

(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2016-5837

(P2016-5837A)

(43) 公開日 平成28年1月14日(2016.1.14)

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)  
**BO1J 19/00 (2006.01)** BO1J 19/00 321 4G075

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 82 頁)

(21) 出願番号	特願2015-134627 (P2015-134627)	(71) 出願人	507044516
(22) 出願日	平成27年7月3日(2015.7.3)		プレジデント アンド フェローズ オブ
(62) 分割の表示	特願2011-554051 (P2011-554051) の分割		ハーバード カレッジ
原出願日	平成22年3月12日(2010.3.12)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
(31) 優先権主張番号	61/223, 627	(74) 代理人	100081422
(32) 優先日	平成21年7月7日(2009.7.7)		弁理士 田中 光雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100084146
(31) 優先権主張番号	61/160, 184		弁理士 山崎 宏
(32) 優先日	平成21年3月13日(2009.3.13)	(74) 代理人	100156122
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 佐藤 剛

最終頁に続く

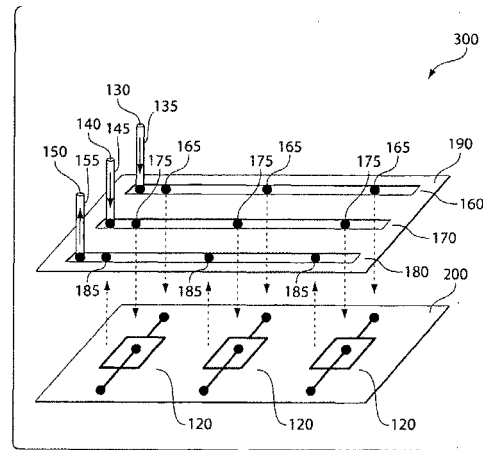
(54) 【発明の名称】 マイクロ流体デバイスのスケールアップ

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】分散剤内の分散相ならびに多相流体系の中の分散相のサイズおよびサイズ分布を制御するように配設されるマイクロ流体システムと、複数のかかるデバイスへの流体成分の送達のためのシステムとの並行使用方法の提供。

【解決手段】流体中の同様の、又は異なるサイズの不連続区画を集束及び/又は形成するためのマイクロ流体方法及びデバイスの併用を説明する。いくつかの側面では、概して、流動集束型技術に関し、マイクロ流体工学にも関し、より具体的には、分散剤の中の分散相ならびに多相流体系の中の分散相のサイズおよびサイズ分布を制御するように配列されるマイクロ流体システムと、複数のかかるデバイスへの流体成分の送達のためのシステムとの併用に関する方法。

【選択図】 図 1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

対象流体をチャネルの入口の中に導入することと、  
該入口に各々流体的に接続されている複数のマイクロ流体出口から、該対象流体の分離した部分を放出すると同時に、少なくとも部分的に分散流体によって該対象流体の該分離した部分のうちの少なくとも1つを包囲することと  
を含む、方法。

**【請求項 2】**

前記分散流体に、前記対象流体の不連続区画を作成させることを含む、請求項 1 に記載の方法。

10

**【請求項 3】**

前記対象流体を前記分散流体の2つの分離した流れに曝露させ、該2つの分離した流れが結合すること、および該対象流体の流れを完全に円周方向に包囲することを可能にすることを含む、請求項 2 に記載の方法。

**【請求項 4】**

上流部分と、出口に接続する下流部分とを有するマイクロ流体相互接続領域を提供することと、  
該出口の上流の該相互接続領域の中において、前記対象流体の不連続区画を作成することであって、該不連続区画のうちの少なくともいくつかは、20ミクロン未満の最大寸法を有する、ことと  
を含む、請求項 1 に記載の方法。

20

**【請求項 5】**

前記相互接続領域は、取り囲まれた断面を有する、請求項 4 に記載の方法。

**【請求項 6】**

前記相互接続領域は、1ミリメートル未満の最大断面寸法を有する、請求項 4 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記相互接続領域は、200ミクロン未満の最大断面寸法を有する、請求項 4 に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記相互接続領域は、50ミクロン未満の最大断面寸法を有する、請求項 4 に記載の方法。

30

**【請求項 9】**

前記相互接続領域は、25ミクロン未満の最大断面寸法を有する、請求項 4 に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記対象流体および前記分散流体の両方は、前記相互接続領域の外部境界内にある、請求項 4 に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記相互接続領域は、前記不連続区画の形成を補助する、寸法的に制限された区画を含む、請求項 4 に記載の方法。

40

**【請求項 12】**

前記分散流体および対象流体が前記寸法的に制限された区画を通過することを可能にすることを含み、該対象流体は、該寸法的に制限された区画を画定する壁に接触しない、請求項 11 に記載の方法。

**【請求項 13】**

前記対象流体を、対象流体チャネルから前記相互接続領域内の分散流体の中に導入することを含む、請求項 4 に記載の方法。

**【請求項 14】**

前記対象流体は、液体を含む、請求項 2 に記載の方法。

50

- 【請求項 15】  
前記対象流体は、ガスを含む、請求項 2 に記載の方法。
- 【請求項 16】  
前記対象流体チャネルは、前記相互接続領域によって少なくとも部分的に包囲される、請求項 12 に記載の方法。
- 【請求項 17】  
前記相互接続領域は、前記対象流体チャネルを部分的に包囲し、および該対象流体チャネルの出口において相互接続する少なくとも 2 つの区画を有する上流部分を含む、請求項 13 に記載の方法。
- 【請求項 18】 10  
前記相互接続領域の前記上流部分と前記下流部分との間で圧力差を作成することと、該上流部分と前記出口との間に分散流体を導入することと、少なくとも部分的に圧力差を介して前記対象流体の前記不連続区画を形成することを含む、請求項 4 に記載の方法。
- 【請求項 19】  
少なくとも部分的に前記相互接続領域の前記上流部分と前記出口との間の寸法的に制限された区画を介して、前記圧力差を作成することを含む、請求項 18 に記載の方法。
- 【請求項 20】  
前記寸法的に制限された区画を通して前記対象流体および前記分散流体を流動させることを含む、請求項 19 に記載の方法。
- 【請求項 21】 20  
前記分散流体および対象流体の各々は、流量を有し、該対象流体の該分散流体に対する該流量の比は 1 : 5 未満である、請求項 20 に記載の方法。
- 【請求項 22】  
前記比は、1 : 2.5 未満である、請求項 21 に記載の方法。
- 【請求項 23】  
前記比は、1 : 100 未満である、請求項 21 に記載の方法。
- 【請求項 24】  
前記比は、1 : 400 未満である、請求項 21 に記載の方法。
- 【請求項 25】  
前記対象流体チャネルは、前記寸法的に制限された区画の上流の前記相互接続領域において終端する出口を有する、請求項 21 に記載の方法。
- 【請求項 26】 30  
前記対象流体チャネルは、前記寸法的に制限された区画を通過する軸を有する、請求項 25 に記載の方法。
- 【請求項 27】  
前記相互接続領域の前記下流部分は、中心軸を有し、前記対象流体は、該相互接続領域の該下流部分の該中心軸と整列している中心軸を有する対象流体チャネルから、該相互接続領域に導入される、請求項 4 に記載の方法。
- 【請求項 28】  
前記分散流体は、 $6 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-2}$  ミリリットル / 秒の間の流量を有する、請求項 2 に記載の方法。
- 【請求項 29】 40  
前記分散流体は、 $1 \times 10^{-4} \sim 1 \times 10^{-3}$  ミリリットル / 秒の間の流量を有する、請求項 2 に記載の方法。
- 【請求項 30】  
対象流体の分散流体に対する流量の前記比は、1 : 5 未満である、請求項 29 に記載の方法。
- 【請求項 31】  
対象流体の分散流体に対する流量の前記比は、1 : 100 未満である、請求項 29 に記載の方法。
- 50

- 【請求項 3 2】  
対象流体の分散流体に対する流量の前記比は、1 : 400 未満である、請求項 2 9 に記載の方法。
- 【請求項 3 3】  
前記分散流体内に単分散の不連続対象流体区画を作成することを含む、請求項 2 に記載の方法。
- 【請求項 3 4】  
前記分散流体内に単分散の対象流体液滴を作成することを含む、請求項 2 に記載の方法。
- 【請求項 3 5】 10  
前記分散流体に多分散の不連続対象流体区画を作成することを含む、請求項 2 に記載の方法。
- 【請求項 3 6】  
前記不連続区画は、各々、最大寸法を有し、最も大きい該最大寸法を有する該区画の最も小さい該最大寸法を有する該区画に対するサイズ比は、少なくとも 10 : 1 である、請求項 3 5 に記載の方法。
- 【請求項 3 7】  
前記比は、少なくとも 25 : 1 である、請求項 3 6 に記載の方法。
- 【請求項 3 8】 20  
前記比は、少なくとも 100 : 1 である、請求項 3 6 に記載の方法。
- 【請求項 3 9】  
前記不連続区画のうちの少なくともいくつかは、50 ミクロン未満の最大断面寸法を有する、請求項 3 5 に記載の方法。
- 【請求項 4 0】  
前記不連続区画のうちの少なくともいくつかは、10 ミクロン未満の最大断面寸法を有する、請求項 3 5 に記載の方法。
- 【請求項 4 1】  
前記不連続区画のうちの少なくともいくつかは、1 ミクロン未満の最大断面寸法を有する、請求項 3 5 に記載の方法。
- 【請求項 4 2】 30  
前記対象流体と前記分散流体との間に中間流体を導入すること、および該対象流体の不連続区画を作成することをさらに含み、各区画は、中間流体のシェルによって包囲される、請求項 2 に記載の方法。
- 【請求項 4 3】  
前記シェルを硬化することをさらに含む、請求項 4 2 に記載の方法。
- 【請求項 4 4】  
前記対象流体チャネルと前記相互接続領域との間の少なくとも 1 つの中間流体チャネルを介して、前記対象流体と前記分散流体との間に前記中間流体を導入することを含む、請求項 4 2 に記載の方法。
- 【請求項 4 5】 40  
前記少なくとも 1 つの中間流体チャネルは、前記対象流体チャネルの前記出口の付近に出口を有する、請求項 4 2 に記載の方法。
- 【請求項 4 6】  
前記対象流体と前記分散流体とは、前記不連続区画の形成の時間スケールにおいて非混和性である、請求項 2 に記載の方法。
- 【請求項 4 7】  
前記対象流体、中間流体、および分散流体の各々は、前記区画形成の前記時間スケールにおいて、相互に対して非混和性である、請求項 4 2 に記載の方法。
- 【請求項 4 8】 50  
並列のマイクロ流体チャネル内において液滴を形成するシステムであって、

複数のマイクロ流体対象流体出口に流体的に接続される入口を有する分配チャンネルであって、各出口は、分散流体源に流体的に接続可能な少なくとも1つの分散流体チャンネルと流体的に連絡しているマイクロ流体相互接続領域の一部を画定する、分配チャンネルを備える、システム。

【請求項49】

前記分配チャンネルは、複数のマイクロ流体デバイスと流体的に連絡しており、各マイクロ流体デバイスは、前記複数のマイクロ流体対象流体出口のうちの少なくとも1つに接続される、請求項48に記載のシステム。

【請求項50】

複数の分配チャンネルをさらに備え、各々は、複数のマイクロ流体対象流体出口に流体的に接続される入口を有する、請求項48に記載のシステム。

10

【請求項51】

前記複数の分配チャンネルのうちの少なくとも1つは、該分配チャンネルの各々に流体的に接続され、各接続は、該複数の分配チャンネルのうちの該少なくとも1つのマイクロ流体出口を介して行われる、請求項50に記載のシステム。

【請求項52】

前記複数の分配チャンネルのうちの前記少なくとも1つは、前記分配の分散チャンネルに実質的に並列である、請求項51に記載のシステム。

【請求項53】

前記分配チャンネルは、マイクロ流体デバイスの一次元アレイに接続する、請求項48に記載のシステム。

20

【請求項54】

前記複数の分配チャンネルは、マイクロ流体デバイス二の次元アレイに接続する、請求項50に記載のシステム。

【請求項55】

前記複数の分配チャンネルは、マイクロ流体デバイスの三次元アレイに接続する、請求項50に記載のシステム。

【請求項56】

前記マイクロ流体デバイスのアレイは、少なくとも約100 mL / 時の流量が可能である、請求項53、54、または55に記載のシステム。

30

【請求項57】

前記マイクロ流体デバイスのアレイは、少なくとも約1 L / 時の流量が可能である、請求項53、54、または55に記載のシステム。

【請求項58】

前記マイクロ流体デバイスのアレイは、少なくとも約10 L / 時の流量が可能である、請求項53、54、または55に記載のシステム。

【請求項59】

前記マイクロ流体デバイスのアレイは、少なくとも約100 L / 時の流量が可能である、請求項53、54、または55に記載のシステム。

【請求項60】

前記アレイは、少なくとも1000個のマイクロ流体デバイスを備える、請求項53、54、または55に記載のシステム。

40

【請求項61】

前記アレイは、少なくとも10,000個のマイクロ流体デバイスを備える、請求項53、54、または55に記載のシステム。

【請求項62】

$N \times R_{c1} / R_d$  は、約1%未満である、請求項53に記載のシステム。

【請求項63】

$R_{c2} < R_{c1} / M$  である、請求項54に記載のシステム。

【請求項64】

50

$R_{c3} < R_{c2} / K$ である、請求項 55 に記載のシステム。

【請求項 65】

複数の前記マイクロ流体相互接続領域は、前記分散流体源と流体的に接続可能な、少なくとも 2 つの分散流体チャンネルと流体的に連絡している、請求項 48 に記載のシステム。

【請求項 66】

前記マイクロ流体相互接続領域の各々は、分散流体源と流体的に接続可能な少なくとも 2 つの分散流体チャンネルと流体的に連絡している、請求項 48 に記載のシステム。

【請求項 67】

前記相互接続領域を画定する少なくとも一部、および前記対象流体チャンネルを画定する少なくとも一部は、単一統合ユニットの部分である、請求項 48 に記載のシステム。

10

【請求項 68】

前記相互接続領域は、上流部分と、出口に接続される下流部分とを有し、前記対象流体マイクロ流体チャンネルは、該相互接続領域の該上流部分と該出口との間に出口を有する、請求項 48 に記載のシステム。

【請求項 69】

前記相互接続領域は、上流部分と、出口に接続される下流部分と、該上流部分と該出口との間の寸法的に制限された区画とを有する、請求項 48 に記載のシステム。

【請求項 70】

前記対象流体マイクロ流体チャンネルは、前記寸法的に制限された区画の上流に出口を有する、請求項 69 に記載のシステム。

20

【請求項 71】

前記対象流体チャンネルおよび前記相互接続領域の前記下流部分は各々、中心軸を有し、これらの軸は、整列している、請求項 70 に記載のシステム。

【請求項 72】

前記対象流体チャンネルおよび前記相互接続領域の前記下流部分は各々、中心軸を有し、これらの軸は、整列している、請求項 48 に記載のシステム。

【請求項 73】

前記相互接続領域および対象流体チャンネルに流体的に接続する少なくとも 1 つの中間流体チャンネルをさらに備える、請求項 48 に記載のシステム。

【請求項 74】

前記中間流体領域は、前記相互接続領域の前記上流部分と出口との間に出口を有する、請求項 73 に記載のシステム。

30

【請求項 75】

前記中間流体チャンネルは、前記相互接続領域の寸法的に制限された部分の上流に出口を有する、請求項 73 に記載のシステム。

【請求項 76】

前記対象流体チャンネルは、少なくとも 1 つの中間流体チャンネルによって、前記相互接続領域から横方向に分離される、請求項 73 に記載のシステム。

【請求項 77】

前記対象流体および中間流体チャンネルの各々は、前記寸法的に制限された区画の上流に出口を有する、請求項 75 に記載のシステム。

40

【請求項 78】

並列のマイクロ流体チャンネル内において液滴を形成するシステムであって、

対象流体を運ぶ対象流体チャンネルと、分散流体を運ぶ分散流体チャンネルとを結合する相互接続領域を備え、該相互接続領域の外壁を画定する少なくとも一部、および該対象流体チャンネルの外壁を画定する少なくとも一部は、単一の統合ユニットの部分である、システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

(政府支援研究)

本発明の様々な局面に至る研究は、少なくとも部分的に、国立科学基金による補助金番号DMR-0213805の支援を受けた。米国政府は、本発明に権利を有する。

【0002】

(関連出願)

本願は、Romanowskyらによる米国仮特許出願第61/160,184号(名称「Scale-up of Microfluidic Devices」、2009年3月13日出願)およびRomanowskyらによる米国仮特許出願第61/223,627号(名称「Scale-up of Microfluidic Devices」、2009年7月7日出願)の利益を主張し、これらの両出願は、本明細書に参考として援用される。

10

【0003】

(発明の分野)

本発明は、概して、流動集束型技術に関し、マイクロ流体工学にも関し、より具体的には、分散剤内の分散相ならびに多相流体系の中の分散相のサイズおよびサイズ分布を制御するように配設されるマイクロ流体システムと、複数のかかるデバイスへの流体成分の送達のためのシステムとの並行使用に関する。

【背景技術】

【0004】

流体送達、製品製造、分析等の目的で、所望の構成の流体の流れ、不連続流体の流れ、粒子、分散等を形成するための流体の操作は、比較的よく研究された技術分野である。例えば、直径100ミクロン未満の高単分散気泡は、毛管流動集束と称される技法を使用して生成されてきた。この技法において、ガスは、毛管チューブから液体槽へと押し出され、チューブは、小さな開口の上方に配置され、この開口を通る外部液体の縮流は、ガスを細い噴流に集束し、続いて、毛管の不安定性によって、同じサイズの気泡に分離する。関連する技法において、空中で液滴を生成するために、同様の配設が使用された。

20

【0005】

マイクロ流体工学は、非常に小さいスケールでの流体流動の制御に関連する技術分野である。マイクロ流体デバイスは、一般的には、超小型チャネルを含み、超小型チャネルの中で流体が流動し、超小型チャネルは、流体が相互と結合されることを可能にする、流体を異なる位置に迂回させる、流体間に層流をもたらす、流体を希釈する等のために、分岐されるか、または別様に配設され得る。研究者らが「チップ」またはマイクロ流体デバイスにおいて、非常に小さいスケールでの既知の化学または生体反応を実行しようとする「ラボオンチップ」マイクロ流体技術にかなりの努力が向けられてきた。さらに、必ずしもマクロスケールにおいて既知ではない新しい技法が、マイクロ流体工学を使用して開発されている。マイクロ流体スケールで調査または開発されている技法の実施例としては、ハイスループットスクリーニング、薬物送達、化学反応速度測定、コンビナトリアルケミストリー(化学反応、化学親和力、および微細構造形成の迅速な検査が望ましい)、ならびに物理学、化学、および工学の分野における根本的な問題の研究が挙げられる。

30

【0006】

分散の分野がよく研究されている。分散(または乳化)は、2つの材料の混合物、一般的には、一方が他方の中で分散される少なくとも2つの非混合性(非混和性)材料の混合物によって定義される流体である。すなわち、一方の材料は、もう一方の相(分散剤または定位相)によって包囲される、小さい分離領域または液滴に分裂し、もう一方の相内で、第1の相が運ばれる。分散の実施例は、食品および化粧品産業を含む多くの産業において見られる。例えば、ローションは、水性分散剤内で分散される油である傾向がある。分散において、分散相の液滴のサイズの制御は、例えば、ローションの感触等、全体的な製品特性をもたらし得る。

40

【0007】

分散の形成は、一般的には、可動部品を含む装置(例えば、ブレンダ、または材料を分

50

離するように同様に設計されるデバイス)内において実行され、それは、故障しやすい可能性があり、多くの場合、非常に小さい分散相液滴の制御に好適ではない。特に、伝統的な工業プロセスは、一般的には、概して、正確な小分散制御には適していないサイズスケールで動作するように形成される装置の製造を伴う。膜乳化は、乳剤を形成するためにミクロンサイズの細孔を使用した1つの小スケール技法である。しかしながら、分散相の多分散性は、場合によっては、膜の細孔径によって制限され得る。

#### 【0008】

不連続流体のバッチ生産は、製品の均一化が困難である傾向がある。これらの問題は、二重乳剤(液滴中の液滴)または三重乳剤(液滴中の液滴中の液滴)等の複合体構造のために悪化され得る。二重または三重乳剤に関するさらなる困難は、不十分なカプセル化効率性であり、かなりの量の最内相が、最外相へと漏れ出し、それは、薬物、香味料、または香料等の有用または揮発性化合物のための担体としての、かかる乳剤の有用性を制限し得る。対照的に、マイクロ流体デバイスは、基本的に、個々の液滴レベルで乳剤形成を調整することによって、極めて高い均一性およびカプセル化効率性を有する複数の乳剤を生成することができる。かかる制御は、基本的に1つずつ乳剤液滴を形成する費用が高く、各マイクロ流体デバイスは、わずか約1ミリリットル/時でほんの少量の製品を生産する。本発明は、マイクロ流体デバイスの製品のスケールアップの必要性の評価を伴う。

10

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0009】

多相システムの制御に関連する多くの技法が存在する一方で、分散相のサイズ、サイズ範囲(多分散性)、および他の要因の制御の改善の必要がある。

20

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0010】

本発明は、概して、流動集束型技術に関し、マイクロ流体工学にも関し、より具体的には、分散剤内の分散相ならびに多相流体系の中の分散相のサイズおよびサイズ分布を制御するように配設されるマイクロ流体システムと、複数のかかるデバイスへの流体成分の送達のためのシステムとの併用に関する。本発明の主題は、場合によっては、相互に関連する製品、特定の問題に対する代替の解決策、ならびに/または1つ以上のシステムおよび/もしくは物品の複数の異なる使用に関する。

30

#### 【0011】

一側面では、方法が提供される。方法は、チャネルの入口へと対象の流体を導入するステップと、それぞれが入口に流体的に接続される複数のマイクロ流体出口から、対象流体の分離した部分を放出すると同時に、少なくとも部分的に分散流体によって対象流体の分離した部分のうち少なくとも1つを包囲するステップとを含む。

#### 【0012】

別の側面では、並列のマイクロ流体チャネルの中で液滴を形成するシステムが提供される。システムは、複数のマイクロ流体対象流体出口に流体的に接続される入口を有する分配チャネルを備え、各出口は、分散流体源に流体的に接続可能である少なくとも1つの分散流体チャネルと流体的に連絡している、マイクロ流体相互接続領域の一部を画定する。

40

#### 【0013】

別の側面では、並列のマイクロ流体チャネルの中で液滴を形成するためのシステムが提供される。システムは、対象流体を運ぶための対象流体チャネルと、分散流体を運ぶための分散流体チャネルとを結合する、相互接続領域を備え、相互接続領域の外壁を画定する少なくとも一部、および対象流体チャネルの外壁を画定する少なくとも一部は、単一統合ユニットの部分である。

#### 【0014】

本願の主題は、場合によっては、相互に関連する製品、特定の問題に対する代替の解決策、ならびに/または単一のシステムもしくは物品の複数の異なる使用に関する場合がある。

50



## 【0015】

本発明の他の利点、特徴、および使用は、概略的であり、一定の縮尺で描かれることを目的としない、添付図と併せて考慮するとき、本発明の限定されない実施形態の以下の詳細な説明から明らかとなるであろう。図中、種々の図面に示される各同一またはほぼ同一の構成要素は、一般的には、単一の数字によって表される。明確にするために、当業者が本発明を理解することを可能にするために図示が必要ではない場合は、全ての図で全ての構成要素が標識化されるわけではなく、示される本発明の各実施形態の全ての構成要素もまた、標識化されるわけでもない。本明細書および参照によって組み込まれる文書が矛盾する開示を含む場合、本明細書が優先するものとする。

## 【図面の簡単な説明】

10

## 【0016】

概略的であり、一定の縮尺で描かれることを目的としない、添付図を参照して、本発明の非限定的実施形態を一例として説明する。図中、図示された各同一またはほぼ同一の構成要素は、一般的には、単一の数字によって表される。明確にするために、当業者が本発明を理解することを可能にするために図示が必要ではない場合は、全ての図で全ての構成要素が標識化されるわけではなく、示される本発明の各実施形態の全ての構成要素もまた、標識化されるわけでもない。

【図1】図1は、一実施形態に従った、流体分配物品の概略図である。

【図2】図2は、一実施形態に従った、三次元並列マイクロ流体デバイスの概略図である。

20

【図3】図3は、一実施形態に従った、一次元並列マイクロ流体デバイスの概略図である。

【図4】図4は、一実施形態に従った、二次元並列マイクロ流体デバイスの概略図である。

【図5】図5は、一実施形態に従った、本発明のマイクロ流体デバイスの概略図である。

【図6】図6は、図5の線44を通る概略断面図である。

【図7】図7は、一実施形態に従った、二次元並列マイクロ流体デバイスの写真である。

【図8】図8は、一実施形態に従った、並列マイクロ流体デバイスの概略図である。

【図9】図9は、一実施形態に従った、並列マイクロ流体デバイスの概略図である。

【図10】図10は、一実施形態に従った、並列マイクロ流体デバイスの概略図である。

30

【図11】図11は、一実施形態に従った、並列マイクロ流体デバイスの概略図である。

【図12】図12は、一実施形態に従った、マイクロ流体デバイスの写真である。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0017】

以下の文書は、参照することによってその全体が本明細書に組み込まれる：Kumarらによる1996年4月30日発行の米国特許第5,512,131号、Whitesidesらによる1996年6月26日公開の国際特許公開第WO96/29629号、Kimらによる2002年3月12日発行の米国特許第6,355,198号、Andersonらによる2001年11月29日公開の国際特許公開第WO01/89787号、Linkらによる2004年10月28日公開の国際特許公開第WO2004/091763号、Stoneらによる2004年1月8日公開の国際特許公開第WO2004/002627号、2005年3月10日公開の国際特許公開第WO2005/021151号、Ahnらによる2007年8月9日公開の第WO2007/089541号、Churaらによる2008年10月9日公開の第WO2008/121342号、Weitzらによる2006年9月14日公開の第WO2006/096571号。また、Weitzらによる「Controlled Creation of Emulsions, Including Multiple Emulsions」と題する2009年3月13日出願の米国仮特許出願第61/160,020号、Romanowskyらによる「Scale-up of Microfluidic Devices」と題する2009年3月13日出願の米国仮特許出願第61/160,184号、およびRomanowsk

40

50

yらによる「Scale-up of Microfluidic Devices」と題する2009年7月7日出願の米国仮特許出願第61/223,627号も参照することによって本明細書に組み込まれる。

#### 【0018】

流体中の同様の、または異なるサイズの不連続区画を集束および/または形成するためのマイクロ流体方法およびデバイスの併用のためのシステムおよび技法を提供する。一側面では、1つの投入口から複数の排出口に流体を分配するために、流体分配物品が使用される。開示された方法および物品を使用して、複数のマイクロ流体デバイスは、三次元で接続されてもよい。場合によっては、液滴形成等のマイクロ流体プロセスが、種々の同様または同一のプロセス位置にわたって再生可能な方法で、かつ一貫して実行され得るよう

10

#### 【0019】

いくつかの実施形態では、本発明は、並列の多相材料の操作と関連したデバイスおよび技法に関する。当業者が、様々な数の相を含む幅広い材料のいずれも、本発明の特定の実施形態に従って操作され得ることを認識する一方で、本発明の種々の実施形態は、概して、非混合性流体の二相システムで使用される。ここで使用される「流体」は、本明細書で

20

#### 【0020】

ある実施形態では、本発明は、液滴形成を作成するための可動部品を含まない流動システム（好ましくは、マイクロ流体システム）の中で、制御されたサイズおよびサイズ分布の分散剤内の分散相の液滴の形成に関する。すなわち、所望のサイズの液滴が形成される位置（複数を含む）において、デバイスは、液滴形成またはサイズに影響を与えるように、デバイス全体に対して運動する構成要素を含まない。例えば、制御されたサイズの液滴が形成される場合、それらは、液滴流動内にチャンネルを画定するデバイスの他の部分に対して運動する部分なしで形成される。これは、液滴サイズの「受動制御」または「受動分裂」と称され得、第1の組の液滴がより小さい液滴に分裂する。

30

#### 【0021】

同一のモノリシックチップ上に多くの個々のデバイスを統合することによって大量の製品を生産するために、並列マイクロ流体デバイスが使用され得る。場合によっては、並列マイクロ流体デバイスは、1集積チップ当たり数リットル/日、またはそれよりも大きい

40

#### 【0022】

いくつかの実施形態では、並列スケールアップは、流体をデバイスのアレイに投入し、そこから製品を回収するための流体分配物品を伴う。以下により詳細に記載するように、流体分配物品およびデバイスのアレイは、既知の方法を使用して製造され得る。外部流体供給およびコレクタに対する最小数の接合部分を有する、任意数のマイクロ流体デバイス

50

を操作するために、デバイスの高密度アレイを接続するために、およびシステム冗長性によって、統合デバイスの長い機能寿命を促進するために、流体分配物品が使用され得る。

【0023】

ここで図1を参照すると、本発明の一実施形態に従った一次元並列マイクロ流体システム300が概略的に示される。投入口130および140から並列液滴形成アレイ200に流体を分配するために、流体分配物品190が使用され、液滴形成アレイによって形成される得られた乳剤は、排出口150から退出する。流体分配物品は、例えば、単一のチャンネル135に入る流体が、チャンネル160に流入し、複数のチャンネル165に分配され、それがシステム200の中の液滴形成デバイスに入ることを可能にする。

【0024】

本発明の一実施形態である図2は、液滴形成デバイス120の三次元並列マイクロ流体システム100のアセンブリを概略的に示す。システム100は、液滴形成デバイス120の二次元アレイ200を含む。図1に示すように、本発明の本実施形態では、第1の流体(すなわち、油等の分散剤流体)は、投入口130を通してチャンネル135に流入され、第2の流体は、投入口140を通してチャンネル145に流入され、液滴形成デバイス120の中において第1の流体と第2の流体との相互作用によって生産される乳剤は、チャンネル155および排出口150を通過してシステムから流出する。チャンネル160、170、および180を含む分配プレート190は、チャンネル160、170、および180が交差チャンネル210、220、および230とは異なる平面内にあるように、二次元液滴形成アレイ200の平面とは異なる平面内にある。チャンネル165、175、および185は、チャンネル160、170、および180のそれぞれを、チャンネル210、220、および230に接続する。

【0025】

いくつかの実施形態では、流体分配物品は、マイクロ流体デバイスの層の上方に積層される、流体チャンネルの1つ以上の層を含む(図1)。本発明の種々の実施形態のシステムのある特定の部分および視点を定義するために、「頂部」、「底部」、「上方」、「下方」等が使用されるが、システムは、記載するものとは異なる配向で使用され得ることを理解されたい。流体分配物品は、拡張可能な並列構成で、一次元(1-D)、二次元(2-D)、および/または三次元(3-D)アレイのデバイスを提供することができる。例えば、1-D直線アレイのデバイスは、チャンネル210、220、および230と流体的に連絡しているマイクロ流体デバイス120の1-Dアレイ400を示す図3に示すような流体チャンネルの単一の組によって提供されてもよい。本実施形態では、チャンネル210、220、および230は、アレイの中の全てのデバイスの対応する入口または出口を覆って直接設置され、すなわち、チャンネル210は、入口211を通る全てのデバイスに第1の流体を供給し、チャンネル220は、入口221を通る全てのデバイスに第2の流体を供給し、チャンネル230は、出口231から、各デバイスのからの製品を回収する。いくつかの実施形態では、流体分配物品チャンネルは、対応するチャンネルに流体を供給するために、および/または対応するチャンネルから製品を回収するために、チャンネルの頂部側に、それぞれ、少なくとも1つの開口(例えば、開口212、222、および232)を有する。

【0026】

マイクロ流体デバイス120の2-Dアレイ500、デバイスの各1-Dアレイと流体的に連絡している分配チャンネル210、220、および230の第1の組、ならびに分配チャンネル210、220、および230の第1の組のそれぞれと流体的に連絡している分配チャンネル160、170、および180の第2の組を示す図4に示すような、分配チャンネルのそれ自体の組によって提供される、各1-Dサブアレイを有する、2-Dアレイのデバイスを作成するために、同様の設計が使用され得る。チャンネル160、170、および180は、開口の少なくとも2つの組、チャンネル160、170、および180をチャンネル210、220、および230のそれぞれに接続する、開口165、175、および185の第1の組、ならびに流体がアレイ500に流入することができる、および/また

10

20

30

40

50

は製品がアレイ 5 0 0 から回収され得る、開口 1 6 6、1 6 7、および 1 6 8 の第 2 の組を有してもよい。

【 0 0 2 7 】

いくつかの実施形態では、分配チャネルの各組の中の分配チャネルは、単一層に組み込まれる。したがって、2 - Dアレイ 5 0 0 は、第 1 の層の中にデバイス 1 2 0、第 1 の層の頂部の第 2 の層の中に分配チャネル 2 1 0、2 2 0、および 2 3 0、ならびに第 2 の層の頂部の第 3 の層の中に分配チャネル 1 6 0、1 7 0、および 1 8 0 を製造することによって組み立てられ得る。当業者は、組み立ての順序が異なってもよいことを認識するであろう。

【 0 0 2 8 】

場合によっては、3 - Dアレイは、図 2 に示すように、2 - Dアレイのユニットを接続することによって組み立てられる。いくつかの実施形態では、2 - Dアレイのユニットを流体的に接続するために、分配チャネルの 1 つの組（例えば、図 2 のチャネル 1 3 5、1 4 5、および 1 5 5）が使用される。3 - Dアレイは、例えば、2 - Dアレイを積層すること、2 - Dアレイを隣り合わせに設置すること等によって、種々の立体構造で組み立てられてもよい。図 2 に示すように、配列 1 0 0 は、投入口および / または排出口 1 3 0、1 4 0、および 1 5 0 の単一の組によって操作されてもよい。

【 0 0 2 9 】

いくつかの実施形態では、分配チャネルおよびデバイスは、単一の層に組み込まれてもよい。限定されない実施例を図 8 に示し、2 つのデバイス 6 2 0 を提供する、2 つの分配チャネル 6 1 0 および 6 1 2 を有するアレイ 6 0 0 を図示する。本実施例では、分配チャネル 6 1 0 は、入口 6 1 4 によって供給される連続相（例えば、油）を含有し、分配チャネル 6 1 2 は、入口 6 1 6 によって供給される分散相（例えば、水溶液）を含有する。分配チャネルは、液滴作製デバイス 6 2 0 に流れ込み、液滴 6 2 2 は、出口 6 2 4 を通ってデバイスから退出する。例えば、追加のデバイス 6 2 0 を隣り合わせに反復させ、分配チャネル 6 1 0 および 6 1 2 をそれらのそれぞれの縦軸に沿って延在させることによって、図 8 に示すレイアウトを使用して、3 つ以上のデバイスが操作され得ることを理解されたい。また、直線的な配列以外の配列が使用されてもよいことも理解されたい。例えば、デバイスおよび / または分配チャネルのうちの 1 つ以上は、湾曲または屈曲していてもよい。例えば、分配チャネル 6 1 0 および 6 1 2 ならびにデバイス 6 2 0 は、二次元アレイ 6 5 0 を示す図 9 に示すように配設されてもよい。

【 0 0 3 0 】

別の限定されない実施例では、液滴中液滴乳剤を生産するために組み立てられるデバイスおよび分配チャネルは、単一の層において製造されてもよい。図 1 0 は、本実施例の一実施形態を示し、2 つのデバイス 7 2 0 を提供する、2 つの分配チャネル 7 1 0 および 7 1 2 を有するアレイ 7 0 0 を示す。本実施例では、分配チャネル 7 1 0 は、入口 7 1 4 によって供給される連続相を含有し、分配チャネル 7 1 2 は、入口 7 1 6 によって供給される分散相を含有する。連続相の液滴 7 2 2 は、分散相を含有するチャネル 7 3 0 に連続相を流入させることによって生成される。それぞれが連続相の液滴 7 2 2 を含有する液滴 7 2 4 は、液滴 7 2 2 をチャネル 7 3 2 に流入させることによって生成される。液滴 7 2 4 は、出口 7 2 6 を通ってデバイスから退出する。図 1 2 は、液滴中液滴乳剤を生産するために組み立てられるデバイスの別の実施形態を示す。

【 0 0 3 1 】

かかる液滴は、例えば、コア / シェル型粒子等の粒子を生産することに有用であり得る。より高い次数の乳剤（すなわち、三重乳剤、四重乳剤等）もまた、このような設計を使用して生成され得ることを理解されたい。例えば、出口 7 2 6 の代わりに、別の相を含有するチャネルに液滴 7 2 4 を流入させることによって、三重乳剤が生成され得る。例えば、油水油乳剤は、水相中に懸濁している油滴を生成するために、水相に油相を流入させ、油相中に懸濁している水中油乳剤（すなわち、水滴中に懸濁している油滴を含有する液滴）を生成するために、油相に、水相中に懸濁している油滴を流入させ、油水油乳剤（すな

10

20

30

40

50

わち、油滴中に懸濁している水滴中に懸濁している油滴を含有する液滴)を生成するために、水相に、油相中に懸濁している水中油乳剤を流入させることによって、作成され得る。

#### 【0032】

いくつかの実施形態では、水相等の相のうちの1つ以上は、界面活性剤を含有してもよい。例えば、水相は、ドデシル硫酸ナトリウムを含有してもよい。本明細書で考察されるように、油相は、任意の好適な材料であってもよい。好適な油相の限定されない実施例としては、連続相として、1.8% (重量で)の「R22」界面活性剤を有する、1-オクタノールおよびHFE-7500油が挙げられる[R22は、市販のパーフルオロポリエーテル、Krytox (登録商標) 157FSL油のアンモニウム塩である(Dupont)]。

10

#### 【0033】

さらに別の限定されない実施例では、図9に示すアレイ650は、図11に示すように、チャンネルを流動する流体の流動方向および種類を変化させることによって、異なるように操作されてもよい。図11は、連続相によって包囲される4つの異なる分散相を生成するデバイス820を有する、アレイ800を示す(4つの分散相は、用途に応じて、同一または異なる組成物を有し得る)。本実施例では、分配チャンネル610は、入口614によって供給される連続相を含有し、チャンネル840によって供給される連続相を含有する回収チャンネル810は、液滴822、824、826、および828を回収し、それらは、出口816を通じてチャンネル810から退出する。入口830、832、834、および836は、それぞれ、液滴822、824、826、および828のそれぞれを生成するために、チャンネル840を通して回収チャンネル810に異なる分散相を流入させる。これは、例えば、並列の異なる液滴のライブラリを生成するために使用されてもよい。入口830、832、834、および836は、同一または異なる流体の任意の組み合わせを流動させ得ることを理解されたい。図8~11に示す配列はまた、他の実施形態において、三次元で並列化されてもよいことを理解されたい。

20

#### 【0034】

図11に示すようなアレイは、ある特定の場合において、第1のステップで液滴を連続的に生成し、次いで、別の第2のステップで液滴と一緒に混合することを伴う、伝統的な方法と比較して、ライブラリ生成の実質的な時間節約をもたらし得る。これは、例えば、ライブラリが分解しやすい1つ以上の敏感な組成物を含有する場合、有利であり得る。場合によっては、各種類の液滴の形成を促進するために、共通の圧力差を使用することは、液滴のサイズの均一性を改善し得る。特定の実施形態では、各分散相に対する別々の入口チャンネルの使用は、例えば、同一の入口チャンネルが異なる分散相を流動させるために再使用される場合と比較して、液滴の汚染の可能性を低減することができる。

30

#### 【0035】

流体分配物品チャンネルは、デバイスのマイクロチャンネルの寸法よりもはるかに大きい寸法(高さ、幅、および/または長さ)を有して製造されてもよく、それは、流体分配物品チャンネルに沿った圧力降下が、各マイクロ流体デバイスにわたる圧力降下と比較して、基本のごくわずかであることを可能にし得る。以下により詳細に記載するように、かかる設計は、デバイスの流体力学的結合を防止すること、それらの独立した、かつ安定した性能を確実にすること、および/またはデバイス間で流体を均等に分配することが可能である。したがって、分配チャンネルの単一の組は、マイクロ流体デバイスの直線アレイを提供し、実質的にデバイスの性能に影響を及ぼすことなく、入口/出口開口の単一の組への接合部分を低減することができる。

40

#### 【0036】

流体分配物品は、多くの独立したマイクロ流体デバイスのアレイと整合するために使用され得、それによって、任意数のデバイスを備えるアセンブリが入口および出口の単一の組とともに供給されることを可能にする。いくつかの実施形態では、本発明の方法および物品は、少なくとも約100個のデバイス、少なくとも約1,000個のデバイス、少な

50

くとも約 10,000 個のデバイス、少なくとも約 100,000 個のデバイス、またはそれ以上のデバイスへの拡大さえ可能にする。

【0037】

場合によっては、デバイスは、高密度アレイで配設される。例えば、デバイス間の間隔は、100ミクロン未満、50ミクロン未満、20ミクロン未満、10ミクロン未満等であってもよい。流体分配物品の使用はまた、チャンネルの交差が単一層スキームの中で回避されなければならないため、単一層スキームを使用して達成され得る並列デバイスのより高密度の充填を可能にする。

【0038】

アセンブリに入る、および/またはアセンブリから退出する流体の総流量は、少なくとも約 100 mL/時、少なくとも約 1 L/時、少なくとも約 10 L/時、少なくとも約 100 L/時、少なくとも約 1000 L/時、またはそれ以上でさえあってもよい。

10

【0039】

一実施形態では、本発明の物品は、三次元で配設される複数のデバイスを含み組み立てられてもよい（例えば、立方体状構造）。例えば、かかる物品は、少なくとも 50、100、200、400、600、または 10,000 個のデバイスさえ含んでもよい。ある特定の場合において、少なくともかかる数のデバイスを含む物品は、 $5\text{ cm}^3$  未満の体積を占めてもよい。本発明は、単一マイクロ流体デバイスが圧力  $P$  を有してもよいこと、および開示された流体分配物品を使用して、それぞれも圧力  $P$  を有する、複数のかかるデバイスの接続は、圧力、例えば、10,000 個のデバイスを有する物品の圧力の実質的な増加をもたらさず、圧力  $P$  を有するそれぞれは、 $10,000 \times P$  よりもはるかに少ない可能性があることを開示する。場合によっては、圧力は、 $10 \times P$  未満、 $5 \times P$  未満、 $2 \times P$  未満等であってもよい。特定の実施形態では、複数のデバイスを有するシステムの圧力は、基本的に  $P$  に等しい圧力を有する。本発明の本側面では、種々の実施形態において、各デバイスが圧力  $P$  を有し、複数のデバイスが本明細書に記載するように接続され、各デバイスが任意の他の圧力  $P$  とは 5% 以下異なる圧力  $P$  を有する、上記の多数のデバイスを含む物品は、 $P$  自体の 25%、20%、15%、10%、5%、または 2% を超える、デバイス全体の全体圧力の増加さえもたらさない。

20

【0040】

本発明のさらなる利点は、アレイ内の各デバイスが、アレイの中の他のデバイスから基本的に独立して動作することである。したがって、デバイスが詰まる、または別様に劣化する場合、アレイの中の他のデバイスは、動作し続けることができる。

30

【0041】

流体分配物品を使用して本明細書に記載するように接続されるデバイスのアレイはまた、定常状態動作が達成される前に長く続く振動に悩まされる、単一層ファンアウトスキームとは対照的に、非常に短いターンオン遷移挙動を受ける。例えば、本発明のデバイスにおけるターンオン遷移挙動は、約 10 分未満、約 5 分未満、約 1 分未満、約 0.1 分未満等であってもよい。

【0042】

流体力学的結合による圧力振動は、特に、PDMS 等のエラストマー材料がデバイスの製造で使用される時に、マイクロ流体デバイスによく見られる問題である。例えば、エラストマーマイクロ流体デバイスの中のチャンネルに注入される流体は、チャンネルの伸縮を引き起こし、それによって、流体中に圧力波を導入する可能性がある。チャンネルが複数のマイクロ流体デバイスを供給する実施形態では、圧力波は、チャンネルに接続されるデバイスのそれぞれに流れ込む流体の圧力に変動をもたらす得る。いくつかの実施形態では、本発明は、デバイスに供給するチャンネルの体積を制御することによって、これらの圧力変動を実質的に回避する。場合によっては、デバイスの圧力変化は、流体分配チャンネルによって緩和され、それによって、圧力変化が別のデバイスに影響を及ぼすことを基本的に防止してもよい。例えば、相互に流体的に連絡している第 1 および第 2 のデバイスに接続される流体分配チャンネルは、第 1 および第 2 のデバイスが相互から分離されることを可能にし得

40

50

る。

【0043】

以下の試験は、当業者が、実質的に流体力学的結合のない、マイクロ流体デバイスのアレイを設計することを可能にするのに有用となる。分配チャンネルによって接続されるN個の基本的に同一のデバイスの1-Dアレイに対して、各デバイスは、流体力学的抵抗値 $R_d$ を有し、分配チャンネルは、隣接するデバイス間の距離にわたって流体力学的抵抗 $R_{c1}$ を有する（すなわち、セグメント毎の抵抗）。抵抗は、デバイスの入口と出口との間で、異なるが、同じ桁内にあり得ることを理解されたい。例えば、油入口とデバイス出口との間の抵抗は、水入口とデバイス出口との間の抵抗と比較して異なり得る。 $R_{c1}$ が $R_d$ よりもはるかに小さい場合、アレイの中の第1のデバイスと最後のデバイスとの間の流量の分数差は、 $N * R_{c1} / R_d$ よりも小さい。場合によっては、この量は、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、10%未満、1%未満、0.5%未満、0.1%未満等で維持される。

10

【0044】

それぞれがN個のデバイスを含むM列のデバイスを有し、各列に第1代直線分配チャンネルのその独自の組が提供される、 $M \times N$ 格子で配設される、 $M \times N$ 個のデバイスの2-Dアレイに対して、第1代分配チャンネルの入口と対応する出口との間の流体力学的抵抗は、 $R_{c1}$ が $R_d$ よりもはるかに小さいと仮定すると、約 $R_d / N$ である。M列のデバイスのそれぞれに均等に流体を送達するために、第2代分配チャンネルは、 $R_d / N$ よりもはるかに小さいセグメント毎の抵抗 $R_{c2}$ を有するべきである。この場合、デバイスの第1の列と最後の列との間の流量の分数差は、 $M * N * R_{c2} / R_d$ よりも小さい。1-Dアレイと同じ精度で、デバイス毎に基本的に等しい流量を維持するために、第2代チャンネルは、 $R_{c2} < R_{c1} / M$ を有するように設計されるべきである。

20

【0045】

同様に、 $M \times N$ 格子のK平面で配設される、 $K \times M \times N$ 個のデバイスの3-Dアレイにおいて、第3代のチャンネルは、セグメント毎の抵抗 $R_{c3} < R_{c2} / K$ を有するはずである。

【0046】

ここで図5を参照すると、マイクロ流体システム26の形態の本発明の一実施形態が、断面図で概略的に示されている（図6の頂壁38を欠いたシステム26の上面図が、同様に見えることが理解されるが）。「頂部」および「底部」は、本発明の種々のシステムのある特定の部分および視点を定義するために使用されるが、システムは、記載する配向とは異なる配向で使用され得ることを理解されたい。参考までに、システムは、流体が図5の配向で左から右に最適に流動するように設計されることに留意されたい。

30

【0047】

システム26は、マイクロ流体システムの領域を画定する一連の壁を含み、それによって、システムが表される。マイクロ流体相互接続領域28は、壁29によってシステムの中に画定され、上流部分30と、図5には示されないさらに下方の出口に接続される下流部分32とを含む。図5に示される実施形態では、側壁31によって画定される対象の流体チャンネル34は、相互接続領域28の外側境界の中に提供される。対象の流体チャンネル34は、相互接続領域28の上流部分30と下流部分32との間に出口37を有する。したがって、システムは、チャンネル34から、上流部分と下流部分と間の相互接続領域まで対象流体を送達するように配設される。

40

【0048】

図5の線4-4を通る断面図である図6は、（壁29および31等の図5に示す構成要素のいくつかに加えて）底壁36および頂壁38を示し、それらは、壁29および31とともに、連続領域28（その上流部分30において）および対象流体チャンネル34を画定する。相互接続領域28は、上流部分30において、対象流体チャンネル34によって分離される2つの別々の区画を含むことがわかる。別々の区画は、さらに下方で相互接続される。

50

## 【0049】

図5を再び参照すると、相互接続領域28は、側壁29から相互接続領域へと延在する延長部42によって形成される、寸法的に制限された区画40を含む。相互接続領域の上流部分30から下流部分32に流動する流体は、図示される実施形態において、寸法的に制限された区画40を通過しなければならない。対象流体チャンネル34の出口37は、寸法的に制限された区画の上流に配置される。図示される実施形態では、相互接続領域28の下流部分は、対象流体チャンネル34の中心軸と同一である中心軸44を有する。すなわち、対象流体チャンネルは、寸法的に制限された区画の上流で、かつ寸法的に制限された区画に沿って、対象流体を放出するように配置される。図5に示すように配設される通り、対象流体チャンネル34は、相互接続領域28の内部へと対象流体を放出する。すなわち、相互接続領域の外側境界は、対象流体チャンネルの外側境界の外部である。相互接続領域の中を下方に流動する流体が対象流体チャンネルから放出される流体と交わる正確な点において、対象流体は、相互接続領域の中の流体によって少なくとも部分的に包囲されるが、相互接続領域の中の流体によって完全には包囲されない。代わりに、図示される実施形態では、その外周の約50%にわたって包囲される。対象流体の外周の複数の部分は、底壁36および頂壁38によって制約される。

10

## 【0050】

図示される実施形態では、寸法的に制限された区画は、環状開口であるが、種々の形態のいずれかを取ることができる。例えば、それは、伸長、卵形、正方形等であってもよい。好ましくは、それは、分散流体に対象流体の断面形状を包囲および制約させる任意の方法で形状決定される。寸法的に制限された区画は、好ましい実施形態では、弁付きではない。すなわち、それは、開放状態と閉鎖状態とに切り替えられない開口であり、一般的には、固定されたサイズである。

20

## 【0051】

図5および6には示さないが、分散流体の対象流体への作用によって生成される対象流体の不連続部分を包囲するカプセル化流体を提供するために、図5および6の配設において、1つ以上の中間流体チャンネルが提供され得る。一実施形態では、2つの中間流体チャンネルが、対象流体チャンネル34の各側面上に1つずつ提供され、それぞれは、対象流体チャンネルの出口の付近に出口を有する。場合によっては、対象流体の不連続区画は、対象流体と分散流体との間に中間流体を導入することによって作成され、各区画は、中間流体のシェルによって包囲される。いくつかの実施形態では、シェルは、硬化される。以下の定義は、本発明のある特定の側面の理解に役立つ。また、本発明の特定の実施形態が範囲内に入るパラメータの組も、定義リスト内に含まれる。

30

## 【0052】

ここで使用される「チャンネル」は、流体の流動を少なくとも部分的に限定し方向付けることができる、かつ少なくとも2:1、より一般的には、少なくとも3:1、5:1、または10:1のアスペクト比(長さ対平均断面寸法)を有する、物品(基板)の上または中の特徴を意味する。特徴は、任意の断面形状(曲面、正方形、または長方形)の溝または他の凹みであってもよく、被覆されていてもされていなくてもよい。それが完全に被覆される実施形態において、チャンネルの少なくとも1つの部分は、完全に取り囲まれた断面を有し得るか、または、チャンネル全体が、その入口および出口を除いて、その全長に沿って完全に取り囲まれてもよい。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(細長い凹み)および/または物理的もしくは化学的特性(疎水性対親水性)、または流体に力(例えば、含有力)を及ぼすことができる他の特性を含む。チャンネル内の流体は、チャンネルを部分的または完全に充填してもよい。開放チャンネルが使用されるいくつかの場合において、流体は、表面張力(すなわち、凹面または凸面メニスカス)を使用して、チャンネル内に保持されてもよい。チャンネルは、例えば、約5もしくは2ミリメートル未満、約1ミリメートル未満、または約500ミクロン未満、約200ミクロン未満、約100ミクロン未満、または約50もしくは25ミクロン未満の、流体流動に垂直な最大寸法を有する、任意のサイズであってもよい。場合によっては、チャンネルの

40

50



寸法は、流体が反応器を通して自由に流動することが可能であるように選択されてもよい。チャンネルの寸法はまた、例えば、チャンネルの中の流体のある特定の体積流量または線流量を可能にするように選択されてもよい。当然のことながら、チャンネルの数およびチャンネルの形状は、当業者に既知の任意の方法によって変更され得る。添付図に示す実施形態では、全てのチャンネルが完全に取り囲まれる。ここで使用される「チャンネル」は、チャンネル壁と障害物との間に作成される空間を含まない。代わりに、本明細書において定義される障害物は、チャンネル内に含有されるものと理解される。種々の目的で、例えば、流体を大量に保管し、流体を本発明の種々の実施形態の構成要素に送達するために、マイクロ流体デバイスの中で、チューブ等のより大きいチャンネルが使用され得る。

**【0053】**

全部ではないがいくつかの実施形態では、本明細書に記載するシステム的全構成要素がマイクロ流体的である。ここで使用される「マイクロ流体的」とは、1ミリメートル(m)未満の断面寸法、および少なくとも3:1の長さ対最大断面寸法の比を有する、少なくとも1つの流体チャンネルを含む、デバイス、器具、またはシステムを指し、「マイクロ流体チャンネル」は、これらの基準を満たすチャンネルである。断面寸法は、流体流動の方向に垂直に測定される。本発明のある特定の構成要素の中のほとんどの流体チャンネルは、2ミリメートル未満、好ましくは、1ミリメートルの最大断面寸法を有する。ある実施形態では、少なくとも、1つの流体が別の流体によって分散される領域における全流体チャンネルは、マイクロ流体的であるか、または2ミリメートル以下の最大断面寸法を有する。別の実施形態では、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)によって部分的に形成される、流体分散と関連する全流体チャンネルは、マイクロ流体的であるか、または2ミリメートルの最大寸法を有する。当然のことながら、流体を大量に保管し、流体を本発明の他の実施形態の構成要素に送達するために、チューブ等のより大きいチャンネルが使用され得る。

**【0054】**

ここで使用される「マイクロ流体相互接続領域」とは、流体的に連絡している2つ以上のマイクロ流体チャンネルを含む、デバイス、器具、またはシステムの一部を指す。

**【0055】**

チャンネルの「断面寸法」は、流体流動の方向に垂直に測定される。本発明の種々の実施形態の構成要素の中のほとんどの流体チャンネルは、2mm未満、場合によっては、1mmの最大断面寸法を有する。ある実施形態では、全流体チャンネルがマイクロ流体的であるか、または2mmもしくは1mm以下の最大断面寸法を有する。別の実施形態では、流体チャンネルは、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)によって部分的に形成されてもよい。当然のことながら、流体を大量に保管し、流体を本発明の種々の実施形態の構成要素に送達するために、チューブ、チャンバ、貯蔵器等のより大きいチャンネルが使用され得る。ある実施形態では、全ての活性流体チャンネルの最大断面寸法は、500ミクロン未満、200ミクロン未満、100ミクロン未満、50ミクロン未満、または25ミクロン未満である。デバイスおよびシステムは、非マイクロ流体部分も有するチャンネルを含んでもよい。

**【0056】**

チャンネル内の流体液滴は、チャンネルの平均断面寸法の約90%よりも小さい、特定の実施形態では、チャンネルの平均断面寸法の約80%、約70%、約60%、約50%、約40%、約30%、約20%、約10%、約5%、約3%、約1%、約0.5%、約0.3%、約0.1%、約0.05%、約0.03%、または約0.01%よりも小さい断面寸法を有してもよい。

**【0057】**

ここで使用される「一体的」は、構成要素の複数の部分が、相互から構成要素を切断または分割することなく、相互から分離されることができないように結合されることを意味する。

**【0058】**

10

20

30

40

50

ここで使用される「液滴」は、第2の流体によって完全に包囲される、第1の流体の分離された部分である。液滴は、必ずしも球形ではなく、例えば、外部環境に応じて、他の形状も取り得ることに留意されたい。一実施形態では、液滴は、液滴が位置する流体流動に垂直な、チャンネルの最大寸法に実質的に等しい最小断面寸法を有する。

#### 【0059】

液滴群の「平均直径」は、液滴の直径の算術平均である。当業者は、例えば、レーザー光散乱または他の既知の技法を使用して、液滴群の平均直径を決定することができるであろう。非球形液滴における液滴の直径は、全表面にわたって積分される、液滴の数学的に定義された平均直径である。限定されない実施例として、液滴の平均直径は、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ってもよい。液滴の平均直径はまた、ある特定の場合において、少なくとも約1マイクロメートル、少なくとも約2マイクロメートル、少なくとも約3マイクロメートル、少なくとも約5マイクロメートル、少なくとも約10マイクロメートル、少なくとも約15マイクロメートル、または少なくとも約20マイクロメートルであってもよい。

10

#### 【0060】

ここで使用される「流体」は、その通常の意味、すなわち、液体またはガスの意味が付与される。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、流体間の関係を考慮することによって、当業者によって基本的にあらゆる流体（液体、ガス等）の中から独立して選択されてもよい。流体は、それぞれ、混和性または非混和性であってもよい。例えば、2つの流体は、流体の流れの形成の時間枠内、または反応もしくは相互作用の時間枠内で、非混和性であるように選択され得る。該部分が有意な期間にわたって液体のままである場合、流体は、有意に非混和性であるものとする。接触および/または形成の後、分散された部分が重合等によって急速に硬化される場合、流体は、それほど非混和性である必要はない。当業者は、本発明の種々の技法を実行するために、接触角測定等を使用して、好適な混和性または非混和性流体を選択することができる。

20

#### 【0061】

ここで使用されるように、閉ループが第2の実体のみを通して第1の実体の周囲に描かれ得る場合、第1の実体は、第2の実体によって「包囲される」。第2の実体のみを通過する閉ループが、方向にかかわらず第1の実体の周囲に描かれ得る場合、第1の実体は、「完全に包囲される」。一側面では、第1の実体は、セルであってもよく、例えば、媒体中に懸濁しているセルは、媒体によって包囲される。別の側面では、第1の実体は、粒子である。本発明のさらに別の側面では、実体は両方とも、流体であり得る。例えば、親水性液体が疎水性液体中に懸濁していてもよく、疎水性液体が親水性液体中に懸濁していてもよく、気泡が液体中に懸濁していてもよい。一般的には、疎水性液体および親水性液体は、相互に対して実質的に非混和性であり、親水性液体は、疎水性液体よりも水に対して大きい親和性を有する。親水性液体の実施例としては、水および水を含む他の水溶液、セルまたは生体媒質、エタノール、塩溶液等が挙げられるがこれに限定されない。疎水性液体の実施例としては、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がこれに限定されない。

30

40

#### 【0062】

ここで使用される「決定する (determining)」という用語は、概して、例えば、定量的もしくは定性的な1つの種の分析もしくは測定、または該種の存在および非存在の検出を指す。「決定する」という用語はまた、例えば、定量的もしくは定性的な、または相互作用の存在もしくは非存在を検出することによる、2つ以上の種の間の相互作用の分析または測定を指す。例示的な技法としては、赤外光、吸光、蛍光、紫外/可視、FTIR（「フーリエ変換赤外分光」）、またはラマン等の分光法；重量法；偏光解析法；圧電測定法；免疫学的測定法；電気化学的測定法；光学密度測定法等の光学的測定法；

50

円偏光二色性；例えば、準電気光散乱等の光散乱測定法；偏光分析法；屈折率測定法；または濁度測定法が挙げられるがこれに限定されない。

【0063】

本発明は、いくつかの側面において、分散流体中の対象流体の不連続または分離領域の形成を提供し、これらの流体は、任意に1つ以上の中間流体によって分離される。これらの流体は、流体間の関係を考慮することによって、当業者によって基本的にあらゆる流体（液体、ガス等）の中から独立して選択され得る。例えば、対象流体と分散流体とは、分散される部分の形成の時間スケール内で非混和性であるように選択される。分散された部分が有意な期間にわたって液体のままである場合、流体は、有意に非混和性であるものとする。分散された部分の形成後、分散された部分が重合等によって急速に硬化される場合、流体は、それほど非混和性である必要はない。当業者は、本発明の種々の技法を実行するために、接触角測定等を使用して、好適な非混和性流体を選択することができる。

10

【0064】

いくつかの実施形態では、不連続区画は、最大寸法を有し、最も大きい最大寸法を有する区画の、最も小さい最大寸法を有する区画に対するサイズ比は、少なくとも10:1、少なくとも25:1、少なくとも50:1、少なくとも100:1等である。不連続区画は、50ミクロン未満、25ミクロン未満、10ミクロン未満、5ミクロン未満、1ミクロン未満等の最大断面寸法を有してもよい。

【0065】

対象流体の分散は、本明細書の教示、ならびに流動集束の分野において得られる教示に基づいて、当業者によって制御され得る。本発明の種々の実施形態の目的を実行するような流体の選択のために、例えば、「Generation of Steady Liquid Microthreads and Micron-Sized Monodispersed Sprays and Gas Streams」Phys. Rev. Lett., 80:2, 1998年1月12日、Ganan-Calvo、ならびに多くの他の文書が参照され得る。以下の実施例からより十分に理解されるように、分散流体流量ならびに分散および対象流体の流量間の比の制御は、対象流体の流れおよび/または分散サイズ、ならびに流体分散中の単分散性対多分散性を制御するために使用され得る。本発明のマイクロ流体デバイスは、本明細書において教示するような流量および比の制御とともに、有意に改善された制御および範囲を可能にする。分散された部分のサイズは、1ミクロン未満の直径まで及ぶことができる。いくつかの実施形態では、対象流体の分散流体に対する流量比は、1:5未満、1:25未満、1:50未満、1:100未満、1:250未満、1:400未満等である。マイクロ流体チャネル内の分散流体の流量は、任意の好適な速度であってもよい。例えば、流量は、 $6 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-2}$  ミリリットル/秒、 $1 \times 10^{-4} \sim 1 \times 10^{-3}$  ミリリットル/秒等であってもよい。

20

30

【0066】

多くの分散は、バルク特性（例えば、レオロジー；分散サイズおよび分散サイズ分布によって影響される、分散が流動する方法、および任意に、光学的特性、風味、感触等の他の特性）を有する。従来の流動集束技法等の一般的な従来の技法は、最も一般的には、単分散システムを伴う。本発明はまた、二分散および多分散不連続区画分配が生じる状況の制御に関し、これは、不連続サイズ分布を変化させること等によって、バルク特性に影響を及ぼす時に有用であり得る。

40

【0067】

本発明は、いくつかの実施形態では、薬剤（例えば、医薬品）、スキンケア製品（例えば、ローション、シャワージェル）、食品（例えば、サラダドレッシング、アイスクリーム）、インクカプセル化、塗料、マイクロ工学材料のマイクロテンプレート（例えば、フォトリソグラフィ結晶、スマート材料等）、泡等で使用するための種々の分散された流体区画または粒子を形成するために、使用され得る。本発明の種々の実施形態に従って生産される高度に単分散かつ高濃度の液晶液滴は、二次元および三次元構造に自己組織化することができ、これらは、例えば、新規の光学デバイスで使用され得る。

50

## 【0068】

いくつかの実施形態では、ガス-液体分散は、泡を作成するように形成されてもよい。ガス-液体分散中のガスの体積割合が増加するにつれて、個々の気泡は、それらが相互に押しつけられるため、それらの球形を失う可能性がある。1つ以上の表面によって制約される場合、これらの球体は、円板状に圧縮される可能性があるが、一般的には、圧縮表面を通して見た場合、円形パターンを維持する。一般的には、分散は、気泡がより高い体積百分率で非球形または多角形になる場合、泡と呼ばれる。多くの要因、例えば、分散サイズ、粘度、および表面張力が、泡が形成される時に影響を及ぼし得るが、いくつかの実施形態では、ガス-液体分散中のガスの体積割合が、例えば、75、80、85、90、または95を超える時に、泡が形成される（非球形気泡）。

10

## 【0069】

本発明のある実施形態に従って、システムの構成要素を形成するために、種々の材料および方法が使用され得る。場合によっては、選択される種々の材料は、種々の方法に役立つ。例えば、本発明の特定の実施形態の構成要素は、固体材料から形成され得、チャンネルは、マイクロマシニング、スピコーティングおよび化学蒸着等の膜蒸着プロセス、レーザー製造、フォトリソグラフィ技法、湿式化学またはプラズマプロセスを含むエッチング法等によって形成され得る。例えば、AngelらのScientific American 248:44-55(1983)を参照されたい。一実施形態では、システムの少なくとも一部は、シリコンチップに特徴をエッチングすることによって、シリコンから形成される。シリコンからの本発明の種々の実施形態のデバイスの精密かつ効率的な製造のための技術は、既知である。別の実施形態では、該区画（または他の区画）は、ポリマーから形成され得、エラストマーポリマー、またはポリテトラフルオロエチレン（PTFE; Teflon（登録商標））等であってもよい。

20

## 【0070】

異なる構成要素は、異なる材料から製造され得る。例えば、底壁および側壁を含むマイクロ流体デバイスの基部分は、シリコンまたはPDMS等の不透明材料から製造され得、頂部分またはカバーは、流体プロセスの観察および制御のために、ガラスまたは透明ポリマー等の透明材料から製造され得る。構成要素は、基部支持材料が正確な所望の機能性を有しない場合、所望の化学的機能性を内部チャンネル壁に接触する流体に与えるために被覆され得る。例えば、構成要素は、図示するように、別の材料で被覆される内部チャンネル壁を有して製造され得る。

30

## 【0071】

本発明の種々のデバイスを製造するために使用される材料、または流体チャンネルの内壁を被覆するために使用される材料は、望ましくは、デバイスを通して流動する流体に悪影響を及ぼさない、または該流体による悪影響を受けない材料、例えば、デバイス内で使用される、作業温度および圧力で、流体の存在下で、化学的に不活性である材料の中から選択されてもよい。

## 【0072】

一実施形態では、本発明のある特定の実施形態の構成要素は、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造され、成形（例えば、レプリカ成形、射出成形、注型成形等）を介した製造を促進する、硬化性流体から便利に形成され得る。硬化性流体は、マイクロ流体ネットワーク構造での使用および該構造と一緒に使用が考慮される流体を含有および輸送することが可能な固体に凝固するように誘発され得る、または自発的に凝固する、基本的にいかなる流体技術であってもよい。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としては、例えば、熱可塑性ポリマー、熱硬化性ポリマー、もしくはそれらの融点を越えて加熱されるかかるポリマーの混合物；または好適な溶媒中の1つ以上のポリマーの溶液が挙げられ得、該溶液は、例えば、蒸発による溶媒の除去後に、固体ポリマー材料を形成する。例えば、溶融状態から、または溶媒蒸発によって固体化され得るかかるポリマー材料は、当業者によく知られている。種々のポリマー材料は、それらの多くが工

40

50

ラストマーであるが、鋳型マスターのうちの片方または両方がエラストマー材料から成る実施形態に好適であり、また、鋳型マスターを形成するのにも好適である。かかるポリマーの実施例の限定されないリストには、シリコンポリマー、エポキシポリマー、および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、エポキシ基、1, 2-エポキシド、またはオキシランと一般的に称される三員環エーテル基の存在を特徴とする。例えば、芳香族アミン、トリアジン、および脂環式骨格に基づく化合物に加えて、ビスフェノールAのジグリシジルエーテルが使用され得る。別の実施例としては、よく知られているノボラックポリマーが挙げられる。本発明の特定の実施形態に従った使用に好適なシリコンエラストマーの実施例としては、メチルクロロシラン、エチルクロロシラン、および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

**【0073】**

ある実施形態では、シリコンポリマー、例えば、シリコンエラストマーポリジメチルシロキサン(PDMS)が好ましい。例示的なポリジメチルシロキサンポリマーとしては、Dow Chemical Co. (Midland, MI)によってSylgardの商標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、本発明の特定の実施形態のマイクロ流体構造の製造を簡略化する、いくつかの有利な特性を有する。例えば、かかる材料は、安価で容易に入手可能であり、熱による硬化によって、プレポリマー液体から凝固され得る。例えば、PDMSは、一般的には、例えば、約1時間の暴露時間にわたる、例えば、約65 ~ 約75 の温度へのプレポリマー液体の暴露によって、硬化可能である。また、PDMS等のシリコンポリマーは、エラストマーであってもよく、したがって、本発明の特定の実施形態に必要な比較的高いアスペクト比を有する非常に小さい特徴を形成するのに有用であり得る。可撓性(例えば、エラストマー)鋳型またはマスターは、この点において有利であり得る。

20

**【0074】**

PDMS等のシリコンポリマーから、本発明の種々の実施形態のマイクロ流体構造等の構造を形成する1つの利点は、酸化構造が、それらの表面において、他の酸化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表面と架橋することが可能な化学基を含有するように、かかるポリマーが、例えば、空気プラズマ等の酸素含有プラズマへの暴露によって酸化される能力である。したがって、構成要素は、製造され、次いで、酸化され、別の接着剤または他の密閉手段を必要とすることなく、基本的に、他のシリコンポリマー表面または酸化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密閉され得る。ほとんどの場合、密閉は、密閉を形成するために補助圧力を印加する必要なく、単に酸化シリコン表面を別の表面に接触させることによって達成され得る。すなわち、予め酸化されたシリコン表面は、好適な係合表面に対する接触接着剤として機能する。具体的に、それ自体に不可逆的に密閉可能であることに加えて、酸化PDMS等の酸化シリコンはまた、PDMS表面と同様の方法で酸化させられた(例えば、酸素含有プラズマへの暴露を介して)ガラス、シリコン、酸化シリコン、クォーツ、窒化シリコン、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、それ自体以外の様々な酸化材料に不可逆的に密閉され得る。本発明の関連で有用な酸化および密閉方法ならびに全体的成形技法は、参照によって本明細書に組み込まれる、Duffy et al., Rapid Prototyping of Microfluidic Systems and Polydimethylsiloxane, Analytical Chemistry, Vol. 70, pages 474 - 480, 1998に記載される。

30

40

**【0075】**

酸化シリコンポリマーから本発明の種々の実施形態のマイクロ流体構造(または内部、流体接触表面)を形成する別の利点は、これらの表面が一般的なエラストマーポリマーの表面よりもはるかに親水性であり得ることである(親水性内面が望ましい場合)。した

50

がって、かかる親水性チャンネル表面は、一般的な非酸化エラストマーポリマーまたは他の疎水性材料からなる構造よりも容易に、水溶液で充填および湿潤され得る。したがって、本発明のある特定のデバイスは、非酸化エラストマーポリマーよりも親水性である表面を有して作られ得る。

【0076】

いくつかの実施形態では、チャンネル表面を疎水性にすることが望ましい場合がある。チャンネル表面を疎水性にするための1つの限定されない方法は、チャンネル表面を、チャンネル表面に疎水性を付与する薬剤と接触させるステップを含む。例えば、いくつかの実施形態では、チャンネル表面は、アクアベル（市販の自動ガラストリートメント）（PPG Industries, Pittsburgh, PA）と接触させられても（例えば、洗い流されても）よい。いくつかの実施形態では、疎水性を付与する薬剤と接触させられるチャンネル表面は、続いて、空気浄化されてもよい。いくつかの実施形態では、チャンネルは、疎水性を付与する薬剤を含有する溶媒を蒸発させるように加熱（例えば、焼付）されてもよい。

10

【0077】

したがって、本発明の一側面では、マイクロ流体チャンネルの表面は、複数の乳剤等の乳剤の生産を促進するように修飾されてもよい。場合によっては、表面は、マイクロ流体チャンネルの少なくとも一部にゾルゲルを被覆することによって修飾されてもよい。当業者には既知の通り、ゾルゲルは、ゾルまたはゲル状態であってもよい材料であり、一般的には、ポリマーを含む。ゲル状態は、一般的には、液相を含有するポリマーネットワークを含有し、例えば、乾燥または加熱技法によって、ゾルから溶媒を除去することによって、ゾル状態から生成され得る。場合によっては、以下に考察するように、ゾルは、例えば、何らかの重合をゾル内で生じさせることによって、使用される前に前処理されてもよい。

20

【0078】

いくつかの実施形態では、ゾルゲルコーティングは、例えば、ある特定の疎水性を有する等、ある特定の特性を有するように選択されてもよい。コーティング特性は、以下に考察するように、ゾルゲルの組成物を制御することによって（例えば、ゾルゲル内である特定の材料またはポリマーを使用することによって）、および/または、例えば、ポリマーをゾルゲルコーティングに反応させるために、コーティングを重合反応に曝露することによって、コーティングを修飾することによって、制御されてもよい。

30

【0079】

例えば、ゾルゲルコーティングは、ゾルゲルに疎水性ポリマーを組み込むことによって、より疎水性に作られ得る。例えば、ゾルゲルは、1つ以上のシラン、例えば、ヘプタデカフルオロシラン等のフルオロシラン（すなわち、少なくとも1つのフッ素原子を含有するシラン）、またはメチルトリエトキシシラン（MTES）、もしくはオクタデシルシランもしくは他の $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ （ $\text{C}_n\text{H}_{2n}$ ） $_n$ -シラン（ここで、 $n$ は、任意の好適な整数であり得る）等の1つ以上の脂質鎖を含有するシラン等の他のシランを含有してもよい。例えば、 $n$ は、1、5、または10よりも大きく、約20、25、または30よりも小さくてもよい。シランはまた、任意に、アルコキシド基、例えば、オクタデシルトリメトキシシラン等の他の基を含んでもよい。概して、ほとんどのシランは、ゾルゲルで使用され得、特定のシランが疎水性等の所望の特性に基づき選択される。他のシラン（例えば、より短い、またはより長い鎖長を有する）もまた、望ましい相対的疎水性または親水性等の要因に基づき、本発明の他の実施形態で選択されてもよい。場合によっては、シランは、ゾルゲルをより親水性にする他の基、例えば、アミン等の基を含有してもよい。限定されない実施例としては、ジアミンシラン、トリアミンシラン、または $\text{N}$ -[3-(トリメトキシシリル)プロピル]エチレンジアミンシランが挙げられる。シランは、ゾルゲル内にオリゴマーまたはポリマーを形成するように反応させられてもよく、重合度（例えば、オリゴマーまたはポリマーの長さ）は、例えば、温度、存在する酸の量等を制御することによって、反応条件を制御することによって、制御されてもよい。場合によっては、2つ以上のシランがゾルゲル中に存在してもよい。例えば、ゾルゲルは、得られたゾルゲルにより大きい

40

50

疎水性を示させるためのフルオロシラン、およびポリマーの生成を促進する他のシラン（または他の化合物）を含んでもよい。場合によっては、重合を促進するために $\text{SiO}_2$ 化合物を生成することが可能な材料、例えば、TEOS（オルトケイ酸テトラエチル）、が存在してもよい。

【0080】

ゾルゲルは、シランのみを含有することに制限されず、他の材料がシランに加えて、またはシランの代わりに存在してもよいことを理解されたい。例えば、コーティングは、 $\text{SiO}_2$ 、バナジア（ $\text{V}_2\text{O}_5$ ）、チタニア（ $\text{TiO}_2$ ）、および/またはアルミナ（ $\text{Al}_2\text{O}_3$ ）等の1つ以上の金属酸化物を含んでもよい。

【0081】

場合によっては、マイクロ流体チャネルは、ゾルゲルを受容するのに好適な材料、例えば、ガラス、金属酸化物、またはポリジメチルシロキサン（PDMS）および他のシロキサンポリマー等のポリマーで構成される。例えば、場合によっては、マイクロ流体チャネルは、シリコン原子を含有するものであってもよく、ある特定の場において、マイクロ流体チャネルは、それがシラノール（ $\text{Si}-\text{OH}$ ）基を含有するように選択されてもよく、またはシラノール基を有するように修飾され得る。例えば、マイクロ流体チャネルは、マイクロ流体チャネル上でシラノール基の形成をもたらすように、酸素プラズマ、酸化剤、または強酸に曝露されてもよい。

【0082】

ゾルゲルは、マイクロ流体チャネル上のコーティングとして存在してもよく、コーティングは、任意の好適な厚さを有してもよい。例えば、コーティングは、約100マイクロメートル以下、約30マイクロメートル以下、約10マイクロメートル以下、約3マイクロメートル以下、または約1マイクロメートル以下の厚さを有してもよい。場合によっては、例えば、より高い耐化学性が望ましい用途において、より熱いコーティングが望ましくあり得る。しかしながら、例えば、比較的小さいマイクロ流体チャネル内での用途において、より薄いコーティングが望ましくあり得る。

【0083】

ある実施形態では、ゾルゲルコーティングの疎水性は、例えば、ゾルゲルコーティングの第1の部分が比較的疎水性であり、ゾルゲルコーティングの第2の部分が比較的疎水性になるように制御され得る。コーティングの疎水性は、当業者に既知の技法を使用して、例えば、以下に考察するような接触角測定を使用して、決定され得る。例えば、場合によっては、マイクロ流体チャネルの第1の部分が水よりも有機溶媒を好む疎水性を有してもよい一方で、第2の部分は、有機溶媒よりも水を好む疎水性を有してもよい。

【0084】

ゾルゲルコーティングの疎水性は、例えば、ポリマーをゾルゲルコーティングに反応させるために、ゾルゲルコーティングの少なくとも一部を重合反応に曝露することによって、修飾され得る。ゾルゲルコーティングに反応させられるポリマーは、任意の好適なポリマーであってもよく、ある特定の疎水性特性を有するように選択されてもよい。例えば、ポリマーは、マイクロ流体チャネルおよび/またはゾルゲルコーティングよりも疎水性、またはより親水性になるように選択されてもよい。一実施例として、使用され得る親水性ポリマーは、ポリ（アクリル酸）である。

【0085】

ゾルゲルコーティングに単量体（またはオリゴマー）形態のポリマーを提供し（例えば、溶液中）、ポリマーとゾルゲルとの間で重合反応を生じさせることによって、ポリマーがゾルゲルコーティングに添加されてもよい。例えば、ゾルゲルコーティングへのポリマーの結合をもたらすために、フリーラジカル重合が使用されてもよい。いくつかの実施形態では、フリーラジカル重合等の反応は、任意に、光への曝露によって、（例えば、分子開裂によって）フリーラジカルを生成することが可能な光開始剤の存在下で、反応物質を熱および/または紫外線（UV）光等の光に曝露させることによって、開始されてもよい。当業者は、多くのかかる光開始剤を認識し、Irgacur 2959（Ciba Sp

10

20

30

40

50

eci alty Chemicals)または2-ヒドロキシ-4-(3-トリエトキシシリルプロポキシ)-ジフェニルケトン(SIH6200.0, ABCR GmbH & Co. KG)等のそれらの多くは、市販されている。

【0086】

光開始剤は、ゾルゲルコーティングに添加されるポリマーとともに含まれてもよく、または場合によっては、光開始剤は、ゾルゲルコーティング内に存在してもよい。例えば、光開始剤は、ゾルゲルコーティング内に含有され、光への暴露によって活性化されてもよい。光開始剤はまた、ゾルゲルコーティングの構成要素、例えば、シランに共役または結合されてもよい。一実施例として、Irgacur 2959等の光開始剤は、ウレタン結合によってシラン-イソシアネートに共役されてもよく、光開始剤上の第一級アルコールは、ウレタン結合を生成し得る、イソシアネート基との求核付加に關与してもよい。

10

【0087】

本発明のいくつかの実施形態では、ゾルゲルコーティングの一部のみがポリマーと反応させられ得ることに留意されたい。例えば、モノマーおよび/または光開始剤がマイクロ流体チャネルの一部のみに曝露されてもよく、または重合反応がマイクロ流体チャネルの一部のみにおいて開始されてもよい。特定の実施例として、マイクロ流体チャネルの一部が光に曝露されてもよい一方で、他の部分は、例えば、マスクまたはフィルタの使用によって、光に曝露されることを防止される。したがって、重合がマイクロ流体チャネル上のあらゆる場所で生じるわけではないため、マイクロ流体チャネルの異なる部分は、異なる疎水性を示し得る。別の実施例として、マイクロ流体チャネルは、マイクロ流体チャネルに曝露パターンの縮小画像を投影することによって、UV光に曝露されてもよい。場合によっては、小さい解像度(例えば、1マイクロメートルまたはそれ以下)が投影技法によって達成されてもよい。

20

【0088】

本発明の別の側面は、概して、マイクロ流体チャネルの少なくとも一部にかかるゾルゲルを被覆するためのシステムおよび方法に関する。ある実施形態では、マイクロ流体チャネルは、ゾルに曝露され、それは、次いで、ゾルゲルコーティングを形成するように処理される。場合によっては、ゾルはまた、部分的重合を生じさせるように前処理され得る。余分なゾルゲルコーティングは、任意に、マイクロ流体チャネルから除去されてもよい。場合によっては、考察するように、コーティングの一部は、例えば、モノマーおよび/またはオリゴマーを含有する溶液にコーティングを曝露させ、モノマーおよび/またはオリゴマーの重合をコーティングで生じさせることによって、その疎水性(または他の特性)を変化させるように処理されてもよい。

30

【0089】

ゾルは、溶媒内に含有されてもよく、それはまた、上記のものを含む光開始剤等の他の化合物を含有してもよい。場合によっては、ゾルはまた、1つ以上のシラン化合物を含んでもよい。ゾルは、任意の好適な技法を使用して、例えば、熱等の化学的または物理的技法を使用して溶媒を除去することによって、ゲルを形成するように処理されてもよい。例えば、ゾルは、溶媒のうちの少なくともいくつかを除去するか、または蒸発させるために使用され得る、少なくとも約150、少なくとも約200、または少なくとも約250の温度に曝露されてもよい。特定の実施例として、ゾルは、少なくとも約200または少なくとも約250の温度に達するように設定されるホットプレートに曝露されてもよく、ホットプレートへのゾルの曝露は、溶媒のうちの少なくともいくつかを除去または蒸発させ得る。しかしながら、場合によっては、ゾルゲル反応は、熱の非存在下でさえ、例えば、室温で進行してもよい。したがって、例えば、ゾルは、しばらくの間(例えば、約1時間、約1日等)そのままにされてもよく、および/または空気もしくは他のガスが、ゾルゲル反応が進行することを可能にするように、ゾルを覆って送られてもよい。

40

【0090】

場合によっては、まだ存在している任意の非ゲル化ゾルは、マイクロ流体チャネルから除去されてもよい。非ゲル化ゾルは、例えば、マイクロ流体チャネルへの圧力の印加また

50



は化合物の添加等によって物理的に、能動的に除去されてもよく、または非ゲル化ゾルは、場合によっては、受動的に除去されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、マイクロ流体チャンネル内に存在するゾルは、溶媒を蒸発させるように加熱されてもよく、それは、マイクロ流体チャンネル内において気体状態で増大し、それによって、マイクロ流体チャンネル内の圧力を増加させる。場合によっては、圧力は、非ゲル化ゾルのうちの少なくともいくつかを、マイクロ流体チャンネルから除去させるか、または「噴出させる」のに十分であってもよい。

#### 【0091】

特定の実施形態では、ゾルは、マイクロ流体チャンネルへの曝露前に、部分的重合を生じさせるように前処理される。例えば、ゾルは、部分的重合がゾル内で生じるように処理されてもよい。ゾルは、例えば、少なくとも何らかのゲル化を生じさせるのに十分である酸または温度にゾルを曝露させることによって、処理されてもよい。場合によっては、温度は、マイクロ流体チャンネルに添加される時にゾルが曝露される温度よりも低くてもよい。ゾルの何らかの重合が生じ得るが、重合は、例えば、温度を低下させることによって、完了に至る前に停止されてもよい。したがって、ゾル内で、完全重合がまだ生じていなくても、いくつかのオリゴマーが形成され得る（必ずしも長さの観点からよく特徴付けられているとは限らない場合がある）。次いで、部分的に処理されたゾルは、上記のように、マイクロ流体チャンネルに添加されてもよい。

#### 【0092】

特定の実施形態では、コーティングの一部は、コーティングがマイクロ流体チャンネルに導入された後に、その疎水性（または他の特性）を変化させるように処理されてもよい。場合によっては、コーティングは、上記のように、モノマーおよび/またはオリゴマーを含有する溶液に曝露され、それは、次いで、コーティングに結合するように重合される。例えば、コーティングの一部は、重合を生じさせるようにフリーラジカル重合反応を開始させるために使用され得る、熱および/または紫外線光等の光に曝露されてもよい。任意に、光開始剤は、この反応を促進するために、例えば、ゾルゲルコーティング内に存在してもよい。

#### 【0093】

かかるコーティングおよび他のシステムのさらなる詳細は、Abateらによる、「Surfaces, Including Microfluidic Channels, With Controlled Wetting Properties」と題する、2008年3月28日出願の米国仮特許出願第61/040,442号、およびAbateらによる、「Surfaces, Including Microfluidic Channels, With Controlled Wetting Properties」と題する、2009年2月11日出願の国際特許出願で見ることができ、それぞれは、参照によってその全体が本明細書に組み込まれる。

#### 【0094】

一実施形態では、1つ以上の側壁もしくは頂壁、または他の構成要素とは異なる材料から、底壁が形成される。例えば、底壁の内面は、シリコンウエハーもしくはマイクロチップ、または他の基板の表面を備えることができる。他の構成要素は、上記の通り、かかる代替の基板に密閉され得る。シリコンポリマー（例えば、PDMS）を含む構成要素を異なる材料の基板（底壁）に密閉することが望ましい場合、酸化シリコンポリマーが不可逆的に密閉することが可能である材料の群から、基板が選択されることが好ましい（例えば、ガラス、シリコン、酸化シリコン、クォーツ、窒化シリコン、ポリエチレン、ポリスチレン、エポキシポリマー、および酸化されたガラス状炭素表面）。あるいは、当業者に明らかとなるように、別の接着剤、熱結合、溶剤結合、超音波溶接等の他の密閉技法が使用され得る。

#### 【0095】

別の実施形態では、本発明は、概して、複数の乳剤を含む乳剤を作成するためのシステムおよび方法に関する。場合によっては、複数の乳剤を含む乳剤は、「誘発」プロセスを

10

20

30

40

50

通して作製されてもよく、流体液滴または他の実体が、流体液滴または他の実体を含有する液滴の1つ以上のネスティングを作成するために使用される。かかる方法では、場合によっては、複数の乳剤、例えば、三重乳剤、四重乳剤、五重乳剤等が形成され得る。特定の実施形態では、第1の液滴（または他の実体）は、チャンネルを「塞ぐ」ために使用され、液滴の後方に貯留する流体は、乳剤を形成するために、チャンネルを通して液体を押し出す。このプロセスは、場合によっては、複数の乳剤を作成するために反復されてもよい。本発明の他の側面は、概して、かかる乳剤を生産するためのシステム、かかる乳剤を使用する方法、かかる乳剤を促進する方法等に関する。

【0096】

したがって、特定の実施形態では、本発明は、概して、複数の乳剤を含む乳剤に関し、かかる乳剤を製造するための方法および器具に関する。ここで使用される「複数の乳剤」は、1つ以上のより小さい液滴をその中に含有する、より大きい液滴を意味する。より大きい液滴は、第3の流体中に懸濁していてもよい。特定の実施形態では、複数の乳剤内のより大きい程度のネスティングが可能である。例えば、乳剤は、より小さい液滴をその中に含有する液滴を含有してもよく、より小さい液滴のうち少なくともいくつかは、さらにより小さい液滴をその中に含有する。複数の乳剤は、医薬品、セル、化学物質等の種をカプセル化するのに有用であり得る。以下に記載するように、複数の乳剤は、ある特定の実施形態において、概して正確な再現性を有して形成され得る。

【0097】

乳剤または複数の乳剤が有用であると判明し得る分野は、例えば、食品、飲料、健康および美容補助、塗料およびコーティング、ならびに薬物および薬物送達を含む。例えば、正確な量の薬物、医薬品、または他の薬剤が乳剤内に含有され得、または場合によっては、セルが液滴内に含有され得、セルは、保管および/または送達され得る。保管および/または送達され得る他の種としては、例えば、*siRNA*、*RNAi*、およびDNA等の核酸、タンパク質、ペプチド、または酵素等の生化学的種が挙げられる。乳剤内に組み込まれ得るさらなる種としては、ナノ粒子、量子ドット、香料、タンパク質、指示薬、染料、蛍光種、化学物質等が挙げられるがこれに限定されない。乳剤はまた、ある特定の場合一つにおいて、例えば、指向進化技術のために、化学反応を制御するため、または、インビトロ転写および翻訳のため等の反応容器として機能し得る。

【0098】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載する方法およびデバイスを使用して、一貫したサイズおよび/もしくは数の液滴を有する乳剤が生産され得、ならびに/または外側液滴の内側液滴に対するサイズおよび/もしくは数の一貫した比（または他のそのような比）が、複数の乳剤を伴う場合に生成され得る。例えば、場合によっては、ある特定の量の薬物を提供するために、予測可能なサイズの外側液滴内の単一液滴が使用され得る。さらに、化合物または薬物の組み合わせが液滴中で保管、輸送、または送達されてもよい。例えば、疎水性および親水性種は、液滴が親水性および疎水性部分の両方を含むことができるため、単一の複数の乳剤液滴で送達され得る。これらの部分のそれぞれの量および濃度は、本発明の特定の実施形態に従って一貫して制御され得、複数の乳剤液滴中の2つ以上の種の予測可能な、かつ一貫した比を提供することができる。

【0099】

一側面では、乳剤は、「誘発」プロセスを通して作製されてもよく、液滴または他の実体が、液滴または他の実体を含有する流体液滴の1つ以上のネスティングを作成するために使用される。流体液滴以外の他の実体、例えば、セルまたはゲル粒子もまた、ある特定の実施形態で使用され得る。

【0100】

より一般的に、本発明の種々の側面は、流体液滴またはゲル等の変形可能な実体が出口チャンネルを少なくとも部分的に塞ぎ、変形可能な実体を含有する液滴の作成が、変形可能な実体を出口チャンネルに押し込むことによって「誘発」される、プロセスを使用して、複数の乳剤を含む乳剤を作成するためのシステムおよび方法に関する。出口チャンネルは、例

10

20

30

40

50

えば、以下に考察するように、マイクロ流体チャネルであってもよい。一般的には、液滴形成は、この部分的閉塞なしで生じることができず(いくつかの実施形態では、比較的低い「誤差」率が存在し得るが)、したがって、液滴の形成は、出口チャネルの中へ変形可能な実体の部分的詰まりを作成および放出することによって、「誘発」されると言われている。

#### 【0101】

ここで使用される「変形可能な実体」は、出口チャネルを少なくとも部分的に塞ぐことが可能な任意の実体であり、変形可能な実体が出口チャネルを少なくとも部分的に塞ぐ間、変形可能な実体を含む担持流体は、出口チャネルの中へ変形可能な実体を越えて流動することができない。場合によっては、「閉塞」は、完全であってもよく、すなわち、出口チャネルを断面で見ると、担持流体の分子が変形可能な実体を越えることなく出口チャネルを通して流動することは、不可能である。しかしながら、他の場合では、分子が変形可能な実体を越えることなく出口チャネルに入ることが理論的に可能であるように、閉塞は、部分的であってもよいが、それでもなお、担持流体は、粘度、疎水性反発力、電荷反発力等の効果によって、出口チャネルに入ることができない可能性がある。

10

#### 【0102】

他の実施例は、参照によって本明細書に組み込まれる、Weitzらによる、「Controlled Creation of Emulsions, Including Multiple Emulsions」と題する、2009年3月13日出願の米国仮出願第61/160,020号に見られる。

20

#### 【0103】

以下の文書は、参照によって本明細書に組み込まれる：1996年4月30日発行の現米国特許第5,512,131号である、Kumarらによる、「Formation of Microstamped Patterns on Surfaces and Derivative Articles」と題する、1993年10月4日出願の米国特許出願第08/131,841号；1996年6月26日に第WO96/29629号として公開された、Whitesidesらによる、「Microcontact Printing on Surfaces and Derivative Articles」と題する、1996年3月1日出願の国際特許出願第PCT/US96/03073号への優先権；2002年3月12日発行の現米国特許第6,355,198号である、Kimらによる、「Method of Forming Articles Including Waveguides via Capillary Micromolding and Microtransfer Molding」と題する、1998年1月8日出願の米国特許出願第09/004,583号；2001年11月29日に第WO01/89787号として公開された、Andersonらによる、「Microfluidic Systems including Three-Dimensionally Arrayed Channel Networks」と題する、2001年5月25日出願の国際特許出願第PCT/US01/16973号；Stoneらによる、「Multiphase Microfluidic System and Method」と題する、2002年6月28日出願の米国仮特許出願第60/392,195号；Linkらによる、「Method and Apparatus for Fluid Dispersion」と題する、2002年11月5日出願の米国仮特許出願第60/424,042号；2004年1月8日に第WO2004/002627号として公開された、Stoneらによる、「Method and Apparatus for Fluid Dispersion」と題する、2003年6月30日出願の国際特許出願第PCT/US03/20542号；Linkらによる、「Electronic Control of Fluidic Species」と題する、2003年8月27日出願の米国仮特許出願第60/498,091号；2004年10月28日に第WO2004/091763号として公開された、Linkらによる、「Formation and Control of Fluidic Species」と題する、2

30

40

50

003年4月10日出願の米国仮特許出願；2004年4月9日出願の国際特許出願第PCT/US2004/010903号；2005年3月10日に第WO2005/021151号として公開された、Linkらによる、「Electronic Control of Fluidic Species」と題する、2004年8月27日出願の国際特許出願第PCT/US2004/027912号；2005年8月11日に米国特許出願公開第2005-0172476号として公開された、Stoneらによる、「Method and Apparatus for Fluid Dispersion」と題する、2004年12月28日出願の米国特許出願第11/024,228号；Weitzらによる、「Method and Apparatus for Forming Multiple Emulsions」と題する、2005年3月4日出願の米国仮特許出願第60/659,045号；Garsteckiらによる、「Systems and Methods of Forming Particles」と題する、2005年3月4日出願の米国仮特許出願第60/659,046号；およびLinkらによる、「Formation and Control of Fluidic Species」と題する、2005年10月7日出願の米国特許出願第11/246,911号。

10

20

30

40

50

**【0104】**

本発明のこれらおよび他の実施形態の機能および利点は、以下の実施例からより十分に理解される。以下の実施例は、本発明の利点を説明することを目的としているが、本発明の全範囲を例示するものではない。

**【0105】**

(実施例)

(実施例1)

本実施例は、並列液滴形成システムの製造を説明する。

**【0106】**

マイクロ流体液滴形成デバイスのアレイを、標準的な多層ソフトリソグラフィを使用して、PDMS（ポリジメチルシロキサン）から製造した。頑丈な壁および天井であるが、開床を有するように、流体チャネルをPDMS層中に配設した。ガラスまたはPDMSの基部にチャネル含有層を結合することによって、チャネルの製造を完了した。1つの層中のチャネルは、下層チャネルの天井に穴を開けることによって、隣接する層のチャネルに接続され得る。

**【0107】**

本実施例では、最下層は、この層内で一緒に接続されない、マイクロ流体デバイスのアレイを含有する。このデバイス層を、硬化PDMSエラストマーの薄層で被覆されるガラススライドにプラズマ結合した。

**【0108】**

デバイス層の入口の間隔と一致する間隔で、デバイスの全列を被覆するのに十分な長さで、デバイス層の頂部に、流体チャネルのアレイを含有する第1の分配チャネル層を結合した。この単一の第1のチャネル層は、デバイスの1-Dアレイのための流体分配物品を構成した。

**【0109】**

デバイスの2-Dアレイに対して、図7に示すように、チャネルの1つの組が下部組に対して垂直に伸びる状態で、下部チャネルの入口および出口を被覆するための適切な長さおよび間隔で、第1のチャネル層の上方に第2のチャネル層を結合した。

**【0110】**

デバイスの3-Dアレイを作製するために、以下の配列でいくつかの2-Dアレイおよび流体分配物品を積層した（ガラススライドから上方への組み立て）：任意数の繰り返しで、最下硬質支柱のためのガラススライド；ソリッドスペーサ層；デバイス層；第1のチャネル層と第2の垂直なチャネル層とを備える、流体分配物品；ソリッドスペーサ層の第2の配列；デバイス層；流体分配物品等。流体分配物品は、デバイス層に垂直な分配チ

チャンネルの1つの組によって提供される。

【0111】

シリンジポンプを使用して、ポリエチレン外科用チューブを通して流体を供給することによって、組み立てられたデバイスアレイを操作した。

【0112】

(実施例2)

本実施例は、並列マイクロ流体デバイスのチャンネル寸法の計算を説明する。

【0113】

計算例として、当該技術分野において既知である以下の方程式を使用して、単純な乳剤液滴を生産するT字接合の5×5アレイを提供するための望ましいチャンネル寸法を推定した。

【0114】

$$R = [ ( 12 * \mu * L ) / ( w * h^3 ) ] * \{ [ 1 - [ ( 192 / \mu^5 ) * ( h / w ) ] ]^{-1} \}$$

ここで、「R」は、長方形マイクロチャンネルの中の抵抗であり、「μ」は、流体粘度であり、「L」は、チャンネルの長さであり、「w」は、チャンネルの幅であり、「h」は、チャンネルの高さである。チャンネルの長さが4000μm、幅が50μm、高さが25μmのT字接合は、粘度がμ = 1 mPa · sであると仮定して、約100 kPa · s / μLの抵抗を有する。第1代分配チャンネルが150μmの高さ、1500μmの幅を有し、隣接するデバイス間の距離が10,000μmである場合、セグメント毎の抵抗は、 $R_{c1} = 0.2 \text{ kPa} \cdot \text{s} / \mu\text{L}$ である。これは、1%の精度レベルで、5つのデバイス間で等しい流動分割を提供する。第2代分配チャンネルに対して、高さを250μmまで増大し、他の寸法を同じに保持することによって、 $R_{c2} = 0.04 \text{ kPa} \cdot \text{s} / \mu\text{L}$ を得、それは同様に、1%のレベルにおいて等しい流動分割を提供する。

【0115】

(実施例3)

本実施例は、二重乳剤形成の並列化を説明する。

【0116】

各液滴作製ユニットは、図12に示すように、2つの連続的公差接合を含んだ。標準的なソフトリソグラフィを使用して、1つのPDMSのモノリシックブロックで、ユニットのアレイを成形した。入口および出口の穴を手で開け、マイクロチャンネルをガラスベースプレートに密閉するために、プラズマ結合を使用した。分配チャンネルの層をアレイに密閉するために、プラズマ結合を再び使用した。液滴形成のために、デバイス中のチャンネル表面を疎水性にするために、組み立てられたデバイスをアクアペル(市販の自動ガラストリートメント)で洗い流し、空気で洗浄した。残りのアクアペルを乾燥させるために、デバイスを数時間焼き付けた。

【0117】

二重乳剤を生成するために、分配チャンネルを通して以下の流体を注入した：最内相として1-オクタノール、シェル相として0.5%(重量で)のドデシル硫酸ナトリウム(「SDS」、界面活性剤)を有する水、および連続相として1.8%(重量で)の「R22」界面活性剤を有する、HFE-7500油(R22は、市販のパーフルオロポリエーテル、Krytox 157 FSL油のアンモニウム塩である)。使用した総流量は、最内相に対して250マイクロリットル/時であり、シェル相に対して1000マイクロリットル/時であり、連続相に対して4000マイクロリットル/時であった。異なるサイズの二重乳剤は、流量を変化させることによって、および/または異なるサイズのマイクロチャンネルを有するデバイスを使用することによって形成され得る。分配チャンネルは、これらの場合、例えば、実施例2にあるような計算を使用することによって調整され得る。

【0118】

当業者は、本明細書に詳細に図示または記載されない補助構成要素が、本発明の実行に有用であることを認識するであろう。例えば、種々の流体源、本明細書に示すチャンネルに

10

20

30

40

50

送達されるこれらの流体の圧力および/または流量を制御するための手段等である。当業者は、本明細書に記載する機能を実行するための、および/または結果または利点を得るための種々の他の手段および構造を容易に想像し、かかる変更または修正のそれぞれは、本発明の範囲内に入るものと見なされる。より一般的に、当業者は、本明細書に記載する全てのパラメータ、寸法、材料、および構成が例示的であるよう意図され、実際のパラメータ、寸法、材料、および構成が、本発明の教示が使用される特定の用途によって決まることを容易に理解するであろう。当業者は、単なる日常的な実験を使用して、本明細書に記載する本発明の特定の実施形態の多くの同等物を認識するか、または確認することが可能である。したがって、上記の実施形態は、ほんの一例として提示され、添付の特許請求の範囲およびその同等物の範囲内で、本発明が具体的に説明される方法とは別の方法で実行され得ることを理解されたい。本発明は、本明細書に記載する個々の特徴、システム、材料、および/または方法に関する。さらに、かかる特徴、システム、材料、および/または方法が相互に矛盾しない場合、2つ以上のかかる特徴、システム、材料、および/または方法の任意の組み合わせが本発明の範囲内に含まれる。

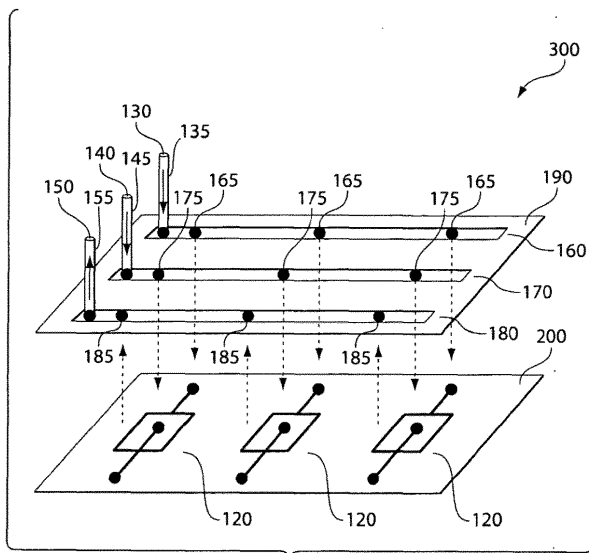
10

【0119】

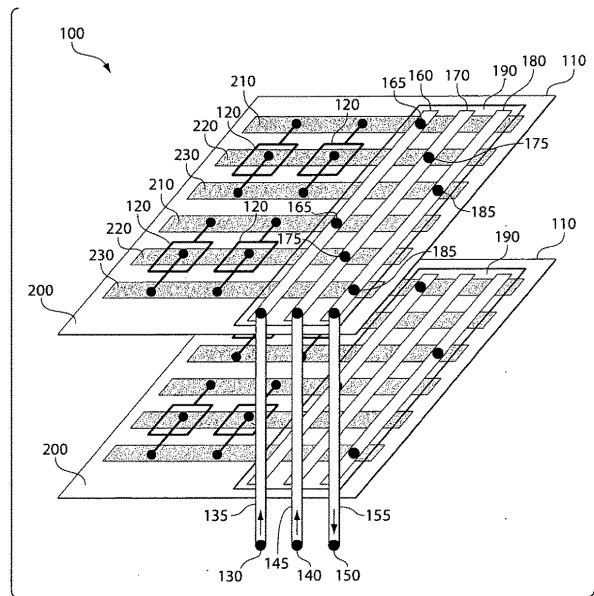
請求項中（ならびに上記の明細書中で）、「備える」、「含む」、「持つ」、「有する」、「含有する」、「伴う」、「から構成される」、「から作られる」、「から形成される」等の、全ての移行句は、無制約である、すなわち、「~を含むが、それに限定されない」を意味すると理解されたい。「~から成る」および「本質的に~から成る」という移行句のみが、United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures, Section 2111.03で説明されているように、それぞれ、制約的または半制約的移行句となるものである。

20

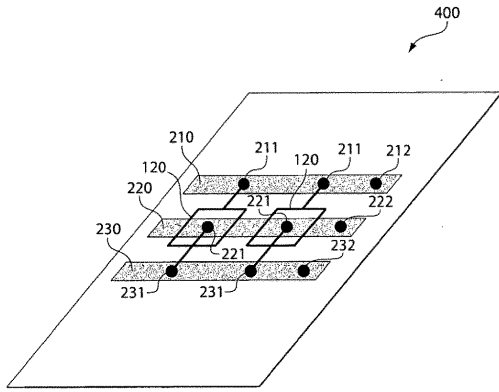
【図1】



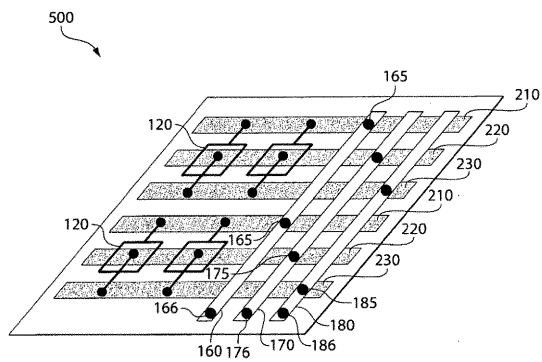
【図2】



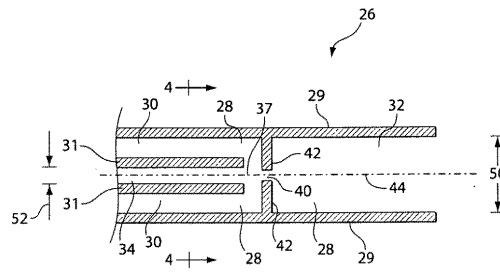
【図3】



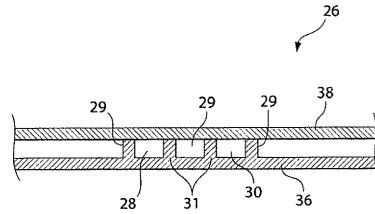
【図4】



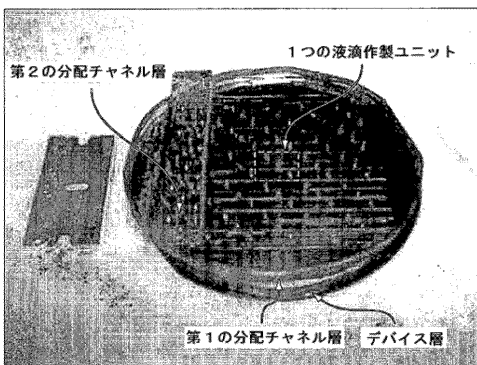
【図5】



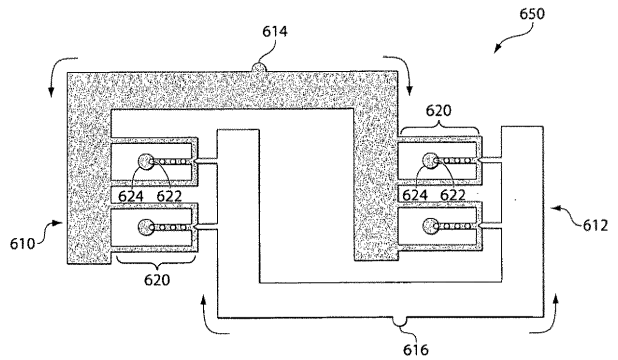
【図6】



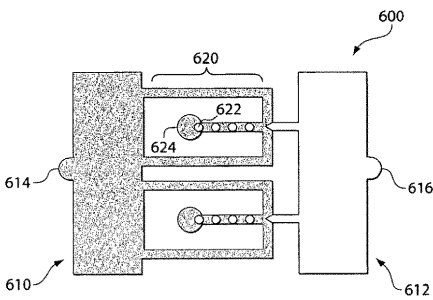
【図7】



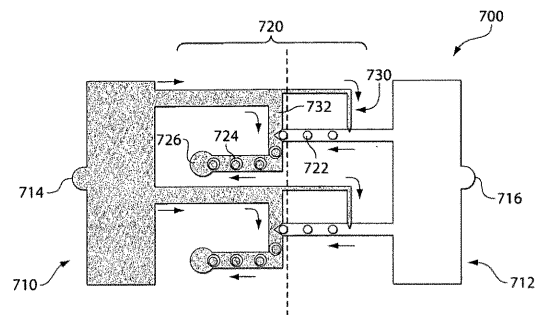
【図9】



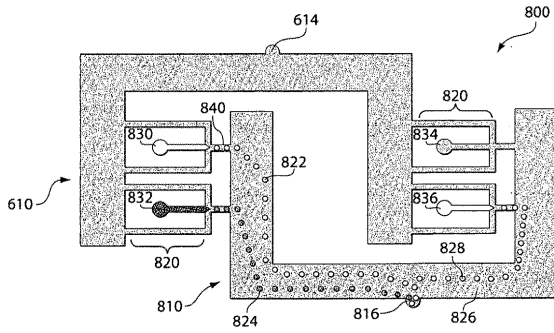
【図8】



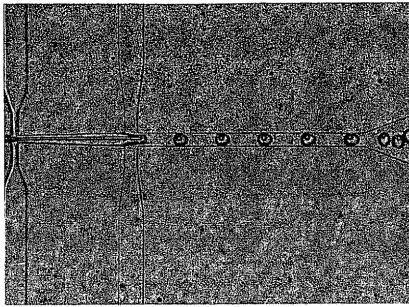
【図10】



【 図 1 1 】



【 図 1 2 】



【 手続補正書 】

【 提出日 】平成27年7月31日(2015.7.31)

【 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 】

流体をデバイスのアレイに投入し、そこから製品を回収するための流体分配物品であって、

複数のマイクロ流体対象流体出口に流体的に接続される入口を有する分配チャンネルであって、各出口は、分散流体源に流体的に接続可能な少なくとも一つの分散流体チャンネルと流体的に連絡しているマイクロ流体相互接続領域の一部を画定する、分配チャンネルを有する、流体分配物品。



## フロントページの続き

- (72)発明者 マーク・ロマノフスキー  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139, ケンブリッジ, セント ポール ストリート 15, アpartment ナンバー 2
- (72)発明者 アダム・アール・アベート  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02143, サマービル, パークレー ストリート 24, アpartment ナンバー 1
- (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 01740, ボルトン, グリーン ロード 213
- Fターム(参考) 4G075 AA13 AA39 BB02 BB05 BB08 BB10 BC04 BD01 BD15 BD24  
CA02 DA02 EA02 EB50 FA01 FA02 FA12 FB06 FB12

【 外国語明細書 】

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-1-

## SCALE-UP OF MICROFLUIDIC DEVICES

### Federally Sponsored Research

Research leading to various aspects of the present invention were sponsored, at  
5 least in part, by the National Science Foundation, Grant No. DMR-0213805. The United  
States Government has certain rights in the invention.

### Related Applications

This application claims the benefit of U.S. Provisional Patent Application Serial  
10 No. 61/160,184, filed March 13, 2009, entitled "Scale-up of Microfluidic Devices," by  
Romanowsky, *et al.*, and of U.S. Provisional Patent Application Serial No. 61/223,627,  
filed July 7, 2009, entitled "Scale-up of Microfluidic Devices," by Romanowsky, *et al.*,  
both of which are incorporated herein by reference.

### Field of the Invention

15 The present invention relates generally to flow-focusing-type technology, and  
also to microfluidics, and more particularly parallel use of microfluidic systems arranged  
to control a dispersed phase within a dispersant, and the size, and size distribution, of a  
dispersed phase in a multi-phase fluid system, and systems for delivery of fluid  
20 components to multiple such devices.

### Background of the Invention

The manipulation of fluids to form fluid streams of desired configuration,  
discontinuous fluid streams, particles, dispersions, etc., for purposes of fluid delivery,  
25 product manufacture, analysis, and the like, is a relatively well-studied art. For example,  
highly monodisperse gas bubbles, less than 100 microns in diameter, have been produced  
using a technique referred to as capillary flow focusing. In this technique, gas is forced  
out of a capillary tube into a bath of liquid, the tube is positioned above a small orifice,  
and the contraction flow of the external liquid through this orifice focuses the gas into a  
30 thin jet which subsequently breaks into equal-sized bubbles via a capillary instability. In  
a related technique, a similar arrangement was used to produce liquid droplets in air.

Microfluidics is an area of technology involving the control of fluid flow at a  
very small scale. Microfluidic devices typically include very small channels, within

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-2-

which fluid flows, which can be branched or otherwise arranged to allow fluids to be combined with each other, to divert fluids to different locations, to cause laminar flow between fluids, to dilute fluids, and the like. Significant effort has been directed toward “lab-on-a-chip” microfluidic technology, in which researchers seek to carry out known  
5 chemical or biological reactions on a very small scale on a “chip,” or microfluidic device. Additionally, new techniques, not necessarily known on the macro scale, are being developed using microfluidics. Examples of techniques being investigated or developed at the microfluidic scale include high-throughput screening, drug delivery, chemical kinetics measurements, combinatorial chemistry (where rapid testing of  
10 chemical reactions, chemical affinity, and micro structure formation are desired), as well as the study of fundamental questions in the fields of physics, chemistry, and engineering.

The field of dispersions is well-studied. A dispersion (or emulsion) is a mixture of two materials, typically fluids, defined by a mixture of at least two incompatible  
15 (immiscible) materials, one dispersed within the other. That is, one material is broken up into small, isolated regions, or droplets, surrounded by another phase (dispersant, or constant phase), within which the first phase is carried. Examples of dispersions can be found in many industries including the food and cosmetic industry. For example, lotions tend to be oils dispersed within a water-based dispersant. In dispersions, control of the  
20 size of droplets of dispersed phase can effect overall product properties, for example, the “feel” of a lotion.

Formation of dispersions typically is carried out in equipment including moving parts (e.g., a blender or device similarly designed to break up material), which can be prone to failure and, in many cases, is not suitable for control of very small dispersed  
25 phase droplets. Specifically, traditional industrial processes typically involve manufacturing equipment built to operate on size scales generally unsuitable for precise, small dispersion control. Membrane emulsification is one small scale technique using micron-sized pores to form emulsions. However, polydispersity of the dispersed phase can in some cases be limited by the pore sizes of the membrane.

30 Batch production of discontinuous fluids are prone to difficulties in product uniformity. These problems can be compounded for complex structures such as double emulsions (drops-in-drops) or triple emulsions (drops-in-drops-in-drops). A further

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-3-

difficulty for double or triple emulsions is poor encapsulation efficiency, where substantial amounts of the innermost phase leak out into the outermost phases, which can limit the usefulness of such emulsions as carriers for valuable or volatile compounds such as drugs, flavors, or fragrances. Microfluidic devices, by contrast, can produce  
5 multiple emulsions with extremely high uniformity and encapsulation efficiency, essentially by regulating emulsion formation on the individual-droplet level. Such control comes at the cost of forming emulsion droplets essentially one at a time, each microfluidic device producing only small amounts of product on the order of fractions of a milliliter per hour. The present invention in part involves appreciation of the need for  
10 scale-up of the products of microfluidic devices.

While many techniques involving control of multi-phase systems exists, there is a need for improvement in control of size of dispersed phase, size range (polydispersity), and other factors.

15

#### Summary of the Invention

The present invention relates generally to flow-focusing-type technology, and also to microfluidics, and more particularly parallel use of microfluidic systems arranged to control a dispersed phase within a dispersant, and the size, and size distribution, of a dispersed phase in a multi-phase fluid system, and systems for delivery of fluid  
20 components to multiple such devices. 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 systems and/or articles.

In one aspect, a method is provided. The methods comprises introducing a subject fluid into an inlet of a channel and expelling separate portions of the subject fluid  
25 from a plurality of microfluidic outlets each fluidly connected to the inlet, simultaneously, while surrounding at least one of the separate portions of the subject fluid at least in part with a dispersing fluid.

In another aspect, a system for forming droplets in microfluidic channels in parallel is provided. The system comprises a distribution channel having an inlet fluidly  
30 connected to a plurality of microfluidic subject fluid outlets, each outlet defining a portion of a microfluidic interconnected region in fluid communication with at least one dispersing fluid channel fluidly connectable to a source of a dispersing fluid.

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-4-

In another aspect, a system for forming droplets in microfluidic channels in parallel is provided. The system comprises an interconnected region joining a subject fluid channel for carrying a subject fluid, and a dispersing fluid channel for carrying a dispersing fluid, wherein at least a portion defining an outer wall of the interconnected region and a portion defining an outer wall of the subject fluid channel are portions of a single integral unit.

The subject matter of this application may involve, in some cases, interrelated products, alternative solutions to a particular problem, and/or a plurality of different uses of a single system or article.

Other advantages, features, and uses of the invention will become apparent from the following detailed description of non-limiting embodiments of the invention when considered in conjunction with the accompanying drawings, which are schematic and which are not intended to be drawn to scale. In the figures, each identical or nearly identical component that is illustrated in various figures typically is represented by a single numeral. For purposes of 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 cases where the present specification and a document incorporated by reference include conflicting disclosure, the present specification shall control.

#### 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 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 is a schematic illustration of a fluid distribution article according to an embodiment.

FIG. 2 is a schematic illustration of a three-dimensional parallel microfluidic device according to an embodiment.

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-5-

FIG. 3 is a schematic illustration of a one-dimensional parallel microfluidic device according to an embodiment.

FIG. 4 is a schematic illustration of a two-dimensional parallel microfluidic device according to an embodiment.

5 FIG. 5 is a schematic illustration of a microfluidic device of the invention according to an embodiment.

FIG. 6 is a schematic cross-sectional view through line 44 of FIG. 5.

FIG. 7 is a photograph of a two-dimensional parallel microfluidic device according to an embodiment.

10 FIG. 8 is a schematic illustration of a parallel microfluidic device according to an embodiment.

FIG. 9 is a schematic illustration of a parallel microfluidic device according to an embodiment.

15 FIG. 10 is a schematic illustration of a parallel microfluidic device according to an embodiment.

FIG. 11 is a schematic illustration of a parallel microfluidic device according to an embodiment.

FIG. 12 is a photograph of a microfluidic device according to an embodiment.

20 Detailed Description of the Invention

The following documents are incorporated herein by reference in their entirety: U.S. patent no. 5,512,131, issued April 30, 1996 to Kumar, *et al.*; International Patent Publication WO 96/29629, published June 26, 1996 by Whitesides, *et al.*; U.S. patent no. 6,355,198, issued March 12, 2002 to Kim, *et al.*; International Patent Publication WO 25 01/89787, published November 29, 2001 by Anderson, *et al.*; International Patent Publication WO2004/091763, published October 28, 2004 by Link *et al.*; International Patent Publication WO2004/002627, published January 8, 2004 by Stone *et al.*; International Patent Publication WO2005/021151, published March 10, 2005; WO2007/089541, published August 9, 2007 by Ahn *et al.*; WO2008/121342, published 30 October 9, 2008 by Chu *et al.*; WO2006/096571 published September 14, 2006 by Weitz *et al.* Also incorporated herein by reference are U.S. Provisional Patent Application Serial No. 61/160,020, filed on March 13, 2009, entitled "Controlled Creation of

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-6-

Emulsions, Including Multiple Emulsions,” by Weitz, *et al.*; U.S. Provisional Patent Application Serial No. 61/160,184, filed March 13, 2009, entitled “Scale-up of Microfluidic Devices,” by Romanowsky, *et al.*; and U.S. Provisional Patent Application Serial No. 61/223,627, filed July 7, 2009, entitled “Scale-up of Microfluidic Devices,”  
5 by Romanowsky, *et al.*

Systems and techniques for parallel use of microfluidic methods and devices for focusing and/or forming discontinuous sections of similar or dissimilar size in a fluid are provided. In one aspect, a fluid distribution article is used to distribute fluid from one input to a plurality of outputs. Using the disclosed methods and articles, a plurality of  
10 microfluidic devices may be connected in three dimensions. Microfluidic systems and the techniques are described in which, in some cases, it can be important to control back pressure and flow rate such that a microfluidic process, such as droplet formation, can be carried out reproducibly and consistently across a variety of similar or identical process locations. This is challenging in a microfluidic environment and it is not seen where the  
15 prior art provides any ability to achieve this. The present invention does so. In some cases, channel dimensions are chosen that allow pressure variations within parallel devices to be substantially reduced.

In some embodiments, the present invention involves devices and techniques associated with manipulation of multiphase materials in parallel. While those of  
20 ordinary skill will recognize that any of a wide variety of materials including various numbers of phases can be manipulated in accordance with certain embodiments of the invention, various embodiments of the invention finds use, generally, with two-phase systems of incompatible fluids. A “fluid,” as used herein, means any substance which can be urged to flow through devices described below to achieve the benefits discussed  
25 herein. Those of ordinary skill in the art will recognize which fluids have viscosity appropriate for use in accordance with various embodiments of the invention, i.e., which substances are “fluids.” It should be appreciated that a substance may be a fluid, for purposes of certain embodiments of the invention, under one set of conditions but may, under other conditions, have viscosity too high for use as a fluid. Where the material or  
30 materials behave as fluids under at least one set of conditions compatible with certain embodiments of the invention, they are included as potential materials for manipulation.

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-7-

In one set of embodiments, the present invention involves formation of drops of a dispersed phase within a dispersant, of controlled size and size distribution, in a flow system (preferably a microfluidic system) free of moving parts to create drop formation. That is, at the location or locations at which drops of desired size are formed, the device is free of components that move relative to the device as a whole to affect drop formation or size. For example, where drops of controlled size are formed, they are formed without parts that move relative to other parts of the device that define a channel within the drops flow. This can be referred to as “passive control” of drop size, or “passive breakup” where a first set of drops are broken up into smaller drops.

Parallel microfluidic devices can be used to produce large-scale quantities of product by integrating many individual devices onto the same monolithic chip. In some cases, a parallel microfluidic device can generate emulsions in quantities of liters per day per integrated chip, or even greater. For example, at least about 200 mL per day per integrated chip, at least about 1 L per day per integrated chip, at least about 2 L per day per integrated chip, at least about 5 L per day per integrated chip, at least about 50 L per day per integrated chip, at least about 500 L per day per integrated chip, or even more could be produced.

In some embodiments, parallel scale-up is accompanied by a fluid distribution article for inputting fluids to, and collecting product from, an array of devices. As described in more detail below, the fluid distribution article and array of devices can be fabricated using known methods. The fluid distribution article can be used to operate an arbitrary number of microfluidic devices with a minimum number of interfaces to external fluid supplies and collectors, connect a high density array of devices, and promote a long functioning lifetime of the integrated device through system redundancy.

Referring now to FIG. 1, a one-dimensional parallel microfluidic system 300 according to one embodiment of the present invention is illustrated schematically. A fluid distribution article 190 is used to distribute fluid from inputs 130 and 140 to a parallel drop formation array 200, and the resulting emulsion formed by the drop formation array exits through output 150. The fluid distribution article allows fluid entering, for example, a single channel 135 to flow into channel 160 and be distributed to a plurality of channels 165, which enter the drop formation devices in system 200.



WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-8-

FIG. 2, one embodiment of the present invention, illustrates schematically the assembly of three-dimensional parallel microfluidic system 100 of drop formation devices 120. System 100 includes two dimensional arrays 200 of drop formation devices 120. As described in FIG. 1, in this embodiment of the invention a first fluid (i.e., a dispersant fluid such as oil) is flowed through input 130 into channel 135, a second fluid is flowed through input 140 into channel 145, and an emulsion produced by the interaction of the first fluid and the second fluid in drop formation devices 120 flow out of the system through channel 155 and output 150. Distribution plate 190, which includes channels 160, 170, and 180, is in a different plane than the plane of the two-dimensional drop formation array 200, such that channels 160, 170, and 180 are in a different plane than cross-channels 210, 220, and 230. Channels 165, 175, and 185, connect channels 160, 170, and 180, respectively, to channels 210, 220, and 230, respectively.

In some embodiments, the fluid distribution article includes one or more layers of fluidic channels stacked above the layer(s) of microfluidic devices (FIG. 1). Although “top,” “bottom,” “above,” “below,” etc. are used to define certain portions and perspectives of systems of various embodiments of the invention, it is to be understood that the systems can be used in orientations different from those described. The fluid distribution article can serve one-dimensional (1-D), two-dimensional (2-D), and/or three-dimensional (3-D) arrays of devices in a scalable, parallel configuration. For example, a 1-D linear array of devices may be served by a single set of fluidic channels as shown in FIG. 3, which illustrates 1-D array 400 of microfluidic devices 120 in fluid communication with channels 210, 220, and 230. In this embodiment, channels 210, 220, and 230 are placed directly over the corresponding inlet or outlet of every device in the array, i.e., channel 210 supplying a first fluid to every device through inlets 211, channel 220 supplying a second fluid to every device through inlets 221, and channel 230 collecting the product from each device from outlets 231. In some embodiments, the fluid distribution article channels have at least one aperture each (e.g., apertures 212, 222, and 232) on the top side of the channel for supplying fluid to the corresponding channels and/or collecting product from the corresponding channels.

A similar design can be used to create a 2-D array of devices with each 1-D sub-array served by its own set of distribution channels as shown in FIG. 4, which depicts a

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-9-

2-D array 500 of microfluidic devices 120, a first set of distribution channels 210, 220, and 230 in fluid communication with each 1-D array of devices, and a second set of distribution channels 160, 170, and 180 in fluid communication with the first set of distribution channels 210, 220, and 230, respectively. Channels 160, 170, and 180 may  
5 have at least two sets of apertures, a first set of apertures 165, 175, and 185 that connect channels 160, 170, and 180 to channels 210, 220, and 230, respectively, and a second set of apertures 166, 167, and 168 through which fluid can flow into array 500 and/or product can be collected from array 500.

In some embodiments, the distribution channels in each set of distribution  
10 channels are incorporated into a single layer. Thus, 2-D array 500 can be constructed by fabricating devices 120 in a first layer, distribution channels 210, 220, and 230 in a second layer on top of the first layer, and distribution channels 160, 170, and 180 in a third layer on top of the second layer. Those skilled in the art will recognize that the order of assembly may be different.

In some cases, a 3-D array is constructed by connecting units of 2-D arrays, as  
15 shown in FIG. 2. In some embodiments, a set of distribution channels (e.g., channels 135, 145, and 155 in FIG. 2) are used to fluidically connect units of 2-D arrays. A 3-D array may be constructed in a variety of conformations, for example by stacking 2-D arrays, placing 2-D arrays side-by-side, etc. As shown in FIG. 2, array 100 may be  
20 operated with a single set of inputs and/or outputs 130, 140, and 150.

In some embodiments, distribution channels and devices may be incorporated in a single layer. A non-limiting example is shown in FIG. 8, which illustrates an array 600 with two distribution channels 610 and 612 that serve two devices 620. In this example, distribution channel 610 contains a continuous phase (e.g., an oil) fed by an inlet 614,  
25 and distribution channel 612 contains a dispersed phase (e.g., an aqueous solution) fed by an inlet 616. The distribution channels feed into droplet-making devices 620, and the droplets 622 exit the devices through outlets 624. It should be understood that more than two devices may be operated using the layout depicted in FIG. 8, for example, by replicating additional devices 620 side-by-side and extending distribution channels 610  
30 and 612 along their respective longitudinal axes. It should also be understood that arrangements other than linear arrangements may be used. For example, one or more of the devices and/or distribution channels may be curved or bent. For instance,

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-10-

distribution channels 610 and 612 and devices 620 may be arranged as shown in FIG. 9, which illustrates two-dimensional array 650.

In another non-limiting example, devices and distribution channels constructed for producing droplet-in-droplet emulsions may be fabricated in a single layer. FIG. 10 depicts one embodiment of this example and shows an array 700 with two distribution channels 710 and 712 serving two devices 720. In this example, distribution channel 710 contains a continuous phase fed by inlet 714, and distribution channel 712 contains a dispersed phase fed by inlet 716. Droplets 722 of the continuous phase are generated by flowing the continuous phase into a channel 730 containing the dispersed phase. Droplets 724, each containing a continuous phase droplet 722, are generated by flowing droplets 722 into channels 732. Droplets 724 exit the devices through outlets 726. FIG. 12 shows another embodiment of a device constructed for producing droplet-in-droplet emulsions.

Such droplets may be useful, for example, for producing particles such as core/shell-type particles. It should be understood that higher order emulsions (i.e., triple emulsions, quadruple emulsions, etc.) may also be generated using designs such as this one. For example, by flowing droplets 724 into a channel containing another phase instead of into outlet 726, a triple emulsion may be generated. For instance, an oil-water-oil emulsion may be created by flowing an oil phase into an aqueous phase to generate oil droplets suspended in the aqueous phase, flowing the oil droplets suspended in the aqueous phase into an oil phase to generate an oil-in-water emulsion suspended in the oil phase (i.e., droplets containing an oil droplet suspended in an aqueous droplet), and flowing the oil-in-water emulsion suspended in the oil phase into an aqueous phase to generate an oil-water-oil emulsion (i.e., droplets containing an oil droplet suspended in an aqueous droplet suspended in an oil droplet).

In some embodiments, one or more of the phases, such as the aqueous phase, may contain a surfactant. For example, the aqueous phase may contain sodium dodecyl sulfate. As discussed herein, the oil phase may be any suitable material. Non-limiting examples of suitable oil phases include 1-octanol and HFE-7500 oil with 1.8% (by weight) "R22" surfactant as the continuous phase [R22 is the ammonium salt of Krytox® 157 FSL oil, a commercially available perfluorinated polyether (Dupont)].

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-11-

In still another non-limiting example, array 650 shown in FIG. 9 may be operated differently by changing the direction of flow and the type of fluid flowing through the channels, as shown in FIG. 11. FIG. 11 illustrates array 800 with devices 820 generating four different dispersed phases surrounded by a continuous phase. (The four dispersed phases may have the same or different compositions, depending on the application.) In this example, distribution channel 610 contains a continuous phase fed by inlet 614, and collection channel 810, containing the continuous phase fed by channels 840, collects droplets 822, 824, 826, and 828, which exit channel 810 through outlet 816. Inlets 830, 832, 834, and 836 each flow a different dispersed phase into collection channel 810 through channels 840 to generate droplets 822, 824, 826, and 828, respectively. This may be used, for example, to generate libraries of different droplets in parallel. It should be understood that inlets 830, 832, 834, and 836 may flow any combination of the same or different fluids. It should be understood that the arrays shown in FIGs. 8-11 may also be parallelized in three dimensions in other embodiments.

An array, such as depicted in FIG. 11, may lead in certain cases to substantial time savings for library generation as compared to traditional methods which involve producing droplets serially in a first step and then mixing the droplets together in a separate second step. This may be advantageous, for example, when the library contains one or more sensitive compositions prone to degradation. In some cases, using a common pressure differential to drive formation of each type of droplet may improve uniformity in the size of the droplets. In certain embodiments, using a separate inlet channel for each dispersed phase can decrease the potential for contamination of the droplets as compared to instances, for example, when the same inlet channel is reused to flow different dispersed phases.

The fluid distribution article channels may be fabricated with dimensions (height, width, and/or length) much larger than the dimensions of the device microchannels, which can allow the pressure drop along the fluid distribution article channels to be essentially negligible compared to the pressure drop across each microfluidic device. As described in more detail below, such a design can prevent hydrodynamic coupling of the devices, ensure their independent and stable performance, and/or partition fluid equally between the devices. Thus, a single set of distribution channels can serve a linear array of

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-12-

microfluidic devices and reduce their interface to a single set of inlet/outlet apertures without substantially affecting the performance of the devices.

A fluid distribution article can be used to interface with an array of many independent microfluidic devices, thereby allowing an assembly comprising an arbitrary  
5 number of devices to be served with a single set of inlets and outlets. In some embodiments, the methods and articles of the present invention allow scaling to at least about 100 devices, at least about 1,000 devices, at least about 10,000 devices, at least about 100,000 devices, or even more.

In some cases, the devices are arranged in a high density array. For example, the  
10 spacing between devices may be less than 100 microns, less than 50 microns, less than 20 microns, less than 10 microns etc. The use of a fluid distribution article also allows denser packing of parallel devices than can be achieved using single-layer schemes since channel crossing must be avoided in single-layer schemes.

The total flow rate of fluid entering and/or exiting the assembly may be at least  
15 about 100 mL per hour, at least about 1 L per hour, at least about 10 L per hour, at least about 100 L per hour, at least about 1000 L per hour, or even more.

In one embodiment, an article of the invention is may be constructed containing a plurality of devices arranged in three dimensions (e.g. a cube-like structure). For example, such an article may contain at least 50, 100, 200, 400, 600, or even 10,000  
20 devices. In certain instances, an article containing at least such numbers of devices may occupy a volume of less than 5 cm<sup>3</sup>. The present invention discloses that a single microfluidic device may have a pressure P and that connecting a plurality of such devices also each having a pressure P using the disclosed fluid distribution articles does not cause a substantial increase in the pressure, e.g., the pressure of an article having 10,000  
25 devices, each with pressure P may be far less than 10,000 x P. In some instances, the pressure may be less than 10 x P, less than 5 x P, less than 2 x P, etc. In certain embodiments, the pressure of a system having a plurality of devices has a pressure essentially equal to P. In this aspect of the invention, in various embodiments, an article containing a number of devices as described above, where each device has a pressure P,  
30 with a plurality of devices connected as described herein, each device having a pressure P no more than 5% different than any other pressure P, does not cause an increase in

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-13-

overall pressure of the overall device more than 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, or even 2% more than P itself.

A further advantage of the present invention is that each device within an array operates essentially independently from the other devices in the array. Thus, if a device  
5 clogs or otherwise degrades, the other devices in the array can continue to operate.

An array of devices connected as described herein using a fluid distribution article also undergoes a very short turn-on transient behavior, in contrast to single-layer fan-out schemes that suffer from long-lived oscillations before steady-state operation is reached. For example, the turn-on transient behavior in a device of the present invention  
10 may be less than about 10 minutes, less than about 5 minutes, less than about 1 minute, less than about 0.1 minutes, etc.

Pressure oscillation due to hydrodynamic coupling is a common problem in microfluidic devices, particularly when elastomeric materials, such as PDMS, are used in the fabrication of the devices. For example, fluid pumped into a channel in an  
15 elastomeric microfluidic device can cause expansion and contraction of the channel thereby introducing a pressure wave in the fluid. In embodiments where the channel serves a plurality of microfluidic devices, a pressure wave can introduce fluctuations in the pressure of the fluid feeding into each of the devices connected to the channel. In some embodiments, the present invention substantially avoids these pressure fluctuations  
20 by controlling the volume of the channels feeding the devices. In some cases, a pressure change in a device may be relieved by the fluid distribution channel thereby essentially preventing the pressure change from affecting another device. For example, a fluid distribution channel connected to a first and second device that are in fluid  
25 communication with each other can allow the first and second device to be decoupled from each other.

The following tests will be useful for allowing one skilled in the art to design an array of microfluidic devices substantially without hydrodynamic coupling. For a 1-D array of N essentially identical devices connected by a distribution channel, each device has a hydrodynamic resistance value  $R_d$ , and the distribution channel has a  
30 hydrodynamic resistance  $R_{c1}$  over the distance between adjacent devices (i.e., the resistance per segment). It is understood that the resistance may be different, but within the same order of magnitude, between inlets and outlets of a device. For example, the

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-14-

resistance between the oil inlet and the device outlet may be different in comparison to the resistance between the water inlet and the device outlet. If  $R_{c1}$  is much less than  $R_d$ , the fractional difference in flow rates between the first and last devices in the array is less than  $N \cdot R_{c1} / R_d$ . In some cases, this quantity is maintained below 50%, below 40%,  
5 below 30%, below 20%, below 10%, below 1%, below 0.5%, below 0.1%, etc.

For a 2-D array of  $M \times N$  devices, arranged in an  $M \times N$  grid with  $M$  rows of devices, each containing  $N$  devices and each row being served by its own set of first-generation linear distribution channels, the hydrodynamic resistance between the inlet of a first-generation distribution channel and the corresponding outlet is approximately  $R_d /$   
10  $N$ , assuming that  $R_{c1}$  is much less than  $R_d$ . To deliver fluid equally to each of the  $M$  rows of devices, the second generation distribution channels should have resistance per segment  $R_{c2}$  much less than  $R_d / N$ . In this case, the fractional difference in flow rates between the first and last rows of devices is less than  $M \cdot N \cdot R_{c2} / R_d$ . To maintain essentially equal flow per device at the same precision as for the 1-D array, the second-  
15 generation channels should be designed to have  $R_{c2} < R_{c1} / M$ .

Similarly, in a 3-D array of  $K \times M \times N$  devices, arranged in  $K$  planes of  $M \times N$  grids, the third generation of channels should have resistance per segment  $R_{c3} < R_{c2} / K$ .

Referring now to FIG. 5, one embodiment of the present invention, in the form of a microfluidic system 26, is illustrated schematically in cross-section (although it will be  
20 understood that a top view of system 26, absent top wall 38 of FIG. 6, would appear similar). Although "top" and "bottom" are used to define certain portions and perspectives of various systems of the invention, it is to be understood that the systems can be used in orientations different from those described. For reference, it is noted that the system is designed such that fluid flows optimally from left to right per the  
25 orientation of FIG. 5.

System 26 includes a series of walls defining regions of the microfluidic system via which the system will be described. A microfluidic interconnected region 28 is defined in the system by walls 29, and includes an upstream portion 30 and a downstream portion 32, connected to an outlet further downstream which is not shown in  
30 FIG. 5. In the embodiment illustrated in FIG. 5, a subject fluid channel 34, defined by side walls 31, is provided within the outer boundaries of interconnected region 28. Subject fluid channel 34 has an outlet 37 between upstream portion 30 and downstream

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-15-

portion 32 of interconnected region 28. The system is thus arranged to deliver a subject fluid from channel 34 into the interconnected region between the upstream portion and the downstream portion.

FIG. 6, a cross-sectional illustration through line 4-4 of FIG. 5 shows (in addition to some of the components shown in FIG. 5, such as walls 29 and 31) a bottom wall 36 and a top wall 38 which, together with walls 29 and 31, defining continuous region 28 (at upstream portion 30 thereof) and subject fluid channel 34. It can be seen that interconnected region 28, at upstream portion 30, includes two separate sections, separated by subject fluid channel 34. The separate sections are interconnected further downstream.

Referring again to FIG. 5, interconnected region 28 includes a dimensionally-restricted section 40 formed by extensions 42 extending from side walls 29 into the interconnected region. Fluid flowing from upstream portion 30 to downstream portion 32 of the interconnected region must pass through dimensionally-restricted section 40 in the embodiment illustrated. Outlet 37 of subject fluid channel 34 is positioned upstream of the dimensionally-restricted section. In the embodiment illustrated, the downstream portion of interconnected region 28 has a central axis 44, which is the same as the central axis of subject fluid channel 34. That is, the subject fluid channel is positioned to release subject fluid upstream of the dimensionally-restricted section, and in line with the dimensionally-restricted section. As arranged as shown in FIG. 5, subject fluid channel 34 releases subject fluid into an interior portion of interconnected region 28. That is, the outer boundaries of the interconnected region are exterior of the outer boundaries of the subject fluid channel. At the precise point at which fluid flowing downstream in the interconnected region meets fluid released from the subject fluid channel, the subject fluid is surrounded at least in part by the fluid in the interconnected region, but is not completely surrounded by fluid in the interconnected region. Instead, it is surrounded through approximately 50% of its circumference, in the embodiment illustrated. Portions of the circumference of the subject fluid are constrained by bottom wall 36 and top wall 38.

In the embodiments illustrated, the dimensionally-restricted section is an annular orifice, but it can take any of a varieties of forms. For example, it can be elongate, ovoid, square, or the like. Preferably, it is shaped in any way that causes the dispersing



WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-16-

fluid to surround and constrict the cross-sectional shape of the subject fluid. The dimensionally-restricted section is non-valved in preferred embodiments. That is, it is an orifice that cannot be switched between an open state and a closed state, and typically is of fixed size.

5           Although not shown in FIGS. 5 and 6, one or more intermediate fluid channels can be provided in the arrangement of FIGS. 5 and 6 to provide an encapsulating fluid surrounding discontinuous portions of subject fluid produced by action of the dispersing fluid on the subject fluid. In one embodiment, two intermediate fluid channels are provided, one on each side of subject fluid channel 34, each with an outlet near the outlet  
10 of the subject fluid channel. In some cases, discontinuous sections of the subject fluid are created by introducing intermediate fluid between the subject fluid and the dispersing fluid, with each section surrounded by a shell of the intermediate fluid. In some embodiments, the shell is hardened. The following definitions will assist in understanding certain aspects of the invention. Also included, within the list of  
15 definitions, are sets of parameters within which certain embodiments of the invention fall.

“Channel,” as used herein, means a feature on or in an article (substrate) that can at least partially confine and direct the flow of a fluid, and that has an aspect ratio (length to average cross sectional dimension) of at least 2:1, more typically at least 3:1, 5:1, or  
20 10:1. The feature can be a groove or other indentation of any cross-sectional shape (curved, square or rectangular) 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 inlet and outlet. An open channel generally will include  
25 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  
30 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 fluid flow of less than about 5 or 2 millimeters, or less than about 1 millimeter, or less than about 500

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-17-

microns, less than about 200 microns, less than about 100 microns, or less than about 50 or 25 microns. In some cases the dimensions of the channel may be chosen such that fluid is able to freely flow through the reactor. The dimensions of the channel may also be chosen, for example, to allow a certain volumetric or linear flowrate 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 the embodiments illustrated in the accompanying figures, all channels are completely enclosed. "Channel", as used herein, does not include a space created between a channel wall and an obstruction. Instead, obstructions, as defined herein, are understood to be contained within channels. Larger channels, tubes, etc. can be used in microfluidic device for a variety of purposes, e.g., to store fluids in bulk and to deliver fluids to components of various embodiments of the invention.

In some, but not all embodiments, all components of the systems described herein are microfluidic. "Microfluidic", as used herein, refers to a device, apparatus or system including at least one fluid channel having a cross-sectional dimension of less than 1 millimeter (mm), and a ratio of length to largest cross-sectional dimension of at least 3:1, and "microfluidic channel" is a channel meeting these criteria. Cross-sectional dimension is measured perpendicular to the direction of fluid flow. Most fluid channels in certain components of the invention have maximum cross-sectional dimensions less than 2 millimeters, and preferably 1 millimeter. In one set of embodiments, all fluid channels, at least at regions at which one fluid is dispersed by another, are microfluidic or of largest cross sectional dimension of no more than 2 millimeters. In another embodiment, all fluid channels associated with fluid dispersion, formed in part by a single component (e.g. an etched substrate or molded unit) are microfluidic or of maximum dimension of 2 millimeters. Of course, larger channels, tubes, etc. can be used to store fluids in bulk and to deliver fluids to components of other embodiments of the invention.

A "microfluidic interconnected region," as used herein, refers to a portion of a device, apparatus or system including two or more microfluidic channels in fluid communication.

The "cross-sectional dimension" of the channel is measured perpendicular to the direction of fluid flow. Most fluid channels in components of various embodiments of

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-18-

the invention have maximum cross-sectional dimensions less than 2 mm, and in some cases, less than 1 mm. In one set of embodiments, all fluid channels are microfluidic or have a largest cross sectional dimension of no more than 2 mm or 1 mm. In another embodiment, 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 in bulk and to deliver fluids to components of various embodiments of the invention. In one set of embodiments, the maximum cross-sectional dimension of all active fluid channels is less than 500 microns, less than 200 microns, less than 100 microns, less than 50 microns, or less than 25 microns. Devices and systems may include channels having non-microfluidic portions as well.

The fluidic droplets within the channels may have a cross-sectional dimension smaller than about 90% of an average cross-sectional dimension of the channel, and in certain embodiments, smaller than about 80%, about 70%, about 60%, about 50%, about 40%, about 30%, about 20%, about 10%, about 5%, about 3%, about 1%, about 0.5%, about 0.3%, about 0.1%, about 0.05%, about 0.03%, or about 0.01% of the average cross-sectional dimension of the channel.

As used herein, "integral" means that portions of components are joined in such a way that they cannot be separated from each other without cutting or breaking the components from each other.

A "droplet," as used herein is an isolated portion of a first fluid that is completely surrounded by a second fluid. 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. In one embodiment, the droplet has a minimum cross-sectional dimension that is substantially equal to the largest dimension of the channel perpendicular to fluid flow in which the droplet is located.

The "average diameter" of a population of droplets is the arithmetic average of the diameters of the droplets. Those of ordinary skill in the art will be able to determine the average diameter of a population of droplets, for example, using laser light scattering or other known techniques. The diameter of a droplet, in a non-spherical droplet, is the mathematically-defined average diameter of the droplet, integrated across the entire surface. As non-limiting examples, the average diameter of a droplet may be less than about 1 mm, less than about 500 micrometers, less than about 200 micrometers, less than

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-19-

about 100 micrometers, less than about 75 micrometers, less than about 50 micrometers, less than about 25 micrometers, less than about 10 micrometers, or less than about 5 micrometers. The average diameter of the droplet may also be at least about 1 micrometer, at least about 2 micrometers, at least about 3 micrometers, at least about 5 micrometers, at least about 10 micrometers, at least about 15 micrometers, or at least about 20 micrometers in certain cases.

As used herein, a "fluid" is given its ordinary meaning, i.e., a liquid or a gas. 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, by considering the relationship between the fluids. The fluids may each be miscible or immiscible. For example, two fluids can be selected to be immiscible within the time frame of formation of a stream of fluids, or within the time frame of reaction or interaction. Where the portions remain liquid for a significant period of time then the fluids should be significantly immiscible. Where, after contact and/or formation, the dispersed portions are quickly hardened by polymerization or the like, the fluids need not be as immiscible. Those of ordinary skill in the art can select suitable miscible or immiscible fluids, using contact angle measurements or the like, to carry out various techniques of the invention.

As used herein, a first entity is "surrounded" by a second entity if a closed loop can be drawn around the first entity through only the second entity. A first entity is "completely surrounded" if closed loops going through only the second entity can be drawn around the first entity regardless of direction. In one aspect, the first entity may be a cell, for example, a cell suspended in media is surrounded by the media. In another aspect, the first entity is a particle. In yet another aspect of the invention, the entities can both be fluids. For example, 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 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

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-20-

hydrophobic liquids include, but are not limited to, oils such as hydrocarbons, silicon oils, fluorocarbon oils, organic solvents etc.

The term "determining," as used herein, generally refers to the analysis or measurement of a species, for example, quantitatively or qualitatively, or the detection of the presence or absence of the species. "Determining" may also refer to the analysis or measurement of an interaction between two or more species, for example, quantitatively or qualitatively, or by detecting the presence or absence of the interaction. Example techniques include, but are not limited to, spectroscopy such as infrared, absorption, fluorescence, UV/visible, FTIR ("Fourier Transform Infrared Spectroscopy"), or Raman; gravimetric techniques; ellipsometry; piezoelectric measurements; immunoassays; electrochemical measurements; optical measurements such as optical density measurements; circular dichroism; light scattering measurements such as quasioelectric light scattering; polarimetry; refractometry; or turbidity measurements.

The invention, in some aspects, provides for formation of discontinuous, or isolated, regions of a subject fluid in a dispersing fluid, with these fluids optionally separated by one or more intermediate fluids. These fluids can be selected among essentially any fluids (liquids, gases, and the like) by those of ordinary skill in the art, by considering the relationship between the fluids. For example, the subject fluid and the dispersing fluid are selected to be immiscible within the timescale of formation of the dispersed portions. Where the dispersed portions remain liquid for a significant period of time, the fluids should be significantly immiscible. Where, after formation of dispersed portions, the dispersed portions are quickly hardened by polymerization or the like, the fluids need not be as immiscible. Those of ordinary skill in the art can select suitable immiscible fluids, using contact angle measurements or the like, to carry out various techniques of the invention.

In some embodiments, a discontinuous section has a maximum dimension, and the size ratio of the section having the largest maximum dimension to that having the smallest maximum dimension is at least 10:1, at least 25:1, at least 50:1, at least 100:1, etc. The discontinuous sections may have a maximum cross-sectional dimension of less than 50 microns, less than 25 microns, less than 10 microns, less than 5 microns, less than 1 micron, and so on.

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-21-

Subject fluid dispersion can be controlled by those of ordinary skill in the art, based on the teachings herein, as well as available teachings in the field of flow-focusing. Reference can be made, for example, to "Generation of Steady Liquid Microthreads and Micron-Sized Monodispersed Sprays and Gas Streams," *Phys. Rev. Lett.*, 80:2, January 12, 1998, Ganan-Calvo, as well as numerous other texts, for selection of fluids to carry out the purposes of various embodiments of the invention. As will be more fully appreciated from the examples below, control of dispersing fluid flow rate, and ratio between the flow rates of dispersing and subject fluids, can be used to control subject fluid stream and/or dispersion size, and monodispersity versus polydispersity in fluid dispersions. The microfluidic devices of the present invention, coupled with flow rate and ratio control as taught herein, allow significantly improved control and range. The size of the dispersed portion can range down to less than one micron in diameter. In some embodiments, the ratio of the flow rate of the subject fluid to the dispersing fluid is less than 1:5, less than 1:25, less than 1:50, less than 1:100, less than 1:250, less than 1:400, etc. The flow rate of the dispersing fluid within a microfluidic channel can be any suitable rate. For example, the flow rate may be between  $6 \times 10^{-5}$  and  $1 \times 10^{-2}$  milliliters per second,  $1 \times 10^{-4}$  and  $1 \times 10^{-3}$  milliliters per second, and the like.

Many dispersions have bulk properties (e.g. rheology; how the dispersion(s) flows, and optionally other properties such as optical properties, taste, feel, etc., influenced by the dispersion size and the dispersion size distribution. Typical prior art techniques, such as prior art flow focusing techniques, most commonly involve monodisperse systems. The present invention also involves control of conditions that bidisperse and polydisperse discontinuous section distributions result, and this can be useful when influencing the bulk properties by altering the discontinuous size distribution, etc.

The invention, in some embodiments, can be used to form a variety of dispersed fluid sections or particles for use in medicine (e.g., pharmaceuticals), skin care products (e.g. lotions, shower gels), foods (e.g. salad dressings, ice cream), ink encapsulation, paint, micro-templating of micro-engineered materials (e.g., photonic crystals, smart materials, etc.), foams, and the like. Highly monodisperse and concentrated liquid crystal droplets produced according to various embodiments of the invention can self-

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-22-

organize into two and three dimensional structures, and these can be used in, for example, novel optical devices.

In some embodiments, a gas-liquid dispersion may be formed to create a foam. As the volume percent of a gas in a gas-liquid dispersion increases, individual gas  
5 bubbles may lose their spherical shape as they are forced against each other. If constrained by one or more surfaces, these spheres may be compressed to disks, but will typically maintain a circular shape pattern when viewed through the compressing surface. Typically, a dispersion is called a foam when the gas bubbles become non-spherical, or polygonal, at higher volume percentages. Although many factors, for  
10 example, dispersion size, viscosity, and surface tension may affect when a foam is formed, in some embodiments, foams form (non-spherical bubbles) when the volume percent of gas in the gas-liquid dispersion exceeds, for example, 75, 80, 85, 90 or 95.

A variety of materials and methods can be used to form components of the system, according to one set of embodiments of the present invention. In some cases  
15 various materials selected lend themselves to various methods. For example, components of certain embodiments of the invention 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.  
20 See, for example, Angell, *et al.*, Scientific American 248:44-55 (1983). In one embodiment, at least a portion of the system is formed of silicon by etching features in a silicon chip. Technology for precise and efficient fabrication of devices of various embodiments of the invention from silicon is known. In another embodiment that section (or other sections) can be formed of a polymer, and can be an elastomeric  
25 polymer, or polytetrafluoroethylene (PTFE; Teflon<sup>®</sup>), or the like.

Different components can be fabricated of different materials. For example, a base portion of a microfluidic device including a bottom wall and side walls can be fabricated from an opaque material such as silicon or PDMS, and a top portion, or cover,  
30 can be fabricated from a transparent material such as glass or a transparent polymer, for observation and control of the fluidic process. Components can be coated so as to expose a desired chemical functionality to fluids that contact interior channel walls, where base supporting material does not have the precise, desired functionality. For

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-23-

example, components can be fabricated as illustrated, with interior channel walls coated with another material.

Material used to fabricate various devices of the invention, or material used to coat interior walls of fluid channels, may desirably be selected from among those materials that will not adversely affect or be affected by fluid flowing through the device, e.g., material(s) that is chemically inert in the presence of fluids at working temperatures and pressures that are to be used within the device.

In one embodiment, certain components of the invention 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 art that can be induced to solidify, or that spontaneously solidifies, into a solid capable of containing and transporting fluids contemplated for use in and with the microfluidic network structures. 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, or mixture of such polymers heated above their melting point; or 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 example, a melt state or by solvent evaporation, are well known to those of ordinary skill in the art. A variety 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 examples of such polymers includes polymers of the general classes of silicone polymers, epoxy polymers, and 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 aromatic amine, triazine, and cycloaliphatic backbones. Another example includes the well-known Novolac polymers. Examples of silicone elastomers suitable for use according to certain embodiments of the invention include those formed from precursors including the



WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-24-

chlorosilanes such as methylchlorosilanes, ethylchlorosilanes, and phenylchlorosilanes, and the like.

Silicone polymers are preferred in one set of embodiments, for example, the silicone elastomer polydimethylsiloxane (PDMS). Exemplary polydimethylsiloxane polymers include those sold under the trademark Sylgard by Dow Chemical Co.,  
5 Midland, MI, and particularly Sylgard 182, Sylgard 184, and Sylgard 186. Silicone polymers including PDMS have several beneficial properties simplifying fabrication of the microfluidic structures of certain embodiments of the invention. For instance, such materials are inexpensive, readily available, and can be solidified from a prepolymeric  
10 liquid via curing with heat. For example, PDMSs are typically curable by exposure of the prepolymeric liquid to temperatures of about, for example, 65 °C to about 75 °C for exposure times of about, for example, 1 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 embodiments of the invention. Flexible (e.g.  
15 elastomeric) molds or masters can be advantageous in this regard.

One advantage of forming structures such as microfluidic structures of various embodiments of the invention 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 the oxidized structures contain at their surface chemical  
20 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, components can be fabricated and 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  
25 sealing means. In most cases, sealing can be completed simply by contacting an oxidized silicone surface to another surface 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  
30 range of oxidized materials other than itself including, for example, glass, silicon, silicon oxide, quartz, silicon nitride, polyethylene, polystyrene, glassy carbon, and epoxy polymers, which have been oxidized in a similar fashion to the PDMS surface (for

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-25-

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 Duffy *et al.*, Rapid Prototyping of Microfluidic Systems and Polydimethylsiloxane, Analytical Chemistry, Vol. 70, pages 474-480, 1998, incorporated  
5 herein by reference.

Another advantage to forming microfluidic structures of various embodiments of the invention (or interior, fluid-contacting surfaces) from oxidized silicone polymers is that these surfaces can be much more hydrophilic than the surfaces of typical elastomeric polymers (where a hydrophilic interior surface is desired). Such hydrophilic channel  
10 surfaces can thus be more easily filled and wetted with aqueous solutions than can structures comprised of typical, unoxidized elastomeric polymers or other hydrophobic materials. Thus, certain devices of the invention can be made with surfaces that are more hydrophilic than unoxidized elastomeric polymers.

In some embodiments, it may be desirable to make a channel surface  
15 hydrophobic. One non-limiting method for making a channel surface hydrophobic comprises contacting the channel surface with an agent that confers hydrophobicity to the channel surface. For example, in some embodiments, a channel surface may be contacted (e.g., flushed) with Aquapel (a commercial auto glass treatment) (PPG Industries, Pittsburgh, PA). In some embodiments, a channel surface contacted with an  
20 agent that confers hydrophobicity may be subsequently purged with air. In some embodiments, the channel may be heated (e.g., baked) to evaporate solvent that contains the agent that confers hydrophobicity.

Thus, in one aspect of the invention, a surface of a microfluidic channel may be modified to facilitate the production of emulsions such as multiple emulsions. In some  
25 cases, the surface may be modified by coating a sol-gel onto at least a portion of a microfluidic channel. As is known to those of ordinary skill in the art, a sol-gel is a material that can be in a sol or a gel state, and typically includes polymers. The gel state typically contains a polymeric network containing a liquid phase, and can be produced from the sol state by removing solvent from the sol, e.g., via drying or heating  
30 techniques. In some cases, as discussed below, the sol may be pretreated before being used, for instance, by causing some polymerization to occur within the sol.

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-26-

In some embodiments, the sol-gel coating may be chosen to have certain properties, for example, having a certain hydrophobicity. The properties of the coating may be controlled by controlling the composition of the sol-gel (for example, by using certain materials or polymers within the sol-gel), and/or by modifying the coating, for instance, by exposing the coating to a polymerization reaction to react a polymer to the sol-gel coating, as discussed below.

For example, the sol-gel coating may be made more hydrophobic by incorporating a hydrophobic polymer in the sol-gel. For instance, the sol-gel may contain one or more silanes, for example, a fluorosilane (i.e., a silane containing at least one fluorine atom) such as heptadecafluorosilane, or other silanes such as methyltriethoxy silane (MTES) or a silane containing one or more lipid chains, such as octadecylsilane or other  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n$ -silanes, where  $n$  can be any suitable integer. For instance,  $n$  may be greater than 1, 5, or 10, and less than about 20, 25, or 30. The silanes may also optionally include other groups, such as alkoxide groups, for instance, octadecyltrimethoxysilane. In general, most silanes can be used in the sol-gel, with the particular silane being chosen on the basis of desired properties such as hydrophobicity. Other silanes (e.g., having shorter or longer chain lengths) may also be chosen in other embodiments of the invention, depending on factors such as the relative hydrophobicity or hydrophilicity desired. In some cases, the silanes may contain other groups, for example, groups such as amines, which would make the sol-gel more hydrophilic. Non-limiting examples include diamine silane, triamine silane, or *N*-[3-(trimethoxysilyl)propyl] ethylene diamine silane. The silanes may be reacted to form oligomers or polymers within the sol-gel, and the degree of polymerization (e.g., the lengths of the oligomers or polymers) may be controlled by controlling the reaction conditions, for example by controlling the temperature, amount of acid present, or the like. In some cases, more than one silane may be present in the sol-gel. For instance, the sol-gel may include fluorosilanes to cause the resulting sol-gel to exhibit greater hydrophobicity, and other silanes (or other compounds) that facilitate the production of polymers. In some cases, materials able to produce  $\text{SiO}_2$  compounds to facilitate polymerization may be present, for example, TEOS (tetraethyl orthosilicate).

It should be understood that the sol-gel is not limited to containing only silanes, and other materials may be present in addition to, or in place of, the silanes. For

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-27-

instance, the coating may include one or more metal oxides, such as SiO<sub>2</sub>, vanadia (V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), titania (TiO<sub>2</sub>), and/or alumina (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).

In some instances, the microfluidic channel is constructed from a material suitable to receive the sol-gel, for example, glass, metal oxides, or polymers such as polydimethylsiloxane (PDMS) and other siloxane polymers. For example, in some cases, the microfluidic channel may be one in which contains silicon atoms, and in certain instances, the microfluidic channel may be chosen such that it contains silanol (Si-OH) groups, or can be modified to have silanol groups. For instance, the microfluidic channel may be exposed to an oxygen plasma, an oxidant, or a strong acid cause the formation of silanol groups on the microfluidic channel.

The sol-gel may be present as a coating on the microfluidic channel, and the coating may have any suitable thickness. For instance, the coating may have a thickness of no more than about 100 micrometers, no more than about 30 micrometers, no more than about 10 micrometers, no more than about 3 micrometers, or no more than about 1 micrometer. Thicker coatings may be desirable in some cases, for instance, in applications in which higher chemical resistance is desired. However, thinner coatings may be desirable in other applications, for instance, within relatively small microfluidic channels.

In one set of embodiments, the hydrophobicity of the sol-gel coating can be controlled, for instance, such that a first portion of the sol-gel coating is relatively hydrophobic, and a second portion of the sol-gel coating is relatively hydrophilic. The hydrophobicity of the coating can be determined using techniques known to those of ordinary skill in the art, for example, using contact angle measurements such as those discussed below. For instance, in some cases, a first portion of a microfluidic channel may have a hydrophobicity that favors an organic solvent to water, while a second portion may have a hydrophobicity that favors water to the organic solvent.

The hydrophobicity of the sol-gel coating can be modified, for instance, by exposing at least a portion of the sol-gel coating to a polymerization reaction to react a polymer to the sol-gel coating. The polymer reacted to the sol-gel coating may be any suitable polymer, and may be chosen to have certain hydrophobicity properties. For instance, the polymer may be chosen to be more hydrophobic or more hydrophilic than

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-28-

the microfluidic channel and/or the sol-gel coating. As an example, a hydrophilic polymer that could be used is poly(acrylic acid).

The polymer may be added to the sol-gel coating by supplying the polymer in monomeric (or oligomeric) form to the sol-gel coating (e.g., in solution), and causing a polymerization reaction to occur between the polymer and the sol-gel. For instance, free radical polymerization may be used to cause bonding of the polymer to the sol-gel coating. In some embodiments, a reaction such as free radical polymerization may be initiated by exposing the reactants to heat and/or light, such as ultraviolet (UV) light, optionally in the presence of a photoinitiator able to produce free radicals (e.g., via molecular cleavage) upon exposure to light. Those of ordinary skill in the art will be aware of many such photoinitiators, many of which are commercially available, such as Irgacur 2959 (Ciba Specialty Chemicals) or 2-hydroxy-4-(3-triethoxysilylpropoxy)-diphenylketone (SIH6200.0, ABCR GmbH & Co. KG).

The photoinitiator may be included with the polymer added to the sol-gel coating, or in some cases, the photoinitiator may be present within the sol-gel coating. For instance, a photoinitiator may be contained within the sol-gel coating, and activated upon exposure to light. The photoinitiator may also be conjugated or bonded to a component of the sol-gel coating, for example, to a silane. As an example, a photoinitiator such as Irgacur 2959 may be conjugated to a silane-isocyanate via a urethane bond, where a primary alcohol on the photoinitiator may participate in nucleophilic addition with the isocyanate group, which may produce a urethane bond.

It should be noted that only a portion of the sol-gel coating may be reacted with a polymer, in some embodiments of the invention. For instance, the monomer and/or the photoinitiator may be exposed to only a portion of the microfluidic channel, or the polymerization reaction may be initiated in only a portion of the microfluidic channel. As a particular example, a portion of the microfluidic channel may be exposed to light, while other portions are prevented from being exposed to light, for instance, by the use of masks or filters. Accordingly, different portions of the microfluidic channel may exhibit different hydrophobicities, as polymerization does not occur everywhere on the microfluidic channel. As another example, the microfluidic channel may be exposed to UV light by projecting a de-magnified image of an exposure pattern onto the

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-29-

microfluidic channel. In some cases, small resolutions (e.g., 1 micrometer, or less) may be achieved by projection techniques.

Another aspect of the present invention is generally directed at systems and methods for coating such a sol-gel onto at least a portion of a microfluidic channel. In one set of embodiments, a microfluidic channel is exposed to a sol, which is then treated to form a sol-gel coating. In some cases, the sol can also be pretreated to cause partial polymerization to occur. Extra sol-gel coating may optionally be removed from the microfluidic channel. In some cases, as discussed, a portion of the coating may be treated to alter its hydrophobicity (or other properties), for instance, by exposing the coating to a solution containing a monomer and/or an oligomer, and causing polymerization of the monomer and/or oligomer to occur with the coating.

The sol may be contained within a solvent, which can also contain other compounds such as photoinitiators including those described above. In some cases, the sol may also comprise one or more silane compounds. The sol may be treated to form a gel using any suitable technique, for example, by removing the solvent using chemical or physical techniques, such as heat. For instance, the sol may be exposed to a temperature of at least about 150 °C, at least about 200 °C, or at least about 250 °C, which may be used to drive off or vaporize at least some of the solvent. As a specific example, the sol may be exposed to a hotplate set to reach a temperature of at least about 200 °C or at least about 250 °C, and exposure of the sol to the hotplate may cause at least some of the solvent to be driven off or vaporized. In some cases, however, the sol-gel reaction may proceed even in the absence of heat, e.g., at room temperature. Thus, for instance, the sol may be left alone for a while (e.g., about an hour, about a day, etc.), and/or air or other gases may be passed over the sol, to allow the sol-gel reaction to proceed.

In some cases, any ungelled sol that is still present may be removed from the microfluidic channel. The ungelled sol may be actively removed, e.g., physically, by the application of pressure or the addition of a compound to the microfluidic channel, etc., or the ungelled sol may be removed passively in some cases. For instance, in some embodiments, a sol present within a microfluidic channel may be heated to vaporize solvent, which builds up in a gaseous state within the microfluidic channels, thereby increasing pressure within the microfluidic channels. The pressure, in some cases, may

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-30-

be enough to cause at least some of the ungelled sol to be removed or “blown” out of the microfluidic channels.

In certain embodiments, the sol is pretreated to cause partial polymerization to occur, prior to exposure to the microfluidic channel. For instance, the sol may be treated  
5 such that partial polymerization occurs within the sol. The sol may be treated, for example, by exposing the sol to an acid or temperatures that are sufficient to cause at least some gellation to occur. In some cases, the temperature may be less than the temperature the sol will be exposed to when added to the microfluidic channel. Some polymerization of the sol may occur, but the polymerization may be stopped before  
10 reaching completion, for instance, by reducing the temperature. Thus, within the sol, some oligomers may form (which may not necessarily be well-characterized in terms of length), although full polymerization has not yet occurred. The partially treated sol may then be added to the microfluidic channel, as discussed above.

In certain embodiments, a portion of the coating may be treated to alter its  
15 hydrophobicity (or other properties) after the coating has been introduced to the microfluidic channel. In some cases, the coating is exposed to a solution containing a monomer and/or an oligomer, which is then polymerized to bond to the coating, as discussed above. For instance, a portion of the coating may be exposed to heat or to light such as ultraviolet light, which may be used to initiate a free radical polymerization  
20 reaction to cause polymerization to occur. Optionally, a photoinitiator may be present, e.g., within the sol-gel coating, to facilitate this reaction.

Additional details of such coatings and other systems may be seen in U.S. Provisional Patent Application Serial No. 61/040,442, filed March 28, 2008, entitled “Surfaces, Including Microfluidic Channels, With Controlled Wetting Properties,” by  
25 Abate, *et al.*; and an International Patent Application filed February 11, 2009, entitled “Surfaces, Including Microfluidic Channels, With Controlled Wetting Properties,” by Abate, *et al.*, each incorporated herein by reference in their entireties.

In one embodiment, a bottom wall is formed of a material different from one or more side walls or a top wall, or other components. For example, the interior surface of  
30 a bottom wall can comprise the surface of a silicon wafer or microchip, or other substrate. Other components can, as described above, be sealed to such alternative substrates. Where it is desired to seal a component comprising a silicone polymer (e.g.

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-31-

PDMS) to a substrate (bottom wall) of different material, it is preferred that the substrate be selected from the group of materials to which oxidized silicone polymer is able to irreversibly seal (e.g., glass, silicon, silicon oxide, quartz, silicon nitride, polyethylene, polystyrene, epoxy polymers, and glassy carbon surfaces which have been oxidized).

5 Alternatively, other sealing techniques can be used, as would be apparent to those of ordinary skill in the art, including, but not limited to, the use of separate adhesives, thermal bonding, solvent bonding, ultrasonic welding, etc.

In another embodiment, the present invention generally relates to systems and methods for creating emulsions, including multiple emulsions. In some cases,  
10 emulsions, including multiple emulsions, may be created through a “triggering” process, where a fluidic droplet or other entity is used to create one or more nestings of droplets containing the fluidic droplet or other entity. In such a manner, multiple emulsions may be formed in some cases, e.g., triple emulsions, quadruple emulsions, quintuple emulsions, etc. In certain embodiments, a first droplet (or other entity) is used to “plug”  
15 a channel; fluid pooling behind the droplet pushes the droplet through the channel to form the emulsion. This process may be repeated to create multiple emulsions in some cases. Other aspects of the present invention generally relate to systems for producing such emulsions, methods of using such emulsions, methods of promoting such emulsions, or the like.

20 Thus, in certain embodiments, the present invention generally relates to emulsions, including multiple emulsions, and to methods and apparatuses for making such emulsions. A “multiple emulsion,” as used herein, describes larger droplets that contain one or more smaller droplets therein. The larger droplets may be suspended in a third fluid. In certain embodiments, larger degrees of nesting within the multiple  
25 emulsion are possible. For example, an emulsion may contain droplets containing smaller droplets therein, where at least some of the smaller droplets contain even smaller droplets therein, etc. Multiple emulsions can be useful for encapsulating species such as pharmaceutical agents, cells, chemicals, or the like. As described below, multiple emulsions can be formed in certain embodiments with generally precise repeatability.

30 Fields in which emulsions or multiple emulsions may prove useful include, for example, food, beverage, health and beauty aids, paints and coatings, and drugs and drug delivery. For instance, a precise quantity of a drug, pharmaceutical, or other agent can



WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-32-

be contained within an emulsion, or in some instances, cells can be contained within a droplet, and the cells can be stored and/or delivered. Other species that can be stored and/or delivered include, for example, biochemical species such as nucleic acids such as siRNA, RNAi and DNA, proteins, peptides, or enzymes, or the like. Additional species  
5 that can be incorporated within an emulsion include, but are not limited to, nanoparticles, quantum dots, fragrances, proteins, indicators, dyes, fluorescent species, chemicals, or the like. An emulsion can also serve as a reaction vessel in certain cases, such as for controlling chemical reactions, or for *in vitro* transcription and translation, e.g., for directed evolution technology.

10 Using the methods and devices described herein, in some embodiments, an emulsion having a consistent size and/or number of droplets can be produced, and/or a consistent ratio of size and/or number of outer droplets to inner droplets (or other such ratios) can be produced for cases involving multiple emulsions. For example, in some cases, a single droplet within an outer droplet of predictable size can be used to provide a  
15 specific quantity of a drug. In addition, combinations of compounds or drugs may be stored, transported, or delivered in a droplet. For instance, hydrophobic and hydrophilic species can be delivered in a single, multiple emulsion droplet, as the droplet can include both hydrophilic and hydrophobic portions. The amount and concentration of each of these portions can be consistently controlled according to certain embodiments of the  
20 invention, which can provide for a predictable and consistent ratio of two or more species in a multiple emulsion droplet.

In one aspect, an emulsion may be created through a “triggering” process, where a droplet or other entity is used to create one or more nestings of fluidic droplets containing the droplet or other entity. Other entities besides fluidic droplets, for  
25 instance, cells or gel particles, may also be used in certain embodiments.

More generally, various aspects of the invention are directed to systems and methods for creating emulsions, including multiple emulsions, using a process in which a deformable entity, such as a fluidic droplet or a gel, at least partially plugs an outlet channel, where the creation of a droplet containing the deformable entity is “triggered”  
30 by pushing the deformable entity into the outlet channel. The outlet channel may be, for instance, a microfluidic channel, as is discussed below. Typically, droplet formation cannot occur without this partial plugging (although there may be a relatively low “error”

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-33-

rate in some embodiments), and so the formation of the droplet is said to be “triggered” by creating and releasing the partial plug of the deformable entity into the outlet channel.

As used herein, a “deformable entity” is any entity able to at least partially plug an outlet channel, where a carrying fluid containing the deformable entity cannot flow  
5 past the deformable entity into the outlet channel while the deformable entity at least partially plugs the outlet channel. In some cases, the “plugging” may be complete, i.e., viewing the outlet channel in cross-section, it is not possible for a molecule of the carrying fluid to flow through the outlet channel without crossing the deformable entity. However, in other cases, the plugging may be partial, such that it is theoretically possible  
10 for a molecule to enter into the outlet channel without crossing the deformable entity, although the carrying fluid may still be prevented from entering into the outlet channel due to effects such as viscosity, hydrophobic repulsion, charge repulsion, or the like.

Other examples may be seen in U.S. Provisional Application No. 61/160,020, filed on March 13, 2009, entitled “Controlled Creation of Emulsions, Including Multiple  
15 Emulsions,” by Weitz, *et al.*, incorporated herein by reference.

The following documents are incorporated herein by reference: U.S. Patent Application Serial No. 08/131,841, filed October 4, 1993, entitled “Formation of Microstamped Patterns on Surfaces and Derivative Articles,” by Kumar, *et al.*, now U.S. Patent No. 5,512,131, issued April 30, 1996; priority to International Patent Application  
20 No. PCT/US96/03073, filed March 1, 1996, entitled “Microcontact Printing on Surfaces and Derivative Articles,” by Whitesides, *et al.*, published as WO 96/29629 on June 26, 1996; U.S. Patent Application Serial No. 09/004,583, filed January 8, 1998, entitled “Method of Forming Articles Including Waveguides via Capillary Micromolding and Microtransfer Molding,” by Kim, *et al.*, now U.S. Patent No. 6,355,198, issued March  
25 12, 2002; International Patent Application No. PCT/US01/16973, filed May 25, 2001, entitled “Microfluidic Systems including Three-Dimensionally Arrayed Channel Networks,” by Anderson, *et al.*, published as WO 01/89787 on November 29, 2001; .S. Provisional Patent Application Serial No. 60/392,195, filed June 28, 2002, entitled “Multiphase Microfluidic System and Method,” by Stone, *et al.*; U.S. Provisional Patent  
30 Application Serial No. 60/424,042, filed November 5, 2002, entitled “Method and Apparatus for Fluid Dispersion,” by Link, *et al.*; U.S. Provisional Patent Application Serial No. 60/461,954, filed April 10, 2003, entitled “Formation and Control of Fluidic

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-34-

Species,” by Link, *et al.*; International Patent Application No. PCT/US03/20542, filed June 30, 2003, entitled “Method and Apparatus for Fluid Dispersion,” by Stone, *et al.*, published as WO 2004/002627 on January 8, 2004; U.S. Provisional Patent Application Serial No. 60/498,091, filed August 27, 2003, entitled “Electronic Control of Fluidic Species,” by Link, *et al.*; international Patent Application 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; International Patent Application 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; U.S. Patent Application Serial No. 11/024,228, filed December 28, 2004, entitled “Method and Apparatus for Fluid Dispersion,” by Stone, *et al.*, published as U.S. Patent Application Publication No. 2005-0172476 on August 11, 2005; U.S. Provisional Patent Application Serial No. 60/659,045, filed March 4, 2005, entitled “Method and Apparatus for Forming Multiple Emulsions,” by Weitz, *et al.*; U.S. Provisional Patent Application Serial No. 60/659,046, filed March 4, 2005, entitled “Systems and Methods of Forming Particles,” by Garstecki, *et al.*; and U.S. Patent Application Serial No. 11/246,911, filed October 7, 2005, entitled “Formation and Control of Fluidic Species,” by Link, *et al.*

The function and advantage of these and other embodiments of the present invention will be more fully understood from the examples below. The following examples are intended to illustrate the benefits of the present invention, but do not exemplify the full scope of the invention.

#### Example 1

This example demonstrates the fabrication of a parallel drop formation system. An array of microfluidic drop formation devices was fabricated from PDMS (polydimethylsiloxane) using standard multilayer soft lithography. The fluidic channels were arranged in a PDMS layer to have solid walls and ceilings but open floors. Fabrication of the channels was completed by bonding the channel-containing layer to a base of glass or PDMS. A channel in one layer can be connected to a channel in an adjacent layer by punching a hole in the ceiling of the lower layer channel.

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-35-

In this example, the bottom-most layer contains an array of microfluidic devices, which are not connected together within this layer. This device layer was plasma bonded to a glass slide coated with a thin layer of cured PDMS elastomer.

On top of the device layer was bonded a first distribution channel layer  
 5 containing an array of fluidic channels, with spacing that matches that of the inlets in the device layer and with sufficient length to cover the full row of devices. This single first channel layer constituted the fluid distribution article for a 1-D array of devices.

For a 2-D array of devices, a second channel layer was bonded above the first, with a set of channels running perpendicularly to the lower set and with appropriate  
 10 length and spacing to cover the inlets and outlets of the lower channels as shown in FIG. 7.

To make a 3-D array of devices, several 2-D arrays and fluid distribution articles were stacked in the following sequence (building upwards from a glass slide): glass slide for bottom-most rigid support; solid spacer layer; device layer; fluid distribution  
 15 article comprising a first channel layer and a second perpendicular channel layer; second sequence of solid spacer layer; device layer; fluid distribution article; and so on, for an arbitrary number of iterations. The fluid distribution articles are served by a set of distribution channels perpendicular to the device layers.

The assembled device array was operated by supplying fluids through  
 20 polyethylene surgical tubing using a syringe pump.

#### Example 2

This example demonstrates the calculation of channel dimensions for a parallel microfluidic device.

As a sample calculation, the desirable channel dimensions to serve a 5 x 5 array  
 25 of T-junctions producing simple emulsion droplets was estimated using the following equation, which is known in the art:

$$R = [(12 * \mu * L) / (w * h^3)] * \{ [1 - [(192 / \pi^5) * (h/w)]]^{-1} \},$$

30

where “R” is the resistance in a rectangular microchannel, “μ” is the fluid viscosity, “L” is the channel length, “w” is the channel width, and “h” is the channel height.

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-36-

T-junctions with channel length 4000  $\mu\text{m}$ , width 50  $\mu\text{m}$ , and height 25  $\mu\text{m}$ , have resistance of about 100  $\text{kPa}\cdot\text{s}/\mu\text{L}$  assuming a viscosity of  $\mu=1 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ . If the first-generation distribution channels have height 150  $\mu\text{m}$ , width 1500  $\mu\text{m}$ , and the distance between adjacent devices is 10,000  $\mu\text{m}$ , then the resistance per segment is  $R_{c1} = 0.2$   
5  $\text{kPa}\cdot\text{s}/\mu\text{L}$ . This affords equal flow division between the 5 devices at the 1% accuracy level. For the second-generation distribution channels, increasing the height to 250  $\mu\text{m}$  and keeping the other dimensions the same gives  $R_{c2} = 0.04 \text{ kPa}\cdot\text{s}/\mu\text{L}$ , which again affords equal flow division at the 1% level.

10

### Example 3

This example demonstrates parallelization of double emulsion formation.

Each dropmaking unit included two sequential cross junctions as shown in FIG. 12. An array of units was molded in one monolithic block of PDMS using standard soft lithography. Inlet and outlet holes were hand-punched, and plasma bonding was used  
15 seal the microchannels to a glass base plate. Plasma bonding was again used to seal a layer of distribution channels onto the array. To make the channel surfaces in the devices hydrophobic for drop formation, the assembled device was flushed with Aquapel (a commercial auto glass treatment) and purged with air. The device was baked for  
several hours to dry the remaining Aquapel.

20

To produce double emulsions, the following fluids were injected through the distribution channels: 1-octanol as the innermost phase, water with 0.5% (by weight) sodium dodecyl sulfate ("SDS", a surfactant) as the shell phase, and HFE-7500 oil with 1.8% (by weight) "R22" surfactant as the continuous phase (R22 is the ammonium salt of Krytox 157 FSL oil, a commercially available perfluorinated polyether). The total  
25 flow rates used were 250 microliters per hour for the innermost phase, 1000 microliters per hour for the shell phase, and 4000 microliters per hour for the continuous phase. Double emulsions of different sizes could be formed by changing the flow rates and/or by using devices with different sized microchannels. The distribution channels can be adjusted for these cases, for example by using a calculation as in Example 2.

30

Those of ordinary skill in the art will recognize that auxiliary components, not shown or described in detail herein, are useful in implementing the invention. For example, sources of various fluids, means for controlling pressures and/or flow rates of

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-37-

these fluids as delivered to channels shown herein, etc. Those of ordinary skill in the art will readily envision a variety of other means and structures for performing the functions and/or obtaining the results or advantages described herein, and each of such variations or modifications is deemed to be within the scope of the present invention. More  
5 generally, those skilled in the art would readily appreciate that all parameters, dimensions, materials, and configurations described herein are meant to be exemplary and that actual parameters, dimensions, materials, and configurations will depend upon specific applications for which the teachings of the present invention are used. Those  
10 skilled in the art will recognize, or be able to ascertain using no more than routine 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  
15 described. The present invention is directed to each individual feature, system, material and/or method described herein. In addition, any combination of two or more such features, systems, materials and/or methods, if such features, systems, materials and/or methods are not mutually inconsistent, is included within the scope of the present invention.

In the claims (as well as in the specification above), all transitional phrases such  
20 as “comprising”, “including”, “carrying”, “having”, “containing”, “involving”, “composed of”, “made of”, “formed of” 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  
25 Procedures, section 2111.03.

What is claimed is:

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-38-

Claims

1. A method comprising:  
introducing a subject fluid into an inlet of a channel; and  
5 expelling separate portions of the subject fluid from a plurality of microfluidic outlets each fluidly connected to the inlet, simultaneously, while surrounding at least one of the separate portions of the subject fluid at least in part with a dispersing fluid.
2. A method as in claim 1, comprising causing the dispersing fluid to create  
10 discontinuous sections of the subject fluid.
3. A method as in claim 2, comprising exposing the subject fluid to two separate streams of the dispersing fluid, and allowing the two separate streams to join and to completely circumferentially surround the subject fluid stream.  
15
4. A method as in claim 1, comprising providing a microfluidic interconnected region having an upstream portion and a downstream portion connecting to an outlet; and  
creating discontinuous sections of the subject fluid in the interconnected region  
upstream of the outlet, at least some of the discontinuous sections having a maximum  
20 dimension of less than 20 microns.
5. A method as in claim 4, wherein the interconnected region has an enclosed cross-section.
- 25 6. A method as in claim 4, wherein the interconnected region has a maximum cross-sectional dimension of less than 1 millimeter.
7. A method as in claim 4, wherein the interconnected region has a maximum cross-sectional dimension of less than 200 microns.  
30
8. A method as in claim 4, wherein the interconnected region has a maximum cross-sectional dimension of less than 50 microns.

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-39-

9. A method as in claim 4, wherein the interconnected region has a maximum cross-sectional dimension of less than 25 microns.
- 5 10. A method as in claim 4, wherein both the subject fluid and the dispersing fluid are within the exterior boundaries of the interconnected region.
11. A method as in claim 4, wherein the interconnected region contains a dimensionally-restricted section that assists in forming the discontinuous sections.
- 10 12. A method as in claim 11, comprising allowing the dispersing fluid and subject fluid to pass through the dimensionally-restricted section wherein the subject fluid does not contact walls defining the dimensionally-restricted section.
- 15 13. A method as in claim 4, comprising introducing the subject fluid from a subject fluid channel into a dispersing fluid in the interconnected region.
14. A method as in claim 2, wherein the subject fluid comprises a liquid.
- 20 15. A method as in claim 2, wherein the subject fluid comprises a gas.
16. A method as in claim 12, wherein the subject fluid channel is at least partially surrounded by the interconnected region.
- 25 17. A method as in claim 13, wherein the interconnected region includes an upstream portion having at least two sections partially surrounding the subject fluid channel and interconnecting at an outlet of the subject fluid channel.
18. A method as in claim 4, comprising creating a pressure differential between the  
30 upstream portion and the downstream portion of the interconnected region, introducing a dispersing fluid between the upstream portion and the outlet, and forming the discontinuous sections of the subject fluid at least in part via a pressure differential.



WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-40-

19. A method as in claim 18, comprising creating the pressure differential at least in part via a dimensionally-restricted section between the upstream portion of the interconnected region and the outlet.
- 5
20. A method as in claim 19, comprising flowing the subject fluid and the dispersing fluid through the dimensionally-restricted section.
21. A method as in claim 20, wherein each of the dispersing fluid and subject fluid  
10 has a flow rate, and the ratio of the flow rate of the subject fluid to the dispersing fluid being less than 1:5.
22. A method as in claim 21, wherein the ratio is less than 1:25.
- 15
23. A method as in claim 21, wherein the ratio is less than 1:100
24. A method as in claim 21, wherein the ratio is less than 1:400.
25. A method as in claim 21, wherein the subject fluid channel has an outlet  
20 terminating in the interconnected region upstream of the dimensionally-restricted section.
26. A method as in claim 25, wherein the subject fluid channel has an axis which passes through the dimensionally-restricted section.
- 25
27. A method as in claim 4, wherein the downstream portion of the interconnected region has a central axis, and the subject fluid is introduced into the interconnected region from a subject fluid channel having a central axis aligned with the central axis of the downstream portion of the interconnected region.
- 30
28. A method as in claim 2, wherein the dispersing fluid has a flow rate of between  $6 \times 10^{-5}$  and  $1 \times 10^{-2}$  milliliters per second.

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-41-

29. A method as in claim 2, wherein the dispersing fluid has a flow rate of between  $1 \times 10^{-4}$  and  $1 \times 10^{-3}$  milliliters per second.
- 5 30. A method as in claim 29, wherein the ratio of flow rate of subject fluid to dispersing fluid is less than 1:5.
31. A method as in claim 29, wherein the ratio of flow rate of subject fluid to dispersing fluid is less than 1:100.
- 10 32. A method as in claim 29, wherein the ratio of flow rate of subject fluid to dispersing fluid is less than 1:400.
33. A method as in claim 2, comprising creating monodisperse discontinuous subject  
15 fluid sections within the dispersing fluid.
34. A method as in claim 2, comprising creating monodisperse subject fluid droplets within the dispersing fluid.
- 20 35. A method as in claim 2, comprising creating polydisperse discontinuous subject fluid sections within the dispersing fluid.
36. A method as in claim 35, wherein the discontinuous sections each have a maximum dimension, and the size ratio of the section having the largest maximum  
25 dimension to that having the smallest maximum dimension is at least 10:1.
37. A method as in claim 36, where the ratio is at least 25:1.
38. A method as in claim 36, where the ratio is at least 100:1.
- 30 39. A method as in claim 35, wherein at least some of the discontinuous sections have a maximum cross-sectional dimension of less than 50 microns.

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-42-

40. A method as in claim 35, wherein at least some of the discontinuous sections have a maximum cross-sectional dimension of less than 10 microns.
- 5 41. A method as in claim 35, wherein at least some of the discontinuous sections have a maximum cross-sectional dimension of less than 1 micron.
42. A method as in claim 2, further comprising introducing an intermediate fluid between the subject fluid and the dispersing fluid and creating discontinuous sections of  
10 the subject fluid, each section surrounded by a shell of intermediate fluid.
43. A method as in claim 42, further comprising hardening the shell.
44. A method as in claim 42, comprising introducing the intermediate fluid between  
15 the subject fluid and the dispersing fluid via at least one intermediate fluid channel between the subject fluid channel and the interconnected region.
45. A method as in claim 42, wherein the at least one intermediate fluid channel has an outlet near the outlet of the subject fluid channel.  
20
46. A method as in claim 2, wherein the subject fluid and the dispersing fluid are immiscible on the timescale of formation of the discontinuous sections.
47. A method as in claim 42, wherein each of the subject fluid, intermediate fluid,  
25 and dispersing fluid are immiscible with respect to each other on the timescale of section formation.
48. A system for forming droplets in microfluidic channels in parallel, comprising:  
a distribution channel having an inlet fluidly connected to a plurality of  
30 microfluidic subject fluid outlets, each outlet defining a portion of a microfluidic interconnected region in fluid communication with at least one dispersing fluid channel fluidly connectable to a source of a dispersing fluid.

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-43-

49. A system as in claim 48, wherein the distribution channel is in fluid communication with a plurality of microfluidic devices, each microfluidic device connected to at least one of the plurality of microfluidic subject fluid outlets.

5

50. A system as in claim 48, further comprising a plurality of distribution channels, each having an inlet fluidly connected to a plurality of microfluidic subject fluid outlets.

51. A system as in claim 50, wherein at least one of the plurality of distribution channels is connected fluidly to each of the distribution channels, each connection being made through a microfluidic outlet of the at least one of the plurality of distribution channels.

52. A system as in claim 51, wherein the at least one of the plurality of distribution channels is not substantially parallel to the plurality of distribution channels.

53. A system as in claim 48, wherein the distribution channel connects a one-dimensional array of microfluidic devices.

54. A system as in claim 50, wherein the plurality of distribution channels connects a two-dimensional array of microfluidic devices.

55. A system as in claim 50, wherein the plurality of distribution channels connects a three-dimensional array of microfluidic devices.

25

56. A system as in claims 53, 54, or 55, wherein the array of microfluidic devices is capable of a flow rate of at least about 100 mL per hour.

57. A system as in claims 53, 54, or 55, wherein the array of microfluidic devices is capable of a flow rate of at least about 1 L per hour.

30

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-44-

58. A system as in claims 53, 54, or 55, wherein the array of microfluidic devices is capable of a flow rate of at least about 10 L per hour.
59. A system as in claims 53, 54, or 55, wherein the array of microfluidic devices is  
5 capable of a flow rate of at least about 100 L per hour.
60. A system as in claims 53, 54, or 55, wherein the array comprises at least 1000 microfluidic devices.
- 10 61. A system as in claims 53, 54, or 55, wherein the array comprises at least 10,000 microfluidic devices.
62. A system as in claim 53, wherein  $N \times R_{c1}/R_d$  is less than about 1%.
- 15 63. A system as in claim 54, wherein  $R_{c2} < R_{c1}/M$ .
64. A system as in claim 55, wherein  $R_{c3} < R_{c2}/K$ .
65. A system as in claim 48, wherein a plurality of the microfluidic interconnected  
20 regions are in fluid communication with at least two dispersing fluid channels fluidly connectable to the source of a dispersing fluid.
66. A system as in claim 48, wherein each of the microfluidic interconnected regions is in fluid communication with at least two dispersing fluid channels fluidly connectable  
25 to a source of a dispersing fluid.
67. A system as in claim 48, wherein at least a portion defining the interconnected region and a portion defining the subject fluid channel are portions of a single integral unit.  
30
68. A system as in claim 48, wherein the interconnected region has an upstream portion and a downstream portion connected to an outlet, the subject fluid microfluidic

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-45-

channel having an outlet between the upstream portion and the outlet of the interconnected region.

69. A system as in claim 48, wherein the interconnected region includes an upstream  
5 portion and a downstream portion connected to an outlet, and a dimensionally-restricted section between the upstream portion and the outlet.

70. A system as in claim 69, wherein the subject fluid microfluidic channel has an outlet upstream of the dimensionally-restricted section.

10

71. A system as in claim 70, wherein the subject fluid channel and the downstream portion of the interconnected region each have a central axis, wherein these axes are aligned.

15 72. A system as in claim 48, wherein the subject fluid channel and the downstream portion of the interconnected region each have a central axis, wherein these axes are aligned.

20 73. A system as in claim 48, further comprising at least one intermediate fluid channel fluidly connecting to the interconnected region and subject fluid channels.

74. A system as in claim 73, wherein the intermediate fluid region has an outlet between the upstream portion and outlet of the interconnected region.

25 75. A system as in claim 73, wherein the intermediate fluid channel has an outlet upstream of a dimensionally-restricted portion of the interconnected region.

76. A system as in claim 73, wherein the subject fluid channel is laterally separated from the interconnected region by at least one intermediate fluid channel.

30

77. A system as in claim 75, wherein each of the subject fluid and intermediate fluid channels have outlets upstream of the dimensionally-restricted section.

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

-46-

78. A system for forming droplets in microfluidic channels in parallel, comprising:  
an interconnected region joining a subject fluid channel for carrying a subject  
fluid, and a dispersing fluid channel for carrying a dispersing fluid, wherein at least a  
5 portion defining an outer wall of the interconnected region and a portion defining an  
outer wall of the subject fluid channel are portions of a single integral unit.

(57) Abstract: Parallel uses of microfluidic methods and devices for focusing and/or forming discontinuous sections of similar or dissimilar size in a fluid are described. In some aspects, the present invention relates generally to flow-focusing-type technology, and also to microfluidics, and more particularly parallel use of microfluidic systems arranged to control a dispersed phase within a dispersant, and the size, and size distribution, of a dispersed phase in a multi-phase fluid system, and systems for delivery of fluid components to multiple such devices.

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

1/9

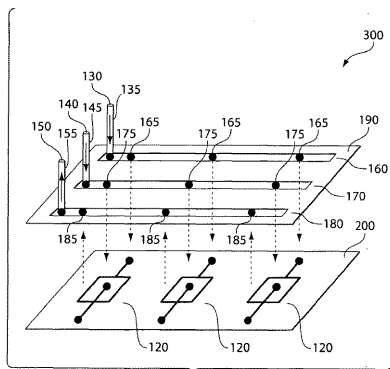


Fig. 1

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

2/9

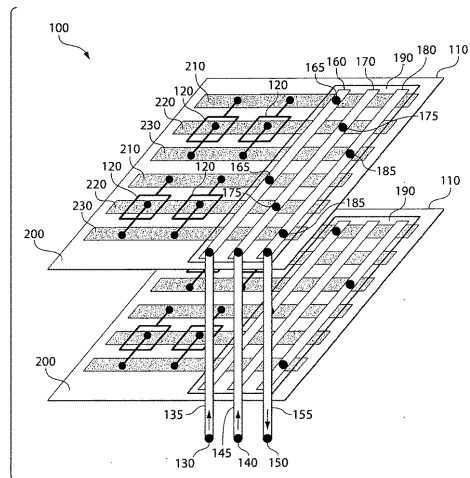


Fig. 2



WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

3/9

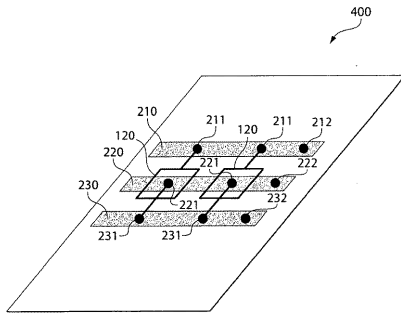


Fig. 3

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

4/9

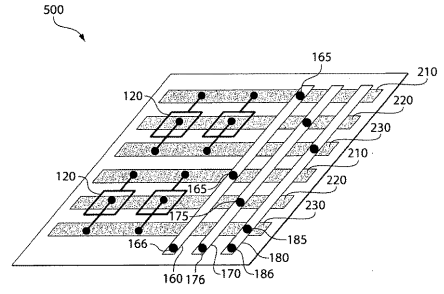


Fig. 4

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

5/9

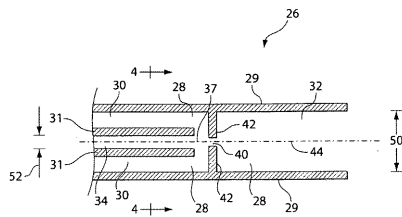


Fig. 5

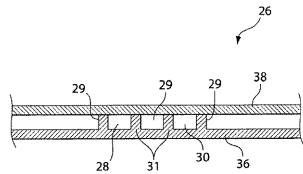


Fig. 6

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

6/9

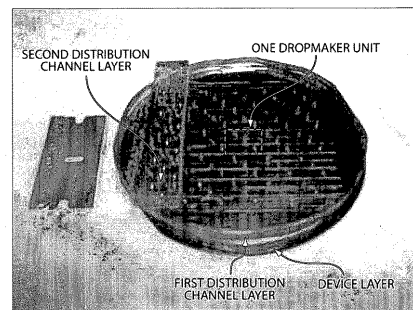


Fig. 7

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

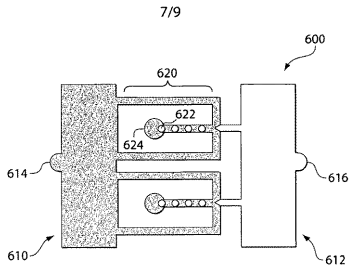


Fig. 8

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

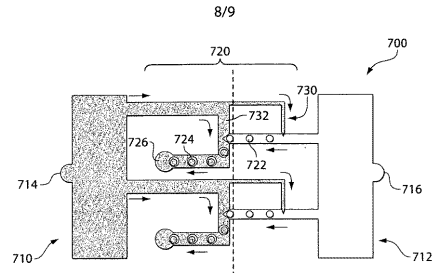


Fig. 10

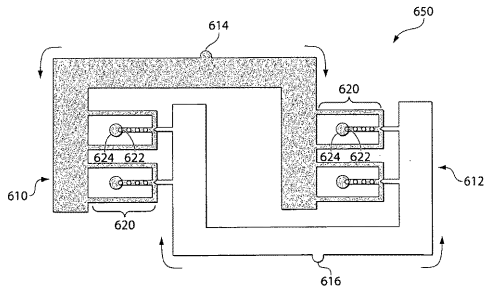


Fig. 9

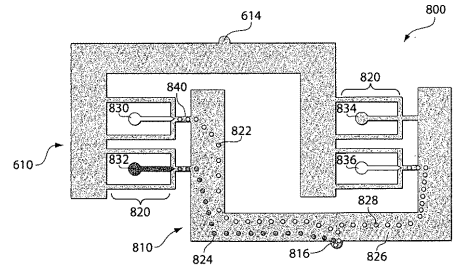


Fig. 11

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2010/104597

PCT/US2010/000753

9/9

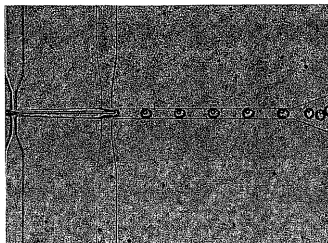


Fig. 12

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)