流体力学的流体阻力,可实现母体液滴分裂为子液滴、第三代液滴、第四代液滴等,使得所产生的液滴种群 (population) 的体积和 / 或尺寸的变异系数为至多约 50%、至多约 45%、至多约 40%、至多约 35%、至多约 30%、至多约 25%、至多约 20%、至多约 15%、至多约 10%、至多约 5%、至多约 3%、或至多约 1%。在一些实施方案中,母体液滴可分裂为至少第一和第二液滴,使得第一液滴和第二液滴之间的体积差为第一和第二液滴中较大体积的至多约 50%、至多约 45%、至多约 40%、至多约 35%、至多约 30%、至多约 25%、至多约 20%、至多约 15%、至多约 10%、至多约 5%、至多约 3%、或至多约 1%。

[0055] 在一些情况下,液滴可具有直径或体积分布,使得至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、约 80%、至少约 85%、至少约 90%、至少约 95%、至少约 97%、或至少约 99% 的液滴的直径或体积至多约 10% 不同、至多约 7% 不同、至多约 5% 不同、至多约 4% 不同、至多约 3% 不同、至多约 2% 不同、或至多约 1% 不同于液滴的平均直径或体积。非球形液滴的直径可认为是具有与非球形液滴相同体积的理想数学球体的直径。

[0056] 在一些实施方案中,单个液滴可分裂形成多个单分散液滴。例如,单个液滴可分裂为至少 2 个、 2^2 个、 2^3 个、 2^4 个、 2^5 个、 2^6 个、 2^7 个、 2^8 个、 2^9 个或 2^{10} 或更多个单分散液滴,或具有例如本文所描述的那些特性的其它液滴。此外,如下文所讨论,单分散的多个母体液滴的液滴可各自分裂以形成具有例如本文所描述的那些特性的多个单分散液滴或其它液滴。

[0057] 子液滴可以具有任意形状或尺寸。例如,所形成的液滴的平均直径可小于约 1cm。在某些实施方案中,作为非限制性实例,液滴的平均直径还可以为小于约 1mm、小于约 500 微米、小于约 200 微米、小于约 100 微米、小于约 75 微米、小于约 50 微米、小于约 25 微米、小于约 20 微米、小于约 15 微米、小于约 10 微米、小于约 5 微米、小于约 3 微米、小于约 2 微米、小于约 1 微米、小于约 500nm、小于约 300nm、小于约 100nm、或小于约 50nm。在某些情况下,液滴的平均直径还可为至少约 30nm、至少约 50nm、至少约 100nm、至少约 300nm、至少约 500nm、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。液滴种群的“平均直径”是液滴的算术平均直径。

[0058] 如先前所讨论的,根据本发明的一个方面,子通道本身可用作下游交叉点的入口通道。这样的系统可用于进一步将子液滴分裂为第三代液滴、第四代液滴等。如所提及的,入口通道的每次“分离”为 2 个、3 个、4 个、或更多个子通道可称为“代”;因此,装置可包括任意数目的代以分裂母体液滴。根据各种实施方案,例如,至少 2、3、4、5、6、7、8、9、或 10 或更多个代可存在于装置中以分裂母体液滴。例如,装置可包括从入口通道接收液滴的通道网络,其中通道网络可包括分裂接合点的至少 1 个代、至少 2 个代、至少 3 个代、至少 4 个代、至少 5 个代、至少 6 个代等。如果代是在具有至少两个子通道的交叉点终止的入口通道,那么这样的网络例如可用于从母体液滴产生 2 个、 2^2 个、 2^3 个、 2^4 个、 2^5 个、 2^6 个、 2^7 个、 2^8 个、 2^9 个或 2^{10} 个或更多个子液滴。

[0059] 在一些情况下,对于各个代,可如上所讨论分离液滴。因此,作为非限制性实例,可使母体液滴分裂为两个单分散的子液滴,其可分裂为 $4(2^2)$ 个单分散第三代液滴、 $8(2^3)$ 个单分散第四代液滴等(或其它许多子液滴,如先前所描述);可使母体液滴分裂为任意数目的液滴,其体积和/或尺寸的变异系数为至多约 50%、至多约 45%、至多约 40%、至多约 35%、至多约 30%、至多约 25%、至多约 20%等,如上所述;可使母体液滴分裂为任意数目的液滴,使得对于各代的每次分裂,第一液滴和第二液滴之间的体积差为第一和第二液滴中较大体积的至多约 25%、至多约 20%等(如上所述);可使母体液滴分裂为任意数目的液滴,使得液滴的直径或体积分布使得至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%、至少约 90%、至少约 95% 等的直径或体积至多约 10% 不同、至多约 7% 不同、至多约 5% 不同、至多约 3% 不同、至多约 1% 不同等不同于液滴的平均直径或体积(如上所述);或类似。

[0060] 在本发明的某些方面,形成液滴的流体包含在第二或运载流体中。这些流体可为互溶的或不可互溶的。例如,该流体在形成流体流的时间框架内(例如,在形成液滴的时间框架内)、或在通道内反应或相互作用的时间框架内,可为不可互溶的。在流体暴露于彼此的温度和条件下,当一种不可溶于另一种至至少 10 重量%的水平时,本文中所用的两种流体是彼此“不可互溶的”或不互溶的。

[0061] 流体可为亲水性或疏水性的。例如,在一组实施方案中,第一流体可为亲水性的而第二流体可为疏水性的,第一流体可为疏水性的而第二流体可为亲水性的,或两种流体可各自为亲水性或疏水性的,等等。在某些实施方案中可使用超过两种流体。疏水性流体通常与纯水中不可互溶,而亲水性流体通常可与纯水互溶(当然,水本身为可互溶的,且因此水为亲水性流体)。

[0062] 如本文中所用,术语“流体”通常指趋向于流动并且顺应容器外形的物质。典型地,流体为不可经受住静态剪切应力的材料,并且当施加剪切应力时,流体经历连续的和永久变形。流体可具有容许至少某些流体流动的任意合适的粘度。流体的非限制性实例包括液体和气体,但是也可包括自由流动的固体颗粒、粘弹性材料等。

[0063] 在一些情况下,液滴内的一种或多种流体可包含例如化学、生物化学、或生物实体、细胞、颗粒、珠、气体、分子、药剂、药物、DNA、RNA、蛋白质、香料、反应剂、杀生物药剂、杀菌剂、防腐剂、化学品等的物质。可存在的物质的另外的非限制性实例包括例如生物化学物质例如核酸如 siRNA、RNAi 和 DNA、蛋白质、肽、或酶。仍物质的其它的实例包括,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、化学品或类似物。因此,该物质可为可包含于流体内的任何物质并且可区别于包含该物质的流体。例如,该物质可溶解或悬浮在流体中。如果该流体包含液滴,则该物质可存在于一些或所有液滴中。

[0064] 在一个方面、可存在 1 个、2 个、3 个、或更多个通道排列在装置中的“流动聚焦”构造中,例如,其中使用另外通道(例如,第二通道,并且有时第三通道或另外的通道)输送的第二流体包覆或包围在第一通道中的第一流体,为使得第一流体形成包含在第二流体内的离散液滴。第一流体和第二流体可为互溶或不可互溶的。产生这样的离散液滴的通道构造可发现于例如 2004 年 12 月 28 日由 Stone 等人申请的题目为“Method and Apparatus for Fluid Dispersion”的美国专利申请序列号 11/024,228 中,现为 2010 年 5 月 4 日授权的美国专利号 7,708,949 中,通过引入将其全部内容并入本文中。在某些实施方案中,通道可为微流体通道。然而在其它实施方案中,可使用较大的通道例如产生较大的液滴。例如,

在一组实施方案中,在一些情况下,可产生一个或多个母体液滴,其体积为每个液滴至少约 0.001mm^3 、每个液滴至少约 0.003mm^3 、每个液滴至少约 0.005mm^3 、每个液滴至少约 0.01mm^3 、每个液滴至少约 0.03mm^3 、每个液滴至少约 0.05mm^3 、每个液滴至少约 0.1mm^3 、每个液滴至少约 0.3mm^3 、每个液滴至少约 0.5mm^3 、每个液滴至少约 1mm^3 、每个液滴至少约 3mm^3 、每个液滴至少约 5mm^3 、每个液滴至少约 10mm^3 、每个液滴至少约 30mm^3 、每个液滴至少约 50mm^3 、或每个液滴至少约 100mm^3 。在一些情况下,可使用较大的母体液滴,因为这样的液滴可分裂为更多子液滴,例如增加了所产生的液滴的全部净生产量,和 / 或促进子液滴之间的组成的均匀性。

[0065] 在一些情况下,可使用例如如上所述的技术如流动聚焦技术生产多个基本上单分散的母体液滴。例如多个母体液滴的体积和 / 或尺寸的变异系数可为至多约 50%、至多约 45%、至多约 40%、至多约 35%、至多约 30%、至多约 25%、至多约 20%、至多约 15%、至多约 10%、至多约 5%、至多约 3%、或至多约 1%。在一些实施方案中,多个母体液滴可具有直径或体积分布,使得至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、约 80%、至少约 85%、至少约 90%、至少约 95%、至少约 97%、或至少约 99% 的液滴的直径或体积为至多约 10% 不同、至多约 7% 不同、至多约 5% 不同、至多约 4% 不同、至多约 3% 不同、至多约 2% 不同、或至多约 1% 不同于母体液滴的平均直径或体积。然后该多个母体液滴可分裂例如为至少多个第一液滴和多个第二液滴。在一些情况下,多个第一液滴可基本上为单分散的和 / 或多个第二液滴可基本上为单分散的,或多个第一和 / 或第二液滴可具有例如如上所述的那些体积和 / 或尺寸变异系数。

[0066] 作为流动聚焦构造的非限制性实例,可能有具有开口的第一通道,和在共同的交叉点各自与第一通道交叉的第二和第三通道。(在本发明的其它实施方案中,可能存在更多和更少的额外通道)。第二和第三通道内的流体可由流体的公共来源或流体的两个不同来源而产生,并且第二和第三通道内的流体可以相同或不同。第二通道和第三通道中的一个或两者可各自以基本上直角或以另一合适的角度与第一通道会合(meet)。在一些情况下,第二通道和第三通道可彼此基本相反地与第一通道会合,尽管在其它情况下,通道可能在相同交叉点不都交叉。

[0067] 在某些方面,可形成双重乳液液滴或其它的多重乳液液滴,且然后分裂。双重乳液液滴典型地包括由外部流体液滴包围的内部流体液滴,外部流体液滴进而被第三或运载流体包围。用于产生双重或其它多重乳液的构造的非限制性实例可参见 2007 年 8 月 29 日由 Weitz 等人申请的题目为“Method and Apparatus for Forming Multiple Emulsions”的美国专利申请序列号 11/885,306,2009 年 5 月 21 日公开为美国专利申请公开号 2009/0131543,或 2008 年 3 月 28 日 Chu 等人申请的题目为“Emulsions and Techniques for Formation”的美国专利申请序列号 12/058,628,2010 年 8 月 17 日授权的美国专利号 7,776,927,各自通过引用以其全部并入本文。用于制备双重乳液的其它合适技术公开在 2010 年 3 月 12 日由 Weitz 等人申请的题目为“Controlled Creation of Multiple Emulsions”的国际专利申请号 PCT/US2010/000763,2010 年 9 月 16 日公开的 W02010/104604;或 2010 年 9 月 1 日由 weitz 等人申请的题目为“Multiple Emulsions Created Using Junctions”的国际专利申请号 PCT/US2010/047458,各自通过引用以其全部并入本文。

[0068] 在一些实施方案中,例如使用障碍物可分裂双重或其它多重乳液。在一些情况下,令人惊奇地,双重乳液可相对均匀地分裂为两个子液滴,例如,使得各子液滴具有基本上相

同的尺寸和组成,即包含基本上相同体积的内部流体和外部流体。例如,双重乳液液滴可分裂为第一双重乳液液滴和第二双重乳液液滴,例如使得在母体双重乳液液滴中的约 50% 的内部流体分裂为第一液滴,和约 50% 的内部流体分裂为第二液滴,和 / 或母体双重乳液液滴中的约 50% 的外部流体分裂为第一液滴,和约 50% 的外部流体分裂为第二液滴。然而在其它实施方案中,例如通过控制用于形成液滴的通道的相对流体力学的流体阻力,可能出现双重乳液液滴的其它体积分裂。此外,仍在另外的实施方案中,双重乳液液滴可分裂为 3 个、4 个或更多个子液滴,并且在一些情况下,使得内部流体和外部流体在子液滴之间也基本上均匀地分裂。

[0069] 本发明的某些方面通常涉及包含例如本文所述的那些通道和通道的代的装置。在一些情况下,一些通道可以为微流体通道,但是在某些情况下,不是所有的通道都是微流体的。例如,在一组实施方案中,可产生一个或多个母体液滴,其体积为每个液滴至少约 0.001mm^3 、至少约 0.01mm^3 、至少约 0.1mm^3 、或至少约 1mm^3 。这样的液体可在不是微流体通道的通道内产生。该液滴可被多次分裂,如本文所讨论,例如以产生包含在微流体通道内的和 / 或具有微流体直径的子液滴。

[0070] 因此,装置内可能存在任意数目的通道,包括微流体通道,并且该通道可以任何合适的构造排列。该通道可为全部相互连接的、或可为存在的超过 1 个通道网络。该通道可独立地为直线、曲线的、弯曲的等。在一些情况下,可能有相对大量和 / 或相对大长度的通道存在于装置中。例如,在一些实施方案中,装置内的通道,当加在一起时,在一些情况下可具有至少约 100 微米、至少约 300 微米、至少约 500 微米、至少约 1mm、至少约 3mm、至少约 5mm、至少约 10mm、至少约 30mm、至少 50mm、至少约 100mm、至少约 300mm、至少约 500mm、至少约 1m、至少约 2m、或至少约 3m 的总长度。作为另一个实例,装置可具有至少 1 个通道、至少 3 个通道、至少 5 个通道、至少 10 个通道、至少 20 个通道、至少 30 个通道、至少 40 个通道、至少 50 个通道、至少 70 个通道、至少 100 个通道等。

[0071] 在一些实施方案中,装置内的至少一些通道为微流体通道。本文中所用的“微流体”是指包括至少一个横截面尺寸为小于约 1mm 的通道的装置、制品、或系统。通道的“横截面尺寸”为垂直于通道内净流体流动的方向而测量。因此,例如,装置内的一些或所有通道可具有小于约 2mm,和在某些情况下,小于约 1mm 的最大横截面尺寸。在一组实施方案中,装置内的所有通道为微流体的和 / 或具有至多约 2mm 或约 1mm 的最大横截面尺寸。在某些实施方案中,可通过单组分部分地形成一些或所有的通道(例如蚀刻基材或模制单元)。当然,在本发明的其它实施方案中,例如,如先前所讨论,较大的通道、管、室、贮器等可用于储存流体和 / 或将流体输送至各种元件或系统。在一组实施方案中,装置中通道的最大横截面尺寸小于约 500 微米、小于约 200 微米、小于约 100 微米、小于约 50 微米、或小于约 25 微米。然而在其它实施方案中,还可存在更大的通道。

[0072] 本文中所用的“通道”是指至少部分地引导流体流动的装置(或基材)上或中的部件。该通道可具有任意横截面形状(圆形、椭圆形、三角形、不规则形状、正方形或矩形等)并且可被覆盖或未覆盖的。在其中将其完全覆盖的实施方案中,至少一部分通道可具有完全封闭的横截面,或整个通道可除了其入口和 / 或出口或开口以外沿着它的整个长度完全封闭。通道的长径比(长度相对于平均横截面尺寸)还可为至少 2:1,更典型地为至少 3:1、4:1、5:1、6:1、8:1、10:1、15:1、20:1 或更高。开放通道通常包括促进控制流体输送的特征,

例如结构特征（延长的缺口）和 / 或物理或化学特征（疏水性与亲水性），或可将力（例如包含力）施加至流体上的其它特征。通道内的流体可部分或完全填充通道。在一些其中使用开放通道的情况下，流体可例如使用表面张力（即凹液面或凸液面）保持在通道内部。

[0073] 该通道可为任意尺寸，例如具有垂直于净流体流的最大尺寸，该最大尺寸为小于约 5mm 或 2mm、或小于约 1mm、小于约 500 微米、小于约 200 微米、小于约 100 微米、小于约 60 微米、小于约 50 微米、小于约 40 微米、小于约 30 微米、小于约 25 微米、小于约 10 微米、小于约 3 微米、小于约 1 微米、小于约 300nm、小于约 100nm、小于约 30nm、或小于约 10nm。在一些情况下，选择通道的尺寸使得流体能够自由地流过装置或基材。还可选择通道的尺寸，例如以允许流体在通道内的一定体积或线性流速。当然，通道的数目和通道的形状可通过本领域一般技术人员所公知的任何方法改变。在一些情况下，可使用超过一个通道。例如，可使用两个或更多个通道，其中使它们位于彼此相邻或接近，位于彼此相交等。

[0074] 在某些实施方案中，装置内的一个或多个通道可具有小于约 10cm 的平均横截面尺寸。在某些情况下，通道的平均横截面尺寸为小于约 5cm、小于约 3cm、小于约 1cm、小于约 5mm、小于约 3mm、小于约 1mm、小于 500 微米、小于 200 微米、小于 100 微米、小于 50 微米、或小于 25 微米。“平均横截面尺寸”为在通道内垂直于净液体流动的平面内测量。如果通道为非圆形的，平均横截面尺寸可视为与通道的横截面积具有相同面积的圆的直径。因此，通道可具有任意合适的横截面形状，例如，圆形、椭圆形、三角形、不规则形状、正方形、矩形、四边形等。在一些实施方案中，通道是一定尺寸的（sized）使得允许发生包含在通道内的一种或多种流体的层流流动。

[0075] 通道还可具有任意合适的横截面长径比。对于通道的横截面形状，“横截面长径比”为在横截面形状上彼此正交完成的两次测量的最大可能的比（大对小）。例如，通道可具有小于约 2:1、小于约 1.5:1、或在一些情况下约 1:1（例如对于圆形或正方形横截面形状）的横截面长径比。在其它实施方案中，横截面长径比可相对大。例如，横截面的长径比可为至少约 2:1、至少约 3:1、至少约 4:1、至少约 5:1、至少约 6:1、至少约 7:1、至少约 8:1、至少约 10:1、至少约 12:1、至少约 15:1、或至少约 20:1。

[0076] 如所提及的，通道可在装置内以任意合适的构造排列。可使用不同的通道排列，例如以操作通道内的流体、液滴、和 / 或其它物质。例如，可排列装置内的通道以产生液滴（例如离散液滴、单一乳液、双重乳液或其它的多重乳液等），以混合其中包含的流体和 / 或液滴或其它物质，以筛分或分类其中包含的流体和 / 或液滴或其它的物质，以分裂或分开流体和 / 或液滴，以引起反应发生（例如发生在两种流体之间、在由第一流体和第二流体携带的物质之间，或在由两种流体携带的两种物质之间）等。在一些情况下，排列两个或更多个通道以在一个或多个交叉点交叉。在装置内可存在任意数目的流体通道交叉点，例如 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个等或更多个交叉点。

[0077] 用于操作流体、液滴和 / 或其它物质的系统的非限制性实例在下文中讨论。合适的操作系统的额外实例还可参见 2005 年 10 月 7 日由 Link 等人申请的题目为“Formation and Control of Fluidic Species”的美国专利申请序列号 11/246,911, 2006 年 7 月 27 日公开为美国专利申请公开号 2006/0163385; 2004 年 12 月 28 日由 Stone 等人申请的题目为“Method and Apparatus for Fluid Dispersion”的美国专利申请序列号 11/024,228, 现为 2010 年 5 月 4 日授权的美国专利号 7,708,949; 2007 年 8 月 29 日由 Weitz 等人申请的

题目为“Method and Apparatus for Forming Multiple Emulsions”的美国专利申请序列号 11/885,306,2009 年 5 月 21 日公开为美国专利申请公开号 2009/0131543 ;和 2006 年 2 月 23 日由 Link 等人申请的题目为“Electronic Control of Fluidic Species”的美国专利申请序列号 11/360,845,2007 年 1 月 4 日公开为美国专利申请公开号 2007/0003442 ;各自通过引入以其全部并入本文中。

[0078] 可通过一个或多个流体来源将流体输送至装置内的通道中。可使用任意合适的流体来源,并且在一些情况下,使用超过 1 个的流体来源。例如,泵、重力、毛细管作用、表面张力、电渗、离心力等可用于将流体从流体来源输送至装置中的一个或多个通道。泵的非限制性实例包括注射泵、蠕动泵、流体的增压来源等。装置可具有与其相关的任意数目的流体来源,例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 等或更多个流体来源。不需要使用流体来源将流体输送至相同的通道,例如第一流体来源可以将第一流体输送至第一通道,而第二流体来源可以将第二流体输送至第二通道等。

[0079] 根据本发明的某些方面,可使用各种材料和方法以形成例如本文所述的那些装置或组件,例如通道,例如微流体通道、室等。例如,各种装置或组件可由固体材料形成,其中该通道可经由微机械加工、膜沉积方法例如旋涂和化学气相沉积、激光制造、光刻技术、包括湿化学或等离子体处理的蚀刻方法等而形成。例如参见 Scientific American, 248:44-55、1983(Angell 等人)。

[0080] 在一组实施方案中,本文所述的装置的各种结构或组件可由聚合物形成,例如弹性体聚合物如聚二甲基硅氧烷(“PDMS”)、聚四氟乙烯(“PTFE”或 **Teflon**[®])等。例如,根据一些实施方案,可通过单独使用 PDMS 或其它的软光刻技术制造流体系统来实施微流体通道(合适的软光刻技术的细节在由 Younan Xia 和 George M. Whitesides 在 Annual Review of Material Science, 1998, 第 28 卷,第 153-184 页发表的题目为“Soft Lithography”以及由 George M. Whitesides、Emanuele Ostuni、Shuichi Takayama、Xingyu Jiang 和 Donald E. Ingber 在 Annual Review of Biomedical Engineering, 2001, 第 3 卷,第 335-373 页发表的“Soft Lithography in Biology and Biochemistry”的参考文献中讨论;各自通过引入将其全部并入本文中。

[0081] 潜在地合适的聚合物的其它实例包括,但不限于聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、环烯烃共聚物(COC)、聚四氟乙烯、氟化聚合物、聚硅氧烷例如聚二甲基硅氧烷、聚偏二氯乙烯、双-苯并环丁烯(“BCB”)、聚酰亚胺、聚酰亚胺的氟化衍生物等。也预期涉及包含如上所述那些聚合物和/或其它聚合物的组合、共聚物或共混物。该装置还可由复合材料,例如聚合物和半导体材料的复合材料形成。

[0082] 在一些实施方案中,装置的各种结构或组件由聚合物材料和/或柔性和/或弹性体材料制造,并且可方便地由可硬化的流体形成,从而便于通过模塑(例如复制模塑、注射成型、铸塑成型等)而制造。可硬化的流体可基本上为可被诱导固化、或自发固化为固体的任何流体,该固体能够包含和/或输送预期在流体网络中使用的流体和与流体网络一起使用的流体。在一个实施方案中,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”)。合适的聚合物液体可包括例如,热塑性聚合物、热固性聚合物、蜡、金属、或加热到它们的熔点上的它们的混合物或复合物。作为另一实例,合适的聚合物液体可包含一种或多

种聚合物在合适的溶剂中的溶液,例如当通过蒸发除去溶剂时溶液形成固体聚合材料。例如可从熔融状态或通过溶剂蒸发固化的这样的聚合材料,对于本领域的那些一般技术人员是公知的。各种聚合材料(其中许多为弹性体的)是合适的,并且对于其中一个或两个模具靠模(mold master)均由弹性体材料组成的实施方案,各种聚合物材料也适合于形成模具或模具靠模。这样的聚合物的实例的非限制性列表包括具有通常分类的硅酮聚合物、环氧聚合物、和丙烯酸酯聚合物的聚合物。环氧聚合物的特征在于存在通常称为环氧基、1,2-环氧化物或环氧乙烷的3员环醚基团。例如,除了基于芳族胺、三嗪和脂环族的主链的化合物外,可使用双酚A的二缩水甘油基醚。另一个实例包括公知的酚醛清漆聚合物。根据本发明适合使用的硅酮弹性体的非限制性实例包括由包括氯硅烷例如甲基氯硅烷、乙基氯硅烷、苯基氯硅烷等的前体形成的那些。

[0083] 在某些实施方案中使用硅酮聚合物,例如,硅酮弹性体聚二甲基硅氧烷或PDMS。PDMS聚合物的非限制性实例包括由Dow Chemical Co., Midland, MI出售的商标为Sylgard的那些,且特别是Sylgard182、Sylgard184、和Sylgard186。包括PDMS的硅酮聚合物具有若干有益性能,从而简化了在本发明的某些实施方案中使用的各种结构的制造。例如,这些材料便宜、容易获得,并且可经用热固化由预聚合物液体固化。例如,典型地,PDMS可通过使预聚合物液体暴露在约例如约65°C - 约75°C的温度下经例如约1小时的暴露时间而固化。同时,硅酮聚合物,例如PDMS可为弹性体的,且因此可用于形成具有相对高的长径比的非常小的部件,例如在本发明的某些实施方案中。在这方面柔性(例如弹性体的)模具或靠模可为有利的。

[0084] 由硅酮聚合物(例如PDMS)形成结构(例如微流体结构)或通道的一个优点是可使得这样的聚合物例如通过暴露于含氧的等离子体(例如空气等离子体)而被氧化,使得经氧化的结构在它们的表面包含化学基团,该化学基团能够交联到其它经氧化的硅酮聚合物表面或各种其它聚合物和非聚合物材料的经氧化的表面。因此,在不需要单独的粘合剂或其它的密封措施的某些实施方案中,可制造结构,且然后被氧化和/或基本上不可逆地密封到其它硅酮聚合物表面上或其它可与经氧化的硅酮聚合物表面反应的基材的表面上。在某些情况下,在不需要施加辅助压力以形成密封的情况下,密封可简单地通过使经氧化的聚硅氧烷表面与另一表面接触而完成。即,预氧化的聚硅氧烷表面充当靠着合适的配合(mating)表面的接触粘合剂。特别地,除不可逆地密封到其自身以外,还可使经氧化的聚硅氧烷(例如氧化的PDMS)不可逆地密封到除了其自身的一系列的经氧化的材料上,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,它们已经以类似于PDMS表面的方式被氧化(例如,经暴露于含氧等离子体)。可在本发明上下文使用的氧化和密封方法,以及全部的模塑技术在现有技术中已有描述,例如在题目为“Rapid Prototyping of Microfluidic Systems and Polydimethylsiloxane”Anal. Chem., 70:474-480, 1998(Duffy等人)的文章中,通过引用并入本文。

[0085] 至少在一些实施方案中,由经氧化的硅酮聚合物形成通道或其它结构(或内部,流体接触表面)的另一优点为,这些表面比典型的弹性体聚合物表面更加亲水得多(其中期望亲水性内表面)。因此相比于由典型的、未氧化的弹性体聚合物或其它疏水性材料组成的结构,这样的亲水性通道表面可更容易用水性溶液填充和湿润。

[0086] 在某些方面,可使用包括含有微流体通道的通道的多于一个的制品,并且在一些

情况下,该制品可具有不同高度或其它尺寸的通道。例如由于从相对大尺寸的通道到相对小尺寸的通道的比例变化,这样的制品可为有用的。例如,第一制品可包含分裂接合点的一个或多个代,而第二制品可包含更小的通道以及任选地分裂接合点的额外的代。以这样的方式,通过在具有连续降低的横截面积的各种制品内使用通道,可使相对大的液滴分裂多次(例如 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多次)。作为特定实例,入口微流体通道可具有高度并且各子微流体通道可具有高度,其中入口微流体通道和子微流体通道的平均高度之间的高度差比入口微流体通道的高度大于约 10%、大于约 15%、大于约 20% 或大于约 25%。

[0087] 作为特定的非限制性实例,第一制品可包含第一通道网络,并且一些或所有的通道可导向或在与包含第二通道网络的第二制品连通的流体内。在一些情况下,第一制品内的通道可在第一高度,而第二制品内的通道可在第二高度,其中第一和第二高度可相同或不同。在一些情况下,第一制品和第二制品之间的高度差可比第一制品内通道的高度大于约 10%、大于约 15%、大于约 20% 或大于约 25%。

[0088] 在一些方面,例如可用涂料涂覆通道的一个或多个壁或部分。例如用溶胶-凝胶涂料或光活性涂料用于涂覆微流体通道的系统和方法的实例,可参见 2009 年 2 月 11 日由 Abate 等人申请的题目为“Surfaces, Including Microfluidic Channels, With Controlled Wetting Properties”的国际专利申请号 PCT/US2009/000850, 2009 年 10 月 1 日公开为 W02009/120254, 以及 2008 年 8 月 7 日由 Weitz 等人申请的题目为“Metal Oxide Coating on Surfaces”的国际专利申请号 PCT/US2008/009477, 2009 年 2 月 12 日公开为 W02009/020633, 各自通过引用以其全部并入本文中。

[0089] 在一些情况下,可涂覆或以另外方式处理一些或所有的通道,使得包括入口以及子通道的一些或所有的通道,各自具有基本上相同的亲水性。在某些情况下,可使用涂料以控制和/或改变通道壁的疏水性。在一些实施方案中,提供可形成作为在基材(例如,通道如微流体通道的壁)上的涂料的溶胶-凝胶。在一些情况下,可使一部分或多部分溶胶-凝胶反应以改变其疏水性。例如,可将部分溶胶-凝胶暴露于光,例如紫外光,其可用于诱导在溶胶-凝胶中改变其疏水性的化学反应。溶胶-凝胶可包括当暴露于光时产生自由基的光敏引发剂。任选地,光敏引发剂共轭至溶胶-凝胶内的硅烷或其它材料。这样产生的自由基可用于引起在溶胶-凝胶表面上发生的缩合或聚合反应,因此改变表面的疏水性。在一些情况下,例如通过暴露于光的控制(例如使用掩膜(mask)),各部分可为反应的或剩余未反应的。

[0090] 因此,在本发明的一个方面,通道壁上的涂料可为溶胶-凝胶。如本领域熟练技术人员所公知的,溶胶-凝胶为可以在溶胶或凝胶状态的材料。在一些情况下,溶胶-凝胶材料可包含聚合物。溶胶状态可通过化学反应转化为凝胶状态。在一些情况下,例如经干燥或加热技术,可通过从溶胶中除去溶剂可促进反应。因此,在一些情况下,例如在下文中讨论的,可在使用之前预处理溶胶,例如通过引起在溶胶内进行一些缩合反应。溶胶-凝胶化学过程一般地类似于聚合,但是为硅烷水解产生硅烷醇以及随后这些硅烷醇缩合以形成二氧化硅或硅氧烷的顺序。

[0091] 在一些实施方案中,可选择溶胶-凝胶涂料以具有某些性能,例如具有一定疏水性。通过控制溶胶-凝胶的组成(例如,通过在溶胶-凝胶内使用某些材料或聚合物),和/或通过改性涂料,例如通过使涂料经受缩合或聚合反应以使聚合物与溶胶-凝胶涂料反

应来控制涂料的性能,如本文所讨论。

[0092] 例如,可通过在溶胶-凝胶中并入疏水性聚合物来使得溶胶-凝胶涂料更加地疏水性。例如,溶胶-凝胶可包含一种或多种硅烷,例如氟硅烷(即包含至少一个氟原子的硅烷)例如十七氟硅烷或十七氟辛基硅烷,或其它硅烷如甲基三乙氧基硅烷(MTES)、或包含一个或多个脂质链的硅烷例如十八烷基硅烷、或其它 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n$ -硅烷,其中 n 可为任意合适的整数。例如, n 可为大于 1、5 或 10,和在一些情况下,小于约 20、25、或 30。硅烷还可任选地包含其它基团如烷氧基(alkoxide),例如十八烷基三甲氧基硅烷。合适的硅烷的其它实例包括烷氧基硅烷如乙氧基硅烷或甲氧基硅烷、卤硅烷例如氯硅烷、或在硅原子上包含可水解部分(例如氢氧化物部分)的其它含硅化合物。一般而言,大多数硅烷可用于溶胶-凝胶中,而基于所需性能例如疏水性来选择特定的硅烷。在本发明的其它实施方案中,还可取决于期望的因素如相对的疏水性或亲水性选择其它硅烷(例如,具有较短的或较长的链长度)。在一些情况下,硅烷可包含其它基团,例如,例如胺类的基团,其可使溶胶-凝胶更亲水性。非限制性实例包括二氨基硅烷、三氨基硅烷、或 N -[3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基]乙二胺硅烷。可使硅烷反应以在溶胶-凝胶内形成网络,并且缩合程度可通过控制反应条件,例如通过控制温度、存在的酸或碱的量等来控制。

[0093] 在一些情况下,一种以上硅烷存在于溶胶-凝胶中。例如,溶胶-凝胶可包含氟硅烷以使所得溶胶-凝胶显示更高疏水性、以及其它有利于聚合物产生的硅烷(或其它化合物)。在一些情况下,可能存在可产生 SiO_2 化合物以有利于缩合或聚合的材料,例如 TEOS(原硅酸四乙酯)。在一些实施方案中,硅烷可具有至多 4 个与其接合的化学部分,并且在一些情况下,该部分之一可为 $\text{RO}-$ 部分,其中 R 为烷氧基或其它化学部分,例如使得硅烷可并入金属氧化物基网络中。此外,在一些情况下,一种或多种硅烷可水解形成对应的硅烷醇。

[0094] 此外,应当理解溶胶-凝胶不限于只包含硅烷,而是除了硅烷以外可以存在其它材料或可用其它材料代替硅烷。例如,涂料可包含一种或多种金属氧化物,例如 SiO_2 、五氧化二钒(V_2O_5)、二氧化钛(TiO_2)、和/或氧化铝(Al_2O_3)。作为其它的实例,溶胶-凝胶可包括含双键的部分、或另外在任何聚合反应内为反应性的,例如参与自由基聚合的硫醇。

[0095] 溶胶-凝胶可作为基材或通道壁上的涂料存在,并且该涂料可具有任意合适的厚度。例如,该涂料的厚度可为至多约 100 微米、至多约 30 微米、至多约 10 微米、至多约 3 微米、或至多约 1 微米。在一些情况下,可能期望较厚的涂料,例如在其中期望较高耐化学性的应用中。然而,在其它的应用中可能期望较薄的涂料,例如,在相对小的微流体通道内。

[0096] 在一组实施方案中,可控制溶胶-凝胶涂料的疏水性,例如使得溶胶-凝胶涂料的第一部分为相对疏水性,且溶胶-凝胶涂料的第二部分为比第一部分或多或少相对疏水性。涂料的疏水性可使用本领域技术人员熟知的技术确定,例如使用接触角测量如本文所讨论的那些。例如,在一些情况下,基材的第一部分(例如在微流体通道内,例如壁)可具有有利于有机溶剂对水的疏水性,而第二部分可具有有利于水对有机溶剂的疏水性。

[0097] 溶胶-凝胶涂料的疏水性例如可通过使至少一部分溶胶-凝胶涂料经受缩合或聚合反应以使聚合物与溶胶-凝胶涂料反应来改变。与溶胶-凝胶涂料反应的聚合物可为任意合适的聚合物,并且可选择具有特定的疏水性能。例如,聚合物可选择为比基材和/或溶胶-凝胶涂料更加疏水性或更加亲水性。作为实例,可使用的亲水性聚合物为聚丙烯酸。

[0098] 可通过将单体（或低聚物）形式的聚合物提供到溶胶-凝胶涂料（例如在溶液中）中，并且使聚合物与溶胶-凝胶之间发生缩合或聚合反应，而将聚合物添加到溶胶-凝胶涂料中。例如，可以利用自由基聚合以使聚合物结合到溶胶-凝胶涂料中。在一些实施方案中，例如自由基聚合的反应可通过任选地在能够在暴露于光时产生自由基（例如经由分子裂解）的光敏引发剂存在下，将反应物暴露于热和/或光，例如紫外（UV）光来引发。本领域一般技术人员将意识到许多这样的光敏引发剂，其中许多商购可获得，例如 Irgacur2959 (Ciba Specialty Chemicals)、氨基二苯甲酮、二苯甲酮、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)。

[0099] 光敏引发剂可包含在添加到溶胶-凝胶涂料中的聚合物中，或在一些情况下，光敏引发剂可存在于溶胶-凝胶涂料中。在一些实施方案中，还可将光敏引发剂在涂覆步骤后引入到溶胶-凝胶涂料中。例如，光敏引发剂可包含在溶胶-凝胶涂料内，并且当暴露于光时活化。光敏引发剂还可以共轭到或结合到溶胶-凝胶涂料的组分上，例如到硅烷上。作为非限制性实例，光敏引发剂如 Irgacur2959 可以经由氨基甲酸酯键共轭到硅烷-异氰酸酯上（其中光敏引发剂上的伯醇可参与与异氰酸酯基的亲核加成中，其可生成氨基甲酸酯键）。

[0100] 溶胶可包含在溶剂内，其还可包含其它化合物例如包括如上所述的那些的光敏引发剂。在一些情况下，溶胶还包含一种或多种硅烷化合物。可使用任何合适的技术处理溶胶以形成凝胶，例如通过使用化学或物理技术例如加热来除去溶剂。例如，溶胶可暴露于至少约 50℃、至少约 100℃、至少约 150℃、至少约 200℃、或至少约 250℃ 的温度下，其可用于驱走或蒸发至少一些溶剂。作为特定的实例，可使溶胶暴露于设定达到至少约 200℃ 或至少约 250℃ 的温度的热板，并且溶胶暴露于热板可导致至少一些溶剂被驱走或蒸发。然而在一些情况下，溶胶-凝胶反应甚至可在不存在加热的情况下，例如在室温下进行。因此，例如，可将溶胶单独放置一段时间（例如约一小时、约一天等），和/或可使空气或其它气体或液体，在溶胶上通过，以允许溶胶-凝胶反应进行。

[0101] 在其它实施方案中，可使用其它引发技术代替光敏引发剂或除了光敏引发剂，可使用其它引发技术。实例包括但不限于氧化还原引发、通过例如加热装置的部分引起的热分解（例如这可通过具有一定温度或包含氧化或还原化学品的液体物流完成）。在另一实施方案中，例如，如果表面包含可参与反应的反应性基团，表面的官能化可通过加聚和/或缩聚反应实现。在一些情况下，还可添加包含期望官能性的硅烷，例如包含 COOH 部分、NH₂ 部分、SO₃H 部分、SO₄H 部分、OH 部分、PEG-链等的硅烷）。

[0102] 在一些情况下，可从基材去除仍存在的任何未凝胶化的溶胶。可主动地去除未凝胶化的溶胶，例如物理地通过施加压力或将化合物添加到基材中等，或者在一些情况下未凝胶化的溶胶可被动地除去。例如，在一些实施方案中，可加热存在于微流体通道内的溶胶以蒸发溶剂，溶剂在微流体通道内以气态积累，从而增加了微流体通道内的压力。在一些情况下，压力可为足够引起至少一些未凝胶化的溶胶被除去或被“吹”出微流体通道。

[0103] 在某些实施方案中，在涂料已经引入基材中后，可处理部分涂料以改变它的疏水性（或其它性能）。在一些情况下，如上所讨论，使涂料暴露于包含单体和/或低聚物的溶液，然后使其缩合或聚合以结合到涂料上。例如，部分涂料可暴露于热或光例如紫外线光，其可用于引发自由基聚合反应以导致发生聚合。任选地，光敏引发剂存在于例如溶胶-凝

胶涂料内以促进该反应。在一些实施方案中,光敏引发剂还可包含双键、硫醇、和 / 或其它反应性基团,以使得单体和 / 或低聚物可共价地连接到溶胶-凝胶涂料上。

[0104] 以下文件以它们的全部内容通过引入并入本文中:2005 年 10 月 7 日由 Link 等人申请的题目为“Formation and Control of Fluidic Species”的美国专利申请序列号 11/246,911,2006 年 7 月 27 日公开为美国专利申请公开号 2006/0163385;2004 年 12 月 28 日由 Stone 等人申请的题目为“Method and Apparatus for Fluid Dispersion”的美国专利申请序列号 11/024,228,现为 2010 年 5 月 4 日授权的美国专利号 7,708,949;2007 年 8 月 29 日由 Weitz 等人申请的题目为“Method and Apparatus for Forming Multiple Emulsions”的美国专利申请序列号 11/885,306,2009 年 5 月 21 日公开为美国专利申请公开号 2009/0131543;以及 2006 年 2 月 23 日由 Link 等人申请的题目为“Electronic Control of Fluidic Species”的美国专利申请序列号 11/360,845,2007 年 1 月 4 日公开为美国专利申请公开号 2007/0003442。

[0105] 同样以它的全部内容通过引入并入本文中的为 2011 年 2 月 7 日由 Abate 等人申请的题目为“Systems and Methods for Splitting Droplets”的美国临时专利申请序列号 61/440,198。

[0106] 以下实施例意欲说明本发明的某些实施方案,而不是举例说明本发明的全部范围。

[0107] 实施例 1

[0108] 双重乳液为内部包含额外的较小液滴的液滴。因为它们的小尺寸以及核壳结构,它们可用于需要微囊化的应用,包括食物、化妆品、和药物。用微流体装置,可形成具有控制性能,包括控制的尺寸和体积分数的双重乳液液滴。液滴还可有效地用活性材料填充:典型地,可实现 100% 效率的封装,而相反地,大批量方法实现小于 10% 的活性物封装。然而,该方法存在缺点:一个重要的实例来自装置的小尺寸,其导致液滴以非常慢的速率形成。典型地,双重乳液仅以几毫升 / 小时形成,对于某些应用而言可能太慢。

[0109] 增加生产量的一种方法是使装置并行。不是产生少量液滴的单个装置,而是可同时使用许多装置以生产更大的量。然而,由于这样的装置的复杂性,双重乳液合成的并行化是困难的。虽然例如仅使用简单的 T 形接合点可形成单一乳液,但是双重乳液通常需要更复杂系统,例如级联的 T- 或交叉通道接合点,有时具有空间图案化的界面润湿性。

[0110] 该实施例说明了用微流体装置将多重乳状液的生产速率提高多达若干数量级的某些系统和方法。该策略基于这样的认识:装置可形成液滴的最大体积速率与液滴制造器喷嘴的尺寸成比例:越大的喷嘴每单位时间产生越大体积的多重乳液。然而,增加的尺寸也产生更大的液滴,对于某些应用可能是不期望的。为了生产较小尺寸的液滴,在该实施例中,使用分裂阵列(array)将较大的液滴分裂为小液滴。每次液滴流过分裂部分(split)时,它被平分为两个相等部分(尽管在其它情况下可使用其它分裂比)。尽管仍然基本上为单分散的,但是通过分裂额外的次数,形成甚至更小的液滴。分裂还可适用于单一和多重乳状液。

[0111] 不期望受任何理论束缚,形成单分散液滴的装置的最大速率可通过测定滴落至射流的过渡而测量。这可产生内相流速的最大值 v_{in} 。然而,乳液的生产率不与 v_{in} 成比例,而是与体积流量 $U_{in} = v_{in}A$ 成比例,其中 A 为液滴制造器或通道的横截面积。因此,即使对于

固定的流速,生产量可通过按比例增加 A 而提高。然后,这也可能导致较大液滴的生成,因为,对于液滴生成,其中封堵效应是重要的, $V_{\text{drop}} = w A (1 - \alpha U_{\text{in}}/U_{\text{out}})$, 其中 V_{drop} 为液滴体积, w 为液滴制造器喷嘴的横截面宽度, α 为接近 1 的几何参数,且 U_{out} 为外相的流量。基于此, $D_{\text{sphere}} \sim (w A)^{1/3}$ 。为了获得期望的小尺寸的液滴,使用该实施例中的分裂阵列将液滴分裂为小的基本上单分散的液滴。

[0112] 该分裂阵列包括各自数次分成两个通道的一系列通道。当液滴遇到分裂接合点之一时,黏性力和压力使其拆开 (pull down) 进入各分支。取决于流动条件、通道尺寸和流体的界面张力,液滴可选择一个路径从而保持完整,或沿着两个路径,从而分裂为 2 个。如果液滴分裂,所得液滴的尺寸可取决于分裂接合点后分支的流体力学的流体阻力。对于相等的阻力,液滴可均匀分裂,从而产生基本上单分散的、包含具有初始体积一半的液滴的两倍的乳液。可添加额外的分裂接合点或“代”以产生较小的液滴。各次分裂或各代使体积平分,使得每三次分开把有效直径平分。这允许通过选择分裂接合点或者代的数目来选择最终的液滴尺寸。此外,分裂速率不受液滴最终尺寸的限制,因为对于每次分裂,添加通道;实质上,这是平行化的形式,尽管在液滴已经形成后进行平行化。

[0113] 为了说明分裂用于增加生产的用途,在该实施例中,以高生产量产生基本上单分散的单一乳液。水用于液滴相和 HFE-7500 (3M) 用作氟代烃油,1.8wt% 的 **Krytox**[®] 157FSL (DuPont) 的铵盐作为表面活性剂,用于连续相。为了能够生产油包水液滴,通过用 **Aquapel**[®] (PPG Industries) 处理,使装置通道变得疏水性。在该实施例中通过穿过装置冲洗 **Aquapel**[®] 几秒、用空气冲洗,且然后在 65°C 下烘装置 20 分钟而实现。

[0114] 将水和油注入装置中并且在交叉通道接合点相遇,其中形成水射流,如图 4A 的上部所示,其显示单一乳液装置。如本文所讨论,该装置使用软光刻技术在聚(二甲基硅氧烷)中制造。以比普通的液滴制造器快约 10 倍的通过量操作单一乳液装置。由于流量接近滴落至射流的过渡,射流是不稳定的,在将它分裂为液滴的边缘上的界面上具有波纹。通常,射流将无规地分开,从而产生多分散液滴;然而,通过在下游添加收缩,引导该射流基本上分裂为单分散液滴,如该图中所示。由于喷嘴的尺寸,50 微米的高度和 120 微米的宽度,所得的液滴相对大,如果当作球体的话直径为约 88 微米。为了产生直径或尺寸期望为 35 微米的液滴,使大液滴分离 $(88 \text{ 微米} / 35 \text{ 微米})^3 \sim 4$ 次成为 $2^4 = 16$ 个相等部分。因此该装置的最大生产率为约 7,000 微升 / 小时;为了直接生产该尺寸的液滴通常将需要高度为 25 微米和宽度为 25 微米的尺寸的喷嘴,最大速率仅为 ~ 600 微升 / 小时。

[0115] 实施例 2

[0116] 分裂还可用于提高双重乳化液滴的生产率。在该实施例中,将分裂阵列加入到大的液滴制造器末端,例如在实施例 1 中所讨论的,尽管这次它为双重乳液制造器。该双重乳液装置包括两个串联的交叉通道接合点,如图 4B 和图 5 中图像的上排所示。如本文所讨论,使用软光刻技术在聚(二甲基硅氧烷)中制造装置。双重乳液装置比常规的液滴制造器快 ~ 5 倍操作;由于分裂接合点数目较少,双重乳液装置的速度相对于实施例 1 的装置较慢。

[0117] 图 5 说明了使用一步双重乳化形成双重乳液(顶排)并且使用分裂接合点(较低排)将其分裂成较小液滴的图像顺序。该装置将双重乳液平分三次成为体积为初始母体液

滴的 1/8 的子液滴。在各阶段后,分裂接合点变窄,以允许较小液滴的有效分裂。如果视为球体,最终液滴的直径为约 43 微米。

[0118] 为了制备双重乳液,将辛醇、水与 1wt% 的 SDS(十二烷基硫酸钠),和 HFE-7500 与 1.8wt% 的 **Krytox**[®] 表面活性剂,分别以 200 微升/小时、500 微升/小时和 1000 微升/小时注入内部、中间和连续相入口。这形成辛醇在水中在第一接合点的稳定射流,其进入其中添加油的第二接合点。这产生了由水壳(sheath)包围辛醇的同轴射流,其本身由油包围。

[0119] 由于同轴射流进入第二接合点,它变得不稳定,从而引起外部界面变窄,挤压辛醇射流。当同轴射流达到不稳定的宽度时,它突然折断(snap)从而产生具有辛醇核的水液滴的双重乳液,如图 5 的上排所示。该“一步”紧压(pinch)与用于形成双重乳液的通常两步方法不同,因为内部液滴的产生由外部液滴的紧压所驱动。参见例如 2010 年 3 月 12 日由 Weitz 等人申请的题目为“Controlled Creation of Multiple Emulsions”的国际专利申请号 PCT/US2010/000763,2010 年 9 月 16 日公开为 W02010/104604,通过引用并入本文。由于该装置的大尺寸,双重乳液相对大,如果视为球体,直径为约 110 微米。

[0120] 为了分裂双重乳液以产生所需尺寸的液滴,如图 4B 中所示使用分裂阵列。当双重乳液进入分裂接合点之一时,产生了两个叶片,一个在分裂接合点的各分支内,如图 5 在第二排的 $t=0-1.00\text{ms}$ 所示。随着双重乳液液滴继续向前,后面的界面接近分离接合点的顶。叶片延长,最后仅由狭窄的同轴线维持连接。该线几乎全部由辛醇形成,由水壳包围,如图 5 的第二排的 $t=1.50\text{ms}$ 所示。随着线变窄,外部界面挤压在辛醇上,使它变窄,并且最后使它突然折断,将该双重乳液液滴分为 2 个,如图 5 中所示。这些双重乳液通过随后两个分裂接合点以类似方法分裂为平均的较小液滴,如图 5 中较低排的时间顺序所示。

[0121] 实施例 3

[0122] 在该实施例中,为了量化分裂动力学,测量液滴沿着它们中心轴的长度作为时间的函数。参见图 6A 和 6B,分别显示单和双重乳液液滴的长度(L/w)作为时间的函数,从它们的后面的界面至在分裂接合点的分裂的顶测量。长度通过引起接合点的通道的宽度进行归一化。对于双重乳液,同时提供外部液滴(L_{out})和内部液滴(L_{in})的长度。如所标记,试验还以不同的毛细管数进行。

[0123] 在这些试验中,单一乳液液滴进入似乎具有香肠形状的分裂接合点,因为它们初始地受限在狭窄的入口通道内。随着它们进入分裂接合点,在各液滴上出现两个叶片;初始地,液滴不完全封堵通道,但是允许包围的连续相在它们周围经过。在此时,液滴长度缓慢减少,如图 6A 中左所示。当叶片生长至足够尺寸时,叶片能够封堵通道。这限制了连续相流体的路径,它现在需移动通过在通道拐角处的“槽”并且通过叶片和壁之间的细润滑层。这增加了通道对连续相的阻力,从而引起液滴后面的流体压力增加。这推动液滴更快地进入分裂接合点,使得它的长度更急剧地降低,如图 6A 中,中间-左所示。从该点向前,该降低作为时间函数大约为线性,向上直到夹断的时刻,如图 6A 右侧所示。

[0124] 双重乳液液滴的分裂似乎是按照类似的方法,尽管它包括对应于外部和内部液滴的分裂从而形成双重乳液液滴的两次衰减。对于外部液滴,观察到两步衰退:随着叶片出现的缓慢初始衰减,接着是随后的更快衰减,如图 6B 中所示。有趣地,对于内部液滴,也存在两步衰减,尽管通过第二步骤,内部液滴的长度几乎等于外部液滴的长度。这表明连接叶片的线几乎完全是内部流体,由中间流体的薄层包围,如图 5 中 2-4 排的 $t=1.50\text{ms}$ 所示。外部

界面似乎驱动内部液滴的变窄,由图 6B 中两线的同时变窄所显示。当线达到临界宽度时,它变得不稳定,突然折断并且将双重乳液分开为两个,如图 6B 中所示。

[0125] 该数据还显示存在两种类别的分裂方法:线的连续变窄,以及不连续变窄。不期望受任何理论的束缚,这些似乎取决于通道内流体流动的毛细管数 (Ca)。这可通过考虑与分裂相关的时间刻度而解释。分裂包括两个过程:随着液滴被推进接合点中它的初始变形,和连接叶片的线的最终夹断。然而初始变形由通道几何学、界面力、和 / 或穿过分裂接合点的压降控制,且因此取决于流速,因为 Rayleigh-Plateau 不稳定性,发生最终的破裂,并且不依赖于流速。因此,由于流速低,当在低 Ca 时,与夹断相比,形状变形缓慢;这产生不连续的线演化,其中与其它动力学相比,夹断为突然的。相反地,当流速快时,在高 Ca 时,变形速率可与夹断速率相比,从而导致线的不连续演化。

[0126] 实施例 4

[0127] 当实施这些技术时,为了确保稳健 (robust)、同等稳健的分裂,应当考虑各种因素。接合点分裂液滴的能力可取决于相对于液滴直径的接合点直径;如果液滴大,叶片可封堵下游通道,从而产生良好分裂。在这些试验中发现,在一些情况下,接合点前的变窄收缩可以辅助它,因为它允许叶片更有效地封堵下游通道用于更稳健的分离。分裂接合点后的通道长度也可重要的。可选择长度以比液滴长数倍。如果长度太短,这些通道对液滴的阻力的应有影响可变得重要,导致平行通道之间的反作用 (feedback) 可引起不规则的液滴流动,因此干扰分裂。例如,这可引起液滴移动穿过仅一个路径,从而留下其它通道是空的;为响应小扰动有时通道也可自发地变换,类似于电子触发器。然而,通过增加这些通道的长度,它们的阻力提高,可能使对液滴的应有影响最小,并且阻止这样的反作用效应。

[0128] 在一些情况下,流体的 Ca (毛细管数) 可同样重要。对于最佳的分裂,应该选择 Ca 不太低也不太高。如果太低,液滴可能不分裂或内部液滴可能冲开中间相,并且在一些情况下,与连续相聚结。通过以相对高的 Ca 操作,这些影响可能以两种方式被抑制。在内相流体和连续相流体之间是可保证内部液滴在中间液滴内的中间相流体的薄润滑膜。由润滑分析,膜厚度似乎与 $Ca^{2/3}$ 成比例。因此增加 Ca 可使得膜更厚,其可提高稳定性。增加 Ca 还可使液滴在分裂接合点花费的时间最小,从而限制膜的排流 (drainage),其还可将使断裂最小。然而,在一些情况下,相对高的 Ca 也可是有问题的。因为它可导致产生“卫星”液滴。卫星液滴在线的最终紧压中形成。随着线变窄并且界面向内挤压,可从线中驱除流体并且进入叶片中。然而,如果 Ca 相对大,相对于界面效应,粘性效应占主导。因此液体的粘性阻止紧压,从而引起某些流体在线内部截留,变成卫星液滴。

[0129] 在一些情况下可选择 Ca 的最佳值,以正好高于对于固定流速而言产生分裂所需的。然而,虽然选择单一分裂接合点的最佳 Ca 值简单,对于多重分裂接合点完成这点可能更困难,因为随着分裂接合点增加,流体被分为增加数目的通道。一种解决方法为仅增加总流速以确保对于所有的分裂接合点 Ca 足够高。然而,这可能引起早期或第一分裂接合点中的 Ca 高,其在一些情况下可能导致如以上所讨论的卫星液滴。另一种解决方法为改变通道尺寸使得随着分裂接合点增加, Ca 保持相对恒定。随着分裂接合点增加,例如这可通过逐渐变窄通道以保持通道的总横截面积相对恒定来实现。因此,与分裂阵列结合的大液滴制造器对于以相对高速率生产小液滴可为有效的。

[0130] 实施例 5

[0131] 该实施例说明了相对单分散液滴的生产,其可用于各种应用。在该实施例中,确定液滴样品的尺寸分布。对于如上所述的单一乳液装置,使液滴分裂为 $16(2^4)$ 部分,从而产生最终平均直径为约 35 微米,和狭窄分布,变异系数 (CV) 为 5% 的液滴,如图 7A 和 7C 中所示。对于例如如上所述那些的双重乳液,使液滴分裂为 $8(2^3)$ 个同等部分,从而产生平均内径和外径分别为约 28 微米和约 43 微米,每个具有窄粒度分布,例如 CV 为 6% 的最终液滴,如图 7B 和 7D 中所示。

[0132] 因此分裂可用于生产相对单分散的单一和双重乳液。认为用相对单分散液滴看到的尺寸的 CV 为不完美装置制造的结果,而非在分裂过程中的有限控制。从不均匀分裂的观察来看,发现在相同的分裂接合点典型地出现不对称的分裂,这表明固定的几何学性能应负责任。当分裂接合点的分支具有不相等的流体力学阻力时,已知产生不均匀分裂:具有较低阻力的臂总是形成较大的液滴。在该装置中,通道尺寸中的均匀性为约 1 微米。

[0133] 不期望受任何理论束缚,认为在层流条件下,矩形横截面的通道具有流体力学阻力:

$$[0134] \quad R_{hyd} = 12 \left[1 - \frac{192h}{\pi^3 w} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^3} \tanh\left(\frac{n\pi w}{2h}\right) \right]^{-1} \frac{\mu L}{wh^3}$$

[0135] 其中 h 和 w 分别为通道的高度和宽度,以及 μ (μ) 为流体流过通道的粘度。因此期望有限的制造分辨率产生 $\sim 15\%$ 的通道阻力变化。从经验观察,分裂后液滴的体积为 $V_l/V_r \sim R_r/R_l$, 其中 V_l 和 V_r 为液滴的体积,以及 R_l 和 R_r 分别为左分支和右分支的流体力学阻力。由此,液滴直径的变化估计为 $\sim 8\%$,其接近于观察到的多分散性。这表明观察到的增加的多分散性,当非常小时,主要为装置制造的有限精确度的结果。因此,一个简单的降低多分散性的方法是增加制造精确度,其容易使用较高分辨率光掩模可实现。另一个合适的方法是延长分裂后的通道;对于更均匀的阻力,这应允许横截面尺寸的变化以沿着通道的长度平均,并且降低多分散性。

[0136] 当本发明的数个实施方案已经在此被描述和说明时,本领域技术人员易于想到用于实施该功能和 / 或获得该结果和 / 或在此描述的一个或多个优点的各种其它措施和结构,并且这样的变化和 / 或修改中的每个被认为在本发明的范围内。更一般地,本领域技术人员易于意识到,在此所描述的所有参数、尺寸、材料和构造的意思是示例性的,并且实际参数、尺寸、材料和 / 或构造将取决于利用本发明的教导的一个或多个特定应用。本领域技术人员至多使用常规实验将意识到,或能够确认在此描述的本发明的特定实施方案的许多等效物。因此,应理解的是,前述实施方案仅仅用于举例方式呈现,并且在所附权利要求及其等效物的范围内,除了具体描述和所要求的之外可实施本发明。本发明涉及在此所描述的各单独特征、系统、制品、材料、套件和 / 或方法。此外,如果这些特征、系统、制品、材料、套件和 / 或方法并不相互不一致的,则两个或更多个这些特征、系统、制品、材料、套件和 / 或方法的任何组合均包含在本发明的范围内。

[0137] 如在此所限定和使用的定义,应理解为控制词典定义、通过引用并入的文献中的定义和 / 或所限定的术语的普通含义。

[0138] 在本文的说明书和权利要求中所使用的,不定冠词“一”和“一个”,除非明确地表示为相反含义,其应理解为意思是“至少一个”。

[0139] 在本文的说明书及权利要求书中所使用的,措辞“和 / 或”应理解为所结合的元件中的“任一或二者”,即:在一些情况下结合地存在而在其它情况下分离地存在的元件。通过“和 / 或”所列举的多个元件将以相同的方式解释,即所结合的元件中的“一个或多个”。除了由“和 / 或”措辞明确指明的元件,其它元件任选地存在,无论明确指明与那些元件相关或不相关。因此,作为非限制性实例,关于“A 和 / 或 B”,当其以开放式语言(如“包括”)结合使用时,在一个实施例中可指:仅 A(任选地包括除了 B 之外的元件);在其它实施例中可指:仅 B(任选地包括除了 A 之外的元件);在再一个实施例中可指:A 和 B(任选地包括其它元件)等。

[0140] 在本文的说明书和权利要求中所使用的,“或者”应理解为具有与上述限定的“和 / 或”相同的含义。例如,当在列表中分离项目时,“或”或“和 / 或”应解释为包括,即包含至少一个,也包括很多元件或列表的元件中的一个以上,并且任选地另外的未列出的项目。仅明确表示相反的术语,例如“仅仅其中一个”或者“正好其中一个”,或者在权利要求中使用,“由... 组成”将指包括很多元件或列表的元件中的正好一个元件。通常,当在前面有排他性术语例如“任一个”、“其中一个”、“仅其中一个”或“正好其中一个”时,本文所使用的术语“或”应仅仅解释为排他性选择(即,非此即彼,而并不是两者)。在权利要求中使用,“基本上由... 组成”将具有其在专利法领域中使用的普通含义。

[0141] 在本文的说明书和权利要求中所使用的,关于一个或多个元件的列表,措词“至少一个”将理解为表示从由所述元件列表中的任一个或多个元件中选择至少一个元件,但未必包括特定列在该元件列表中的每个元件中的至少一个,且不排除该元件列表中元件的任意组合。该定义还允许除了特定指明在由措词“至少一个”所指的元件列表中的元件之外的元件任选地存在,无论该元件与所特定指明的那些元件是否相关。因此,作为非限制性实例,“A 和 B 中的至少一个”(或者,相当于“A 或 B 中至少一个”,或者相当于“A 和 / 或 B 中至少一个”),在一个实施例中可指:至少一个 A,任选地包括多于一个 A,而 B 不存在(和任选地包括除了 B 之外的元件);在另一实施方案中,指:至少一个 B,任选地包括多于一个 B,而 A 不存在(且任选地包括除了 A 之外的元件);在再一个实施方案中,指:至少一个 A,任选地包括多于一个 A,且至少一个 B,任选地包括多于一个 B(且任选地包括其它元件)等。

[0142] 还应理解的是,除非有明确相反指示,在此所请求保护的包括多于一个步骤或操作的任何方法中,该方法的步骤或操作的次序未必限制为其中所记载的方法的步骤或操作的次序。

[0143] 在权利要求中以及在上述说明书中,所有过渡性措辞,例如“包括”、“包含”、“运载”、“具有”、“含有”、“涉及”、“保持”、“构成”等同样被理解为开放式的,即意思是包括但并不限制于此。仅仅过渡性措辞“由... 组成”以及“基本上由... 组成”将是封闭式或半封闭的过渡性措辞,分别如美国专利局专利审查程序手册第 2111.03 部分所述。

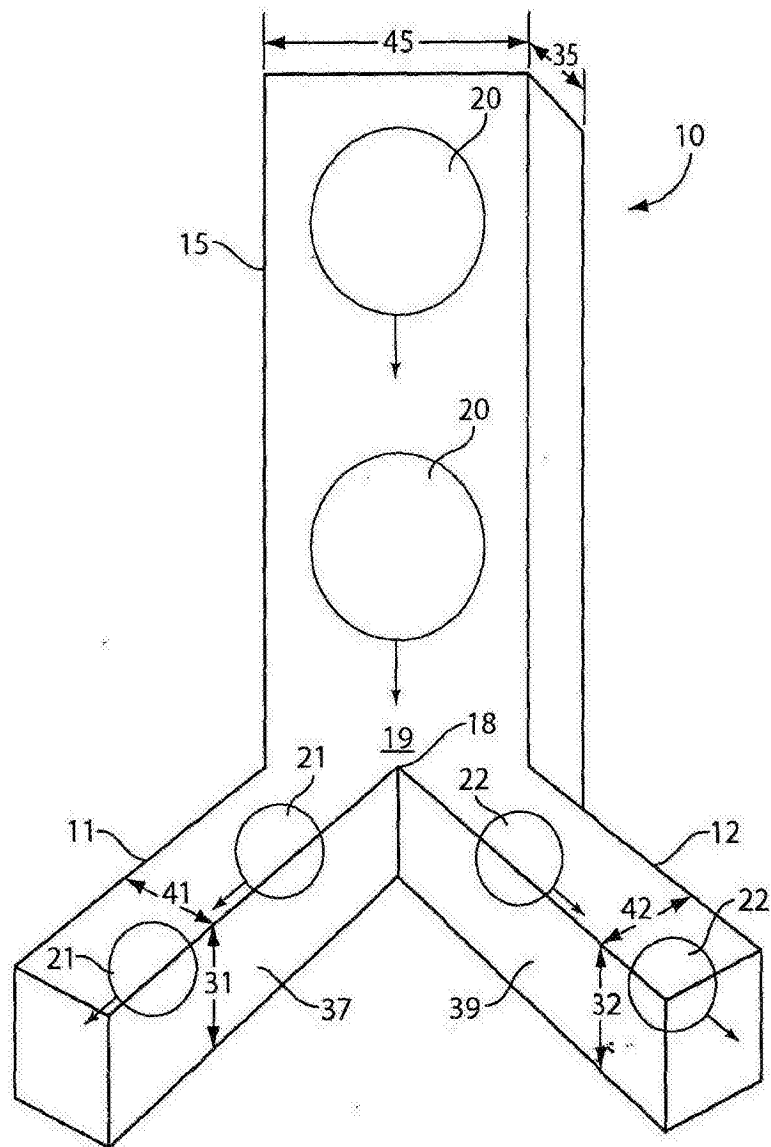


图 1A

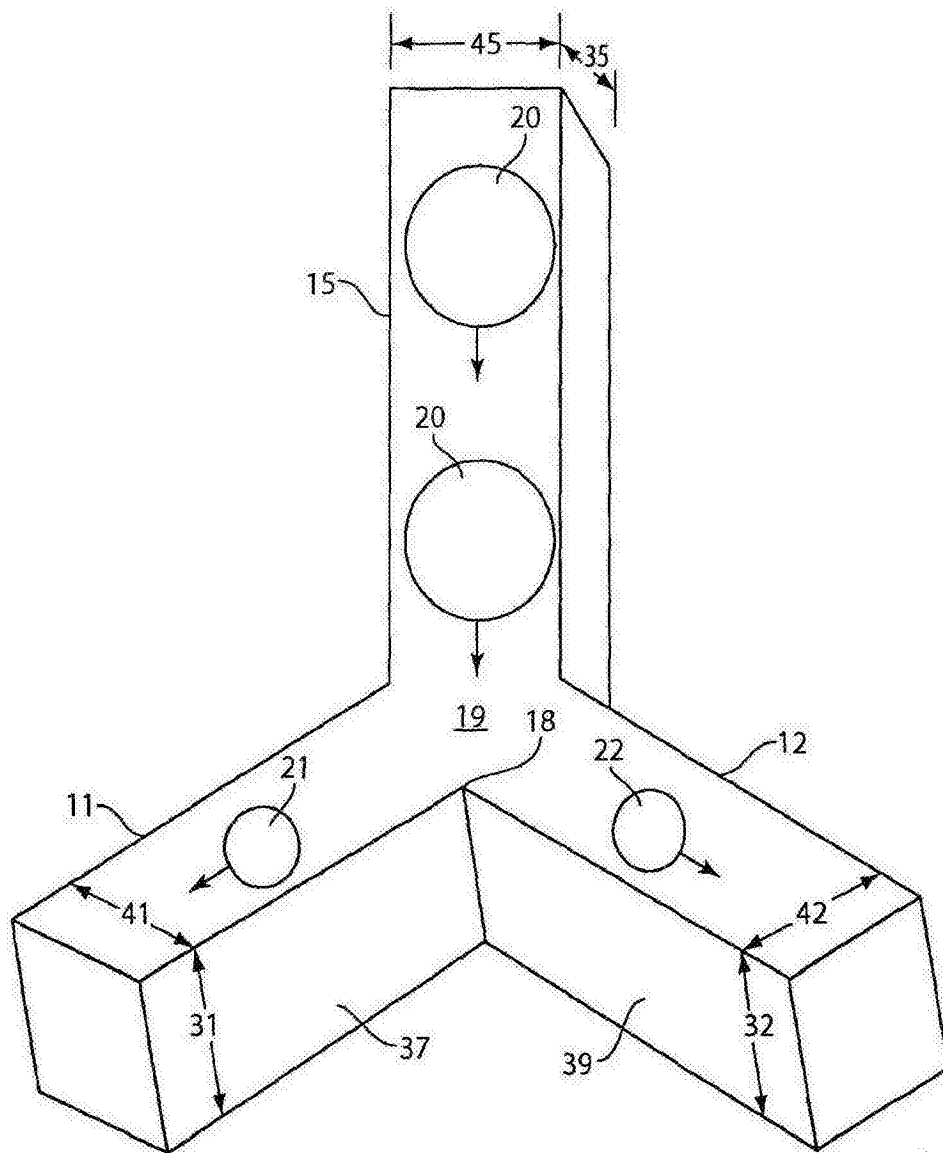


图 1B

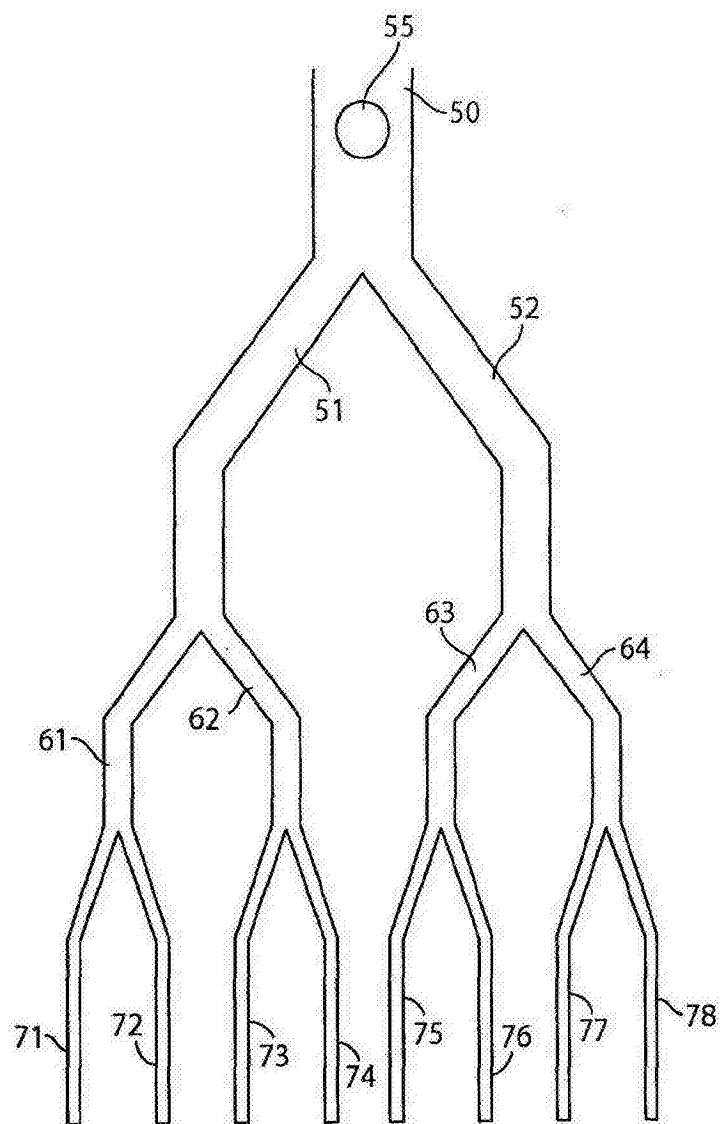


图 2

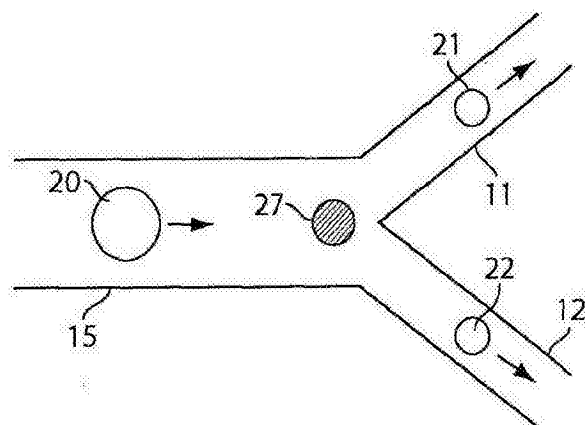


图 3A

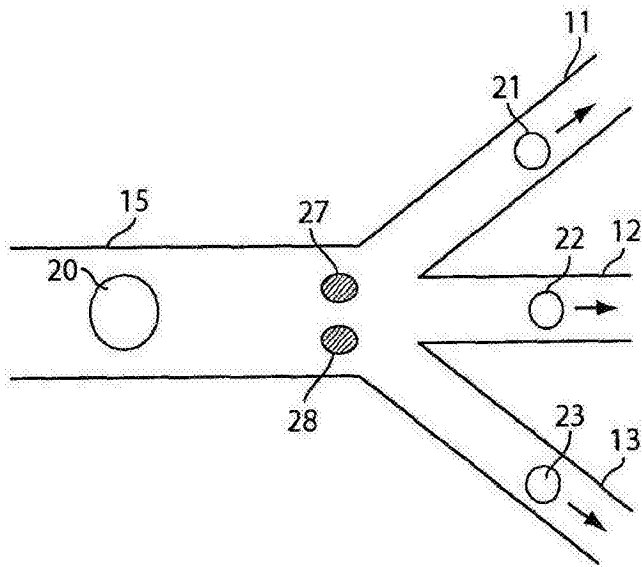


图 3B

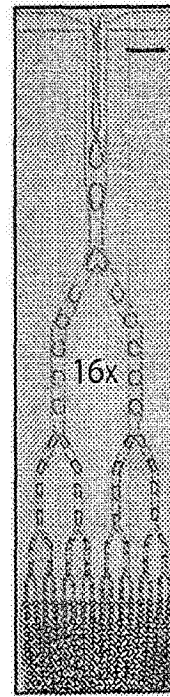


图 4A

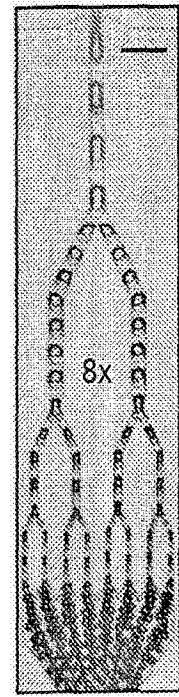


图 4B

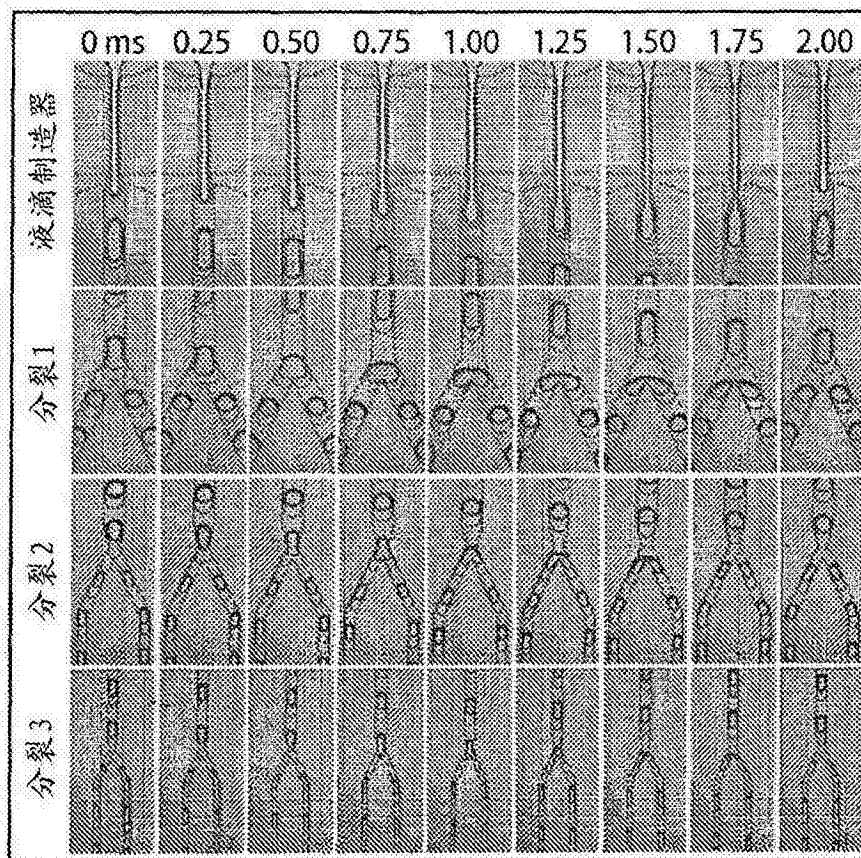


图 5

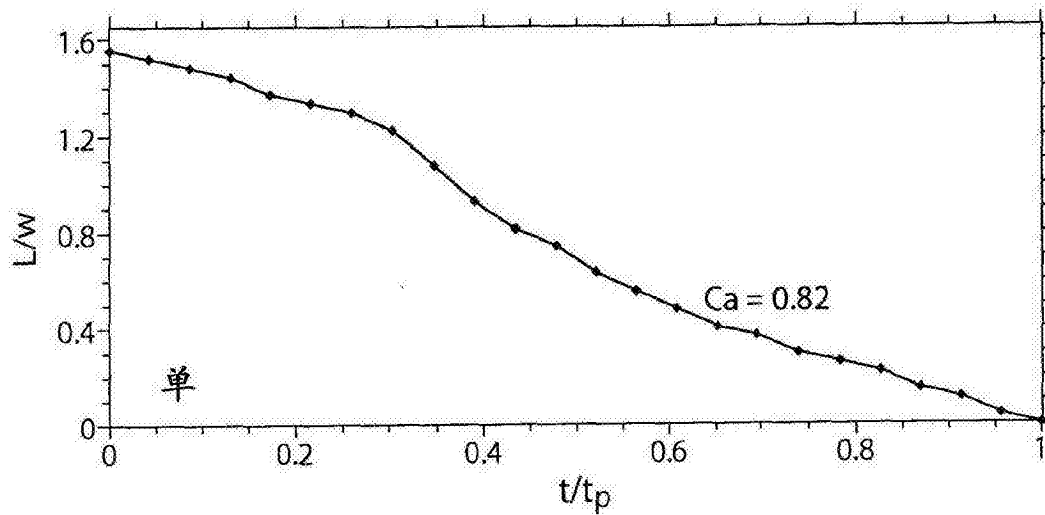


图 6A

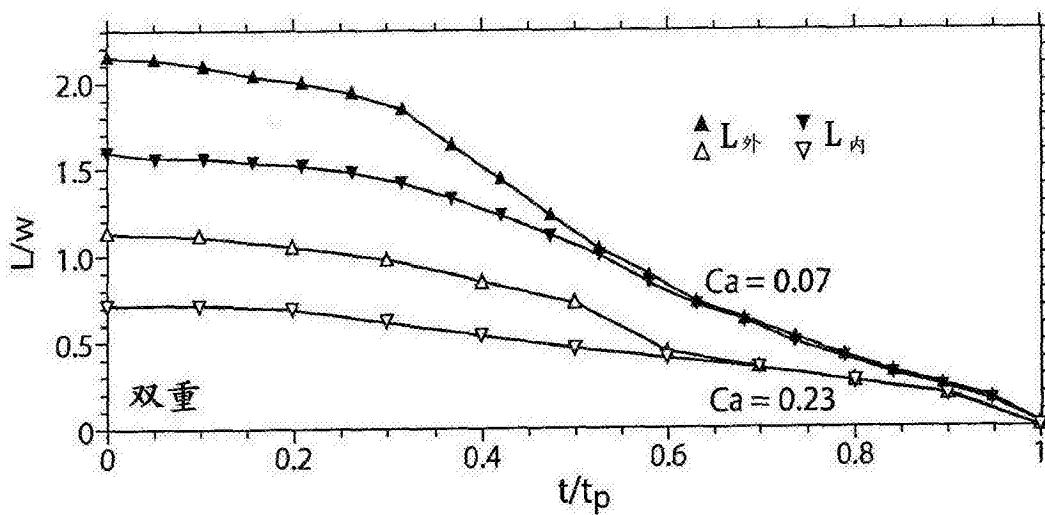


图 6B

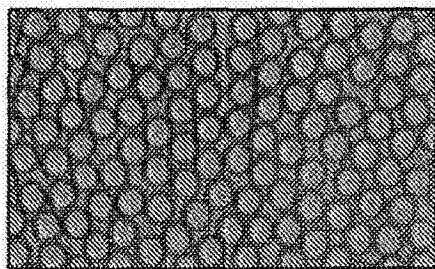


图 7A

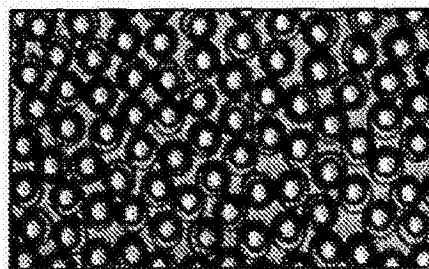


图 7B

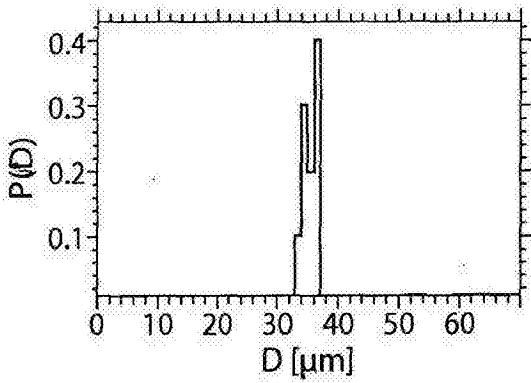


图 7C

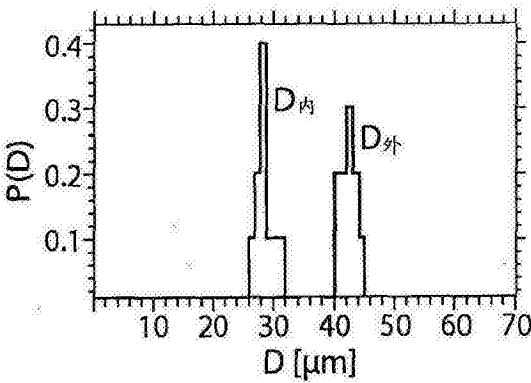


图 7D