



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103764265 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 30

(21) 申请号 201280039927. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 07. 05

B01F 3/08 (2006. 01)

(30) 优先权数据

B01F 5/04 (2006. 01)

61/504, 990 2011. 07. 06 US

B01F 13/00 (2006. 01)

60/505, 001 2011. 07. 06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 02. 17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/045481 2012. 07. 05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/006661 EN 2013. 01. 10

(71) 申请人 哈佛学院院长等

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 金伸炫 A·阿巴斯普拉德

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 袁泉

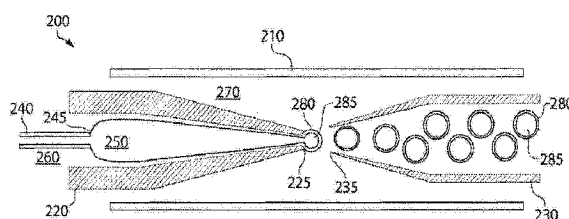
权利要求书4页 说明书26页 附图19页

(54) 发明名称

多重乳剂和用于配制多重乳剂的技术

(57) 摘要

总的来说,描述了多重乳剂和用于形成多重乳剂的技术。如本文使用的,多重乳剂描述了在其中含有一个或多个更小微滴的更大微滴。在一些实施方案中,更大的一个或多个微滴可以悬浮于含有更大微滴的携带流体中,所述更大微滴进而含有更小微滴。如下所述,在特定实施方案中,多重乳剂可以在一个步骤中形成,具有一般精确的可重复性,并且在一些实施方案中,可以适合包括分开两种其他流体的相对薄层的流体。



1. 一种形成微滴的方法,所述方法包括:
使第一种流体在第一个管道中流动;
从所述第一个管道的出口开口将所述第一种流体排出到第二个管道中的第二种流体
内,从而使得在所述第一个管道的出口开口处不形成所述第一种流体的微滴;和
将所述第一种流体和所述第二种流体从所述第二个管道的出口开口排出到第三种流
体内,以形成包含包围所述第一种流体微滴的所述第二种流体的多重乳剂微滴。
2. 一种形成微滴的方法,所述方法包括:
从第一个管道的出口开口将第一种流体排出到第二个管道中的第二种流体
内;和
将所述第一种流体和所述第二种流体从所述第二个管道的出口开口排出到第三种流
体内,以形成包含包围所述第一种流体微滴的所述第二种流体壳的多重乳剂微滴,其中:
所述壳具有小于所述多重乳剂的平均横截面直径约 0.05 倍的平均厚度和 / 或所述壳
具有小于约 1 微米的平均厚度。
3. 权利要求 1-2 中任一项的方法,其中所述第一种流体是亲水的,并且所述第二种流
体是疏水的。
4. 权利要求 1-2 中任一项的方法,其中所述第一种流体是疏水的,并且所述第二种流
体是亲水的。
5. 权利要求 1-4 中任一项的方法,其中所述第一种流体和所述第二种流体是基本上不
能混溶的。
6. 权利要求 1-2 中任一项的方法,其中所述第一个管道至少部分由疏水涂层涂布。
7. 权利要求 1-6 中任一项的方法,其中这样选择所述第一种流体的流速和所述第二种
流体的流速,从而使得在所述第二个管道内发生所述第一种流体在所述第二种流体
内的射流。
8. 权利要求 1-7 中任一项的方法,其还包括在第三个管道中收集所述多重乳剂微滴。
9. 权利要求 8 的方法,其中所述多重乳剂微滴在所述第三个管道内形成。
10. 权利要求 8 的方法,其中由所述第二个管道喷出的所述第一种流体和所述第二种
流体在进入所述第三个管道前形成多重乳剂微滴。
11. 权利要求 1-10 中任一项的方法,其中基本上所有产生的所述多重乳剂微滴都是双
重乳剂微滴。
12. 权利要求 1-11 中任一项的方法,其中所述第一个管道具有这样的毛细管数目,从
而使得在所述第一个管道的出口开口处不产生微滴。
13. 权利要求 1-12 中任一项的方法,其中所述第一种流体和所述第二种流体选择为具
有这样的粘度,从而使得在所述第一个管道的出口开口处不产生微滴。
14. 权利要求 1-13 中任一项的方法,其中所述第一种流体和所述第二种流体从所述第
二个管道的出口开口排出到第三个管道内。
15. 权利要求 1-14 中任一项的方法,其中所述第二种流体包含悬浮于所述流体中的聚
合物。
16. 权利要求 1-15 中任一项的方法,其中所述聚合物是基本上不交联的。
17. 权利要求 1-16 中任一项的方法,其中基本上所有所述聚合物都具有至少约 85℃ 的
玻璃转化温度。

18. 权利要求 1-17 中任一项的方法,其中基本上所有所述聚合物都在辛烷中至少部分可溶。

19. 权利要求 1-18 中任一项的方法,其中基本上所有所述聚合物都具有小于约 20,000g/mol 的重量平均分子量。

20. 权利要求 15-19 中任一项的方法,其还包括加热所述第二种流体,以将所述第二种流体的至少部分转运到所述第三种流体中,从而形成固体聚合物壳。

21. 权利要求 20 的方法,其中可以对所述固体聚合物壳实施至少约 200kPa 的绝对压力而不破裂。

22. 权利要求 20 的方法,其中加热所述第二种流体包括使所述第二种流体暴露于以约 25℃ - 约 100℃ 温度的环境。

23. 权利要求 1-22 中任一项的方法,其中所述多重乳剂微滴具有这样的总体平均直径和直径分布,从而使得所述多重乳剂微滴的横截面直径的变异系数小于约 10%。

24. 一种装置,其包括:

第一个管道、具有包含在所述第一个管道内的出口开口的外部注入管道、具有包含在所述外部注入管道内的出口开口的内部注入管道、和具有包含在所述第一个管道内但不包含在所述外部注入管道内的入口开口的收集管道;

其中所述外部注入管道至少部分由疏水涂层涂布,并且所述其他管不由所述疏水涂层涂布。

25. 权利要求 24 的装置,其中所述第一个管道、所述外部注入管道、所述内部注入管道和所述收集管道中的至少两个是同心安排的。

26. 权利要求 24 的装置,其中所述第一个管道、所述外部注入管道、所述内部注入管道和所述收集管道中的全部都是同心安排的。

27. 权利要求 24-26 中任一项的装置,其中所述内部注入管道的出口开口包含在所述第一个管道内。

28. 权利要求 24-26 中任一项的装置,其中所述内部注入管道的出口开口置于所述第一个管道外。

29. 一种物品,其包含:

包含双重乳剂微滴生产区的微流体装置,

其中所述双重乳剂微滴生产区基本上由下述组成:第一个管道、具有包含在所述第一个管道内的出口开口的外部注入管道、具有包含在所述外部注入管道内的出口开口的内部注入管道、和具有包含在所述第一个管道内但不包含在所述外部注入管道内的入口开口的收集管道。

30. 权利要求 29 的物品,其中所述第一个管道、所述外部注入管道、所述内部注入管道和所述收集管道中的至少两个是同心安排的。

31. 权利要求 29 的物品,其中所述第一个管道、所述外部注入管道、所述内部注入管道和所述收集管道中的全部都是同心安排的。

32. 权利要求 29-31 中任一项的物品,其中所述内部注入管道的出口开口包含在所述第一个管道内。

33. 权利要求 29-31 中任一项的物品,其中所述内部注入管道的出口开口置于所述第

一个管道外。

34. 一种物品,其包含:

具有包含聚合物的壳的颗粒,所述颗粒具有小于约 1mm 的平均直径,所述壳至少部分含有流体,其中:

所述壳具有小于所述颗粒的平均横截面直径约 0.05 倍的平均厚度和 / 或所述壳具有小于约 1 微米的平均厚度;和

所述壳内的基本上所有所述聚合物都具有至少约 85°C 的玻璃转化温度和 / 或所述壳内的基本上所有所述聚合物都在辛烷中至少部分可溶。

35. 权利要求 34 的物品,其中所述壳具有小于约 1 微米的平均厚度。

36. 权利要求 34-35 中任一项的物品,其中所述壳具有小于所述颗粒的平均横截面直径约 0.05 倍的平均厚度。

37. 权利要求 34-36 中任一项的物品,其中所述壳包含聚苯乙烯。

38. 权利要求 34-37 中任一项的物品,其中所述壳包含聚己酸内酯。

39. 权利要求 34-38 中任一项的物品,其中所述壳包含聚异戊二烯。

40. 权利要求 34-39 中任一项的物品,其中所述壳包含聚(乳酸)。

41. 权利要求 40 的物品,其中所述流体包含表面活性剂。

42. 权利要求 41 的物品,其中所述表面活性剂是离子型表面活性剂。

43. 权利要求 34-42 中任一项的物品,其中所述壳内的基本上所有所述聚合物都具有至少约 85°C 的玻璃转化温度。

44. 权利要求 43 的物品,其中所述壳内的基本上所有所述聚合物都具有约 85°C - 约 200°C 的玻璃转化温度。

45. 权利要求 34-44 中任一项的物品,其中所述壳内的基本上所有所述聚合物都在辛烷中至少部分可溶。

46. 权利要求 34-45 中任一项的物品,其中所述壳内的所述聚合物具有至少约 1MPa 的杨氏模量。

47. 权利要求 34-46 中任一项的物品,其中可以对所述颗粒实施至少约 200kPa 的绝对压力而不破裂。

48. 如权利要求 34-47 中任一项中限定的物品的集合,其中所述集合具有这样的总体平均直径和直径分布,从而使得所述颗粒的横截面直径的变异系数小于约 10%。

49. 一种形成微滴的方法,所述方法包括:

从第一个管道的出口开口将第一种流体排出到第二种流体内,所述第二种流体经由第二个管道的第一个入口开口转运通过第二个管道;和

使第三种流体和第四种流体流经所述第二个管道的第二个入口开口,以形成包含包围所述第二种流体的第三种流体壳和包围所述第一种流体的第二种流体壳的多重乳剂微滴。

50. 权利要求 49 的方法,其中所述第一种、第二种、第三种和第四种流体转运通过第三个管道的所述入口开口,以形成所述多重乳剂。

51. 权利要求 49-50 中任一项的方法,其包括使第五种流体流经所述第二个管道的第一个入口开口,以形成包含包围所述第五种流体的第三种流体壳、包围所述第二种流体的第五种流体壳和包围所述第一种流体的第二种流体壳的多重乳剂。

52. 权利要求 51 的方法,其中所述第一种、第二种、第三种、第四种和第五种流体转运通过第三个管道的所述入口开口,以形成所述多重乳剂。

53. 权利要求 49-52 中任一项的方法,其中聚合物悬浮于所述第二种流体中。

54. 权利要求 49-53 中任一项的方法,其中聚合物悬浮于所述第三种流体中。

55. 权利要求 49-54 中任一项的方法,其中聚合物悬浮于所述第四种流体中。

56. 权利要求 49-55 中任一项的方法,其中试剂包含在所述第一种流体中。

57. 权利要求 56 的方法,其中所述试剂包含表面活性剂。

58. 权利要求 49-57 中任一项的方法,其中所述第一种流体与所述第二种流体直接接触。

59. 权利要求 49-58 中任一项的方法,其中所述第三种流体与所述第四种流体直接接触。

60. 权利要求 49-50 和 53-59 中任一项的方法,其中所述第二种流体与所述第三种流体直接接触。

61. 权利要求 51-59 中任一项的方法,其中所述第二种流体与所述第五种流体直接接触。

多重乳剂和用于配制多重乳剂的技术

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于 2011 年 7 月 6 日提交的美国临时专利申请序列号 61/505,001 和于 2011 年 7 月 6 日提交的美国临时专利申请序列号 61/504,990 的利益,所述专利各自通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 总的来说,描述了多重乳剂和用于形成多重乳剂的技术。

[0004] 背景

[0005] 乳剂是当第一种流体在第二种流体中分散时存在的流体状态,所述第二种流体一般与第一种流体不能混溶或基本上不能混溶。常见乳剂的例子是水包油和油包水乳剂。多重乳剂是由比一般的双流体乳剂更复杂的方式排列的超过两种流体、或者两种或更多种流体形成的乳剂。例如,多重乳剂可以是油包水包油或水包油包水。由于在例如药物递送、涂剂和涂层、食物和饮料、以及健康和美容助剂领域中的目前和潜在应用,多重乳剂是特别有利的。

[0006] 概述

[0007] 提供了与多重乳剂相关的系统、物品和方法。在一些情况下,本发明的主题涉及相关产品、对特定问题的备选解决方案、和 / 或一种或多种系统和 / 或物品的多种不同用途。

[0008] 在一个方面,描述了形成微滴的方法。在一些实施方案中,该方法包括使第一种流体在第一个管道中流动;从第一个管道的出口开口将第一种流体排出到第二个管道中的第二种流体中,从而使得在第一个管道的出口开口处不形成第一种流体的微滴;并且将第一种流体和第二种流体从第二个管道的出口开口排出到第三种流体中,以形成包含包围第一种流体微滴的第二种流体的多重乳剂微滴。

[0009] 在一些实施方案中,该方法包括从第一个管道的出口开口将第一种流体排出到第二个管道中的第二种流体中;并且将第一种流体和第二种流体从第二个管道的出口开口排出到第三种流体中,以形成包含包围第一种流体微滴的第二种流体壳的多重乳剂微滴。在一些实施方案中,该壳具有小于多重乳剂的平均横截面直径约 0.05 倍的平均厚度和 / 或该壳具有小于约 1 微米的平均厚度。

[0010] 在一些实施方案中,该方法包括从第一个管道的出口开口将第一种流体排出到第二种流体中,所述第二种流体经由第二个管道的第一个入口开口转运通过第二个管道;并且使第三种流体和第四种流体流经第二个管道的第二个入口开口,以形成包含包围第二种流体的第三种流体的壳和包围第一种流体的第二种流体的壳的多重乳剂微滴。

[0011] 在一个方面,提供了装置。在一些实施方案中,该装置包括第一个管道、具有包含在第一个管道内的出口开口的外部注入管道、具有包含在外部注入管道内的出口开口的内部注入管道、和具有包含在第一个管道内但不包含在外部注入管道内的入口开口的收集管道。在一些实施方案中,外部注入管道至少部分由疏水涂层涂布,并且其他管不由疏水涂层涂布。

[0012] 在一个方面,提供了物品。在一些实施方案中,该物品包括包含双重乳剂微滴生产区的微流体装置,其中双重乳剂微滴生产区基本上由下述组成:第一个管道、具有包含在第一个管道内的出口开口的管道、具有包含在外部注入管道内的出口开口的内部注入管道、和具有包含在第一个管道内但不包含在外部注入管道内的入口开口的收集管道。

[0013] 在一些实施方案中,该物品包含具有包含聚合物的壳的颗粒,该颗粒具有小于约 1mm 的平均直径,该壳至少部分含有流体。在一些实施方案中,该壳具有小于颗粒的平均横截面直径约 0.05 倍的平均厚度和 / 或该壳具有小于约 1 微米的平均厚度;并且该壳内的基本上所有聚合物都具有至少约 85℃ 的玻璃转化温度和 / 或该壳内的基本上所有聚合物都在辛烷中至少部分可溶。

[0014] 当与附图结合考虑时,根据本发明的多个非限制性实施方案的下述详述,本发明的其他优点和新型特征将变得显而易见。在其中本说明书和通过引用并入的文件包括冲突和 / 或不一致公开内容的情况下,以本说明书为准。

[0015] 附图简述

[0016] 本发明的非限制性实施方案将通过参考附图进行描述。为了明确起见,在不需要举例说明以允许本领域普通技术人员理解本发明时,并非每一个部件都在每一个附图中标记,并非本发明的每一个实施方案的每一个部件都显示。在附图中:

[0017] 图 1A-1D 是根据一些实施方案,示出颗粒将流体和 / 或试剂递送至靶介质的用途的横截面示意图;

[0018] 图 2-4 显示根据一些实施方案,可以用于形成多重乳剂的系统的示例性横截面示意图;

[0019] 图 5 是概述亲水材料的接触角的测量的示意性图示;

[0020] 图 6A-6E 显示(A)示出用于产生特定多重乳剂的系统的示例性横截面示意图;和(B-E)根据一些实施方案,示出特定多重乳剂生产的光学显微镜图像;

[0021] 图 7A-7E 显示根据一些实施方案,(A)根据中流流速的内流流速曲线图,和(B-E)示出多重乳剂生产的光学显微镜图像;

[0022] 图 8A-8C 显示(A)示出用于产生特定多重乳剂的系统的示例性横截面示意图;和(B-C)根据一些实施方案,示出特定多重乳剂生产的光学显微镜图像;

[0023] 图 9A-9D 显示(A)根据一些实施方案,根据 Q_3 的微滴直径曲线图,(B)特定多重乳剂的光学显微镜图像,(C)根据流量比的厚度曲线图,和(D)根据一些实施方案,特定多重乳剂的光学显微镜图像;

[0024] 图 10A-10D 显示根据一些实施方案,(A-B)特定多重乳剂的光学显微镜图像,和(C-D)特定多重乳剂的共焦显微镜图像;

[0025] 图 11A-11C 显示(A)示出用于产生特定多重乳剂的系统的示例性横截面示意图;和(B-C)根据一些实施方案,示出特定多重乳剂生产的光学显微镜图像;

[0026] 图 12A-12D 显示(A)根据一些实施方案,根据内流的体积流速的微滴直径的示例性曲线图,和(B-D)根据一些实施方案,示出特定多重乳剂生产的光学显微镜图像;

[0027] 图 13A-13C 显示(A)示出特定多重乳剂生产的光学显微镜图像,(B)根据多种实施方案,根据内流的体积流速形成的核微滴数目的示例性曲线图,和(C)根据一些实施方案,示出特定多重乳剂生产的光学显微镜图像;

[0028] 图 14A-14D 显示(A)示出用于产生特定多重乳剂的系统的示例性横截面示意图,和(B-D)根据一些实施方案,示出特定多重乳剂生产的光学显微镜图像;

[0029] 图 15A-15D 显示(A)示出用于产生特定多重乳剂的系统的示例性横截面示意图,和(B-D)根据一些实施方案,示出特定多重乳剂生产的光学显微镜图像;

[0030] 图 16 示出根据一组实施方案,包含聚苯乙烯壳的颗粒的共焦显微镜图像;

[0031] 图 17A-17B 显示(A)示出多重乳剂生产的光学显微镜图像,和(B)根据一些实施方案,含有荧光标记的聚苯乙烯纳米颗粒的颗粒的共焦显微镜图像;

[0032] 图 18A-18C 显示根据一组实施方案,示出控制释放机制的共焦显微镜图像;

[0033] 图 19A-19C 显示(A-B)当颗粒挤压通过玻璃微流体通道时,它们的共焦显微镜图像,和(C)根据一些实施方案,当颗粒经过玻璃微流体通道时,它的明视野图像;和

[0034] 图 20 是根据一组实施方案,试剂递送至油-水界面的示意性图示。

[0035] 详述

[0036] 总的来说,描述了多重乳剂和用于形成多重乳剂的技术。如本文使用的,多重乳剂描述了在其中含有一个或多个更小微滴的一个或多个更大微滴。在一些实施方案中,更大微滴可以悬浮于含有更大微滴的携带流体中,所述更大微滴进而含有更小微滴。如下所述,在特定实施方案中,多重乳剂可以在一个步骤中形成,具有一般精确的可重复性,并且在一些实施方案中,可以适合包括分开两种其他流体的相对薄层的流体。

[0037] 含有包含在更大微滴内的具有均匀的大小、形状的微滴和/或均匀数目的更小微滴的乳剂和多重乳剂的形成本领域已知的。例如,通过 Weitz 等人的国际专利公开号 W02008/121342 描述了微流体系统的使用,以产生含有具有均匀大小的更大微滴的多重乳剂,所述更大微滴各自含有更小微滴。一般地,在这些系统中,通过使多重不能混溶的流体在微流体管道系统内嵌套来形成多重乳剂。可以通过首先在第一个管道出口处在第二种流体中产生第一种流体的一个或多个微滴来产生多重乳剂。这些微滴随后转运至第二个管道的末端,在其中形成其中第二种流体包围第一种流体微滴的多重乳剂。

[0038] 另外,其中第一种和第二种微滴同时形成的多重乳剂的形成本领域已知的。例如,通过 Weitz 等人的国际专利公开号 W02006/096571 包括多种微流体系统的描述,在所述微流体系统中流体通过包含在另一个管道内的两个嵌套管道转运,以产生多重乳剂。然而,多个管道一般用于这些系统中,并且在一些情况下,内部管道嵌套在周围管道内,从而使得内部管道的出口开口延伸通过周围管道的出口开口。作为另一个例子,通过 Weitz 等人的国际专利公开号 W02011/028764 描述了多重乳剂的形成,但在多种系统中包括不同管道的特定相交。

[0039] 本发明一般涉及使流体在管道中流动以产生多重乳剂的令人惊讶的新方法(以及相关物品和系统)。如下文更详细地描述的,已发现根据稳定操作方案增加流体流速产生不稳定操作方案,但出乎意料的是,流速中的进一步增加产生第二个稳定操作方案。在一些情况下,在第二个、稳定操作方案内形成的多重乳剂可以包含相对薄的中间流体壳。代替首先在第一个管道的出口开口处产生第一种流体的微滴,且随后使这些微滴经过第二个管道的末端,以产生双重乳剂(即,在“微滴流动”方案下操作),可以同时形成在本发明的多重乳剂内的第一种和第二种微滴。在一些实施方案中,第一种和第二种微滴的同时形成可以通过下述实现:使在第一个管道内的第一种流体以相对高的流速转运,从而使得当第一种流体

离开第一个管道时,第一种流体在第二种流体内形成连续流体流(即,“射流”方案)。当第一种流体喷射离开位于第一个管道下游的第二个管道时,第二种流体可以包围第一种流体,从而形成双重乳剂。当在射流方案下操作时,在一些实施方案中,在第二个管道的出口开口处形成的多重乳剂可以含有相对薄的第二种流体壳。此外,至少在一些情况下,相对于微滴流动方案,在射流方案下的操作可以允许多重乳剂的高速生产。

[0040] 在特定实施方案中,在射流方案下操作的利益是令人惊讶的一个原因是因为,为了从微滴流动方案过渡到射流方案,必须首先经过其中流体流动不稳定且一般不适合于产生多重乳剂,尤其是具有一致大小的多重乳剂的中间方案。在本发明中,已出乎意料地发现,如预期的,在流体流速中的进一步增加不导致增加的流体不稳定性;相反,根据不稳定方案在流速中的进一步增加令人惊讶地导致更多而不是更少稳定性。特别地,已发现通过不稳定方案增加流速可以导致稳定操作,例如其中具有相对薄壳的具有一致大小的多重乳剂可以以相对高的速度产生。

[0041] 多重乳剂微滴可以在其中含有一种或多种微滴。如本文使用的,“微滴”是由第二种流体包围的第一种流体的分离部分。应当指出微滴不一定是球形的,而是同样可以采取其他形状,例如取决于外部环境。在一些实施方案中,微滴具有基本上等于通道的最大尺寸的最小横截面尺寸,所述通道与微滴位于其中的流体流动垂直。

[0042] 使用本文描述的方法和装置,在特定实施方案中,产生一致体积和/或数目的微滴,和/或产生一致的体积比例和/或外部微滴与内部微滴数目比例(或其他此类比例)。此外,如其他地方描述的,在一些情况下,在多重乳剂内的流体微滴的相对体积配置为包括例如分开两种其他流体的相对薄的流体层。例如,在一些情况下,在外部微滴内的单一微滴如此配置/形成,从而使得内部微滴占据相对大百分比的外部微滴体积,从而导致包围内部微滴流体的外部微滴流体薄层。包围内部微滴流体(其可以含有聚合物)的外部微滴流体薄层随后可以干燥,以形成含有流体的固体壳。精确控制外部微滴流体薄层尺寸的能力可以允许构造在薄壳内配置的颗粒,包括本文其他地方描述的厚度或其他尺寸中的任何。

[0043] 在一些实施方案中,可以产生三重乳剂,即含有由外部微滴(或第二种)流体包围的内部微滴(或第一种)流体的乳剂,所述外部微滴流体进而由第三种或携带流体包围。在一些情况下,携带流体和外部微滴流体可以是相同的。由于疏水性中的差异,这些流体通常具有不同的可混溶性。例如,内部微滴流体可以是水溶性的,外部微滴流体可以是油溶性的,并且携带流体可以是水溶性的。这个配置通常被称为 W/O/W 多重乳剂(“水/油/水”)。另一种多重乳剂可以包括油溶性的内部微滴流体、水溶性的外部微滴流体、和油溶性的携带流体。这类多重乳剂通常被称为 O/W/O 多重乳剂(“油/水/油”)。应当指出在上文术语学中的术语“油”仅指一般更疏水且在水中不能混溶或溶解的流体,如本领域已知的。因此,在一些实施方案中,油可以是烃,但在其他实施方案中,油可以包含其他疏水流体。

[0044] 在本文说明书中,多重乳剂一般就三相系统而言进行描述,即具有内部微滴流体、外部微滴流体和携带流体。然而,应当指出这仅作为例子,并且在其他系统中,另外的流体可以存在于多重乳剂内。例如,乳剂可以含有各自由第三种流体包围的第一种流体微滴和第二种流体微滴,所述第三种流体进而由第四种流体包围;或乳剂可以含有具有更高嵌套程度的多重乳剂,例如第一种流体微滴由第二种流体微滴包围,所述第二种流体微滴由第三种流体微滴包围,所述第三种流体微滴由携带流体包围。相应地,应当理解内部微滴流

体、外部微滴流体和携带流体的描述是为了便于表述,并且本文描述可容易地延伸到涉及另外流体的系统,例如四重乳剂、五重乳剂、六重乳剂、七重乳剂等。

[0045] 图2包括根据一些实施方案,形成多重乳剂的系统200的示例性示意图,所述系统200可以用于形成颗粒。在图2中,系统200包括外部管道210、第一个内部管道(或注入管)220、和第二个内部管道(或收集管)230。第一个内部管道220包括出口开口225,其通向外部管道210,并且第二个内部管道230包括在外部管道210内打开的入口开口235。系统200还包括排列在第一个内部管道220内的第三个内部管道240。内部管道240包括通向管道220的出口开口245。如图2中所示,管道210、220、230和240图示为相对于彼此是同心的。然而,应当指出如本文使用的,“同心的”不一定指严格同轴的管,还包括不共享共同中心线的嵌套或“偏离中心的”管。然而,在一些实施方案中,管可以都是彼此严格同轴的。

[0046] 如图2中所示,管道220的内径一般以从左到右的方向减少,并且如图2中显示的,管道230的内径一般以从左到右的方向从入口开口增加。至少在一些情况下,这些收缩或逐渐变细提供帮助产生一致乳剂的几何形状。虽然收缩率在图2中图示为线性的,但在其他实施方案中,收缩率可以是非线性的。

[0047] 如图2中所示,以从左到右的方向,内部微滴流体250流经第三个内部管道240且离开出口开口245进入管道220内。此外,图示外部微滴流体260在内部微滴流体250和管道240外,以从左到右的方向流经管道220。图示携带流体270在外部管道210和管道220之间提供的通路中以从左到右的方向流动。

[0048] 如图2中所示,内部微滴流体250从出口开口225离开,并且受外部微滴流体260限制不接触管道220的内表面。如图2的例子中所示,在内部流体250从管道240离开后,没有内部流体250的部分接触管道220的内表面。在一些实施方案中,这样选择多种系统参数,从而使得在第一个管道的出口开口处不形成第一种流体的微滴。例如,在一些实施方案中,可以这样选择内部微滴流体250和外部微滴流体260的流速,从而使得在核-鞘流动安排中,内部微滴流体250形成内部流体(或核),并且外部微滴流体260形成外部流体(或鞘)。如图2中所示,外部微滴流体260不完全包围内部微滴流体250,以形成微滴,相反,外部微滴流体260形成鞘,所述鞘在其纵轴周围包围内部微滴流体250。在一些实施方案中,管道240具有这样的毛细管数目,从而使得在管道240的出口开口处不产生微滴。作为另一个例子,内部微滴流体250和/或外部微滴流体260可以选择为具有这样的粘度,从而使得在管道240的出口开口处不产生微滴。

[0049] 另外,在一些实施方案中,外部微滴流体260可以与管道230的表面不接触,至少直到多重乳剂微滴已形成后,因为当微滴进入收集管230时,外部微滴流体260由携带流体270包围。

[0050] 当内部微滴流体250和外部微滴流体260转运离开管道220的出口开口225时,可以形成两种微滴:外部微滴280(包括外部微滴流体260)和置于外部微滴280内的内部微滴285(包括内部微滴流体250)。如图2中所示,外部微滴280可以在内部微滴285周围形成相对薄的壳。微滴280和285可以顺次或基本上同时形成。例如,在图2中,当流体250和260转运离开管道220的出口开口225时,与流体260和270之间的边界形成基本上同时,可以关闭流体250和260之间的边界(例如通过在两种流体之间形成基本上封闭的

界面)。当微滴转运通过管道 210 时,由离开管道 220 的流体形成的微滴可以通过携带流体 270 转运远离出口开口 225 且通过管道 230 的开口 235。

[0051] 虽然内部微滴流体 250 在图 2 中图示为形成从管道 240 延伸到管道 220 的出口开口 225 的连续喷射,但在一些实施方案中,内部微滴流体 250 可以在到达出口开口 225 前形成一个或多个微滴。在特定情况下,在管道 220 内产生的微滴可以在离开管道 220 的出口开口 225 后进一步分解。在一些实施方案中,可以这样选择内部微滴流体 250 和 / 或外部微滴流体 260 的流速和 / 或在系统内的其他参数(例如流体粘度、通道尺寸、通道壁性质等),从而使得在管道 220 内发生在外部微滴流体 260 内的内部微滴流体 250 的射流。如本文使用的,“射流”方案指其中第一种流体(例如内部微滴流体 250)的连续流纵向延伸通过第二种流体的连续流的状况,在该方案中不含分解以形成在外部流体内的内部流体微滴(尽管相同流体分解成微滴一般在射流方案外部发生)。在一些实施方案中,射流方案中的流体(例如如图 2 中的内部微滴流体 250)可以在最终由流体形成的微滴横截面直径至少约 5、至少约 10、或至少约 25 倍的长度上是连续的,其中从流体通过其递送的管道的出口开口到流体在其处分解以形成微滴的点来测量连续长度。

[0052] 相比之下,“滴流”方案指其中在与它通过其递送的管道(例如图 2 中的管道 240)出口小于或等于形成的第一种流体微滴的平均横截面直径约 2 倍的距离内,第一种流体在第二种流体中分解成微滴的状况。作为一个特定例子,在图 2 中所示的实施方案组中,内部微滴流体 250 在射流方案中图示为从管道 240 流动,而内部微滴流体 250 和外部微滴流体 260 在滴流方案中图示为从管道 220 流动。

[0053] 在一些实施方案中,内部微滴流体 250 和外部微滴流体 260 不分解以形成微滴,直到流体在管道 230 内时(即,到末端 235 右侧,这限定图 2 中的管道 230 的入口小孔)。然而,在其他实施方案中,内部微滴流体 250 和外部微滴流体 260 在进入管道 230 前(即,到末端 235 左侧)分解以形成微滴。在“滴落”条件下,微滴更接近于管道 230 的末端 235 处的小孔形成,而在“喷射”条件下,微滴在进一步下游形成,即如图 2 中所示的再向右移。例如,在特定“滴落”条件下,当置于单个小孔直径内时产生微滴;这个操作模式可以类似于滴水的水龙头。在一些喷射条件下,产生在沿着收集管长度下游延伸三个或更多个小孔直径的长喷射,其中喷射分解成微滴。

[0054] 在本发明的多个实施方案中,微滴形成和形态(和 / 或由微滴形成的颗粒的相应形态)可以以多种方式加以影响。例如,装置 200 的几何形状(物理配置)包括外部管道和内部管道的关系可以配置为发展具有所需体积、频率和 / 或含量的多重乳剂。例如,分别在管道 220 和 240 的出口开口 225 和 / 或 245 处的出口开口直径可以选择为帮助控制所形成微滴的相对体积。在一些情况下,微滴形成可以受下述影响:内部微滴流体的流速、外部微滴流体的流速、携带流体的流速、流动总量或这些中的任何两个的比例中的变化、和 / 或这些流速中的任何的组合。

[0055] 在特定实施方案中,还可以小心地控制内部微滴和外部微滴的相对体积,即内部和外部微滴的大小或体积的比例。内部微滴可以填充相对大部分的外部微滴。此类乳剂可以例如用于形成具有相对薄壳的颗粒,如本文讨论的。在一些实施方案中,内部微滴流体可以填充大于约 10%、约 20%、约 30%、约 40%、约 50%、约 60%、约 70%、约 90%、约 95% 或约 99% 的外部微滴体积。在一些情况下,当外部微滴含有内部微滴时,它可以视为流动壳或涂层,因

为一些或大多数外部微滴体积可以由内部微滴填充。在一些实施方案中,外部流体壳厚度可以等于或小于例如约 5%、约 4%、约 3%、约 2%、约 1% 或约 0.1% 的外部流体微滴半径。在一些实施方案中,这允许形成仅具有极薄的材料层的多重乳剂,所述材料层分离且因此稳定两种可混溶流体。

[0056] 当然,本发明并不限于包括薄外部微滴的多重乳剂的形成,并且在其他实施方案中,内部微滴可以仅填充小部分的外部微滴。在一些实施方案中,内部微滴可以填充小于约 90%、小于约 80%、小于约 70%、小于约 60%、小于约 50%、小于约 30%、小于约 20% 或小于约 10% 的外部微滴体积。壳材料还可以大于或等于例如约 10%、约 20%、约 30%、约 40% 或约 50% 的外部流体微滴半径。

[0057] 另外,在特定实施方案中,通过控制管道的几何形状(物理配置)和/或通过管道的流体流动,可以控制产生的微滴的平均横截面直径。例如使用激光散射、显微镜检查或其他已知技术,本领域普通技术人员能够测定多种或一系列微滴的平均横截面直径(或其他特征性尺寸)。在非球形微滴中的单一微滴的平均横截面直径是具有与非球形微滴相同体积的理想球形的直径。在一些情况下,微滴(和/或多种或一系列微滴)的平均横截面直径可以例如小于约 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 10 微米或小于约 5 微米。在特定情况下,平均横截面直径也可以是至少约 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。在一些实施方案中,在多种微滴内的至少约 50%、至少约 75%、至少约 90%、至少约 95% 或至少约 99% 微滴具有在这个段落中概述的任何范围内的平均横截面直径。

[0058] 微滴可以具有基本上相同的形状和/或大小(即“单分散”),或不同形状和/或大小,取决于特定应用。在一些情况下,微滴可以具有横截面直径的均匀分布,即微滴可以具有这样的横截面直径分布,从而使得不超过约 10%、约 5%、约 3%、约 1%、约 0.03% 或约 0.01% 的微滴具有这样的平均直径,其与微滴的平均横截面直径超过约 10%、约 5%、约 3%、约 1%、约 0.03% 或约 0.01% 不同。用于产生微滴横截面直径的均匀分布的一些技术公开于国际专利申请号 PCT/US2004/010903 以及如下文描述和/或通过引用并入本文的其他参考文献中,所述国际专利申请由 Link 等人于 2004 年 4 月 9 日提交,名称为“Formation and Control of Fluidic Species”,于 2004 年 10 月 28 日作为 W02004/091763 公开,通过引用并入本文。

[0059] 在一些情况下,例如当外部微滴(含有外部微滴流体 260)与内部微滴(含有内部微滴流体 250)相同的速率形成时,在内部微滴数目和外部微滴数目之间可以存在一对一的对应性;例如在一些实施方案中,每个内部微滴由外部微滴包围,并且每个外部微滴含有内部流体的单个内部微滴。在其他实施方案中,可以存在内部微滴数目和外部微滴数目的不同比例。在一些实施方案中,基本上所有产生的多重乳剂微滴都是双重乳剂微滴。

[0060] 在本发明的一些实施方案中,多重乳剂的至少部分例如外部流体和/或内部流体可以固化,以形成颗粒。流体可以使用任何合适的方法进行固化。例如,在一些实施方案中,流体可以干燥、胶凝和/或聚合和/或以其他方式固化,例如以形成固体或至少半固体。在一些实施方案中,形成的固体可以是刚性的,尽管在其他情况下,固体可以是弹性的、橡胶样的、可变性的等。在一些情况下,例如外部流体可以固化,以形成至少部分包含含有流体和/或试剂的内部的固体壳。可以使用能够固化至少部分流体微滴的任何技术。例如,在

一些实施方案中,可以去除在流体微滴内的流体,以留下能够形成固体壳的材料(例如聚合物)。在其他实施方案中,流体微滴可以冷却至低于流体微滴内的流体熔点或玻璃转化温度的温度,可以诱导引起流体微滴的至少部分固化的化学反应(例如聚合反应、产生固体产物的两种流体之间的反应等)等等。其他例子包括 pH 响应或分子可识别聚合物,例如在暴露于特定 pH 或特定种类后胶凝的材料。

[0061] 在一些实施方案中,流体微滴通过增加流体微滴的温度进行固化。例如,温度中的上升可以从流体微滴(例如在外部微滴流体内)中逐出材料,且留下形成固体的另一种材料。例如,在图 2 中所示的实施方案中,流体 260 (和因此的外部微滴 280)可以含有悬浮于液体(例如疏水液体)中的聚合物。在流体 260 内的液体可以通过加热微滴从外部微滴 280 中去除,留下包围微滴 285 (含有内部微滴流体 250)的固化聚合壳。

[0062] 因此,外部微滴可以固化以形成封装一种或多种流体和 / 或试剂的固体壳,例如用于递送至靶介质,如本文其他地方描述的。例如,在图 2 中,下文详细描述的和图 1A-1D 中所述的颗粒相似的颗粒可以通过使微滴 280 和流体 250 变硬而形成。此类颗粒可以用于将流体 250 内的试剂递送至靶介质,如本文其他地方描述的。

[0063] 在一些实施方案中,可能希望控制干燥多重乳剂微滴的温度。例如,在其中壳通过干燥多重乳剂形成的一些此类实施方案中,控制干燥温度可以确保壳如此配置,从而使得它在干燥过程期间不破裂。在一些实施方案中,多重乳剂可以在约 25℃ - 约 100℃、约 40℃ - 约 80℃、约 50℃ - 约 70℃或约 55℃ - 约 65℃的温度下干燥。在一些实施方案中,多重乳剂可以在干燥之前(或在一些情况下,之后)使用多种合适溶剂进行洗涤,所述溶剂包括但不限于甲苯和水。例如在一组实施方案中,在颗粒形成后,含有颗粒的携带流体可以被去除和 / 或替换为媒介物(例如用于递送至靶介质),所述媒介物可以与携带流体相同或不同。

[0064] 应当指出图 2 和相关描述仅是示例性的,并且在本发明的多个实施方案内还考虑了其他多重乳剂(例如具有不同数目的微滴、嵌套水平等)及其他系统。例如,图 2 中的装置可以配置为包括其他流动安排和 / 或另外的同心管,例如以产生更高度嵌套的微滴。通过供应第四种、第五种、第六种等流体,在特定实施方案中可以产生在微滴内越来越复杂的微滴。在本发明的特定实施方案中,这些流体中的一些可以是相同的(例如第一种流体可以具有与第三种流体相同的组成,第二种流体可以具有与第四种流体相同的组成等)。

[0065] 例如,图 3 包括在其中形成三重乳剂的系统 300 的示例性示意性图示。在图 3 中,系统 300 包括外部管道 310、第一个内部管道(或注入管) 320、和第二个内部管道(或收集管) 330。第一个内部管道 320 包括出口开口 325,其通向外部管道 310,并且第二个内部管道 330 包括在外部管道 310 内打开的入口开口 335。

[0066] 如图 3 中所示,以从左到右的方向,内部流体 350 流经管道 320 且离开出口开口 325 进入管道 310 内。此外,图示流体 360 在内部流体 350 和管道 320 外,以从左到右的方向流经管道 310。接近管道 330 的入口开口 335,流体 360 包围流体 350,以形成三重乳剂的第一个嵌套。图示流体 370 从右侧进入管道 310 且以从右到左的方向流动。在接触流体 360 后,流体 370 反转方向,并且接近管道 330 的入口开口 335 包围流体 350 和 360,以形成三重乳剂的第二个嵌套。图示流体 380 从右侧进入管道 310 且以从右到左的方向流动。流体 370 和 380 这样安排,从而使得流体 370 形成鞘,并且流体 380 形成核-鞘流动安排的核。

在到达管道 330 的入口开口 335 后,流体 380 改变方向并且包围流体 350、360 和 370,以形成三重乳剂的第三个嵌套。

[0067] 图 4 包括在其中形成四重乳剂的系统 400 的示例性示意性图示。图 4 中的管道安排类似于图 3 中的安排,包括外部管道 410、第一个内部管道(或注入管)420、和第二个内部管道(或收集管)430。第一个内部管道 420 包括出口开口 425,其通向外部管道 410,并且第二个内部管道 430 包括在外部管道 410 内打开的入口开口 435。

[0068] 如图 4 中所示,以从左到右的方向,内部流体 450 流经管道 420 且离开出口开口 425 进入管道 410 内。此外,图示流体 460 在内部流体 450 和管道 420 外,以从左到右的方向流经管道 410。图示流体 465 以从左到右的方向流经管道 410,同时包围流体 460。图示流体 470 从右侧进入管道 410 且以从右到左的方向流动。在接触流体 465 后,流体 470 反转方向,并且朝向管道 430 的入口开口 435 流动。图示流体 480 从右侧进入管道 410 且以从右到左的方向流动。流体 470 和 480 这样安排,从而使得流体 470 形成鞘,并且流体 480 形成核-鞘流动安排的核。在到达管道 430 的入口开口 435 后,流体 480 改变方向。接近管道 430 的入口开口 435,流体 460 包围流体 450,以形成第一个嵌套;流体 465 包围流体 450 和 460,以形成第二个嵌套;流体 470 包围流体 450、460 和 465;并且流体 480 包围流体 450、460、465 和 470,以形成四重乳剂的第四个嵌套。

[0069] 包括超过两个嵌套的多重乳剂(例如三重乳剂、四重乳剂等)可以具有本文其他地方就双重乳剂而言描述的性质中的任何。例如,流体流速可以这样控制,从而使得每个嵌套包括单一微滴。在此类实施方案中,多重乳剂包含由多层多重外部流体包围的核流体。在此类多重乳剂内的每个微滴可以具有本文其他地方描述的性质(例如厚度、厚度中的变化(或其缺乏)、横截面直径等)中的任何。例如,在图 4 中所示的实施方案中,在四重乳剂内由流体 460、465 和 470 形成的壳中的任何可以具有本文其他地方描述的厚度和/或厚度中的变化中的任何。作为另一个例子,在图 3 和 4 中形成的四重乳剂(或在其他实施方案中,包含进一步嵌套)可以具有本文其他地方描述的横截面直径和/或横截面直径分布中的任何。

[0070] 虽然在每个嵌套水平上含有单一微滴的多重乳剂已得到描述,但应当理解本发明并不受此限制,并且在一些实施方案中,一个或多个嵌套水平含有超过一种微滴。例如,在一些实施方案中,内部流体在中间流体内形成多种微滴,并且中间流体由外部流体薄层包围,所述外部流体进而由携带流体包围。一些此类实施方案在图 13C 中示出。在一些实施方案中,外部流体包围中间流体,所述中间流体包围多种外部流体,所述外部流体各自在携带流体内的多种最内部流体周围形成流体薄层。通过控制用于形成多重乳剂的流体的相对流速,在多重乳剂的任何嵌套水平上形成多种微滴。

[0071] 在其中多重微滴存在于给定嵌套水平内的一些情况下,对于多重乳剂微滴的给定嵌套水平,该水平的流体微滴各自可以在其中含有基本上相同数目的内部流体微滴;例如,基本上所有微滴都可以在其中含有基本上相同数目的微滴。应当理解即使微滴看起来是基本上等同的(在多重乳剂微滴的任何部分中),或在其中含有基本上相同数目的微滴,则并非所有微滴一定是完全等同的。在一些情况下,在周围微滴内含有的微滴的数目和/或大小可以存在较小变化。因此,在一些情况下,多种微滴的至少约 75%、至少约 80%、至少约 85%、至少约 90%、至少约 92%、至少约 94%、至少约 95%、至少约 96%、至少约 97%、至少约 98% 或至少约 99% 可以各自在其中含有基本上相同数目的微滴。

[0072] 多重乳剂微滴的生产率可以由微滴形成频率决定,在许多条件下,所述微滴形成频率可以在约 1Hz-5000Hz 之间变化。在一些情况下,微滴生产率可以是至少约 1Hz、至少约 10Hz、至少约 100Hz、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 或至少约 5,000Hz。

[0073] 在一些情况下,大量乳剂的生产可以通过多重装置例如本文描述的那些的平行使用得到促进。在一些情况下,可以平行使用相对大量的装置,例如至少约 10 个装置、至少约 30 个装置、至少约 50 个装置、至少约 75 个装置、至少约 100 个装置、至少约 200 个装置、至少约 300 个装置、至少约 500 个装置、至少约 750 个装置或至少约 1,000 个装置或更多可以平行操作。装置可以包含不同管道(例如同心管道)、开口、微流体等。在一些情况下,此类装置的阵列可以通过水平和 / 或垂直叠加装置来形成。取决于应用,装置可以共同控制,或分开控制,并且可以与共同或分开的多种流体来源一起提供。

[0074] 本文描述的系统和方法可以用于多种应用中。例如,其中本文描述的颗粒和多重乳剂可以是有用的领域包括但不限于食物、饮料、健康和美容助剂、涂料和涂层、化学分离、以及药物和药物递送。例如,流体、药物、药剂或其他试剂的精确数量可以被设计为在特定条件下释放其内容物的壳包含。在一些情况下,细胞可以包含在微滴内,并且细胞可以贮存和 / 或递送至例如受试者内的例如靶介质。可以包含在颗粒内且递送至靶介质的其他试剂包括例如生物化学种类例如核酸例如 siRNA、RNAi 和 DNA、蛋白质、肽或酶。可以包含在乳剂内的另外试剂包括但不限于胶体颗粒、磁性颗粒、纳米颗粒、量子点、香料、蛋白质、指示剂、染料、荧光种类、化学制品等等。靶介质可以是任何合适介质,例如水、盐水、水性介质、疏水介质等等。

[0075] 在一组特定实施方案中,可以使用本文描述的多重乳剂技术形成包含薄壳的颗粒。在一些实施方案中,作为非限制性举例说明性例子,一种或多种颗粒可以用于将流体和 / 或试剂递送至靶介质,例如烃、原油、石油或其他介质。在一些情况下,颗粒中的至少一些可以包含固体部分或壳,其至少部分包含含有流体和 / 或试剂的内部。颗粒的壳可以包含聚合物,并且在一些情况下,壳内的基本上所有聚合物在靶介质中至少部分可溶。在其中形成颗粒的携带流体可以用作媒介物用于使颗粒与靶介质接触,和 / 或携带流体可以由合适媒介物代替,如本文其他地方描述的。当颗粒接触靶介质时,颗粒壳的至少部分可以例如这样破坏,从而使得颗粒内的流体和 / 或试剂的至少一些被排出或另外从颗粒转运到靶介质内。当然,应当理解颗粒可以同样用于其他其他应用中,例如如本文讨论的。

[0076] 在一些实施方案中,本发明颗粒配置为经得住相对高的绝对压力。

[0077] 图 1A-1D 是根据本发明的一些实施方案,示出颗粒 100 将流体 112 和 / 或试剂 114 递送至靶介质 116 (例如含有油例如原油、烃等的介质) 的用途的示例性示意图。颗粒 100 可以例如悬浮于媒介物 105 中。在这些图中,颗粒 100 包括壳 110,其部分或全部包围流体 112。如这个例子中所示,流体 112 含有试剂 114,例如表面活性剂或如本文讨论的其他试剂,尽管在其他情况下,可能不存在试剂。在一些实施方案中,壳 110 可以部分或全部包围任何合适的材料。材料可以是例如固体或半固体、试剂等。此外,在一些情况下,可以存在超过一种材料。

[0078] 壳 110 可以包含一种或多种聚合物,例如聚苯乙烯、聚己酸内酯、聚异戊二烯、聚(乳酸)等等。例如通过从外部流体中的聚合物微滴悬浮液中去除液体,留下固化聚合壳,可

以形成壳 110。这个的例子在下文讨论。

[0079] 媒介物 105 可以包含配置用于将颗粒 100 递送至靶介质 116 的任何合适流体。在一些实施方案中(例如在其中靶介质 116 含有原油和 / 或其他烃的情况下),媒介物 105 是亲水的(例如水性媒介物)。

[0080] 在一些实施方案中,当媒介物 105 内包含的颗粒 100 暴露于介质 116(例如含有油的介质),从而使得壳接触介质(例如如图 1A 中的介质 116)时,壳 100 的至少部分被破坏。例如,壳 110 内的聚合物可以配置为在油(例如原油)中至少部分可溶,从而使得当壳 110 接触含有油的介质 116 时,壳 110 的至少部分溶解于介质 116 中,从而引起壳 110 中的破坏。聚合物还可以这样配置,从而使得如本文讨论的,代替(或加上)油例如原油,它在烃等中至少部分可溶。在一些情况下,可以形成孔(并且在一些情况下生长),或由于破坏,壳 110 可以裂开、断裂、变得扭曲等。在一些实施方案中,例如由于壳 110 中的这种破坏,由壳 110 包含的流体 112 和 / 或试剂 114 可以至少部分暴露于含有油的介质 116。

[0081] 图 1B-1D 包括显示示例性过程的示意性图示,颗粒 100 的壳 110 通过所述示例性过程被破坏,导致颗粒 100 释放其中含有的流体 112 和 / 或试剂 114。然而,应当理解这个讨论仅作为例子,并且不意于为壳 110 破坏的限制性描述。在图 1B 中,在媒介物 105 包含的颗粒 100 的壳 110 与介质 116 接触。如图 1C 中所示,在接触介质 116 后,壳 110 的部分 118 溶解。在一些实施方案中,在部分 118 溶解后,流体 112 和 / 或试剂 114 的一些或全部转运离开壳 110,以暴露于介质 116,如图 1D 中所示。转运可以是例如通过对流、扩散、渗透、电漂移等。在一些实施方案中,壳 110 在它的内容物(例如流体 112 和 / 或试剂 114)释放时收缩。例如,图 1D 中的壳 110 描绘为小于图 1C 中的壳 110,以表示壳 110 的此类收缩。此外,在特定实施方案中,壳 100 的内容物(例如流体 112 和 / 或试剂 114)可以定向释放到介质 116 内。例如,在图 1D 中,流体 112 和 / 或试剂 114 显示为以箭头 120 的方向从壳 110 中释放。

[0082] 在一些实施方案中,壳内的一些或全部聚合物配置为在靶介质(例如含有原油、烃、石油、油等的介质)中至少部分可溶。如本文使用的,材料配置为当材料在 25°C 和 1 大气压下暴露于液体介质时,在液体介质中是“可溶的”,其中液体介质具有材料质量至少 100 倍的质量,并且材料这样进入液体介质,从而使得在平衡时,所有材料都包含在液体介质内,并且没有材料的部分形成分开的肉眼可见的相(例如作为沉淀的固体或相分离的流体)。应当理解如本文使用的,“可溶性”不一定要求可溶材料在分子水平上溶解于介质内,例如在一些情况下,可以在平衡时形成精细分开的悬浮液、分散体、乳剂等。此外,当使用上文讨论的筛选测试,一些但并非全部材料在液体介质内是可溶的时,材料配置为“部分可溶的”。在特定情况下,壳内的一种或多种聚合物可以配置为在特定情况下在“指示”靶介质的化学制品中至少部分可溶,例如其中靶介质是无法容易地在组成上限定的介质。例如,在一些实施方案中,壳内的一种或多种聚合物可以配置为在辛烷中至少部分可溶,所述辛烷可以用作指示原油的化学制品。

[0083] 在一些实施方案中,壳可以包含一种或多种材料,其配置为在亲水流体例如水、醇等中不可溶。在一些实施方案中,材料可以包括一种或多种聚合物例如本文描述的那些。在一些实施方案中,此类壳材料在颗粒中的使用允许将颗粒内包含的流体和 / 或试剂递送至颗粒与之接触的介质,例如烃、石油、油等。

[0084] 在一个例子中,包含水不溶性壳且含有表面活性剂(或任何其他合适流体和 / 或试剂例如本文描述的那些)的多种颗粒悬浮于水或另一种合适的媒介物中。在这个例子中,在水中的颗粒悬浮液转运或另外接触含有或至少怀疑含有油的区域或位置,例如油井、地下油储、油容器(例如小瓶或桶)、化工厂、炼油厂等。在这个例子中,在接触油前,颗粒的水不溶性壳配置为保持基本上完整,确保表面活性剂保持包含在颗粒内。在一些实施方案中,一旦颗粒的壳接触靶介质,壳就被破坏例如至少部分溶解于介质内,从而使表面活性剂中的至少一些暴露于介质。

[0085] 如上所示,在一些实施方案中,壳可以包含聚合物。适合于在壳中使用的示例性聚合物包括但不限于聚苯乙烯(PS)、聚己酸内酯(PCL)、聚异戊二烯(PIP)、聚(乳酸)、聚乙烯、聚丙烯、聚丙烯腈、聚酰亚胺、聚酰胺、和 / 或这些和 / 或其他聚合物的混合物和 / 或共聚物。

[0086] 在一些实施方案中,聚合物可以包括相对线性的聚合物。一般地,线性聚合物比高度交联的聚合物更快速地溶解,并且因此在许多应用中是特别有用的。在一些实施方案中,线性聚合物不是基本上交联的(即,聚合物包括不包括与其他链的化学键合的碳原子直链,尽管可以存在侧基)。应当理解虽然线性聚合物可以是不交联的,但线性聚合物可以彼此物理缠绕。

[0087] 在一些实施方案中,颗粒壳的全部或部分可以包含具有相对高的玻璃转化温度(T_g)的聚合物。具有高玻璃转化温度的聚合物对在高温和 / 或高压下的破裂或破坏更有抵抗力,这可以使得其适合于特定高温应用例如一些强化油采收过程的用途。然而,在其他应用中,可以不使用具有更低玻璃转化温度的聚合物。在一些实施方案中,壳内的基本上所有聚合物具有至少约 85°C、至少约 100°C、约 85°C - 约 250°C 或约 85°C - 约 200°C 的玻璃转化温度。通过例如使用差示扫描量热法(DSC),本领域普通技术人员将能够测定壳中使用的聚合物的玻璃转化温度。一般地,DSC 将玻璃转化温度定义为在其下聚合物基质从玻璃态变为橡胶态的温度。一般地,具有相对长的链长的聚合物具有相对更小的链移动性和相对更高的强度、韧度和玻璃转化温度。具有相对高玻璃转化温度的示例性聚合物包括但不限于聚苯乙烯(PS)、聚己酸内酯(PCL)、和聚异戊二烯(PIP)、和 / 或这些和 / 或其他聚合物的混合物和 / 或共聚物。

[0088] 根据本发明的一些实施方案,在颗粒壳中使用的聚合材料的分子量还可以选择为赋予所需物理性质。例如,在其中与靶介质接触后希望相对快速的颗粒壳破坏的特定实施方案中,可以采用具有低重量平均分子量(例如小于约 20,000g/mol)的聚合物。在其中希望相对缓慢地破裂壳的一些实施方案中,可以采用具有相对高的重量平均分子量(例如大于约 20,000g/mol,例如约 20,000g/mol - 约 800,000g/mol)的聚合物。

[0089] 在一些实施方案中,材料的壳配置为经得住相对高压的施加而不破裂。机械上强壮的壳可以通过由机械抗性材料构造壳而产生,所述机械抗性材料例如聚苯乙烯、聚己酸内酯、聚异戊二烯和 / 或其他机械上抗性的聚合物或其他材料。在一些实施方案中,可以对一种或多种颗粒(例如在干燥后)实施至少约 200kPa、至少约 500kPa、至少约 750kPa、约 100kPa- 约 1000kPa、或约 200kPa- 约 750kPa 的绝对压力(例如,在其中颗粒悬浮于增压用于递送至地下油储的水或另一种媒介物中的实施方案中)而不破裂。在一些实施方案中,包括其中希望高压阻力的一些实施方案,在壳中使用的材料是相对弹性的。例如,在一些

实施方案中,在壳中使用的聚合材料的杨氏模量可以是至少约 1MPa、至少约 10MPa、至少约 100MPa 或至少约 1GPa。在一些实施方案中,在壳中使用的聚合材料的杨氏模量可以是小于约 10GPa、小于约 5GPa 或小于约 3GPa。

[0090] 颗粒可以配置为能够递送多种试剂。试剂可以是流体或固体的,和 / 或试剂可以包含在流体内(例如溶解、悬浮等)。在一些实施方案中,例如,试剂可以包括一种或多种表面活性剂。表面活性剂可以例如递送至含有油的介质,或如本文讨论的其他介质。当表面活性剂递送至含有油的介质时,例如,表面活性剂稳定油-水界面,这防止油在水中形成精细乳剂,从而使得油更易于与水分离。多种表面活性剂可以包含在颗粒内。在一些实施方案中,例如,颗粒可以含有离子型(例如阳离子型或阴离子型)表面活性剂。适合于使用的示例性阴离子型表面活性剂包括但不限于十二烷基硫酸钠(SDS)、月桂基硫酸铵、月桂基硫酸钠、月桂基醚硫酸钠、二辛基琥珀酸磺酸钠、全氟辛烷磺酸酯(PFOS)、全氟丁烷磺酸酯、烷基芳基醚磷酸酯、烷基醚磷酸酯、烷基羧酸酯、脂肪酸盐(肥皂)、硬脂酸钠、月桂酰肌氨酸钠、羧酸酯氟表面活性剂、全氟壬酸酯、全氟辛酸酯(PFOA 或 PFO)等。适合于使用的示例性阳离子型表面活性剂包括但不限于溴化十六烷基三甲基铵(CTAB)、十六烷基三甲基溴化铵、氯化十六烷基三甲基铵(CTAC)、西吡氯铵(CPC)、聚乙氧基化牛脂胺(POEA)、苯扎氯铵(BAC)、苄索氯铵(BZT)等等。在一些实施方案中,使用非离子型表面活性剂,包括但不限于:脱水山梨醇单油酸酯(也称为 Span80);聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)、聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)(也称为 F108);聚乙烯醇(PVA);鲸蜡醇、硬脂醇;鲸蜡硬脂醇(例如主要由鲸蜡醇和硬脂醇组成);油醇;聚氧乙烯二醇烷基醚(Brij);八甘醇单十二烷基醚;五甘醇单十二烷基醚;聚氧丙烯二醇烷基醚;葡萄糖苷烷基醚;癸基葡萄糖苷;月桂基葡萄糖苷;辛基葡萄糖苷;聚氧乙烯二醇辛基酚醚;triton X-100;聚氧乙烯二醇烷基酚醚;壬基醇醚-9;甘油烷基酯;月桂酸甘油酯;聚氧乙烯二醇脱水山梨糖醇烷基酯;聚山梨醇酯;脱水山梨糖醇烷基酯;椰油酰胺 MEA;椰油酰胺 DEA;十二烷基二甲基氧化胺;聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物;泊洛沙姆;等等。

[0091] 在一些实施方案中,离子型表面活性剂的使用是有利的,因为例如在其中颗粒悬浮于盐水环境(例如海水)或其他合适媒介物中的应用中,壳可以是更稳定的。不希望受任何特定理论束缚,认为在盐水中使用离子型表面活性剂提供壳内流体(或其他内容物)和壳外的流体之间的渗透平衡,并且这个渗透平衡帮助稳定壳。

[0092] 颗粒可以悬浮于任何合适的媒介物(例如图 1A-1D 中的媒介物 105)。在一些实施方案中,颗粒悬浮于其中的媒介物是亲水的。在一个例子中,媒介物 105 包含海水,其可以例如用于将颗粒递送至已释放到海内和 / 或位于海表面下的油储内的原油或其他烃。合适亲水媒介物的例子包括但不限于水、醇(例如丁醇(例如正丁醇)、异丙醇(IPA)、丙醇(例如正丙醇)、乙醇、甲醇、丙三醇等等)、盐水溶液、血液、酸(例如甲酸、乙酸等等)、胺(例如二甲胺、二乙胺等等)、这些的混合物、和 / 或其他相似流体。在一些实施方案中,极性质子溶剂(例如醇、酸、碱等)可以用于亲水媒介物中。在一些实施方案中,极性非质子溶剂可以用于亲水媒介物中,包括例如二甲基亚砷(DMSO)、乙腈(MeCN)、二甲基甲酰胺(DMF)、丙酮等等。应当理解本发明并不限于亲水媒介物,并且在其他实施方案中,可以使用疏水媒介物。

[0093] 本文描述的颗粒可以具有任何合适的平均横截面直径。例如使用激光散射、显微镜检查或其他已知技术,本领域普通技术人员能够测定单一颗粒和 / 或多种颗粒的平均横

截面直径。在非球形颗粒中,单一颗粒的平均横截面直径是具有与非球形颗粒相同体积的理想球形的直径。在一些情况下,颗粒(和/或多种或一系列颗粒)的平均横截面直径可以例如小于约 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 10 微米或小于约 5 微米,或约 50 微米-约 1mm、约 10 微米-约 500 微米、或约 50 微米-约 100 微米。在特定情况下,平均横截面直径也可以是至少约 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。在一些实施方案中,在多种颗粒内的至少约 50%、至少约 75%、至少约 90%、至少约 95% 或至少约 99% 颗粒具有在这个段落中概述的任何范围内的平均横截面直径。

[0094] 在一些实施方案中,一种或多种颗粒的壳是相对薄的。薄壳的使用可以提供许多优点。例如,在一些情况下,薄壳可以相对快速地溶解。在一些实施方案中,这可以允许颗粒在被转运远离靶介质之前递送其内容物。使用具有薄壳的颗粒的另一个优点是在流体微滴的外部液体通过其干燥以形成颗粒壳的过程期间,其中外部液体含有固化以形成壳的聚合物,至少根据特定实施方案,液体的去除可以相对容易地执行,而不破裂形成的壳。在一些实施方案中,当采用相对厚的壳时,壳趋于在聚合物悬浮于其中的液体被去除时破裂。不希望受任何特定理论束缚,认为当采用相对厚的壳(例如具有大于约 10 微米厚度的壳)时,壳的最外面部分可以比壳的最里面部分更快速地干燥,产生可以破裂或另外破坏壳的压力。不希望受任何理论束缚,认为使用具有极薄厚度的中间相允许中间相充当润滑剂,从而使得流体在润滑状态内。在这个状态中,对最内部流体的曳力是显著增加的。曳力中的增加被认为增强薄壳流体的稳定性。例如,由 100 微米壳包围的 98 微米直径内部微滴的迁移速度比由 100 微米壳包围的 50 微米直径内部微滴的迁移速度低 100,000 倍。

[0095] 在一些实施方案中,颗粒的壳具有比颗粒平均横截面直径小于约 0.05、小于约 0.01、小于约 0.005 或小于约 0.001 倍,或是颗粒平均横截面直径约 0.0005-约 0.05、约 0.0005-约 0.01、约 0.0005-约 0.005、或约 0.0005-约 0.001 倍的平均厚度(在整个颗粒上求平均值)。在一些实施方案中,颗粒的壳具有小于约 1 微米、小于约 500nm 或小于约 100nm,或约 50nm-约 1 微米、约 50nm-约 500nm、或约 50nm-约 100nm 的平均厚度。在一些实施方案中,多种颗粒内的至少约 50%、至少约 75%、至少约 90%、至少约 95% 或至少约 99% 颗粒包括具有在这个段落中概述的任何范围内的平均厚度的壳。通过例如检查颗粒的扫描电子显微镜(SEM)图像,本领域普通技术人员将能够测定壳的平均厚度。

[0096] 对于许多应用,可能希望将多种颗粒递送至靶介质,所述颗粒中的至少一些含有流体和/或试剂例如表面活性剂。为了确保可预测的试剂递送,一些实施方案有利地采用具有相对一致性质的颗粒。例如,在一些实施方案中,提供了多种颗粒,其中在多种颗粒中的壳厚度分布是相对均匀的。在一些情况下,具有相对均匀的壳厚度的颗粒的使用可以确保一致的壳溶解时间,使得试剂递送更可预测。在一些实施方案中,提供了作为多种颗粒各自的平均壳厚度的平均值测量的,具有总体平均壳厚度的多种颗粒。在一些情况下,平均壳厚度的分布可以是这样的,从而使得不超过约 5%、不超过约 2%、或不超过约 1% 的颗粒具有比总体平均壳厚度薄 90% (或薄 95%、或薄 99%) 和/或比总体平均壳厚度厚 110% (或厚 105%、或厚约 101%) 的平均壳厚度的壳。

[0097] 在特定实施方案中,多种颗粒可以具有相对均匀的横截面直径。具有相对均匀的横截面直径的颗粒的使用可以允许控制颗粒悬浮液的粘度、递送至靶介质的试剂量、和/

或由颗粒递送流体和 / 或试剂的其他参数。在一些实施方案中,多种颗粒具有这样的总体平均直径和直径分布,从而使得不超过约 5%、不超过约 2%、或不超过约 1% 的颗粒具有小于约 90% (或小于约 95%、或小于约 99%) 的直径和 / 或大于约 110% (或大于约 105%、或大于约 101%) 多种颗粒的总体平均直径的直径。

[0098] 在一些实施方案中,多种颗粒具有这样的总体平均直径和直径分布,从而使得颗粒横截面直径的变异系数小于约 10%、小于约 5%、小于约 2%、约 1%- 约 10%、约 1%- 约 5%、或约 1%- 约 2%。变异系数可以由本领域普通技术人员测定,并且可以定义为:

$$[0099] \quad c_v = \frac{\sigma}{\mu} \quad [1]$$

[0100] 其中 σ 是标准差,并且 μ 是平均值。

[0101] 如本文使用的,当在其下产生乳剂的温度和条件下,一种流体在另一种中不溶解至按重量计至少 10% 的水平时,两种流体是彼此不能混溶的或不混溶的。例如,两种流体可以选择为在流体微滴形成的时帧内是不能混溶的。在一些实施方案中,两种流体(例如多重乳剂的携带流体和内部微滴流体)是相容的或混溶的,而外部微滴流体与携带和内部微滴流体之一或两者是不相容的或不混溶的。然而,在其他实施方案中,所有三种(或更多种)流体可以是相互不能混溶的,并且在特定情况下,所有流体不一定都必须是水溶性的。在另外其他实施方案中,如提及的,可以加入另外的第四种、第五种、第六种等流体,以在微滴内产生越来越复杂的微滴,例如携带流体可以包围第一种流体,所述第一种流体进而可以包围第二种流体,所述第二种流体进而可以包围第三种流体,所述第三种流体进而包围第四种流体等。此外,例如通过控制每个嵌套水平的组成,可以各自独立地控制流体微滴的每个嵌套层的物理性质。

[0102] 如本文使用的,术语“流体”一般指趋于流动且符合其容器轮廓的物质,即液体、气体、粘弹性流体等。一般地,流体是不能经受住静态剪切应力的材料,并且当施加剪切应力时,流体经历持续和持久的变形。流体可以具有允许流动的任何合适粘度。如果存在两种或更多种流体,则通过考虑流体间的关系,每种流体可以由本领域普通技术人员独立地选自基本上任何流体(液体、气体等等)。

[0103] 在本发明的一个方面,如讨论的,多重乳剂可以通过使流体流经一个或多个管道形成。该系统可以是微流体系统。如本文使用的,“微流体”指包括至少一个流体通道的装置、仪器或系统,所述流体通道具有小于约 1 毫米(mm) 的横截面尺寸,并且在一些情况下,至少 3:1 的长度与最大横截面尺寸比例。系统的一个或多个管道可以是毛细管。在一些情况下,提供多个管道,并且在一些实施方案中,如本文描述的,至少一些是嵌套的。管道可以在微流体大小范围内,并且可以具有例如小于约 1 毫米、小于约 300 微米、小于约 100 微米、小于约 30 微米、小于约 10 微米、小于约 3 微米、或小于约 1 微米的平均内径或具有内径的部分,从而提供具有可比较平均直径的微滴。管道中的一个或多个可以(但不一定)在横截面中具有与相同点上的宽度基本上相同的高度。管道可以包括开口,其可以具有比管道的平均直径更小、更大或相同的大小。例如,管道开口可以具有小于约 1mm、小于约 500 微米、小于约 300 微米、小于约 200 微米、小于约 100 微米、小于约 50 微米、小于约 30 微米、小于约 20 微米、小于约 10 微米、小于约 3 微米等的直径。在横截面中,管道可以是矩形或基本上非矩形的,例如圆形或椭圆形的。本发明的管道还可以在另一个管道中排列或嵌套,并且

在一些情况下,多重嵌套是可能的。在一些实施方案中,一个管道可以同心地保留在另一个管道中,并且两个管道视为同心的。然而,一个同心管道可以就另一个而言偏离中心放置,包围管道,即“同心的”不一定指严格同轴的管。通过使用同心或嵌套几何形状,可混溶的两种流体可以避免接触。

[0104] 在一些实施方案中,流体、管道(包括管道壁)及其他材料可以被称为疏水或亲水的。当在 1 大气压和 25℃ 下在空气中置于与所讨论的材料亲密接触时,水滴形成大于 90° 的接触角时,材料是“疏水的”。当在 1 大气压和 25℃ 下在空气中置于与所讨论的材料亲密接触时,水滴形成小于 90° 的接触角时,材料是“亲水的”。在疏水性和亲水性断上下文中的“接触角”是在与材料表面的接触点处的材料表面和与水滴外表面相切的线之间测量的角度,并且通过水滴进行测量。图 5 是在空气 597 中通过水滴 592 在亲水材料 593 上形成的接触角 591 的示意性图示。如图 5 中所示,在微滴 592 和材料表面 594 之间的接触点 596 处,从通过微滴 592 的材料 593 的表面 594 到与微滴 592 的外表面相切的线 595 测量接触角 591。

[0105] 根据本发明的特定方面的多种材料和方法可以用于形成配置为产生本文描述的多重乳剂和 / 或颗粒的材料(例如上文描述的那些)。在一些情况下,选择的多种材料适合于多种方法。例如,本发明的多个部件由固体材料配置,其中管道经由微机械加工、薄膜沉积过程例如旋转涂布和化学气相沉积、激光构造、光刻技术、蚀刻法包括湿化学制品或等离子工艺等等进行配置。参见例如 Scientific American, 248:44-55, 1983 (Angell 等人)。在一个实施方案中,流体系统的至少部分通过在硅片中蚀刻零件由硅形成。用于由硅而精确和有效构造本发明的多种流体系统和装置的技术是已知的。在另一个实施方案中,本发明的系统和装置的多个部件由聚合物配置,所述聚合物例如弹性性聚合物例如聚二甲基硅氧烷(“PDMS”)、聚四氟乙烯(“PTFE”或 **Teflon**[®]) 等等。

[0106] 不同部件可以由不同材料构造。例如,包括底壁和侧壁的基底部分可以由不透明材料例如硅或 PDMS 构造,并且顶部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构造,用于观察和 / 或控制流体过程。部件可以这样涂布,以便使所需化学功能性暴露于接触内部管道壁的流体,其中基底支持材料不具有精确的所需功能性。例如,部件可以如所示的构造,其中内部管道壁由另一种材料涂布。用于构造本发明的系统和装置的多个部件的材料例如用于涂布流体管道内壁的材料可以希望地选自这样的材料,其不会不利地影响流经流体系统的流体或受流经流体系统的流体影响,例如在待在装置内使用的流体的存在下化学惰性的一种或多种材料。此类涂层的非限制性例子在下文公开;另外例子公开于国际专利申请序列号 PCT/US2009/000850 中,所述国际专利申请通过 Weitz 等人于 2009 年 2 月 11 日提交,名称为“Surfaces, Including Microfluidic Channels, With Controlled Wetting Properties”,于 2009 年 10 月 1 日作为 W02009/120254 公开,通过引用并入本文。

[0107] 在一些实施方案中,本发明的多个部件由聚合和 / 或弹性和 / 或弹性体材料构造,并且可以方便地由可硬化流体形成,促进经由成型(例如复制成型、注入成型、铸塑成型等)的构造。可硬化流体可以是基本上如下任何流体,其可以被诱导固化,或自发固化成能够包含和 / 或转运流体的固体,所述流体考虑用于在流体网络中且与流体网络一起使用。在一些实施方案中,可硬化流体包含聚合液体或液体聚合前体(即,“前聚合物”)。合适的聚合液

体包括例如热塑性聚合物、热固性聚合物、或加热超过其熔点的此类聚合物的混合物。作为另一个例子,合适的聚合液体可以包括在合适溶剂中的一种或多种聚合物溶液,所述溶液在例如通过蒸发去除溶剂后形成固体聚合材料。可以由例如熔化状态或通过溶剂蒸发固化的此类聚合材料是本领域普通技术人员众所周知的。其中许多是弹性体的多种聚合材料是合适的,并且对于其中模具母版(mold master)中的一个或两个由弹性体材料组成的实施方案,也适合于形成模具或模具母版。此类聚合物的例子的非限制性列表包括硅酮聚合物、环氧聚合物和丙烯酸酯聚合物的一般种类的聚合物。环氧聚合物特征在于通常被称为环氧基、1,2-环氧化物或环氧乙烷的三元环状醚基的存在。例如,除了基于芳香族胺、三嗪和环脂肪族主链的化合物外,还可以使用双酚 A 的二缩水甘油醚。另一个例子包括众所周知的 Novolac 聚合物。适合于根据本发明使用的硅酮弹性体的非限制性例子包括由前体包括氯硅烷例如甲基氯硅烷、乙基氯硅烷、苯基氯硅烷等形成的那些。

[0108] 在一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。PDMS 聚合物的非限制性例子包括在商标 Sylgard 下由 Dow Chemical Co., Midland, MI 销售的那些,且特别是 Sylgard182、Sylgard184 和 Sylgard186。硅酮聚合物包括 PDMS 具有简化本发明的微流体结构的构造的几个有利性质。例如,此类材料是廉价的、可容易获得的,并且可以经由加热固化由前聚合液体固化。例如,通过使前聚合液体暴露于约例如约 65°C - 约 75°C 的温度例如约一小时的暴露时间,PDMS 一般是可固化的。此外,硅酮聚合物例如 PDMS 可以是弹性体的,并且因此可以用于形成在本发明的特定实施方案中必需的,具有相对高的长宽比的极小零件。弹性(例如弹性体)模具或母版在这点上可以是有利的。

[0109] 由硅酮聚合物例如 PDMS 形成结构例如本发明的微流体结构的优点是此类聚合物例如通过暴露于含氧等离子体例如空气等离子体被氧化的能力,从而使得氧化结构在其表面上含有能够与其他氧化硅酮聚合物表面、或多种其他聚合和非聚合材料的氧化表面交联的化学基团。因此,可以构造部件且随后氧化且基本上不可逆地密封至其他硅酮聚合物表面,或与氧化硅酮聚合物表面反应的其他基质的表面,而不需要分开粘附或其他密封方法。在大多数情况下,密封可以仅仅通过使氧化硅酮表面与另一个表面接触来完成,而无需施加辅助压力以形成密封。即,预氧化的硅酮表面充当针对合适配对表面的接触粘合剂。具体地,除了不可逆地对自身密封外,氧化硅酮例如氧化 PDMS 还可以与除自身外的一系列氧化材料不可逆地密封,所述氧化材料包括例如玻璃、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,其已以与 PDMS 表面相似的方式进行氧化(例如经由暴露于含氧等离子体)。在本发明的背景下有用的氧化和密封方法以及总体成型技术在本领域中得到描述,例如在通过引用并入本文的名称为“Rapid Prototyping of Microfluidic Systems and Polydimethylsiloxane,”Anal. Chem., 70:474-480, 1998 (Duffy 等人)的论文中。

[0110] 在一些实施方案中,本发明的特定微流体结构(或内部、流体接触表面)可以由特定氧化的硅酮聚合物形成。此类表面可以比弹性体聚合物表面更亲水。此类亲水管道表面因此可以更容易地充满水溶液或由水溶液湿润。

[0111] 在一些实施方案中,本发明的微流体装置的底壁由不同于一个或多个侧壁或顶壁或其他部件的材料形成。例如,在一些实施方案中,底壁的内表面包含硅晶片或微芯片或其他基质的表面。如上所述,其他部件可以对此类备选基质密封。当希望对不同材料的基底

(底壁)密封包含硅酮聚合物(例如 PDMS)的部件时,基底可以选自氧化硅酮聚合物能够对其不可逆密封的材料组(例如已氧化的玻璃、硅、氧化硅、石英、氮化硅、聚乙烯、聚苯乙烯、环氧聚合物和玻璃碳表面)。备选地,如对于本领域普通技术人员显而易见的,可以使用其他密封技术,包括但不限于分离粘合剂、键合、溶剂键合、超声波焊接等的使用。

[0112] 下述文件为了所有目的通过引用整体合并入本文:通过 Link 等人于 2004 年 4 月 9 日提交的,名称为“Formation and Control of Fluidic Species”的国际专利公开号 W02004/091763;通过 Stone 等人于 2003 年 6 月 3 日提交的,名称为“Method and Apparatus for Fluid Dispersion”的国际专利公开号 W02004/002627;通过 Weitz 等人于 2006 年 3 月 3 日提交的,名称为“Method and Apparatus for Forming Multiple Emulsions”的国际专利公开号 W02006/096571;通过 Link 等人于 2004 年 8 月 27 日提交的,名称为“Electronic Control of Fluidic Species”的国际专利公开号 W02005/021151;通过 Chu 等人于 2008 年 3 月 28 日提交的,名称为“Emulsions and Techniques for Formation”的国际专利公开号 W02008/121342;通过 Weitz 等人于 2010 年 3 月 12 日提交的,名称为“Method for the Controlled Creation of Emulsions, Including Multiple Emulsions”的国际专利公开号 W02010/104604;通过 Weitz 等人于 2010 年 9 月 1 日提交的,名称为“Multiple Emulsions Created Using Junctions”的国际专利公开号 W02011/028760;通过 Weitz 等人于 2010 年 9 月 1 日提交的,名称为“Multiple Emulsions Created Using Jetting and Other Techniques”的国际专利公开号 W02011/028764;和通过 Abbaspourrad 等人于 2011 年 7 月 6 日提交的,名称为“Delivery to Hydrocarbons or Oil, Including Crude Oil”的美国临时专利申请。还通过引用整体合并入本文的是通过 Abbaspourrad 等人于 2011 年 7 月 6 日提交的,名称为“Delivery to Hydrocarbons or Oil, Including Crude Oil”的美国临时专利申请序列号 61/505,001,和通过 Kim 等人于 2011 年 7 月 6 日提交的,名称为“Multiple Emulsions and Techniques for the Formation of Multiple Emulsions”的美国临时专利申请序列号 61/504,990。

[0113] 本文引用的所有其他专利、专利申请和文件也在此为了所有目的通过引用整体合并入。

[0114] 下述实施例意于举例说明本发明的特定实施方案,但不例示本发明的全部范围。

[0115] 实施例 1

[0116] 这个实施例描述了使用微流体技术,制备包括薄中间流体层的相对单分散的双重乳剂微滴的方法。在微流体通道中限制的两个不能混溶的流可以在特定物理条件下形成稳定喷射或微滴,并且流可以一起乳化以形成双重乳剂微滴,如本文讨论的。所得到的双重乳剂微滴具有可以增强双重乳剂的稳定性的薄外层。这个实施例中所述的系统和方法可以应用于任何粘稠有机溶剂,并且在一些实施方案中,可以促进使用少量壳材料制备具有含有材料的壳的颗粒。此外,至少在一些情况下,这个实施例中所述的系统和方法可以在单个步骤中产生双重乳剂或更高级别的多重乳剂。在一些情况下,通过蒸发外相(例如甲苯),以留下固化以形成壳的聚合物(例如聚(乳酸)),可以形成具有小于 100nm 壳厚度的相对单分散的颗粒。

[0117] 流经单个微流体通道的两种不能混溶的流体可以显示微滴和喷射的不同的独特流动模式,取决于几个物理参数。与微流体通道的壁具有更高亲和力的流体可以形成连续

相,而具有更低亲和力的流体可以以微滴或喷射的形式流动,而不接触通道的壁。在许多情况下,流动可以产生由于瑞利高原(Rayleigh-Plateau)不稳定性而不稳定的喷射,这导致喷射分解成分开的微滴;然而,界面的空间限制可以用于产生更稳定的喷射。当界面接近于通道壁形成时,在一些情况下,不稳定性可以减少。

[0118] 在这个实施例中的一些实验中,通过进入连续相内的稳定双相喷射的乳化产生双重乳剂微滴。为了制备水包油包水(W/O/W)双重乳剂微滴,采用微流体装置。图6A包括用于制备双重乳剂微滴的微流体装置的示意性图示。此处使用的微流体装置包括插入第二个正方形通道612中的疏水性锥形注入通道610,所述第二个正方形通道612的内部尺寸略大于注入通道610的外径,如图6A中所示。通过使用具有略大于注入通道外径的内径的正方形通道,两个通道紧密配合,这可以允许系统中的管的更容易通道对准。(尽管此处使用正方形通道,但还可以使用具有其他形状通道)。为了使两种不能混溶的流体(“油”相602和“水”相604)流动到单一注入通道内,将通道614插入注入通道610内。此外,将收集管616插入正方形通道内,以限制接近注入尖端的流动,从而增加流动速度且收集由注入通道610产生的微滴。为了产生W/O/W双重乳剂微滴,将正十八烷基三甲氧基硅烷(Aldrich)涂布到注入毛细管壁上,以致使其疏水,并且将2-[甲氧基(聚乙烯氧基)丙基]三甲氧基硅烷(Gelest, Inc.)涂布到收集毛细管壁上,以致使其亲水。)

[0119] 在这些实验中,使25重量%的具有1重量%SPAN80的聚(乙二醇)(PEG, MW6000)和十六烷水溶液(“油”相602)经过注入通道,以形成微滴的分散相,并且使10重量%的聚(乙烯醇)(PVA, MW13,000-23,000)水溶液(“水”相606)经过通道612,以形成连续相。应当指出“油”相在此处方便地用于指在水或“水”相(其在水中可混溶)中基本上不能混溶的相。“油”相不应解释为仅限制于油,而是可以包括在水中基本上不能混溶的任何流体。

[0120] 取决于在微流体装置中使用的注入通道的内径,观察到不同的所得到的流动模式。例如,在具有580微米内径的注入通道中,观察到广泛范围流速的多种水滴形成。作为具体非限制性例子,当内部流体流的体积流速与外部流体的体积流速的比例设为4:1时,观察到“一连串”塞状或延长微滴,如图6B中的光学显微镜图像中所示;这些微滴乳化成同向连续流体流,以与内部和外部流体流相同的方向沿着注入毛细管的外表面流动。当塞状微滴经过通道末端处的开口时,生成具有相对薄的外层的相对单分散的双重乳剂微滴,而对于在水滴之间流动的油生成大油(十六烷)滴。双重乳剂微滴的不连续生成显示于图6C中的光学显微镜图像中。

[0121] 作为另一个非限制性例子,当使用具有200微米内径的注入通道时,在这些特定条件下形成稳定水喷射,如图6D中的光学显微镜图像中所示。这个喷射以连续方式在收集管的开口处或附近乳化,导致单分散的双重乳剂微滴。具有更小内径通道的使用提供在这些条件下界面的更高限制,从而减少扰动且产生稳定喷射。如图6C和6E中可见的,所得到的双重乳剂微滴的外层厚度太薄,而不能用光学显微镜准确测量。

[0122] 进入流的流速影响注入通道中的流动模式,并且因此影响双重乳剂微滴的生成。图7A显示根据内部或“核”流(图6A中的流体604)和外部或“覆层”流(图6A中的流体602)流速在系统中的流动行为的曲线图,指示在各自不同流速下观察到的多种流动方案,包括其中产生稳定喷射和/或微滴的方案,和其中出现不稳定流速且不产生微滴的方案。例如,当内部流的流速相对于外部流的给定流速足够高时,在注入通道中形成稳定水喷射

(环状),如图 7B 的顶部光学显微镜图像中所示。相比之下,当内部流的流速降低时,喷射变得不稳定,并且显示界面的波动而不分解(三角形),如图 7B 的中间光学显微镜图像中所示。内部流的流速的进一步减少获得塞状水滴(叉号),如图 7B 的底部光学显微镜图像中所示。

[0123] 尽管内部流的高流速可以产生稳定喷射,但双重乳剂不一定由喷射生成。以高流速的内部流的高惯性可以引起内部流渗漏到接近注入通道尖端的连续相内,这对应于图 7A 中的区域(a)。将内部流的流速设为在区域(b)内的值允许双重乳剂微滴以喷射和滴落模式生成。例如,对于约 1200 微升/小时的内部流流速,双相喷射经过收集通道末端处的开口,并且随后完全在收集通道内,在喷射末端处分解成双重乳剂微滴,如图 7C 的光学显微镜图像中所示。相比之下,对于在这个特定装置中 800 微升/小时的内部流流速,双相喷射在滴落模式中接近收集通道的开口乳化,如图 7D 的光学显微镜图像中所示。当内部流的流速设为 400 微升/小时(或图 7A 的区域(d)内的任何其他流速)时,观察到双重乳剂微滴的不连续生成,如图 7E 的光学显微镜图像中所示。对于图 7C-7E 中所示的所有实验,覆层流的流速维持在 100 微升/小时。

[0124] O/W/O 双重乳剂微滴可以以相似方式制备。为了产生 O/W/O 双重乳剂微滴,将 2-[甲氧基(聚乙烯氧基)丙基] 三甲氧基硅烷(Gelest, Inc.)涂布到注入毛细管壁上,以致使其亲水,并且将正十八烷基三甲氧基硅烷(Aldrich)涂布到收集毛细管壁上,以致使其疏水。使用具有相同几何形状但相反表面修饰的微流体装置,制备硅油(AR20)/1 重量 %F108 水溶液/2 重量 %DC749 的硅油的双重乳剂微滴,如图 8A-8C 中所示。图 8A 是用于制备 O/W/O 双重乳剂微滴的微流体装置的示意性图示。图 8B-8C 是显示在滴落模式中生成 O/W/O 双重乳剂微滴和所得到的单分散双重乳剂微滴的光学显微镜图像。

[0125] 当以滴落模式操作时,微滴生成看起来受两个竞争力支配:使微滴保持在通道末端的毛细力和拉动微滴向下的曳力。例如通过控制连续相的流速(这与曳力成比例),可以控制双重乳剂微滴的大小。图 9A 包括根据外部通道 612 中的连续流体流动速率 Q_3 的乳剂直径曲线图,并且图 9B 显示以连续相的所示流速制备的相对单分散的双重乳剂微滴的光学显微镜图像。当流速增加时,双重乳剂微滴的直径降低,如图 9A-9B 中所示。所得到的双重乳剂微滴是相对单分散的,并且直径具有在 1.0-1.9% 范围内的变异系数。

[0126] 双重乳剂微滴的外层厚度 t 难以由光学显微镜图像准确测量。然而,外层的厚度还可以通过下述进行估计:比较双重乳剂微滴半径(R)与通过破裂双重乳剂微滴制备的单一“油”滴半径(R_{rup}),所述破裂使得内部“水”相转运离开“油”壳,并且进入连续“水”相内,留下“油”滴。在破裂前的“油”壳厚度可以使用下述质量平衡方程进行计算,注意到起始“油”壳的体积(方程 2 的左侧)将等于在破裂双重乳剂后形成的“油”滴体积(方程 2 的右侧):

$$[0127] \quad \frac{4\pi R^3}{3} - \frac{4\pi(R-t)^3}{3} = \frac{4\pi R_{rup}^3}{3} \quad [2]$$

[0128] 重排方程 2 以计算壳厚度,获得:

$$[0129] \quad t = R - (R^3 - R_{rup}^3)^{\frac{1}{3}} \quad [3]$$

[0130] 例如,两个光学显微镜图像显示于图 9D 中,其显示出通过将机械力施加于双重乳剂悬浮液的双重乳剂微滴破裂。具体地,通过将双重乳剂微滴的悬浮液置于玻璃载玻片之

上,且在固体表面例如桌面上轻拍玻璃载玻片,来破裂双重乳剂微滴。破裂双重乳剂微滴导致单一乳剂微滴(由图 9D 中的虚线圆圈指示)。在这两个图像中观察到的半径为 $R=61$ 微米和 $R_{\text{rup}}=19$ 微米,导致 620nm 的厚度。

[0131] 以相同方式,使用在内部流 604 (Q_1)与外部流 602 (Q_2)的多种相对流速下产生的多种双重乳剂微滴,计算这些双重乳剂微滴的外层厚度(参见图 9C)。在图 9C 中,顶部曲线显示通过稳定喷射或滴落模式制备的双重乳剂微滴的外部流体厚度,而在曲线图底部的两个数据点来自使用不连续滴落制备的双重乳剂微滴。与数据拟合的图 9C 中的顶部曲线与质量平衡方程相关。具体地,下文方程 4 和 5 可以衍生自质量守恒:

$$[0132] \quad Q_1 = f \frac{4\pi(R-t)^3}{3} \quad [4]$$

$$Q_2 = f \left(\frac{4\pi R^3}{3} - \frac{4\pi(R-t)^3}{3} \right) \quad [5]$$

[0133] 其中 f 是滴生成频率。通过将方程 5 除以方程 4 并且重排,可以获得下述方程:

$$[0134] \quad \frac{t}{R} = 1 - \left(1 + \frac{Q_1}{Q_2} \right)^{-\frac{1}{3}} \quad [6]$$

[0135] 相比之下,与流速无关,不连续滴落模式产生包括具有极小相对厚度的外部流体层的双重乳剂微滴。不希望受任何特定理论束缚,这个方案可以形成一致的薄外部流体层,因为置于塞状水滴和注入通道内壁之间的油相的量(这最终形成双重乳剂微滴的外层)是极小的。事实上,在这个流动方案中,大多数注入的油位于塞状水滴之间,产生包含在水滴之间的相对大的油塞,所述水滴最终形成双重乳剂微滴的核。因为极少的油置于邻近水滴,所以很少的油可用于产生外层,并且外层是极薄的。大多数注入的油流动在两个邻近水滴之间,在出口开口而不是双重乳剂微滴处形成大油滴。尽管不连续滴落模式产生具有薄外部流体层的相对单分散的双重乳剂微滴,以及大油(单一乳剂)滴,但通过利用双重乳剂微滴和单一乳剂微滴之间的密度差,容易地达到从混合物中分离双重乳剂微滴:双重乳剂微滴的平均密度与水性内部流体的密度几乎相同,而单一乳剂油滴的密度与包围微滴的油溶液的密度几乎相同。因此,两类微滴可以基于其密度差容易地分开。

[0136] 通过从外相中去除流体,以由最初包含在外相流体内的材料产生固相,双重乳剂微滴用于制备微胶囊。作为具体例子,在一些情况下,在水中具有高分子量的聚合物的浓缩有机溶液用作外相。产生含有相对薄的外部流体层的双重乳剂微滴,并且这个相对薄的外部流体层固化,以形成对所得到的颗粒提供稳定性的壳。这些颗粒可以在含有的内部流体周围维持其各自的固化壳,而不破坏相对长时间。

[0137] 为了示出本文讨论的一些优点,制备具有含有流体的壳的聚合颗粒,其中壳由聚(乳酸)(PLA, MW15,000)形成。为了产生 W/O/W 双重乳剂微滴,10 重量%的含有绿色染料 8-羟基-1,3,6-三碘酸,三钠盐的 PVA 水溶液用于内相。在含有红色染料尼罗红的甲苯中的 20 重量%PLA 用于外相。3 重量%的 PVA 水溶液用于携带流体。在滴落模式中每秒生成约 1,000 个双重乳剂微滴。发现在图 10A-10B 中的光学显微镜图像中所示的所得到的微滴是相对单分散的。

[0138] 为了从外部流体层中去除甲苯,使悬浮液暴露于 65°C 的温度 2 小时。在这个过程

期间,甲苯从外相扩散到 PVA 携带流体,甲苯随后在 65°C 下从其中蒸发。在固化步骤后,产生聚合颗粒,如图 10C-10D 的共焦显微镜图像中所示。在最大放大率时,观察到颗粒壳的厚度小于 500nm,如图 10D 中可见。还获得壳横截面的扫描电子显微镜(SEM)图像,显示壳厚度为约 80nm,如图 10D 的插图中所示。这与共焦显微镜图像一致,尤其考虑到外部流体层可能已在固化过程中显著收缩。

[0139] 使用在狭窄微流体通道中的稳定同轴流动,通过单步乳化过程产生更高级别的多重乳剂微滴。用于产生油包水包油包水($W_1/O_2/W_3/O_4$)的三重乳剂微滴的装置配置在图 11A 中示意性图示,包括沿着 A-A' 平面、B-B' 平面和 C-C' 平面获得的三个横截面图解。该装置包括插入第三个正方形通道 706 内的锥形注入通道 702 和收集通道 704。如沿着 C-C' 获得的横截面中所示,小的锥形通道 708 也插入收集和正方形通道 706 之间的间隔内,以同时流动两种不能混溶的流体。水相流体 710 经过注入通道,以形成内部核,而油相流体 712 经过围绕注入通道 702 的通道 706,以形成用于所得到的多重乳剂微滴的流体外层。

[0140] 在这个实施例中,通道 706 的内表面具有亲水表面,而通道 702 和 704 (面对通道 706) 的外表面是疏水的。2-[甲氧基(聚乙烯氧基)丙基]三甲氧基硅烷(Gelvest, Inc.) 用于使得通道 706 的壁亲水性,而正十八烷基三甲氧基硅烷(Aldrich) 用于使通道 702 和 704 的壁疏水性。为了制备三重乳剂微滴,水用于最内部的相 710,具有 1 重量 %SPAN80 表面活性剂的十六烷用于油相 712 (即,对于第一个“油”壳),3 重量 %聚(乙烯醇)(PVA) 和 1 重量 %F108 表面活性剂的水溶液用于水相 714 (即,对于第二个“水”壳),并且具有 1 重量 %SPAN80 的十六烷用于连续相 716。当水 714 和油 716 在收集通道 704 和通道 706 之间从通道 706 的右侧引入时,油路过收集通道 704 的外表面,其中水 714 屏蔽油 716,如 B-B' 的横截面中所示。在这个安排中,流体在收集通道 704 的开口中形成同轴界面,这促进在单步乳化过程中三重乳剂微滴的形成。

[0141] 为了制备三重乳剂微滴,使具有 1 重量 %SPAN80 表面活性剂的水(W_1) 和十六烷(O_2) 分别经过注入通道 702 和在注入通道 702 与通道 706 之间的通道,同时使 3 重量 %聚(乙烯醇)(PVA) 和 1 重量 %F108 表面活性剂(W_3) 的水溶液和具有 1 重量 %SPAN80 的十六烷(O_4) 经过收集通道 704 与正方形通道 706 之间的通道。水(W_3) 和十六烷表面活性剂溶液(O_4) 形成同轴界面,并且连同来自左侧的水(W_1) 和十六烷(O_2) 一起进入收集通道 704 的开口内。使用这个安排,在收集通道 704 中制备 $W_1/O_2/W_3/O_4$ 的三重乳剂微滴。三重乳剂微滴在图 11B-11C 的光学显微镜图像中展示。图 1B 中的白色箭头指示关于流体层 W_3 的水流。通过形成 O_2/W_3 和 W_3/O_4 的两个同轴界面,使 O_2 、 W_3 和 O_4 的三个相经过收集通道 704 的开口,而内部流体水滴(W_1) (至少在这个实施例中,其在滴落模式中的注入通道 702 尖端处产生) 触发同轴界面的分解,以形成最终多重乳剂微滴。

[0142] 在这个安排中,内部水相(Q_1) 的流速决定三重乳剂微滴的大小。图 12A 是根据内部水相(Q_1) 的流速, W/O/W/O 三重乳剂微滴中的内部(D_1)、中间(D_2) 和外部流体微滴(D_3) 直径的曲线图,其中中间流体(Q_2)、外部流体(Q_3) 和携带油流体(Q_4) 相的流速分别保持在 2ml/ 小时、1ml/ 小时和 3ml/ 小时。三角形(▲) 和倒三角形(▼) 指示由质量平衡计算的直径 D_2 和 D_3 。随着内部水相 Q_1 的流速增加,内部流体微滴生成的频率增加,而在滴落条件下无直径(D_1) 的显著变化。此外,随着 Q_1 增加,分解频率增加,这导致中间微滴(D_2) 和外部微滴(D_3) 直径的减少。不希望受任何特定理论束缚,内部微滴直径 D_1 的轻微增加可以归于在

疏水注入通道之上的内部水流的接触线位置中的变化。直径 D_2 和 D_3 可以使用下述质量平衡方程进行计算,所述质量平衡方程描述核滴落触发的分解:

$$[0143] \quad D_2 = D_1 \left(1 + \frac{Q_2}{Q_1} \right)^{1/3} \text{ 和}$$

$$D_3 = D_1 \left(1 + \frac{Q_2 + Q_3}{Q_1} \right)^{1/3} \quad [7]$$

[0144] 其中 Q_2 和 Q_3 分别是 O_2 和 W_3 的体积流速。计算的 D_3 直径看起来与实验上测量的直径一致。

[0145] 图 12B 显示在 50 微升/小时(上)、200 微升/小时、800 微升/小时和 2600 微升/小时(下)的 Q_1 值时,下游乳剂的光学显微镜图像。在两个不同 Q_1 值(0.2ml/小时和 1.6ml/小时)时产生的单分散三重乳剂微滴的光学显微镜图像分别在图 12C 和 12D 中展示。

[0146] 对于更大的 Q_2 值,微滴分解机制从核滴落触发变为喷射。同轴界面形成长喷射,并且可以产生含有任何所需数目的核微滴的塞状微滴,如图 13A 的光学显微镜图像中所示。图 13B 是根据内部流体流(Q_1)的体积流速,在乳剂中形成的内部流体微滴数目的曲线图。如图 13B 中所示,通过调整 Q_1 可以控制内部流体微滴数目,其决定内部微滴生成和界面分解的相对频率。在图 13B 中,中间油(Q_2)、外部水(Q_3)和携带油(Q_4)相的流速分别保持在 4.0ml/小时、1.4ml/小时和 3.0ml/小时。图 13C 显示光学显微镜图像,其显示含有不同数目核微滴的三重乳剂微滴,如每个各自显微镜图像中所示。

[0147] 基本上单分散的四重乳剂微滴也使用单步乳化过程进行制备。用于产生四重乳剂微滴的装置类似于用于产生三重乳剂微滴的装置,并且在图 14A 中示意性图示(包括沿着平面 A-A'、B-B'、C-C' 和 D-D' 的横截面示意性图示)。来自通道 806 的左侧和右侧的两个水相流形成三个同轴界面。四重乳剂微滴通过分解经由核微滴触发的界面进行制备。对于 $W_1/O_2/W_3/O_4/W_5$ 四重乳剂微滴,使用类似于上文描述那些的技术,将在注入通道相对侧上的注入通道 802 和正方形通道 806 的部分 804 处理为疏水的,并且将收集通道 808 和正方形通道的剩余部分 810 处理为亲水的。为了将正方形通道 806 的内壁修饰为两个不同区域,两个正方形通道用不同硅烷偶联剂处理,并且随后连接在一起以形成单个通道。两个通道之间的间隙通过环氧树脂密封以形成单个通道。 O_2/W_3 、 W_3/O_4 和 O_4/W_5 的三个同心界面的分解通过内部流体微滴的注入触发,导致如图 14B-14D 的光学显微镜图像中所示的基本上单分散的四重乳剂微滴。分解从内部界面到外部界面顺次发生。

[0148] 如图 15A 中示意性图示的(包括沿着平面 A-A'、B-B'、C-C' 和 D-D' 的横截面示意性图示),还使用与用于产生 $W/O/W/O/W$ 乳剂的装置相同的几何形状但具有相反化学修饰的装置,产生具有 $O/W/O/W/O$ 安排的相反四重乳剂微滴。图 15B-15D 包括显示所得到的四重乳剂的光学显微镜图像。

[0149] 实施例 2

[0150] 这个实施例描述了使用特定微流体技术,以制备包含具有纳米级厚度的壳的聚合物颗粒。聚合物壳这样设计,从而使得它在运输期间保持固体,并且在与合适的靶介质例如烃或油(例如任何芳香族或短链烃油、或如本文讨论的其他油)接触后液化,将在颗粒内包含的流体和/或试剂局部转运至油(或其他靶介质)。当固体聚合物壳暴露于油时,触发颗

粒内容物的释放,这之后壳变得被破坏。例如,壳的至少部分可以液化和 / 或表现得如同粘弹性流体,使颗粒内的流体和 / 或试剂暴露于靶介质。在一些实施方案中,颗粒的液化壳可以快速收缩,排出或另外转运流体和 / 或试剂离开颗粒,进入油内。不希望受任何特定理论束缚,认为颗粒的壳在一些情况下收缩,以便降低颗粒的界面面积和 / 或表面能量。颗粒使试剂和 / 或流体暴露于靶介质(例如通过从颗粒中排出流体和 / 或试剂)所需的时间可以例如通过改变聚合物的分子量调节。这还可以取决于油或其他靶介质的组成进行调整。这个触发释放的方法可以用于多种不同应用,例如用于储库应用例如强化油采收(EOR)、或其他应用例如本文描述的那些。

[0151] 使用微流体装置(一般在实施例 1 中所述)的双重乳剂模板用于在壳内含有一种或多种试剂,所述壳具有例如约 100nm - 约 1 微米的厚度。在多个实施方案中,微流体装置允许控制颗粒性质,例如机械稳定性、释放和 / 负荷效率。微流体装置还允许容易构造,例如用于产生具有所需性质的颗粒和 / 或用于使颗粒性质适合于在多种应用中使用。

[0152] 在这个实施例中,通过将 10g PVA (MW=13000-23000, Aldrich) 溶解于 90mL 水中制备携带流体。使用溶解于甲苯中的 8 重量 % 线性聚苯乙烯(MW=20000-800000, Aldrich) 和 0.01g 尼罗红(荧光染料, Sigma) 溶液形成外部流体。通过将 1g PVA (MW=13000-23000, Aldrich) 溶解于 9mL 水中制备内部或核流体。为了经由共焦显微镜检查显现核,将 0.05g Dex-FITC(Polysciences) 加入内部流体溶液。使用注射器泵(Harvard PHD2000 系列),将所有流体抽泵到微流体装置内。关于连续、中间和核流体的流速分别设为 300、500 和 20,000 微升 / 小时。在图 16 中,例如共焦显微镜图像显示封装标记的表面活性剂 10 重量 %PVA 的聚苯乙烯(PS) 壳。

[0153] 使用热处理过程(65°C 2 小时)通过将在外部流体内的溶剂(甲苯)蒸发远离微滴,使外部流体固化以形成壳,以形成包含固体线性聚合物的壳。

[0154] 产生薄颗粒壳的能力提供几个优点。例如,发现薄壳是强壮的,并且可以含有广泛范围的材料,而不机械失败,同时壳仍能够在与即使小浓度或少量的油或烃(或其他合适靶介质) 接触后被破坏。

[0155] 在这个实施例中,使用配备快速照相机(Phantom V9, Vision Research)的倒置光学显微镜(DM-IRB, Leica),监控微流体构造过程。使用扫描共焦显微镜(Leica TCS-SP5) 获得颗粒的共焦图像。

[0156] 实施例 3

[0157] 这个实施例描述了包含薄聚合壳的颗粒的产生,所述薄聚合壳配置为可控制地释放其内容物。在这个实施例中,通过将 10g PVA (重量平均 MW=52500-23000 ; Aldrich) 溶解于 90mL 水中制备携带流体。使用溶解于甲苯中的 8 重量 % 线性聚苯乙烯(MW=20,000-800,000, Aldrich) 和 0.01g 尼罗红(荧光染料, Sigma) 溶液形成外部流体。通过将 0.1g 荧光标记的磁性聚苯乙烯颗粒(Polyscience, 大小 =1 微米)分散在 5mL 水中制备内部或核流体。使用注射器泵(Harvard PHD2000 系列),将所有流体抽泵到微流体装置内。关于核、中间和连续流体的流速分别设为 650、400 和 12,000 微升 / 小时。

[0158] 图 17A 示出具有薄 PS 壳的颗粒的微流体产生,所述薄 PS 壳含有更小的磁性纳米颗粒作为示例试剂。具有薄 PS 壳的颗粒在收集通道内的注入通道开口处产生。微流体系统类似于上文讨论的那种。图 17B 中的共焦显微镜图像显示含有荧光标记的 PS 纳米颗粒

的颗粒,所述 PS 纳米颗粒包含在未标记的 PS 壳内。如下文讨论的,发现 PS 纳米颗粒局限于 PS 容器,证实高封装效率。

[0159] 在颗粒内包含的流体或试剂的控制释放可以通过下述来实现:首先使颗粒的壳与油接触,这之后,在一些情况下,壳吸收油且变得更流体化或另外被破坏。这个固体至流体样过渡产生壳缺陷,这起始壳坍塌和在壳内包含的试剂的后续释放。图 18A-18C 包括示出控制释放机制的三个共焦显微镜图像。在图 18A-18C 中,含有二乙烯苯/聚苯乙烯(DVB-PS)壳的多种颗粒的壳从固体粘弹性转换为液体。这个过渡发生的时间段取决于油组成而改变。当颗粒的壳吸收油时,固体壳变得更象液体样粘弹性材料。在与油接触过程中,少量壳溶解于油中,在壳中产生缺陷。在图 18A 中,颗粒迫使包含在颗粒内的纳米颗粒通过壳的缺陷离开进入周围油内。纳米颗粒被推出坍塌颗粒,同时颗粒的尺寸降低。纳米颗粒的排出通过壳缺陷进行,直到基本上所有纳米颗粒完全被迫离开颗粒(图 18B 和 18C)。

[0160] 在另一组实验中,形成包含在壳内的三嵌段共聚物(PS-PIP-PS)的另外颗粒。这些颗粒显示出与上文讨论的那种相似的释放机制。包含 PS-PIP-PS 三嵌段共聚物的这些颗粒的壳是相对弹性的,这允许颗粒经过比颗粒直径更小的狭窄几何形状,而不破坏或释放在颗粒内包含的试剂。图 19A-19B 包括当 PS-PIP-PS 胶囊(直径=150 微米)挤压通过狭窄的玻璃微流体通道(直径=80 微米)时,它们的共焦显微镜图像。图 19C 包括相同过程的明视野图像。在颗粒中使用弹性壳可以允许颗粒例如在操作、包装、经过狭窄通道、开口等时保持其机械完整性。

[0161] 图 20 包括根据本发明的特定实施方案,显示多少颗粒可以用于强化油采收(EOR)过程的示意性图示。在图 20 中,颗粒 902 包括封装表面活性剂 906 的壳 904。颗粒 902 可以悬浮于水性媒介物 907(例如水)中,并且转运至含有油的靶介质 908。在遇到媒介物 907 和靶介质 908 之间的界面 910 后,颗粒 902 的壳 904 的至少部分可以吸收油且经历粘弹性固体指液体过渡,这可以起始壳 904 液化,以使在颗粒内包含的试剂暴露于靶介质 908。在一些情况下,试剂可以局部释放至靶介质,如图 20 中所示。

[0162] 这些例子中的聚合物壳可以使用多种聚合物形成,所述聚合物包括聚苯乙烯(PS)、聚己酸内酯(PCL)、和/或多种其他聚合物。例如,通过将 PCL 掺入颗粒的壳内,取决于环境例如靶介质的 pH,可以实现包含在颗粒内的流体和/或试剂的控制释放。在壳中使用 pH 依赖性材料还可以用于应用例如靶向药物递送中。例如,还可以达到磁性颗粒(例如用于通过 NMR 传感鉴定原位残留油(ROIP))的靶向递送。可以使用的磁性颗粒的例子包括氧化铁、磁石、赭石、其他含铁化合物等等。

[0163] 对于这个实施例中的所有实验,使用配备快速照相机(Phantom V9, Vision Research)的倒置光学显微镜(DM-IRB, Leica),监控微流体构造过程。使用配备照相机(QImaging QICAM)的倒置光学显微镜(DM-IRB, Leica),获得干燥颗粒的明视野图像。使用扫描共焦显微镜(Leica TCS-SP5)获得颗粒的共焦图像。使用 Zeiss Ultra55 场发射显微镜(FESEM)(场发射扫描电子显微镜检查)收集 SEM(扫描电子显微镜检查)图像。

[0164] 虽然本发明的几个实施方案已在本文中描述和举例说明,但本领域普通技术人员容易设想用于执行本文描述的功能和/或获得本文描述的结果和/或一个或多个优点的多种其他方法和/或结构,并且此类变化和/或修饰各自视为在本发明的范围内。更一般地,本领域技术人员应当理解本文描述的所有参数、尺寸、材料和构型意欲为示例性的,

并且实际参数、尺寸、材料和构型将取决于本发明的教导用于其的一种或多种特定应用。因此,应当理解前述实施方案仅作为例子呈现,并且在所附权利要求及其等价物的范围内,本发明可以以与具体描述和请求保护不同的方式进行实践。本发明涉及本文描述的每个个别特征、系统、物品、材料、试剂盒和 / 或方法。此外,两个或更多个此类特征、系统、物品、材料、试剂盒和 / 或方法的任何组合都包括在本发明的范围内,如果此类特征、系统、物品、材料、试剂盒和 / 或方法并不相互矛盾。

[0165] 除非明确指出相反,否则如本文在说明书和权利要求中使用的,不定冠词“一个”和“一种”应理解为意指“至少一个 / 种”。

[0166] 如本文在说明书和权利要求中使用的,短语“和 / 或”应理解为意指如此结合的要素中的“任一或两者”,即在一些情况下结合存在和在其他情况下分开存在的要素。除非明确指出相反,否则除了由“和 / 或”子句具体鉴定的要素外,还可以任选存在其他要素,无论与具体鉴定的那些要素有关还是无关。因此,作为非限制性例子,当与开放式语言例如“包含”结合使用时,提及“A 和 / 或 B”在一个实施方案中可以指不含 B 的 A (任选包括除 B 外的要素);在另一个实施方案中,指不含 A 的 B (任选包括除 A 外的要素);在另外一个实施方案中,指 A 和 B (任选包括其他要素);等。

[0167] 如本文在说明书和权利要求中使用的,“或”应理解为具有与如上文定义的“和 / 或”相同的含义。例如,当在列表中分开项目时,“或”或“和 / 或”应解释为包括在内的,即包括许多要素或要素列表中的至少一个,还包括超过一个,和任选的另外未列出的项目。只有明确指出相反的术语,例如“仅一个”或“仅有一个”或当在权利要求中使用时,“由……组成”指包括许多要素或要素列表的仅有一个要素。一般而言,当前面为排他性术语例如“任一”、“一个”、“仅一个”或“仅有一个”时,如本文使用的术语“或”应仅解释为指示唯一的备选方案(即“一个或另一个但并非两者”)。当在权利要求中使用时,“基本上由……组成”应具有如在专利法领域中使用的其普通含义。

[0168] 如本文在说明书和权利要求中使用的,提及一个或多个要素列表的短语“至少一个”应理解为意指选自要素列表中的要素的任何一个或多个的至少一个要素,但不一定包括在要素列表内具体列出的每个和每一个要素的至少一个,并且不排除要素列表中的要素的任何组合。这个定义还允许可以任选存在除了短语“至少一个”对其提及的要素列表内具体鉴定的要素外的要素,无论与具体鉴定的那些要素有关还是无关。因此,作为非限制性例子,“A 和 B 中的至少一个”(或等价地,“A 或 B 中的至少一个”,或等价地,“A 和 / 或 B 中的至少一个”)在一个实施方案中可以指至少一个,任选包括超过一个 A,其中 B 不存在(且任选包括除 B 外的要素);在另一个实施方案中,指至少一个,任选包括超过一个 B,其中 A 不存在(且任选包括除 A 外的要素);在另外一个实施方案中,指至少一个,任选包括超过一个 A,和至少一个,任选包括超过一个 B (且任选包括其他要素);等。

[0169] 在权利要求以及上文说明书中,所有过渡短语例如“包含”、“包括”、“携带”、“具有”、“含有”、“涉及”、“容纳”等应理解为开放的,即意指包括但不限于。仅过渡短语“由……组成”和“基本上由……组成”应分别为封闭或半封闭的过渡短语,如美国专利局专利审查程序手册(United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures),部分 2111.03 中所示。

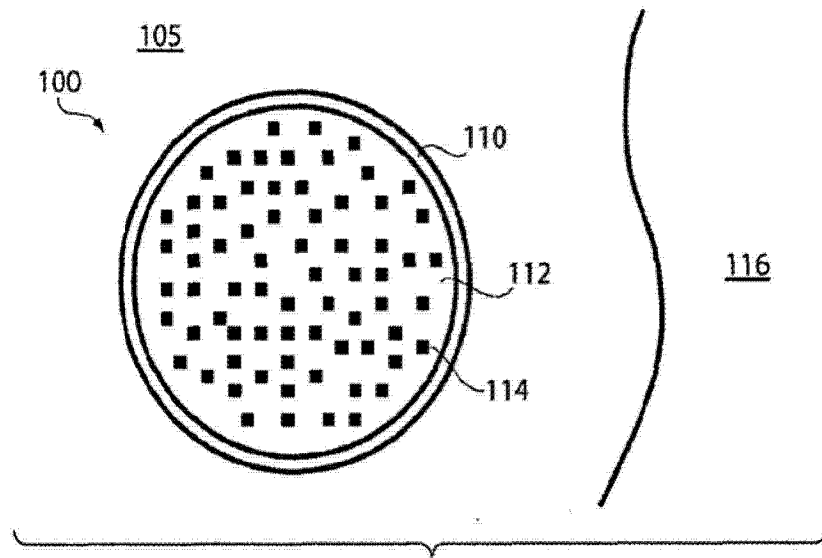


图 1A

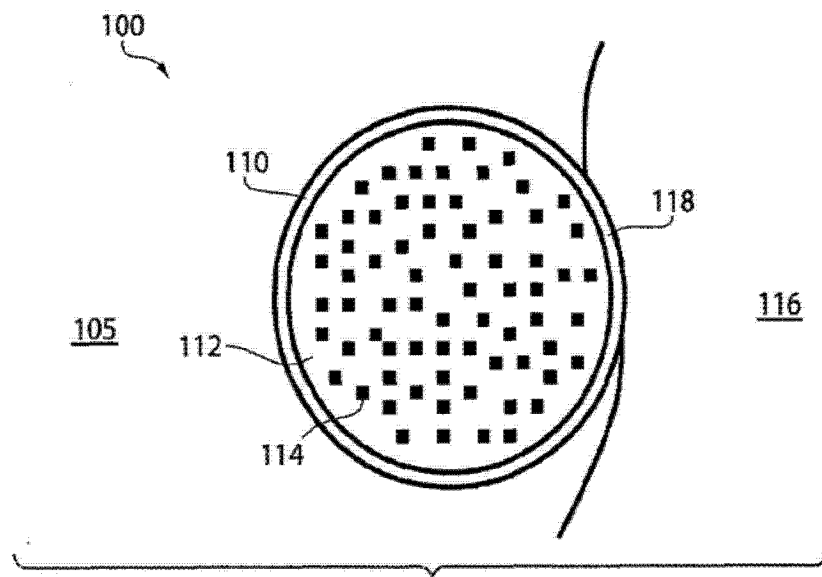


图 1B

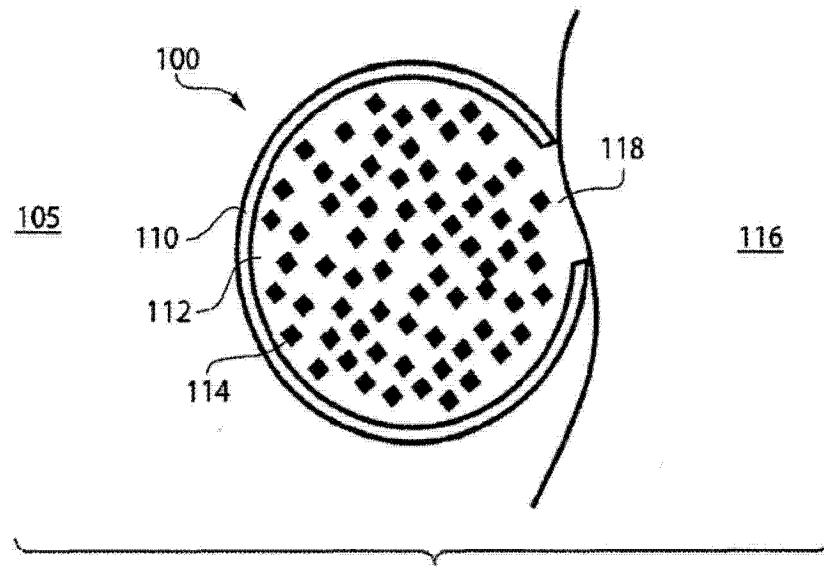


图 1C

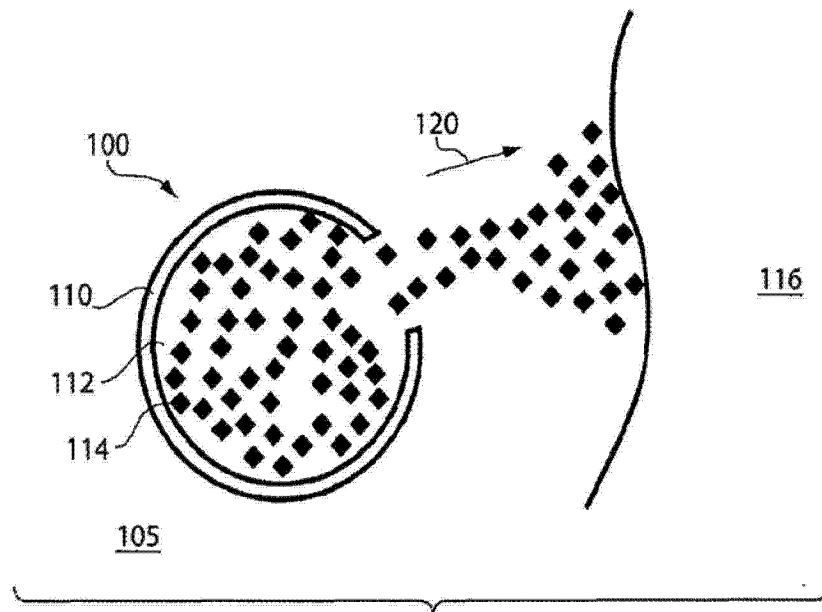


图 1D

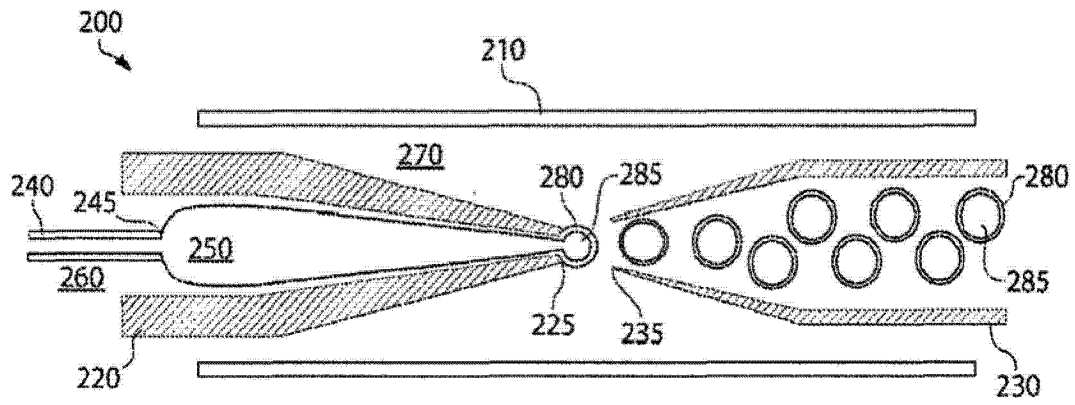


图 2

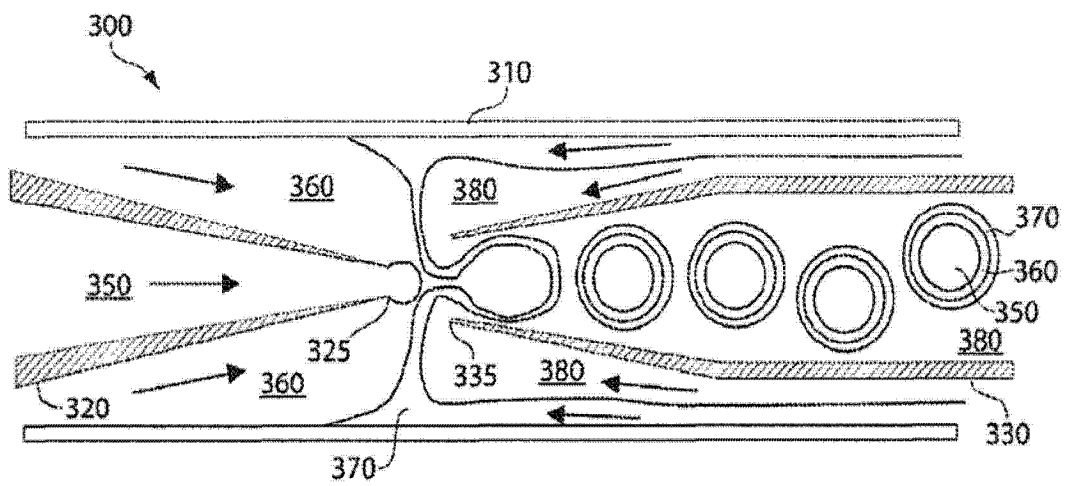


图 3

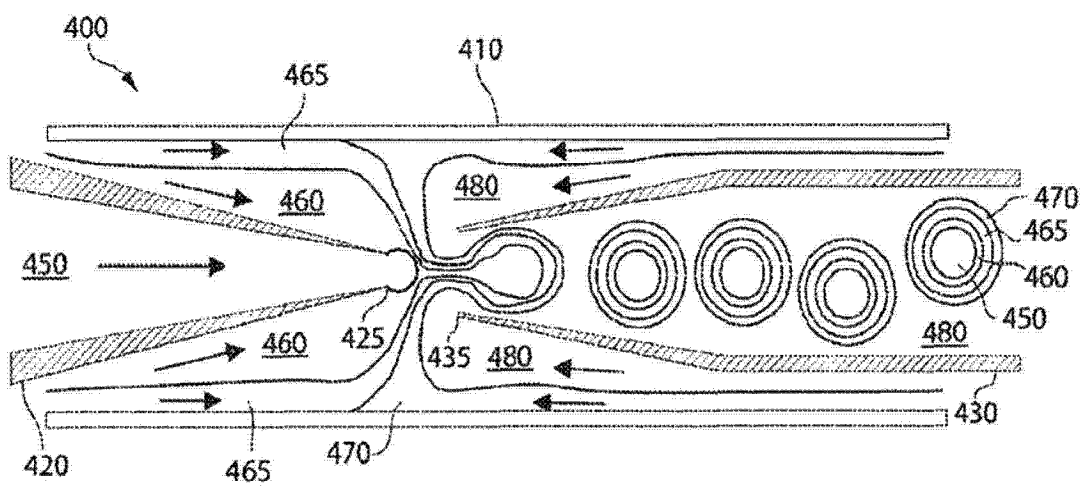


图 4

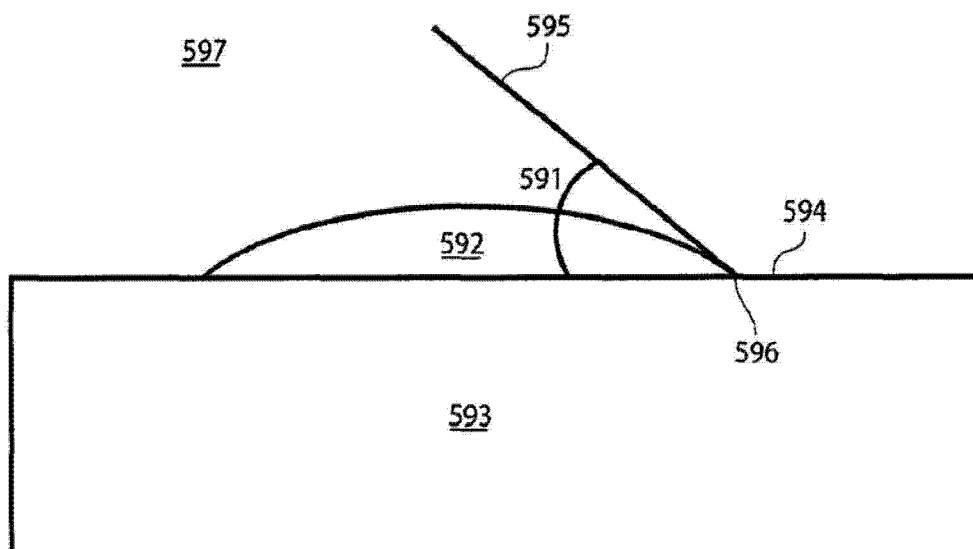


图 5

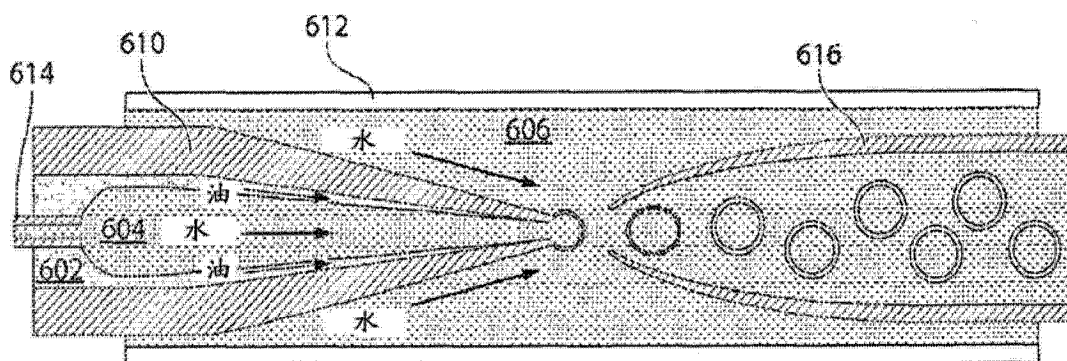


图 6A

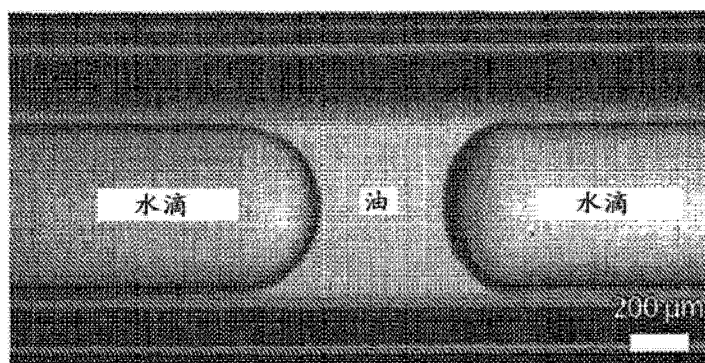


图 6B

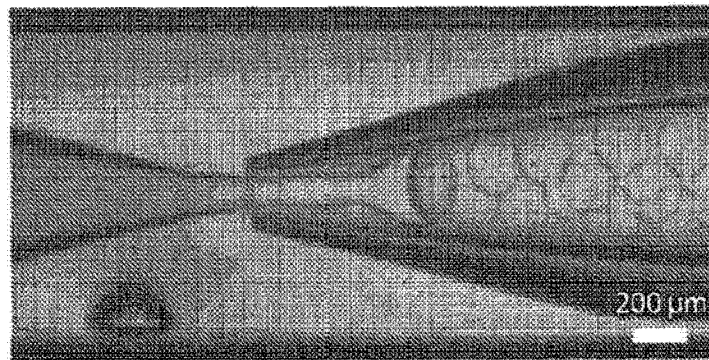


图 6C

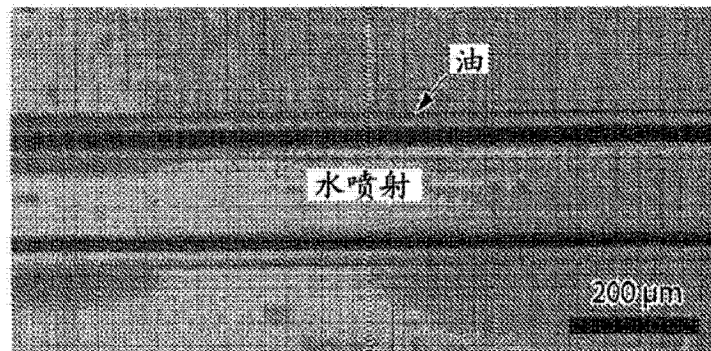


图 6D

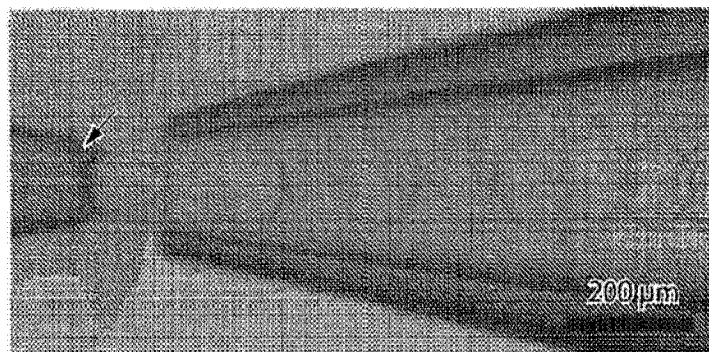


图 6E

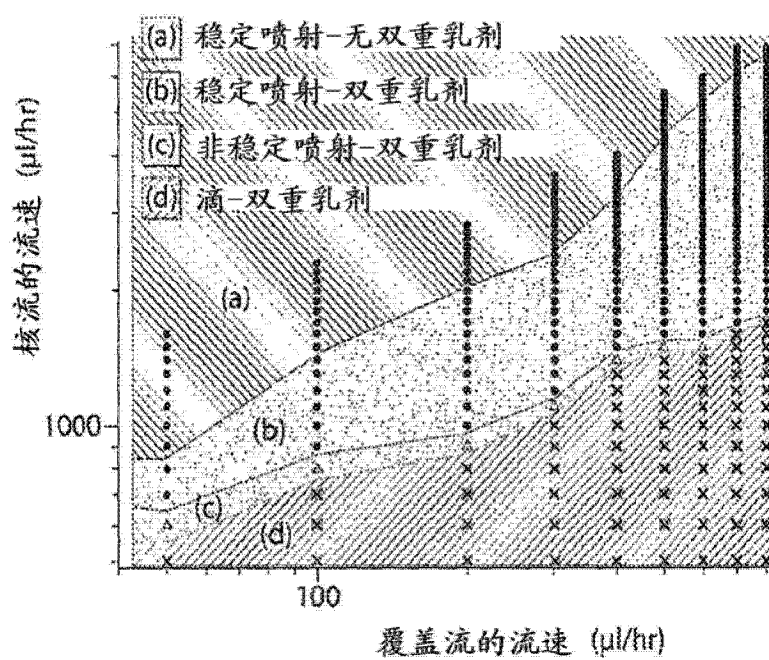


图 7A

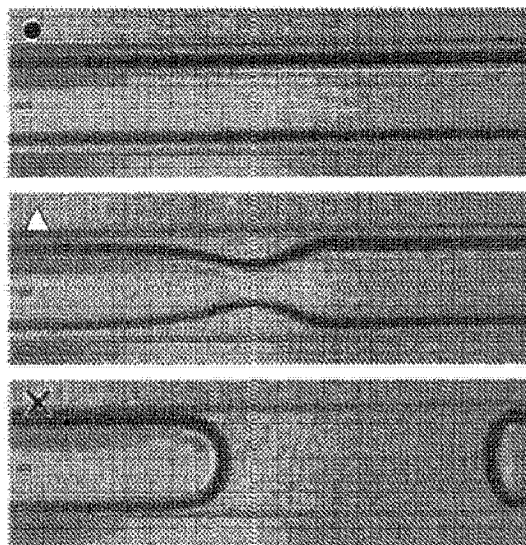


图 7B

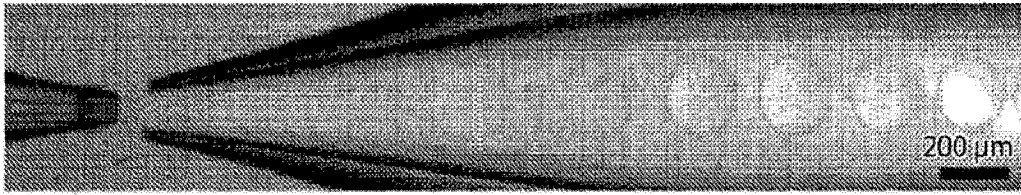


图 7C

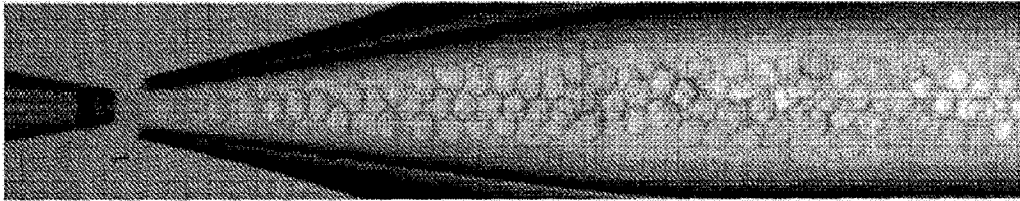


图 7D

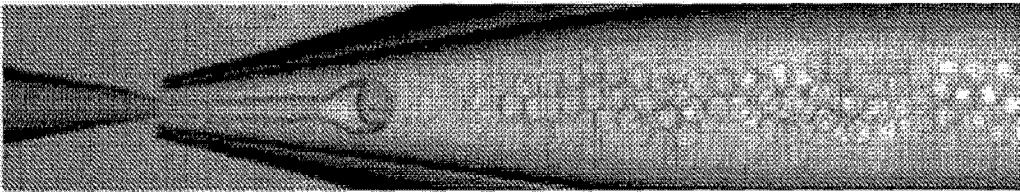


图 7E

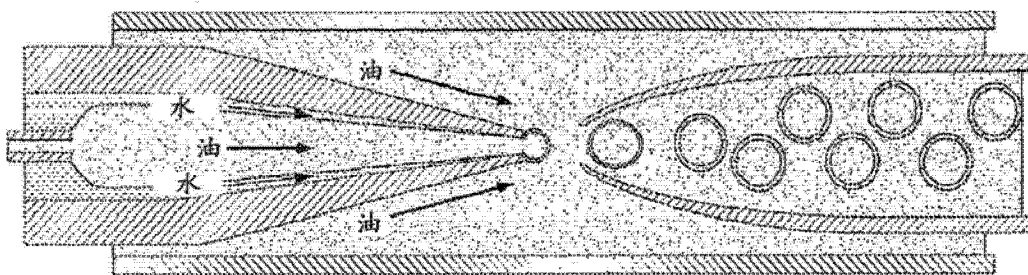


图 8A

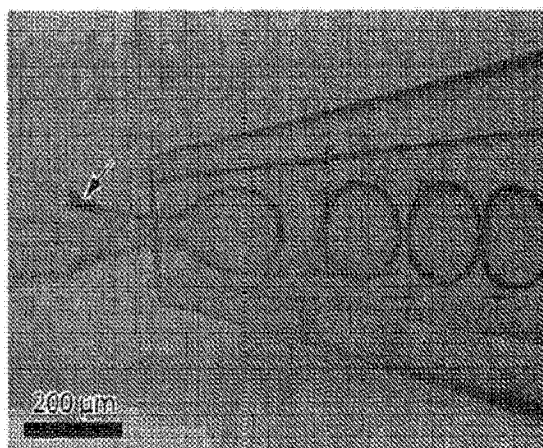


图 8B

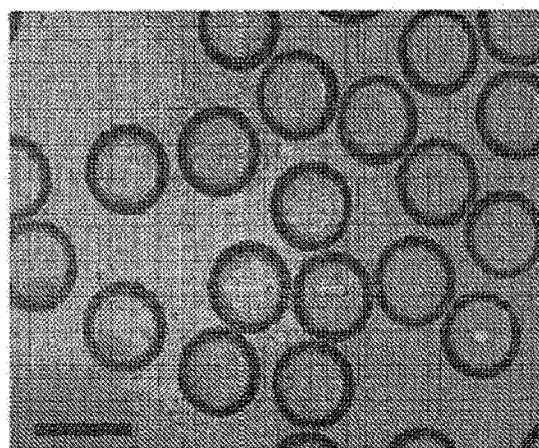


图 8C

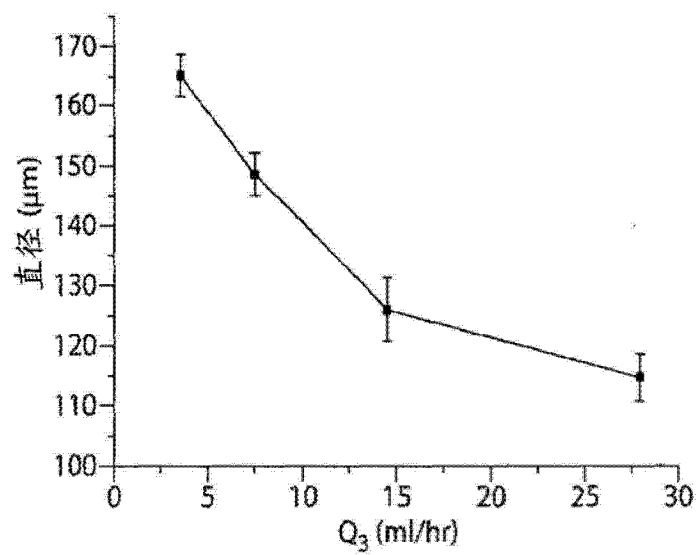


图 9A

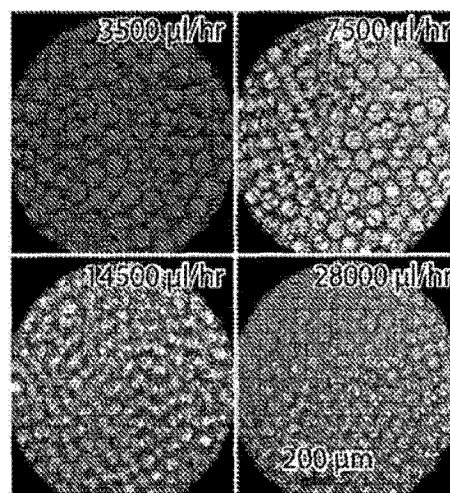


图 9B

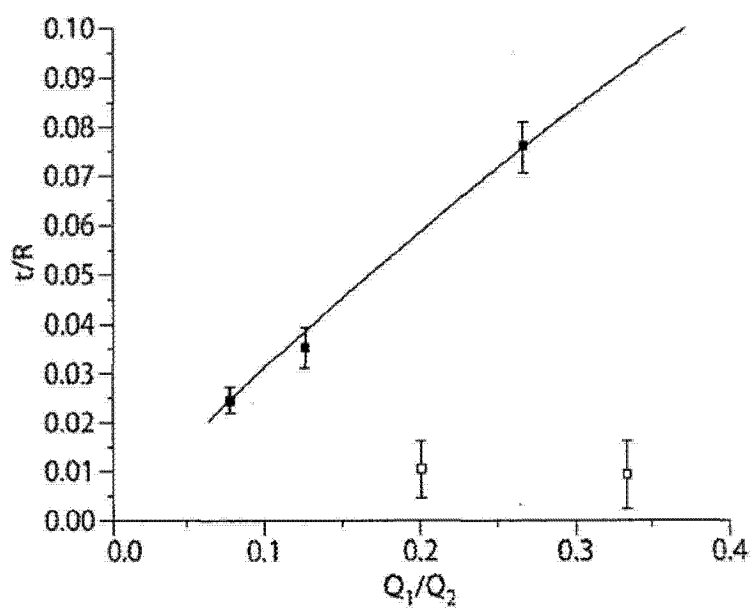


图 9C

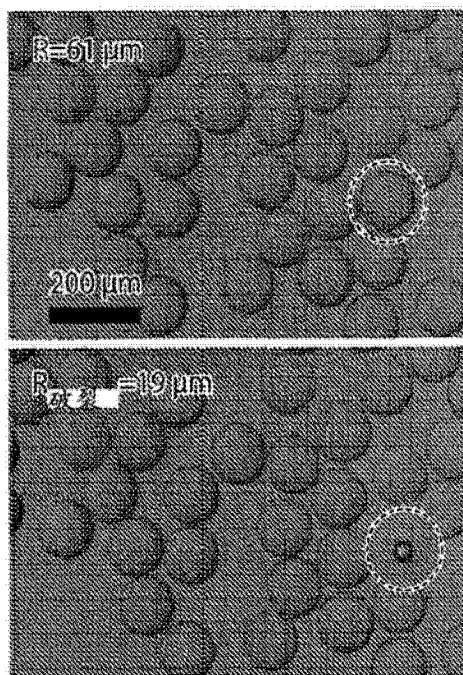


图 9D

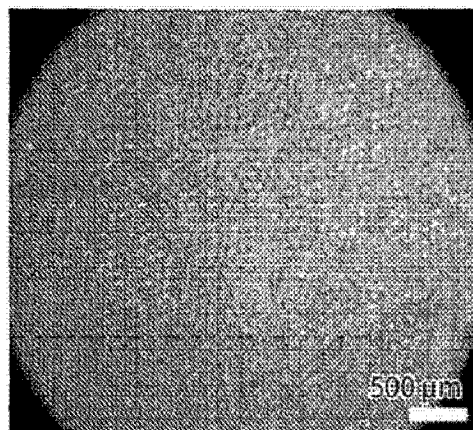


图 10A

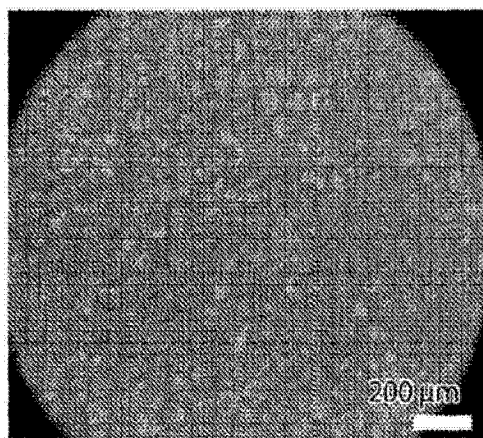


图 10B

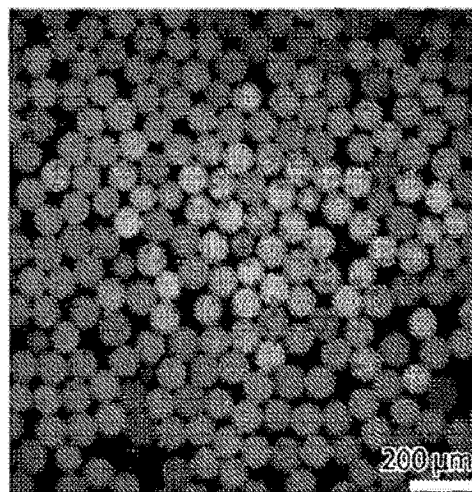


图 10C

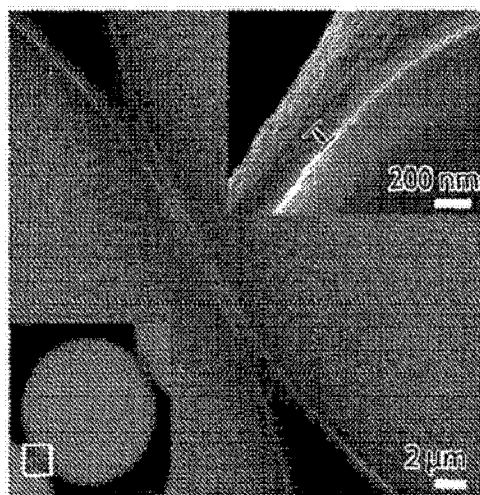


图 10D

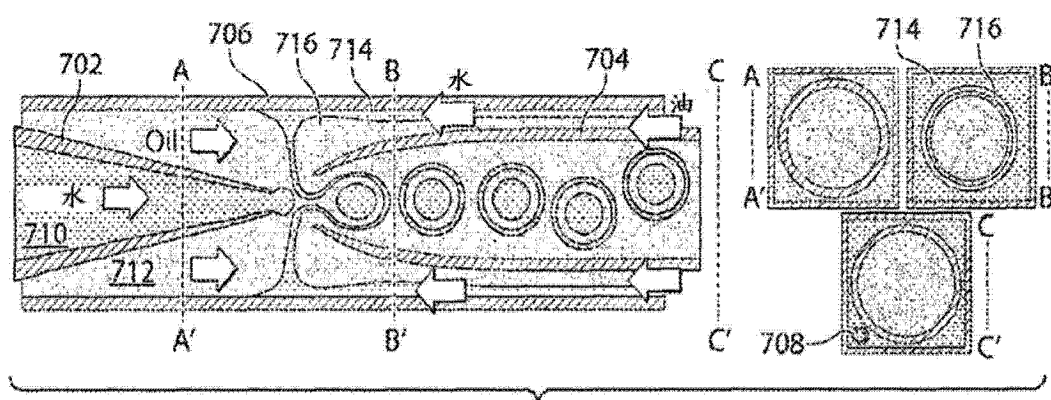


图 11A

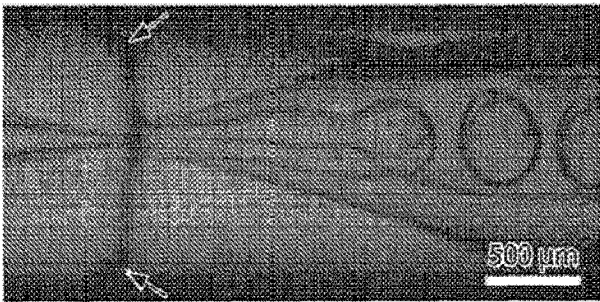


图 11B

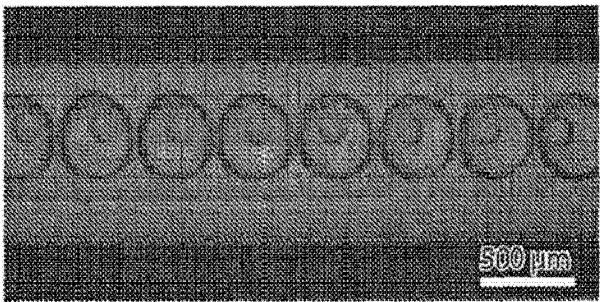


图 11C

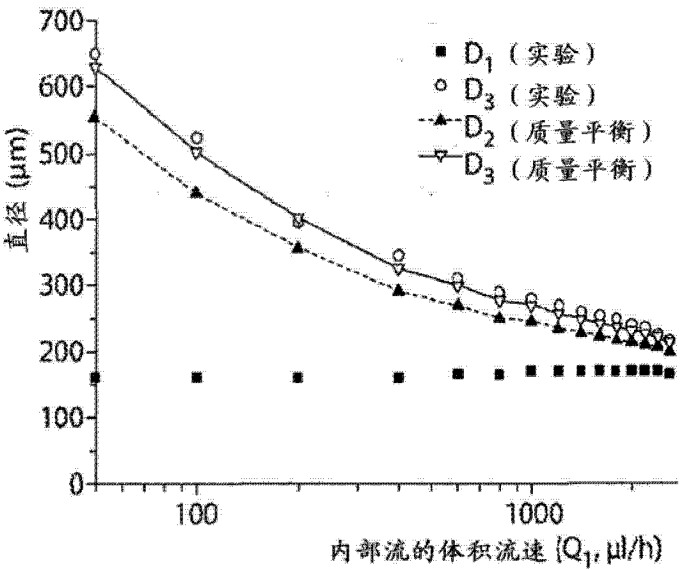


图 12A

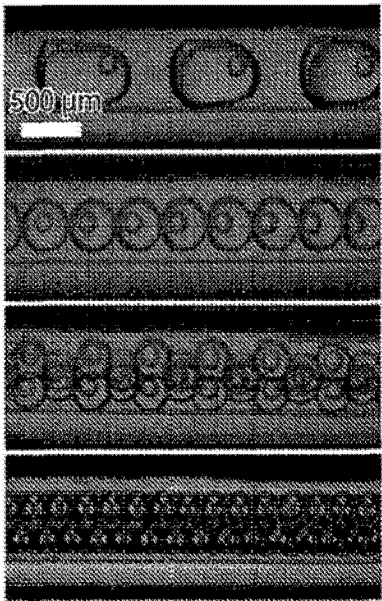


图 12B

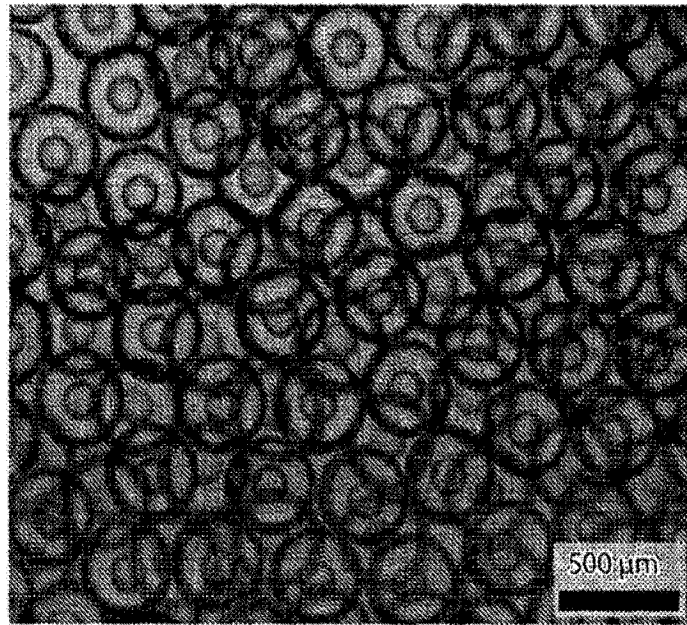


图 12C

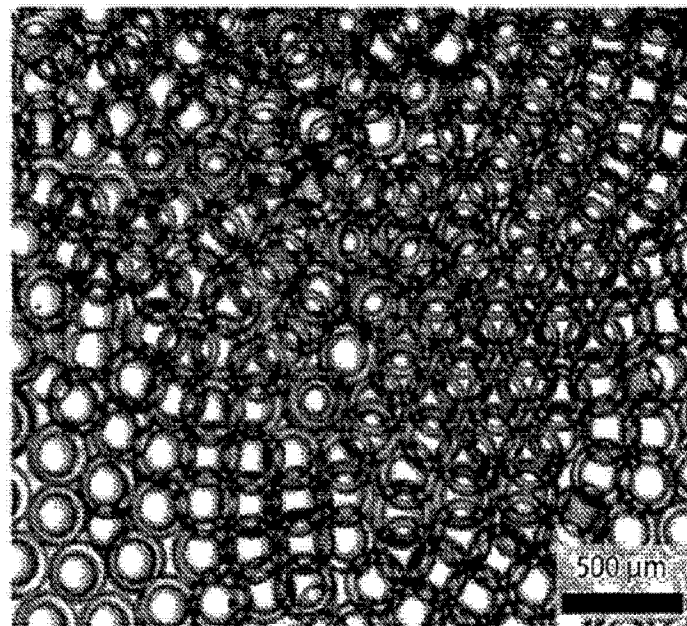


图 12D

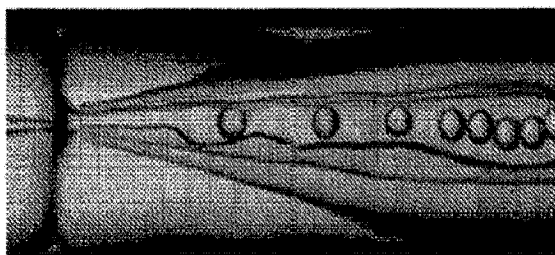


图 13A

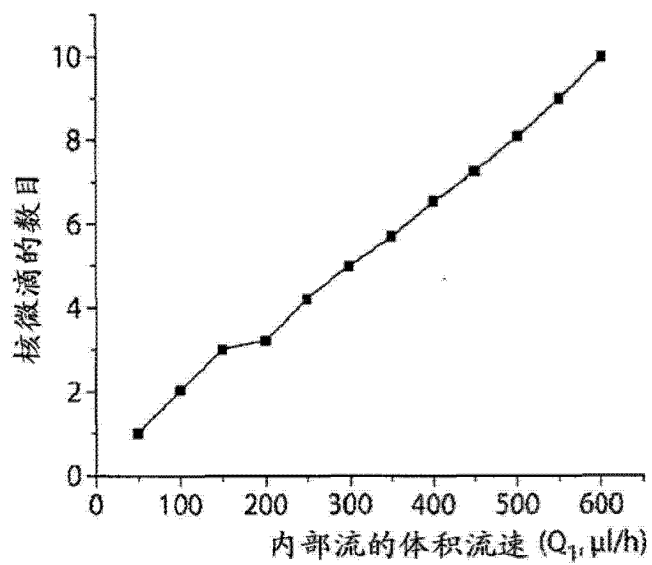


图 13B

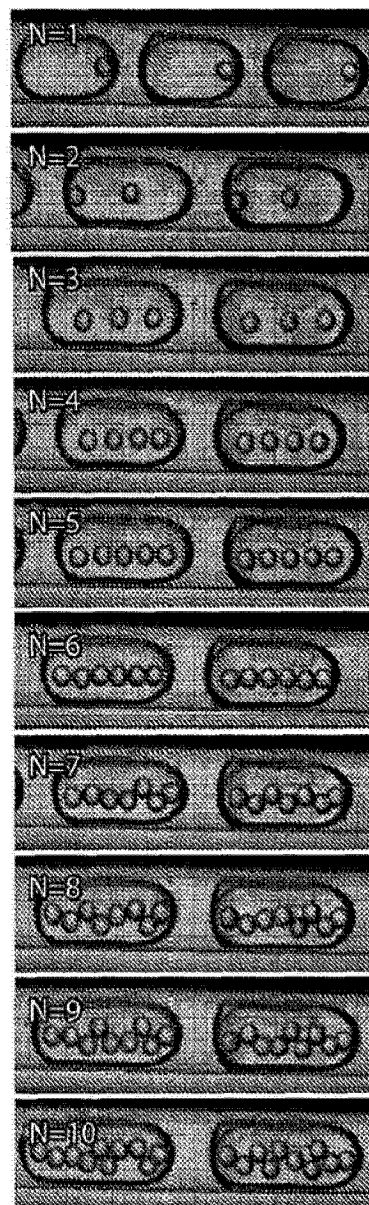


图 13C

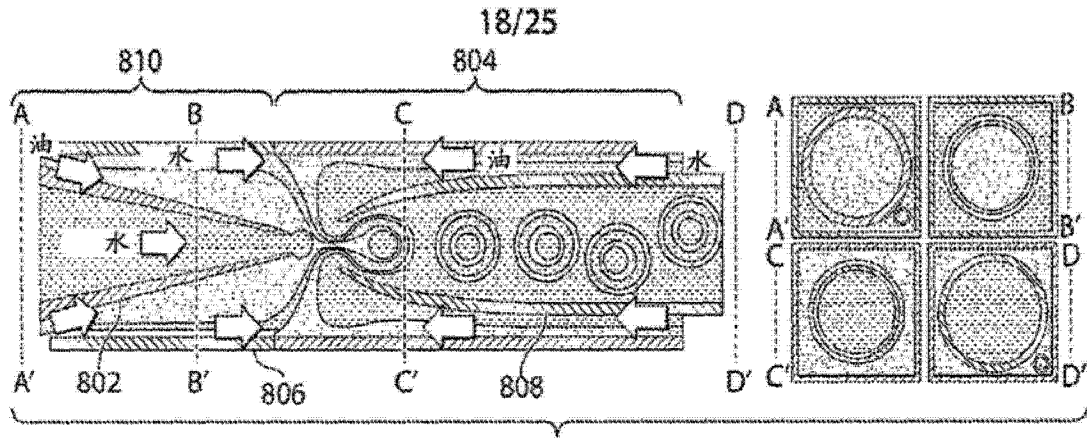


图 14A

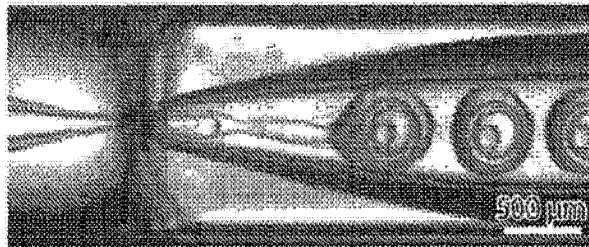


图 14B

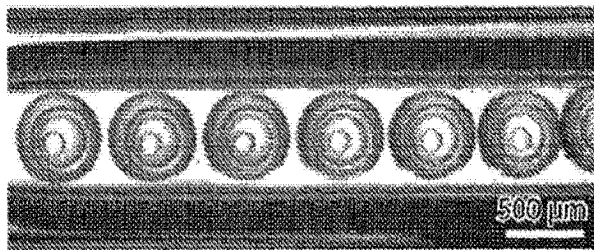


图 14C

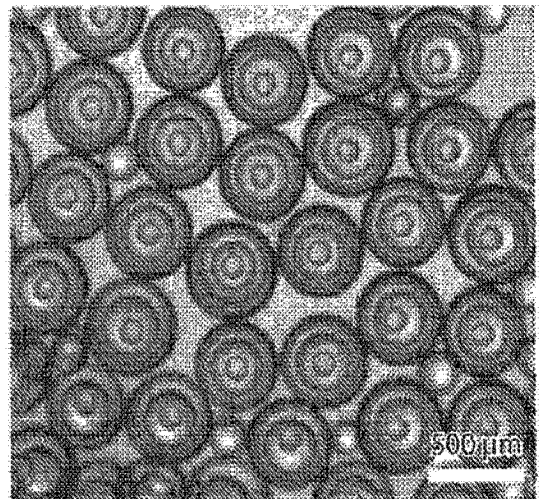


图 14D

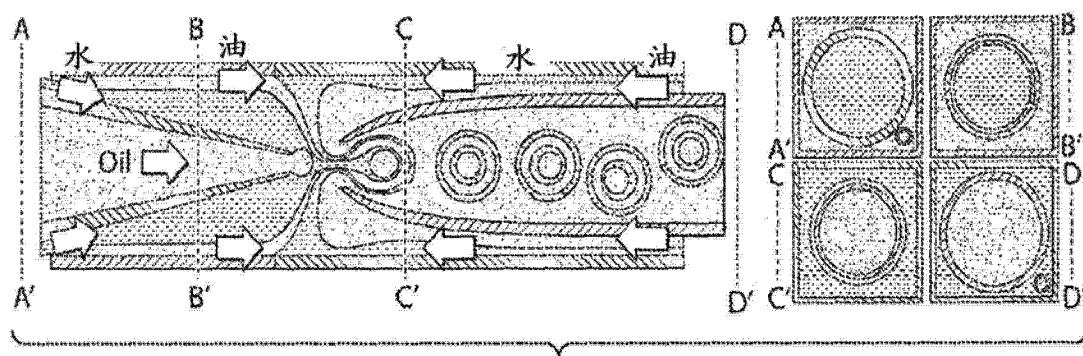


图 15A

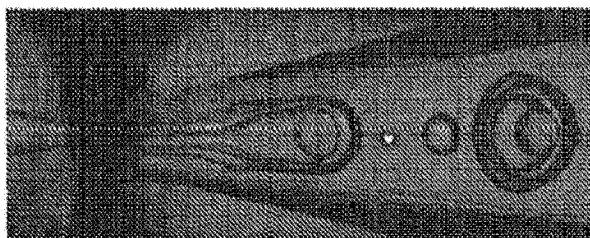


图 15B

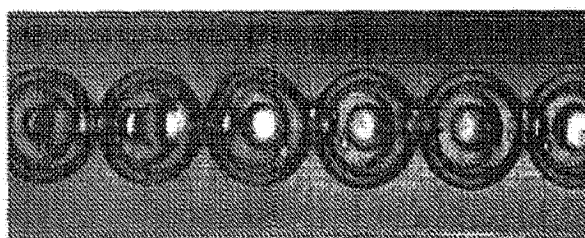


图 15C

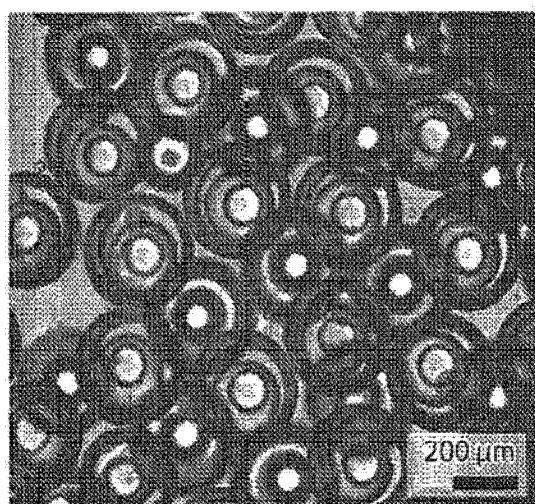


图 15D

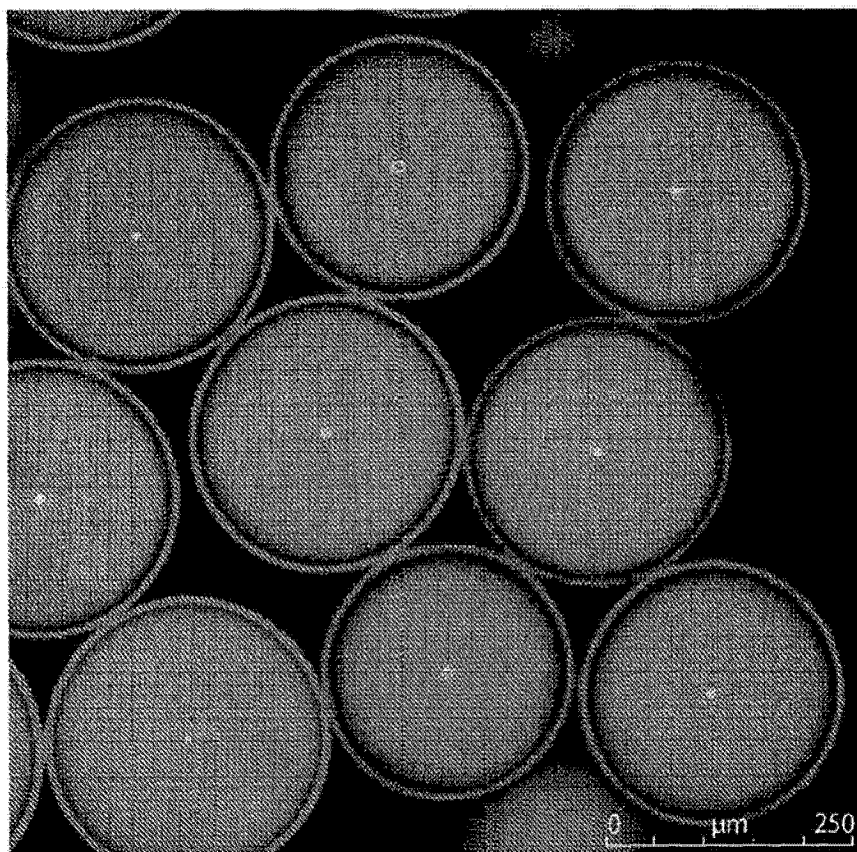


图 16

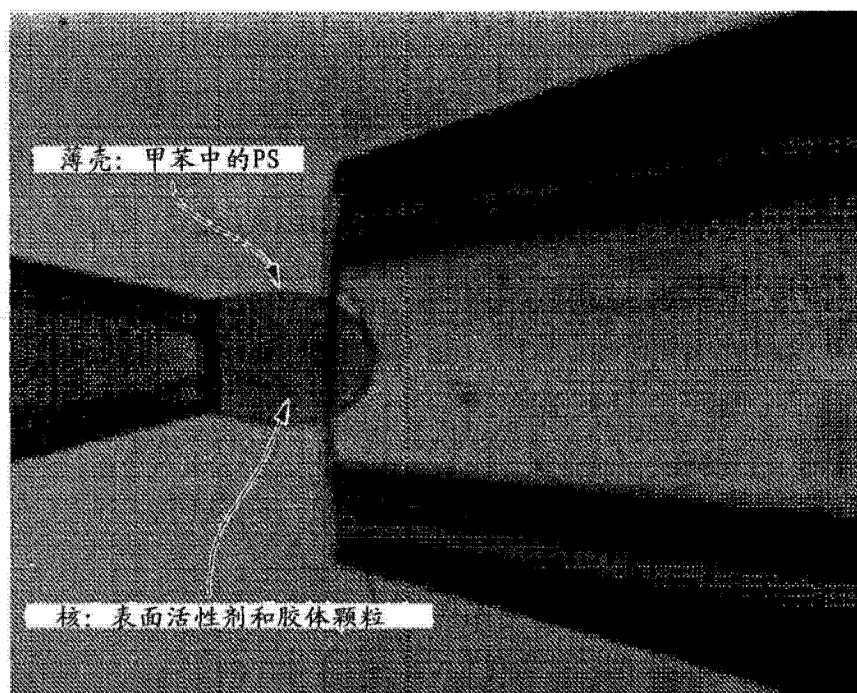


图 17A

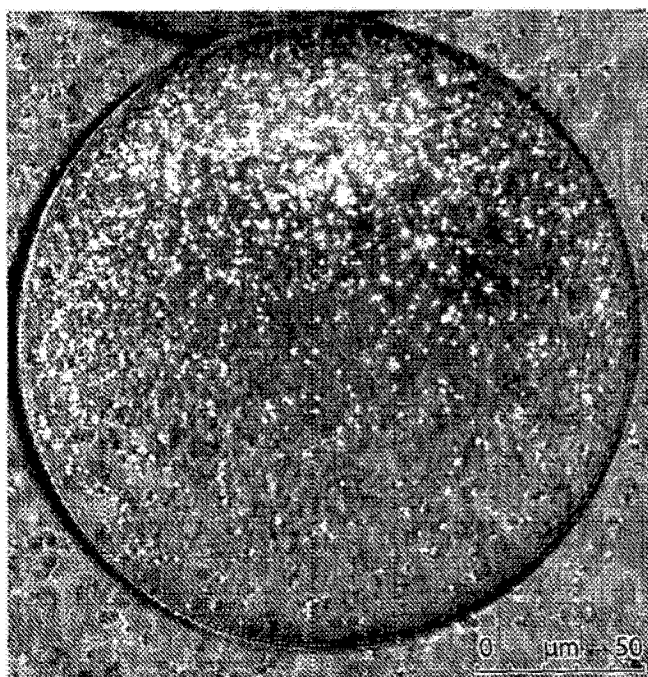


图 17B

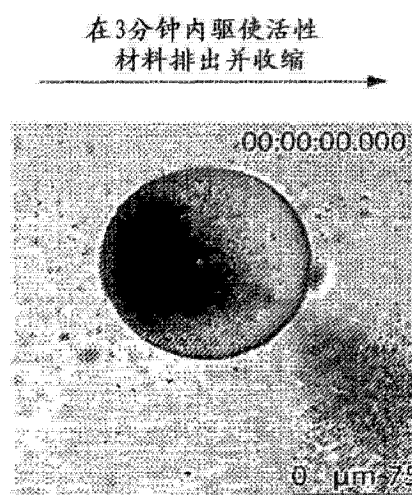


图 18A

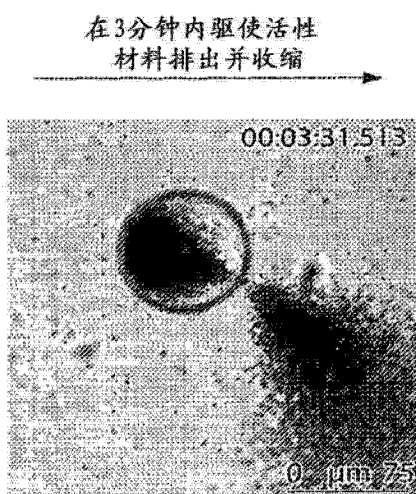


图 18B

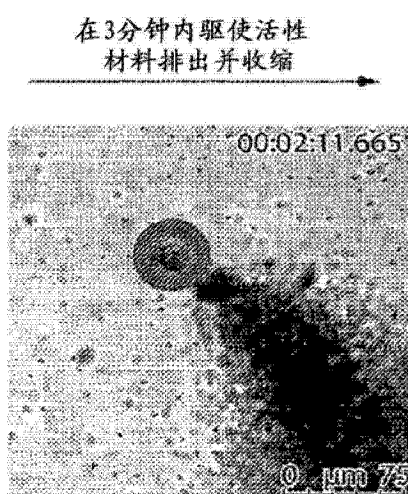


图 18C

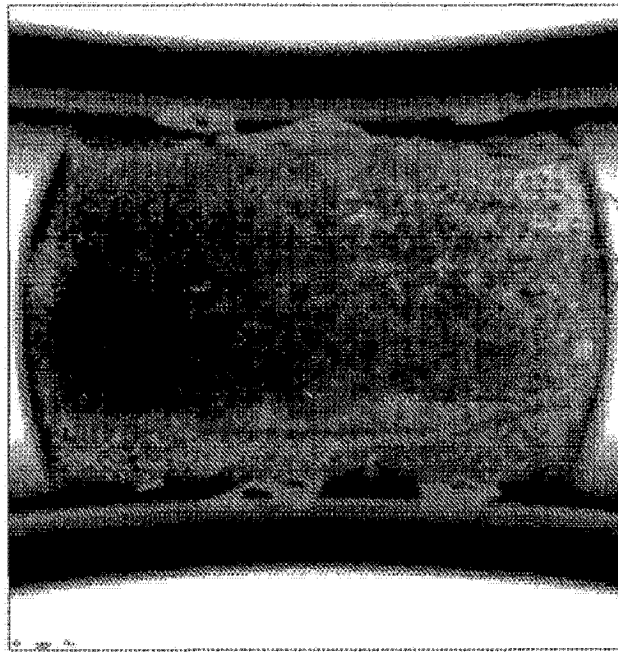


图 19A

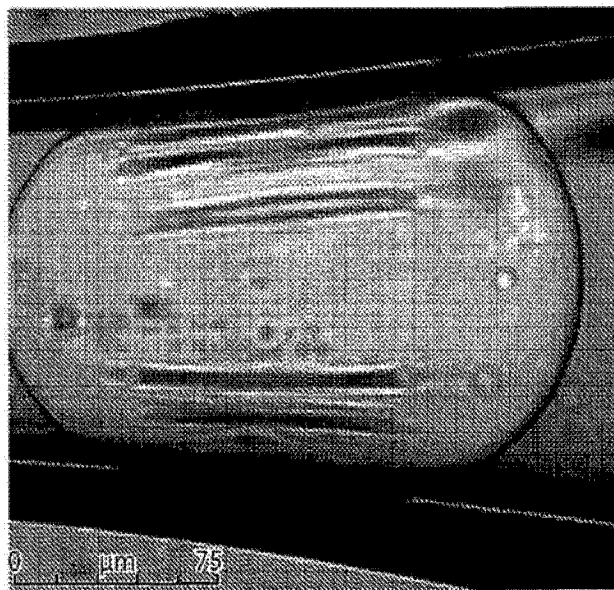


图 19B

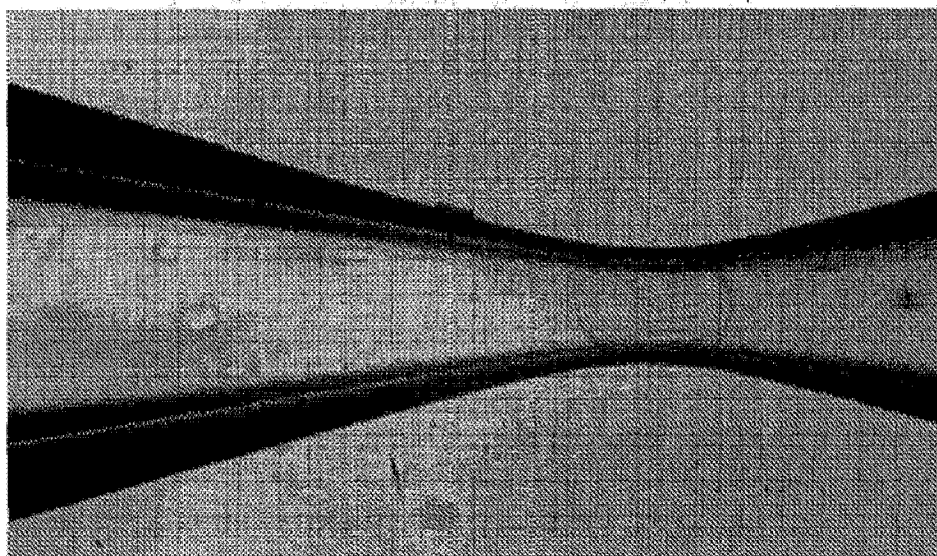


图 19C

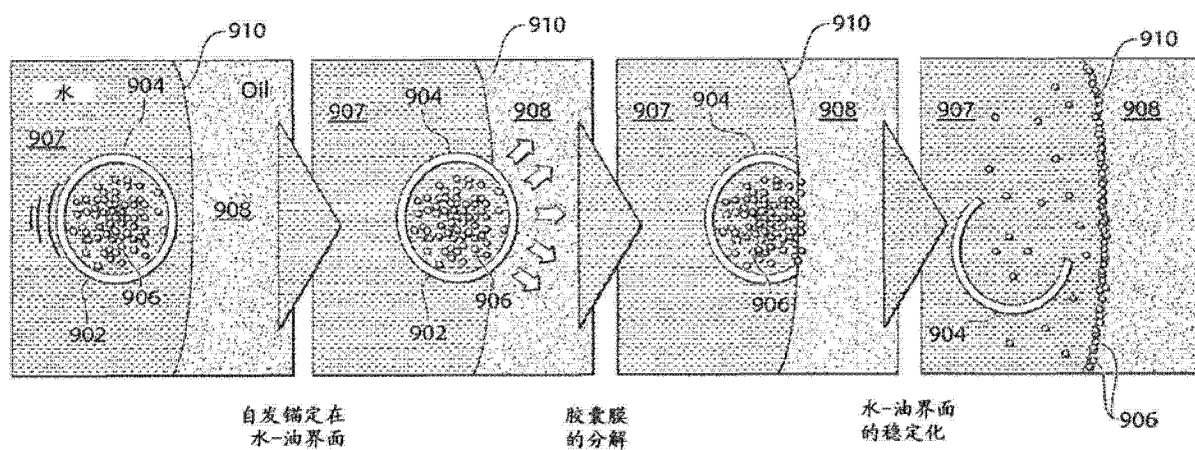


图 20