



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102574078 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 18

(21) 申请号 201080039023. 3

(22) 申请日 2010. 09. 01

(30) 优先权数据

61/239, 405 2009. 09. 02 US

61/353, 093 2010. 06. 09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 03. 02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/047467 2010. 09. 01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/028764 EN 2011. 03. 10

(73) 专利权人 哈佛学院院长等

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 D·A·韦茨 J·W·P·蒂勒

A·R·阿巴特

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 许剑桦

(51) Int. Cl.

B01F 5/02(2006. 01)

B01F 5/26(2006. 01)

B01F 3/08(2006. 01)

B01F 15/04(2006. 01)

(56) 对比文件

A. R. Abate et al..High-Order Multiple Emulsions Formed in Poly(dimethylsiloxane) Microfluidics. 《small》.2009, 第2030页摘要, 右栏第3段至第2032页右栏第1段,图1-2.

审查员 孟东

权利要求书3页 说明书26页 附图6页

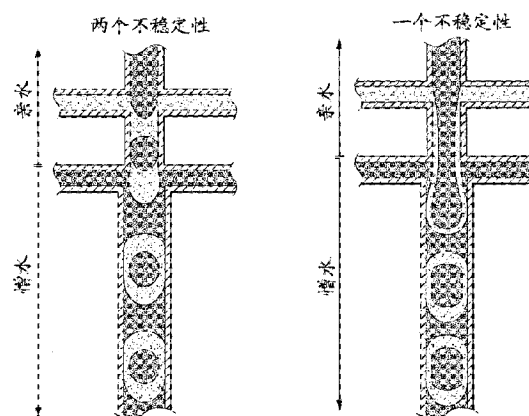
(54) 发明名称

使用喷射和其它技术产生的多重乳液

(57) 摘要

本发明通常涉及乳液,更特别是涉及多重乳液。在一个方面,多重乳液通过将流体推压至槽道内而形成,例如使得流体作为“射流”进入槽道。侧部槽道能够用于包封具有包围流体的流体。在一些示例中,多重流体可以在形成多重乳液液滴之前共线地流过槽道。在某些实施例中,流体槽道还可以包括变化程度的亲水性或憎水性。例如,流体槽道可以在交叉部的上游(或者槽道内的其它区域)相对亲水,并在交叉部的下游相对憎水,或者相反。在一些示例中,平均截面尺寸可以例如在交叉部变化。例如,平均截面尺寸可以在交叉部增加。令人惊讶的是,尺寸的相对较小增加与流体槽道的亲水性变化的组合可以在某些流动状态下延迟共线流动的多重流体流的液滴形成;因此,形成多重乳液液滴的点能够很容易地在流体槽道内进行控制。在一些示例中,多重液滴可以在流体槽道内的单个位置处(或附近)由共线流体流形成。此外,意外的是,如这里所述的系统可以用于在单乳液或多重乳液中包封流体,该流体在使用其它技术时将很难或者不能进行包封,例如具有

低表面张力的流体、粘性流体或者粘弹性流体。本发明的其它方面通常涉及制造和使用这种系统的方法、包括这种系统的工具包、使用这种系统产生的乳液等。



1. 一种装置,包括:

主微流体槽道,所述主微流体槽道包括第一流体;

至少一个第一侧部微流体槽道,所述第一侧部微流体槽道与主微流体槽道在第一交叉部交叉;

至少一个第二侧部微流体槽道,所述第二侧部微流体槽道与主微流体槽道在不同于第一交叉部的第二交叉部交叉;

其中,第二交叉部将主微流体槽道分成在第二交叉部的第一侧的第一部分和在第二交叉部的相对侧的第二部分,第一部分被限定在主微流体槽道位于第一交叉部和第二交叉部之间的一侧;

相对于主微流体槽道的第一部分的平均截面尺寸,主微流体槽道的第二部分的平均截面尺寸大于主微流体槽道的第一部分的平均截面尺寸5%至20%;以及

所述装置设置成在单步骤处理中形成多重乳液。

2. 根据权利要求1所述的装置,其中:所述第一流体在25°C下的粘度为至少20mPa·s。

3. 根据权利要求1所述的装置,其中:主微流体槽道的第一部分具有第一亲水性,主微流体槽道的第二部分具有与所述第一亲水性不同的第二亲水性。

4. 根据权利要求1所述的装置,其中:所述装置包括在第一交叉部与主微流体槽道交叉的两个第一侧部微流体槽道。

5. 根据权利要求4所述的装置,其中:两个第一侧部微流体槽道各自与主微流体槽道成直角地与所述主微流体槽道交叉。

6. 根据权利要求1所述的装置,其中:所述装置包括在第一交叉部与主微流体槽道交叉的两个第二侧部微流体槽道。

7. 根据权利要求6所述的装置,其中:两个第二侧部微流体槽道各自与主微流体槽道成直角地与所述主微流体槽道交叉。

8. 根据权利要求1所述的装置,其中:主微流体槽道的第一部分相对憎水,主微流体槽道的第二部分相对亲水。

9. 根据权利要求1所述的装置,其中:主微流体槽道的第一部分相对亲水,主微流体槽道的第二部分相对憎水。

10. 根据权利要求1所述的装置,还包括:至少一个第三侧部微流体槽道,所述至少一个第三侧部微流体槽道在不同于第一交叉部和第二交叉部的第三交叉部与主微流体槽道交叉。

11. 根据权利要求10所述的装置,其中:所述至少一个第三侧部微流体槽道和所述至少一个第二侧部微流体槽道具有相同的亲水性。

12. 根据权利要求10所述的装置,其中:所述至少一个第三侧部微流体槽道和所述至少一个第二侧部微流体槽道具有相同的平均截面尺寸。

13. 根据权利要求1所述的装置,其中:第一流体包括细胞。

14. 根据权利要求1所述的装置,其中:第一流体包括核酸。

15. 根据权利要求14所述的装置,其中:核酸从siRNA、RNAi、RNA和DNA组成的组中选择。

16. 一种方法,包括:

在主微流体槽道中提供第一流体;

使得第一流体流向主微流体槽道与包含第二流体的至少一个第一侧部微流体槽道的第一交叉部,以使第一流体由第二流体包围,而不使第一流体形成单独液滴;

使得第一流体和第二流体共线地流向主微流体槽道与包含第三流体的至少一个第二侧部微流体槽道的第二交叉部,以使第二流体由第三流体包围,而不使第一流体和第二流体形成单独液滴;以及

使得第一流体和第二流体形成单独液滴,其中,第一流体包含在第二流体中,第二流体包含在第三流体中,其中,所述单独液滴在单步骤处理中形成。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中:所述第一流体在25℃下的粘度为至少20mPa · S。

18. 根据权利要求16所述的方法,其中:使得第一流体和第二流体形成单独液滴的步骤包括使得第一流体、第二流体和第三流体流向主微流体槽道与包含第四流体的至少一个第三侧部微流体槽道的第三交叉部。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中:第三流体和第四流体相同。

20. 根据权利要求16所述的方法,其中:使得第一流体和第二流体形成单独液滴的步骤包括使得第一流体、第二流体和第三流体在喷射状态下离开第二交叉部。

21. 根据权利要求16所述的方法,其中:使得第一流体和第二流体形成单独液滴的步骤包括使得第一流体、第二流体和第三流体在流体的韦伯数大于1的状态下离开第二交叉部。

22. 根据权利要求16所述的方法,其中:相对于在第二交叉部上游的主微流体槽道的平均截面尺寸,在第二交叉部下游的主微流体槽道的平均截面尺寸大于第二交叉部上游的主微流体槽道的平均截面尺寸5%至20%。

23. 根据权利要求16所述的方法,其中:在第二交叉部上游的主微流体槽道具有第一亲水性,在第二交叉部下游的主微流体槽道具有与第一亲水性不同的第二亲水性。

24. 根据权利要求16所述的方法,其中:第一流体并不接触第三流体。

25. 根据权利要求16所述的方法,其中:在第二流体由第三流体包围之后,第二流体并不接触槽道壁。

26. 根据权利要求16所述的方法,其中:第一流体和第二流体不混溶。

27. 根据权利要求16所述的方法,其中:第二流体和第三流体不混溶。

28. 根据权利要求16所述的方法,其中:第一流体和第二流体在接触第三流体之前共线地流动。

29. 根据权利要求16所述的方法,其中:所有的单独液滴各自具有不超过1mm的平均直径。

30. 根据权利要求16所述的方法,其中:第一流体、第二流体或第三流体中的至少一个中包含物质。

31. 根据权利要求16所述的方法,其中:微流体槽道的平均截面尺寸不超过1mm。

32. 根据权利要求16所述的方法,其中:微流体槽道的平均截面尺寸不超过300微米。

33. 根据权利要求16所述的方法,其中:微流体槽道的平均截面尺寸不超过100微米。

34. 根据权利要求16所述的方法,其中:微流体槽道的平均截面尺寸不超过30微米。

35. 根据权利要求16所述的方法,其中:通过微流体槽道吸入第一流体的压力小于大气压力。

36. 根据权利要求16所述的方法, 其中: 单独液滴的直径分布使得不超过10%的单独液滴具有大于平均尺寸10%的尺寸。

37. 根据权利要求16所述的方法, 其中: 第一流体包括细胞。

38. 根据权利要求16所述的方法, 其中: 第一流体包括核酸。

39. 根据权利要求38所述的方法, 其中: 核酸从siRNA、RNAi、RNA和DNA组成的组中选择。

使用喷射和其它技术产生的多重乳液

[0001] 政府投资

[0002] 得到本发明各个方面的研究至少部分由国家科学基金(拨款号DMR0820484、DMR0602684、DBI0649865和DMR0213805)赞助。美国政府在本发明中具有一定的权利。

[0003] 相关申请

[0004] 本申请要求美国临时专利申请No.61/239405和美国临时专利申请No.61/353093的优先权,该美国临时专利申请No.61/239405的申请日为2009年9月2日,标题为“Multiple Emulsions Created Using Jetting and Other Techniques”,申请人为Weitz等,该美国临时专利申请No.61/353093的申请日为2010年6月9日,标题为“Multiple Emulsions Created Using Jetting and Other Techniques”,申请人为Weitz等,各文献通过参考结合到本文中。

技术领域

[0005] 本发明通常涉及乳液,更特别是涉及多重乳液。

背景技术

[0006] 乳液是当第一流体分散于通常与该第一流体不混溶的第二流体中时存在的流体状态。普通乳液的示例是水包油和油包水乳液。多重乳液是由超过两种流体形成的乳液,或者两种或更多种流体以比典型的双流体乳液更复杂的方式排列而形成的乳液。例如,多重乳液可以为油包水包油(“o/w/o”),或者水包油包水(“w/o/w”)。多重乳液特别受关注是因为它们当前和潜在的应用在例如药物传递、油漆、墨和涂料、食品和饮料、化工分离以及保健与美容的领域中。

[0007] 通常,一个液滴在另一个液滴内的多重乳液利用两级乳化技术制备,例如通过混合来进行乳化作用或施加剪切力,以便减小在乳化处理过程中形成的液滴的尺寸。还使用其它方法来制备水包油包水乳液,例如采用如多孔玻璃膜的膜乳化技术。微流体技术也已用来制备液滴中的液滴,其采用包括两个或更多个步骤的处理过程。例如,见Link等的国际专利申请No.PCT/US2004/010903,申请日为2004年4月9日,标题为“Formation and Control of Fluidic Species”,在2004年10月28日公开为W02004/091763;或者见Stone等的国际申请专利No.PCT/US03/20542,申请日为2003年6月30日,标题为“Method and Apparatus for Fluid Dispersion”,在2004年1月8日公开为W02004/002627,这两篇文献都通过参考结合到本文中。

发明内容

[0008] 本发明通常涉及乳液,更特别是涉及多重乳液。在一些示例中,本发明的主题涉及相关产品、对于特殊问题的可选方案和/或一个或多个系统和/或物品的多种不同用途。

[0009] 在一个方面,本发明涉及一种装置。在一组实施例中,装置包括:主微流体槽道;至少一个第一侧部微流体槽道,该第一侧部微流体槽道与主微流体槽道在第一交叉部交叉;

以及至少一个第二侧部微流体槽道,该第二侧部微流体槽道与主微流体槽道在不同于第一交叉部的第二交叉部交叉。在一些示例中,第二交叉部将主微流体槽道分成在第二交叉部的第一侧的第一部分和在第二交叉部的相对侧的第二部分,其中,第一部分限定在主微流体槽道在第一交叉部和第二交叉部之间的一侧。在某些实施例中,相对于主微流体槽道的第一部分的平均截面尺寸,主微流体槽道的第二部分的平均截面尺寸大于主微流体槽道的第一部分的平均截面尺寸大约5%至大约20%。在一些示例中,主微流体槽道的第一部分具有第一亲水性,主微流体槽道的第二部分具有与该第一亲水性不同的第二亲水性。

[0010] 在另一方面,本发明涉及一种方法,在一组实施例中,该方法包括步骤:在主微流体槽道中提供第一流体;使得第一流体流向主微流体槽道和包含第二流体的至少一个第一侧部微流体槽道的第一交叉部,以便使得第一流体由第二流体包围,而不会使得第一流体形成单独液滴;使得第一和第二流体流向主微流体槽道和包含第三流体的至少一个第二侧部微流体槽道的第二交叉部,以便使得第二流体由第三流体包围,而不会使得第一和第二流体形成单独液滴;以及使得第一和第二流体形成单独液滴,其中,第一流体包含在第二流体中,第二流体包含在第三流体中。

[0011] 在一组实施例中,该方法包括在准二维微流体槽道内在运载流体中产生多重乳液液滴的步骤。多重乳液可以包括至少一种运载流体和第一流体,该第一流体由运载流体包围和物理接触。在一些(但并不是全部)实施例中,在运载流体和第一流体之间的第一交界面以及在第一流体和第二流体之间的第二交界面之间的平均间隔距离不超过大约1微米。在某些示例中,在运载流体和第一流体之间的第一交界面以及在第一流体和第二流体之间的第二交界面之间的平均间隔距离不超过液滴平均尺寸的大约10%。如后面所述,在一些示例中,多重乳液也可以包含其它流体或者流体嵌套、其它物质等。

[0012] 在另一方面,本发明涉及一种物品,它包括由第二流体液滴包围的第一流体液滴,该第二流体液滴由第三流体包围。在一组实施例中,第一流体液滴包括在空气中在25°C下的表面张力不超过大约40mN/m的流体。在另一组实施例中,第一流体具有在空气中在25°C下的第一表面张力,第二流体有在空气中在25°C下的第二表面张力,其中,该第二表面张力是第一表面张力的至少2倍。在还一组实施例中,第一流体在25°C下的粘度为至少20mPa · s。

[0013] 在还一方面,物品包括第二流体,该第二流体包含第一流体的离散液滴,至少大约90%的第一流体的离散液滴具有这样的直径分布,使得不超过大约10%的离散液滴具有大于离散液滴的平均直径大约10%的直径。在一组实施例中,第一流体液滴包括在空气中在25°C下的表面张力不超过大约40mN/m的流体。在另一组实施例中,第一流体具有在空气中在25°C下的第一表面张力,第二流体有在空气中在25°C下的第二表面张力,其中,该第二表面张力是第一表面张力的至少2倍。在还一组实施例中,第一流体在25°C下的粘度为至少20mPa · s。

[0014] 本发明的还一方面涉及一种制造多重乳液的方法,包括由第一流体形成第一液滴,该第一流体由第二流体包围,而第二流体由第三流体包围。在一组实施例中,第一流体液滴包括在空气中在25°C下的表面张力不超过大约40mN/m的流体。在另一组实施例中,第一流体具有在空气中在25°C下的第一表面张力,第二流体有在空气中在25°C下的第二表面张力,其中,该第二表面张力是第一表面张力的至少2倍。在还一组实施例中,第一流体在25

℃下的粘度为至少20mPa·s。

[0015] 在还一方面,本发明涉及一种制造这里所述的一个或多个实施例的方法,例如多重乳液。在另一方面,本发明涉及使用这里所述的一个或多个实施例的方法,例如多重乳液。

[0016] 当结合附图考虑时,通过下面对本发明各种非限定实施例的详述将清楚本发明的其它优点和新特征。当本说明书与通过参考结合的文件包含冲突和/或不一致的公开内容时,则以本说明书为准。如果通过参考结合的两篇或更多的文件相互之间包括冲突和/或不一致的公开内容,则以有效日期在后的文件为准。

附图说明

[0017] 本发明的非限定实施例将参考附图通过示例来进行说明,附图为示意性的,将不按比例绘制。在附图中,通常用单一数字表示所示的每个相同或几乎相同的部件。为了清楚起见,当不是为本领域普通技术人员理解本发明所必须的说明时,在每幅图中不是每个部件都标号,也不是本发明每个实施例的每个部件都标号。附图中:

[0018] 图1A-1B是表示根据本发明的特定实施例用于制造液滴的各种非限定流体槽道;

[0019] 图2表示了根据本发明另一实施例能够制造多重乳液的装置;

[0020] 图3表示了在本发明的还一实施例中在双重交汇装置中形成的各种双重乳液的各种光学显微图像;

[0021] 图4A-4B表示了在本发明的另一实施例中液滴形成的控制的数据;

[0022] 图5A-5B表示了在本发明的特定实施例中形成双重和三重乳液的各种光学显微图像;

[0023] 图6A-6B表示了根据本发明各个方面的不同液滴产生技术;

[0024] 图7A-7B表示了根据本发明特定实施例形成包括具有低表面张力的流体或粘弹性流体的乳液的各种光学显微图像;以及

[0025] 图8A-8D表示了根据本发明的还一实施例在单步骤形成处理过程中作为时间函数的射流直径。

具体实施方式

[0026] 本发明通常涉及乳液,更特别是涉及多重乳液。在一个方面,多重乳液通过将流体推动至槽道内而形成,例如使得流体作为“射流”进入槽道。侧部槽道能够用于包封具有包围流体的流体。在一些示例中,多重流体可以在形成多重乳液液滴之前共线地流过槽道。在某些实施例中,流体槽道还可以包括变化程度的亲水性或憎水性。例如,流体槽道可以在交叉部的上游(或者槽道内的其它区域)相对亲水,并在交叉部的下游相对憎水,或者相反。在一些示例中,平均截面尺寸可以在例如交叉部变化。例如,平均截面尺寸可以在交叉部增加。令人惊讶的是,尺寸的相对较小增加与流体槽道的亲水性变化的组合可以在某些流动状态下延迟共线流动的多重流体流的液滴形成;因此,形成多重乳液液滴的点能够很容易地在流体槽道内进行控制。在一些示例中,多重液滴可以在流体槽道内的单个位置处(或附近)由共线流体流形成。此外,意外的是,系统例如这里所述的系统可以用于在单乳液或多重乳液中包封流体,该流体在使用其它技术时将很难或者不能进行包封,例如具有低表面

张力的流体、粘性流体或者粘弹性流体。本发明的其它方面通常涉及制造和使用这种系统的方法、包括这种系统的工具包、使用这种系统产生的乳液等。

[0027] 因此,在某些实施例中,本发明通常涉及乳液,包括多重乳液,还涉及用于制造这种乳液的方法和装置。这里使用的术语“多重乳液”描述了其中包含一个或多个较小液滴的较大液滴。在双重乳液中,较大液滴可以再包含于另一流体中,该另一流体可以与较小液滴内的流体相同或不同。在某些实施例中,在多重乳液内能够有较大幅度的嵌套。例如,乳液可以包含液滴,该液滴中包括较小的液滴,其中,至少一些较小液滴中包含甚至更小的液滴等。多重乳液能够用于包封物质,例如药剂、细胞、化学药品等。如后面所述,在某些实施例中,多重乳液能够形成为具有基本精确的可重复性。在一些示例中,试剂的包封可以相对定量地进行,如后面所述。

[0028] 可以证明乳液或多重乳液很有用的领域包括例如食品、饮料、保健和美容、油漆和涂料以及药物和药物传递。例如,精确量的药物、药品或其它制剂能够包含在乳液中,或者在一些示例中,细胞可以包含在液滴中,细胞能够进行储存和/或传递。能够进行储存和/或传递的其它物质包括例如生化物质,例如核酸如siRNA、RNAi和DNA、蛋白质、肽或酶等。能够引入本发明乳液内的另外物质包括但不限于:纳米颗粒、量子点、香料、蛋白质、指示剂、染料、荧光物质、化学药品、药物等。在某些示例中,乳液也可用作反应容器,例如用于控制化学反应或用于体外转录和翻译,例如用于定向进化技术。

[0029] 使用本文中所述的方法和装置,在一些实施例中,能够产生具有一致的液滴尺寸和/或数量的乳液,和/或对于涉及多重乳液的情况,能够产生外部液滴对内部液滴的一致的尺寸和/或数量的比率(或其它这样的比率)。例如,某些示例中,在可预计尺寸的外部液滴内的单个液滴能够用于提供特定量的药物。另外,化合物或药物的组合可以在液滴中储存、输送或传递。例如,憎水性和亲水性物质能够在单个多重乳液液滴中传递,因为该液滴能够包括亲水和憎水部分。根据本发明的某些实施例,能够一致地控制这些部分各自的量和浓度,这能够在多重乳液液滴中提供可预测且一致比率的两种或更多种物质。

[0030] 下面的文献各自通过参考结合到本文中:Chu等的国际专利申请No. PCT/US2008/004097,申请日为2008年3月28日,标题为“Emulsions and Techniques for Formation”,在2008年10月9日公开为W02008/121342;Weitz等的国际专利申请No. PCT/US2006/007772,申请日为2006年3月3日,标题为“Method and Apparatus for Forming Multiple Emulsions”,在2006年9月14日公开为W02006/096571;Weitz等的美国临时专利申请No. 61/160020,申请日为2009年3月13日,标题为“Controlled Creation of Emulsions, Including Multiple Emulsions”。以下的文献也通过参考结合到本申请中:Weitz等的美国临时专利申请No. 61/239402,申请日为2009年9月22日,标题为“Multiple Emulsions Created Using Junctions”;以及Weitz等的美国临时专利申请No. 61/239405,申请日为2009年9月22日,标题为“Multiple Emulsions Created Using Jetting and Other Techniques”。在一个方面,本发明通常涉及产生多重乳液的方法,包括双重乳液、三重乳液和其它更高阶乳液。在一组实施例中,流体流过槽道,并由另一流体包围。在一些示例中,两个流体例如可以在不产生单独液滴的情况下以共线方式流动。然后,这两种流体可以由还一流体包围,在一些实施例中,该还一流体可以与先前两种流体共线地流动,和/或使得流体在槽道中形成离散的液滴。在一些示例中,可以形成多个共线流体流,和/或使得形成三

重或更高阶乳液。在一些示例中,如后面所述,这可以产生为单个处理过程,例如,多重乳液基本同时由多个共线流体流形成。

[0031] 下面参考图1A介绍这种处理过程的非限定实施例。在附图中,系统10包括主槽道15,该主槽道15能够是微流体槽道。多个侧部槽道与主槽道15交叉。在图1A中的主槽道15表示为基本直的;不过,在其它实施例中,主槽道可以弯曲、成角度、曲折或者有其它形状。

[0032] 此外,在图1A中,两组槽道表示为与主槽道15交叉:第一组槽道20,其与主槽道15交叉,以便限定交叉部25;第二组槽道30,其与主槽道15交叉,以便限定交叉部35。不过,在其它实施例中,可以有不同数量的侧部槽道和/或不同数目的交叉部。例如,较多交叉部可以用于产生较高阶的多重乳液(例如,具有第一、第二和第三交叉部,以便产生三重乳液,具有四个交叉部,以便产生四重乳液等),和/或不同数目的侧部槽道可以与主槽道交叉。例如,交叉部可以由一个侧部槽道、3个侧部槽道、4个侧部槽道、5个侧部槽道等来限定。这种系统的其它示例在以下文献中公开:Weitz等的美国临时专利申请No.61/239402,申请日为2009年9月22日,标题为“Multiple Emulsions Created Using Junctions”;以及Weitz等的美国临时专利申请No.61/239405,申请日为2009年9月22日,标题为“Multiple Emulsions Created Using Jetting and Other Techniques”,各文献通过参考结合到本文中。

[0033] 在图1A中,各侧部槽道与主槽道以基本直角交叉,不过在其它实施例中,侧部槽道不需要以基本直角与主槽道交叉。此外,在某些示例中,侧部槽道数目在不同交叉部之间不需要相同。例如,第一交叉部可以由与主槽道交叉的两个侧部槽道来限定,而第二交叉部可以由与主槽道交叉的1或3个侧部槽道来限定。

[0034] 在一组实施例中,主槽道可以包含第一部分和与该第一部分不同的第二部分。第一部分和第二部分能够各自被限定为在主槽道与一个侧部槽道的其中一个交叉部的不同侧,或者第一部分和第二部分可以被限定为在主槽道内的分开点(即不需要由交叉部来限定)。例如,再参考图1A,第一槽道15包括绕交叉部35在主槽道的不同侧限定的第一部分11和第二部分12。一个或多个部分可以在其中包含其它交叉部,例如图1A中第一部分11的交叉部25。

[0035] 根据一组实施例,第一部分和第二部分可以有不同的平均截面尺寸,其中“平均截面尺寸”限定为与槽道内的流体流垂直。各部分的平均截面尺寸可以在紧邻交叉部(该交叉部限定主槽道的第一和第二部分)的区域中确定。在一些示例中,微流体槽道的平均截面尺寸可以是面积等于微流体槽道的截面积的完整圆的直径。

[0036] 在某些实施例中,第一部分可以比第二部分小。例如,第二部分的平均截面尺寸可以比主流体槽道的第一部分的平均截面尺寸大至少大约5%,且在一些示例中为至少大约10%、至少大约15%、至少大约20%、至少大约25%等。百分率能够相对于主流体槽道的第一部分的平均截面尺寸来确定。在某些示例中,第二部分的平均截面尺寸比主流体槽道的第一部分的平均截面尺寸大大约5%和大约20%之间、大约10%和大约20%之间、或者大约5%和大约10%之间。不过,在其它示例中,第一部分比第二部分小,例如,比主流体槽道的第一部分的平均截面面积小至少大约5%,且在一些示例中为至少大约10%、至少大约15%、至少大约20%、至少大约25%等,或者第二部分的平均截面尺寸比主流体槽道的第一部分的平均截面尺寸小大约5%和大约20%之间、大约10%和大约20%之间、或者大约5%

和大约10%之间。应当知道,第一部分和第二部分的截面尺寸不同可以是一个尺寸不同(例如,这些部分可以有相同高度和不同宽度,或者相反),或者在一些示例中,该截面尺寸的不同可以是两个尺寸不同(例如这些部分的高度和宽度都不同)。

[0037] 在不希望由任何理论限制的情况下,在某些示例中,相对于第一部分使用更大的第二部分可以方便多个流体流在主槽道中共线流动,而不会引起一个流体破碎而产生单独的液滴。可以认为这种情况能够产生,因为平均截面尺寸的增加可以方便增加流体流量和/或防止内部流体与流体槽道的侧部接触。例如,进入槽道的流体可以以第一速度引导,以使得流体并不破碎成单独液滴(例如在“喷射”性能下),然后,流体可以例如通过增大槽道的平均截面尺寸而慢下来,以使得流体能够破碎成单独液滴。在一些示例中,这种流体性能能够使用“韦伯数”(We)来确定,其中,韦伯数能够看作在惯性效应(该惯性效应使得流体保持粘着)和表面张力效应(该表面张力效应使得流体趋向于形成液滴)之间的平衡或比率。韦伯数通常表示为表面张力效应除以惯性效应的无量纲比率,即当韦伯数大于1时,表面张力效应占优势,而当韦伯数小于1时,惯性效应占优势。因此,在某些状态中,如果流体在流体惯性力能够控制表面张力效应的状态下流动,则能够防止在槽道内的流体形成液滴。例如,通过控制槽道内的流体的韦伯数,能够控制流体在槽道内破碎成单独液滴的点,即通过控制表面张力效应开始超过惯性效应的点。韦伯数能够例如通过控制流体在槽道内的速度和/或槽道的形状或尺寸(例如它的平均截面尺寸)来控制。因此,例如已知进入流体的组分(因此它的密度和表面张力)和所需的容积流速(例如通过已知通过主槽道的相对压力变化),槽道的平均截面尺寸能够控制成使得槽道的第一部分有小于1的韦伯数,而槽道的第二部分有大于1的韦伯数。流体可以使用任意合适技术而通过槽道吸入,例如使用正或负(真空)压力(即小于大气或环境压力的压力)。控制槽道内流体的特殊非限定示例在示例1中介绍。

[0038] 在一些(但并不是全部)实施例中,第一和第二部分的亲水性可以不同。然而,在其它实施例中,第一和第二部分的亲水性可以相同。亲水性可以例如使用水接触角度测量值等来确定。例如,第一部分可以有第一亲水性,第二部分可以有与第一亲水性明显不同的第二亲水性,例如更亲水或更憎水。这些部分的亲水性可以进行控制,例如如后面所述。用于控制亲水性的其它合适技术可以在以下文献中找到:Abate等的国际专利申请No.PCT/US2009/000850,申请日为2009年2月11日,标题为“Surfaces,Including Microfluidic Channels,With Controlled Wetting Properties”,在2009年10月1日公开为W02009/120254;以及Weitz等的国际专利申请No.PCT/US2008/009477,申请日为2008年8月7日,标题为“Metal Oxide Coating on Surfaces”,在2009年2月12日公开为W02009/020633,各文献通过参考结合到本文中。在一些示例中,槽道的不同部分可以有不同亲水性,例如在以下文献中公开:Weitz等的美国临时专利申请No.61/239402,申请日为2009年9月22日,标题为“Multiple Emulsions Created Using Junctions”;以及Weitz等的美国临时专利申请No.61/239405,申请日为2009年9月22日,标题为“Multiple Emulsions Created Using Jetting and Other Techniques”,各文献通过参考结合到本文中。

[0039] 不仅意外地发现尺寸的相对较小增加与流体槽道的亲水性变化的组合可以延迟共线流动的多个流体流在某些流动状态下的液滴形成,还意外地发现这样的系统能够使用很难或不能形成乳液的流体(例如由于该流体有较低表面张力、有较高粘性或者有粘弹性

特性)来形成乳液或多重乳液。

[0040] 在一组实施例中,“困难的”流体可以用作内部流体,而不同流体(例如水)可以用作包围或外部流体。外部流体可以是很容易形成液滴或乳化的流体(例如水)或者其它流体,如这里所述。尽管内部流体可能不容易乳化以便形成隔离的液滴,但是外部流体形成液滴的作用(例如如这里所述)也使得内部流体形成液滴,从而产生多重乳液,其中,内部流体的液滴由外部流体的液滴包围,该外部流体的液滴再容纳于运载流体中。这种处理可以重复进行,例如以便产生更高阶的多重乳液,或者运载流体可以除去(例如通过过滤),以使得外部流体能够浓缩成连续流体,从而形成内部流体液滴在连续外部流体内的单乳液。如这里所述,在一些示例中,液滴形成处理还可以控制成产生基本相同形状和/或尺寸的单分散液滴。因此,在本发明的多个实施例中,乳液可以产生为包含在其它情况下很难乳化的流体,例如具有较低表面张力、具有较高粘性或者有粘弹性特性的流体。

[0041] 例如,在不希望由任何理论限制的情况下,具有较低表面张力的流体不容易乳化,因为这些流体不容易分散成单独液滴,而是更容易形成连续流体或射流。流体的表面张力能够认为是流体更愿意与它自身结合而不是与其它流体结合的趋势测量值,因此,具有较高表面张力的流体将形成球形形状或单独液滴,以便减小单位容积的暴露表面面积。相反,具有较低表面张力的流体通常没有这种特性(或很差),因此通常不适合用于乳化。

[0042] 因此,令人惊讶的是,在本发明的某些实施例中,乳液或多重乳液能够使用具有较低表面张力的流体来形成。例如,流体的表面张力(通常相对于空气在25°C和1atm下测量)可以不超过大约40mN/m、不超过大约35mN/m、不超过大约30mN/m、不超过大约25mN/m、不超过大约20mN/m、或者不超过大约15mN/m。流体的表面张力可以使用本领域技术人员已知的任意合适技术来确定,例如Du Nouy Ring方法、Wilhelmy板方法、旋滴法、悬滴法、气泡压力方法(或Jaeger方法)、滴体积方法、毛细管上升方法、表面张力测量方法、或者静滴法。具有较低表面张力的流体的非限定示例包括无极性和/或有机流体,例如辛醇、二乙醚、正己烷、异丙醇、辛烷、乙醇,甲醇,丙酮,醋酸等。在一些示例中,表面张力可以相对于周围流体的表面张力进行测量。例如,具有较低表面张力的内部流体可以由表面张力比该内部流体的表面张力大至少大约2倍、至少大约2.5倍、至少大约3倍、至少大约4倍、至少大约5倍、至少大约7倍、至少大约10倍等的外部流体包围。

[0043] 在另一组实施例中,内部流体可以具有相对较高粘性。较高粘性流体是不能快速或不容易流动的流体,因此不能快速形成液滴。例如,流体的粘度可以至少大约15mPa·s、至少大约20mPa·s、至少大约30mPa·s、至少大约100mPa·s、至少大约300mPa·s、至少大约1000mPa·s、至少大约3000mPa·s、至少大约10⁴mPa·s等。通常,流体的粘性在25°C下使用本领域普通技术人员已知的技术来确定,例如使用粘度计,如U形管粘度计、落球粘度计,下降活塞粘度计,振荡活塞粘度计,振动粘度计,旋转粘度计,气泡粘度计等。具有相对较高粘性的流体的示例包括但不限于:玉米糖浆,甘油,蜂蜜,聚合物溶液(例如,聚氨酯(PU)/聚丁二烯(PBD)共聚物,聚乙二醇,聚丙二醇等)等。

[0044] 在一些实施例中,具有较高粘性的流体也有更通常为固体的弹性特征,即流体为粘弹性。弹性可以认为是材料在受到外部应力时将返回它的初始形状的趋势(相反,纯流体在施加应力时没有返回它的初始形状的趋势或能力,与容纳流体的容器无关);这样的流体由于这种趋势通常不能乳化(不是形成液滴)。通常,弹性通过通常在25°C下确定杨氏模量

来测量。例如,流体可以有至少大约0.01GPa、至少大约0.03GPa、至少大约0.1GPa、至少大约0.3GPa、至少大约1GPa、至少大约3GPa或至少大约10GPa的杨氏模量。杨氏模量能够使用本领域普通技术人员已知的任意合适技术来测量,例如通过确定这些流体的应力-应变关系。

[0045] 在各个实施例中,根据特殊用途,如这里所述形成的液滴可以为基本相同的形状和/或尺寸(即“单分散”),或者具有不同形状和/或尺寸。这里使用的术语“流体”通常是指趋于流动并适应它的容器轮廓的物质,即液体、气体、粘弹性流体等。通常,流体是不能承受静态剪切应力的材料,且当施加剪切应力时,流体经历持续和永久的变形。流体可以具有允许流动的任何合适的粘度。如果存在两种或更多流体,则各流体可以独立地由本领域普通技术人员通过考虑流体之间的关系从基本任何流体(液体、气体等)中选择。在一些示例中,液滴可以包含在载体流体如液体中。不过应当指出,本发明并非仅限于多重乳液。在一些实施例中,也可以制备单乳液。

[0046] 这里使用的“液滴”是被第二流体包围的第一流体的分离部分。应当知道,液滴并不必须是球形,而是例如可以根据外部环境呈其它形状。在一个实施例中,液滴的最小截面尺寸基本上等于垂直于液滴所在的流体流的通道的最大尺寸。在一些示例中,液滴将具有均匀的直径分布,即液滴具有的直径分布使得不超过大约10%、大约5%、大约3%、大约1%、大约0.03%或者大约0.01%的液滴具有的平均直径大于液滴的平均直径的大约10%、大约5%、大约3%、大约1%、大约0.03%或者大约0.01%,因此,在出口槽道内的液滴可以有相同或类似的直径分布。产生这种均匀直径分布的技术在Link等的国际专利申请No. PCT/US2004/010903(申请日为2004年4月9日,标题为“Formation and Control of Fluidic Species”,并在2004年10月28日公开为W02004/091763,该文献通过参考结合到本文中)中以及在这里所述的其它参考文献中公开。

[0047] 在一组实施例中,内部流体流过主槽道,而外部流体通过一个或多个侧部槽道而流入第一交叉部中,且运载流体通过一个或多个侧部槽道而流入第二交叉部中。在一些示例中,外部流体在进入主槽道中时可以包围内部流体,而并不使得内部流体形成单独液滴。例如,内部流体和外部流体可以共线地在主槽道中流动。在一些示例中,外部流体可以包围内部流体,从而防止内部流体接触流体槽道的壁;例如,在一些实施例中,槽道可以在外部流体进入时加宽。在一些示例中,附加槽道可以将附加流体带入主槽道中,而并不引起液滴形成。在某些情况下,运载流体可以引入主槽道中,从而包围内部和外部流体。在一些示例中,运载流体的引入可以使得流体形成单独液滴(例如内部流体的液滴,该内部流体液滴由外部流体包围,该外部流体再由运载流体包围);不过,在其它示例中,液滴形成可以例如通过控制运载流体的韦伯数而延迟,如前所述。在一些实施例中,运载流体可以防止内部和/或外部流体与流体槽道的壁接触,例如,槽道可以在运载流体进入时加宽,或者在一些示例中,运载流体可以使用一个以上的侧部槽道和/或一个以上的交叉部来添加。

[0048] 在一些示例中,可以有超过三种流体。例如,可以有4、5、6或更多种流体共线地在微流体槽道中流动,例如使用如这里所述的技术来形成的微流体槽道,且在一些示例中重复地使用,例如包括3、4、5、6等或更多交叉部、亲水性和/或平均截面尺寸的多重变化等。在一些示例中,一些或所有这些流体可以有喷射性能,例如流体可以允许喷射,而并不破碎成单个液滴。例如,多个共线的流体流可以形成于微流体槽道中,且在一些示例中,一个或多个流体流可以有喷射特性。因此,本发明的一个实施例通常涉及在微流体槽道内形成2、3、4

或更多共线的流体,它们中的一些或全部有喷射性能。在一些示例中,如后面所述,一些或所有这些流体可以硬化,例如用于产生硬化的流或细流。在其它实施例中,可以使得共线流动的流体形成多个乳液液滴,如这里所述。在一些示例中,多重乳液液滴可以在单个步骤中形成,例如在产生多重乳液液滴之前并不产生单或双重乳液液滴。

[0049] 图1B中表示了包括三个分开的交叉部的系统的非限定示例。在该附图中,系统10包括主槽道15,该主槽道15能够是微流体槽道,具有交叉部25、35和45,各交叉部通过多个侧部槽道(第一槽道20、第二槽道30和第三槽道40)与主槽道15交叉而形成。在该示例中,交叉部35用于限定主槽道的第一部分11和第二部分12,尽管在其它实施例中,第一和第二部分可以以其它方式来限定,例如在主槽道内的另一交叉部或者另一位置处。在该示例中,第二部分12的平均截面尺寸比第一部分的平均截面尺寸更大。在一些示例中,第一部分和第二部分也可以有不同的亲水性。例如,第一部分11可以相对亲水,而第二部分12可以相对憎水,且不同亲水性例如可以使用例如这里所述的溶胶-凝胶涂层来控制。

[0050] 根据一组实施例,内部流体可以通过主槽道15供给系统10,而外部流体能够通过交叉部25处与主槽道15相遇的侧部槽道20来供给。在一些实施例中,内部和外部流体可以共线地流动,而并不在主槽道25中在交叉部25和35之间形成液滴。在交叉部35处,外部流体可以通过侧部槽道30来供给。运载流体可以包围内部和外部流体,在一些示例中使得内部和外部流体形成多重乳液液滴(其中,外部流体包围内部流体),但是在其它示例中,多种流体可以共线地流动,而并不形成液滴。例如,在一些示例中,槽道40还可以包含运载流体,且附加运载流体的引入可以引起单独液滴的形成。这种处理的非限定示例在图2和3中表示,用于油/水/油多重乳液液滴。

[0051] 在另一组实施例中,系统例如图1B中所示的示例可以用于形成四重乳液液滴。例如,槽道15可以包括第一流体,槽道20包括第二流体,槽道30包括第三流体,槽道40包括运载流体,以便产生第一流体的四重乳液液滴,该第一流体由第二流体包围,该第二流体由第三流体包围,该第三流体包含在运载流体内。

[0052] 在某些方面,包含相对较薄流体层的双重或多重乳液可以例如使用这里所述的技术来形成。在一些情况下,一种或多种流体可以硬化。类似的技术可以用于硬化流体流或流体射流(即不需要形成液滴或乳液)。例如,共线的流体流可以使用例如后面所述的流体硬化技术来硬化,以便形成细流,该细流包括包含多个嵌套层的嵌套细流。

[0053] 在一些示例中,相对较薄的流体层可以通过控制形成多重乳液的各流体的流速和/或控制韦伯数来形成,以使得形成的多重乳液液滴具有相对大量的一种流体(例如最内侧流体)(与其它流体相比)。令人惊讶的是,通过如这里所述控制流速和韦伯数,可以形成包围液滴的非常薄的流体“外壳”,与其它技术不同,在其它技术中,流体的厚度受到固有的限制。

[0054] 在一组实施例中,包围液滴的流体“外壳”可以限定为处于两个交界面之间:在第一流体和运载流体之间的第一交界面以及在第一流体和第二流体之间的第二交界面。交界面可以有平均间隔距离(确定为在液滴上的平均值),该平均间隔距离不超过大约1mm、大约300微米、大约100微米、大约30微米、大约10微米、大约3微米、大约1微米等。在一些示例中,交界面可以有相对于平均液滴尺寸限定的平均间隔距离。例如,平均间隔距离可以小于液滴的平均尺寸的大约30%、小于大约25%、小于大约20%、小于大约15%、小于大约10%、小

于大约5%、小于大约3%、小于大约2%、或者小于大约1%。

[0055] 用于形成硬化液滴和/或硬化流体流的流体硬化技术的示例包括在后面详细介绍的技术以及在以下文献中公开的技术:Link等的国际专利申请No.PCT/US2004/010903,申请日为2004年4月9日,标题为“Formation and Control of Fluidic Species”,在2004年10月28日公开为W02004/091763;Garstecki等的美国专利申请No.11/368263,申请日为2006年3月3日,标题为“Systems and Methods of Forming Particles”,在2007年3月8日公开为美国专利申请公开No.2007/0054119;或者Weitz等的美国专利申请No.11/885306,申请日为2007年8月29日,标题为“Method and Apparatus for Forming Multiple Emulsions”,在2009年5月21日公开为美国专利申请公开No.2009/0131543,各文献通过参考结合到本文中。

[0056] 因此,在本发明的一组实施例中,产生双重乳液,即运载流体包含外部流体液滴,该外部流体中又包含内部流体液滴。在一些示例中,运载流体和内部流体可以相同。由于憎水性不同,这些流体通常有变化的混溶性。例如,第一流体可以是溶于水的,第二流体是溶于油的,且运载流体是溶于水的。这种结构通常称为w/o/w多重乳液(“水/油/水”)。另一多重乳液可以包括溶于油的第一流体、溶于水的第二流体以及溶于油的运载流体。这种多重乳液通常称为o/w/o多重乳液(“油/水/油”)。应当知道,在上述术语中,术语“油”只是指大致更憎水的流体,且不易混溶于水中,如本领域已知。因此,在一些实施例中,油可以是烃,但是在其它实施例中,油可以包括其它憎水性流体。还应当知道,水并不需要是纯水;它可以是水溶液,例如缓冲溶液、包含溶解盐的溶液等。

[0057] 更具体地说,如这里所使用的,当在制造乳液的温度和条件下一种流体不能在另一种流体中溶解至少10%重量的水平时,两种流体相互不可混溶或者不易混溶。例如,两种流体可以选择成在形成流体液滴的时间范围内不可混溶。在一些实施例中,用于形成多重乳液的流体可以相同或不同。例如,在一些示例中,两种或更多流体可以用于产生多重乳液,且在某些示例中,一些或全部流体可以是不可混溶的。在一些实施例中,用于形成多重乳液的两种流体是相容的或易混溶的,而包含在这两种流体之间的中间流体与这两种流体不相容或不可混溶。不过,在其它实施例中,全部三种流体可以相互不可混溶,且在某些示例中,并不需要所有流体都必须是溶于水的。

[0058] 在本发明的其它实施例中可以使用多于两种的流体。因此,本发明的特定实施例通常涉及多重乳液,该多重乳液包括较大的流体液滴,该较大流体液滴中包含一个或多个较小液滴,在某些示例中,该较小液滴中甚至能够包含更小的液滴等。能够制成任意数量的嵌套流体,因此,在本发明的一些实施例中,可以添加附加的第三、第四、第五、第六流体等,以便制成复杂性增加的液滴内的液滴。应当知道,并不是所有这些流体都必须可区分;例如,可以制备包含油/水/油/水或水/油/水/油的四重乳液,其中,两个油相有相同组分,和/或两个水相有相同组分。

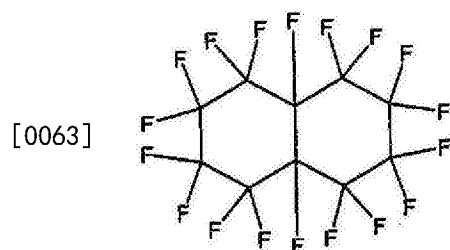
[0059] 在一组实施例中,可以制造单分散乳液,例如如上所述。流体液滴的形状和/或尺寸例如能够通过测量液滴的平均直径或其它特征尺寸来确定。多个或一系列液滴的“平均直径”是各液滴的平均直径的算数平均值。本领域普通技术人员能够确定多个或一系列液滴的平均直径(或者其它特征尺寸),例如使用激光散射、显微镜检测或其它已知技术。在非球形液滴中,单个液滴的平均直径是与该非球形液滴具有相同体积的理想球的直径。在一

些示例中,液滴(和/或多个或一系列液滴)的平均直径可以为例如小于大约1毫米、小于大约500微米、小于大约200微米、小于大约100微米、小于大约75微米、小于大约50微米、小于大约25微米、小于大约10微米或者小于大约5微米。在某些示例中,平均直径也可以为至少大约1微米、至少大约2微米、至少大约3微米、至少大约5微米、至少大约10微米、至少大约15微米或者至少大约20微米。

[0060] 这里使用术语“确定”通常是指物质的分析和测量,例如定量地或定性地,和/或检测物质的存在与否。“确定”也可以指分析或测量在两种或更多物质之间的相互作用,例如定量地或定性地,或通过检测这种相互作用的存在与否。合适技术的示例包括但不限于:光谱法如红外、吸收、荧光、紫外/可见光,FTIR(“傅立叶变换红外光谱”)或者拉曼;重量分析技术;椭圆光度法;压电测量;免疫测定;电化学测量;光学测量如光密度测量;圆二色谱;光散射测量如准电光散射(quasielectric light scattering);旋光测定法;折光测定法;或浊度测量。

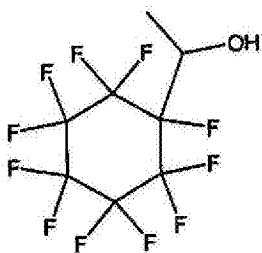
[0061] 液滴的生成速率可以由液滴形成频率来确定,液滴形成频率在许多情况下可在大约100Hz和5000Hz之间变化。在某些示例中,液滴生成速率可为至少大约200Hz、至少大约300Hz、至少大约500Hz、至少大约750Hz、至少大约1000Hz、至少大约2000Hz、至少大约3000Hz、至少大约4000Hz或者至少大约5000Hz等。另外,在一些示例中,通过平行使用多个装置能够方便生成大量液滴。在一些示例中,相对大量的装置可以并行使用,例如,至少大约10个装置、至少大约30个装置、至少大约50个装置、至少大约75个装置、至少大约100个装置、至少大约200个装置、至少大约300个装置、至少大约500个装置、至少大约750个装置或者至少大约1000个装置或者更多装置可以并行操作。这些装置可包括不同槽道、孔、微流体等。在一些示例中,一组这样的装置可以通过水平和/或竖直地堆叠装置而形成。这些装置可以被共同控制,或者被分别控制,并且可以根据应用来提供共同或单独的流体源。这些系统的示例也在Romanowsky等的美国临时专利申请No.61/160184(申请日为2009年3月13日,标题为“Scale-up of Microfluidic Devices”)中介绍,该文献通过参考结合到本文中。

[0062] 流体可以选择成使得液滴相对于它们的周围环境保持分散。作为非限定示例,流体液滴可以产生为具有运载流体,该运载流体包含第一流体液滴,该第一流体液滴包含第二流体液滴。在一些示例中,运载流体和第二流体可以相同或基本相同;但是在其它示例中,运载流体、第一流体和第二流体可选择为基本上互相不混溶。包括三种基本上互相不混溶流体的系统的一个非限定示例为硅油、矿物油和水溶液(即水或者包含一种或多种溶于其中和/或悬浮于其中的物质的水,例如盐溶液、盐水溶液、包含颗粒或细胞的水的悬浮液等)。系统的另一示例是硅油、氟代烃油和水溶液。系统的还一示例是烃油(如十六烷)、氟代烃油和水溶液。合适的氟代烃油的非限定示例包括HFE7500,全氟萘烷:



[0064] 或者1-(1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-十一氟环己基)乙醇:

[0065]



[0066] 在本说明书中,多重乳液通常参考三相系统来介绍,该三相系统例如具有外部或运载流体、第一流体和第二流体。不过应当知道,这只是示例,在其它系统中,附加流体可以存在于多重乳液液滴中。因此,应当知道,例如运载流体、第一流体和第二流体的说明是为了便于介绍,本文的说明很容易地延伸到包括附加流体的系统,该附加流体例如四重乳液、五重乳液、六重乳液、七重乳液等。

[0067] 由于流体的粘度能够影响液滴形成,因此在一些示例中,流体液滴中的任何流体的粘度可以通过添加或除去能够帮助调节粘度的组分(例如稀释剂)来调节。例如,在一些实施例中,第一流体和第二流体的粘度相等或基本相等。这可以有助于例如在第一流体和第二流体中等效的液滴形成频率或速率。在其它实施例中,第一流体的粘度可以与第二流体的粘度相等或基本相等,和/或第一流体的粘度可以与运载流体的粘度相等或基本相等。在另一实施例中,运载流体可以有与第一流体显著不同的粘度。粘度的较大差异意味着在这两种流体之间的粘度差可以在统计上显著的基础上来测量。液滴中也可以存在其它的流体粘度分布。例如,第二流体的粘度可以大于或小于第一流体的粘度(即,这两种流体的粘度可以基本不同),第一流体的粘度可以大于或小于运载流体的粘度,等等。还应该知道,在较高阶液滴(例如包括四、五、六种或更多种流体)中,粘度也可以依据特定应用而根据需要独立地选择。

[0068] 在本发明的某些实施例中,流体液滴(或其一部分)可以包含附加实体或物质,例如其它化学、生化或生物体(如溶解或悬浮于流体中)、细胞、颗粒、气体、分子、药剂、药物、DNA、RNA、蛋白质、香料、活性剂、杀生物剂、杀真菌剂、防腐剂、化学试剂等。例如,细胞可以悬浮于流体乳液中。因此,物质可以是包含在乳液的任何部分中的任何物质。物质可存在于任何流体液滴中,例如内部液滴中、外部液滴中等。例如,一个或多个细胞和/或一个或多个细胞类型可以包含在液滴中。

[0069] 在一些实施例中,流体液滴或者它们的一部分可以固化,例如,在一些示例中,硬化的外壳可以环绕内部液滴而形成,例如通过使用能够固化或成凝胶的外部流体来包围内部流体。这样,能够形成胶囊,该胶囊具有一致和重复尺寸的内部液滴以及一致和重复尺寸的外壳。在一些实施例中,这能够通过在外部流体中的相变来实现。“相变”流体是能够改变相的流体,例如从液体变成固体。相变例如能够由温度变化来引起,且在一些示例中,相变是可逆的。例如,蜡或凝胶可以在使得蜡或凝胶保持为流体的温度下用作流体。当冷却时,蜡或凝胶能够形成固体或半固体的外壳,例如形成胶囊。在另一实施例中,外壳能够通过聚合外部流体液滴而形成。这能够以多种方式来实现,包括使用预聚物或单体,该预聚物或单体能够例如以化学方式、通过加热或者通过电磁辐射(例如紫外线辐射)而被催化以便形成固体聚合物外壳。

[0070] 能够使得流体液滴固化成固体颗粒的任何技术都可以使用。例如,流体液滴或者

它的一部分可以冷却至低于流体液滴内的流体的熔点或玻璃转变温度的温度,可以引入化学反应,该化学反应使得流体固化(例如,聚合反应,在两种流体之间产生固体产物的反应等)等。

[0071] 在一个实施例中,流体液滴或者它的一部分通过使得流体液滴的温度降低至使得流体液滴的至少一个组分达到固态的温度而固化。例如,流体液滴可以通过使得流体液滴冷却至低于流体液滴的组分的熔点或玻璃转变温度的温度而固化,从而使得流体液滴变成固体。作为非限定示例,流体液滴可以在升高的温度下形成(即高于室温,大约25°C),然后冷却至例如室温或者低于室温的温度;流体液滴可以在室温下形成,然后冷却至低于室温的温度等。

[0072] 在一些示例中,流体液滴可以包括具有溶胶状态和凝胶状态的材料,使得材料从溶胶状态转变成凝胶状态将使得流体液滴固化。在流体液滴内的材料的溶胶状态转变成凝胶状态可以通过本领域普通技术人员已知的任意技术来完成,例如通过冷却流体液滴、通过在液滴中引发聚合反应等。例如,如果材料包括琼脂糖,则包含琼脂糖的流体液滴可以在高于琼脂糖的凝胶化温度的温度下产生,随后冷却,从而使得琼脂糖进入凝胶状态。作为另一示例,如果流体液滴包含丙烯酰胺(例如溶解在流体液滴中),丙烯酰胺可以被聚合(例如使用APS和四甲基乙二胺),以便生成包括聚丙烯酰胺的聚合物颗粒。

[0073] 在另一实施例中,流体液滴或它的一部分使用化学反应来固化,该化学反应使得流体产生固化。例如,加入流体液滴的两种或更多流体可以进行反应,以便产生固体产物,从而导致形成固体颗粒。作为另一示例,在流体液滴中的第一反应剂可以与在包围流体液滴的液体内的第二反应剂进行反应,以便生成固体,因此,在一些示例中,该固体可以将流体液滴包覆在固体“外壳”中,从而形成具有固体外壳或外部以及流体芯或内部的芯/外壳颗粒。作为还一示例,可以在流体液滴中引发聚合反应,从而导致形成聚合物颗粒。例如,流体液滴可以包含一种或多种单体或者低聚物前驱体(例如溶解和/或悬浮在流体液滴中),该单体或者低聚物前驱体可以聚合以便形成固体的聚合物。聚合反应可以自发产生,或者以一些形式来引发,例如在形成流体液滴的过程中或者在形成流体液滴之后。例如,聚合反应可以通过将引发剂加入流体液滴中、通过向流体液滴施加光或其它电磁能量(例如以便引发光聚反应)等而引发。

[0074] 固化反应的非限定示例是涉及例如由二元酸二酰氯和二胺制造尼龙(例如聚酰胺)的聚合反应。本领域普通技术人员应当知道各种合适的尼龙制造技术。例如,尼龙6,6可以通过己二酰氯和1,6-环己二胺反应来制造。例如,流体液滴可以通过己二酰氯在连续相中与1,6-环己二胺在流体液滴中反应(它们能够在流体液滴的表面上反应形成尼龙-6,6)而固化。根据反应状态,尼龙6,6可以在流体液滴的表面处生成(形成具有固体外部和流体内部的颗粒),或者在流体颗粒内生成(形成固体颗粒)。

[0075] 如上所述,在本发明的多个方面,多重乳液通过使两种、三种或更多种流体流过多个导管或槽道而形成。一个或多个(或全部)槽道可以是微流体的。本文中所用的“微流体”是指包括至少一个流体槽道的装置、设备或系统,该流体槽道具有小于大约1毫米(mm)的截面尺寸,在一些示例中具有至少3:1的长度与最大截面尺寸之比。系统的一个或多个槽道可以是毛细管。在一些示例中,提供多个槽道。槽道可以在微流体的尺寸范围内,且例如可以具有小于大约1毫米、小于大约300微米、小于大约100微米、小于大约30微米、小于大约10微

米、小于大约3微米,或者小于大约1微米的平均内径或具有此内径的部分,从而提供具有相似平均直径的液滴。一个或多个槽道的截面在相同点上可以(但不必须)有与宽度基本相同的高度。槽道的截面可以是矩形或者基本非矩形,例如圆形或椭圆形。

[0076] 微流体槽道可以布置在任意合适系统中。如上所述,在一些实施例中,主槽道可以相对直的,但是在其它实施例中,主槽道可以弯曲、成角形、弯折或者有其它形状。在一些实施例中,微流体槽道可以以二维图形布置,即,使得微流体槽道的位置能够以二维来描述,从而没有微流体槽道相互交叉,且其中的流体不会相互物理接触,例如在交叉部。当然,这样的槽道尽管表示为槽道的平面阵列(例如成槽道的准二维阵列),但并不是真正的二维,而是具有长度、宽度和高度。相反,例如“管在管内”的结构将不是准二维,因为有至少一个这样的位置,在该位置中,在两个微流体槽道内的流体并不相互物理接触,尽管它们在二维中看起来是那样。

[0077] 本文中所用的“槽道”的意思是在制品(基体)上或在其中至少部分引导流体流动的结构。槽道可以具有任何截面形状(圆形、椭圆形、三角形、不规则形状、正方形或矩形等),并可以被覆盖或不被覆盖。在完全被覆盖的实施例中,槽道的至少一部分能够具有完全封闭的截面,或者整个槽道可以除了它的进口和/或出口外沿它的整个长度完全封闭。槽道还可以具有至少为2:1的长度直径比(长度对平均截面尺寸),更通常为至少3:1、5:1、10:1、15:1、20:1或更大的长度直径比。开放槽道通常包括方便控制流体输送的特性,例如结构特性(伸长的凹形部分)和/或物理或化学特性(憎水性和亲水性),或者其它能够在流体上施力(如保持力)的特性。槽道内的流体可以局部或完全填充槽道。在某些使用开放槽道的示例中,流体可保持在槽道内,例如利用表面张力(即凹形或凸形弯月面)。

[0078] 槽道可以具有任何尺寸,例如有与流体流垂直的最大尺寸,该尺寸小于大约5mm或2mm,或者小于大约1mm,或者小于大约500微米、小于大约200微米、小于大约100微米、小于大约60微米、小于大约50微米、小于大约40微米、小于大约30微米、小于大约25微米、小于大约10微米、小于大约3微米、小于大约1微米、小于大约300nm、小于大约100nm、小于大约30nm或者小于大约10nm。在一些示例中,槽道尺寸可选择为使得流体能够自由流过制品或基体。槽道尺寸也可选择成例如允许流体在槽道中具有特定的体积或线性流速。当然,槽道的数目和槽道的形状能够通过本领域普通技术人员已知的任何方法来改变。在一些示例中,可以采用多于一个的槽道或毛细管。例如,可以采用两个或更多槽道,其中它们中的一个置于另一个内部,它们彼此相邻布置,彼此交叉布置等。

[0079] 如上所述,根据一些(但不是全部)实施例,多重乳液(例如这里所述的多重乳液)可以通过控制用于形成多重乳液的槽道的亲水性和/或憎水性来制备。适用于涂覆在槽道上以便控制亲水性和/或憎水性的材料示例包括但不限于:聚对二甲苯基、含氟聚合物例如Viton(FKM氟橡胶,DuPont)、CYTOP809A(Sigma Aldrich)、Chemraz(全氟弹性体,可由Fluidigm公司获得)、Teflon AF(聚四氟乙烯)、四氟甲烷(CF₄)等离子体处理、氟化三氯硅烷(例如F(CF₂)_y(CH₂)_xSiCl₃)等。在一些示例中,这些材料也可以增加耐化学性能(例如相对于未涂覆或未处理的槽道)。此外,材料的亲水性和/或憎水性能使用本领域技术人员已知的常规技术来改变,例如等离子体氧化(例如通过含氧等离子体)、氧化剂、强酸或碱等。

[0080] 在一组实施例中,槽道的亲水性和/或憎水性可以通过将溶胶-凝胶涂覆在槽道的至少一部分上而进行控制。例如,在一个实施例中,相对亲水性和相对憎水性的部分可以通

过将溶胶-凝胶施加在槽道表面上来产生,这使得它们相对憎水。溶胶-凝胶可以包括引发剂,例如光引发剂。可以使得多个部分(例如槽道和/或槽道的多个部分)相对亲水,即通过使得槽道填充包含亲水成分(例如丙烯酸)的溶液,并使得所述部分暴露于用于引发剂的合适激发(例如在光引发剂的情况下为光或紫外光)而实现。例如,所述部分可以通过使用掩盖物遮蔽不希望反应的部分、通过引导聚焦光束或热量至希望进行反应的部分上等而进行暴露。在暴露部分中,引发剂可以引起亲水成分与溶胶-凝胶的反应(例如聚合),从而使得那些部分相对亲水(在上述示例中,例如通过使得聚(丙烯酸)移植在溶胶-凝胶涂层的表面上)。

[0081] 如本领域普通技术人员已知,溶胶-凝胶是能够成溶胶或者凝胶态的材料,通常包括聚合物。凝胶态通常包括包含液相的聚合物网络,并能够通过从溶胶中除去溶剂而由溶胶态产生,例如通过干燥或加热技术。在一些示例中,如下面所述,溶胶在使用之前可以预处理,例如通过在溶胶中引起一些聚合。

[0082] 在一些实施例中,溶胶-凝胶涂层可以选择成具有特定性质,例如具有一定的憎水性。涂层的性质可以通过控制溶胶-凝胶的成分(例如通过在溶胶-凝胶中使用特定材料或聚合物)和/或通过改变涂层(例如通过使涂层发生聚合反应以使聚合物与溶胶-凝胶涂层反应)来控制,如下面所述。

[0083] 例如,可以通过在溶胶-凝胶中包含憎水性聚合物来使得溶胶-凝胶涂层更加憎水性。例如,溶胶-凝胶可包含一种或多种硅烷,例如一氟硅烷(即包含至少一个氟原子的硅烷)如十七氟硅烷,或者其它硅烷如甲基三乙氧基硅烷(MTES),或者包含一个或多个脂肪链的硅烷如十八烷基硅烷,或者其它 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n$ -硅烷,其中 n 可以是任何合适的整数。例如, n 可以大于1、5或10并小于大约20、25或30。硅烷也可选择地包含其它基团,例如醇盐基团,如十八烷基三甲氧基硅烷。通常,大部分硅烷可用于溶胶-凝胶中,其中基于希望的性质如憎水性来选择特定的硅烷。在本发明的其它实施例中,可以根据希望的因素如相对憎水性或亲水性来选择其它硅烷(例如具有较短或较长的链长)。在一些示例中,硅烷可包含其它基团,例如使溶胶-凝胶更加亲水的基团如胺基。非限定示例包括二胺基硅烷、三胺基硅烷或者 N -[3-(三甲氧基硅基)丙基]乙二胺硅烷。硅烷可以在溶胶-凝胶中反应形成低聚物或聚合物,并且聚合度(例如低聚物或聚合物的长度)可以通过控制反应条件来控制,例如通过控制温度、酸的存在量等。在一些示例中,溶胶-凝胶中可以存在一种以上的硅烷。例如,溶胶-凝胶可包含:一氟硅烷,以使得所形成的溶胶-凝胶表现出更大的憎水性;以及其它有利于聚合物生成的硅烷(或其它化合物)。在一些示例中,可以存在能产生 SiO_2 化合物以利于聚合的材料,例如TEOS(原硅酸四乙酯)。

[0084] 应当知道,溶胶-凝胶不限于只包括硅烷,而是除了硅烷以外可以存在其它材料,或者用其它材料替代硅烷。例如,涂层可包括一种或多种金属氧化物,如 SiO_2 、五氧化二钒(V_2O_5)、二氧化钛(TiO_2)和/或氧化铝(Al_2O_3)。

[0085] 在一些示例中,微流体槽道存在于适合容纳溶胶-凝胶的材料中,例如玻璃、金属氧化物或者聚合物如聚二甲基硅氧烷(PDMS)和其它硅氧烷聚合物。例如,在一些示例中,微流体槽道可以是其中包含硅原子的那种;在一些示例中,微流体槽道可选择为使得它包含硅醇(Si-OH)基团,或者可以变化成具有硅醇基团。例如,微流体槽道可暴露于氧等离子体、氧化剂或强酸中,使得在微流体槽道中形成硅醇基团。

[0086] 溶胶-凝胶可存在为微流体槽道上的涂层,且该涂层可具有任何合适的厚度。例如,涂层可具有的厚度不超过大约100微米、不超过大约30微米、不超过大约10微米、不超过大约3微米或者不超过大约1微米。在一些示例中可能希望较厚的涂层,例如在希望较高的耐化学性的应用中。但是,在其它应用中可能希望较薄的涂层,例如在相对小的微流体槽道中。

[0087] 在一组实施例中,例如能够控制溶胶-凝胶涂层的憎水性,使得溶胶-凝胶涂层的第一部分相对憎水,溶胶-凝胶涂层的第二部分相对亲水。涂层的憎水性可以用本领域普通技术人员已知的技术来确定,例如使用接触角测量,如本文中所述。例如,在一些示例中,微流体槽道的第一部分可具有有利于有机溶剂对水的憎水性,而第二部分具有有利于水对有机溶剂的憎水性。

[0088] 可以改变溶胶-凝胶涂层的憎水性,例如通过使溶胶-凝胶涂层的至少一部分进行聚合反应,以使聚合物与溶胶-凝胶涂层反应。与溶胶-凝胶涂层反应的聚合物可以是任何合适的聚合物,并且可以选择成具有特定的憎水性质。例如,聚合物可以选择成比微流体槽道和/或溶胶-凝胶涂层更加憎水或者更加亲水。作为示例,可使用的亲水性聚合物是聚(丙烯酸)。

[0089] 通过将单体(或低聚物)形式的聚合物供给溶胶-凝胶涂层(例如在溶液中)中,并使单体与溶胶-凝胶之间发生聚合反应,从而可以将聚合物添加到溶胶-凝胶涂层上。例如,可以利用自由基聚合来使得聚合物结合到溶胶-凝胶涂层中。在一些实施例中,例如自由基聚合的反应可以通过将反应物暴露于热和/或光如紫外(UV)光来开始,可选地存在能够在暴露于光时产生自由基(例如经由分子裂解)的光引发剂。本领域普通技术人员将知道很多这样的光引发剂,其中很多可在市场上获得,如Irgacur2959(Ciba Specialty Chemicals)或者2-羟基-4-(3-三乙氧基硅烷基丙氧基)-二苯基酮(SIH6200.0,ABCR GmbH&Co.KG)。

[0090] 光引发剂可包含加入到溶胶-凝胶涂层中的聚合物,或者在一些示例中,光引发剂可以存在于溶胶-凝胶涂料中。例如,光引发剂可包含于溶胶-凝胶涂层中,并在暴露于光时激活。光引发剂也可以共轭或结合至溶胶-凝胶涂料的组分例如硅烷。作为示例,光引发剂如Irgacur2959可以通过氨基甲酸酯键共轭到硅烷-异氰酸酯上(其中,光引发剂上的伯醇可参与与异氰酸酯基团的亲核加成中,这可生成氨基甲酸酯键)。

[0091] 应当知道,在本发明的一些实施例中,仅溶胶-凝胶涂层的一部分可与聚合物反应。例如,单体和/或光引发剂可暴露于微流体槽道的仅一部分,或者聚合反应可仅在微流体槽道的一部分中引发。作为特定示例,微流体槽道的一部分可以暴露于光中,而其它部分例如通过使用掩盖物或滤光器或者通过使用聚焦光束而防止其暴露于光中。因此,微流体槽道的不同部分可以表现出不同的憎水性,因为聚合并不在微流体槽道上的任何地方都发生。作为另一个示例,可以通过将曝光图案的缩小图像投影到微流体槽道上而将微流体槽道暴露于UV光中。在一些示例中,通过投影技术可以获得小的分辨率(例如1微米或更小)。

[0092] 本发明的另一方面通常涉及用于将这种溶胶-凝胶涂覆到微流体槽道的至少一部分上的系统和方法。在一组实施例中,微流体槽道暴露于溶胶中,然后处理该溶胶以形成溶胶-凝胶涂层。在一些示例中,溶胶也可以预处理,以便引起部分聚合。额外的溶胶-凝胶涂层可选择地从微流体槽道去除。在一些示例中,如上所述,可以处理部分涂层以改变其憎水性(或者其它性质),例如通过将涂层暴露于包含单体和/或低聚物的溶液中,并使单体和/

或低聚物与涂层发生聚合。

[0093] 溶胶可包含于溶剂中,该溶剂还可以包含其它化合物如光引发剂,该光引发剂包括上面所述的光引发剂。在一些示例中,溶胶也可以包含一种或多种硅烷化合物。溶胶可以用任何合适的技术处理,以便形成凝胶,例如通过使用化学或物理技术如加热来除去溶剂。例如,溶胶可暴露于至少大约150℃、至少大约200℃或者至少大约250℃的温度下,这可以用于驱走或蒸发至少一些溶剂。作为特定示例,溶胶可暴露于设置为达到至少大约200℃或至少大约250℃温度的热板(hotplate)上,溶胶暴露于热板可导致至少一些溶剂被驱走或蒸发。但是,在一些示例中,溶胶-凝胶反应甚至可以在不存在加热的情况下进行,例如在室温下进行。因此,例如可以将溶胶单独放置一段时间(例如大约一小时、大约一天等),和/或空气或其它气体可以在溶胶上面通过,使得进行溶胶-凝胶反应。

[0094] 在一些示例中,任何仍存在的未凝胶化的溶胶可以从微流体槽道中除去。未凝胶化的溶胶可以主动除去,例如物理上通过施加压力或者将化合物添加到微流体槽道等,或者在一些示例中,未凝胶化的溶胶也可以被动除去。例如,在一些实施例中,存在于微流体槽道内的溶胶可以被加热,以便蒸发溶剂,该溶剂以气态积累在微流体槽道内,因此增加了微流体槽道内的压力。在一些示例中,压力可以足够引起至少一些未凝胶化的溶胶被除去或者被“吹”出微流体槽道。

[0095] 在某些实施例中,在暴露于微流体槽道之前,对溶胶进行预处理,以发生部分聚合。例如,可以处理溶胶以使溶胶中发生部分聚合。例如可以通过将溶胶暴露于酸或足以引起至少一些凝胶化发生的温度下来处理溶胶。在一些示例中,该温度可以低于当将溶胶加入到微流体槽道时所暴露的温度。溶胶的一些聚合可以发生,但是聚合可以在完成之前停止,例如通过降低温度。因此,溶胶内尽管还没有发生完全聚合,但是一些低聚物可以形成(在长度方面可能不必须有很好表征)。如上所述,然后将部分处理过的溶胶加入到微流体槽道。

[0096] 在某些实施例中,在涂层已引入微流体槽道之后,可处理一部分涂层以改变其憎水性(或者其它性质)。在一些示例中,将涂层暴露于包含单体和/或低聚物的溶液中,然后该单体和/或低聚物聚合以结合到涂层上,如上所述。例如,一部分涂层可暴露于热或者光如紫外光中,这可以用于引发自由基聚合反应,以便导致聚合发生。也可选择,光引发剂可以存在于例如溶胶-凝胶涂层中,以方便该反应。

[0097] 这些涂层和其它系统的更详细说明可以见Abate等的美国临时专利申请No.61/040442(申请日为2008年3月28日,标题为“Surfaces,Including Microfluidic Channels,With Controlled Wetting Properties”)和Abate等的国际专利申请No.PCT/US2009/000850(申请日为2009年2月11日,标题为“Surfaces,Including Microfluidic Channels,With Controlled Wetting Properties”,在2009年10月1日公开为W02009/120254),各文献通过参考结合到本文中。

[0098] 根据本发明的某些方面,多种材料和方法可用于形成能够制备这里所述的多重液滴的系统(如上文所述的系统)。在一些示例中,所选的各种材料适合于各种方法。例如,本发明的各种部件可以由固体材料形成,其中,槽道可通过微加工、膜沉积处理如旋涂和化学气相沉积、激光加工、光刻技术、蚀刻方法(包括湿化学法或等离子体处理)等来形成。例如见Scientific American,248:44-55,1983(Angell等)。在一个实施例中,至少部分流体系

统通过硅片中的蚀刻特征结构由硅形成。由硅精确有效地制备本发明的各种流体系统和装置的技术已知。在另一实施例中，本发明的系统和装置的各部件可由聚合物形成，例如弹性聚合物如聚二甲基硅氧烷(“PDMS”)、聚四氟乙烯(“PTFE”或 **Teflon®**)等。

[0099] 不同部件能够由不同材料制成。例如，包括底壁和侧壁的基部部分可以由不透明材料例如硅或PDMS来制备，顶部部分可以由透明或者至少部分透明的材料如玻璃或透明聚合物而制成，用于观察和/或控制流体处理。部件可以进行涂覆，以使得所需的化学功能性暴露于接触内部槽道壁的流体，其中，基部支撑材料并没有精确和所需的功能性。例如，部件能够如图所示地制造，且内部槽道壁涂覆有另一种材料。用于制备本发明的系统和装置的各部件的材料(例如用于涂覆流体槽道内壁的材料)可以合适地从不会对流经流体系统的流体产生不利影响或者不会受其影响的材料中选择，例如在有要用于装置内的流体的情况下为化学惰性的材料。这种涂层的非限定示例如前所述。

[0100] 在一个实施例中，本发明的各部件由聚合物和/或柔性和/或弹性体材料来制成，并且可以方便地由可硬化流体形成，从而有利于通过模制(例如复制模制、注射模制、浇注模制等)来制备。可硬化流体基本上可以是任何能够引起固化或者自发固化成固体的流体，该固体能够包含和/或运送预期用于流体网络或与流体网络一起使用的流体。在一个实施例中，可硬化流体包括聚合物液体或液态聚合物前驱体(即“预聚物”)。合适的聚合物液体能够包括例如被加热至高于熔点的热塑性聚合物、热固性聚合物或者这些聚合物的混合物。作为另一示例，合适的聚合物液体可以包括一种或多种聚合物在合适溶剂中的溶液，该溶液在例如通过蒸发除去溶剂后形成固体聚合物材料。本领域普通技术人员已知这种可以由例如熔化态或通过溶剂蒸发而固化的聚合物材料。多种聚合物材料(其中许多是弹性体)很合适，也适用于形成模具或母模(mold master)(对于一个或两个母模由弹性体材料构成的实施例)。这种聚合物的非限定示例包括普通类别的硅酮聚合物、环氧类聚合物和丙烯酸酯类聚合物。环氧类聚合物的特征在于存在通常称作环氧基、1,2-环氧化物或环氧乙烷的三元环醚基团。例如，除了基于芳族胺、三嗪和脂环族主链的化合物，还可以使用双酚A的二缩水甘油基醚。另一示例包括众所周知的酚醛清漆(Novolac)聚合物。适用于本发明的硅酮弹性体的非限定示例包括由前驱体形成的硅酮弹性体，该前驱体包括氯硅烷如甲基氯硅烷、二乙基氯硅烷、苯基氯硅烷等。

[0101] 在一组实施例中，优选为硅酮聚合物，例如硅酮弹性体聚二甲基硅氧烷。PDMS聚合物的非限定示例包括Dow Chemical Co., Midland, MI所售的商标为Sylgard的PDMS聚合物，尤其是Sylgard182、Sylgard184和Sylgard186。包括PDMS的硅酮聚合物具有简化本发明微流体结构的制备的多个有利特性。例如，这种材料廉价、易获得，并且能够由预聚合液体通过加热固化而被固化。例如，PDMS通常可以通过使预聚合液体暴露在例如大约65°C至大约75°C的温度下例如大约一小时而固化。还有，硅酮聚合物如PDMS可以是弹性体，因此可以用于形成在本发明的某些实施例中必需的、具有相对高的长宽比的非常小的特征结构。在该方面，柔性(例如弹性体的)模具或母模可能很有利。

[0102] 由硅酮聚合物如PDMS形成例如本发明的微流体结构的结构的一个优点是这种聚合物能够被氧化，例如通过暴露于含氧等离子体如空气等离子体中，从而使得被氧化的结构在其表面包含能够交联到其它被氧化的硅酮聚合物表面或者交联到多种其它聚合物和非聚合物材料的被氧化表面上的化学基团。因此，能够制备部件，然后使其氧化和基本上不

可逆地密封到其它硅酮聚合物表面,或者密封到与被氧化的硅酮聚合物表面反应的其它基体的表面,而不需要单独的粘合剂或其它密封装置。在大部分示例中,密封能够简单地通过使被氧化的硅酮表面与另一个表面接触来完成,而不需要施加辅助压力以形成密封。也就是,被预氧化的硅酮表面用作对合适匹配表面的接触粘合剂。具体地说,除了可以对自身不可逆密封外,被氧化的硅酮如被氧化的PDMS也可以对不是其本身的一定范围被氧化材料不可逆地密封,包括例如玻璃、硅、氧化硅、石英、氮化硅、聚乙烯、聚苯乙烯、玻璃碳和环氧聚合物,它们以与PDMS表面相似的方式(例如通过暴露于含氧等离子体)被氧化。适用于本发明的氧化和密封方法以及整体模制技术在本领域中介绍,例如题为“Rapid Prototyping of Microfluidic Systems and Polydimethylsiloxane”,Anal.Chem.,70:474-480,1998 (Duffy等)的论文,该文献通过参考结合到本文中。

[0103] 在一些实施例中,本发明的某些微流体结构(或者内部的流体接触表面)可以由某些氧化硅酮聚合物来形成。这种表面可以比弹性体聚合物的表面更加亲水。因此这种亲水性槽道表面能够更容易地被水溶液填充和润湿。

[0104] 在一个实施例中,本发明的微流体装置的底壁由不同于一个或多个侧壁或顶壁或其它部件的材料来形成。例如,底壁的内表面可以包括硅片或微芯片或其它基体的表面。如上所述,其它部件可以密封到这种可选基体上。当希望将包含硅酮聚合物(例如PDMS)的部件密封到不同材料的基体(底壁)时,基体可以从氧化的硅酮聚合物能够对其不可逆密封的材料组中选择(例如已被氧化的玻璃、硅、氧化硅、石英、氮化硅、聚乙烯、聚苯乙烯、环氧聚合物和玻璃碳的表面)。可选地,如对本领域普通技术人员已知,可以使用其它密封技术,包括但不限于使用单独的粘合剂、粘结、溶剂粘合、超声焊接等。

[0105] 以下申请各自通过参考结合到本文中:Kumar等的美国专利申请No.08/131,841,申请日为1993年10月4日,标题为“Formation of Microstamped Patterns on Surfaces and Derivative Articles”,现为美国专利No.5,512,131,授权日为1996年4月30日;Kim等的美国专利申请No.09/004,583,申请日为1998年1月8日,标题为“Method of Forming Articles including Waveguides via Capillary Micromolding and Microtransfer Molding”,现为美国专利No.6,355,198,授权日为2002年3月12日;Whitesides等的国际专利申请No.PCT/US96/03073,申请日为1996年3月1日,标题为“Microcontact Printing on Surfaces and Derivative Articles”,1996年6月26日公开为W096/29629;Anderson等的国际专利申请No.PCT/US01/16973,申请日为2001年5月25日,标题为“Microfluidic Systems including Three-Dimensionally Arrayed channel Networks”,在2001年11月29日公开为W001/89787;Link等的美国专利申请No.11/246,911,申请日为2005年10月7日,标题为“Formation and Control of Fluidic Species”,2006年7月27日公开为美国专利申请公开No.2006/0163385;Stone等的美国专利申请No.11/024,228,申请日为2004年12月28日,标题为“Method and Apparatus for Fluid Dispersion”,2005年8月11日公开为美国专利申请公开No.2005/0172476;Weitz等的国际专利申请No.PCT/US2006/007772,申请日为2006年3月3日,标题为“Method and Apparatus for Forming Multiple Emulsions”,2006年9月14日公开为W02006/096571;Link等的美国专利申请No.11/360,845,公开日为2006年2月23日,标题为“Electronic Control of Fluidic Species”,2007年1月4日公开为美国专利申请公开No.2007/000342;以及Garstecki等的美国专利申请No.11/368,263,

申请日为2006年3月3日,标题为“Systems and Methods of Forming Particles”。本文还结合了:Chu等的美国临时专利申请No.60/920,574,申请日为2007年3月28日,标题为“Multiple Emulsions and Techniques for Formation”;Weitz等的美国临时专利申请No.61/239402,申请日为2009年9月22日,标题为“Multiple Emulsions Created Using Junctions”;Weitz等的美国临时专利申请No.61/239405,申请日为2009年9月22日,标题为“Multiple Emulsions Created Using Jetting and Other Techniques”;以及Weitz等的美国临时申请No.61/353093,申请日为2010年6月9日,标题为“Multiple Emulsions Created Using Jetting and Other Techniques”。

[0106] 以下示例将阐明本发明的某些实施例,而不是举例说明本发明的全部范围。

[0107] 示例1

[0108] 该示例表示了用于在平版印刷制造装置中以单步骤方法形成双重乳液的技术。该装置能够形成位于中间相内部的稳定、嵌套的第一有效相射流。这种嵌套射流供给第二交汇部,在该第二交汇部处槽道变宽,且加入连续相;这在交汇部的进口处产生了不稳定性,这使得射流在滴流处理中破碎成单分散性双重乳液。这种处理产生了双重乳液,在一些示例中该双重乳液可以有相对薄的外壳。

[0109] 在该示例中,微流体装置在PDMS中利用软平版印刷技术来制造。为了能够形成双重乳液,槽道利用光反应溶胶-凝胶涂层在空间中形成图形。为了使图案有可润湿性,装置涂覆有溶胶-凝胶,填充有丙烯酸单体溶液,并暴露于有图形的UV光中。在装置暴露于光的位置处,聚丙烯酸链与交界面结合,从而使得它们具有亲水性;溶胶-凝胶的默认特征使得装置的其余部分有憎水性。例如见Abate等的国际专利申请No.PCT/US2009/000850(申请日为2009年2月11日,标题为“Surfaces,Including Microfluidic Channels,With Controlled Wetting Properties”),更多的信息可以见Weitz等的国际专利申请No.PCT/US2008/009477(申请日为2008年8月7日,标题为“Metal Oxide Coating on Surfaces”,在2009年2月12日公开为W02009/020633),各文献的全部内容通过参考结合到本文中。作为用于双重乳液的溶液,蒸馏水和处于0.5%的表面活性剂十二烷基硫酸钠及具有处于1.8%的表面活性剂R22的HFE-7500氟代烃油一起使用。在该示例中使用的所有双重乳液都由氟代烃油内部液滴和水外壳构成,它们分散成氟代烃油连续相。图2表示了在该示例中使用的装置的示意图。

[0110] 在该示例中使用的装置包括串联连接的交叉槽道交汇部。第一交汇部用作喷射交汇部,第二或第三交汇部用作滴流交汇部。在本例中,装置这样使用,即通过首先形成嵌套在中间相内部的内部相的同心射流,然后在单步滴流处理中使得射流破碎成双重乳液。这通过控制两个交汇部中的韦伯数来实现。韦伯数定义为 $We = \rho u^2 / \gamma$,其中, ρ (rho)=1614kg/m³是流体的密度,u是流体的容积流速,w是槽道的宽度,而 γ (gamma)=1.5mN/m是在分散和连续相之间的表面张力。对于共同流动的层流,该等式支配从滴流到射流的转变,使得对于 $We < 1$,系统滴流,对于 $We > 1$,系统射流。因此,为了能够在第一交汇部中控制射流形成,使用较短、较窄的喷嘴,以使得w保持较小;在本例中为40微米。对于这些尺寸,当内部相流速增加至1600微升/小时,韦伯数从下面接近1;高于该流速时,系统表现为射流。为了允许嵌套射流的可控制单步骤滴流,第二交汇部的喷嘴加宽。这使得流速变慢,从而减小 We ,使得系统表现为滴流。这使得嵌套射流破碎成单分散双重乳液,直到 $u_{in} + u_{mid} = 3200$ 微

升/小时,从而能够形成具有多种厚度的双重乳液。

[0111] 因此,韦伯数不仅支配从滴流转变成射流,而且还支配在该装置中是在单步骤还是两步骤过程中产生双重乳化。为了示例说明, We 在第一交汇部中变化成定位在两个状态之间,如图3中所示。该图表示了对于一定范围的韦伯数在双交汇装置中形成的双重乳液的光学显微图像。通过将流速设置为对于内部相600微升/小时,对于中间相1000微升/小时以及对于连续相1800和200微升/小时, We 开始较小。在这些流速下,对于第一交汇部, $We=0.37$,因此,系统表现为滴流,如图3中所示。这些液滴流入第二交汇部,它们在该第二交汇部处包封在外部液滴中,从而在两步骤处理中产生双重乳液,如图3中所示。当 We 缓慢增加时,系统保持在滴流状态,从而在两步骤处理中产生双重乳液,但是在较快流速下具有相对较薄的外壳,如图3中的中间区域中所示。当 We 进一步增加时,双重乳液更快速的产生,且有更薄的外壳,直到 $We\sim 1$,这时第一液滴形成器开始表现为喷射,如图3中所示。这时,液滴形成从两步骤处理转变成单步骤处理,从而形成非常薄外壳的双重乳液,如图3中右侧所示。不过,在接近该转变位置处,双重乳液看上去并不完全为单分散,因为内部相射流并不要求完全稳定;对流不稳定性使得射流变形,从而使得它在某些位置更厚和更薄。为了获得单分散增加的双重乳液, We 增加,以便进一步远离滴流/喷射转变。在这些流速下,对流不稳定性可以足够快地扫向下游,以避免影响射流,从而产生平滑、稳定的射流,具有不随时间变化的形状。这使得第二喷嘴的进口处的不稳定性将射流夹断成相对单分散的双重乳液,如图3中所示。在一些示例中,进一步增加 We 可以导致形成多分散双重乳液,因为流速变得足够大,以使得第二交汇部也开始表现喷射性能。

[0112] 为了量化从两步骤向单步骤双重乳化的转变,确定了作为 We 的函数的内部和外部液滴的夹断位置,如图4A中所示。在较小 We 处,在内部和外部液滴形成之间有较大间隔距离,因为该处理是两步骤的,如图4A中所示。当 We 增加时,当内部相喷射至第二交汇部中时,内部液滴的夹断位置有相对突然的、不连续的跳跃,如图4A中所示。在这些流速下,内部和外部液滴在几乎相同位置和时间进行夹断,从而导致单步骤液滴形成,如图4A中所示。双重乳液外壳的厚度也在该范围内稳定地降低,因为内部与外部相的流速比增加,如图4B中外壳厚度的理论曲线的比较所示(表示了形成的双重乳液外壳的厚度,作为内部相韦伯数的函数)。在较低内部相流速下形成厚外壳的双重乳液,而在较高内部相流速下形成薄外壳的双重乳液。这能够通过调节流速来控制双重乳液的结构。特别是,在 $We\sim 1$ 时,第一交汇部从滴流转变成喷射性能,从而在内部液滴的夹断位置中有不连续的跳跃;这也设置了从在较低 We 下的两步骤形成转变至在较高 We 下的单步骤形成。外壳厚度能够作为 We 的函数来建模,如图4B中插入的等式所示。

[0113] 为了观察单步骤双重乳化的连续动态,通过高速照相机记录了处理图像。装置的流速设置为对于内部相1900微升/小时,对于中间相1000微升/小时,对于连续相1800和200微升/小时。在这些流速下以大约3kHz的速率形成双重乳液,从而为了分解连续运动,以16kHz来记录图像。与在限定微槽道中的单相流体乳化相同,射流的前部部分伸入喷嘴中并阻塞它,如图5A中 $t=0$ 和62微秒所示。这使得连续相中的压力增加,这样开始对射流挤压。这使得射流变窄,如 $t=125$ 和187微秒所示。与连续相在中间相挤压相同,中间相也在内部相挤压,如 $t=250$ 微秒所示。在 $t=312$ 微秒时,这使得内部液滴夹断,但是中间相保持连接另外的300微秒。在 $t=625$ 微秒时,中间相也夹断,从而完成双重乳液的形成。该处理循环重

复,从而产生具有较薄外壳的相对单分散双重乳液。因此,单步骤双重乳化实际上通过两个夹断事件来产生,但是它们在该示例装置中在时间上分开300微秒,在空间上分开80微米。

[0114] 示例2

[0115] 该示例表示了用于产生具有较宽范围的外壳厚度的多重乳液的简单方法。微流体装置用于产生不混溶流体的多重射流;利用滴流的不稳定性,射流破碎成多重乳液。通过控制射流的厚度,可以控制多重乳液中的外壳的厚度。如该示例中所示,单步骤形成是由以其它方式不能可控制地乳化的流体(例如粘弹性流体)来产生单分散乳液的有效方式。

[0116] 在该示例中,表示了用于形成具有较宽范围的外壳厚度的多重乳液的简单技术。这里使用了具有一系列流动聚焦交汇部的微流体装置。通过将流速设置成使得除了最后交汇部之外的全部交汇部都在喷射状态,可以产生不同流体的多重射流。多重射流利用滴流的不稳定性而在最后交汇部中破碎成多重乳液。因为这不需要将流速设置成使得全部交汇部都处于滴流状态,因此它能够在相当宽的范围内操作,从而能够生成具有较宽范围外壳厚度的多重乳液。这也是用于由通常不能在微流体装置中乳化的流体(例如粘弹性流体)产生单分散液滴的有效方式。在本例中,这通过将“困难的”流体包入较容易乳化的流体中而实现,从而形成双重射流。通过使得外部射流夹断成液滴,内部射流也被夹断成液滴。通过使双重乳液破碎,内部液滴可以释放,从而产生困难流体的单分散乳液。

[0117] 在本例中,微流体流动聚焦用于产生乳液。使用流动聚焦装置,该流动聚焦装置有以直角交叉的两个槽道,以便形成四路交叉部。分散相被注入中心进口中,连续相注入各侧的进口中。这两种流体在喷嘴中相遇。当流体流过喷嘴时,产生剪切,这使得分散相形成由连续相包围的射流。根据流动状态,射流可以稳定,即它并不破碎成液滴,或者射流不稳定,它破碎成液滴。导致液滴形成的流动状态将通过两个无量纲数来描述。分散流体的韦伯数 $We_{in} = \rho v^2 l / \gamma$ 表示射流的惯性量与它的表面张力的比率; ρ (rho) 和 v 是内部相的密度和速度, l 是槽道直径,而 γ (gamma) 是射流的表面张力。外部相的毛细管数 $Ca_{out} = \mu v / \gamma$ 表示由于连续相而在射流上的剪切量与它的表面张力的比率; μ 和 v 是外部相的粘度和速度, γ 是射流的表面张力。对于 $\{We_{in}, Ca_{out}\} > 1$, 分散相形成射流,该射流并不破碎成单分散液滴。对于 $\{5Ca_{out}\} < 1$, 存在滴流不稳定性,其中,分散相破碎成单分散液滴。

[0118] 当形成双重乳液时,两个流动聚焦交汇部串联使用。第一交汇部的出口供给下一个的进口中,如图6A中所示。通常,滴流不稳定性存在于两个交汇部中。这在两步骤处理中产生双重乳液。内部液滴在第一交汇部中形成,并在第二交汇部处包封在外部液滴中。通过增加第一交汇部中的流速,双重乳液也可以通过除去第一滴流不稳定性而在单步骤处理中形成。这产生了延伸至第二交汇部中的内部相稳定射流。这里,它由一层中间相包围,从而产生双重射流,如图6B中所示。如果第二交汇部中的流速设置成存在滴流不稳定性,双重射流将被夹断成双重乳液。如图6B中所示。

[0119] 为了证明这种用于通过滴流不稳定性来控制形成处理的能力,构造了双重流动聚焦微流体装置。该装置制造为50微米的恒定槽道高度。作为用于双重乳液的流体,使用具有0.5%重量SDS的蒸馏水以及具有1.8%重量Krytox157FSL羧酸铵的HFE-7500氟代烃油。为了形成O/W/O双重乳液,装置的可润湿性形成这样的图形,即第一交汇部是亲水的,而第二交汇部为憎水的。为了形成可润湿性图形,使用简单的流动限制技术。

[0120] 双重乳液通过两步骤处理而形成。这需要两个滴流不稳定性,在各交汇部中具有

一个。流速设置成对于内部相600微升/小时,对于中间相1000微升/小时,对于连续相2500微升/小时,保证在两个交汇部中都 $\{We_{in}, Ca_{out}\} < 1$ 。这使得内部相在第一交汇部中滴流,中间相在第二交汇部中滴流,从而在两步骤处理中形成双重乳液,如图3中 $We_{in}=0.2$ 所示。当 We_{in} 增加时,第一流动聚焦交汇部更接近喷射状态,尽管该处理保持两步骤,如图3中 $We_{in}=0.8$ 所示。当 We_{in} 增加至大于1时,内部相突然喷射;这在第二交汇部中产生双重射流,如图3中 $We_{in}=1.1$ 所示。因为在第二交汇部中 $\{We_{in}, Ca_{out}\} < 1$,因此保留滴流不稳定性,从而使得双重射流破碎成双重乳液,如图3中所示。在图3中,对于较低 We_{in} ,滴流不稳定性存在于两个流动聚焦交汇部中,从而在两步骤处理中形成双重乳液。不过,当 We_{in} 增加至超过1时,第一不稳定性消除;这使得内部相喷射至第二交汇部中,从而形成双重射流,该双重射流在单步骤处理中破碎成双重乳液。图3中的标度杆表示50微米。

[0121] 为了量化在两步骤和单步骤形成处理之间的转变,确定了内部和外部液滴的夹紧位置。在较低 We_{in} 时,内部和中间相在不同位置夹断,因为有两个在空间中间隔的滴流不稳定性,如图4A中所示。当 We_{in} 增加时,尽管处理保持两步骤,由于通过较高流速产生的较大剪切,两个夹断位置都向下游移动,如图4A中所示。当 We_{in} 增加超过1时,内部相喷射;内部和中间相在几乎相同位置被夹断,如图4A中所示。在这些状态之间的转变是突然的,可能是由于滴流至喷射转变的突然性质。在 We_{in} 的该范围内,双重乳液的外壳厚度降低,这是因为内部与中间相的比例增加,如图4B中所示。在两步骤形成处理中,总是不能形成比7微米更薄的外壳,因为这样做需要通常不会产生液滴的流速;不过,通过将装置设计成在单步骤状态下操作,装置能够实现这些流速。这使得内部与中间相的容积比率几乎任意增加,从而产生非常薄外壳的双重乳液,如图4B中所示。

[0122] 在图4A中,在较低 We_{in} 下滴流不稳定性存在于两个流动聚焦交汇部中,使得内部和外部射流在不同位置破碎。不过,当 We_{in} 增加超过1时,内部相喷射至第二交汇部中;这产生双重射流,其中,内部和外部相在相同位置夹断。图4B表示了双重乳液外壳的厚度在该范围中减小,可能是因为内部与中间相的比率增加。因此,与多步骤形成相比,单步骤形成能够用于制造具有薄得多的外壳的双重乳液,因为它并不限制为使得第一流动聚焦交汇部处于滴流状态时的流速。

[0123] 为了使得双重乳液的单步骤形成的动态可视化,该处理由高速照相机记录为电影。在液滴形成循环的早期,双重射流延伸至流动聚焦交汇部中,其中,滴流不稳定性如图5A中的 $t=0$ 微秒所示。当循环前进时,滴流不稳定性使得双重射流变窄。因为内部射流比外部射流更薄,因此它更快到达不稳定宽度;这使得内部射流夹断成液滴,同时外部射流保持连接,如 $t=375$ 微秒所示。当循环前进时,外部射流继续变窄,直到外部射流也到达不稳定宽度的点并破碎,从而产生双重乳液, $t=625$ 微秒。

[0124] 单步骤形成也能够用于产生更高阶的多重乳液。为了示例说明,使用串联的三个流动聚焦交汇部来构造三重乳液装置。为了形成W/O/W/O三重乳液,装置的可润湿性形成这样的图形,即第一交汇部憎水,而第二交汇部亲水,且第三交汇部憎水。都有表面活性剂的水、HFE-7500、水和HFE-7500在第一、第二、第三和第四进口中注入装置内,流速分别为对于内部相4000微升/小时,对于第一中间相3000微升/小时,对于第二中间相3000微升/小时,对于连续相7500微升/小时。这保证在前面两个交汇部中 $\{We_{in}, Ca_{out}\} > 1$,且第二个交汇部 $\{We_{in}, Ca_{out}\} < 1$,因此只有一个滴流不稳定性。这在第三交汇部中产生三重射流,其中,水射

流由油射流包围,该油射流由另一水射流包围,该另一水射流由油连续相包围,如图5B中所示。与双重射流相同,三重射流在它进入交汇部时变窄。这使得内部射流破碎($t=250$ 微秒),然后中间射流破碎($t=625$ 微秒),然后外部射流破碎($t=750$ 微秒),从而产生三重乳液,如图5B中所示。这种单步骤形成因此包括在射流到达不稳定宽度时对于各射流的一系列夹断事件。

[0125] 示例3

[0126] 当内部射流比外部射流更稳定时将发现产生不同类型的单步骤形成。这在内部相由形成非常稳定射流的流体(因为它非常有粘性、粘弹性、或者具有较低表面张力)构成时产生。为了示例说明这种单步骤形成,在本例中,双重射流的内部相由辛醇代替。辛醇具有与水的非常低的表面张力(相对于空气),从而使它能够形成非常稳定的射流,并使它很难通过其它微流体技术来乳化。通过将它作为内部相注入双重流动聚焦装置中,将产生双重射流,其中,内部射流比外部射流更稳定,图7A。当外部射流开始夹断成液滴时,它挤压内部射流,从而使它夹断成液滴。这产生了在其芯部具有辛醇液滴的双重乳液,如图7A中所示。

[0127] 因为滴流不稳定性用于使得双重射流破碎,因此双重乳液为单分散的,在它们芯部的辛醇液滴也是这样。这基本上使得“困难”流体(例如辛醇)能够通过将它包在较容易乳化的流体中而可控制地乳化。这也能够用于其它困难流体,例如粘弹性聚物流体。当从在微流体装置中形成的乳液形成颗粒或胶囊时需要这些流体;不过,由于它们的粘弹性特性,它们很难可控制地乳化,因为当粘弹性射流被剪切从而破碎成液滴时,它的粘性增加,从而阻止形成液滴。不过,通过将粘弹性射流包在水射流中,它也能够可控制地乳化。

[0128] 这利用水中10wt%浓度的聚乙二醇(PEG)($M_w=5000\text{g/mol}$)来经试验证明。当水射流夹断成液滴时,它将粘弹性射流夹断成液滴,如图7B中所示。这产生在其芯部具有粘弹性液滴的双重乳液。该双重乳液也能够破碎以便释放它们的芯部,从而产生粘弹性液滴的单分散群体。

[0129] 为了量化这些不同的单步骤夹断处理的动态,在夹断过程中测量作为时间函数的射流宽度。在夹断处理的早期,内部和外部射流共同变窄,如图8A中所示。当内部射流到达不稳定宽度时,它破碎,快速变窄和形成液滴。感兴趣的是,这与外部射流稍微加宽部分重合,表示附加的中间相冲入由于内部射流瓦解而留下的空隙中,如图8A中所示。

[0130] 最后,外部射流也瓦解,从而形成双重乳液。在三重乳液的情况下,随后是第三射流的另一变宽和然后瓦解,如图8B所示。内部和外部射流瓦解的函数形式相同,并符合 $1/2$ 指数的幂定律。由于Rayleigh-Plateau的不稳定性,这与单射流的破碎一致,从而提出多射流的这种破碎产生于一系列独立的夹断中。

[0131] 当内部射流比外部射流更稳定时,夹断动态不同。当为辛醇射流时,两个射流都拉长变窄,随后突然瓦解,如图8C中所示。这些射流的瓦解的函数形式也适合幂定律,但是指数为 $2/5$ 。这表示夹断动态更复杂,可能包括在内部和外部射流之间的相互作用。当为粘弹性射流时,瓦解将更慢;也有拉长变窄,但是这时随后有非常慢的瓦解,这是因为内部射流的粘弹性响应,如图8D中所示。这些瓦解也适合幂定律,但是这时指数大于1;与其它射流相比,这些射流的瓦解在接近夹断时减速,如图8D中所示。这表示尽管单步骤形成能够由多种流体产生单分散双重乳液,但夹断处理的动态取决于流体特性。当内部相由形成非常稳定射流的流体构成时,内部和外部相在同时破碎,当内部射流(图8C)具有低表面张力或(图

8D)为粘弹性时它们也是这样。在图8中的所有瓦解适合幂定律,其中表示指数 β (beta)。

[0132] 因此,这些示例表示了多重乳液能够通过控制滴流不稳定性而在微流体装置中在不同处理中形成。如果有多个不稳定性,则乳液在多步骤处理中形成,而如果有一个不稳定性,则它们在单步骤处理中形成。单步骤处理的优点是能够在很宽范围内控制多重乳液的外壳厚度。这将有利于应用例如颗粒或胶囊合成。单步骤形成也能够由通常非常难乳化的流体(例如粘弹性流体)形成单分散液滴。这有利于通过微流体产生新类型颗粒,例如需要乳化长链聚合物流体(它们通常为粘弹性)。

[0133] 虽然本文已经描述和举例说明了本发明的多个实施例,但本领域普通技术人员将容易想到许多实现本文中所述功能和/或获得本文中所述结果和/或一种或多种所述优点的其它措施和/或结构,每一种这样的变化和/或修改均被视为在本发明的范围内。更通常是,本领域普通技术人员应当知道,这里所述的所有参数、尺寸、材料和构造是示例性的,实际的参数、尺寸、材料和/或构造将取决于使用本发明教导的具体应用。本领域普通技术人员只利用常规实验会认识到或能确定本文所述本发明的具体实施例的许多等效情况。因此,应当知道,前述实施例仅作为示例给出,在附加权利要求书及其等效情况的范围内,本发明可以采取与具体说明和要求保护的方式不同的方式来实现。本发明涉及本文中所述的每一个单独的特征、系统、制品、材料、成套组件和/或方法。此外,两种或更多种这类特征、系统、制品、材料、成套组件和/或方法的任意组合也包括在本发明的范围内,只要这类特征、系统、制品、材料、成套组件和/或方法彼此一致。

[0134] 本文所限定和使用的定义应理解为优先于字典中的定义、通过参考结合的文獻中的定义和/或所定义术语的通常含义。

[0135] 除非有明确的相反说明,否则本说明书和权利要求书中的没有具体限定数量的词应理解为指“至少一个”。

[0136] 本说明书和权利要求书中用到的表述“和/或”应理解为指如此结合的要素中的“任一或二者”,即要素在一些示例中同时出现,在其它情况下分开出现。用“和/或”列举的多个要素应以相同的方式解释,即“一个或多个”要素如此结合。可选地存在不是“和/或”从句明确指出的要素的其它要素,无论它们与那些明确指出的要素相关与否。因此,作为非限定的示例,当与开放式语言如“包括”一起使用时,提及“A和/或B”在一个实施例中可以仅指A(可选地包括不是B的要素);在另一个实施例中可以仅指B(可选地包括不是A的要素);而在另一个实施例中可以指A和B(可选地包括其它要素);等等。

[0137] 本说明书和权利要求书中所用的“或”应理解为与上面定义的“和/或”具有相同含义。例如,当隔开列表中的各项时,“或”或“和/或”应理解为包括性的,即包括许多或列表中要素的至少一个,而且包括多于一个的要素,并可选地包括另外未列出的项目。只有当明确相反定义的术语例如“仅.....其中之一”或“确切地.....其中之一”,或“由.....组成”在权利要求书中使用时,指包括许多或列表中要素的恰好一个。通常,当前面存在排他性术语如“任一”、“.....其中之一”、“仅.....其中之一”或“.....其中确切之一”时,本文中所述的术语“或”应仅解释为表示排他性的可选项(即“其中之一或另一个但非二者”)。“基本由.....组成”用在权利要求书中时应具有如在专利法领域中所用的普通含义。

[0138] 如在本说明书和权利要求书中所用的,提及一个或多个要素列表时的表述“至少一个”应理解为意指选自所列要素中的任何一个或多个要素中的至少一个要素,但不一定

包括要素列表中每个明确列出的至少一个要素,也不排除要素列表中要素的任意组合。该定义还允许除了提及表述“至少一个”的要素列表内所明确指出的要素以外,其它要素也可以选择地存在,无论它们与那些明确指出的要素相关与否。因此,作为非限定的示例,“A和B中的至少一个”(或等同于“A或B中的至少一个”或等同于“A和/或B中的至少一个”)在一个实施例中可以指至少一个A,可选地包括多于一个的A,但不存在B(可选地包括B之外的要素);在另一个实施例中可以指至少一个B,可选地包括多于一个的B,但不存在A(可选地包括A之外的要素);而在另一个实施例中可以指至少一个A,可选地包括多于一个的A以及至少一个B,可选地包括多于一个的B(可选地包括其它要素);等。

[0139] 还应理解,除非有明确的相反说明,否则本文中要求保护的包括多于一个步骤或动作的任何方法中,该方法的这些步骤或动作的顺序并不一定限于所给出的方法的步骤或动作的顺序。

[0140] 在权利要求书和以上说明书中,所有过渡用语如“包含”、“包括”、“带有”、“具有”、“含有”、“涉及”、“持有”等均应理解为开放式的,即指包括但不限于。仅过渡用语“由……组成”和“基本由……组成”分别对应于如美国专利局专利审查程序指南第2111.03节中所规定的封闭或半封闭式的过渡用语。

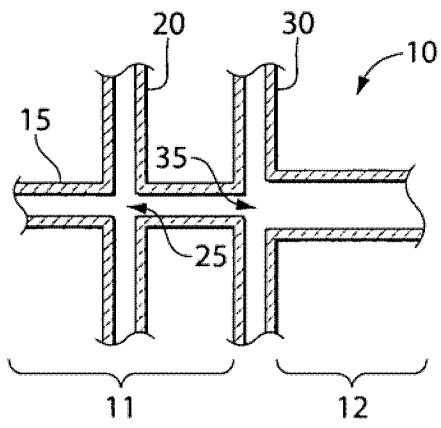


图1A

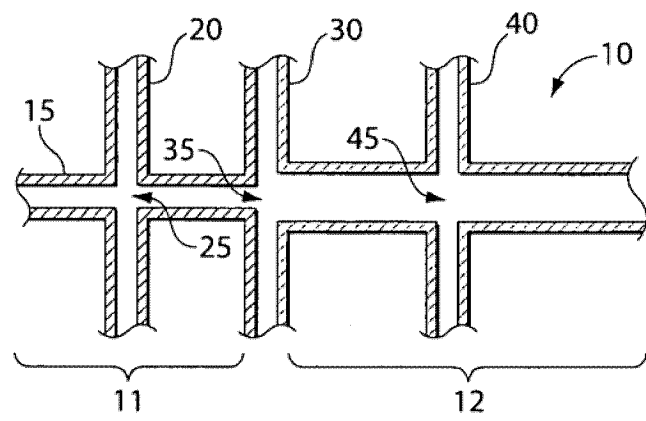


图1B

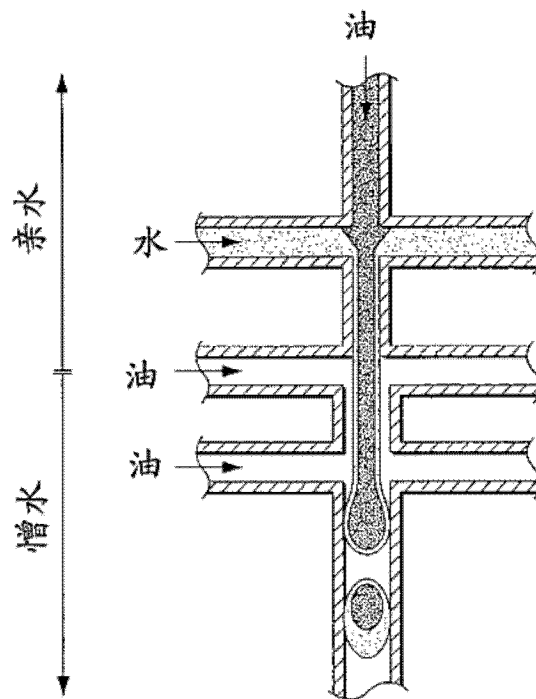


图2

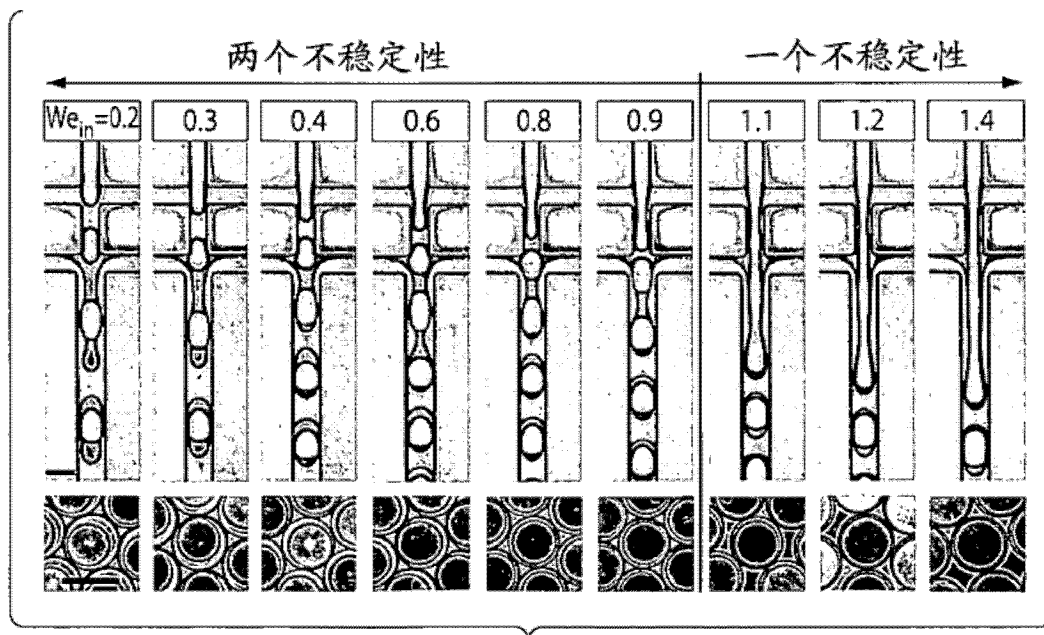


图3

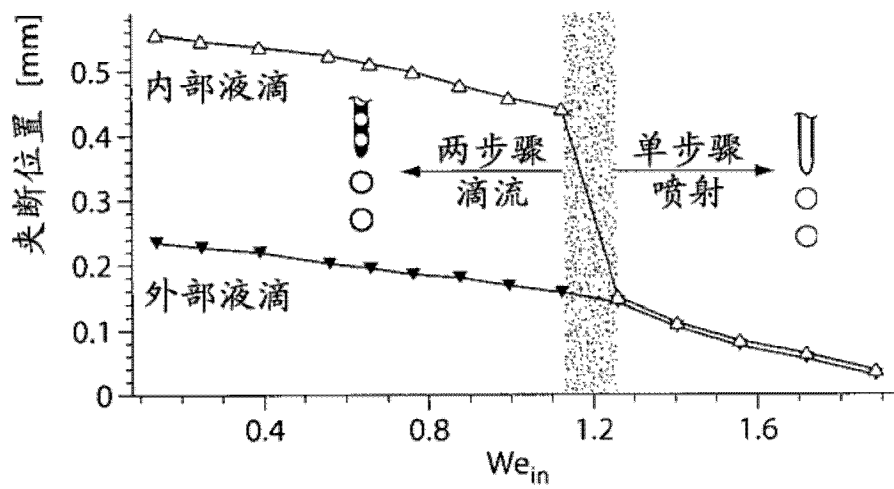


图4A

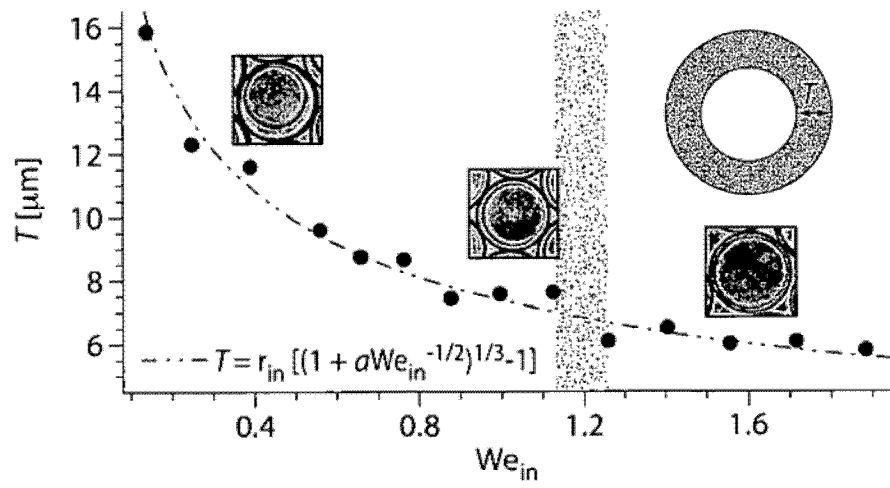


图4B

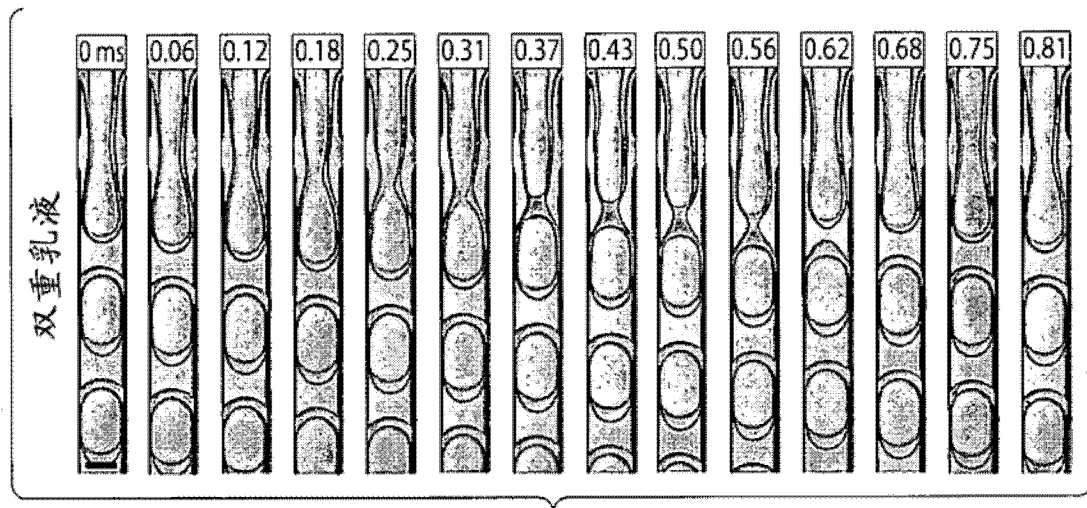


图5A

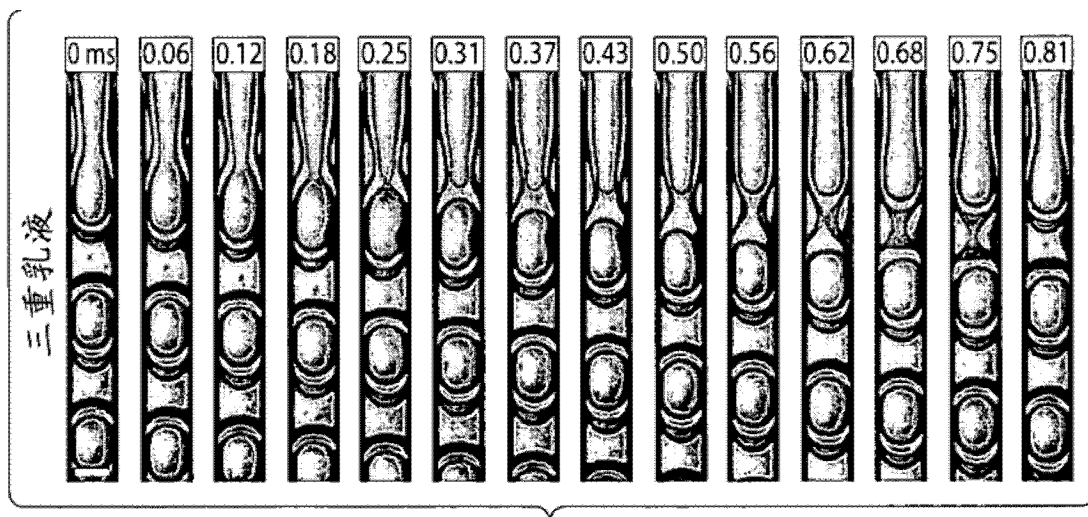


图5B

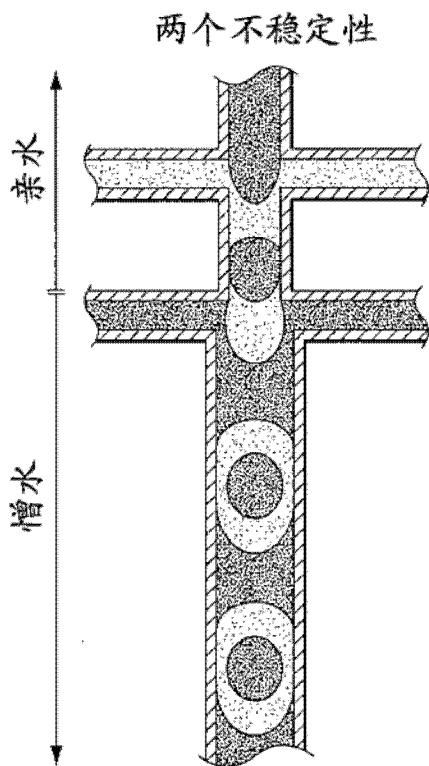


图6A

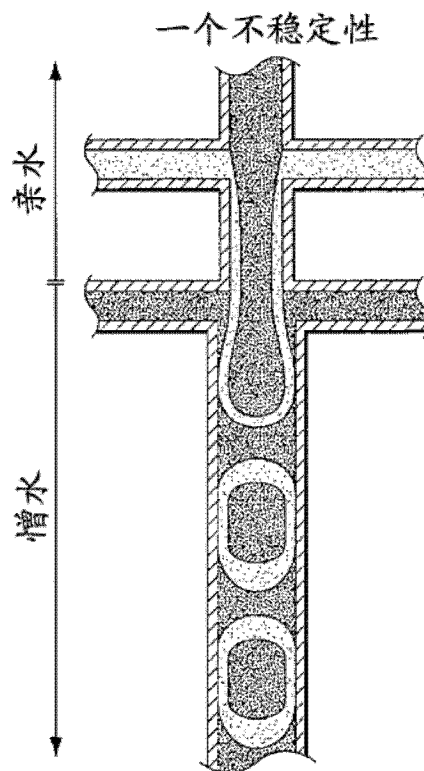


图6B

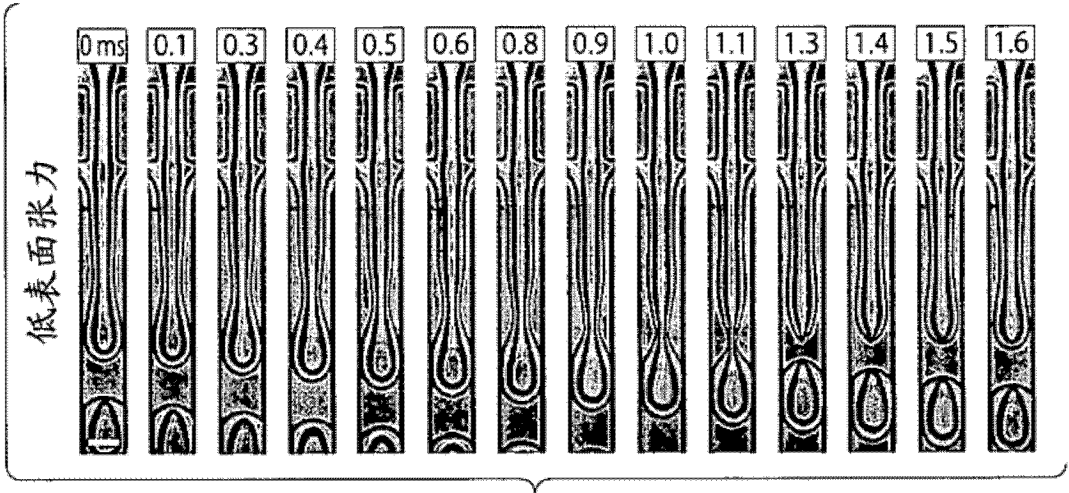


图7A

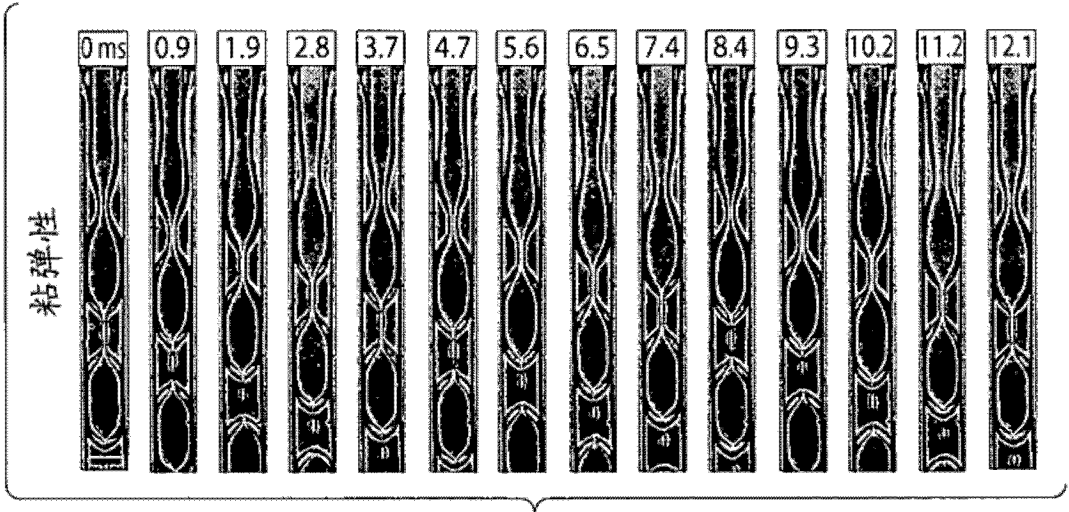


图7B

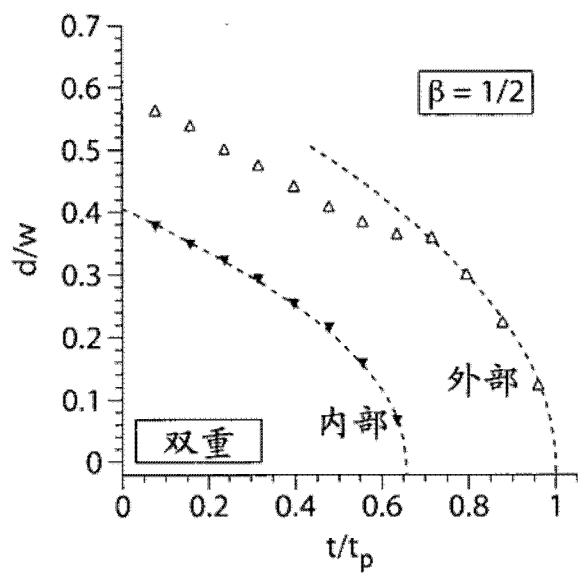


图8A

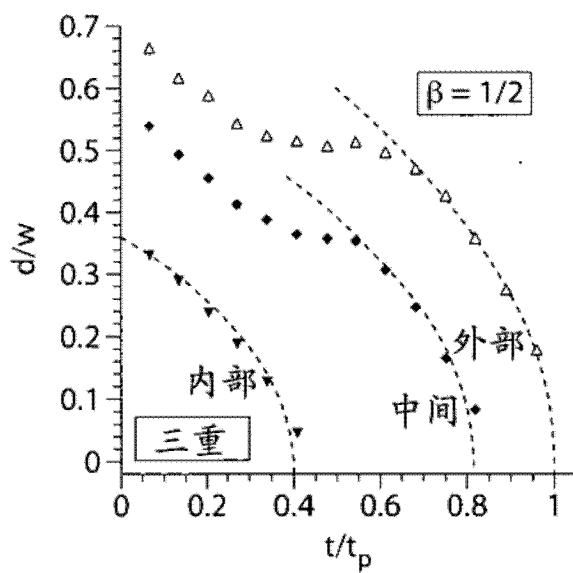


图8B

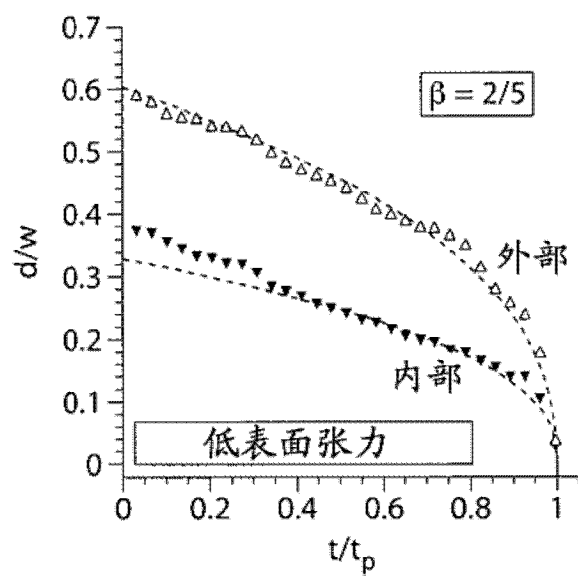


图8C

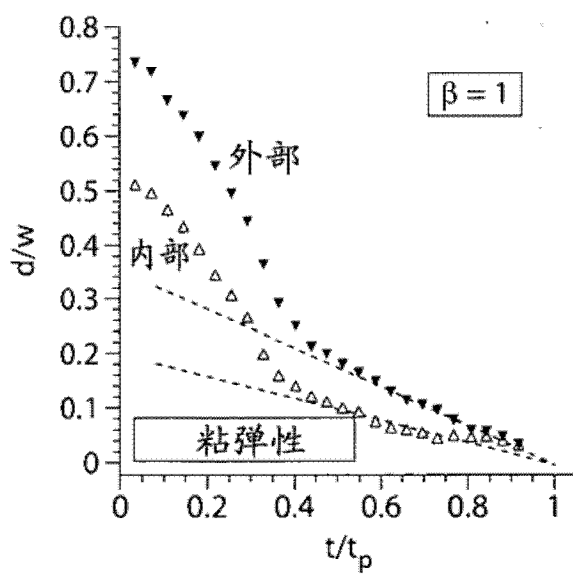


图8D