

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-89067
(P2019-89067A)

(43) 公開日 令和1年6月13日(2019.6.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
B01J 19/00 (2006.01)	B01J 19/00 321	3C081
B01F 3/08 (2006.01)	B01J 19/00 N	4G035
B01F 5/00 (2006.01)	B01F 3/08 A	4G075
B81B 1/00 (2006.01)	B01F 5/00 D	
G01N 37/00 (2006.01)	B81B 1/00	

審査請求 有 請求項の数 13 O L 外国語出願 (全 87 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-507 (P2019-507)
 (22) 出願日 平成31年1月7日 (2019.1.7)
 (62) 分割の表示 特願2015-561575 (P2015-561575) の分割
 原出願日 平成26年3月5日 (2014.3.5)
 (31) 優先権主張番号 61/773,604
 (32) 優先日 平成25年3月6日 (2013.3.6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 507044516
 プレジデント アンド フェローズ オブ
 ハーバード カレッジ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2
 138, ケンブリッジ, クインシー
 ストリート 17
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100156122
 弁理士 佐藤 剛
 (72) 発明者 デイビッド・エー・ウェイツ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O1
 740, ボルトン, グリーン ロード
 213

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 比較的単分散の液滴を形成するためのデバイスおよび方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 液滴を分割するためのデバイスおよび方法を提供する。

【解決手段】 障害物のアレイを備えている流体チャネル15を備え、アレイ内の障害物配列は、チャネル内の流体25の流路に影響を及ぼし得る。障害物20のアレイは、液滴30の多分散集合を液滴の比較的単分散集合に変換するために使用され得る。アレイを通して液滴の多分散集合を通過させることは、アレイから流出する液滴の集合が液滴の特性寸法においてより狭い分布を有するように、液滴の分割をもたらし得る。アレイ内の障害物配列は、液滴の実質的単分散集合の高処理量生産を可能にし得る。アレイから流出する液滴の集合は、粒子に変換され得る。

【選択図】 図1

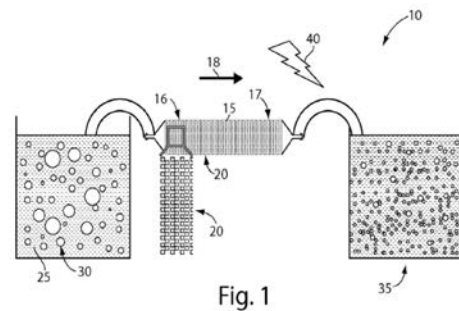


Fig. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

マイクロ流体チャネルを備えている物品であって、

前記マイクロ流体チャネルは、実質的に規則的に間隔を空けられた障害物の複数の行に配列された 2 次元の障害物のアレイをその中に備え、前記行は、前記マイクロ流体チャネルを通る平均流体流動の方向に実質的に直交するように配列され、

前記実質的に規則的に間隔を空けられた障害物の行のうちの少なくともいくつかは、実質的に規則的に間隔を空けられた障害物の隣接する行に対してオフセットされている、物品。

【請求項 2】

前記アレイの前記行内の障害物と次の最近傍障害物との間の平均水平間隔は、約 10 マイクロメートル以上～約 100 マイクロメートル未満である、請求項 1 に記載の物品。

【請求項 3】

前記アレイの列内の障害物と次の最近傍障害物との間の平均垂直間隔は、約 10 マイクロメートル以上～約 100 マイクロメートル未満である、請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 4】

前記行のうちの少なくともいくつか内の前記障害物の中心は、隣接する行内の前記障害物の中心に対してオフセットされている、請求項 1 - 3 のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 5】

前記行のうちの少なくともいくつか内の前記障害物の中心は、約 100 マイクロメートル以下だけ、隣接する行内の前記障害物の中心に対してオフセットされている、請求項 4 に記載の物品。

【請求項 6】

前記障害物のアレイは、少なくとも 5 行～100 行未満の障害物を備えている、請求項 1 - 5 のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 7】

前記障害物のうちの少なくともいくつかは、前記マイクロ流体チャネル内の流体流動の平均方向に対して 90° の角度である部分を有する、請求項 1 - 6 のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 8】

前記障害物のうちの少なくともいくつかは、実質的に長方形形状である、請求項 1 - 7 のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 9】

前記障害物のうちの少なくともいくつかは、実質的に正方形形状である、請求項 1 - 8 のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 10】

前記障害物のうちの少なくともいくつかは、実質的に円形形状である、請求項 1 - 9 のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 11】

前記障害物の平均高さは、約 100 マイクロメートル未満である、請求項 1 - 10 のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 12】

前記障害物の平均幅は、約 100 マイクロメートル未満である、請求項 1 - 11 のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 13】

前記障害物の平均縦横比は、少なくとも 2 である、請求項 1 - 12 のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 14】

前記障害物の平均縦横比は、約 10 未満である、請求項 1 - 13 のいずれか一項に記載

10

20

30

40

50

の物品。

【請求項 15】

前記アレイの平均空隙容量は、約 200,000 立方マイクロメートル以下である、請求項 1 - 14 のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 16】

マイクロ流体チャンネルを備えている物品であって、

前記マイクロ流体チャンネルは、障害物の複数の行内に配列された 2 次元の障害物のアレイをその中に備え、前記行は、前記マイクロ流体チャンネルを通る平均流体流動の方向に実質的に直交するように配列され、

前記マイクロ流体チャンネルを通る平均流体流動の方向に前記障害物のアレイを通して描かれる想像線の少なくとも約 90% は、前記アレイを形成する前記障害物の行の少なくとも約 40% の障害物に交差する、物品。

10

【請求項 17】

マイクロ流体チャンネルを備えている物品であって、

前記マイクロ流体チャンネルは、障害物のアレイをその中に備え、前記障害物のアレイは、前記障害物のアレイに流入する上流からの流体の流路が、少なくとも 5 回の方向変化を伴うことなく前記アレイの下流から流出することがないように配列されている、物品。

【請求項 18】

マイクロ流体チャンネル内に含まれる 2 次元の障害物のアレイを提供することであって、

障害物と次の最近傍障害物との間の平均距離は、約 1 mm 未満である、ことと、

前記障害物のアレイを通して複数の液滴を通過させ、前記液滴の少なくとも約 50% を分割し、複数の分割された液滴を形成することを含む、方法。

20

【請求項 19】

前記液滴の実質的に全が、分割され、前記複数の分割された液滴を形成する、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記複数の分割された液滴は、約 20% 以下の特性寸法の変動係数を有する、請求項 18 または 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

前記複数の液滴の各々の特性寸法の変動係数は、前記複数の分割された液滴の各々の特性寸法の変動係数を上回る、請求項 18 - 20 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 22】

前記液滴の少なくとも約 70% が分割され、前記複数の分割された液滴を形成する、請求項 18 - 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記液滴の少なくとも約 90% が分割され、前記複数の分割された液滴を形成する、請求項 18 - 22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

前記液滴は、液体内に含まれる、請求項 18 - 23 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 25】

前記液体の粘度に対する前記液滴の粘度の比率は、約 20 以下である、請求項 18 - 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記液滴のキャピラリー数は、約 2 未満である、請求項 18 - 25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

複数の液滴が分割され、複数の分割された液滴を形成するように、2 次元の障害物のアレイを通して前記複数の液滴を通過させることによって、切断力を前記複数の液滴に与えることを含み、前記複数の分割された液滴は、前記分割された液滴の約 5% 以下が、前記

50

複数の分割された液滴の平均特性寸法の約120%超または約80%未満の特性寸法を有するような特性寸法の分布を有している、方法。

【請求項28】

前記剪断応力は、約0.01Pa以上～約3Pa未満である、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

マイクロ流体チャネル内に含まれる2次元の障害物のアレイを通して液滴を通過させ、前記液滴を分割し、複数の分割された液滴を形成することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

(関連出願)

本願は、米国仮特許出願第61/773,604号(2013年3月6日出願、名称「Devices and Methods for Forming Relatively Monodisperse Droplets」)の利益を主張し、上記出願は、その全体が参照により本明細書に援用される。

【0002】

(技術分野)

流体液滴の分割のためのデバイスおよび方法が、概して、説明される。

【背景技術】

20

【0003】

流体送達、製品製造、分析等の目的のために、所望の構成の流体流、断続流体流、液滴、粒子、分散液等を形成する流体の操作は、比較的の研究が進んでいる技術である。マイクロ流体システム内で液滴を生成する方法の実施例として、T字路の使用または流動集束技法が挙げられる。しかしながら、そのような技法は、典型的には、比較的到低速の層流または「滴下」条件で機能し、いくつかの用途では、より高速の液滴生産が、例えば、より多数の液滴を生成するために必要とされる。

【0004】

いくつかの従来流体デバイスは、粒子形成を並列化するために、2つ以上の流体デバイスを接続することによって、生産の増加を試みている。しかしながら、数千またはさらに数百万個の流体デバイスの並列化が、いくつかの用途、例えば、産業使用のために、必要であり得る。したがって、流体デバイスの処理量が、その産業化が実行可能になる前に、有意に増加される必要がある。さらに、数千個の流体デバイスのアレイ内の単一流体デバイスの故障さえ、より高い多分散性をもたらす可能性がある。故に、液滴生産システムおよび方法における改良が、必要とされる。

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

流体液滴の分割のためのデバイスおよび方法が、概して、説明される。本発明の主題は、ある場合には、相互関連製品、特定の問題に対する代替解決策、および/または1つ以上のデバイスおよび/または物品の複数の異なる使用を伴う。

40

【0006】

一側面では、本発明は、概して、物品を対象とする。一組の実施形態によると、物品は、実質的に規則的に間隔を空けられた障害物の複数の行に配列された2次元の障害物のアレイをその中に備えている、マイクロ流体チャネルであって、行は、マイクロ流体チャネルを通る平均流体流動の方向に実質的に直交するように配列される、マイクロ流体チャネルを備えている。ある場合には、実質的に規則的に間隔を空けられた障害物の行のうち少なくともいくつかは、実質的に規則的に間隔を空けられた障害物の隣接する行に対してオフセットされる。

【0007】

50

物品は、別の一組の実施形態では、障害物の複数の行内に配列された2次元の障害物のアレイをその中に備えている、マイクロ流体チャネルを備え、行は、マイクロ流体チャネルを通る平均流体流動の方向に実質的に直交するように配列される。ある場合には、マイクロ流体チャネルを通る平均流体流動の方向に障害物のアレイを通して描かれる想像線の少なくとも約90%は、アレイを形成する障害物の行の少なくとも約40%の障害物に交差する。

【0008】

さらに別の一組の実施形態は、概して、障害物のアレイに流入する上流からの流体の流路が、少なくとも5回の方向変化を伴うことなくアレイの下流から流出することがないように配列される、障害物のアレイをその中に備えている、マイクロ流体チャネルを備えている、物品を対象とする。

10

【0009】

本発明は、別の側面では、概して、方法を対象とする。一組の実施形態では、本方法は、マイクロ流体チャネル内に含まれる2次元の障害物のアレイを提供し、障害物のアレイを通して複数の液滴を通過させ、液滴の少なくとも約50%を分割し、複数の分割された液滴を形成する行為を含む。いくつかの事例では、障害物と次の最近傍障害物との間の平均距離は、約1mm未満である。

【0010】

本方法は、別の一組の実施形態によると、液滴が、分割され、複数の分割された液滴を形成するように、2次元の障害物のアレイを通して複数の液滴を通過させることによって、切断力を複数の液滴に与える行為を含む。いくつかの実施形態では、複数の分割された液滴は、分割された液滴の約5%以下が、複数の分割された液滴の平均特性寸法の約120%超または約80%未満の特性寸法を有するような特性寸法の分布を有する。

20

【0011】

なおも別の一組の実施形態は、概して、マイクロ流体チャネル内に含まれる2次元の障害物のアレイを通して液滴を通過させ、液滴を分割し、複数の分割された液滴を形成することを含む、方法を対象とする。

【0012】

本発明の他の利点および新規特徴は、付随の図と併せて検討されることによって、本発明の種々の非限定的実施形態の以下の発明を実施するための形態から明白となるであろう。本明細書および参照することによって組み込まれる文書が、矛盾および/または非一貫した開示を含む場合、本明細書が優先するものとする。

30

【図面の簡単な説明】

【0013】

本発明の非限定的実施形態が、一例として、付随の図(概略であり、正確な縮尺で描かれることを意図しない)を参照して説明される。図中、図示されるそれぞれ同じまたはほぼ同じ構成要素は、典型的には、単一数字によって表される。明確性の目的のため、全ての構成要素が、全ての図において標識されるわけではなく、例証が、当業者に本発明を理解させるために必要ない場合も、本発明の各実施形態の全ての構成要素が、示されない。

【図1】図1は、本発明の一実施形態のデバイスの概略を図示する。

40

【図2A】図2Aは、ある実施形態による、種々の障害物および液滴分割のアレイを図示する。

【図2B-C】図2B-Cは、ある実施形態による、種々の障害物および液滴分割のアレイを図示する。

【図2D-G】図2D-Gは、ある実施形態による、種々の障害物および液滴分割のアレイを図示する。

【図3】図3は、一実施形態による、デバイスの並列化を図示する。

【図4A-B】図4A-Bは、ある実施形態による、液滴サイズ対キャピラリー数および間隙容量のグラフを図示する。

【図5A】図5Aは、一組の実施形態による、分散相の体積パーセント、液滴サイズ、お

50

よび変動係数対間隙容量のグラフを図示する。

【図 5 B】図 5 B は、一組の実施形態による、分散相の体積パーセント、液滴サイズ、および変動係数対間隙容量のグラフを図示する。

【図 5 C】図 5 C は、一組の実施形態による、分散相の体積パーセント、液滴サイズ、および変動係数対間隙容量のグラフを図示する。

【図 6】図 6 は、一組の実施形態による、障害物幾何学形状に基づく、液滴の特性寸法の分布を図示する。

【図 7 A - F】図 7 A - F は、ある実施形態による、異なる障害物幾何学形状に対する液滴分割を図示する。

【図 8 A - E】図 8 A - E は、ある実施形態による、異なる縦横比に対する液滴分割を

10

図示する。

【図 9 A - B】図 9 A - B は、一組の実施形態に従って形成される粒子を図示する。

【図 10 A - E】図 10 A - E は、ある実施形態による、異なる縦横比に対する液滴分割および平均液滴直径対縦横比のグラフを図示する。

【図 10 F】図 10 F は、ある実施形態による、異なる縦横比に対する液滴分割および平均液滴直径対縦横比のグラフを図示する。

【図 10 G】図 10 G は、ある実施形態による、異なる縦横比に対する液滴分割および平均液滴直径対縦横比のグラフを図示する。

【図 10 H】図 10 H は、ある実施形態による、異なる縦横比に対する液滴分割および平均液滴直径対縦横比のグラフを図示する。

20

【図 11 A - F】図 11 A - F は、一組の実施形態に従って形成される粒子を図示する

【図 12】図 12 は、ある実施形態による、液滴直径対流体速度のグラフを図示する。

【図 13】図 13 は、一組の実施形態に従って形成される粒子を図示する。

【図 14】図 14 は、一組の実施形態による、液滴直径対行の数のグラフを図示する。

【発明を実施するための形態】

【0014】
液滴を分割するためのデバイスおよび方法が、概して、説明される。いくつかの実施形態では、物品は、障害物のアレイを備えている流体チャネルを備え得る。ある実施形態では、アレイ内の障害物配列は、チャネル内の流体の流路に影響を及ぼし得る。例えば、障害物のアレイは、液滴の多分散集合を液滴の比較的単分散集合に変換するために使用され得る。アレイを通して液滴の多分散集合を通過させることは、アレイから流出する液滴の集合が、より小さい特性寸法および/または液滴の特性寸法のより狭い分布を有するような液滴の分割をもたらし得る。アレイ内の障害物配列は、ある場合には、液滴の実質的単分散集合の高処理量生産を可能にし得る。いくつかの実施形態では、アレイから流出する液滴の集合は、粒子に変換され得る。

30

【0015】

本発明のある側面は、概して、液滴を分割するためのデバイスおよび方法を対象とする。一非限定的実施例が、図 1 に図示される。図 1 に例証的に示されるように、流体デバイス 10 は、障害物 20 のアレイを含むチャネル 15 を備え得る（差込図は、明確にするために、アレイの拡大領域を示す）。チャネルに流入する流体 25 は、矢印 18 の方向に上流 16 から下流 17 に流動し得る（チャネル 15 内の流体流動の平均方向を表す）。流体デバイスは、チャネルに流入する流体が、チャネルから流出する前に、障害物のアレイを通過するように配列され得る。ある実施形態では、チャネルに流入する流体は、液滴、例えば、図 1 における液滴 30 を備え得る。流体 25 内の液滴は、流体液滴が連続流体相内に分散されるように、乳化プロセス（例えば、バルク乳化）等の任意の好適な技法を介して産生され得る。典型的には、液滴は、多分散性である。いくつかの実施形態では、液滴は、アレイの上流のデバイス上で形成され得る。

40

【0016】

いくつかの実施形態では、流体デバイスは、アレイに流入する液滴が、例えば、システム（例えば、デバイスの構成および/または流体の特性）によって決定付けられる特性寸

50

法を伴う、分割された液滴として流出し得るように配列され得る。例えば、いくつかの実施形態では、液滴は、アレイ内の障害物によって、2つ以上の分割された液滴に分割され得る。分割された液滴はまた、ある場合には、分割され得る。この分割プロセスは、液滴から生じる全ての分割された液滴が、ほぼ特定の特性寸法を有し、それによって、比較的単分散性液滴を産生するまで、継続し得る。したがって、図1に例証的に示されるように、流体デバイスは、多分散性液滴30の集合を比較的単分散性液滴35の集合に変換するために使用され得る。

【0017】

ある実施形態では、比較的多数の液滴が、特定の特性寸法を伴う液滴が高処理量で産生され得るように、実質的に同時に、アレイに流入し、それを占有し、および/またはそこから流出することができる。したがって、単一液滴の分割が前述されたが、これは、明確にするためのものであり、他の実施形態では、複数の液滴が、同時に、障害物のアレイを通して進行し得る。加えて、いくつかの事例では、アレイに流入またはそこから流出する液滴は、障害物のアレイを通過する前および/または後に、追加のプロセスを受け得る。例えば、図1に示されるように、モノマーおよび光開始剤を含む液滴が、液滴がチャネルから流出する前に、紫外線光にさらされ、液滴内で光重合を誘発し得る。

10

【0018】

前述のように、チャネルは、アレイに配列される障害物を含み得る。一実施例では、マイクロ流体チャネルは、図2Aに示されるように、障害物の2次元アレイをその中に備え得る。障害物は、チャネル内に規則的または不規則的に位置付けられ得る。例えば、障害物は、図2Aに示されるように、複数の行100、101、102、103、104、および105に配列され得る。障害物は、実質的に、複数の行で規則的に間隔を空けられ得るか、または行の一部または全部は、障害物の不規則の間隔を含み得る。ある実施形態では、行は、図2Aに示されるように、実質的に、流体流動の平均方向に直交するように配列されるか、または別様に、流体流動18の平均方向に対して非ゼロ角度で位置付けられ得る。例えば、行はまた、行と流体流動の平均方向との間の角度が、約45°~約135°、約80°~約100°、または85°~約95°等であるように整列させられ得る。

20

【0019】

いくつかの実施形態では、行のうちの少なくともいくつか内の障害物の中心は、隣接する行(すなわち、次の最近傍行)内の障害物の中心に対してオフセットされ得る。例えば、図2に示されるように、第1の行100内の障害物80の中心は、第2の行101内の障害物81の中心からオフセットされ、すなわち、チャネル内の平均流体流動の方向に対してオフセットされ得る。一組の実施形態では、障害物は、第1の行100の2つの障害物の中心間の中間点が、図2Aに示されるように、隣接する第2の行内の障害物81の中心と整列させられるように、オフセットされ得る。ある場合には、アレイ内の障害物の行は全て、障害物の隣接する行に対してオフセットされ得、例えば、図2Aに示されるように、行100、102、および104は、行101および103に対してオフセットされる。加えて、行が別の行と整列させられる実施形態では、アレイは、例えば、図2Aに示されるように、列88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、および99を伴う列を有するように、すなわち、列が1つおきの行内に位置する障害物によって画定されるように、説明され得る。しかしながら、図2Aにおけるアレイは、一例にすぎず、他の実施形態では、より多いまたは少ない数の障害物、行、および/または列が存在し得、および/または障害物自体がまた、種々の異なる形状を有し得ることを理解されたい。加えて、ある場合には、障害物の配列は、図2Aに描写されるものより不規則的であり得、または障害物は、ある場合には、完璧に整列させられない、あるいは異なるタイプの間隔またはオフセットを呈し得る。

30

40

【0020】

いくつかの実施形態では、アレイ内の障害物は、互に比較的に近接して位置付けられ得る。例えば、アレイ内の障害物は、チャネルを通る平均流体流動の方向における障害物のアレイを通して描かれる想像線の少なくとも約70%(例えば、少なくとも約80%、少

50

なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、約100%)が、アレイを形成する障害物の行の少なくとも約20%(例えば、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%)の障害物に交差するように配列され得る。例えば、図2Bに例証的に示されるように、一連の想像線110は、流体流動18の平均方向に、アレイ20を通して描かれ得る。例えば、図2Bに示されるように、チャンネルを通る平均流体流動の方向における障害物のアレイを通して描かれる想像線の少なくとも約90%は、アレイを形成する障害物の行の少なくとも約40%の障害物に交差し得る。

【0021】

加えて、ある実施形態では、障害物は、障害物のアレイに流入する上流からの流体の流路が、少なくとも5回の方向変化(例えば、少なくとも10、少なくとも20、少なくとも30、少なくとも40、少なくとも50、少なくとも60、少なくとも70、少なくとも80、少なくとも90回等の方向変化)を伴わずに、アレイの下流に流出しないようにアレイ内に配列され得る。これは、図2Cを参照して理解され得る。図2Cに示されるように、第1の行100を通してアレイに流入する流路120および121は、流路120が、障害物の存在により、前方に真っ直ぐであり続けることができないため、第2の行101内の障害物との衝突に応じて、方向を変化させ得る。アレイを横断するために、種々の流路は、行107内の障害物間から流出する前に、行102、103、104、105、および106内の障害物に衝突するにつれて、方向を変化させる。加えて、流路は、少なくとも1回の方向変化を要求せずに、アレイを通して描かれることができない(但し、ある場合には、図2Aに示されるように、アレイの周りを進む流路が存在し得る)。

【0022】

いくつかの実施形態では、アレイ内の障害物の設置は、アレイの平均間隙面積および/または体積の観点から説明され得る。平均間隙面積は、図2Aに示されるように、平均水平間隔(すなわち、行内の障害物と次の最近傍障害物との間の縁間距離)と平均垂直間隔(すなわち、列内の障害物と次の最近傍障害物との間の縁間距離)とによって画定される面積として定義され得る。例えば、本図では、平均水平間隔46は、行内の障害物41と次の最近傍近隣42との間の縁間距離(すなわち、障害物の最近接縁間の最短直線距離)によって画定され、平均垂直間隔47は、列内の障害物43と次の最近傍近隣44との間の縁間距離によって画定される(図2Aでは、本測定は、スキップし、例えば、行102内の障害物と行104内の障害物との間に延びる行をスキップし、行103内の障害物をバイパスすることに留意されたい)。これらの測定から、間隙面積は、平均垂直間隔によって乗算される平均水平間隔として計算されることができ、間隙容量は、流体チャンネルの高さによって乗算される平均間隙面積として計算されることができ。

【0023】

本明細書に説明されるように、障害物のアレイを含むチャンネルは、例えば、液滴がアレイ内の種々の障害物に衝突するにつれて、液滴を分割するために使用され得る。本発明の種々の実施形態による、種々の液滴分割プロセスの略図が、例証的实施例として、図2D-Gに見られ得る(しかしながら、いくつかの実施形態では、複数の液滴がアレイ内に存在し得、および/または以下の機構の2つ以上が、一緒に作用し得るが、ここでは、単一液滴が、明確にするために示される)。図2Dに示されるように、障害物20の2次元アレイの上流の液滴50は、アレイに向かって流体流動18の平均方向に流動し得る。いくつかの実施形態では、障害物のアレイは、液滴の流路に影響を及ぼし得る。例えば、図2Eに示されるように、液滴50は、障害物の第1の行26内の障害物21と次の最近傍障害物22との間の間隙24を通して、アレイに流入し得る。液滴は、次いで、障害物の第2の行27内の障害物23に衝突し得る。種々の機構によって、以下に論じられるように、そのような衝突は、液滴を2つ以上の液滴に分化させ得る。

【0024】

障害物は、いくつかの実施形態では、液滴が、アレイから流出する前に、複数の障害物に衝突するように配列され得る。例えば、アレイを横断する際、液滴は、アレイの行の少

10

20

30

40

50

なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも40%、少なくとも60%、または少なくとも80%内の障害物に衝突し得る。いくつかの実施形態では、液滴が、その流動方向を変化させるまで(例えば、90度または他の角度)、液滴は、事実上、「捕捉される」、すなわち、障害物近傍の流体流動は、障害物によって、チャンネルを通る流体流動の平均方向に対して制限され得る。そのような捕捉は、液滴を2つ以上の別個の液滴に分化させることを促進し得る。

【0025】

例えば、ある場合には、間隙容量に対する液滴体積に応じて、液滴は、液滴の形状および/またはサイズに主要な改変を伴わずに、障害物を通り過ぎることは不可能であり得る。例えば、ある場合には、液滴は、流体流動によって、障害物の両側に対して圧迫され、および/またはそれに押し付けられ得る。いくつかの実施形態では、図2Eに例証的に示されるように、障害物との衝突および/または方向変化は、個々に、アレイ内の障害物をより迂回可能である、分割された液滴51および52に液滴が分かれることを引き起こし得る。他の実施形態では、液滴は、3つ以上の液滴に分割し得、および/または液滴はまた、他の障害物への衝突に応じて、さらに分かれ、例えば、図2Gに示されるように、液滴50の分割から生じる分割された液滴60の集合を産生し得る。

10

【0026】

液滴分割は、いくつかの実施形態では、分割された液滴が特性寸法のある分布に到達するまで、すなわち、障害物のアレイを通して流動するにつれて、アレイ内の後続障害物が、実質的に、液滴の平均特性寸法をさらに改変させなくなるまで、持続し得る。液滴の「特性寸法」は、本明細書で使用される場合、液滴と同一の体積を有する、完全球形の直径である。本明細書に論じられるように、ある場合には、液滴の特性寸法は、少なくとも部分的に、デバイスの特徴と連続相に対する分散相の粘度の比率とによって制御され得る。

20

【0027】

いかなる理論にも拘束されることを望むものではないが、液滴の分割は、液滴の方向変化、および/または、液滴と障害物との相互作用、およびデバイスの部分にわたる圧力降下によって生じる、液滴に対する剪断力によって生じ得ると考えられる。圧力降下は、障害物間に捕捉される液滴のために増加した抵抗によって生じ得ると考えられる。捕捉された液滴は、その場所の上流の圧力を増加させ得る。上流圧力が、ラプラス圧を超えると、液滴は、分かれ得る。いくつかの事例では、例えば、形状に改変を伴わずに、障害物を通過不可能である液滴は、実質的に同時に、流入流体によって、障害物の両側に対して圧迫され、かつそれに押し付けられ得る。その結果、液滴は、障害物の周囲を流動し得る、分割された液滴に分化し得る。したがって、障害物のアレイを通して液滴を通過させることは、液滴が複数の液滴に分割されるように、剪断力が液滴に与えられることを引き起こし得る。

30

【0028】

液滴分割プロセスの効率は、ある実施形態では、障害物幾何学形状または液滴のキャピラリー数等の種々の要因に依存し得る。例えば、障害物の幾何学形状は、液滴の形状または流動方向に主要な改変を伴わずに障害物を迂回することを防止し得る。本効果をもたらし得る、幾何学的特徴の一実施例は、頂点ではなく、流体流動の平均方向と約90度の角度で整列させられる部分の存在である。そのような部分は、さらなる流体流動を阻止し、液滴の形状または流動方向に改変を生じさせるであろう。長方形および円形障害物は、好適な障害物の実施例である。いくつかの実施形態では、デバイスの特徴によって決定付けられる特定の特性寸法より大きい液滴を捕捉しない障害物幾何学形状は、デバイスの特徴によって決定付けられる特定の特性寸法より大きい液滴を捕捉する障害物幾何学形状より高い特性寸法分布を伴う、アレイから流出する液滴の集合を産生し得る。

40

【0029】

しかしながら、本発明は、90度の部分を含む障害物のみ限定されないことを理解されたい。他の障害物幾何学形状、例えば、障害物の周囲に流体流動の方向変化を生じさせ得る、任意の幾何学形状もまた、使用され得る。例として、限定ではないが、流体流動の

50

平均方向と整列させられる頂点を伴う三角形障害物、流体流動の平均方向と整列させられる頂点を伴う菱形形状の障害物、流体流動の平均方向に半円形くぼみを伴う障害物、不規則的障害物等が挙げられるが、これらの場合のいくつかでは、流体流動の平均方向を改変するためのそのような障害物の能力は、低下され得る。これらの障害物のうちのいくつかの実施例は、図6に見られ得る。したがって、一般に、任意の好適な障害物形状は、液滴を分割するために使用され得る。障害物形状の非限定的実施例として、円形、三角形、菱形形状、正方形、長方形、実質的半円形、くぼみを伴う多角形、規則的多角形、および不規則的多角形が挙げられる。

【0030】

加えて、いくつかの実施形態では、障害物のうちのいくつかは、チャンネル内の平均流体流動に対して、流体が、約85度、約80度、約75度、約70度、約65度、約60度等の角度が付けられた壁に衝突するように位置付けられ得る。加えて、ある場合には、アレイは、例えば、本明細書で論じられる幾何学形状、形状、またはサイズのいずれかを含む、2つ以上のタイプの障害物を備えていることができる。例えば、アレイの第1の部分は、第1の幾何学形状を含み得、アレイの第2の部分は、第2の幾何学形状を含み得、または異なる幾何学形状を有する障害物が、行または列等内に存在し得る。

10

【0031】

いくつかの実施形態では、キャピラリー数は、液滴分割プロセスの効率または障害物のアレイ内で産生される液滴のサイズを制御するために重要であり得る。キャピラリー数は、以下のように定義されることができる。

20

$$Ca = q / (hw)$$

本方程式では、イータ()は、液滴の粘度であり、qは、チャンネル内の流体の平均流量であり、hは、全体的チャンネルの高さであり、wは、全体的チャンネル幅であり、およびガンマ()は、チャンネル内を流動する連続流体の表面張力である。ある場合には、液滴の分割は、液滴が閾値キャピラリー数を上回る流動を有する場合に生じ得る。閾値は、連続相の粘度に対する液滴の粘度の比率等の種々の要因に依存し得る。一般に、液滴の任意の好適なキャピラリー数が、使用され得る。例えば、いくつかの実施形態では、チャンネル内を流動する液滴のキャピラリー数は、約0.001以上、約0.005以上、約0.01以上、約0.05以上、約0.1以上、約0.5以上、約1以上、約2以上、または約5以上であり得る。いくつかの事例では、液滴のキャピラリー数は、約10未満、約5未満、約2未満、約1未満、約0.5未満、約0.1未満、約0.05未満、約0.01未満、または約0.005未満であり得る。前述の範囲の組み合わせもまた、可能である(例えば、約0.1以上~2未満)。液滴のキャピラリー数の他の値もまた、可能である。キャピラリー数は、前述の方程式を使用することによって計算され得る。液滴の粘度および表面張力は、任意の好適な技法を使用して、例えば、それぞれ、粘度計および接触角度測定を使用して、測定され得る。

30

【0032】

前述のように、障害物のアレイに流入する液滴は、部分的に、アレイ内の障害物の配列によって制御され得る、ある特性寸法を伴う複数の液滴として流出し得る。ある場合には、アレイから流出する液滴は、アレイに流入する液滴より狭い特性直径分布を有し得るか、または液滴は、いくつかの実施形態では、実質的に、単分散性であり得る。一組の実施形態では、流出液滴は、アレイから流出する液滴の約20%以下、約10%以下、または約5%以下が、アレイから流出する液滴の特性寸法の平均の約120%超または約80%未満、約115%超または約85%未満、あるいは約110%超または約90%未満の特性寸法を有するような特性寸法分布を有し得る。

40

【0033】

いくつかの事例では、流出液滴の特性寸法の変動係数は、約20%以下、約15%以下、または約10%以下であり得る。

【0034】

アレイから流出する液滴の特性寸法は、いくつかの実施形態では、例えば、液滴が繰り

50

返し分割可能であるように十分に長いアレイ内では、アレイに流入する液滴の特性寸法から比較的独立し得る。アレイから流出する液滴の特性寸法は、したがって、いくつかの実施形態では、流体チャネルの設計、アレイの設計、障害物の縦横比、液滴のキャピラリー数、乳液内の分散相のパーセント、またはチャネル内の流体の粘度等の要因に依存し得る。ある場合には、液滴の特性寸法は、デバイス設計によって、および/またはこれらの特性のうちの一つ以上を改変することによって、制御され得る。例えば、ある実施形態では、特性寸法は、ある間隙容量を伴う障害物のアレイを設計することによって、選択され得る。別の実施例では、特性寸法は、液滴のキャピラリー数、乳液の分散相のパーセント、またはチャネル内の流体の粘度を改変することによって制御され得る。

【0035】

いくつかの実施形態では、複数の液滴が、実質的に同時に、アレイに流入し、それを占有し、および/またはそれによって分割されることが可能であり得る。いくつかの事例では、液滴が障害物のアレイから流出する率は、比較的に高速であり得る（例えば、約1,000液滴/秒以上、5,000液滴/秒以上、約10,000液滴/秒以上、約50,000液滴/秒以上、約100,000液滴/秒以上、300,000液滴/秒、500,000液滴/秒、1,000,000液滴/秒等）。

【0036】

加えて、いくつかの実施形態では、障害物のアレイを含む2つ以上のチャネルは、デバイスの処理量をさらに増加させるように並列化され得る。いくつかの実施形態では、デバイスの設計は、例えば、同一の入口および出口に対して2つ以上のチャネルを含むアレイを組み込むことによって、チャネルが容易に並列化されることを可能にし得る。図3に例証的に示されるように、並列化されるデバイスは、チャネルの入口70および出口75に接続される、複数のチャネル65を備え得る。図3に示されるように、各チャネルは、障害物20のアレイを含み得る（明確にするために、差込図は、障害物のアレイの拡大部分を示す）。例えば、各チャネルは、20行および500列の障害物を含み得る。

【0037】

ある場合には、比較的によくの数多くのデバイスは、並行して使用され得、例えば、少なくとも約10デバイス、少なくとも約30デバイス、少なくとも約50デバイス、少なくとも約75デバイス、少なくとも約100デバイス、少なくとも約200デバイス、少なくとも約300デバイス、少なくとも約500デバイス、少なくとも約750デバイス、または少なくとも約1,000以上のデバイスが、並行して動作させられ得る。比較的によくの数多くのデバイスを使用することによって、より多数の液滴が、どんな拡張も必要とせず、容易に産生され得る。したがって、例えば、液滴の生産率は、適切な数のデバイスを単独に選択することによって、容易に制御または変化させられることができる。いくつかの実施形態では、複数のデバイスは、共通入口および/または出口（例えば、共通流体源から、および/または共通コレクタに）を伴って、一緒に接続されることができ、他の実施形態では、別個の入口および/または出口が、使用され得る。デバイスは、いくつかの実施形態では、異なるチャネル、オリフィス、マイクロ流体等を備え得る。ある場合には、そのようなデバイスのアレイが、デバイスを水平および/または垂直に積層することによって形成され得る。デバイスは、全体的に制御されるか、または別個に制御され得、用途に応じて、共通または別個の流体源を具備することができる。いくつかの実施形態では、障害物のアレイを含むチャネルは、当業者に公知の任意の他の液滴分割デバイスと組み合わせられ得る。

【0038】

いくつかの実施形態では、液滴は、例えば、アレイから流出する前または後に、追加のプロセスを受け得る。一実施例では、アレイに流入またはそこから流出する液滴は、粒子に変換され得る（例えば、重合プロセスによって）。別の実施例では、液滴は、アレイから流出後、ソートおよび/または検出を受け得る。例えば、液滴内の種が、決定され得、液滴は、その決定に基づいて、ソートされ得る。一般に、液滴は、障害物のアレイを通過後、当業者に公知の任意の好適なプロセスを受け得る。例えば、2004年10月28日

10

20

30

40

50

にWO2004/091763号として公開されたLink, 他の2004年4月9日出願の国際特許出願第PCT/US2004/010903号「Formation and Control of Fluidic Species」、2004年1月8日にWO2004/002627号として公開されたStone, 他の2003年6月30日出願の国際特許出願第PCT/US2003/020542号「Method and Apparatus for Fluid Dispersion」、2006年9月14日にWO2006/096571号として公開されたWeitz, 他の2006年3月3日出願の国際特許出願第PCT/US2006/007772号「Method and Apparatus for Forming Multiple Emulsions」、2005年3月10日にWO2005/021151号として公開されたLink, 他の2004年8月27日出願の国際特許出願第PCT/US2004/027912号「Electronic Control of Fluidic Species」(それぞれ、参照することによってその全体として本明細書に組み込まれる)を参照されたい。

10

20

30

40

50

【0039】

本明細書に説明されるように、障害物のアレイは、液滴分割に影響を及ぼすために使用され得る、ある特性(例えば、行の数、行角度、オフセット、障害物の平均水平間隔、障害物の平均垂直間隔、平均間隙面積、平均間隙容量、列の数等)またはアレイから流出する液滴の特性寸法を有し得る。例えば、いくつかの実施形態では、アレイ内の行の数は、特定の平均液滴特性寸法を達成するために選択され得る。ある場合には、アレイ内の行の数は、デバイス内の他の構成要素に悪影響を及ぼさず、ある液滴特性寸法を達成するために最適化され得る。例えば、デバイスに悪影響を及ぼさず、特定の平均液滴特性寸法を達成するために必要とされる行の数は、約20~約30行であり得る。

【0040】

したがって、一般に、アレイ内の行の数は、所望に応じて、選択され得る。例えば、いくつかの実施形態では、アレイ内の行の数は、約10以上、約20以上、約30以上、約40以上、約50以上、約70以上、または約90以上であり得る。いくつかの事例では、アレイ内の行の数は、約100未満、約80未満、約60未満、約40未満、約20未満、または約10未満であり得る。前述の範囲の組み合わせもまた、可能である(例えば、約5以上~約100未満)。障害物のアレイ内の行の数のための他の可能な値もまた、可能である。ある場合には、デバイスの拡張は、より多くの列の障害物を追加することによって、容易に遂行され得る。例えば、より多くの列を追加する(かつデバイスをより広く作成する)ことは、液滴を2つ以上の液滴に分化させるために使用される障害物の基本的幾何学形状を変化させることなく、チャンネルを通る流体のより多くの処理量を可能にすることができる。

【0041】

いくつかの実施形態では、アレイ内の行の向きは、液滴分割を促進するために選択され得る。ある実施形態では、少なくとも1つの行(例えば、行の少なくとも約40%、行の少なくとも約60%、行の少なくとも約80%、行の少なくとも約90%、行の少なくとも約95%、行の少なくとも約98%)は、流体流動の平均方向に対して非ゼロ角度であり得る。いくつかの実施形態では、非ゼロ角度は、90度である。いくつかの事例では、1つの行は、実質的に、流体流動の平均方向に対して別の行と同一の非ゼロ角度を有し得る。例えば、実質的に、全行が、実質的に、流体流動の平均方向に対して非ゼロ角度にあり得る。ある場合には、1つの行は、流体流動の平均方向に対して別の行と異なる非ゼロ角度を有し得る。

【0042】

故に、一般に、流体流動の平均方向に対する行の角度は、所望に応じて、選択され得る。例えば、いくつかの実施形態では、流体流動の平均方向に対するチャンネル内の行の角度は、約5度以上、約30度以上、約45度以上、約60度以上、約90度以上、約115度以上、約135度以上、または約150度以上であり得る。いくつかの事例では、流体

流動の平均方向に対する行の角度は、約 180 度未満、約 150 度未満、約 120 度未満、約 90 度未満、約 60 度未満、または約 30 度未満であり得る。前述の範囲の組み合わせもまた、可能である（例えば、約 60 度以上～約 150 度未満）。流体流動の平均方向に対する行の角度の他の可能な値もまた、可能である。

【0043】

ある実施形態では、行内の障害物の中心のアレイ内の別の行内の障害物の中心に対するオフセットが、液滴分割を促進するために選択され得る。例えば、一組の実施形態では、障害物は、第 1 の行内の 2 つの障害物の中心間の間隔の中間点が、図 2 A を参照して論じられたように、隣接する第 2 の行の障害物の中心と整列させられるようにオフセットされ得る。いくつかの事例では、行内の障害物の中心のアレイ内の隣接する行内の障害物の中心に対するオフセットは、特定の液滴特性寸法を達成するために選択され得る。いくつかの実施形態では、少なくともいくつかの行内の障害物の中心（例えば、それらの行の少なくとも約 40 %、それらの行の少なくとも約 60 %、それらの行の少なくとも約 80 %、それらの行の少なくとも約 90 %、それらの行の少なくとも約 95 %、それらの行の少なくとも約 98 %）は、別の行（例えば、隣接する）内の障害物の中心に対してオフセットされ得る。

10

【0044】

いくつかの事例では、ある 2 つの行内の障害物の中心間のオフセットは、実質的に、別の 2 つの行内の障害物の中心と同一であり得る。例えば、実質的に、行内の全障害物の中心は、別の行（例えば、次の最近傍隣）内の障害物の中心に対して実質的に同一のオフセットを有し得る。ある場合には、ある 2 つの行内の障害物の中心間のオフセットは、別の 2 つの行内の障害物の中心間のオフセットと異なり得る。いくつかの実施形態では、行の別の行に対するオフセットは、第 1 の行内の障害物の中心と第 2 の行内の障害物の中心との間の平均差を計算することによって決定され得る。1 つの行の別の行に対するオフセットの他の可能な値もまた、可能である。

20

【0045】

ある実施形態では、行内の障害物と次の最近傍障害物との間の平均間隔は、液滴分割を促進し、および/または特定の液滴特性寸法を達成するために選択され得る。例えば、いくつかの実施形態では、行内の障害物と次の最近傍障害物との間の平均水平間隔は、約 1 マイクロメートル以上、約 5 マイクロメートル以上、約 5 マイクロメートル以上、約 10 マイクロメートル以上、約 20 マイクロメートル以上、約 30 マイクロメートル以上、約 40 マイクロメートル以上、約 50 マイクロメートル以上、約 75 マイクロメートル以上、約 100 マイクロメートル以上、約 200 マイクロメートル以上、約 500 マイクロメートル以上、約 750 マイクロメートル以上であり得る。いくつかの事例では、行内の障害物と次の最近傍障害物との間の平均水平間隔は、約 1,000 マイクロメートル未満、約 750 マイクロメートル未満、約 500 マイクロメートル未満、約 250 マイクロメートル未満、約 100 マイクロメートル未満、約 80 マイクロメートル未満、約 60 マイクロメートル未満、約 40 マイクロメートル未満、約 20 マイクロメートル未満、約 10 マイクロメートル未満、または約 5 マイクロメートル未満であり得る。前述の範囲の組み合わせもまた、可能である（例えば、約 1 マイクロメートル以上～約 100 マイクロメートル未満）。平均水平間隔の他の可能な値もまた、可能である。

30

40

【0046】

ある実施形態では、障害物のアレイは、図 2 A に示されるように、列を含み得る。いくつかの事例では、障害物の列の数は、デバイス処理量およびデバイス内の乳液のスピードに影響を及ぼすために選択され得る。一般に、列の数は、所望に応じて、選択され得る。例えば、いくつかの実施形態では、アレイ内の列の数は、約 5 以上、約 10 以上、約 25 以上、約 50 以上、約 75 以上、約 100 以上、約 150 以上、約 200 以上、約 300 以上、約 500 以上、または約 750 以上であり得る。いくつかの事例では、アレイ内の列の数は、約 1,000 未満、約 800 未満、約 600 未満、約 400 未満、約 200 未満、約 100 未満、約 75 未満、約 50 未満、約 30 未満、または約 15 未満であり得る

50

。前述の範囲の組み合わせもまた、可能である（例えば、約100以上～約1,000未満）。アレイ内の列の数の他の可能な値もまた、可能である。

【0047】

いくつかの実施形態では、列内の障害物と次の最近傍隣障害物との間の平均間隔は、約1マイクロメートル以上、約5マイクロメートル以上、約5マイクロメートル以上、約10マイクロメートル以上、約20マイクロメートル以上、約30マイクロメートル以上、約40マイクロメートル以上、約50マイクロメートル以上、約75マイクロメートル以上、約100マイクロメートル以上、約200マイクロメートル以上、約500マイクロメートル以上、約750マイクロメートル以上であり得る。いくつかの事例では、列内の障害物と次の最近傍障害物との間の平均垂直間隔は、約1,000マイクロメートル未
10
満、約750マイクロメートル未満、約500マイクロメートル未満、約250マイクロメートル未満、約100マイクロメートル未満、約80マイクロメートル未満、約60マイクロメートル未満、約40マイクロメートル未満、約20未満マイクロメートル、約10マイクロメートル未満、または約5マイクロメートル未満であり得る。前述の範囲の組み合わせもまた、可能である（例えば、約1マイクロメートル以上～約100マイクロメートル未満）。平均垂直間隔の他の可能な値もまた、可能である。

【0048】

平均水平間隔および平均垂直間隔から、間隙容量は、流体チャネルの高さによって乗算されるアレイの平均間隙面積として計算されることができる。ある実施形態では、アレイの平均間隙面積は、約10,000平方マイクロメートル未満、約8,000平方マイクロ
20
メートル未満、約6,000平方マイクロメートル未満、約4,000平方マイクロメートル未満、約2,000平方マイクロメートル未満、約1,000平方マイクロメートル未満、約800平方マイクロメートル未満、または約400平方マイクロメートル未満であり得る。いくつかの事例では、アレイの平均間隙面積は、約200平方マイクロメートル以上、約400平方マイクロメートル以上、約800平方マイクロメートル以上、約1,200平方マイクロメートル以上、約1,600平方マイクロメートル以上、約2,000平方マイクロメートル以上、約4,000平方マイクロメートル以上、約6,000平方マイクロメートル以上、または約8,000平方マイクロメートル以上であり得る。前述の範囲の組み合わせもまた、可能である（例えば、約200平方マイクロメートル以上～約2,000平方マイクロメートル未満）。平均間隙面積の他の値もまた、可能
30
である。

【0049】

いくつかの実施形態では、アレイの平均間隙容量は、約200,000立方マイクロメートル未満、約175,000立方マイクロメートル未満、約150,000立方マイクロ
40
メートル未満、約125,000立方マイクロメートル未満、約100,000立方マイクロメートル未満、約75,000立方マイクロメートル未満、約50,000立方マイクロメートル未満、または約25,000立方マイクロメートル未満であり得る。いくつかの事例では、アレイの平均間隙容量は、約10,000立方マイクロメートル以上、約25,000立方マイクロメートル以上、約50,000立方マイクロメートル以上、約75,000立方マイクロメートル以上、約100,000立方マイクロメートル以上、約125,000立方マイクロメートル以上、約150,000立方マイクロメートル以上、または約175,000立方マイクロメートル以上であり得る。前述の範囲の組み合わせもまた、可能である（例えば、約10,000立方マイクロメートル以上～約150,000立方マイクロメートル未満）。平均間隙容量の他の値もまた、可能である。

【0050】

また、チャネルの全体的高さは、一定である必要はなく、ある実施形態では、チャネルを通して変動し得ることを理解されたい。例えば、チャネルは、入口において最も高く、出口において最も薄く、またはその逆であり得る。

【0051】

いくつかの実施形態では、障害物の寸法の縦横比（例えば、長さ：幅）が、液滴分割に
50

影響を及ぼし得る。いくつかの事例では、縦横比は、液滴が被る平均分割回数に影響を及ぼし得る。ある場合には、障害物は、実質的に、別の障害物と同一の縦横比を有し得る。ある場合には、実質的に、全障害物が、同一の縦横比を有し得る。一般に、任意の好適な縦横比が、使用され得る。例えば、いくつかの実施形態では、障害物の寸法の縦横比は、約 2 以上、約 3 以上、約 4 以上、約 5 以上、約 10 以上、約 15 以上、または約 20 以上であり得る。いくつかの事例では、障害物の寸法の縦横比は、約 2.5 未満、約 2.0 未満、約 1.5 未満、約 1.0 未満、約 0.5 未満、または約 0.3 未満であり得る。前述の範囲の組み合わせもまた、可能である（例えば、2 以上～1.5 未満）。縦横比の他の可能な値もまた、可能である。

【0052】

いくつかの実施形態では、障害物は、約 1 マイクロメートル以上、約 5 マイクロメートル以上、約 10 マイクロメートル以上、約 15 マイクロメートル以上、約 20 マイクロメートル以上、25 マイクロメートル以上、30 マイクロメートル以上、35 マイクロメートル以上、40 マイクロメートル以上、または 45 マイクロメートル以上の 1 つ以上の寸法（例えば、長さ、幅、高さ、直径等）を有し得る。いくつかの事例では、障害物は、約 50 マイクロメートル未満、約 45 マイクロメートル未満、約 40 マイクロメートル未満、約 35 マイクロメートル未満、約 30 マイクロメートル未満、約 25 マイクロメートル未満、約 20 マイクロメートル未満、約 15 マイクロメートル未満、約 10 マイクロメートル未満、または約 5 マイクロメートル未満の 1 つ以上の特性寸法を有し得る。前述の範囲の組み合わせもまた、可能である（例えば、約 1 マイクロメートル以上～約 40 マイクロメートル未満）。

【0053】

論じられるように、障害物のアレイを通して複数の液滴を通過させることは、液滴の少なくとも一部を分割し、複数の分割された液滴を形成し得る。例えば、いくつかの実施形態では、アレイから流出する前に、少なくとも 1 回の分割を受ける、アレイに流入する液滴のパーセンテージは、少なくとも約 30%（例えば、少なくとも約 40%、少なくとも約 50%、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 98%、100%）であり得る。ある場合には、実質的に、液滴は全て、分割され、複数の分割された液滴を形成する。

【0054】

いくつかの実施形態では、分割プロセスの間に液滴に与えられる剪断応力は、約 0.001 Pa 以上、約 0.01 Pa 以上、約 0.1 Pa 以上、約 0.5 Pa 以上、約 1 Pa 以上、約 2 Pa 以上、約 3 Pa 以上、または約 4 Pa 以上であり得る。いくつかの事例では、液滴に与えられる剪断応力は、約 5 Pa 未満、約 4 Pa 未満、約 3 Pa 未満、約 2 Pa 未満、約 1 Pa 未満、または約 0.5 Pa 未満であり得る。前述の範囲の組み合わせもまた、可能である（例えば、約 0.5 Pa 以上～約 3 Pa 未満）。剪断応力に対する他の可能な値もまた、可能である。分割プロセスの間に液滴に与えられる剪断応力は、分散相の粘度、連続相の粘度、およびチャンネル内の流体の平均速度の既知の値を使用した推定を通して決定され得る。

【0055】

アレイから流出する液滴は、いくつかの実施形態では、比較的単分散性であり得る。ある場合には、アレイから流出する液滴は、液滴の約 10%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%、約 1% 以下、またはそれ未満が、液滴の全ての平均特性寸法の約 20%、約 30%、約 50%、約 75%、約 80%、約 90%、約 95%、約 99%、またはより大きいものの超または未満の特性寸法を有するような特性寸法分布を有し得る。当業者は、例えば、レーザ光散乱、顕微鏡検査、または他の公知の技法を使用して、液滴の集合の平均特性寸法を決定可能であろう。

【0056】

アレイから流出する液滴の平均特性寸法（例えば、分割された後）は、ある場合には、例えば、約 1 mm 未満、約 500 マイクロメートル未満、約 200 マイクロメートル未満

10

20

30

40

50

、約100マイクロメートル未満、約75マイクロメートル未満、約50マイクロメートル未満、約25マイクロメートル未満、約10マイクロメートル未満、または約5マイクロメートル未満であり得る。平均特性寸法はまた、ある場合には、約1マイクロメートル以上、約2マイクロメートル以上、約3マイクロメートル以上、約5マイクロメートル以上、約10マイクロメートル以上、約15マイクロメートル以上、または約20マイクロメートル以上であり得る。

【0057】

ある実施形態では、連続相に対する分散相の粘度比率は、所望に応じて、選択され得る。いくつかの実施形態では、連続相に対する分散相の粘度比率は、約40未満、約20未満、約10未満、5未満、または約1未満であり得る。いくつかの事例では、連続相に対する分散相の粘度比率は、約1以上、約6以上、約10以上、約20以上、または約30以上であり得る。前述の範囲の組み合わせもまた、可能である（例えば、約1以上～10未満）。他の値もまた、可能である。分散相および連続相の粘度は、粘度計を使用して決定され得る。

10

【0058】

本発明のある側面は、概して、それらの前述のもの等、チャンネルを対象とする。ある場合には、チャンネルは、マイクロ流体チャンネルであり得るが、ある事例では、チャンネルの全てが、マイクロ流体のものではない。デバイス内に、マイクロ流体チャンネルを含め、任意の数のチャンネルが存在することができ、チャンネルは、任意の好適な構成で配列され得る。チャンネルは、独立して、直線、湾曲、屈曲等であり得る。ある場合には、デバイス内に、比較的長いチャンネルが存在し得る。例えば、いくつかの実施形態では、デバイス内のチャンネルは、一緒に加算されると、ある場合には、総長少なくとも約100マイクロメートル、少なくとも約300マイクロメートル、少なくとも約500マイクロメートル、少なくとも約1mm、少なくとも約3mm、少なくとも約5mm、少なくとも約10mm、少なくとも約30mm、少なくとも約50mm、少なくとも約100mm、少なくとも約300mm、少なくとも約500mm、少なくとも約1m、少なくとも約2m、または少なくとも約3mを有し得る。

20

【0059】

「マイクロ流体(microfluidic)」は、本明細書で使用される場合、約1mm未満の断面寸法を有する少なくとも1つの流体チャンネルを含む物品、またはデバイスを指す。チャンネルの「断面寸法」は、チャンネル内の正味流体流動の方向に垂直に測定される。したがって、例えば、デバイス内の流体チャンネルの一部または全部は、約2mm未満、ある場合には、約1mm未満の最大断面寸法を有することができる。一組の実施形態では、デバイス内の全流体チャンネルは、マイクロ流体であり、および/または約2mm以下または約1mm以下の最大断面寸法を有する。ある実施形態では、流体チャンネルは、部分的に、単一構成要素（例えば、エッチングされた基板または成形されたユニット）によって形成され得る。当然ながら、より大きいチャンネル、管、チャンバ、リザーバ等を使用して、例えば、本発明の他の実施形態では、流体を貯蔵すること、および/または流体を種々の要素またはデバイスに送達することができる。一組の実施形態では、デバイス内のチャンネルの最大断面寸法は、500マイクロメートル未満、200マイクロメートル未満、100マイクロメートル未満、50マイクロメートル未満、または25マイクロメートル未満である。

30

40

【0060】

「チャンネル」は、本明細書で使用される場合、少なくとも部分的に、流体の流動を方向づけるデバイスまたは基板上あるいは内の特徴を意味する。チャンネルは、任意の断面形状（円形、卵形、三角形、不整形、正方形または長方形等）を有することができ、被覆されることも、被覆されないこともできる。完全に被覆される実施形態では、チャンネルの少なくとも1つの部分が、完全に封入された断面を有することができるか、またはチャンネル全体が、その全長に沿って、その入口および/または出口あるいは開口部を除き、完全に封入され得る。チャンネルはまた、少なくとも、2:1、より典型的には、少なくとも、3:

50

1、4：1、5：1、6：1、8：1、10：1、15：1、20：1以上の縦横比（長さ対平均断面寸法）を有し得る。開放チャンネルは、概して、流体輸送の制御を促進する特性、例えば、構造特性（細長いくぼみ）、および/または物理的あるいは化学的特性（疎水性対親水性）、もしくは流体に力（例えば、含有力）を及ぼすことができる他の特性を含むであろう。チャンネル内の流体は、部分的または完全に、チャンネルを充填し得る。開放チャンネルが使用されるある場合には、流体は、例えば、表面張力（すなわち、凹状または凸状メニスカス）を使用して、チャンネル内に保持され得る。

【0061】

チャンネルは、任意のサイズであり、例えば、約5mmまたは2mm未満、あるいは約1mm未満、約500マイクロメートル未満、約200マイクロメートル未満、約100マイクロメートル未満、約60マイクロメートル未満、約50マイクロメートル未満、約40マイクロメートル未満、約30マイクロメートル未満、約25マイクロメートル未満、約10マイクロメートル未満、約3マイクロメートル未満、約1マイクロメートル未満、約300nm未満、約100nm未満、約30nm未満、もしくは約10nm未満の正味流体流動に垂直な最大寸法を有し得る。ある場合には、チャンネルの寸法は、流体が、デバイスまたは基板を通して、自由に流動可能であるように選定される。チャンネルの寸法はまた、例えば、チャンネル内の流体のある体積または線形流量を可能にするように選定され得る。当然ながら、チャンネルの数およびチャンネルの形状は、当業者に公知の任意の方法によって変動させられることができる。ある場合には、2つ以上のチャンネルが、使用され得る。例えば、2つ以上のチャンネルが使用され得、その場合、それらは、例えば、互に隣接または近接して位置付けられ、または互に交差するように位置付けられる。

10

20

【0062】

ある実施形態では、デバイス内のチャンネルのうちの1つ以上は、約10cm未満の平均断面寸法を有し得る。ある事例では、チャンネルの平均断面寸法は、約5cm未満、約3cm未満、約1cm未満、約5mm未満、約3mm未満、約1mm未満、500マイクロメートル未満、200マイクロメートル未満、100マイクロメートル未満、50マイクロメートル未満、または25マイクロメートル未満である。「平均断面寸法」は、チャンネル内の正味流体流動に垂直な平面で測定される。チャンネルが、非円形である場合、平均断面寸法は、チャンネルの断面積と同一の面積を有する円形の直径として求められ得る。したがって、チャンネルは、任意の好適な断面形状、例えば、円形、卵形、三角形、不整形、正方形、長方形、四角形等を有し得る。いくつかの実施形態では、チャンネルは、チャンネル内に含まれる1つ以上の流体の層流を生じさせるようにサイズ決定される。

30

【0063】

チャンネルはまた、任意の好適な断面縦横比を有し得る。「断面縦横比」は、チャンネルの断面形状に対する、断面形状上で互に直交して行われる2つの測定値の最大可能比率（大対小）である。例えば、チャンネルは、約2：1未満、約1.5：1未満、または、ある場合には、約1：1（例えば、円形または正方形断面形状の場合）の断面縦横比を有し得る。他の実施形態では、断面縦横比は、比較的に大きくてもよい。例えば、断面縦横比は、少なくとも約2：1、少なくとも約3：1、少なくとも約4：1、少なくとも約5：1、少なくとも約6：1、少なくとも約7：1、少なくとも約8：1、少なくとも約10：1、少なくとも約12：1、少なくとも約15：1、または少なくとも約20：1であり得る。

40

【0064】

前述のように、チャンネルは、デバイス内において、任意の好適な構成で配列されることができる。異なるチャンネル配列が、例えば、チャンネル内の流体、液滴、および/または他の種を操作するために使用され得る。例えば、デバイス内のチャンネルは、液滴（例えば、離散液滴、単一エマルジョン、二重エマルジョン、または他の多重エマルジョン等）を生成すること、流体および/または液滴あるいはその中に含まれる他の種を混合すること、流体および/または液滴あるいはその中に含まれる他の種を選別もしくは分類すること、流体および/または液滴を分裂あるいは分割すること、反応を生じさせる（例えば、2つ

50

の流体間、第1の流体および第2の流体によって搬送される種間、または2つの流体によって搬送される2つの種間で生じさせる)こと等を行うために配列されることができる。

【0065】

流体は、1つ以上の流体源を介して、デバイス内のチャンネル中に送達され得る。任意の好適な流体源が、使用されることができ、ある場合には、2つ以上の流体源が、使用される。例えば、ポンプ、重力、毛細管作用、表面張力、電気浸透、遠心力等を使用して、流体源から、デバイス内の1つ以上のチャンネル中に流体を送達し得る。ポンプの非限定的実施例として、注入ポンプ、蠕動ポンプ、加圧流体源等が挙げられる。デバイスは、それに関連付けられた任意の数の流体源、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10以上等の流体源を有することができる。流体源は、同一のチャンネル中に流体を送達するために使用される必要はなく、例えば、第1の流体源は、第1の流体を第1のチャンネルに送達することができる一方、第2の流体源は、第2の流体を第2のチャンネルに送達することができる。ある場合には、2つ以上のチャンネルが、1つ以上の交差点で交差するように配列される。任意の数の流体チャンネル交差点、例えば、2、3、4、5、6以上等の交差点が、デバイス内に存在し得る。

10

【0066】

本発明のある側面によると、種々の材料および方法を使用して、本明細書に説明されるもの等、例えば、マイクロ流体チャンネル等のチャンネル、チャンバ等のデバイスまたは構成要素を形成することができる。例えば、種々のデバイスまたは構成要素は、固体材料から形成されることができ、その場合、チャンネルは、微細機械加工、スピニングおよび化学蒸着等のフィルム蒸着プロセス、レーザ加工、フォトリソグラフィック技法、湿式化学プロセスまたはプラズマプロセスを含むエッチング方法等を介して、形成されることができる。例えば、Scientific American、248:44-55、1983(Angellら)を参照されたい。

20

【0067】

一組の実施形態では、本明細書に説明されるデバイスの種々の構造または構成要素は、ポリマー、例えば、ポリジメチルシロキサン(「PDMS」)、ポリテトラフルオロエチレン(「PTFE」またはTeflon(登録商標))等のエラストマーポリマーから形成されることができる。例えば、一実施形態によると、マイクロ流体チャンネルは、PDMSまたは他のソフトリソグラフィ技法を使用して、流体デバイスを別個に加工することによって実装され得る(本実施形態に好適なソフトリソグラフィ技法の詳細は、1998年にAnnual Review of Material Scienceから出版されたYounan XiaおよびGeorge M. Whitesides著「Soft Lithography」(Vol. 28、153-184ページ)、および2001年にAnnual Review of Biomedical Engineeringから出版されたGeorge M. Whitesides、Emanuele Ostuni、Shuichi Takayama、Xingyu Jiang、およびDonald E. Ingber著「Soft Lithography in Biology and Biochemistry」(Vol. 3、335-373ページ)の参考文献に論じられ、これらの参考文献の各々は、参照することによって本明細書に組み込まれる)。

30

40

【0068】

潜在的に好適なポリマーの他の実施例として、テレフタル酸ポリエチレン(PET)、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、環状オレフィンコポリマー(COC)、ポリテトラフルオロエチレン、フッ化ポリマー、シリコン、例えば、ポリジメチルシロキサン、ポリ塩化ビニリデン、ビス-ベンゾシクロブテン(「BCB」)、ポリイミド、ポリイミドのフッ化誘導体等が挙げられるが、それらに限定されない。前述のものを含むポリマーを伴う組み合わせ、コポリマー、または混成物もまた、想定される。デバイスはまた、複合材材料、例えば、ポリマーおよび半導体材料の複合材から形成され得る。

50

【0069】

いくつかの実施形態では、デバイスの種々の構造または構成要素は、ポリマーおよび/または可撓性および/またはエラストマー材料から製作され、硬化性流体から便宜的に形成され、成形（例えば、レプリカ成形、射出成形、鋳込成形等）を介して、製作を促進することができる。硬化性流体は、本質的に、流体網内およびそれとの使用のために想定される流体を含むこと、および/または輸送することが可能な固体に固化するように誘導されるか、あるいは自発的に固化し得る任意の流体であることができる。一実施形態では、硬化性流体は、ポリマー液体または液体ポリマー前駆体（すなわち、「プレポリマー」）を含む。好適なポリマー液体は、例えば、その融点を上回って加熱される、熱可塑性ポリマー、熱硬化性ポリマー、ワックス、金属、あるいはその混合物または複合材を含むことができる。別の実施例として、好適なポリマー液体は、溶液が、溶媒の除去に応じて、例えば、蒸発によって、固体ポリマー材料を形成する、好適な溶媒中の1つ以上のポリマーの溶液を含んでもよい。例えば、溶融状態から、または溶媒蒸発によって、固化され得る、そのようなポリマー材料は、当業者に周知である。その多くが、エラストマーである、種々のポリマー材料が好適であり、鋳型マスタの一方または両方が、エラストマー材料から構成される実施形態の場合、鋳型または鋳型マスタを形成するためにも好適である。そのようなポリマーの実施例の非限定的リストとして、シリコンポリマー、エポキシポリマー、メタクリレートポリマー、および他のアクリレートポリマーの一般的種類のポリマーが挙げられる。エポキシポリマーは、一般に、エポキシ基と称される、3員環エーテル基、1, 2-エポキシド、またはオキシランの存在を特徴とする。例えば、ビスフェノールAジグリシジルエーテルが、芳香族アミン、トリアジン、および脂環式骨格系の化合物に加え、使用されることができる。別の実施例として、公知のNovolacポリマーが挙げられる。本発明による使用に好適なシリコンエラストマーの非限定的実施例として、メチルクロロシラン、エチルクロロシラン、フェニルクロロシラン等のクロロシランを含む、前駆体から形成されるものが挙げられる。

10

20

【0070】

シリコンポリマー、ある実施形態では、例えば、シリコンエラストマーポリジメチルシロキサンが使用される。PDMSポリマーの非限定的実施例として、Dow Chemical Co. (Midland, MI) によって、商標名Sylgardで販売されているもの、特に、Sylgard 182、Sylgard 184、およびSylgard 186が挙げられる。PDMSを含むシリコンポリマーは、本発明の種々の構造の製作を単純化する、いくつかの有益な特性を有する。例えば、そのような材料は、安価で、容易に利用可能であり、かつ熱による硬化を介して、プレポリマー液体から固化されることができる。例えば、PDMSは、典型的には、例えば、約1時間のばく露時間の間、例えば、約65°C~約75°Cの温度にプレポリマー液体をさらすことによって、硬化可能である。また、PDMS等のシリコンポリマーは、エラストマーであることができ、したがって、本発明のある実施形態において必要である、比較的に高縦横比を伴う、非常に小さい特徴を形成するために有用であり得る。可撓性（例えば、エラストマー）鋳型またはマスタは、この点において、有利であり得る。

30

【0071】

PDMS等のシリコンポリマーから、マイクロ流体構造またはチャネル等の構造を形成する利点の1つは、酸化された構造が、その表面に、他の酸化されたシリコンポリマー表面または種々の他のポリマーおよび非ポリマー材料の酸化された表面に架橋結合可能な化学基を含むように、例えば、空気プラズマ等の酸素含有プラズマへのばく露によって、酸化されるそのようなポリマーの能力である。したがって、構造が、製作され、次いで、酸化され、本質的に、別個の接着剤または他の封止手段の必要なく、他のシリコンポリマー表面、あるいは酸化されたシリコンポリマー表面と反応する他の基板の表面に不可逆的に封止されることができる。ほとんどの場合、封止は、封止を形成するための補助圧力を与える必要なく、単純に、酸化されたシリコン表面を別の表面に接触させることによって、完了されることができる。すなわち、事前に酸化されたシリコン表面は、好

40

50

適な嵌合表面に対して、接触接着剤として作用する。具体的には、それ自体に不可逆的に封止可能であることに加え、酸化されたPDMS等の酸化されたシリコンはまた、例えば、PDMS表面に類似方式において酸化された（例えば、酸素含有プラズマへのばく露を介して）ガラス、シリコン、シリコン酸化物、石英、シリコン窒化物、ポリエチレン、ポリスチレン、ガラス状炭素、およびエポキシポリマーを含む、ある範囲のそれ自体以外の酸化された材料に不可逆的に封止されることができる。本発明の状況において有用な酸化および封止方法ならびに全体的成形技法は、当技術分野において、例えば、記事「Rapid Prototyping of Microfluidic Devices and Polydimethylsiloxane」、Anal. Chem., 70: 474-480, 1998 (Duffyら) (参照することによって本明細書に組み込まれる)に説明されている。

10

【0072】

いくつかの側面では、チャンネルの1つ以上の壁または部分は、例えば、光活性コーティング材料を含む、コーティング材料でコーティングされ得る。例えば、いくつかの実施形態では、共通分岐合流点におけるマイクロ流体チャンネルの各々は、実質的に、同一の疎水性を有し得るが、他の実施形態では、種々のチャンネルは、異なる疎水性を有し得る。例えば、共通分岐合流点における、第1のチャンネル（または、一組のチャンネル）は、第1の疎水性を呈し得る一方、他のチャンネルは、第1の疎水性と異なる第2の疎水性を呈し得、例えば、第1の疎水性より高いまたはそれより低い疎水性を呈する。例えば、ゾルゲルコーティングで、マイクロ流体チャンネルをコーティングするためのデバイスおよび方法の非限

20

【0073】

ここで、本発明の種々の側面の理解を補助する、種々の定義が、提供される。以下およびこれらの定義間に介在されるのは、本発明をより完全に説明するであろう、さらなる開示である。

30

【0074】

「液滴」とは、本明細書で使用される場合、第2の流体によって完全に包囲される、第1の流体の隔離された部分である。ある場合には、第1の流体および第2の流体は、実質的に、不混和性である。液滴は、必ずしも、球状ではなく、例えば、外部環境に応じて、他の形状もとることに留意されたい。非球状液滴における液滴の直径は、非球状液滴と同一の体積を有する完全な数学的球体の直径である。液滴は、前述のような任意の好適な技法を使用して生成され得る。

【0075】

本明細書で使用される場合、「流体」は、その通常の意味、すなわち、液体またはガスが与えられる。流体は、画定された形状を維持することができず、観察可能な時間フレームの間、流動し、それが入れられる容器を充填するであろう。したがって、流体は、流動を可能にする、任意の好適な粘度を有し得る。2つ以上の流体が存在する場合、各流体は、当業者によって、本質的に、任意の流体（液体、ガス等）から独立して選択され得る。

40

【0076】

本発明のある実施形態は、複数の液滴を提供する。いくつかの実施形態では、複数の液滴は、第1の流体から形成され、第2の流体によって実質的に包囲され得る。本明細書で使用されるように、液滴は、閉ループが流体のみを通して液滴の周囲に描かれ得る場合、流体によって「包囲される」。液滴は、流体のみを通して進む閉ループが、方向にかかわ

50

らず、液滴の周囲に描かれ得る場合、「完全に包囲される」。液滴は、流体のみを通して進む閉ループが、方向に応じて液滴の周囲に描かれ得る場合、「実質的に包囲される」（例えば、ある場合には、そばの流体のほとんどを含むであろう液滴の周囲のループは、第2の流体、または第2の液滴等も含み得る）。

【0077】

全てではないが、ほとんどの実施形態では、液滴および液滴を含む流体は、実質的に、不混和性である。しかしながら、ある場合には、それらは、混和性であり得る。ある場合には、例えば、親水性液体は、疎水性液体中に懸濁され得、疎水性液体は、親水性液体中に懸濁され得、気泡が、液体中に懸濁され得る。典型的には、疎水性液体および親水性液体は、実質的に、互に対して不混和性であり、親水性液体は、疎水性液体より水に親和性である。親水性液体の実施例として、限定ではないが、水、細胞または生物学的媒体、エタノール、塩溶液等を含む、水および他の水溶液が挙げられる。疎水性液体の実施例として、限定ではないが、炭化水素、シリコン油、フッ化炭素油、有機溶媒等の油が挙げられる。ある場合には、2つの流体が、流体流の形成の時間フレーム内において、実質的に、不混和性であるように選択されることができる。当業者は、本発明の技法を実施するために、接触角度測定等を使用して、好適な実質的に混和性または実質的に不混和性流体を選択することができる。

10

【0078】

以下の実施例は、本発明のある実施形態を図示することを意図するが、本発明の全範囲を例示するものではない。

20

【0079】

(実施例1)

マイクロ粒子は、日常の中に遍在する。すなわち、これらは、他の用途の中でもとりわけ、美容クリーム、食品中に含まれ、薬物送達媒体としての役割を果たす。マイクロ粒子は、スプレー乾燥、均質化、バルク乳化、または膜濾過等の多くの異なる技術を使用してアSEMBLされるることができる。しかしながら、これらの技法を用いて産生される粒子のサイズの制御は、多くの場合、限定される。粒子のサイズは、製品の特性へのそれらの効果に影響を及ぼすので、粒子サイズの限定された制御は、多くの用途において、これらの技法によって産生される粒子の性能を制限し得る。対照的に、マイクロ流体工学は、そのサイズおよび組成物の厳密な制御を用いて、実質的単分散性粒子の生産を可能にし得る。粒子が従来のマイクロ流体デバイス内で形成される典型的周波数は、1~10kHzの範囲である。従来のマイクロ流体デバイスが、小体積を伴う粒子を産生するために使用され得る。従来のマイクロ流体デバイスによって産生される粒子を含む製品に対して、粒子の小体積は、多くの場合、製品（例えば、美容クリーム、食品）中の粒子の濃度が低い場合でも、考え得る効果を達成するために多数の粒子の添加を余儀なくする。したがって、マイクロ流体デバイスによって産生される粒子が、大体積で販売される製品（例えば、美容クリーム、食品）の添加剤として意図される場合、マイクロ流体デバイスの処理量は、有意に増加される必要がある。

30

【0080】

1つの可能性は、分布チャネルを通して異なる入口に接続することにより個々の液滴作製器を並列化することによって、マイクロ流体デバイス内の処理量を増加させることである。しかしながら、典型的マイクロ流体デバイス内で産生される粒子の量は、粒子のサイズ、粘度、および溶液の表面張力等の要因に応じて、50マイクログラム/時~1g/時の範囲である。加えて、液滴作製器のアレイ内の単一液滴作製器の故障でも、時として、製品の多分散性の増加をもたす可能性がある。対照的に、以下の実施例は、概して、比較的に高処理量および忠実性でマイクロ粒子の生産を可能にする障害物のアレイを伴う、マイクロ流体デバイスを対象とする、方法を実証する。

40

【0081】

以下の実施例は、直径3~20マイクロメートルの液滴サイズを伴う単一乳液の高処理量生産を可能にする、種々のマイクロ流体デバイスを説明する。マイクロ流体デバイスは

50

、乳液が注入される入口と、直径の実質的単分散性分布を有する乳液が収集される出口とを含んでいた。図1を参照されたい。図1のデバイスは、行で配列される障害物のアレイを有する。障害物間の距離は、良好に画定された。障害物の隣接する行は、互に対してオフセットされた。デバイスは、PDMS（ポリジメチルシロキサン）から形成され、ソフトリソグラフィを使用して製作された。しかしながら、種々の技法を使用して、Teflon（ポリテトラフルオロエチレン）、フォトレジスト、シリコン等の他の材料からデバイスを作ることにも可能である。液滴のサイズは、これらの実験のうちの一つにおいて、概して、与えられる剪断力に依存することが分かった。液滴サイズは、したがって、流量の増加および隣接する障害物間の距離の減少に伴って減少した。単一デバイスの処理量はまた、例えば、障害物の同一の間隔を保ちながら、デバイスをより広く作製することによって、増加され得る。さらに、デバイスは、例えば、デバイスを互の上部に積層し、積層されたデバイスの全入口および出口を通過する孔を通してそれらを接続することによって、容易に並列化された。

10

20

30

40

50

【0082】

（実施例2）

本実施例は、本発明の一実施形態による、液滴サイズに対するキャピラリー数の影響を説明する。本実施例では、液滴サイズは、 $\eta_{\text{dispersed}} / \eta_{\text{continuous}} > 1$ （ $\eta_{\text{dispersed}} / \eta_{\text{continuous}} > 1$ ）を伴うデバイスに対して、キャピラリー数0.04を下回るキャピラリー数に比較的依存することが分かった。2を上回ると、液滴サイズは、比較的、デバイス設計（例えば、間隙容量）により依存することが分かった。

【0083】

本実施例で使用される液滴分割のデバイスおよびプロセスの概要は、図1に見られ得る。マイクロ流体デバイスは、油中水型（W/O）および水中油型（O/W）乳液を産生するために使用された。異なるデバイスが、2つの不混和性液体を混合することによって乳液化された。分散相は、60 - 80体積%を占めた。連続相は、界面活性剤を含み、液滴の合体を防止した。粗乳液が、結果として生じる粗乳液がマイクロ流体デバイスの中に注入される前に、2つの不混和性液体を含む溶液を機械的に攪拌することによって形成された。マイクロ流体デバイスは、規則的に間隔を空けられる障害物のアレイのPDMS系マイクロ流体チップであった。すなわち、障害物の隣接する行は、図1に示されるようにオフセットされた。複数の分割された液滴を形成するために、典型的バルク乳化技法を通して作製された粗乳液が、体積制御式蠕動ポンプを使用して、デバイスの中に注入された。随意に、粗乳液は、デバイス内で形成され得る。本デバイスのバージョンは、分散および連続相が、別個に注入されることを可能にし、それは、液滴のクリーム分離および/または沈下を防止した。それは、乳液が形成される少し前に、異なる成分がデバイス内で混合されることも可能にし、液滴が障害物のアレイに流入する前に、液滴の内側で化学反応を生じさせるために使用され得るであろう。粗乳液液滴が、障害物のアレイを通して送達され、粗乳液液滴のものよりはるかに狭いサイズ分布を有する、より小さい液滴に分化された。随意に、液滴がモノマーおよび光開始剤を含む場合、重合反応が、例えば、分割された液滴が、依然として、出口と収集バイアルを接続する管類内にある間、分割された液滴を紫外線（UV）光で照射することによって開始され得る。

【0084】

デバイス内では、液滴が、障害物によって「捕捉された」（すなわち、障害物近傍の流体流動が、マイクロ流体チャネルを通る流体流動の平均方向に対して制限された）場合、分割された。液滴分割は、幾分、狭いマイクロ流体チャネル内に存在する単一障害物を押し通される液滴の分化に類似していた。しかしながら、驚くべきことに、適切に間隔を空けられた障害物は、実質的単分散性の分割された液滴を形成するために液滴を分化するために使用されることができ、本明細書に論じられるように、障害物の配列は、そのような実質的単分散性分布を生成することにおいて、重要であり得る。すなわち、他の配列（例えば、長方形配列、ランダム配列等は、そのような単分散性分布を産生することができ

ない)。

【0085】

本マイクロ流体デバイスのチャネルの中に注入後、粗乳液液滴は、障害物近傍の流動がチャネル内の平均流体流動の方向に対して制限されるように捕捉される。そのような液滴は、多くの場合、障害物によって分割されるであろう。例えば、ある場合には、キャピラリー数は、分散相の所与の粘度と連続相の粘度の比率に対してある値を超える場合があり、粗乳液液滴は、分化され、娘液滴(すなわち、分割された液滴)を形成し得る。キャピラリー数は、以下のように定義され得る。

$$Ca = q / (hw)$$

本方程式では、 η は、液滴の粘度であり、 q は、流量であり、 h は、チャネル高さであり、 w は、チャネル幅であり、 γ は、表面張力である。粘度比率 $\eta_{dispersed} / \eta_{continuous}$ ($dispersed / continuous$) > 1 を伴う W/O 乳液に対して、本マイクロ流体デバイス内の液滴のサイズは、2 を下回るキャピラリー数に対して、キャピラリー数の増加に伴って減少することが分かった。しかしながら、より大きいキャピラリー数(すなわち、2 以上)に対して、液滴のサイズは、図 4 に示されるように、プラトー値に到達した。プラトー領域(すなわち、2 以上のキャピラリー数)における液滴サイズは、図 5 A に示されるように、分散相の体積分率から独立するが、プラトー領域内の液滴サイズは、デバイスの設計に依存した。プラトー領域内の液滴サイズは、図 5 B に示されるように、隣接する障害物間の距離の減少、障害物の高さの減少、したがって、間隙容量の減少に伴って減少した。

【0086】

図 4 A は、キャピラリー数の関数として、マイクロ流体デバイスによって形成される液滴のサイズを示す。各マイクロ流体デバイスは、本実施例では、80 列の正方形障害物を含んだが、各デバイスは、図 4 の凡例に示されるように、異なる間隙容量を有していた。流体は、5 ml / 時でデバイスの中に注入された。乳液は、60 体積%の分散相および 40 体積%の連続相を有していた。隣接する障害物(A)間の長方形面積とデバイスの高さを乗算することによって計算された間隙容量の画定の略図が、図 4 B に示される。

【0087】

図 5 A は、これらのデバイス内の液滴サイズに及ぼす分散相の濃度の影響を示す。分散水相は、分子量 6 kDa を伴う 20 重量% PEG を含み、連続油相は、1 重量% パーフルオロ化界面活性剤を含むパーフルオロ化油を含んでいた。図 5 B は、正方形障害物のアレイを通して送達された液滴のサイズに及ぼすデバイスの設計の影響を示す。図 5 C は、連続相の粘度に対する分散相の粘度のある比率に対する変動係数に及ぼす間隙容量の影響を示す。

【0088】

(実施例 3)

本実施例は、液滴分割およびサイズに対する障害物の幾何学形状の影響を説明する。菱形障害物、三角形障害物、および半円形くぼみを伴う障害物は、比較的に非効率的液滴分割を呈し、液滴サイズに対する高変動係数につながった。非効率的液滴分割は、障害物による液滴の不良捕捉に起因し、不良捕捉は、同時に、流入流体によって、障害物の両側に対して圧迫され、それに押し付けられる液滴の事例を減少させることが分かった。しかしながら、いくつかの液滴分割は、依然として、生じた。正方形および円形障害物は、これらの形状に対してより効率的液滴分割を呈した、液滴サイズに対してより低い変動係数につながった。

【0089】

異なる障害物幾何学形状を伴うマイクロ流体デバイスの出口における油中水型乳液液滴の顕微鏡画像が、図 6 に示される。障害物の形状は、差込図に図式的に示される。これらの実験において使用される全デバイスは、高さ 40 マイクロメートルであり、油中水型乳液が、5 ml / 時でデバイスを通して流動させられた。

【0090】

10

20

30

40

50

菱形形状障害物または流体流動の平均方向に半円形くぼみを伴う障害物を伴うデバイスは、約50%の変動係数(CV)を有していた。高多分散性は、他の形状と比較して比較的に非効率的液滴分割によるものであることが分かった。菱形障害物を伴うデバイスに対して、菱形形状障害物の規則的配列は、障害物がない対角線チャンネルの形成をもたらした。液滴(例えば、粗乳液液滴)は、障害物によって捕捉されずに、これらの対角線チャンネルの内側を流動し得る。すなわち、これは、図7に示されるように、液滴の非効率的分化をもたらした。平均流体流動の方向に半円形くぼみを伴う障害物を伴うデバイスもまた、比較的に非効率的液滴分割を呈した。これらのデバイスでは、流体流動は、多くの場合、方向を変化させ、障害物をバイパスする前に減速した。減速は、流体が、障害物のくぼみの中に流動するにつれて生じた。くぼみの中に流動した液滴は、連続相が液滴を障害物の片側に引きずり出すまで、くぼみの内側に捕捉された。液滴は、次いで、図7に示されるように、液滴の形状に主要な改変を伴わずに、障害物を通り過ぎ得る。したがって、くぼみは、液滴が、同時に、(例えば、連続相、他の液滴の)流体流動によって、障害物の両側に対して圧迫され、それに押し付けられることを回避することを可能にした。これは、非効率的液滴分割、したがって、図6に示されるように、液滴の高多分散性をもたらした。

10

【0091】

三角形障害物を伴うデバイスもまた、これらの実験において、非効率的液滴分割を呈した。これらのデバイス内の液滴は、流体の主要流動方向に対して90°の角度で整列させられた壁に対して押し付けられず、液滴が、図7に示されるように、液滴の形状に主要な改変を伴わずに、障害物を通過することを可能にした。結果として生じる液滴は、図6に示されるように、より多分散性であった。

20

【0092】

対照的に、正方形または円形障害物を伴うデバイス内で産生される液滴は、図6に示されるように、約20%のCVを有していた。緊密充填された円形または正方形障害物を通して圧搾される液滴は、これらの障害物によって効率的に捕捉された。これは、図7に示されるように、高液滴分割率につながった。液滴は、典型的には、正方形障害物の後縁のうちの1つで分化した。間隙容量に対する液滴サイズの比率に応じて、単一液滴は、同一の障害物によって、2つ以上のより小さい液滴に分割され得る。本効率的液滴の分割は、図6に示されるように、比較的に低多分散性に変換された。

30

【0093】

図7は、障害物の異なる幾何学形状を伴うマイクロ流体チャンネル内の液滴の分割を示す。アレイを通して流動した油中水型乳液の時間経過顕微鏡画像は、a)菱形障害物、b)マイクロ流体チャンネル内の平均流体流動の方向に半円形くぼみを伴う障害物、c)40マイクロメートル底辺を伴う三角形障害物、d)60マイクロメートル底辺を伴う三角形障害物、e)円形障害物、およびf)正方形障害物を含んでいた。水相は、20%PEGを含み、油相は、1重量%パーフルオロ化界面活性剤を含むパーフルオロ化油であった。

【0094】

(実施例4)

本実施例は、可変縦横比を伴う長方形障害物を使用し、かつ、分散相の体積を変動させることによって、液滴分割の効率を増加させる方法を説明する。本実施例において使用されるデバイスでは、ほとんどの液滴は、少なくとも2の縦横比を伴う長方形障害物のアレイを使用して分割され得る。縦横比はまた、液滴の多分散性と、単一障害物で単一液滴によって形成される分割された液滴の数とに影響を及ぼすことが分かった。分散相の体積もまた、これらの実験において、液滴の多分散性に影響を及ぼすことが分かった。

40

【0095】

液滴が、分割されずに、障害物をバイパスする可能性を最小限にするために、縦横比(すなわち、長さ:幅)2~10を伴う長方形障害物が使用された。縦横比2を伴う長方形障害物に対して押し付けられた液滴のほとんどは、分割することが観察された。典型的には、液滴は、2つの娘液滴(すなわち、分割された液滴)に分割され、これは、同一また

50

は異なるサイズであり得る。図 8 に示されるように、分割は、典型的には、正方形障害物での分割と同様に、これらの障害物の縁で生じた。少なくとも 3 の縦横比を伴う長方形障害物に対して押し付けられた液滴は、複数の液滴に分割された（すなわち、各液滴は、3 つ以上の分割された液滴に分割された）。

【 0 0 9 6 】

液滴の分割は、典型的には、障害物の中心で生じ、液滴は、例えば、90°だけ、流動方向を変化させるように強制された。これらのデバイス内の液滴の分割は、同一の合流点にわたって押し付けられた後続液滴によって加速された。これらの後続液滴は、第 1 の液滴にわたる圧力降下を増加させ、その「ネック（necking）」を加速させ、図 8 に示されるように、第 1 の液滴の分割加速をもたらした。したがって、液滴の多分散性は、図 9 に示されるように、分散相の体積分率の増加に伴って減少した。6.5 未満の $e t a d i s p e r s e d / e t a c o n t i n u o u s$ ($d i s p e r s e d / c o n t i n u o u s$) を伴う乳液の場合、液滴の多分散性は、図 10 に示されるように、これらの実験における乳液に対して、障害物の縦横比の増加に伴って減少した。対照的に、多分散性は、図 11 に示されるように、分散相の粘度が連続相の粘度の有意に上回る場合、縦横比の増加に伴って増加した。分散相の粘度が連続相の粘度を有意に上回るデバイスの場合、不十分な圧力降下が、液滴にわたって生じた。不十分な圧力降下は、液滴の低ネック、したがって、非効率的分化につながり、高多分散性に変換された。

10

【 0 0 9 7 】

図 8 A - E は、長方形障害物を含むマイクロ流体デバイスの光学マイクログラフを示す。長方形障害物の縦横比は、: a) 10、b) 5、c) 4、d) 3、および e) 2 であった。これらの実験では、60 体積%水を含む油中水型乳液が、5 ml / 時の率でこれらのデバイスを通して送達された。

20

【 0 0 9 8 】

図 9 A - B は、20 行の障害物を含むデバイスを使用して産生されたポリ（ジメチルシロキサン）（PDMS）系マイクロ粒子の走査電子顕微鏡（SEM）画像を示す。障害物は、縦横比 10 を伴う長方形であった。粗乳液は、a) 60 体積%および b) 80 体積%分散相を含んでおり、50 ml / 時の流量でデバイスの中に注入された。

【 0 0 9 9 】

図 10 A - H は、長方形障害物を含むマイクロ流体デバイスの出口の光学マイクログラフを示す。長方形障害物の縦横比は、a) 2、b) 3、c) 4、d) 5、および e) 10 であった。60 体積%水を含む油中水型乳液が、5 ml / 時の率でこれらのデバイスを通して送達された。図 10 F は、長方形障害物の縦横比の関数として長方形障害物を含むマイクロ流体デバイスを用いて産生された液滴の平均サイズのグラフを示す。図 10 G - H は、それぞれ、連続相の粘度に対する分散相の粘度の比率に対する、液滴の平均直径対縦横比、および液滴の変動係数対縦横比のグラフを示す。

30

【 0 1 0 0 】

図 11 A - F は、20 行の障害物を含むマイクロ流体デバイスを用いて産生される PDMS 系マイクロ粒子の SEM 画像を示す。長方形障害物は、a) 1、b) 2、c) 3、d) 4、e) 5、および f) 10 の縦横比を有していた。乳液中の分散相の分率は、60 体積%であり、乳液は、50 ml / 時の流量でデバイスの中に注入された。

40

【 0 1 0 1 】

（実施例 5）

本実施例は、最終液滴サイズおよび処理量に対するアレイ構成の影響を説明する。行内の隣接する障害物間の距離は、液滴がその特性寸法（すなわち、液滴が、典型的には、さらに改変せずに、障害物のアレイを通過し得るサイズ）に到達することを確実にするために要求される行の数に影響を及ぼすことが分かった。アレイ内の列の数は、デバイスの処理量に正比例することが分かった。

【 0 1 0 2 】

本実施例で使用されるマイクロ流体デバイスでは、大液滴が、全結果として生じる液滴

50

が、実質的にさらに改変せずに、障害物を通過するために十分に小さくなる（すなわち、障害物の追加の行が、実質的に、それを通過する液滴の平均サイズを改変させないようなその特性寸法に到達する）まで、複数回、分割される。したがって、液滴分割の完了を確実にするために、デバイスは、障害物の最小限の数の行を保有する必要がある。液滴をその特性寸法に分化するために要求される障害物の数は、これらの実験では、隣接する障害物間の間隔の減少に伴って増加することが分かった。20マイクロメートル～40マイクロメートル離れた障害物を伴うデバイスは、粗乳液の全液滴のその特性寸法への完全分化を確実にするために、最低でも20行を要求した。20行を超える追加の行の障害物は、実質的に、液滴の平均サイズをさらに改変しなかった。しかしながら、デバイスにわたる圧力降下は、障害物の行の数の増加に伴って線形に増加した。したがって、20行を超える障害物の行の数の増加は、実質的に、産生される液滴のサイズに影響を及ぼさず、デバイス内の圧力降下を増加させた。したがって、これらの特定の实验では、隣接する障害物間の所与の間隔に対して、最適な障害物の行の数が存在する。例えば、20マイクロメートル～40マイクロメートル離れた障害物を伴う、40マイクロメートルの高さのこれらのデバイスの場合、最適数は、約20行の障害物であった。しかしながら、他の実施形態では、他のデバイスにおける障害物の行の最適数を決定するために、他の要因もまた、重要であり得る。

【0103】

アレイ内の列および行の数もまた、例えば、キャピラリー数と平均流体速度との間の関係に起因して、デバイスの処理量に影響を及ぼした。キャピラリー数は、障害物のアレイを通る流体の速度の増加に伴って、線形に増加した。分散相の粘度が、連続相のほぼそれ以下である場合、液滴のサイズは、図12に示されるように、流体の速度の増加に伴って減少することが分かった。図12は、乳液が正方形障害物を伴うマイクロ流体デバイスを通して送達された速度の関数として、液滴のサイズを示す。これらのデバイスは、図12の凡例に示されるように、異なる数の障害物の列を含んでいた。流体速度の増加に伴う液滴サイズの減少は、液滴の平均サイズの良好な制御を可能にした。しかしながら、より重要なこととして、流体速度の増加に伴う液滴サイズの減少は、これらのデバイスが、潜在的に、スケラブルであることを意味する。デバイス内の流体の速度はまた、その流量、およびデバイスの各断面における間隙空間の総面積に比例することが分かった。したがって、乳液が、デバイスの中に注入される流量、したがって、処理量は、デバイス内の列の数に正比例することが分かった。処理量は、したがって、図13に示されるように、実質的に、流体デバイス内の速度を改変せずに、障害物の増加数の行を伴うデバイスを設計することによって増加されることができる。図14は、行の数の関数として、液滴のサイズおよび液滴の変動係数を示す。

【0104】

（実施例6）

本実施例は、デバイスの拡張バージョンおよびデバイスにおける高処理量でのポリマーマイクロ粒子の生産を説明する。拡張バージョンは、5つの並列化されたマイクロ流体デバイスを有していた。ポリマーマイクロ粒子は、実施例2に説明されるもの等の光重合技法を使用して産生され、多分散性20 - 25%を伴う直径15 ~ 25マイクロメートルを有していた。

【0105】

これらのデバイスを拡張するための能力の実施例として、各々が500列および20行の障害物を含む、5つの並列化されたデバイスが、設計された。これらの実験では、障害物は、40マイクロメートルの高さであり、障害物の隣接する列は、40マイクロメートル離れ、障害物の隣接する行間の間隔は、20マイクロメートルであった。完全拡張デバイス全体を通して、等しい流量を確実にするために、分布チャンネル内側の圧力降下は、最小限にされた。圧力降下は、これらの実験では、チャンネルの最小寸法の3乗に比例した。したがって、分布チャンネルは、図3に示されるように、高さ140マイクロメートルおよび幅1.9mmであるように設計された。これらのデバイスでは、分布チャンネルにわたる

圧力降下は、障害物のアレイにわたるものより85倍小さく、したがって、無視可能であった。図3は、5つの並列化されたマイクロ流体デバイスの略図を示す。障害物20を含むデバイスの部分(本図では、中実であるように見えるが、図3における差込図に示されるように、接近して見ると、実際には、別個の障害物である)は、40マイクロメートルの高さであり、デバイスの入口および出口に対応するデバイスの他の部分は、140マイクロメートルの高さであった。

【0106】

高処理量においてポリマーマイクロ粒子を産生するためのこれらのデバイスの能力を試験するために、油相が、1重量%2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニル-1-プロパノンを含むメタクリレートポリマー系シロキサンモノマーを光開始剤として含む、粗水中油型(O/W)乳液が、アSEMBLされた。油相は、10重量%ポリ(ビニルアルコール)(PVA)を界面活性剤として含む水相と混合された。油相は、連続相としての役割を果たした。粗乳液は、25ml/時の流量でマイクロ流体デバイスを通して送達された。液滴の重合は、デバイスの出口と収集バイアルを接続するポリエチレン管類をUV光を用いて一定に照射することによって、乳液がデバイスから流出した後に開始された。粒子は、ガラスバイアル内に収集され、少なくとも12時間、室温で貯蔵され、メタクリレートポリマー系シロキサンモノマーの完全重合を確実にした。重合化された粒子は、洗浄され、随意に、乾燥される。粒子は、図13から分かるように多分散性20-25%を伴う、直径15~25マイクロメートルを有することが分かった。結果として生じる粒子は、従来のマイクロ流体デバイスを用いて産生されたものより多分散性であったが、そのサイズ分布は、従来の膜濾過法を使用して達成されるものを下回る。これらのマイクロ流体デバイスは、したがって、ある平均サイズの大量のマイクロ粒子を要求するが、ある程度の多分散性を容認することができる用途に非常に好適であった。これらのデバイスの単純性は、ロバストな動作を可能にし、例えば、デバイスは、一定監視の必要なく、1日24時間、継続的に起動され得る。すなわち、本特徴は、特に、ある産業用途に魅力的である。

10

20

【0107】

図13は、382列の正方形障害物を伴うマイクロ流体デバイスを用いて産生されるPDMS系粒子の走査電子顕微鏡(SEM)画像を示す。粗乳液は、25ml/時の率で注入された。

【0108】

(実施例7)

本実施例は、実施例1-6に関するある実験詳細を説明する。

30

【0109】

マイクロ流体デバイスは、公知のソフトリソグラフィ技法を使用して製作された。概略すると、マスクが、AutoCADを使用して設計され、分解能20,000dpiで印刷された。マスクは、2つのフォトレジストの層に形成された。第1の層は、40マイクロメートルの厚さであり、障害物のアレイならびに入口および出口チャネルを含んでいた。第2の層は、第1の層と整列させられ、入口および出口チャネルのみを含んでいた。第2の層は、100マイクロメートルの厚さで、これらのチャネルにわたる圧力降下を減少させた。複製が、10対1の塩基と架橋剤の重量比で混合されたPDMSを使用して、これらのマスクから作製された。PDMS複製は、O₂プラズマを使用して、ガラススライドに接合された。油中水型乳液を形成するために、PDMSデバイスは、撥水剤(例えば、Aquaapel)で処理することによって、疎水性にされた。水中油型乳液を形成するために、PDMSデバイスの表面は、ポリ(塩化ジアリルジメチルアンモニウム)(Mw=400-500kDa)高分子電解質の堆積を通して親水性にされた。

40

【0110】

水中油型乳液の水相は、10重量%ポリ(ビニルアルコール)(PVA)を界面活性剤として使用した。油中水型乳液の油相は、1重量%のパーフルオロ化界面活性剤を含んでいた。粗乳液が、60体積%の分散液と40体積%の連続相を混合し、それを機械的に攪拌することによって形成された。結果として生じる粗乳液は、体積制御式注入器ポンプを

50

使用して、ポリエチレン管類を通してマイクロ流体デバイスの中に注入された。

【0111】

異なるタイプの乳液の界面張力が、垂滴法を使用して測定された。乳液の異なる成分の粘度が、Anton Paar 検流計 (Physica MCR) 上で測定された。PDM S系マイクロ粒子のSEM画像を取得するために、これらの粒子は、空気中で乾燥され、続いて、Pt/Pdの薄層でコーティングされ、電子顕微鏡分析の間の電荷蓄積を回避した。SEMが、5kVの加速電圧で動作させられるSupra 55 (Zeiss) 上で行われた。画像は、二次電子検出器を使用して検出された。

【0112】

本発明のいくつかの実施形態が、本明細書に説明および図示されたが、当業者は、本明細書に説明される機能を果たし、および/または結果および利点のうちの一つ以上を得るための種々の他の手段および/または構造を容易に想起するであろうが、そのような変動および/または修正の各々は、本発明の範囲内であると見なされる。より一般的には、当業者は、本明細書に説明される全パラメータ、寸法、材料、および構成が、例示であることが意図され、実際のパラメータ、寸法、材料、および/または構成が、本発明の教示が使用される具体的用途または複数の用途に依存するであろうことを容易に理解するであろう。当業者は、本明細書に説明される本発明の具体的実施形態に対する多くの均等物を認識する、または通常程度の実験を使用して、解明可能であろう。したがって、前述の実施形態は、一例として提示されるにすぎず、添付の請求項およびその均等物の範囲内において、本発明は、具体的に説明されるおよび請求されるものと別様に実践され得ることを理解されたい。本発明は、本明細書に説明される各個々の特徴、デバイス、物品、材料、キット、および/または方法を対象とする。加えて、2つ以上のそのような特徴、デバイス、物品、材料、キット、および/または方法の任意の組み合わせも、そのような特徴、デバイス、物品、材料、キット、および/または方法が、互に矛盾しない場合、本発明の範囲内に含まれる。

【0113】

不定冠詞「a」および「an」は、本明細書および請求項で使用されるように、そうでないことが明白に示されない限り、「少なくとも1つ」を意味するものと理解されたい。

【0114】

語句「および/または」は、本明細書および請求項で使用される場合、そのように結合された要素の「一方または両方」、すなわち、要素は、ある場合には、結合して存在し、他の場合には、分離して存在することを意味するものと理解されたい。具体的に識別されたそれらの要素に関連するかどうかにかかわらず、そうでないことが明白に示されない限り、「および/または」節によって具体的に識別される要素以外の他の要素も、随意に、存在し得る。したがって、非限定的実施例として、「Aおよび/またはB」の言及が、「備えている」等の非制限的用語と併用されるとき、一実施形態では、Bを伴わないA (随意に、B以外の要素を含む)、別の実施形態では、Aを伴わないB (随意に、A以外の要素を含む)、さらに別の実施形態では、AおよびBの両方 (随意に、他の要素を含む) を指す等となり得る。

【0115】

本明細書および請求項で使用される場合、「または」は、前述のような「および/または」と同じ意味を有すると理解されたい。例えば、リスト内のアイテムを分離するとき、「または」または「および/または」は、包含として、すなわち、少なくとも1つの含有であるが、また、要素の数またはリストのうち2つ以上と、随意に、追加の列挙されないアイテムを含むと解釈されるものとする。「のうちの1つのみ」または「のうちの正確に1つ」、あるいは、請求項において使用されるとき「から成る」等のそうではないことが明確に示される用語のみ、要素の数またはリストのうち正確に1つの要素を含むことを指すであろう。一般に、用語「または」は、本明細書で使用されるように、「一方」、「のうちの1つ」、「のうちの1つのみ」、または「のうちの正確に1つ」等の排他性の用語によって先行されるときのみ、排他的代替 (すなわち、「一方または他方であるが

10

20

30

40

50

、両方ではない」)を示すように解釈されるものとする。「本質的に、から成る」は、請求項で使用されるとき、特許法分野において使用されるその通常の意味を有するものとする。

【0116】

本明細書および請求項で使用される場合、1つ以上の要素のリストの言及における語句「少なくとも1つ」は、要素のリスト内の要素のうちの任意の1つ以上から選択される少なくとも1つの要素を意味するが、必ずしも、要素のリスト内に具体的に列挙されるあらゆる要素のうちの少なくとも1つを含むわけではなく、要素のリスト内の要素の任意の組み合わせを排除するわけでもないことを理解されたい。本定義はまた、随意に、具体的に識別されたそれらの要素に関連するかどうかに関わらず、語句「少なくとも1つ」が指す、要素のリスト内で具体的に識別された要素以外の要素が、存在し得ることを可能にする。したがって、非限定的実施例として、「AおよびBのうちの少なくとも1つ」(または、同等に、「AまたはBのうちの少なくとも1つ」、あるいは、同等に、「Aおよび/またはBのうちの少なくとも1つ」)は、一実施形態では、少なくとも1つであり、随意に、2つ以上であり、Aを含むが、Bが存在しない(および、随意に、B以外の要素を含む)、別の実施形態では、少なくとも1つであり、随意に、2つ以上であり、Bを含むが、Aが存在しない(および、随意に、A以外の要素を含む)、さらに別の実施形態では、少なくとも1つであり、随意に、2つ以上であり、Aを含み、かつ少なくとも1つであり、随意に、2つ以上であり、Bを含む(および、随意に、他の要素を含む)等を指すことができる。

10

20

【0117】

請求項ならびに前述の明細書では、「備えている」、「含む」、「携持する」、「有する」、「含む」、「伴う」、「保持する」等の全ての移行句は、非制限的であると理解され、すなわち、それを含むが、それに限定されないことを意味する。移行句「から成る」および「本質的に、から成る」のみ、それぞれ、United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures, Section 2111.03に記載されるように、限定的または半限定的移行句であるものとする。

【 図 1 】

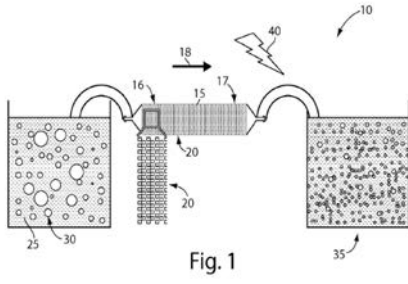


Fig. 1

【 図 2 B - C 】

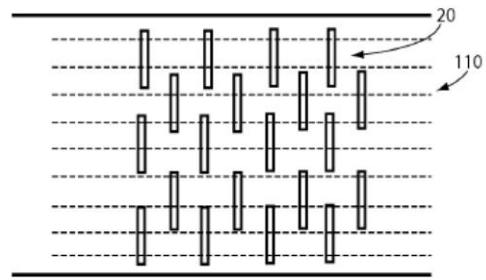


Fig. 2B

【 図 2 A 】

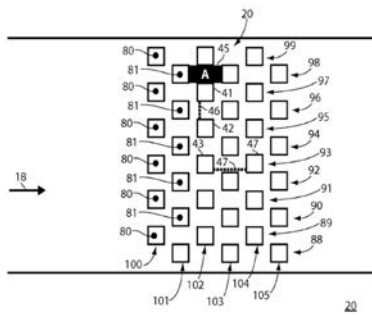


Fig. 2A

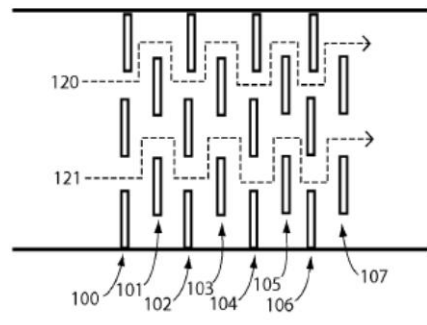


Fig. 2C

【 図 2 D - G 】

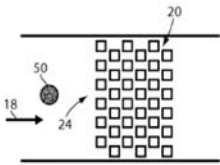


Fig. 2D

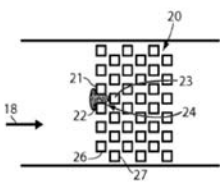


Fig. 2E

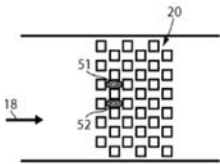


Fig. 2F

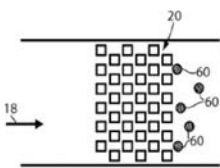


Fig. 2G

【 図 3 】

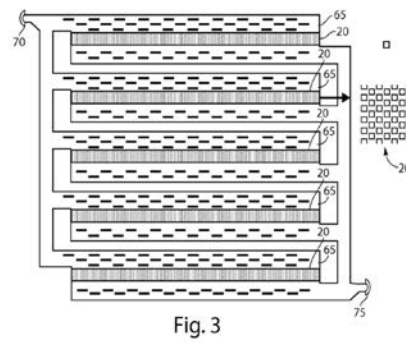


Fig. 3

【 図 4 A - B 】

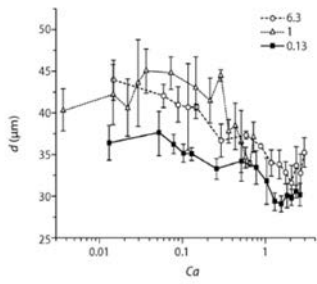


Fig. 4A

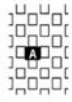


Fig. 4B

【 図 5 A 】

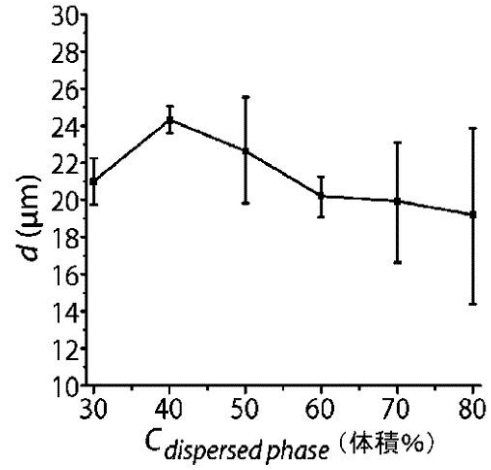


Fig. 5A

【 図 5 B 】

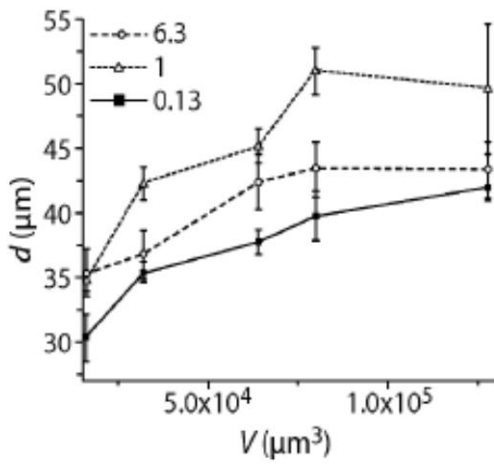


Fig. 5B

【 図 5 C 】

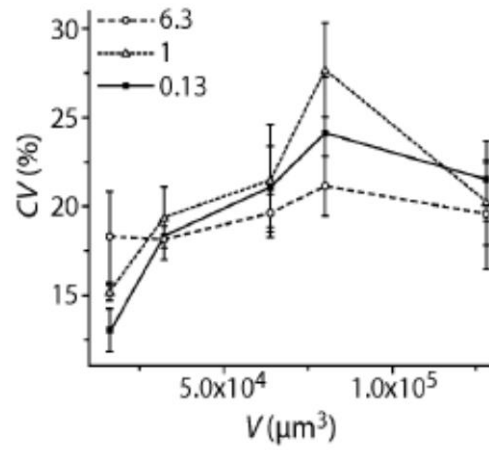


Fig. 5C

【 図 6 】

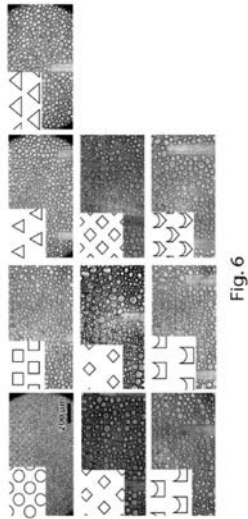


Fig. 6

【 図 7 A - F 】

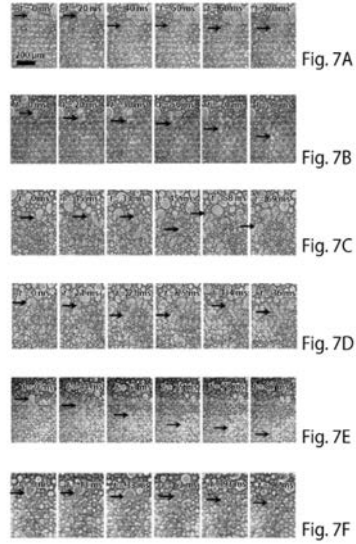


Fig. 7A

Fig. 7B

Fig. 7C

Fig. 7D

Fig. 7E

Fig. 7F

【 図 8 A - E 】

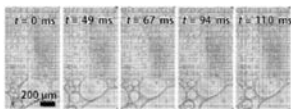


Fig. 8A

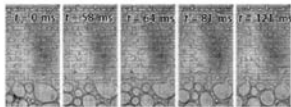


Fig. 8B

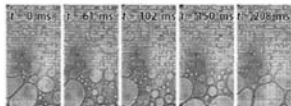


Fig. 8C

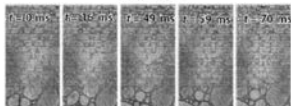


Fig. 8D

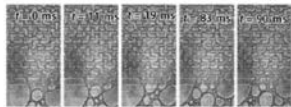


Fig. 8E

【 図 9 A - B 】

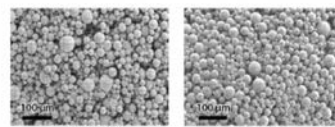


Fig. 9A

Fig. 9B

【 図 10 A - E 】

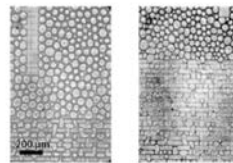


Fig. 10A

Fig. 10B

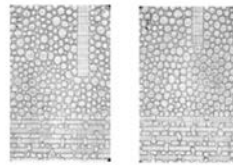


Fig. 10C

Fig. 10D



Fig. 10E

【 図 1 0 F 】

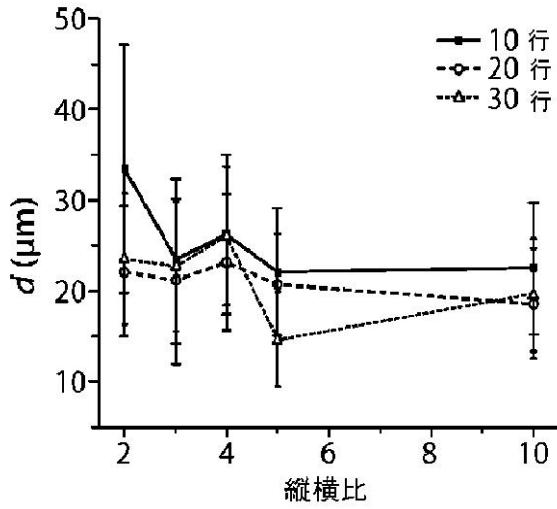


Fig. 10F

【 図 1 0 G 】

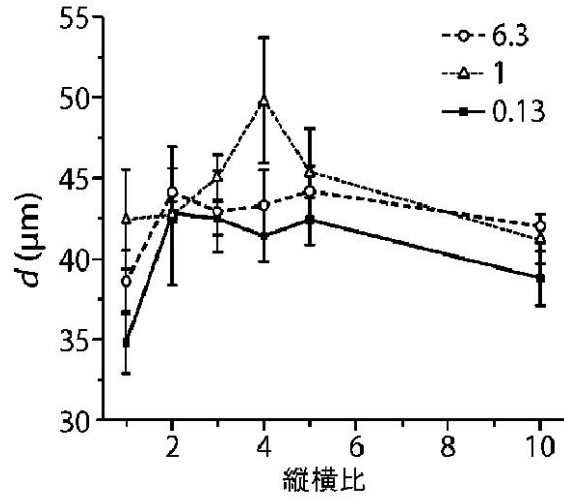


Fig. 10G

【 図 1 0 H 】

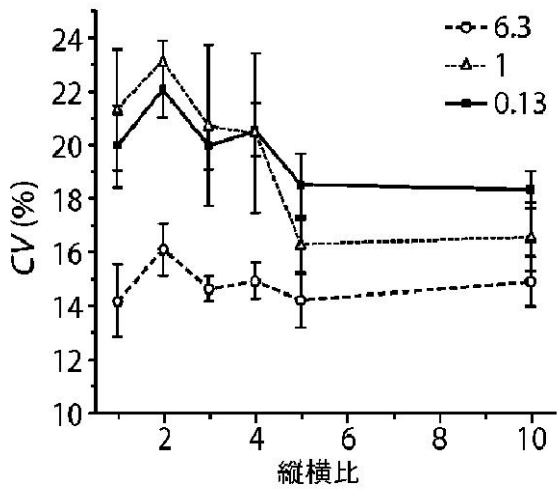
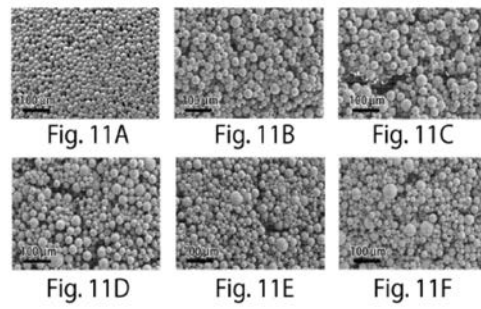


Fig. 10H

【 図 1 1 A - F 】



【 図 1 2 】

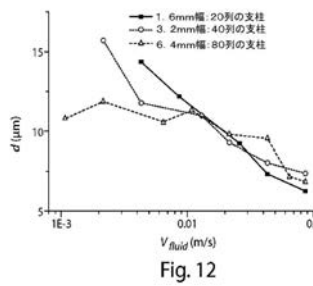


Fig. 12

【 図 1 3 】

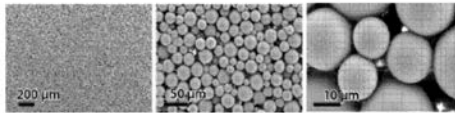


Fig. 13

【 図 1 4 】

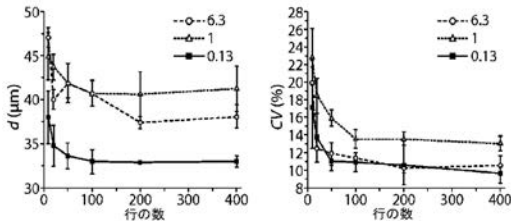


Fig. 14

【 手続補正書 】

【 提出日 】平成31年2月1日 (2019.2.1)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】全文

【 補正方法 】変更

【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

マイクロ流体チャネルを備えている物品であって、

前記マイクロ流体チャネルは、障害物の複数の行内に配列された2次元の障害物のアレイをその中に備え、前記行は、前記マイクロ流体チャネルを通る平均流体流動の方向に実質的に直交するように配列され、

前記マイクロ流体チャネルを通る平均流体流動の方向に前記障害物のアレイを通して描かれる想像線の少なくとも約90%は、前記アレイを形成する前記障害物の行の少なくとも約40%の障害物に交差する、物品。

【 請求項 2 】

マイクロ流体チャネルを備えている物品であって、

前記マイクロ流体チャネルは、障害物のアレイをその中に備え、前記障害物のアレイは、前記障害物のアレイに流入する上流からの流体の流路が、少なくとも5回の方向変化を伴うことなく前記アレイの下流から流出することがないように配列されている、物品。

【 請求項 3 】

マイクロ流体チャネル内に含まれる2次元の障害物のアレイを提供することであって、障害物と次の最近傍障害物との間の平均距離は、約1mm未満である、ことと、

前記障害物のアレイを通して複数の液滴を通過させ、前記液滴の少なくとも約50%を

分割し、複数の分割された液滴を形成することとを含む、方法。

【請求項 4】

前記液滴の実質的に全が、分割され、前記複数の分割された液滴を形成する、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記複数の分割された液滴は、約 20% 以下の特性寸法の変動係数を有する、請求項 3 または 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記複数の液滴の各々の特性寸法の変動係数は、前記複数の分割された液滴の各々の特性寸法の変動係数を上回る、請求項 3 - 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記液滴の少なくとも約 70% が分割され、前記複数の分割された液滴を形成する、請求項 3 - 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記液滴の少なくとも約 90% が分割され、前記複数の分割された液滴を形成する、請求項 3 - 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記液滴は、液体内に含まれる、請求項 3 - 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記液体の粘度に対する前記液滴の粘度の比率は、約 20 以下である、請求項 3 - 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記液滴のキャピラリー数は、約 2 未満である、請求項 3 - 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

複数の液滴が分割され、複数の分割された液滴を形成するように、2次元の障害物のアレイを通して前記複数の液滴を通過させることによって、切断力を前記複数の液滴に与えることを含み、前記複数の分割された液滴は、前記分割された液滴の約 5% 以下が、前記複数の分割された液滴の平均特性寸法の約 120% 超または約 80% 未満の特性寸法を有するような特性寸法の分布を有している、方法。

【請求項 13】

前記切断応力は、約 0.01 Pa 以上 ~ 約 3 Pa 未満である、請求項 12 に記載の方法

。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
G 0 1 N 37/00 1 0 1

(72)発明者 エスター・アムスタッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 0 , ケンブリッジ , アップランド ロード 3
6

(72)発明者 ラルフ・アレクサンダー・スパーリング
ドイツ国 6 5 3 4 3 エルトフィレ , シュリットシュトラッセ 5

Fターム(参考) 3C081 BA05 BA24 BA72
4G035 AB40 AC01
4G075 AA13 AA27 AA39 BA04 BB05 BD07 DA02 DA18 EB50 EC09
FA08 FB12

【 外国語明細書 】

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 1 -

**DEVICES AND METHODS FOR FORMING
RELATIVELY MONODISPERSE DROPLETS****RELATED APPLICATIONS**

5 This application claims the benefit of U.S. Provisional Patent Application Serial
No. 61/773,604, filed March 6, 2013, entitled “Devices and Methods for Forming
Relatively Monodisperse Droplets,” incorporated herein by reference in its entirety.

TECHNICAL FIELD

10 Devices and methods for the division of fluid droplets are generally described.

BACKGROUND

The manipulation of fluids to form fluid streams of desired configuration,
discontinuous fluid streams, droplets, particles, dispersions, etc., for purposes of fluid
15 delivery, product manufacture, analysis, and the like, is a relatively well-studied art.
Examples of methods of producing droplets in a microfluidic system include the use of
T-junctions or flow-focusing techniques. However, such techniques typically work at
relatively slow laminar or “dripping” conditions, and in some applications, faster rates of
droplet production are needed, for instance, to produce larger numbers of droplets.

20 Some conventional fluidic devices try to increase production by connecting more
than one fluidic device in order to parallelize particle formation. However,
parallelization of thousands or even millions of fluidic devices may be necessary for
some applications, e.g., for industrial uses. Thus, the throughput of fluidic devices has to
be significantly increased before their industrialization becomes feasible. Moreover, the
25 failure of even a single fluidic device in an array of thousands of fluidic devices can
result in higher polydispersity. Accordingly, improvements in droplet production
systems and methods are needed.

SUMMARY

30 Devices and methods for the division of fluid droplets are generally described.
The subject matter of the present invention involves, in some cases, interrelated products,
alternative solutions to a particular problem, and/or a plurality of different uses of one or
more devices and/or articles.

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 2 -

In one aspect, the present invention is generally directed to an article. In accordance with one set of embodiments, the article comprises a microfluidic channel comprising a two-dimensional array of obstructions therein, arranged in a plurality of rows of substantially regularly-spaced obstructions, the rows arranged substantially orthogonal to a direction of average fluid flow through the microfluidic channel. In some cases, at least some of the rows of substantially regularly-spaced obstructions are offset relative to an adjacent row of substantially regularly-spaced obstructions.

The article, in another set of embodiments, comprises a microfluidic channel comprising a two-dimensional array of obstructions therein, arranged in a plurality of rows of obstructions, the rows arranged substantially orthogonal to a direction of average fluid flow through the microfluidic channel. In certain cases, at least about 90% of imaginary lines drawn through the array of obstructions in the direction of average fluid flow through the microfluidic channel intersects obstructions of at least about 40% of the rows of obstructions forming the array.

Yet another set of embodiments is generally directed to an article comprising a microfluidic channel comprising an array of obstructions therein, arranged such that no flow path of fluid from upstream entering the array of obstructions exits downstream of the array without at least five changes in direction.

The present invention, in another aspect, is generally directed to a method. In one set of embodiments, the method comprises acts of providing a two-dimensional array of obstructions contained within a microfluidic channel, and passing a plurality of droplets through the array of obstructions to divide at least about 50% of the droplets to form a plurality of divided droplets. In some instances, the average distance between an obstruction and the next nearest obstruction is less than about 1 mm.

The method, according to another set of embodiments includes an act of applying shear forces to a plurality of droplets by passing the plurality of droplets through a two-dimensional array of obstructions such that the droplets are divided to form a plurality of divided droplets. In some embodiments, the plurality of divided droplets has a distribution in characteristic dimension such that no more than about 5% of the divided droplets have a characteristic dimension greater than about 120% or less than about 80% of the average characteristic dimension of the plurality of divided droplets.

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 3 -

Still another set of embodiments is generally directed to a method comprising passing a droplet through a two-dimensional array of obstructions contained within a microfluidic channel to divide the droplet to form a plurality of divided droplets.

Other advantages and novel features of the present invention will become
5 apparent from the following detailed description of various non-limiting embodiments of the invention when considered in conjunction with the accompanying figures. In cases where the present specification and a document incorporated by reference include conflicting and/or inconsistent disclosure, the present specification shall control.

10 BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Non-limiting embodiments of the present invention will be described by way of
example with reference to the accompanying figures, which are schematic and are not
intended to be drawn to scale. In the figures, each identical or nearly identical
component illustrated is typically represented by a single numeral. For purposes of
15 clarity, not every component is labeled in every figure, nor is every component of each embodiment of the invention shown where illustration is not necessary to allow those of ordinary skill in the art to understand the invention. In the figures:

FIG. 1 illustrates a schematic of a device of one embodiment of the present
invention.

20 FIGS. 2A-G illustrate arrays of a variety of obstructions and droplet division according to certain embodiments.

FIG. 3 illustrates parallelization of devices, according to one embodiment.

FIGS. 4A-B illustrate a graph of droplet size versus capillary number and
interstitial volume according to certain embodiments.

25 FIGS. 5A-C illustrate graphs of volume percent of dispersed phase, droplet size, and coefficient of variation versus interstitial volume, according to one set of embodiments.

FIG. 6 illustrates the distribution in characteristic dimension of droplets based on
obstruction geometry, according to one set of embodiments.

30 FIGS. 7A-F illustrate droplet division for different obstruction geometries, according to certain embodiments.

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 4 -

FIGs. 8A-E illustrate droplet division for different aspect ratios, according to certain embodiments.

FIGs. 9A-B illustrate particles formed according to one set of embodiments.

FIGs. 10A-H illustrate droplet division for different aspect ratios and graphs of the average droplet diameter versus aspect ratio, according to certain embodiments.

FIGs. 11A-F illustrate particles formed according to one set of embodiments.

FIG. 12 illustrates a graph of droplet diameter versus fluid velocity, according to certain embodiments.

FIG. 13 illustrates particles formed according to one set of embodiments.

FIG. 14 illustrates graphs of droplet diameter versus the number of rows, according to one set of embodiments.

DETAILED DESCRIPTION

Devices and methods for dividing droplets are generally described. In some embodiments, an article may comprise a fluidic channel comprising an array of obstructions. In certain embodiments, the arrangement of obstructions in the array may affect the flow path of fluid in the channel. For example, the array of obstructions may be used to convert a polydisperse population of droplets into a relatively monodisperse population of droplets. Passing a polydisperse population of droplets through the array may result in the division of droplets such that the population of droplets exiting the array has a smaller characteristic dimension and/or narrower distribution in the characteristic dimensions of the droplets. The arrangement of obstructions in the array may allow for high-throughput production of a substantially monodisperse population of droplets in some cases. In some embodiments, the population of droplets exiting the array may be converted into particles.

One aspect of the present invention is generally directed to devices and methods for dividing droplets. One non-limiting example is illustrated in FIG. 1. As illustratively shown in FIG. 1, a fluidic device 10 may comprise a channel 15 containing an array of obstructions 20 (the inset shows a blown-up region of the array for clarity). Fluid 25 entering the channel may flow from upstream 16 to downstream 17 in the direction of arrow 18 (representing the average direction of fluid flow in channel 15). The fluidic device may be arranged such that fluid entering the channel passes through the array of

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 5 -

obstructions before exiting the channel. In certain embodiments, the fluid entering the channel may comprise droplets, e.g., droplets 30 in FIG. 1. The droplets within fluid 25 may be produced via any suitable technique, such as an emulsion process (e.g., bulk emulsification), such that fluidic droplets are dispersed in a continuous fluid phase.

5 Typically, the droplets are polydisperse. In some embodiments, the droplets may be formed on the device upstream of the array.

In some embodiments, the fluidic device may be arranged such that a droplet entering the array may exit as divided droplets, e.g., with a characteristic dimension dictated by the system (e.g., the configuration of the device and/or properties of the 10 fluids). For instance, in some embodiments, the droplet may be divided by the obstructions in the array into two or more divided droplets. The divided droplets may also be divided in some cases. This division process may continue until all divided droplets originating from the droplet have roughly the specific characteristic dimension, thereby producing relatively monodisperse droplets. Thus, as illustratively shown in 15 FIG. 1, the fluidic device may be used to convert a population of polydisperse droplets 30 into a population of relatively monodisperse droplets 35.

In certain embodiments, a relatively large number of droplets can enter, occupy, and/or exit the array at substantially the same time, such that droplets with specific characteristic dimension can be produced with high throughput. Thus, although the 20 division of a single droplet was discussed above, this is by way of clarity, and in other embodiments, multiple droplets may simultaneously progress through the array of obstructions. In addition, in some instances, a droplet entering or exiting the array may undergo additional processes before and/or after passing through the array of obstructions. For example, as shown in FIG. 1, droplets comprising monomer and 25 photo-initiator may be exposed to ultraviolet light to induce photo-polymerization within the droplets before the droplets exit the channel.

As mentioned above, a channel may contain obstructions arranged in an array. In one example, a microfluidic channel may comprise a two-dimensional array of obstructions therein as shown in FIG. 2A. The obstructions may be regularly or 30 irregularly positioned within the channel; for example, the obstructions may be arrayed in a plurality of rows 100, 101, 102, 103, 104, and 105 as shown in FIG. 2A. The obstructions may be substantially regularly spaced in the plurality of rows, or some or all

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 6 -

of the rows may contain an irregular spacing of obstructions. In certain embodiments, the rows may be arranged to be substantially orthogonal to the average direction of fluid flow as shown in FIG. 2A, or otherwise positioned at a non-zero angle with respect to the average direction of fluid flow 18. For example, the rows may also be aligned such that
5 the angle between the row and the average direction of fluid flow is between about 45° and about 135°, between about 80° and about 100°, or between 85° and about 95°, etc.

In some embodiments, the centers of the obstructions in at least some of the rows may be offset relative to the centers of the obstructions in an adjacent row (i.e., a next nearest row). For example, as shown in FIG. 2, the centers of the obstructions 80 in a
10 first row 100 may be offset from the centers of the obstructions 81 in a second row 101, i.e., offset relative to the direction of average fluid flow within the channel. In one set of embodiments, the obstructions may be offset such that the midpoints between the centers of two obstructions of a first row 100 is aligned with the center of an obstruction 81 in an adjacent second row, as is shown in FIG. 2A. In some cases, all of the rows of
15 obstructions in the array may be offset relative to an adjacent row of obstructions, e.g., as is shown in FIG. 2A with rows 100, 102, and 104 being offset relative to rows 101 and 103. In addition, in embodiments in which a row is aligned with another row, the array may be described as having columns e.g., as is shown in FIG. 2A with columns 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, and 99, i.e., such that the columns are defined by
20 obstructions located in every other row. However, it should be understood that the array in FIG. 2A is by way of example only, and in other embodiments, there may be more or fewer numbers of obstructions, row, and/or columns, and/or the obstructions themselves may also have a variety of different shapes. In addition, in some cases, the arrangement of obstructions may be more irregular than is depicted in FIG. 2A, or the obstructions
25 may not be perfectly aligned or exhibit different types of spacings or offsets in some cases.

In some embodiments, the obstructions in the array may be positioned relatively close to each other. For instance, the obstructions in the array may be arranged such that
30 least about 70% (e.g., at least about 80%, at least about 90%, at least about 95%, at least about 98%, about 100%) of imaginary lines drawn through the array of obstructions in the direction of average fluid flow through the channel intersect obstructions of at least about 20% (e.g., at least about 30%, at least about 40%, at least about 50%, at least

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 7 -

about 60%) of the rows of obstructions forming the array. For example, as illustratively shown in FIG. 2B, a series of imaginary lines 110 may be drawn through the array 20 in the average direction of fluid flow 18. For instance, as shown in FIG. 2B, at least about 90% of imaginary lines drawn through the array of obstructions in the direction of
5 average fluid flow through the channel may intersect obstructions of at least about 40% of the rows of obstructions forming the array.

In addition, in certain embodiments, the obstructions may be arranged in the array such that no flow path of fluid from upstream entering the array of obstructions exits downstream of the array without at least five changes in direction (e.g., at least 10,
10 at least 20, at least 30, at least 40, at least 50, at least 60, at least 70, at least 80, at least 90, etc. changes in direction). This may be understood with reference to FIG. 2C. As shown in FIG. 2C, flow paths 120 and 121 entering the array through the first row 100 may change direction upon encountering obstructions in the second row 101, since flow path 120 cannot continue straight ahead due to the presence of the obstructions. In order
15 to traverse the array, the various flow paths change directions as they encounter obstructions in rows 102, 103, 104, 105, and 106 before exiting between obstructions in row 107. In addition, no flow path can be drawn through the array that does not require at least one change in direction (although in some cases, there may be flow paths that go around the array, as is shown in FIG. 2A).

20 In some embodiments, the placement of obstructions in the array may be described in terms of the average interstitial area and/or volume of the array. The average interstitial area may be defined as the area defined by the average horizontal spacing (i.e., the edge to edge distance between an obstruction and a next nearest obstruction in a row) and the average vertical spacing (i.e., the edge to edge distance
25 between an obstruction and the next nearest obstruction in a column), as shown in FIG. 2A. For instance, in this figure, the average horizontal spacing 46 is defined by the edge to edge distance (i.e., the shortest straight line distance between the closest edges of the obstructions) between an obstruction 41 and the next nearest neighbor 42 in a row, and the average vertical spacing 47 is defined by the edge to edge distance between an
30 obstruction 43 and the next nearest neighbor 44 in a column (note that in Fig. 2A, this measurement skips a row, e.g., extending between an obstruction in row 102 and an obstruction in row 104 while bypassing obstructions in row 103). From these

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 8 -

measurements, the interstitial area can be calculated as the average horizontal spacing multiplied by the average vertical spacing, and the interstitial volume can be calculated as the average interstitial area multiplied by the height of the fluidic channel.

As described herein, a channel containing an array of obstructions may be used to divide droplets, e.g., as the droplets encounter various obstructions within the array. A schematic illustration of various droplet division processes, according to various embodiments of the present invention, may be seen in FIG. 2D-G as an illustrative example (however, in some embodiments, there may be multiple droplets present within the array and/or more than one of the following mechanisms may be acting together; a single droplet is shown here for clarity). As shown in FIG. 2D, a droplet 50 upstream of a two-dimensional array of obstructions 20 may flow in the average direction of fluid flow 18 toward the array. In some embodiments, the array of obstructions may affect the flow path of the droplet. For instance, as shown in FIG. 2E, droplet 50 may enter the array through a gap 24 between an obstruction 21 and a next nearest obstruction 22 in the first row of obstructions 26. The droplet may then encounter an obstruction 23 in the second row of obstructions 27. By a variety of mechanisms, as discussed below, such encounters may cause the droplet to break into two or more droplets.

The obstructions may, in some embodiments, be arrayed such that a droplet encounters a plurality of obstructions before exiting the array. For example, in traversing the array, a droplet may encounter an obstruction in at least 10%, at least 20%, at least 40%, at least 60%, or at least 80% of the rows of the array. In some embodiments, until the droplet changes its flow direction (e.g., by 90 degrees, or other angles), the droplet may be effectively "trapped," i.e., fluid flow near the obstruction became restricted, relative to the average direction of fluid flow through the channel, by the obstructions. Such trapping may facilitate causing the droplet to break into two or more separate droplets.

For example, in certain cases, depending on the droplet volume relative to the interstitial volume, a droplet may be unable to pass by the obstruction without major alterations in the shape and/or size of the droplet. For instance, in some cases, the droplet may be squeezed against and/or pushed to both sides of the obstruction by fluid flow. In some embodiments, as shown illustratively in FIG. 2E, the encounter with the obstruction and/or the change in direction may cause the droplet to divide into divided

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 9 -

droplets 51 and 52 that are individually more able to circumvent obstructions within the array. In other embodiments, the droplet may divide into more than two droplets, and/or the droplets may also become further divided upon encountering other obstructions, for example, to produce a population of divided droplets 60 resulting from the division of droplet 50, as is shown in FIG. 2G.

Droplet division may continue, in some embodiments, until the divided droplets have reached a certain distribution in characteristic dimension, i.e., subsequent obstructions in the array do not substantially further alter the average characteristic dimension of the droplets as they flow through the array of obstructions. The “characteristic dimension” of a droplet, as used herein, is the diameter of a perfect sphere having the same volume as the droplet. As discussed herein, in some cases, the characteristic dimension of the droplets may be controlled, at least in part, by features of the device and the ratio of the viscosities of the dispersed phase to the continuous phase.

Without wishing to be bound by any theory, it is believed that the division of a droplet may be caused by shear forces on the droplet caused by the change in direction of the droplet and/or the interaction of the droplet with the obstruction and by the pressure drop across parts of the device. It is believed that the pressure drop may be caused by increased resistance due to droplets that are trapped between obstacles. The trapped droplets may increase the pressure upstream of their locations. Once the upstream pressure exceeds the Laplace pressure, the drop may divide. In some instances, for example, droplets that are unable to pass by an obstructions without alterations in the shape may be squeezed against and pushed to both sides of the obstruction at substantially the same time by incoming fluid. As a result, the droplet may break into divided droplets that can flow around the obstruction. Thus, passing a droplet through an array of obstructions may cause shear forces to be applied to the droplet such that the droplet is divided into a plurality of droplets.

The efficiency of the droplet division process, in certain embodiments, may be dependent on various factors such as the obstruction geometry or the capillary number of the droplet. For instance, the geometry of the obstruction may prevent a droplet from circumventing the obstruction without undergoing major alterations in the shape or direction of flow of the droplet. One example of a geometrical feature that may produce this effect is the presence of a portion, as oppose to a vertex, that is aligned at

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 10 -

approximately a 90 degree angle with the average direction of fluid flow. Such a portion would block further fluid flow and cause an alteration in the shape or direction of flow of a droplet. Rectangular and circular obstructions are examples of suitable obstructions.

In some embodiments, obstruction geometries that do not trap droplets that are larger than the specific characteristic dimension dictated by features of the device, may produce a population of droplets exiting the array with higher distribution in characteristic dimension than obstruction geometries that do trap droplets that are larger than the specific characteristic dimension dictated by features of the device.

However, it should be understood that the invention is not limited to only obstructions containing 90 degree portions. Other obstruction geometries may also be used, e.g., any geometry that can cause a change in the direction of fluid flow around the obstruction. Examples include, but are not limited to, triangular obstructions with a vertex aligned with the average direction of fluid flow, diamond shaped obstructions with a vertex aligned with the average direction of fluid flow, obstructions with a semi-circular indentations in the average direction of fluid flow, irregular obstructions, etc., although in some of these cases, the ability of such obstructions to alter the average direction of fluid flow may be reduced. Examples of some of these obstructions may be seen in FIG. 6. Thus, in general, any suitable obstruction shape may be used to divide a droplet. Non-limiting examples of obstruction shapes include circular, triangular, diamond-shaped, square, rectangular, substantially semicircular, polygons with indentations, regular polygon, and irregular polygon.

In addition, in some embodiments, some of the obstructions may be positioned such that, relative to the average fluid flow within the channel, the fluid encounters a wall that is angled at about 85 degrees, about 80 degrees, about 75 degrees, about 70 degrees, about 65 degrees, about 60 degrees, etc. In addition, in some cases, an array can comprise more than one type of obstruction, e.g., including any of the geometries, shapes, or sizes discussed herein. For example, a first portion of the array may include a first geometry and a second portion of the array may include a second geometry, or obstructions having different geometries may be present in a row or in a column, etc.

In some embodiments, the capillary number may be important for controlling the efficiency of the droplet division process or the size of the droplets produced in an array of obstructions. The capillary number can be defined as:

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 11 -

$$Ca = \eta q / (hw\gamma).$$

In this equation, η is the viscosity of the droplets, q the average flow rate of fluid in the channel, h the overall channel height, w the overall channel width, and γ the surface tension of the continuous fluid flowing in the channel. In some cases, the division of a droplet may occur if the droplet has a flow that is above a threshold capillary number. The threshold may depend on various factors, such as the ratio of the viscosity of the droplet to the viscosity of the continuous phase. In general, any suitable capillary number of the droplet may be used. For instance, in some embodiments, the capillary number of the droplets flowing within a channel may be greater than or equal to about 0.001, greater than or equal to about 0.005, greater than or equal to about 0.01, greater than or equal to about 0.05, greater than or equal to about 0.1, greater than or equal to about 0.5, greater than or equal to about 1, greater than or equal to about 2, or greater than or equal to about 5. In some instance, the capillary number of the droplet may be less than about 10, less than about 5, less than about 2, less than about 1, less than about 0.5, less than about 0.1, less than about 0.05, less than about 0.01, or less than about 0.005. Combinations of the above-referenced ranges are also possible (e.g., greater than or equal to about 0.1 and less than 2). Other values of capillary number of the droplet are also possible. The capillary number may be calculated by using the equation above. The viscosity of the droplet and the surface tension may be measured using any suitable technique, e.g., using a viscometer and contact angle measurements, respectively.

As mentioned above, droplets entering the array of obstructions may exit as a plurality of droplets with a certain characteristic dimension that may be controlled, in part, by the arrangement of obstructions within the array. In some cases, the droplets exiting the array may have a narrower distribution of characteristic diameters than the droplets entering the array, or the droplets may be substantially monodisperse, in some embodiments. In one set of embodiments, the exiting droplets may have a distribution of characteristic dimension such that no more than about 20%, about 10%, or about 5% of the droplets exiting the array have a characteristic dimension greater than about 120% or less than about 80%, greater than about 115% or less than about 85%, or greater than about 110% or less than about 90% of the average of the characteristic dimension of the droplets exiting the array.

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 12 -

In some instances, the coefficient of variation of the characteristic dimension of the exiting droplets may be less than or equal to about 20%, less than or equal to about 15%, or less than or equal to about 10%.

The characteristic dimension of the droplets exiting the array may, in some
5 embodiments, be relatively independent of the characteristic dimension of the droplets
entering the array, e.g., in arrays that are sufficiently long such that the droplets are able
to be repeatedly divided. The characteristic dimension of the droplets exiting the array
may thus, in some embodiments, be dependent on factors such as the design of the
fluidic channel, the design of the array, the aspect ratio of the obstructions, the capillary
10 number of the droplets, the percent of the dispersed phase in the emulsion, or the
viscosities of the fluids in the channel. In some cases, the characteristic dimension of the
droplets may be controlled by device design and/or altering one or more of these
properties. For instance, in certain embodiments, the characteristic dimension may be
selected by designing an array of obstructions with a certain interstitial volume. In
15 another example, the characteristic dimension may be controlled by altering the capillary
number of the droplet, percent of the dispersed phase of the emulsion, or the viscosities
of the fluids in the channel.

In some embodiments, a plurality of droplets may be able to enter, occupy, and/or
be divided by the array at substantially the same time. In some instances, the rate at
20 which droplets exit the array of obstructions may be relatively fast (e.g., greater than or
equal to about 1,000 droplets/s, greater than or equal to 5,000 droplets/s, greater than or
equal to about 10,000 droplets/s, greater than or equal to about 50,000 droplets/s, greater
than or equal to about 100,000 droplets/s, 300,000 droplets/s, 500,000 droplets/s,
1,000,000 droplets/s, etc.).

25 In addition, in some embodiments, more than one channel containing an array of
obstructions may be parallelized to further increase the throughput of the device. In
some embodiments, the design of the device may allow channels to be easily
parallelized, e.g., by counting more than one channel containing arrays to the same inlet
and outlet. As illustratively shown in FIG. 3, a parallelized device may comprise a
30 plurality of channels 65 that are connected at the inlet 70 and outlet 75 of the channels.
As shown in FIG. 3, each channel may contain an array of obstructions 20 (for clarity,

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 13 -

the inset shows a blown up portion of the array of obstructions). For example, each channel may contain 20 rows and 500 columns of obstructions.

In some cases, relatively large numbers of devices may be used in parallel, for example at least about 10 devices, at least about 30 devices, at least about 50 devices, at least about 75 devices, at least about 100 devices, at least about 200 devices, at least about 300 devices, at least about 500 devices, at least about 750 devices, or at least about 1,000 devices or more may be operated in parallel. By using relatively large numbers of devices, greater numbers of droplets may be easily produced, without requiring any scale-up. Thus, for example, the production rate of droplets can be readily controlled or changed by simply selecting an appropriate number of devices. In some embodiments, multiple devices can be connecting together with common inlets and/or outlets (e.g., from a common fluid source and/or to a common collector), although in other embodiments, separate inlets and/or outlets may be used. The devices may comprise different channels, orifices, microfluidics, etc. in some embodiments. In some cases, an array of such devices may be formed by stacking the devices horizontally and/or vertically. The devices may be commonly controlled, or separately controlled, and can be provided with common or separate sources of fluids, depending on the application. In some embodiments, a channel containing an array of obstructions may be combined with any other droplet dividing device known to those of ordinary skill in the art.

In some embodiments, a droplet may undergo additional processes, e.g., before or after exiting the array. In one example, a droplet entering or exiting the array may be converted into a particle (e.g., by a polymerization process). In another example, a droplet may undergo sorting and/or detection after exiting the array. For example, a species within a droplet may be determined, and the droplet may be sorted based on that determination. In general, a droplet may undergo any suitable process known to those of ordinary skill in the art after passing through array of obstructions. See, e.g., Int. Pat. Apl. No. PCT/US2004/010903, filed April 9, 2004, entitled "Formation and Control of Fluidic Species," by Link, *et al.*, published as WO 2004/091763 on October 28, 2004; Int. Pat. Apl. No. PCT/US2003/020542, filed June 30, 2003, entitled "Method and Apparatus for Fluid Dispersion," by Stone, *et al.*, published as WO 2004/002627 on January 8, 2004; Int. Pat. Apl. No. PCT/US2006/007772, filed March 3, 2006, entitled "Method and Apparatus for Forming Multiple Emulsions," by Weitz, *et al.*, published as

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 14 -

WO 2006/096571 on September 14, 2006; Int. Pat. Apl. No. PCT/US2004/027912, filed August 27, 2004, entitled "Electronic Control of Fluidic Species," by Link, *et al.*, published as WO 2005/021151 on March 10, 2005, each of which is incorporated herein by reference in their entireties.

5 As described herein, an array of obstructions may have certain characteristics (e.g., number of rows, row angle, offsets, average horizontal spacing of the obstructions, average vertical spacing of the obstructions, average interstitial area, average interstitial volume, number of columns, etc.) that can be used to affect droplet division or the characteristic dimensions of the droplets that exit the array. For example, in some
10 embodiments, the number of rows in the array may be selected to achieve a particular average droplet characteristic dimension. In certain cases, the number of rows in the array may be optimized to achieve a certain droplet characteristic dimension without adversely affecting other components in the device. For instances, the number of rows need to achieve a particular average droplet characteristic dimension without adversely
15 affecting the device may be from about 20 to about 30 rows.

Thus, in general, the number of rows in the array may be selected as desired. For instance, in some embodiments, the number of rows in the array may be greater than or equal to about 10, greater than or equal to about 20, greater than or equal to about 30, greater than or equal to about 40, greater than or equal to about 50, greater than or equal
20 to about 70, or greater than or equal to about 90. In some instances, the number of rows in the array may be less than about 100, less than about 80, less than about 60, less than about 40, less than about 20, or less than about 10. Combinations of the above-referenced ranges are also possible (e.g., greater than or equal to about 5 and less than about 100). Other possible values for the number of rows in the array of obstructions are
25 also possible. In some cases, scale-up of the devices may be readily accomplished by adding more columns of obstructions. For example, adding more columns (and making the device wider) can allow for greater throughput of fluid through the channel without changing the fundamental geometry of the obstructions that are used to cause the droplets to break into two or more droplets.

30 In some embodiments, the orientation of the rows in the array may be selected to facilitate droplet division. In certain embodiments, at least one row (e.g., at least about 40% of the rows, at least about 60% of the rows, at least about 80% of the rows, at least

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 15 -

about 90% of the rows, at least about 95% of the rows, at least about 98% of the rows) may be at a non-zero angle with respect to the average direction of fluid flow. In some embodiments, the non-zero angle is 90 degrees. In some instances, one row may have substantially the same non-zero angle with respect to the average direction of fluid flow as another row. For instance, substantially all the rows may be at substantially the non-zero angle with respect to the average direction of fluid flow. In certain cases, one row may have a different non-zero angle with respect to the average direction of fluid flow than another row.

Accordingly, in general, the angle of a row with respect to the average direction of fluid flow may be selected as desired. For instance, in some embodiments, the angle of a row within a channel, with respect to the average direction of fluid flow may be greater than or equal to about 5 degrees, greater than or equal to about 30 degrees, greater than or equal to about 45 degrees, greater than or equal to about 60 degrees, greater than or equal to about 90 degrees, greater than or equal to about 115 degrees, greater than or equal to about 135 degrees, or greater than or equal to about 150 degrees. In some instances, the angle of a row with respect to the average direction of fluid flow may be less than about 180 degrees, less than about 150 degrees, less than about 120 degrees, less than about 90 degrees, less than about 60 degrees, or less than about 30 degrees. Combinations of the above-referenced ranges are also possible (e.g., greater than or equal to about 60 degrees and less than about 150 degrees). Other possible values of the angle of a row with respect to the average direction of fluid flow are also possible.

In certain embodiments, the offset of the centers of obstructions in a row relative to the centers of obstructions in another row in the array may be selected to facilitate droplet division. For example, in one set of embodiments, the obstructions may be offset such that the midpoint of the spacing between the centers of two obstructions in a first row is aligned with the center of an obstruction of an adjacent second row, as was discussed with reference to Fig. 2A. In some instances, the offset of the centers of the obstructions in a row relative to the centers of the obstructions in an adjacent row in the array may be selected to achieve a particular droplet characteristic dimension. In some embodiments, the centers of obstructions in at least some rows (e.g., at least about 40% of the rows, at least about 60% of the rows, at least about 80% of the rows, at least about

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 16 -

90% of the rows, at least about 95% of the rows, at least about 98% of the rows) may be offset relative to the centers of obstructions in an another row (e.g., adjacent).

In some instances, the offset between the centers of obstructions in a two rows may be substantially the same as the centers of obstructions in another two rows. For instance, substantially all the centers of obstructions in a row may have substantially the same offset relative to the centers of obstructions in another row (e.g., next nearest neighbor). In certain cases, the offset between the centers of obstructions in two rows may be different than the offset between the centers of obstructions in another two rows. In some embodiments, the offset of a row relative to another row may be determined by calculating the average difference between the centers of obstructions in a first row and the centers of obstructions in a second row. Other possible values of the offset of one row relative to another row are also possible.

In certain embodiments, the average spacing between an obstruction and a next nearest obstruction in a row may be selected to facilitate droplet division and/or achieve a particular droplet characteristic dimension. For instance, in some embodiments, the average horizontal spacing between an obstruction and a next nearest obstruction in a row may be greater than or equal to about 1 micrometer, greater than or equal to about 5 micrometers, greater than or equal to about 5 micrometers, greater than or equal to about 10 micrometers, greater than or equal to about 20 micrometers, greater than or equal to about 30 micrometers, greater than or equal to about 40 micrometers, greater than or equal to about 50 micrometers, greater than or equal to about 75 micrometers, greater than or equal to about 100 micrometers greater than or equal to about 200 micrometers, greater than or equal to about 500 micrometers, greater than or equal to about 750 micrometers. In some instances, the average horizontal spacing between obstruction and a next nearest obstruction in a row may be less than about 1,000 micrometers, less than about 750 micrometers, less than about 500 micrometers, less than about 250 micrometers, less than about 100 micrometers, less than about 80 micrometers, less than about 60 micrometers, less than about 40 micrometers, less than about 20 micrometers, less than about 10 micrometers, or less than about 5 micrometers. Combinations of the above-referenced ranges are also possible (e.g., greater than or equal to about 1 micrometers and less than about 100 micrometers). Other possible values of the average horizontal spacing are also possible.

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 17 -

In certain embodiments, the array of obstructions may contain columns as shown in FIG. 2A. In some instances, the number of columns of obstructions may be selected to influence the device throughput and the speed of the emulsion in the device. In general the number of columns may be selected as desired. For instance, in some

5 embodiments, the number of columns in the array may be greater than or equal to about 5, greater than or equal to about 10, greater than or equal to about 25, greater than or equal to about 50, greater than or equal to about 75, greater than or equal to about 100, greater than or equal to about 150, greater than or equal to about 200, greater than or equal to about 300, greater than or equal to about 500, or greater than equal to about 750.

10 In some instances, the number of columns in the array may be less than about 1,000, less than about 800, less than about 600, less than about 400, less than about 200, less than about 100, less than about 75, less than about 50, less than about 30, or less than about 15. Combinations of the above-referenced ranges are also possible (e.g., greater than or equal to about 100 and less than about 1,000). Other possible values of the number of

15 columns in the array are also possible.

In some embodiments, the average spacing between an obstruction and a next nearest neighboring obstruction in a column may be greater than or equal to about 1 micrometer, greater than or equal to about 5 micrometers, greater than or equal to about 5 micrometers, greater than or equal to about 10 micrometers, greater than or equal to

20 about 20 micrometers, greater than or equal to about 30 micrometers, greater than or equal to about 40 micrometers, greater than or equal to about 50 micrometers, greater than or equal to about 75 micrometers, greater than or equal to about 100 micrometers greater than or equal to about 200 micrometers, greater than or equal to about 500 micrometers, greater than or equal to about 750 micrometers. In some instances, the

25 average vertical spacing between obstruction and a next nearest obstruction in a column may be less than about 1,000 micrometers, less than about 750 micrometers, less than about 500 micrometers, less than about 250 micrometers, less than about 100 micrometers, less than about 80 micrometers, less than about 60 micrometers, less than about 40 micrometers, less than about 20 micrometers, less than about 10 micrometers,

30 or less than about 5 micrometers. Combinations of the above-referenced ranges are also possible (e.g., greater than or equal to about 1 micrometers and less than about 100 micrometers). Other possible values of the average vertical spacing are also possible

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 18 -

From the average horizontal spacing and the average vertical spacing, the interstitial volume can be calculated as the average interstitial area of the array multiplied by the height of the fluidic channel. In certain embodiments, the average interstitial area of the array may be less than about 10,000 square micrometers, less than about 8,000 square micrometers, less than about 6,000 square micrometers, less than about 4,000 square micrometers, less than about 2,000 square micrometers, less than about 1,000 square micrometers, less than about 800 square micrometers, or less than about 400 square micrometers. In some instances, the average interstitial area of the array may be greater than or equal to about 200 square micrometers, greater than or equal to about 400 square micrometers, greater than or equal to about 800 square micrometers, greater than or equal to about 1,200 square micrometers, greater than or equal to about 1,600 square micrometers, greater than or equal to about 2,000 square micrometers, greater than or equal to about 4,000 square micrometers, greater than or equal to about 6,000 square micrometers, or greater than or equal to about 8,000 square micrometers. Combinations of the above-referenced ranges are also possible (e.g., greater than or equal to about 200 square micrometers and less than about 2,000 square micrometers). Other values of average interstitial area are also possible.

In some embodiments, the average interstitial volume of the array may be less than about 200,000 cubic micrometers, less than about 175,000 cubic micrometers, less than about 150,000 cubic micrometers, less than about 125,000 cubic micrometers, less than about 100,000 cubic micrometers, less than about 75,000 cubic micrometers, less than about 50,000 cubic micrometers, or less than about 25,000 cubic micrometers. In some instances, the average interstitial volume of the array may be greater than or equal to about 10,000 cubic micrometers, greater than or equal to about 25,000 cubic micrometers, greater than or equal to about 50,000 cubic micrometers, greater than or equal to about 75,000 cubic micrometers, greater than or equal to about 100,000 cubic micrometers, greater than or equal to about 125,000 cubic micrometers, greater than or equal to about 150,000 cubic micrometers, or greater than or equal to about 175,000 cubic micrometers. Combinations of the above-referenced ranges are also possible (e.g., greater than or equal to about 10,000 cubic micrometers and less than about 150,000 cubic micrometers). Other values of average interstitial volume are also possible.

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 19 -

It should also be understood that the overall height of the channel need not be constant and may vary throughout the channel, in certain embodiments. For instance, the channel may be tallest at the inlet and thinnest at the outlet, or vice versa.

In some embodiments, the aspect ratio of the dimensions (e.g., length: width) of the obstructions may influence droplet division. In some instances, aspect ratio may influence the average number of divisions a droplet undergoes. In some cases, an obstruction may have substantially the same aspect ratio as another obstruction. In certain cases, substantially all the obstructions may have the same aspect ratio. In general, any suitable aspect ratio may be used. For instances, in some embodiments, the aspect ratio of dimensions of an obstruction may be greater than or equal to about 2, greater than equal to about 3, greater than or equal to about 4, greater than or equal to about 5, greater than or equal to about 10, greater than or equal to about 15, or greater than equal to about 20. In some instances, the aspect ratio of dimensions of an obstruction may be less than about 25, less than about 20, less than about 15, less than about 10, less than about 5, or less than about 3. Combinations of the above-referenced ranges are also possible (e.g., greater than or equal to 2 and less than 15). Other possible values of the aspect ratio are also possible.

In some embodiments, an obstruction may have one or more dimensions (e.g., length, width, height, diameter, etc.) that is greater than or equal to about 1 micrometer, greater than or equal to about 5 micrometers, greater than or equal to about 10 micrometers, greater than or equal to about 15 micrometers, greater than or equal to about 20 micrometers, greater than or equal to 25 micrometers, greater than or equal to 30 micrometers, greater than or equal to 35 micrometers, greater than or equal to 40 micrometers, or greater than or equal to 45 micrometers. In some instances an obstruction may have one or more characteristic dimension of less than about 50 micrometers, less than about 45 micrometers, less than about 40 micrometers, less than about 35 micrometers, less than about 30 micrometers, less than about 25 micrometers, less than about 20 micrometers, less than about 15 micrometers, less than about 10 micrometers, or less and about 5 micrometers. Combinations of the above-referenced ranges are also possible (e.g., greater than or equal to about 1 micrometer and less than about 40 micrometers).

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 20 -

As discussed, passing a plurality of droplets through the array of obstructions may divide at least a portion of the droplets to form a plurality of divided droplets. For instance, in some embodiments, the percentage of droplets entering the array that undergo at least one division before exiting the array may be at least about 30% (e.g., at
5 least about 40%, at least about 50%, at least about 60%, at least about 70%, at least about 80%, at least about 90%, at least about 95%, least about 98%, 100%). In some cases the substantially all of the droplets are divided to form a plurality of divided droplets.

In some embodiments, the shear stress applied to a droplet during the division process may be greater than or equal to about 0.001 Pa, greater than or equal to about
10 0.01 Pa, greater than or equal to about 0.1 Pa greater than or equal to about 0.5 Pa, greater equal to about 1 Pa, greater equal to about 2 Pa, greater equal to about 3 Pa, or greater than or equal to about 4 Pa. In some instances the shear stress applied to a droplet may be less than about 5 Pa, less than about 4 Pa, less than about 3 Pa, less than about 2 Pa, less than about 1 Pa, or less than about 0.5 Pa. Combinations of the above-
15 reference ranges are also possible (e.g., greater than or equal to about 0.5 Pa and less than about 3 Pa). Other possible values for shear stress are also possible. The shear stress applied to a droplet during the division process may be determined through estimation using known values of the viscosity of the dispersed phase, viscosity of the continuous phase, and the average velocity of the fluid in the channel.

The droplets exiting the array may be relatively monodisperse in some
20 embodiments. In some cases, the droplets exiting the array may have a distribution of characteristic dimensions such that no more than about 10%, about 5%, about 4%, about 3%, about 2%, about 1%, or less, of the droplets have a characteristic dimension greater than or less than about 20%, about 30%, about 50%, about 75%, about 80%, about 90%,
25 about 95%, about 99%, or more, of the average characteristic dimension of all of the droplets. Those of ordinary skill in the art will be able to determine the average characteristic dimension of a population of droplets, for example, using laser light scattering, microscopic examination, or other known techniques.

The average characteristic dimension of droplets exiting the array (e.g., after
30 being divided) may be, for example, less than about 1 mm, less than about 500 micrometers, less than about 200 micrometers, less than about 100 micrometers, less than about 75 micrometers, less than about 50 micrometers, less than about 25

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 21 -

micrometers, less than about 10 micrometers, or less than about 5 micrometers in some cases. The average characteristic dimension may also be greater than or equal to about 1 micrometer, greater than or equal to about 2 micrometers, greater than or equal to about 3 micrometers, greater than or equal to about 5 micrometers, greater than or equal to about 10 micrometers, greater than or equal to about 15 micrometers, or greater than or equal to about 20 micrometers in certain cases.

In certain embodiments, the viscosity ratio of the dispersed phase to the continuous phase may be selected as desired. In some embodiments, the viscosity ratio of the dispersed phase to the continuous phase may be less than about 40, less than about 20, less than about 10, less than 5, or less than about 1. In some instances the viscosity ratio of the diverse phase to continuous phase may be greater than or equal to about 1, greater than or equal to about 6, greater than or equal to about 10, greater than or equal to about 20, or greater than or equal to about 30. Combinations of the above-referenced ranges are also possible (e.g., greater than or equal to about 1 and less than 10). Other values are also possible. The viscosity of the dispersed phase and the continuous phase may be determined using a viscometer.

Certain aspects of the invention are generally directed to channels such as those described above. In some cases, the channels may be microfluidic channels, but in certain instances, not all of the channels are microfluidic. There can be any number of channels, including microfluidic channels, within the device, and the channels may be arranged in any suitable configuration. The channels may independently be straight, curved, bent, etc. In some cases, a relatively large length of channels may be present in the device. For example, in some embodiments, the channels within a device, when added together, can have a total length of at least about 100 micrometers, at least about 300 micrometers, at least about 500 micrometers, at least about 1 mm, at least about 3 mm, at least about 5 mm, at least about 10 mm, at least about 30 mm, at least 50 mm, at least about 100 mm, at least about 300 mm, at least about 500 mm, at least about 1 m, at least about 2 m, or at least about 3 m in some cases.

“Microfluidic,” as used herein, refers to an article or device including at least one fluid channel having a cross-sectional dimension of less than about 1 mm. The “cross-sectional dimension” of the channel is measured perpendicular to the direction of net fluid flow within the channel. Thus, for example, some or all of the fluid channels in a

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 22 -

device can have a maximum cross-sectional dimension less than about 2 mm, and in certain cases, less than about 1 mm. In one set of embodiments, all fluid channels in a device are microfluidic and/or have a largest cross sectional dimension of no more than about 2 mm or about 1 mm. In certain embodiments, the fluid channels may be formed in part by a single component (e.g. an etched substrate or molded unit). Of course, larger channels, tubes, chambers, reservoirs, etc. can be used to store fluids and/or deliver fluids to various elements or devices in other embodiments of the invention, for example. In one set of embodiments, the maximum cross-sectional dimension of the channels in a device is less than 500 micrometers, less than 200 micrometers, less than 100 micrometers, less than 50 micrometers, or less than 25 micrometers.

A "channel," as used herein, means a feature on or in a device or substrate that at least partially directs flow of a fluid. The channel can have any cross-sectional shape (circular, oval, triangular, irregular, square, or rectangular, or the like) and can be covered or uncovered. In embodiments where it is completely covered, at least one portion of the channel can have a cross-section that is completely enclosed, or the entire channel may be completely enclosed along its entire length with the exception of its inlets and/or outlets or openings. A channel may also have an aspect ratio (length to average cross sectional dimension) of at least 2:1, more typically at least 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 8:1, 10:1, 15:1, 20:1, or more. An open channel generally will include characteristics that facilitate control over fluid transport, e.g., structural characteristics (an elongated indentation) and/or physical or chemical characteristics (hydrophobicity vs. hydrophilicity) or other characteristics that can exert a force (e.g., a containing force) on a fluid. The fluid within the channel may partially or completely fill the channel. In some cases where an open channel is used, the fluid may be held within the channel, for example, using surface tension (i.e., a concave or convex meniscus).

The channel may be of any size, for example, having a largest dimension perpendicular to net fluid flow of less than about 5 mm or 2 mm, or less than about 1 mm, less than about 500 micrometers, less than about 200 micrometers, less than about 100 micrometers, less than about 60 micrometers, less than about 50 micrometers, less than about 40 micrometers, less than about 30 micrometers, less than about 25 micrometers, less than about 10 micrometers, less than about 3 micrometers, less than about 1 micrometer, less than about 300 nm, less than about 100 nm, less than about 30

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 23 -

nm, or less than about 10 nm. In some cases, the dimension of the channel are chosen such that fluid is able to freely flow through the device or substrate. The dimension of the channel may also be chosen, for example, to allow a certain volumetric or linear flow rate of fluid in the channel. Of course, the number of channels and the shape of the channels can be varied by any method known to those of ordinary skill in the art. In some cases, more than one channel may be used. For example, two or more channels may be used, where they are positioned adjacent or proximate to each other, positioned to intersect with each other, etc.

In certain embodiments, one or more of the channels within the device may have an average cross-sectional dimension of less than about 10 cm. In certain instances, the average cross-sectional dimension of the channel is less than about 5 cm, less than about 3 cm, less than about 1 cm, less than about 5 mm, less than about 3 mm, less than about 1 mm, less than 500 micrometers, less than 200 micrometers, less than 100 micrometers, less than 50 micrometers, or less than 25 micrometers. The "average cross-sectional dimension" is measured in a plane perpendicular to net fluid flow within the channel. If the channel is non-circular, the average cross-sectional dimension may be taken as the diameter of a circle having the same area as the cross-sectional area of the channel. Thus, the channel may have any suitable cross-sectional shape, for example, circular, oval, triangular, irregular, square, rectangular, quadrilateral, or the like. In some embodiments, the channels are sized so as to allow laminar flow of one or more fluids contained within the channel to occur.

The channel may also have any suitable cross-sectional aspect ratio. The "cross-sectional aspect ratio" is, for the cross-sectional shape of a channel, the largest possible ratio (large to small) of two measurements made orthogonal to each other on the cross-sectional shape. For example, the channel may have a cross-sectional aspect ratio of less than about 2:1, less than about 1.5:1, or in some cases about 1:1 (e.g., for a circular or a square cross-sectional shape). In other embodiments, the cross-sectional aspect ratio may be relatively large. For example, the cross-sectional aspect ratio may be at least about 2:1, at least about 3:1, at least about 4:1, at least about 5:1, at least about 6:1, at least about 7:1, at least about 8:1, at least about 10:1, at least about 12:1, at least about 15:1, or at least about 20:1.

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 24 -

As mentioned, the channels can be arranged in any suitable configuration within the device. Different channel arrangements may be used, for example, to manipulate fluids, droplets, and/or other species within the channels. For example, channels within the device can be arranged to create droplets (e.g., discrete droplets, single emulsions, double emulsions or other multiple emulsions, etc.), to mix fluids and/or droplets or other species contained therein, to screen or sort fluids and/or droplets or other species contained therein, to split or divide fluids and/or droplets, to cause a reaction to occur (e.g., between two fluids, between a species carried by a first fluid and a second fluid, or between two species carried by two fluids to occur), or the like.

Fluids may be delivered into channels within a device via one or more fluid sources. Any suitable source of fluid can be used, and in some cases, more than one source of fluid is used. For example, a pump, gravity, capillary action, surface tension, electroosmosis, centrifugal forces, etc. may be used to deliver a fluid from a fluid source into one or more channels in the device. Non-limiting examples of pumps include syringe pumps, peristaltic pumps, pressurized fluid sources, or the like. The device can have any number of fluid sources associated with it, for example, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, etc., or more fluid sources. The fluid sources need not be used to deliver fluid into the same channel, e.g., a first fluid source can deliver a first fluid to a first channel while a second fluid source can deliver a second fluid to a second channel, etc. In some cases, two or more channels are arranged to intersect at one or more intersections. There may be any number of fluidic channel intersections within the device, for example, 2, 3, 4, 5, 6, etc., or more intersections.

A variety of materials and methods, according to certain aspects of the invention, can be used to form devices or components such as those described herein, e.g., channels such as microfluidic channels, chambers, etc. For example, various devices or components can be formed from solid materials, in which the channels can be formed via micromachining, film deposition processes such as spin coating and chemical vapor deposition, laser fabrication, photolithographic techniques, etching methods including wet chemical or plasma processes, and the like. See, for example, Scientific American, 248:44-55, 1983 (Angell, et al).

In one set of embodiments, various structures or components of the devices described herein can be formed of a polymer, for example, an elastomeric polymer such

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 25 -

as polydimethylsiloxane ("PDMS"), polytetrafluoroethylene ("PTFE" or Teflon®), or the like. For instance, according to one embodiment, a microfluidic channel may be implemented by fabricating the fluidic device separately using PDMS or other soft lithography techniques (details of soft lithography techniques suitable for this

5 embodiment are discussed in the references entitled "Soft Lithography," by Younan Xia and George M. Whitesides, published in the Annual Review of Material Science, 1998, Vol. 28, pages 153-184, and "Soft Lithography in Biology and Biochemistry," by George M. Whitesides, Emanuele Ostuni, Shuichi Takayama, Xingyu Jiang and Donald E. Ingber, published in the Annual Review of Biomedical Engineering, 2001, Vol. 3,

10 pages 335-373; each of these references is incorporated herein by reference).

Other examples of potentially suitable polymers include, but are not limited to, polyethylene terephthalate (PET), polyacrylate, polymethacrylate, polycarbonate, polystyrene, polyethylene, polypropylene, polyvinylchloride, cyclic olefin copolymer (COC), polytetrafluoroethylene, a fluorinated polymer, a silicone such as

15 polydimethylsiloxane, polyvinylidene chloride, bis-benzocyclobutene ("BCB"), a polyimide, a fluorinated derivative of a polyimide, or the like. Combinations, copolymers, or blends involving polymers including those described above are also envisioned. The device may also be formed from composite materials, for example, a composite of a polymer and a semiconductor material.

20 In some embodiments, various structures or components of the device are fabricated from polymeric and/or flexible and/or elastomeric materials, and can be conveniently formed of a hardenable fluid, facilitating fabrication via molding (e.g. replica molding, injection molding, cast molding, etc.). The hardenable fluid can be essentially any fluid that can be induced to solidify, or that spontaneously solidifies, into

25 a solid capable of containing and/or transporting fluids contemplated for use in and with the fluidic network. In one embodiment, the hardenable fluid comprises a polymeric liquid or a liquid polymeric precursor (i.e. a "prepolymer"). Suitable polymeric liquids can include, for example, thermoplastic polymers, thermoset polymers, waxes, metals, or mixtures or composites thereof heated above their melting point. As another example, a

30 suitable polymeric liquid may include a solution of one or more polymers in a suitable solvent, which solution forms a solid polymeric material upon removal of the solvent, for example, by evaporation. Such polymeric materials, which can be solidified from, for

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 26 -

example, a melt state or by solvent evaporation, are well known to those of ordinary skill in the art. A variety of polymeric materials, many of which are elastomeric, are suitable, and are also suitable for forming molds or mold masters, for embodiments where one or both of the mold masters is composed of an elastomeric material. A non-limiting list of

5 examples of such polymers includes polymers of the general classes of silicone polymers, epoxy polymers, methacrylate polymer, and other acrylate polymers. Epoxy polymers are characterized by the presence of a three-membered cyclic ether group commonly referred to as an epoxy group, 1,2-epoxide, or oxirane. For example, diglycidyl ethers of bisphenol A can be used, in addition to compounds based on

10 aromatic amine, triazine, and cycloaliphatic backbones. Another example includes the well-known Novolac polymers. Non-limiting examples of silicone elastomers suitable for use according to the invention include those formed from precursors including the chlorosilanes such as methylchlorosilanes, ethylchlorosilanes, phenylchlorosilanes, etc.

Silicone polymers are used in certain embodiments, for example, the silicone elastomer polydimethylsiloxane. Non-limiting examples of PDMS polymers include

15 those sold under the trademark Sylgard by Dow Chemical Co., Midland, MI, and particularly Sylgard 182, Sylgard 184, and Sylgard 186. Silicone polymers including PDMS have several beneficial properties simplifying fabrication of various structures of the invention. For instance, such materials are inexpensive, readily available, and can be

20 solidified from a prepolymeric liquid via curing with heat. For example, PDMSs are typically curable by exposure of the prepolymeric liquid to temperatures of about, for example, about 65 °C to about 75 °C for exposure times of, for example, about an hour. Also, silicone polymers, such as PDMS, can be elastomeric and thus may be useful for forming very small features with relatively high aspect ratios, necessary in certain

25 embodiments of the invention. Flexible (e.g., elastomeric) molds or masters can be advantageous in this regard.

One advantage of forming structures such as microfluidic structures or channels from silicone polymers, such as PDMS, is the ability of such polymers to be oxidized, for example by exposure to an oxygen-containing plasma such as an air plasma, so that

30 the oxidized structures contain, at their surface, chemical groups capable of cross-linking to other oxidized silicone polymer surfaces or to the oxidized surfaces of a variety of other polymeric and non-polymeric materials. Thus, structures can be fabricated and

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 27 -

then oxidized and essentially irreversibly sealed to other silicone polymer surfaces, or to the surfaces of other substrates reactive with the oxidized silicone polymer surfaces, without the need for separate adhesives or other sealing means. In most cases, sealing can be completed simply by contacting an oxidized silicone surface to another surface
5 without the need to apply auxiliary pressure to form the seal. That is, the pre-oxidized silicone surface acts as a contact adhesive against suitable mating surfaces. Specifically, in addition to being irreversibly sealable to itself, oxidized silicone such as oxidized PDMS can also be sealed irreversibly to a range of oxidized materials other than itself including, for example, glass, silicon, silicon oxide, quartz, silicon nitride, polyethylene,
10 polystyrene, glassy carbon, and epoxy polymers, which have been oxidized in a similar fashion to the PDMS surface (for example, via exposure to an oxygen-containing plasma). Oxidation and sealing methods useful in the context of the present invention, as well as overall molding techniques, are described in the art, for example, in an article entitled "Rapid Prototyping of Microfluidic Devices and Polydimethylsiloxane," *Anat.*
15 *Chem.*, 70:474-480, 1998 (Duffy et al.), incorporated herein by reference.

In some aspects, one or more walls or portions of a channel may be coated, e.g., with a coating material, including photoactive coating materials. For example, in some embodiments, each of the microfluidic channels at the common junction may have
20 substantially the same hydrophobicity, although in other embodiments, various channels may have different hydrophobicities. For example a first channel (or set of channels) at a common junction may exhibit a first hydrophobicity, while the other channels may exhibit a second hydrophobicity different from the first hydrophobicity, e.g., exhibiting a hydrophobicity that is greater or less than the first hydrophobicity. Non-limiting
25 examples of devices and methods for coating microfluidic channels, for example, with sol-gel coatings, may be seen in International Patent Application No. PCT/US2009/000850, filed February 11, 2009, entitled "Surfaces, Including Microfluidic Channels, With Controlled Wetting Properties," by Abate, et al., published as WO 2009/120254 on October 1, 2009, and International Patent Application No.
30 PCT/US2008/009477, filed August 7, 2008, entitled "Metal Oxide Coating on Surfaces," by Weitz, et al., published as WO 2009/020633 on February 12, 2009, each incorporated herein by reference in its entirety.

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 28 -

A variety of definitions are now provided which will aid in understanding various aspects of the invention. Following, and interspersed with these definitions, is further disclosure that will more fully describe the invention.

A “droplet,” as used herein, is an isolated portion of a first fluid that is completely surrounded by a second fluid. In some cases, the first fluid and the second fluid are substantially immiscible. It is to be noted that a droplet is not necessarily spherical, but may assume other shapes as well, for example, depending on the external environment. The diameter of a droplet, in a non-spherical droplet, is the diameter of a perfect mathematical sphere having the same volume as the non-spherical droplet. The droplets may be created using any suitable technique, as previously discussed.

As used herein, a “fluid” is given its ordinary meaning, i.e., a liquid or a gas. A fluid cannot maintain a defined shape and will flow during an observable time frame to fill the container in which it is put. Thus, the fluid may have any suitable viscosity that permits flow. If two or more fluids are present, each fluid may be independently selected among essentially any fluids (liquids, gases, and the like) by those of ordinary skill in the art.

Certain embodiments of the present invention provide a plurality of droplets. In some embodiments, the plurality of droplets is formed from a first fluid, and may be substantially surrounded by a second fluid. As used herein, a droplet is “surrounded” by a fluid if a closed loop can be drawn around the droplet through only the fluid. A droplet is “completely surrounded” if closed loops going through only the fluid can be drawn around the droplet regardless of direction. A droplet is “substantially surrounded” if the loops going through only the fluid can be drawn around the droplet depending on the direction (e.g., in some cases, a loop around the droplet will comprise mostly of the fluid by may also comprise a second fluid, or a second droplet, etc.).

In most, but not all embodiments, the droplets and the fluid containing the droplets are substantially immiscible. In some cases, however, they may be miscible. In some cases, a hydrophilic liquid may be suspended in a hydrophobic liquid, a hydrophobic liquid may be suspended in a hydrophilic liquid, a gas bubble may be suspended in a liquid, etc. Typically, a hydrophobic liquid and a hydrophilic liquid are substantially immiscible with respect to each other, where the hydrophilic liquid has a greater affinity to water than does the hydrophobic liquid. Examples of hydrophilic

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 29 -

liquids include, but are not limited to, water and other aqueous solutions comprising water, such as cell or biological media, ethanol, salt solutions, etc. Examples of hydrophobic liquids include, but are not limited to, oils such as hydrocarbons, silicon oils, fluorocarbon oils, organic solvents etc. In some cases, two fluids can be selected to be substantially immiscible within the time frame of formation of a stream of fluids. Those of ordinary skill in the art can select suitable substantially miscible or substantially immiscible fluids, using contact angle measurements or the like, to carry out the techniques of the invention.

The following examples are intended to illustrate certain embodiments of the present invention, but do not exemplify the full scope of the invention.

EXAMPLE 1

Microparticles are omnipresent in everyday life; they are contained in cosmetic creams, food and serve as drug delivery vehicles, among other applications. Microparticles can be assembled using many different technologies such as spray drying, homogenization, bulk emulsification, or membrane filtration. However, the control over the size of particles produced with these techniques is often limited. Since the size of particles influences their effect on the properties of a product, the limited control over the particle size may restrict the performance of particle produced by these techniques in many applications. By contrast, microfluidics may allow the production of substantially monodisperse particles with close control over their size and composition. Typical frequencies with which particles are formed in conventional microfluidic devices range from 1 to 10 kHz. Conventional microfluidic devices may be used to produce particles with small volumes. For products containing particles produced by conventional microfluidic devices, the small volume of the particles often necessitates the addition of a large number of particles to achieve a conceivable effect, even if the concentration of particles in products (e.g., cosmetic creams, food) is low. Thus, if particles produced by microfluidic devices are intended as additives of products (e.g., cosmetic creams, food) that are sold in large volumes, the throughput of microfluidic devices has to be significantly increased.

One possibility is to increase the throughput in microfluidic devices by parallelizing individual droplet makers by connecting the different inlets through

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 30 -

distribution channels. However, the amount of particles produced in a typical microfluidic device ranges from 50 micrograms/h to 1 g/h, depending on factors such as the size of particles, the viscosities, and surface tension of the solutions. In addition, the failure of even a single droplet maker in an array of droplet makers can sometimes result in increased polydispersity of the product. In contrast, the following examples demonstrate methods generally directed to microfluidic devices with arrays of obstructions that allow the production of microparticles at relatively high throughput and fidelity.

The following examples describe various microfluidic devices that allow high throughput production of single emulsions with droplet sizes between 3 and 20 micrometers in diameter. The microfluidic devices included an inlet where an emulsion was injected and an outlet where an emulsion having a substantially monodisperse distribution of diameters was collected. See FIG. 1. The device of FIG. 1 had an array of obstructions arranged in rows. The distance between obstructions was well defined. Adjacent rows of obstructions were offset with respect to each other. The devices were formed from PDMS (polydimethylsiloxane) and were fabricated using soft lithography; however, it is possible to make devices from other materials such as Teflon (polytetrafluoroethylene), photoresist, silicon, or the like, using various techniques. The size of the droplets was found in some of these experiments to generally depend on the applied shear force. The droplet size therefore decreased with increasing flow rates and decreasing distance between adjacent obstructions. The throughput of a single device could also be increased, for example, by making the device wider while keeping the same spacing of obstructions. Furthermore, devices were easily parallelized, for example, by stacking devices on top of each other and connecting them through holes that pass through all the inlets and outlets of the stacked devices.

EXAMPLE 2

This example describes the influence of capillary number on droplet size in accordance with one embodiment of the invention. In this example, droplet size was found to be relatively dependent on capillary number below a capillary number of 0.04 for devices with $\eta_{dispersed}/\eta_{continuous} > 1$. Above 2, droplet size was found to be relatively more dependent on device design (e.g., interstitial volume).

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 31 -

A schematic of the device and process of droplet division used in this example can be seen in FIG. 1. The microfluidic device was used to produce water-in-oil (W/O) and oil in water (O/W) emulsions. The different devices were emulsified by mixing two immiscible liquids; the dispersed phase accounted for 60-80 vol%. The continuous phase contained a surfactant to prevent coalescence of droplets. A crude emulsion was formed by mechanically agitating a solution containing the two immiscible liquids before the resulting crude emulsion was injected into the microfluidic device. The microfluidic device was a PDMS based microfluidic chip of arrays of regularly spaced obstructions; adjacent rows of obstructions were offset as shown in FIG. 1. To form a plurality of divided droplets, a crude emulsion made through typical bulk emulsification techniques was injected into the device using volume controlled peristaltic pumps. Optionally, the crude emulsion could be formed in the device. This version of the device allowed the dispersed and continuous phase to be separately injected, which prevented creaming and/or sedimentation of the droplets. It also allowed different components to be mixed in the device shortly before the emulsion was formed, which could be used to allow chemical reactions to occur inside the droplets before the droplets entered the array of obstructions. The crude emulsion droplets were delivered through the array of obstructions and broken up into smaller droplets that had a much narrower size distribution than that of the crude emulsion droplets. Optionally, if the droplets included monomers and a photoinitiator, a polymerization reaction could be initiated by illuminating the divided droplets with ultraviolet (UV) light, for example, while the divided droplets were still in the tubing that connected the outlet with the collection vial.

In the device, droplets were divided if they became "trapped" (i.e., fluid flow near the obstruction became restricted, relative to the average direction of fluid flow through the microfluidic channel) by the obstructions. Droplet division was somewhat analogous to the break-up of droplets that are pushed through a single obstacle present in a narrow microfluidic channel. However, surprisingly, obstructions that are properly spaced can be used to break up droplets to form divided droplets that are substantially monodisperse. As discussed herein, the arrangement of obstructions may be important in creating such a substantially monodisperse distribution; other arrangements (e.g., rectangular arrangements, random arrangements, etc., cannot produce such monodisperse distributions).

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 32 -

After injection into the channel of this microfluidic device, the crude emulsion droplets become trapped such that flow near the obstructions became restricted relative to the direction of average fluid flow within the channel. Such droplets would often become divided by the obstructions. For example, in some cases, the capillary number
5 may exceed a certain value for a given viscosity of the dispersed phase to viscosity of the continuous phase ratio, and the crude emulsion droplets could be broken up to form daughter droplets (i.e., divided droplets). The capillary number can be defined as:

$$Ca = \eta q / (hw\gamma).$$

In this equation, η is the viscosity of the droplets, q the flow rate, h the channel
10 height, w the channel width, and γ the surface tension. For W/O emulsions with a viscosity ratio of $\eta_{dispersed} / \eta_{continuous}$ ($\eta_{dispersed} / \eta_{continuous}$) > 1 , the size of the droplets in this microfluidic device was found to decrease with increasing capillary number for capillary numbers below 2. However, for larger capillary numbers (i.e., greater than or equal to 2) the size of the droplets reached a plateau value as shown in
15 FIG. 4. Though droplet size in the plateau region (i.e., capillary numbers at or above 2) was independent of the volume fraction of the dispersed phase as shown in FIG. 5A, droplet size in the plateau region did depend on the design of the device. Droplet size in the plateau region decreased with decreasing distance between adjacent obstructions, decreasing height of the obstructions, and therefore decreasing interstitial volume as
20 shown in FIG. 5B.

FIG. 4A shows the size of droplets formed by the microfluidic devices as a function of capillary number. Each microfluidic device in this example contained 80 columns of square obstructions, but each device had different interstitial volumes as indicated in the legend of FIG. 4. Fluid was injected into the devices at 5 ml/h. The
25 emulsion had 60 vol% dispersed and 40 vol% continuous phase. A schematic illustration of the definition of the interstitial volume that was calculated by multiplying the rectangular area between adjacent obstructions (A) with the height of the device is shown in FIG. 4B.

FIG. 5A shows the influence of the concentration of the dispersed phase on
30 droplet size in these devices. The dispersed water phase included 20 wt% PEG with a molecular weight of 6 kDa, and the continuous oil phase included perfluorinated oil containing 1 wt% perfluorinated surfactant. FIG. 5B shows the influence of the design

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 33 -

of the devices on the size of the droplets that were delivered through an array of square obstructions. FIG. 5C shows the influence of interstitial volume on the coefficient of variation for certain ratios of the viscosity of the dispersed phase to the viscosity of the continuous phase.

5

EXAMPLE 3

This example describes the influence of geometry of the obstructions on droplet division and size. Diamond obstructions, triangle obstructions, and obstructions with semi-circular indentations exhibited relatively inefficient droplet division, which led to a high coefficient of variation for droplet size. Inefficient droplet division was found to be due to poor trapping of droplets by the obstructions, which reduced the instances of droplets being simultaneously squeezed against and pushed to both sides of the obstructions by incoming fluid. However, some droplet division still occurred. Square and circular obstructions exhibited more efficient droplet division, relative to these shapes, which led to lower coefficients of variation for droplet size.

Microscope images of water-in-oil emulsion droplets in the outlet of microfluidic devices with different obstruction geometries are shown in FIG. 6. The shape of the obstructions is schematically shown in the insets. All devices used in these experiments were 40 micrometers tall and the water-in-oil emulsion flowed through the device at 5 ml/h.

Devices with diamond-shaped obstructions or obstructions with a semi-circular indentation in the average direction of fluid flow had a coefficient of variation (CV) of approximately 50%. The high polydispersity was found to be due to relatively inefficient droplet division, compared to other shapes. For devices with diamond obstructions, the regular arrangement of diamond-shaped obstructions resulted in the formation of diagonal channels that were free of obstructions. Droplets (e.g., the crude emulsion droplets) could flow inside these diagonal channels without becoming trapped by an obstruction; this resulted in inefficient break-up of droplets as shown in FIG. 7. Devices with obstructions with semi-circular indentations in the direction of average fluid flow also exhibited relatively inefficient droplet division. In these devices, fluid flow often slowed before changing direction to by-pass the obstructions. The slowdown occurred as the fluid flowed into the indentations of the obstructions. A droplet that

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 34 -

flowed into an indentation was trapped inside the indentation until the continuous phase dragged the droplet to one side of the obstruction. The droplet could then pass by the obstruction without major alteration in the shape of the droplet as shown in FIG. 7. Thus the indentations allowed droplets to avoid being simultaneously squeezed against and
5 pushed to both sides of the obstructions by fluid flow (e.g., of the continuous phase, of other droplets). This resulted in inefficient droplet division and therefore a high polydispersity of droplets as shown in FIG. 6.

Devices with triangular obstructions also exhibited inefficient droplet division in these experiments. Droplets in these devices were not pushed against a wall that was
10 aligned at a 90° angle to the main flow direction of the fluid, which allowed the droplets to pass the obstructions without major alteration in the shape of the droplets, as shown in FIG. 7. The resulting droplets were more polydisperse as shown in FIG. 6.

By contrast, droplets produced in devices with square or circular obstructions had a CV of approximately 20% as shown in FIG. 6. Droplets squeezed through closely
15 packed circular or squared obstructions were efficiently trapped by these obstructions; this led to a high rate of droplet division as shown in FIG. 7. Droplets typically broke at one of the trailing edges of the square obstructions. Depending on the ratio of the droplet size to the interstitial volume, a single droplet could be divided into two or more smaller droplets by the same obstruction. This efficient division of droplets translated into
20 relatively low polydispersity as shown in FIG. 6.

FIG. 7 shows the division of droplets in microfluidic channels with different geometries of obstructions. Time lapsed microscope images of a water-in-oil emulsion that had flowed through arrays containing: a) diamond obstructions, b) obstructions with a semi-circular indentation in the direction of average fluid flow in the microfluidic
25 channel, c) triangular obstructions with a 40 micrometer base, d) triangular obstructions with a 60 micrometer base, e) circular obstructions, and f) square obstructions. The water phase included 20% PEG and the oil phase was a perfluorinated oil containing 1 wt% perfluorinated surfactant.

30

EXAMPLE 4

This example describes a method of increasing the efficiency of droplet division by using rectangular obstructions with varies aspect ratios and varying the volume of the

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 35 -

dispersed phase. In the devices used in this example, most droplets could be divided using an array of rectangular obstructions with an aspect ratio of at least 2. The aspect ratio was also found to have an influence on the polydispersity of the droplets and the number of divided droplets formed by a single droplet at a single obstruction. The volume of dispersed phase was also found to influence the polydispersity of the droplets in these experiments.

To minimize the possibility of droplets bypassing obstructions without being divided, rectangular obstructions with aspect ratios (i.e., length:width) from 2 to 10 were used. Most of the droplets that were pushed against rectangular obstructions with an aspect ratio of 2 were observed to divide. Typically, a droplet was divided into two daughter droplets (i.e., divided droplets), which could be of the same or different sizes. As shown in FIG. 8, division typically occurred at the edges of these obstructions in a similar manner to division at square obstructions. Droplets that were pushed against rectangular obstructions with an aspect ratio of at least 3 were divided into multiple droplets (i.e., each droplet was divided into more than two divided droplets).

The division of droplets typically occurred in the center of the obstructions where the droplets were forced to change the flow direction, e.g., by 90°. The division of droplets in these devices was accelerated by subsequent droplets that were pushed across the same junction. These subsequent droplets increased the pressure drop across the first droplet and accelerate its "necking" which resulted in an accelerated division of the first droplet as shown in FIG. 8. Thus, the polydispersity of droplets decreased with increasing volume fraction of the dispersed phase as shown in FIG. 9. For emulsions with $\eta_{dispersed}/\eta_{continuous}$ ($\eta_{dispersed}/\eta_{continuous}$) less than 6.5, the polydispersity of droplets decreased with increasing aspect ratio of the obstructions for the emulsions in these experiments, as shown in FIG. 10. By contrast, the polydispersity increased with increasing aspect ratio if the viscosity of the dispersed phase was significantly above the viscosity of the continuous phase as shown in FIG. 11. For devices in which the viscosity of the dispersed phase was significantly above the viscosity of the continuous phase, an insufficient pressure drop occurred across the droplets. The insufficient pressure drop led to less necking of the droplets and therefore an inefficient break-up which translated into a high polydispersity.

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 36 -

FIGs. 8A-E show optical micrographs of microfluidic devices that contain rectangular obstructions. The aspect ratios of the rectangular obstructions were: a) 10, b) 5, c) 4, d) 3, and e) 2. In these experiments, a water-in-oil emulsion containing 60 vol% water was delivered through these devices at a rate of 5 ml/h.

5 FIGs. 9A-B shows scanning electron microscope (SEM) images of poly(dimethyl siloxane) (PDMS)-based micro-particles produced using devices containing 20 rows of obstructions. The obstructions were rectangular with an aspect ratio of 10. The crude emulsion contained a) 60 vol% and b) 80 vol% dispersed phase and was injected into the device at a flow rate of 50 ml/h.

10 FIGs. 10A-H shows optical micrographs of the outlet of the microfluidic devices that contained rectangular obstructions. The aspect ratios of the rectangular obstructions were a) 2, b) 3, c) 4, d) 5, and e) 10. A water-in-oil emulsion containing 60 vol% water was delivered through these devices at a rate of 5 ml/h. FIG. 10F shows a graph of the average size of the droplets produced with microfluidic devices that contained
15 rectangular obstructions as a function of the aspect ratio of the rectangular obstructions. FIGs. 10G-H show graphs of average diameter of the droplets versus aspect ratio and coefficient of variation of the droplets versus aspect ratio, respectively, for ratios of the viscosity of the dispersed phase to the viscosity of the continuous phase.

20 FIGs. 11A-F shows SEM images of PDMS-based microparticles produced with the microfluidic devices containing 20 rows of obstructions. The rectangular obstructions had aspect ratios of a) 1, b) 2, c) 3, d) 4, e) 5, and f) 10. The fraction of dispersed phase in the emulsion was 60 vol% and the emulsion was injected into the devices at a flow rate of 50 ml/h.

25 **EXAMPLE 5**

This example describes the effect of array configuration on final droplet size and throughput. The distance between adjacent obstructions in a row was found to influence the number of rows required to ensure droplets reached their characteristic dimension (i.e., the size where droplets could typically pass through the array of obstructions
30 without further alteration). The number of columns in the array was found to be directly proportional to the throughput of the device.

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 37 -

In the microfluidic devices used in this example, large droplets are divided multiple times until all the resulting droplets were small enough to pass obstructions without substantial further alterations (i.e., reaching their characteristic dimension, such that additional rows of obstructions did not substantially alter the average size of the droplets passing through). Thus, to ensure completion of droplet division, the devices had to possess a minimum amount of rows of obstructions. The number of obstructions required to break droplets into their characteristic dimension was found to increase with decreasing spacing between adjacent obstructions in these experiments. Devices with obstructions that were between 20 micrometers and 40 micrometers apart required a minimum of 20 rows to ensure complete break-up of all the droplets of the crude emulsion into their characteristic dimensions. Additional rows of obstructions beyond 20 rows did not substantially further alter the average size of the droplets. However, the pressure drop across the devices linearly increased with increasing number of rows of obstructions. Thus, increasing the number of rows of obstructions beyond 20 rows increased the pressure drop within the device without substantially affecting the size of the droplets that were produced. Thus, there exists an optimum of number of rows of obstructions for a given spacing between adjacent obstructions in these particular experiments. For example, for these devices that were 40 micrometers tall with obstructions that were 20 micrometers to 40 micrometers apart, the optimum was about 20 rows of obstructions. However, other factors may also be important in other embodiments for determining an optimum number of rows of obstructions, in other devices.

The number of columns and rows in the array also influenced the throughput of the device, e.g., due to the relationship between capillary number and average fluid velocity. The capillary number linearly increased with increasing velocity of the fluid through the array of obstructions. If the viscosity of the dispersed phase was on the order of that of the continuous phase or lower, the size of the droplets was found to decrease with increasing velocity of the fluid as shown in FIG. 12. FIG. 12 shows the size of droplets as a function of the velocity at which the emulsion was delivered through microfluidic devices with square obstructions. These devices contained different numbers of columns of obstructions as indicated in the FIG. 12 legend. The decrease in droplet size with increasing fluid velocity allowed for good control over the average size

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 38 -

of droplets. However, more importantly, the decrease in droplet size with increasing fluid velocity means that these devices are potentially scalable. The velocity of the fluid within the device was also found to be proportional to its flow rate and the total area of interstitial spaces at each cross-section of the device. Thus, the flow rate at which the emulsion was injected into the device and therefore the throughput was found to be directly proportional to the number of columns in the device. The throughput can therefore be increased by designing devices with an increasing number of rows of obstructions without substantially altering the velocity of the fluid in the device as shown in FIG. 13. FIG. 14 shows the size of the droplets and the coefficient of variation of the droplets as a function of the number of rows.

EXAMPLE 6

This example describes a scaled-up version of the device and the production of polymeric microparticles at a high throughput in the devices. The scaled-up version had 5 parallelized microfluidic devices. Polymeric microparticles were produced using photo-polymerization techniques such as those described in Example 2 and had diameters ranging from 15 to 25 micrometers with a polydispersity of 20-25%.

As an example of the ability to scale up these devices, five parallelized devices each containing 500 columns and 20 rows of obstructions were designed. The obstructions were 40 micrometers tall; adjacent columns of obstructions were 40 micrometers apart, and the spacing between adjacent rows of obstructions was 20 micrometers in these experiments. To ensure equal flow rates throughout the entire scaled-up device, the pressure drop inside the distribution channel was minimized. The pressure drop was proportional to the smallest dimension of the channel cubed in these experiments. Therefore, the distribution channel was designed to be 140 micrometer tall and 1.9 mm wide as shown in FIG. 3. In these devices, the pressure drop across the distribution channel was 85 times smaller than that across the array of obstructions and was therefore negligible. FIG. 3 shows a schematic illustration of five parallelized microfluidic devices. The parts of the devices containing obstructions 20 (which appear solid in this figure, although they are actually separate obstructions when viewed closely as is shown in the inset in Fig. 3) were 40 micrometers tall and the other portions of the device, corresponding to the inlet and outlet of the devices, were 140 micrometers tall.

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 39 -

To test the ability of these devices to produce polymeric microparticles at a high throughput, crude oil in water (O/W) emulsions where the oil phase was a methacrylate based siloxane monomer containing 1 wt% 2-hydroxy-2-methyl-1-phenyl-1-propanone as a photoinitiator were assembled. The oil phase was mixed with an aqueous phase containing 10 wt% poly(vinyl alcohol) (PVA) as a surfactant; the oil phase served as the continuous phase. The crude emulsion was delivered through the microfluidic device at a flow rate of 25 ml/h. Polymerization of the droplets was initiated after the emulsion exited the device by constantly illuminating the polyethylene tubing that connected the outlet of the device with the collection vial with UV light. The particles were collected in a glass vial and stored at room temperature for at least 12 h to ensure complete polymerization of the methacrylate based siloxane monomer. The polymerized particles were washed and optionally dried. The particles were found to have diameters ranging from 15 to 25 micrometers with a polydispersity of 20-25% as can be seen in FIG. 13. While the resulting particles were more polydisperse than those produced with conventional microfluidic devices, their size distribution was below that achieved with conventional membrane filtration methods. These microfluidic devices therefore were well suited for applications that require large amounts of microparticles of a certain average size but can tolerate some degree of polydispersity. The simplicity of these devices allowed robust operation, e.g., the devices could be run continuously for 24 hours a day without the need for constant monitoring; this feature is particularly attractive for certain industrial applications.

FIG. 13 shows scanning electron microscope (SEM) images of PDMS-based particles produced with a microfluidic device with 382 columns of square obstructions. The crude emulsion was injected at a rate of 25 ml/h.

25

EXAMPLE 7

This example describes certain experimental details for Examples 1-6.

The microfluidic devices were fabricated using known soft lithography techniques. Briefly, masks were designed using AutoCAD and printed with a resolution of 20,000 dpi. The master was formed two layers of photoresist: the first layer was 40 micrometers thick and included the array of obstructions as well as the inlet and outlet channels. The second layer, which was aligned with the first layer, included the inlet and

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 40 -

outlet channels only. The second layer was 100 micrometers thick and reduced the pressure drop across these channels. Replicas were made from these masters using PDMS that was mixed at a weight ratio of base to crosslinker of 10 to 1. The PDMS replica was bonded to glass slides using an O₂ plasma. To form water-in-oil emulsions, 5 PDMS devices were rendered hydrophobic by treating them with water repellent (e.g., Aquapel). To form oil in water emulsions, the surface of PDMS device was rendered hydrophilic through the deposition of poly(diallyldimethylammonium chloride) ($M_w=400-500$ kDa) polyelectrolytes.

10 The aqueous phase of oil in water emulsions used 10 wt% poly(vinyl alcohol) (PVA) as a surfactant. The oil phase of water-in-oil emulsion contained 1 wt% of a perfluorinated surfactant. Crude emulsions were formed by mixing 60 vol% of the dispersed with 40 vol% of the continuous phase and mechanically agitating it. The resulting crude emulsion was injected into the microfluidic device through polyethylene tubing using volume controlled syringe pumps.

15 The interface tension of the different types of emulsions was measured using the pendant drop method. The viscosity of the different components of the emulsions was measured on an Anton Paar rheometer (Physica MCR). To acquire SEM images of PDMS based micro-particles, these particles were dried in air and subsequently coated with a thin layer of Pt/Pd to avoid charge build-up during electron microscopy analysis. 20 SEM was performed on a Supra55 (Zeiss) operated at an acceleration voltage of 5 kV. Images were detected using a secondary electron detector.

While several embodiments of the present invention have been described and illustrated herein, those of ordinary skill in the art will readily envision a variety of other 25 means and/or structures for performing the functions and/or obtaining the results and/or one or more of the advantages described herein, and each of such variations and/or modifications is deemed to be within the scope of the present invention. More generally, those skilled in the art will readily appreciate that all parameters, dimension, materials, and configurations described herein are meant to be exemplary and that the actual 30 parameters, dimension, materials, and/or configurations will depend upon the specific application or applications for which the teachings of the present invention is/are used. Those skilled in the art will recognize, or be able to ascertain using no more than routine

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 41 -

experimentation, many equivalents to the specific embodiments of the invention described herein. It is, therefore, to be understood that the foregoing embodiments are presented by way of example only and that, within the scope of the appended claims and equivalents thereto, the invention may be practiced otherwise than as specifically
5 described and claimed. The present invention is directed to each individual feature, device, article, material, kit, and/or method described herein. In addition, any combination of two or more such features, devices, articles, materials, kits, and/or methods, if such features, devices, articles, materials, kits, and/or methods are not mutually inconsistent, is included within the scope of the present invention.

10 The indefinite articles "a" and "an," as used herein in the specification and in the claims, unless clearly indicated to the contrary, should be understood to mean "at least one."

The phrase "and/or," as used herein in the specification and in the claims, should be understood to mean "either or both" of the elements so conjoined, i.e., elements that
15 are conjunctively present in some cases and disjunctively present in other cases. Other elements may optionally be present other than the elements specifically identified by the "and/or" clause, whether related or unrelated to those elements specifically identified unless clearly indicated to the contrary. Thus, as a non-limiting example, a reference to "A and/or B," when used in conjunction with open-ended language such as "comprising"
20 can refer, in one embodiment, to A without B (optionally including elements other than B); in another embodiment, to B without A (optionally including elements other than A); in yet another embodiment, to both A and B (optionally including other elements); etc.

As used herein in the specification and in the claims, "or" should be understood to have the same meaning as "and/or" as defined above. For example, when separating
25 items in a list, "or" or "and/or" shall be interpreted as being inclusive, i.e., the inclusion of at least one, but also including more than one, of a number or list of elements, and, optionally, additional unlisted items. Only terms clearly indicated to the contrary, such as "only one of" or "exactly one of," or, when used in the claims, "consisting of," will refer to the inclusion of exactly one element of a number or list of elements. In general,
30 the term "or" as used herein shall only be interpreted as indicating exclusive alternatives (i.e. "one or the other but not both") when preceded by terms of exclusivity, such as

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 42 -

“either,” “one of,” “only one of,” or “exactly one of.” “Consisting essentially of,” when used in the claims, shall have its ordinary meaning as used in the field of patent law.

As used herein in the specification and in the claims, the phrase “at least one,” in reference to a list of one or more elements, should be understood to mean at least one
5 element selected from any one or more of the elements in the list of elements, but not necessarily including at least one of each and every element specifically listed within the list of elements and not excluding any combinations of elements in the list of elements. This definition also allows that elements may optionally be present other than the elements specifically identified within the list of elements to which the phrase “at least
10 one” refers, whether related or unrelated to those elements specifically identified. Thus, as a non-limiting example, “at least one of A and B” (or, equivalently, “at least one of A or B,” or, equivalently “at least one of A and/or B”) can refer, in one embodiment, to at least one, optionally including more than one, A, with no B present (and optionally including elements other than B); in another embodiment, to at least one, optionally
15 including more than one, B, with no A present (and optionally including elements other than A); in yet another embodiment, to at least one, optionally including more than one, A, and at least one, optionally including more than one, B (and optionally including other elements); etc.

In the claims, as well as in the specification above, all transitional phrases such as
20 “comprising,” “including,” “carrying,” “having,” “containing,” “involving,” “holding,” and the like are to be understood to be open-ended, i.e., to mean including but not limited to. Only the transitional phrases “consisting of” and “consisting essentially of” shall be closed or semi-closed transitional phrases, respectively, as set forth in the United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures, Section 2111.03.

25 What is claimed is:

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 43 -

CLAIMS

1. An article, comprising:
a microfluidic channel comprising a two-dimensional array of
5 obstructions therein, arranged in a plurality of rows of substantially regularly-
spaced obstructions, the rows arranged substantially orthogonal to a direction of
average fluid flow through the microfluidic channel,
wherein at least some of the rows of substantially regularly-spaced
10 obstructions are offset relative to an adjacent row of substantially regularly-
spaced obstructions.
2. The article of claim 1, wherein the average horizontal spacing between an
obstruction and a next nearest obstruction in the rows of the array is greater than
15 or equal to about 10 micrometers and less than about 100 micrometers.
3. The article of any one of claims 1 or 2, wherein the average vertical spacing
between an obstruction and a next nearest obstruction in the columns of the array
is greater than or equal to about 10 micrometers and less than about 100
20 micrometers.
4. The article of any one of claims 1-3, wherein the centers of the obstructions in at
least some of the rows are offset relative to the centers of the obstructions in an
adjacent row.
- 25 5. The article of claim 4, wherein the centers of the obstructions in at least some of
the rows are offset relative to the centers of the obstructions in an adjacent row by
less than or equal to about 100 micrometers.
- 30 6. The article of any one of claims 1-5, wherein the array of obstructions comprises
at least 5 rows and less than 100 rows of obstructions.

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 44 -

7. The article of any one of claims 1-6, wherein at least some of the obstructions have a portion that is at a 90° angle with respect to an average direction of fluid flow in the microfluidic channel.
- 5 8. The article of any one of claims 1-7, wherein at least some of the obstructions are substantially rectangular.
9. The article of any one of claims 1-8, wherein at least some of the obstructions are substantially square.
- 10 10. The article of any one of claims 1-9, wherein at least some of the obstruction are substantially circular.
11. The article of any one of claims 1-10, wherein the average height of the
15 obstructions is less than about 100 micrometers.
12. The article of any one of claims 1-11, wherein the average width of the obstructions is less than about 100 micrometers.
- 20 13. The article of any one of claims 1-12, wherein the average aspect ratio of the obstructions is at least 2.
14. The article of any one of claims 1-13, wherein the average aspect ratio of the obstructions is less than about 10.
- 25 15. The article of any one of claims 1-14, wherein the average interstitial volume of the array is less than or equal to about 200,000 cubic micrometers.
16. An article, comprising:
30 a microfluidic channel comprising a two-dimensional array of obstructions therein, arranged in a plurality of rows of obstructions, the rows arranged substantially orthogonal to a direction of average fluid flow through the

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 45 -

microfluidic channel,

wherein at least about 90% of imaginary lines drawn through the array of obstructions in the direction of average fluid flow through the microfluidic channel intersects obstructions of at least about 40% of the rows of obstructions forming the array.

5

17. An article, comprising:

a microfluidic channel comprising an array of obstructions therein, arranged such that no flow path of fluid from upstream entering the array of obstructions exits downstream of the array without at least five changes in direction.

10

18. A method, comprising:

providing a two-dimensional array of obstructions contained within a microfluidic channel, wherein the average distance between an obstruction and the next nearest obstruction is less than about 1 mm; and

15

passing a plurality of droplets through the array of obstructions to divide at least about 50% of the droplets to form a plurality of divided droplets.

20

19. The method of claim 18, wherein substantially all of the droplets are divided to form the plurality of divided droplets.

20. The method of any one of claims 18 or 19, wherein the plurality of divided droplets has a coefficient of variation of the characteristic dimension is less than or equal to about 20%.

25

21. The method of any one of claims 18-20, wherein the coefficient of variation of the characteristic dimension of each of the plurality of droplets is greater than the coefficient of variation of the characteristic dimension of each of the plurality of divided droplets.

30

WO 2014/138154

PCT/US2014/020525

- 46 -

22. The method of any one of claims 18-21, wherein at least about 70% of the droplets are divided to form the plurality of divide droplets.
23. The method of any one of claims 18-22, wherein at least about 90% of the droplets are divided to form the plurality of divide droplets.
24. The method of any one of claims 18-23, wherein the droplets are contained within a liquid.
25. The method of any one of claims 18-24, wherein the ratio of the viscosity of the droplets to the viscosity of the liquid is less than or equal to about 20.
26. The method of any one of claims 18-25, wherein the capillary number of the droplets is less than about 2.
27. A method, comprising:
applying shear forces to a plurality of droplets by passing the plurality of droplets through a two-dimensional array of obstructions such that the droplets are divided to form a plurality of divided droplets, wherein the plurality of divided droplets has a distribution in characteristic dimension such that no more than about 5% of the divided droplets have a characteristic dimension greater than about 120% or less than about 80% of the average characteristic dimension of the plurality of divided droplets.
28. The method of claim 27, wherein the shear stress is greater than or equal to about 0.01 Pa and less than about 3 Pa.
29. A method, comprising:
passing a droplet through a two-dimensional array of obstructions contained within a microfluidic channel to divide the droplet to form a plurality of divided droplets.

(57) **Abstract:** Devices and methods for dividing droplets are generally described. In some embodiments, an article may comprise a fluidic channel comprising an array of obstructions. In certain embodiments, the arrangement of obstructions in the array may affect the flow path of fluid in the channel. For example, the array of obstructions may be used to convert a polydisperse population of droplets into a relatively monodisperse population of droplets. Passing a polydisperse population of droplets through the array may result in the division of droplets such that the population of droplets exiting the array has a narrower distribution in the characteristic dimensions of the droplets. The arrangement of obstructions in the array may allow for high-throughput production of a substantially monodisperse population of droplets in some cases. In some embodiments, the population of droplets exiting the array may be converted into particles.

WO 2014/138154

1/16

PCT/US2014/020525

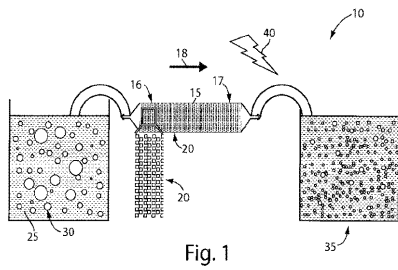


Fig. 1

WO 2014/138154

2/16

PCT/US2014/020525

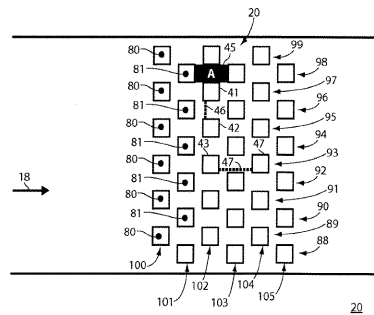


Fig. 2A

WO 2014/138154

3/16

PCT/US2014/020525

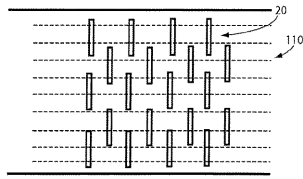


Fig. 2B

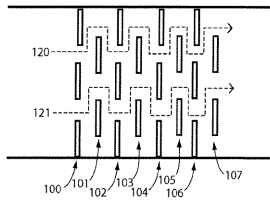


Fig. 2C

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2014/138154

5/16

PCT/US2014/020525

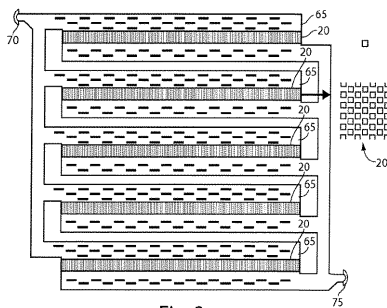


Fig. 3

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2014/138154

4/16

PCT/US2014/020525

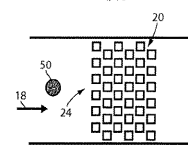


Fig. 2D

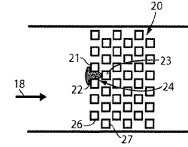


Fig. 2E

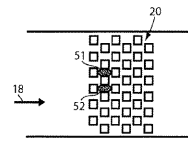


Fig. 2F

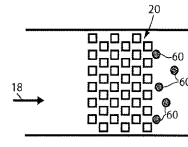


Fig. 2G

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2014/138154

6/16

PCT/US2014/020525

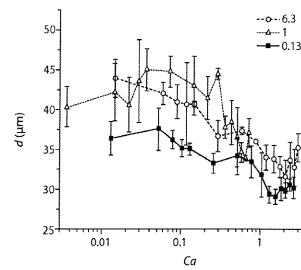


Fig. 4A

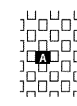


Fig. 4B

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2014/138154

7/16

PCT/US2014/020525

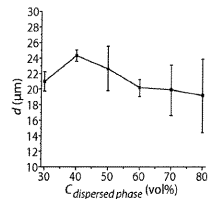


Fig. 5A

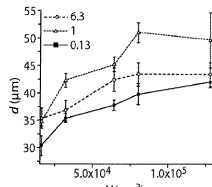


Fig. 5B

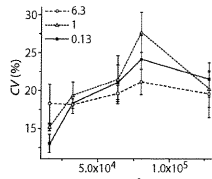


Fig. 5C

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2014/138154

8/16

PCT/US2014/020525

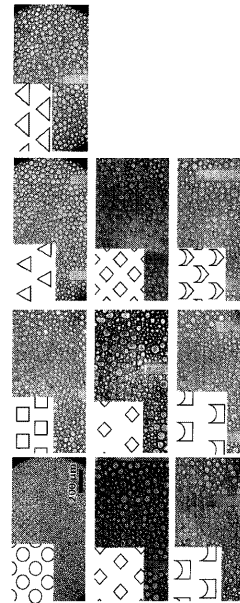


Fig. 6

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2014/138154

9/16

PCT/US2014/020525



Fig. 7A



Fig. 7B

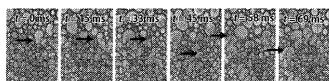


Fig. 7C

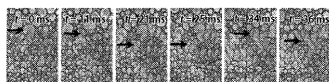


Fig. 7D

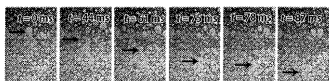


Fig. 7E



Fig. 7F

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2014/138154

10/16

PCT/US2014/020525

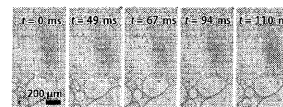


Fig. 8A

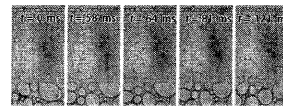


Fig. 8B

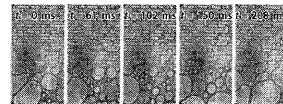


Fig. 8C

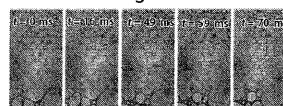


Fig. 8D



Fig. 8E

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2014/138154

11/16

PCT/US2014/026525

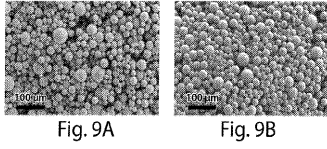


Fig. 9A

Fig. 9B

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2014/138154

12/16

PCT/US2014/026525

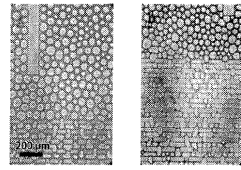


Fig. 10A

Fig. 10B

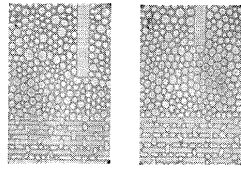


Fig. 10C

Fig. 10D

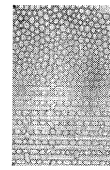


Fig. 10E

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2014/138154

13/16

PCT/US2014/026525

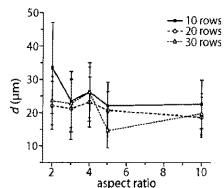


Fig. 10F

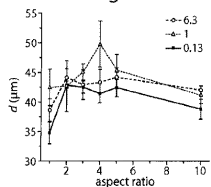


Fig. 10G

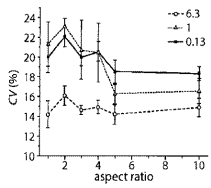


Fig. 10H

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2014/138154

14/16

PCT/US2014/026525

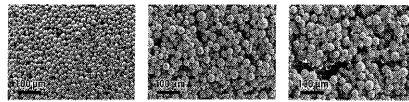


Fig. 11A

Fig. 11B

Fig. 11C

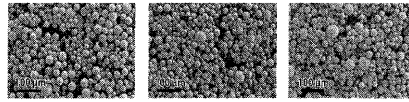


Fig. 11D

Fig. 11E

Fig. 11F

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2014/138154

15/16

PCT/US2014/020525

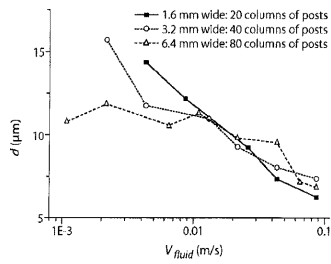


Fig. 12

WO 2014/138154

16/16

PCT/US2014/020525

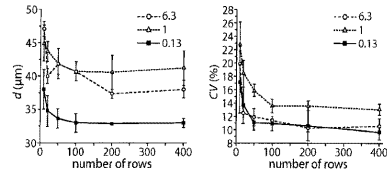


Fig. 14

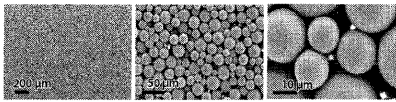


Fig. 13

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)