

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

B01F 3/08 (2006.01)

B01F 5/02 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200580009320.2

[45] 授权公告日 2008 年 11 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 100431679C

[22] 申请日 2005.3.15

[21] 申请号 200580009320.2

[30] 优先权

[32] 2004.3.23 [33] JP [31] 083802/2004

[86] 国际申请 PCT/JP2005/004522 2005.3.15

[87] 国际公布 WO2005/089921 日 2005.9.29

[85] 进入国家阶段日期 2006.9.22

[73] 专利权人 独立行政法人科学技术振兴机构

地址 日本埼玉县

[72] 发明人 鸟居彻 樋口俊郎 西迫贵志

奥岛真吾

[56] 参考文献

EP1362634A 2003.11.19

JP2004122107A 2004.4.12

审查员 刁航

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利

商标事务所

代理人 陈昕

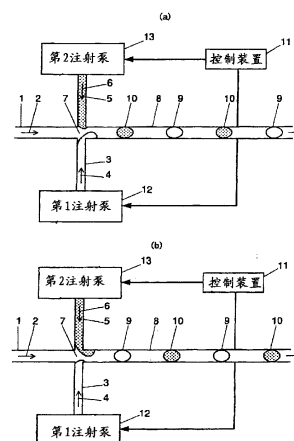
权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图 6 页

[54] 发明名称

微小液滴的生成方法及装置

[57] 摘要

本发明提供各种各样状态的微小液滴的生成方法及装置。具备：第 1 连续相 2 和第 1 分散相 4 和第 2 分散相 6 交叉的十字交叉部 7，控制上述第 1 分散相 4 的第 1 送液装置 12，控制上述第 2 分散相 6 的第 2 送液装置 13，与上述第 1 送液装置 12 和第 2 送液装置 13 连接的控制装置 11；根据来自上述控制装置 11 的信号控制上述第 1 送液装置 12 和第 2 送液装置 13，顺次生成由第 1 分散相 4 形成的微小液滴 9 和由第 2 分散相 6 形成的微小液滴 10。



1. 一种微小液滴的生成方法，其特征在于，在第1连续相和第1分散相及第2分散相交叉的交叉部，使上述第1分散相和第2分散相与上述第1连续相作用，顺次生成微小液滴。

2. 根据权利要求1所述的微小液滴的生成方法，其特征在于，上述交叉部是十字交叉部。

3. 根据权利要求1所述的微小液滴的生成方法，其特征在于，上述交叉部是位置偏移的T字交叉部。

4. 根据权利要求1所述的微小液滴的生成方法，其特征在于，来自上述第1分散相的微小液滴和来自第2分散相的微小液滴是不同的液滴。

5. 根据权利要求2所述的微小液滴的生成方法，其特征在于，使上述第1分散相和第2分散相以一定时间间隔交互作用，使尺寸整齐的成分不同的微小液滴以规则正周期交互生成。

6. 根据权利要求3所述的微小液滴的生成方法，其特征在于，使上述第1分散相和第2分散相以一定时间间隔交互作用，使尺寸整齐的成分不同的微小液滴以规则正周期交互生成。

7. 根据权利要求5或者6所述的微小液滴的生成方法，其特征在于，上述周期可变更。

8. 一种微小液滴的生成方法，其特征在于，在第1连续相和第1分散相及第2分散相交叉的十字交叉部，使上述第1分散相和第2分散相与上述第1连续相作用，顺次生成不同的微小液滴，将含有该不同的微小液滴的送液供给到上述第1连续相和第2连续相被供给的另一十字交叉部，生成包含双乳液的微囊。

9. 一种微小液滴的生成装置，其特征在于，具备：

- (a) 第1连续相和第1分散相和第2分散相交叉的交叉部，
- (b) 控制上述第1分散相的第1送液装置，
- (c) 控制上述第2分散相的第2送液装置，

(d) 与上述第1送液装置和第2送液装置连接的控制装置,

(e) 根据来自上述控制装置的信号控制上述第1送液装置和第2送液装置,顺次生成由第1分散相形成的微小液滴和由第2分散相形成的微小液滴。

10. 根据权利要求9所述的微小液滴生成装置,其特征在于,上述交叉部是十字交叉部。

11. 根据权利要求9所述的微小液滴生成装置,其特征在于,上述交叉部是位置偏移的T字交叉部。

12. 根据权利要求10所述的微小液滴生成装置,其特征在于,由来自上述控制装置的信号使尺寸整齐的成分不同的微小液滴以规则正周期交互生成。

13. 根据权利要求11所述的微小液滴生成装置,其特征在于,由来自上述控制装置的信号使尺寸整齐的成分不同的微小液滴以规则正周期交互生成。

14. 根据权利要求12或者13所述的微小液滴生成装置,其特征在于,由来自上述控制装置的信号可变更上述周期。

15. 根据权利要求9所述的微小液滴生成装置,其特征在于,将含有上述微小液滴的送液供给到上述第1连续相和第2连续相被供给的另一十字交叉部,生成包含双乳液的微囊。

## 微小液滴的生成方法及装置

### 技术领域

本发明涉及微小液滴的生成方法及装置，特别是涉及包含双乳液的微囊的生成方法及装置。

### 背景技术

关于乳液和微囊的制造方法和其装置，本发明人已经作为下述专利文献1完成了专利申请。

专利文献1: WO 02/068104 A1

### 发明内容

本发明的目的在于，进一步发展上述先行技术，提供与该微小液滴的生成有关的各种各样的微小液滴的生成方法和装置。

为了达到上述目的，

(1) 本发明是一种微小液滴的生成方法，其特征在于，在第1连续相和第1分散相及第2分散相交叉的交叉部，使上述第1分散相和第2分散相与上述第1连续相作用，顺次生成微小液滴。

(2) 根据上述(1)所述的微小液滴的生成方法，其特征在于，上述交叉部是十字交叉部。

(3) 根据上述(1)所述的微小液滴的生成方法，其特征在于，上述交叉部是位置偏移的T字交叉部。

(4) 根据上述(1)所述的微小液滴的生成方法，其特征在于，来自上述第1分散相的微小液滴和来自第2分散相的微小液滴是不同的液滴。

(5) 根据上述(2)所述的微小液滴的生成方法，其特征在于，使上述第1分散相和第2分散相以一定时间间隔交互作用，使尺寸整齐的成分不同的微小液滴以规则正周期交互生成。

(6) 根据上述(3)所述的微小液滴的生成方法，其特征在于，

使上述第1分散相和第2分散相以一定时间间隔交互作用，使尺寸整齐的成分不同的微小液滴以规则正周期交互生成。

(7) 根据上述(5)或者(6)所述的微小液滴的生成方法，其特征在于，上述周期可变更。

(8) 本发明是微小液滴的生成方法，其特征在于，在第1连续相和第1分散相及第2分散相交叉的十字交叉部，使上述第1分散相和第2分散相与上述第1连续相作用，顺次生成不同的微小液滴，将含有该不同的微小液滴的送液供给到上述第1连续相和第2连续相被供给的另一个十字交叉部，生成包含双乳液的微囊。

(9) 本发明是一种微小液滴的生成装置，其特征在于，具备：第1连续相和第1分散相和第2分散相交叉的交叉部、控制上述第1分散相的第1送液装置、控制上述第2分散相的第2送液装置和与上述第1送液装置和第2送液装置连接的控制装置，根据来自上述控制装置的控制信号控制上述第1送液装置和第2送液装置，顺次生成由第1分散相形成的微小液滴和由第2分散相形成的微小液滴。

(10) 根据上述(9)所述的微小液滴生成装置，其特征在于，上述交叉部是十字交叉部。

(11) 根据上述(9)所述的微小液滴生成装置，其特征在于，上述交叉部是位置偏移的T字交叉部。

(12) 根据上述(10)所述的微小液滴生成装置，其特征在于，由来自上述控制装置的控制信号使尺寸整齐的成分不同的微小液滴以规则正周期交互生成。

(13) 根据上述(11)所述的微小液滴生成装置，其特征在于，由来自上述控制装置的控制信号使尺寸整齐的成分不同的微小液滴以规则正周期交互生成。

(14) 根据上述(12)或(13)所述的微小液滴生成装置，其特征在于，由来自上述控制装置的控制信号可变更上述周期。

(15) 根据上述(8)所述的微小液滴生成装置，其特征在于，将含有上述微小液滴的送液供给到上述第1连续相和第2连续相被供给

的另一十字交叉部，生成包含双乳液的微囊。

(16) 本发明是微小液滴的生成方法，其特征在于，使含有主液滴和伴液滴 (satellite droplets) 的送液在扩展部分离成上述主液滴和伴液滴，在分支部由主液滴回收路和伴液滴回收路回收上述主液滴和伴液滴。

(17) 根据上述 (16) 所述的微小液滴的生成方法，其特征在于，上述主液滴包括第 1 和第 2 主液滴，上述伴液滴包括第 1 和第 2 伴液滴，在上述分支部分别一个一个地回收上述第 1 和第 2 主液滴、上述第 1 伴液滴和上述第 2 伴液滴。

(18) 根据上述 (16) 所述的微小液滴的生成方法，其特征在于，将含有上述伴液滴的送液供给到第 1 连续相和第 2 连续相被供给的交叉部，生成包含双乳液的微囊。

(19) 本发明是一种微小液滴的生成装置，其特征在于，具备：生成主液滴和伴液滴的微小液滴生成部、供给来自该微小液滴生成部的微小液滴的微小液滴供给路、与该微小液滴供给路结合的扩展部、具有与该扩展部的前端结合的回收上述主液滴的主液滴回收路和回收上述伴液滴的伴液滴回收路的分支部。

(20) 本发明是一种微小液滴的生成装置，其特征在于，具备：生成第 1 和第 2 主液滴及第 1 和第 2 伴液滴的微小液滴生成部、供给来自该微小液滴生成部的微小液滴的微小液滴供给路、与该微小液滴供给路结合的扩展部、具有与该扩展部的前端结合的回收上述第 1 和第 2 主液滴的主液滴回收路、回收上述第 1 伴液滴的第 1 伴液滴回收路及回收上述第 2 伴液滴的第 2 伴液滴回收路的分支部。

#### 附图说明

图 1 是表示本发明的第 1 实施例所示的使用分散相和连续相的流量比小的场合的十字状微细管路、生成周期长的微小液滴的样子的模式图。

图 2 是表示图 1 所示的液滴交互生成的样子的图。

图 3 是用高速照相机拍摄液滴尺寸整齐的成分不同的微小液滴的

生成样子的图。

图 4 是表示本发明第 2 实施例所示的顺次生成微小液滴的样子的图。

图 5 是表示本发明的第 3 实施例所示的使用分散相和连续相的流量比大的场合的十字状微细管路、生成周期短的微小液滴的样子的装置的模式图。

图 6 是表示本发明的第 4 实施例所示的使用根据第 3 实施例交互以规则的正周期生成的尺寸整齐的仅成分不同的微小液滴、生成包含双乳液的微囊的样子的模式图。

图 7 是表示本发明的内包 2 种微小液滴的 W/O/W 型乳液的生成的状态的图。

图 8 是表示本发明的第 1 实施例的变形例的模式图。

图 9 是表示本发明的第 5 实施例所示的伴液滴的分离的样子的模式图。

图 10 是表示图 9 的第 5 实施例的变形例的图。

图 11 是表示本发明的分离伴液滴的样子的图。

图 12 是表示图 11 所示的丙烯酸制微细管路的形状的图。

图 13 是表示本发明的第 6 实施例所示的伴液滴的分离的状态的模式图。

图 14 是表示本发明的第 7 实施例所示的使用伴液滴的双乳液生成的状态的模式图。

#### 具体实施方式

对于微小液滴的生成方法，在第 1 连续相和第 1 分散相及第 2 分散相交叉的十字交叉部，使上述第 1 分散相和第 2 分散相交互地与上述第 1 连续相作用，交互生成不同的微小液滴。另外，可以简便而且容易地制作各种状态的微小液滴、特别是包含双乳液的微囊。

另外，可以容易地分离主液滴和伴液滴并分别回收。另外，使用该伴液滴可以制造高质量·高精度的包含双乳液的微囊。

(实施例)

以下详细地说明本发明的实施方式。

图 1 是表示本发明的第 1 实施例所示的使用分散相和连续相的流量比小的情况的十字状微细管路、生成周期长的微小液滴的状态的模式图。

这里说明使尺寸整齐的成分不同的微小液滴以规则正周期交互生成的例子。

该图中，1 是第 1 微细管路，2 是由该第 1 微细管路 1 供给的连续相，3 是第 2 微细管路，4 是由该第 2 微细管路 3 供给的第 1 分散相，5 是第 3 微细管路，6 是由该第 3 微细管路 5 供给的第 2 分散相，7 是十字结构的交叉部，8 是第 4 微细管路，9 是由该第 4 微细管路 8 送液的第 1 微小液滴，10 是与该第 1 微小液滴 9 交互地以规则正周期生成的第 2 微小液滴，11 是控制微细管路的第 1 分散相 4 和第 2 分散相 6 的供给的控制装置，12 是与该控制装置 11 连接、作为供给第 1 分散相 4 的第 1 送液装置的注射泵（流量可变送液装置），13 是与该控制装置 11 连接、作为供给第 2 分散相 6 的第 2 送液装置的注射泵（流量可变送液装置）。

这里，利用微细管路的十字结构的交叉部 7，以一定间隔生成尺寸整齐的微小液滴 9、10 的列。也就是说，通过使第 1 分散相 4 的第 1 注射泵（流量可变送液装置）12 和第 2 分散相 6 的第 2 注射泵（流量可变送液装置）13 交互作用、使第 1 分散相 4 和第 2 分散相 6 交互地以相等的流量送液，在适当的连续相 2 的流量下，以规则正周期在十字结构的交叉部 7 处交互地生成尺寸整齐的成分不同的微小液滴 9、10。

图 2 是表示该微小液滴交互生成的状态的图，图 3 是用高速照相机拍摄液滴尺寸整齐的成分不同的微小液滴的生成样子的图。

这里，使用流路宽  $80\ \mu\text{m}$ 、深  $40\ \mu\text{m}$  的玻璃制微细管路并进行疏水化处理。图 2 中的分散相以红墨水 a 和蓝墨水 b 用水稀释的液体作为第 1、第 2 分散相使用，分别以  $0.01\text{ml/h}$  供给。作为连续相的玉米油（粘度： $58.5\text{mPa}\cdot\text{s}$ 、表面张力： $33.2\text{mN/m}$ （都在  $20^\circ\text{C}$  下测定））



以 0.10ml/h 供给。

图 4 是表示本发明第 2 实施例所示的顺次生成微小液滴的样子的图。

该实施例中，在第 1 连续相和第 1 分散相及第 2 分散相交叉的十字交叉部，使上述第 1 分散相和第 2 分散相与上述第 1 连续相作用，生成不同的微小液滴，这里，通过控制装置 11 的控制，生成由第 1 分散相形成的液滴 9 之后，然后连续生成 2 个由第 2 分散相形成的液滴 10。

图 5 是表示本发明的第 3 实施例所示的使用分散相和连续相的流量比大的场合的十字状微细管路、生成周期短的微小液滴的样子的装置的模式图。

该图中，21 是第 1 微细管路，22 是由该第 1 微细管路 21 供给的连续相，23 是第 2 微细管路，24 是由该第 2 微细管路 23 供给的第 1 分散相，25 是第 3 微细管路，26 是由该第 3 微细管路 25 供给的第 2 分散相，27 是十字结构的交叉部，28 是第 4 微细管路，29 是由该第 4 微细管路 28 送液的第 1 微小液滴，30 是与该第 1 微小液滴 29 交互地以规则正周期生成的第 2 微小液滴，31 是控制微细管路的第 1 分散相 24 和第 2 分散相 26 的供给的控制装置，32 是与该控制装置 31 连接、作为供给第 1 分散相 24 的第 1 送液装置的第 1 注射泵（流量可变送液装置），33 是与该控制装置 31 连接、作为供给第 2 分散相 26 的第 2 送液装置的第 2 注射泵（流量可变送液装置）。

在该第 3 实施例中，以比图 1 所示的第 1 实施例的微小液滴 9、10 交互生成的周期短的周期生成微小液滴 29、30。

图 6 是表示本发明的第 4 实施例所示的使用根据第 3 实施例交互以规则的正周期生成的尺寸整齐的仅成分不同的微小液滴、生成包含双乳液的微囊的样子的模式图。

这里，40 是使交互地以规则正周期生成的尺寸整齐的成分不同的微小液滴 29、30 排出的 2 种微小液滴的排出口，41 是十字结构的交叉部，42 是第 5 微细管路，43 是由该第 5 微细管路 42 供给的连续相，

44 是第 6 微细管路, 45 是由该第 6 微细管路 44 供给的连续相, 46 是生成的微囊(双乳液), 47 是用于回收微囊(双乳液) 46 的微囊(双乳液)回收路, 48 是送液该微囊(双乳液) 46 的连续相。

这样, 使以一定周期交互生成的相互成分不同的微小液滴 29、30 进一步囊化, 可以生成分别以相同个数内包 2 种微小液滴的微囊(双乳液) 46。

图 7 是表示本发明的内包 2 种微小液滴的 W/O/W 型乳液的生成的状态的图。

以下说明对于利用微细管路生成微小液滴的方法中, 在微细管路内部从生成微小液滴中分离、除去伴液滴、得到单分散乳液的方法。

图 8 是表示本发明的第 1 实施例的变形例的模式图。

该实施例中具有如下构成, 即按照从 T 字结构的交叉部 27-1 和在从该交叉部 27-1 的位置偏移的位置的 T 字结构的交叉部 27-2 中分别喷出不同的液体, 顺次生成由第 4 微细管路 28 送液的第 1 微小液滴 29 和与该第 1 微小液滴 29 交互地以规则正周期生成的第 2 微小液滴 30。其它的构成与上述的第 1 实施例相同。

图 9 是表示本发明的第 5 实施例所示的伴液滴的分离的状态的模式图。

该图中, 51 是第 1 微细管路(连续相供给路), 52 是由该第 1 微细管路(连续相供给路) 51 供给的连续相, 53 是 T 字结构的交叉部, 54 是第 2 微细管路(分散相供给路), 55 是由该第 2 微细管路(分散相供给路) 54 供给的分散相, 56 是第 3 微细管路, 57 是在 T 字结构的交叉部 53 处生成的由该第 3 微细管路 56 送液的主液滴, 58 是与该主液滴 57 同时生成的伴液滴, 59 是第 3 微细管路 56 的排出口, 60 是与该排出口 59 连接的微细管路的接合部、61 是微细管路的扩展部(锥形部), 62 是分支部, 63 是用于回收主液滴 57 的主液滴回收路, 64 是主液滴的送液, 65 是用于回收伴液滴 58 的伴液滴回收路。

如图 9 所示, 在 T 字结构的交叉部 53 处生成主液滴 57 时, 同时生成微小的伴液滴 58。在使用主液滴 57 生成微囊(双乳液)的场合,

多数情况下不优选该伴液滴 58 在微囊（双乳液）内与主液滴 57 一起被内包。

因此，为了避免这种情况，在微细管路的扩展部 61 处，按照主液滴 57 照原样向右方送液、伴液滴 58 向下方送液那样进行，主液滴 57 送液到主液滴回收路 63 中，另一方面，伴液滴 58 向下方送液，送液到用于回收伴液滴 58 的伴液滴回收路 65 中。

按照该实施例，在微小液滴生成处（T 字结构的交叉部）53 的下游部设置扩展部（锥形部）61 和分支微细管路 63、65，就可以从生成的主液滴 57 中连续地分离伴液滴 58。

如图 10 所示，也可以形成具有曲面形状的扩展部 66 代替具有上述锥形的扩展部 61。

图 11 是表示本发明的分离伴液滴的样子的图。

如图所示，主液滴（直径  $70\mu\text{m}$ ）71 和伴液滴 72（直径 1、3、 $5\mu\text{m}$ ）被分离。

另外，图 12 是表示图 11 所示的丙烯酸制微细管路的形状的图，第 1 微细管路（连续相供给路）73 的宽 $\times$ 深是  $200\mu\text{m}\times 100\mu\text{m}$ ，第 2 微细管路（分散相供给路）74 的宽 $\times$ 深是  $120\mu\text{m}\times 100\mu\text{m}$ ，主液滴回收路 75 的宽 $\times$ 深是  $800\mu\text{m}\times 100\mu\text{m}$ ，伴液滴回收路 76 的宽 $\times$ 深是  $200\mu\text{m}\times 100\mu\text{m}$ ，相对于主液滴回收路 75 的伴液滴回收路 76 的分支角度  $\theta$  是  $30^\circ$ 。

这里，作为分散相使用纯水，作为连续相使用玉米油（粘度： $58.5\text{mPa}\cdot\text{s}$ 、表面张力： $33.2\text{mN/m}$ （都在  $20^\circ\text{C}$  下测定）），都用送液装置（注射泵）进行流量控制。

图 11 的流量条件的分散相流量是  $1.0\text{ml/h}$ 、连续相流量是  $15.0\text{ml/h}$ ，可以确认，主液滴 71（直径约  $70\mu\text{m}$ ）和 3 种大小的伴液滴 72（直径 1、3、 $5\mu\text{m}$ ）被分离。可以看到大小不同的伴液滴 72 分别形成列、流入分支路的样子。通过增加分散相、连续相的流量，伴液滴的大小、生成个数都显示增加的倾向。

图 13 是表示本发明的第 6 实施例所示的伴液滴的分离的样子的模

式图。

该图中，81 是第 1 微细管路（连续相供给路），82 是由该第 1 微细管路（连续相供给路）供给的连续相，83 是十字结构的交叉部，84 是第 2 微细管路（第 1 分散相供给路），85 是由该第 2 微细管路（第 1 分散相供给路）84 供给的第 1 分散相，86 是第 3 微细管路（第 2 分散相供给路），87 是由该第 3 微细管路（第 2 分散相供给路）86 供给的第 2 分散相，88 是第 4 微细管路，89 是在十字结构的交叉部 83 处生成的第 1 主液滴，90 是第 1 主液滴 89 生成时同时生成的第 1 伴液滴，91 是在十字结构的交叉部 83 处生成的第 2 主液滴，92 是第 2 主液滴 91 生成时同时生成的第 2 伴液滴，93 是与排出液滴 89~92 的排出口连接的微细管路的接合部，94 是微细管路的扩展部（锥形部），95 是分支部，96 是用于回收主液滴 89、91 的主液滴回收路，97 是主液滴 89、91 的送液，98 是用于回收第 1 伴液滴 90 的第 1 伴液滴回收路，99 是用于回收第 2 伴液滴 92 的第 2 伴液滴回收路。

该实施例中，在微小液滴生成处（十字结构的交叉部）83 的下游部设置扩展部（锥形部）94 和第 1、第 2 伴液滴回收路 98、99，可以从主液滴 89、91 中分别分离第 1、第 2 伴液滴 90、92。

按照这样组装其优点在于，可以在微细管路内一并进行液滴生成、分级操作，不进行装置外的分级操作而得到单分散液滴/微粒子。

分离·回收的伴液滴极微小，可以将该液滴用于生成双乳液。

图 14 是表示本发明的第 7 实施例所示的使用伴液滴的双乳液生成的样子的模式图。

在该图中，101 是第 1 微细管路（伴液滴供给路），102 是伴液滴的送液，103 是伴液滴，104 是伴液滴的排出口，105 是第 2 微细管路（连续相供给路），106 是由第 2 微细管路（连续相供给路）105 供给的第 1 连续相，107 是第 3 微细管路（连续相供给路），108 是由第 3 微细管路（连续相供给路）107 供给的第 2 连续相，109 是使用了伴液滴的双乳液回收路，110 是使用了伴液滴的双乳液的送液，111 是使用了伴液滴的双乳液。

按照该实施例，如图 14 所示，可以生成内包伴液滴 103 的双乳液 111。

另外，本发明不限于上述实施例，根据本发明的宗旨可以有各种变形，不将它们从本发明的范围内排除。

按照本发明，通过组合交叉的微细管路，可以简便而且容易地制作各种各样状态的微小液滴，特别是包含双乳液的微囊。

另外，可以使主液滴和伴液滴容易地分离而分别回收。而且可以制造高质量、高精度的包含双乳液的微囊。

本发明的微小液滴的生成方法和装置可以用作为遗传基因领域和药物领域的生成微囊的工具。

图1

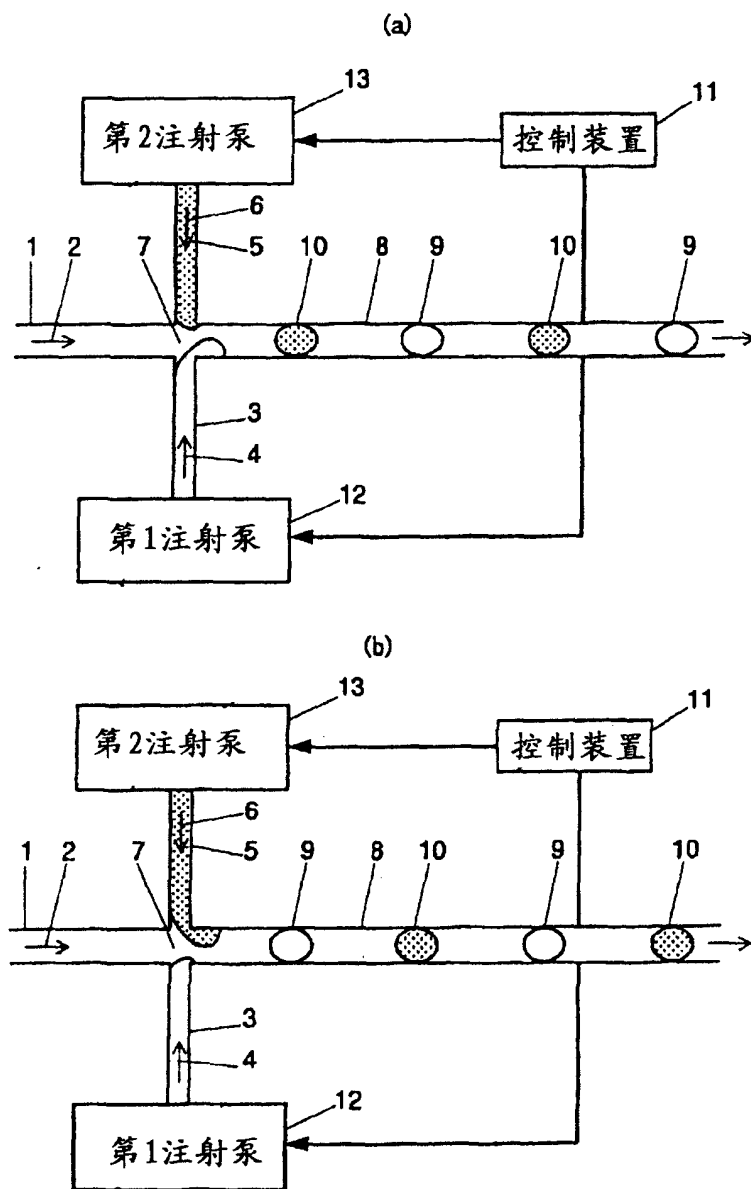


图2

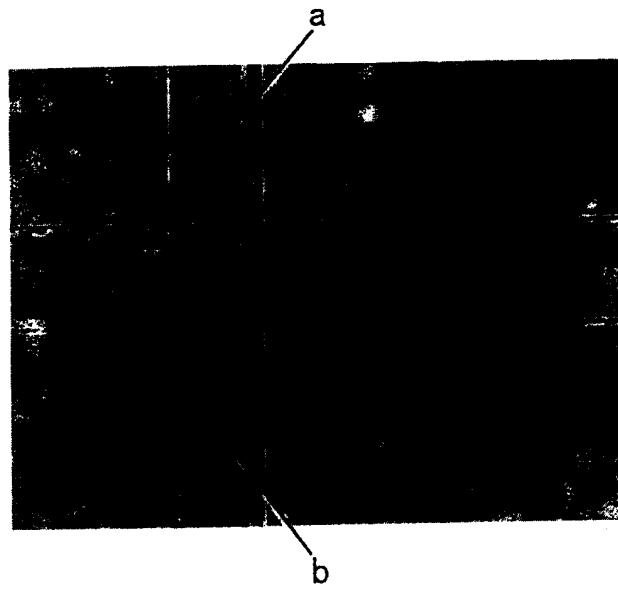


图3

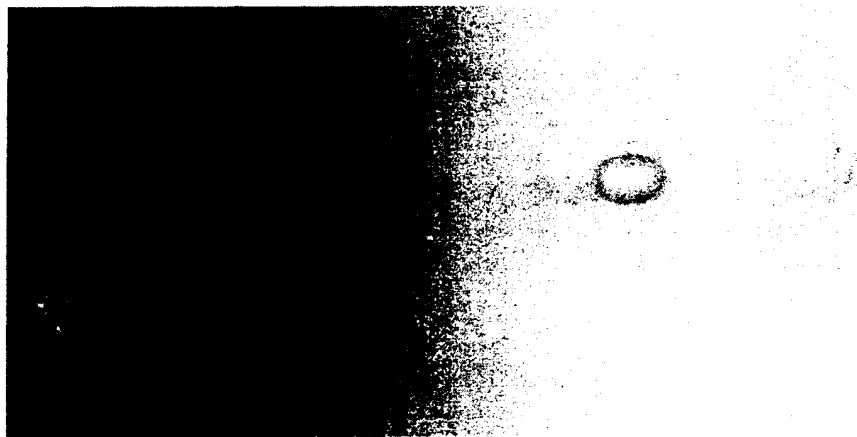


图4

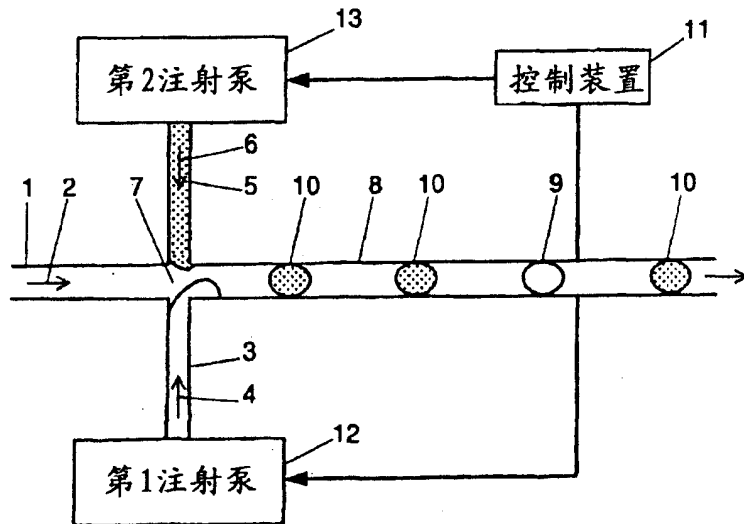


图5

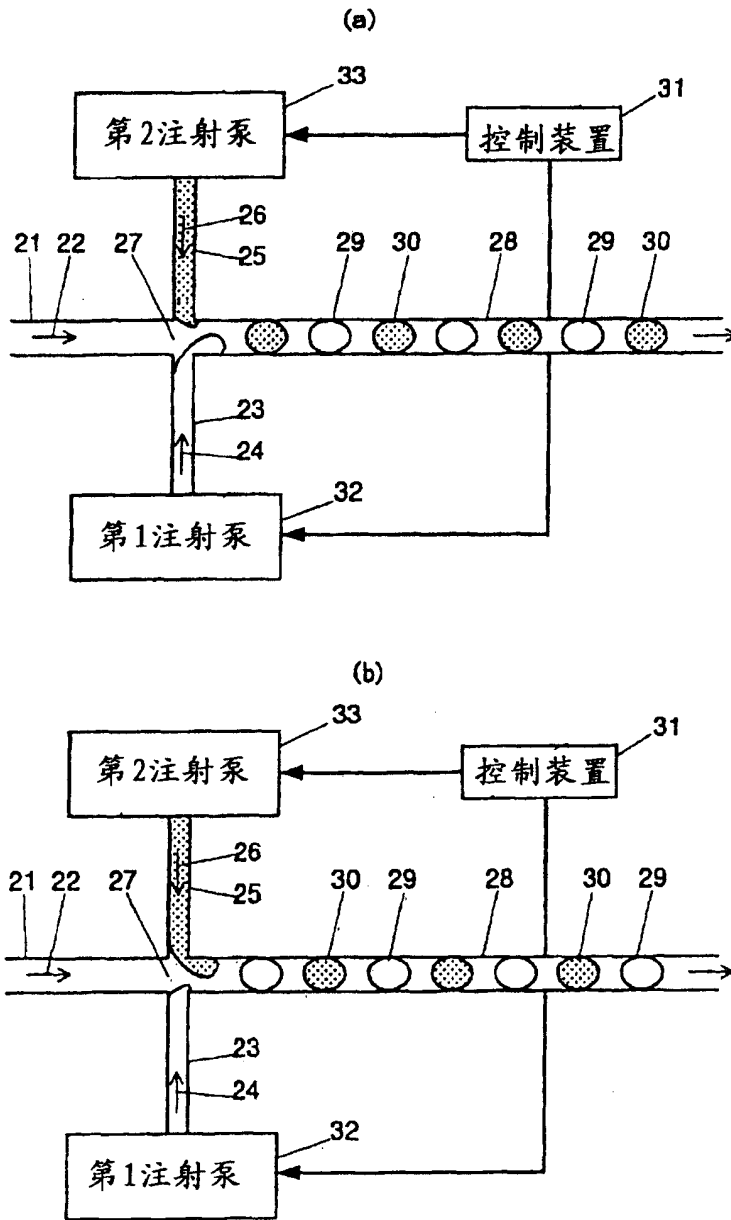


图6

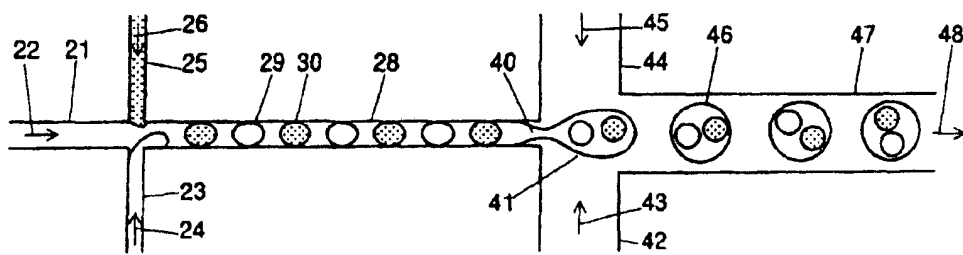




图7

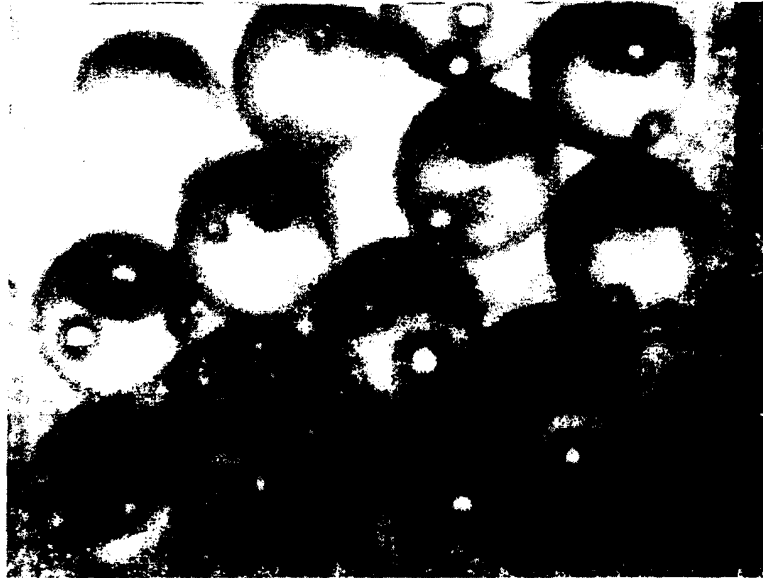


图8

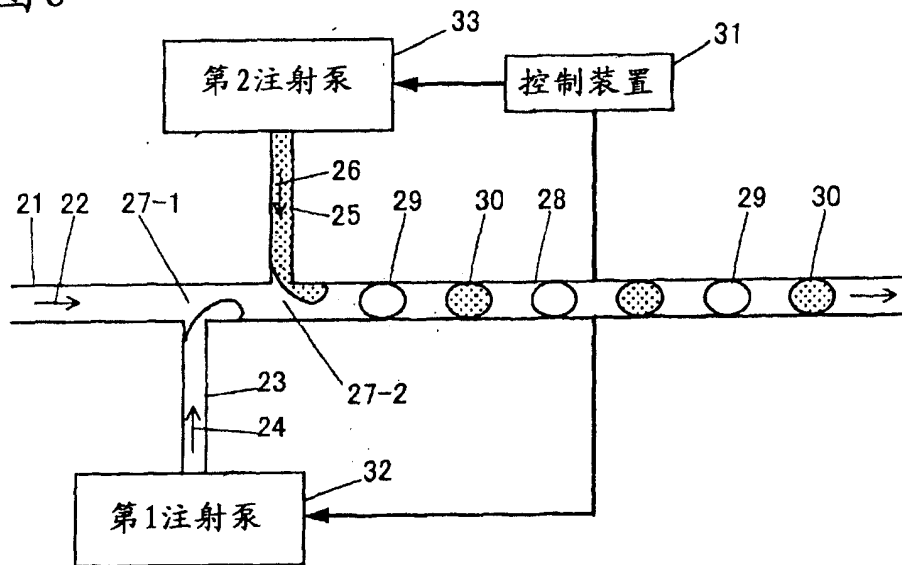


图9

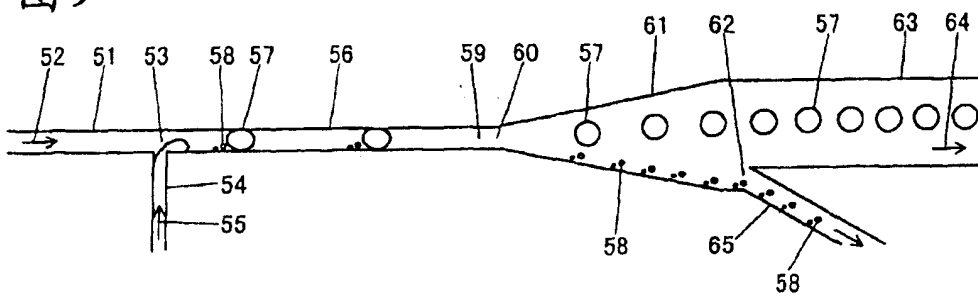


图10

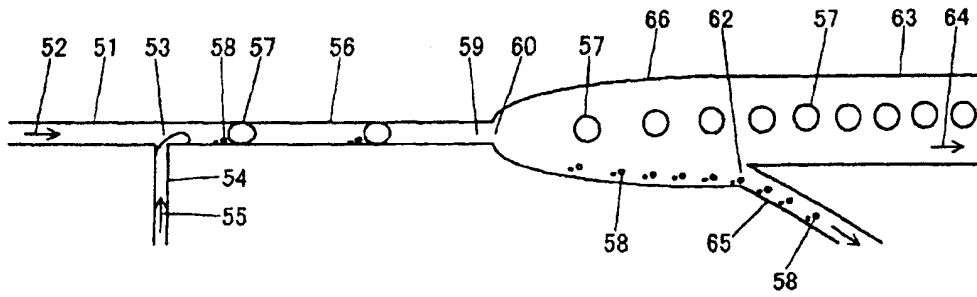


图11

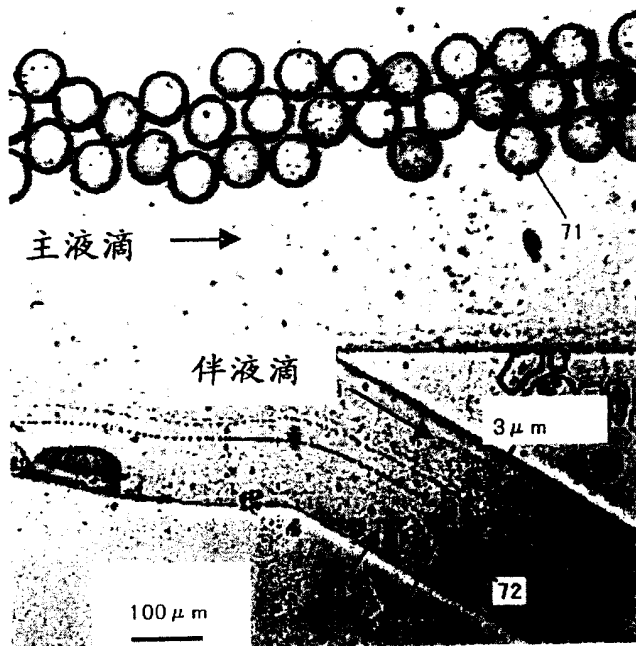


图12

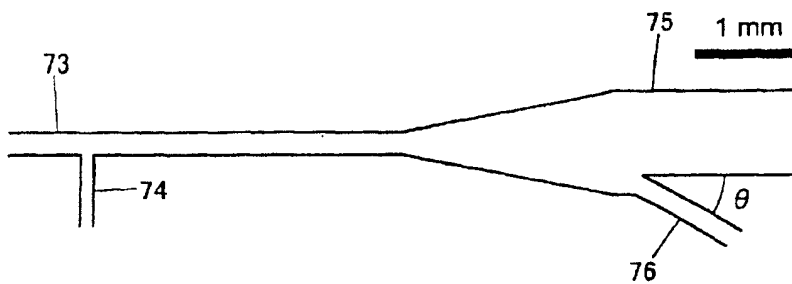


图13

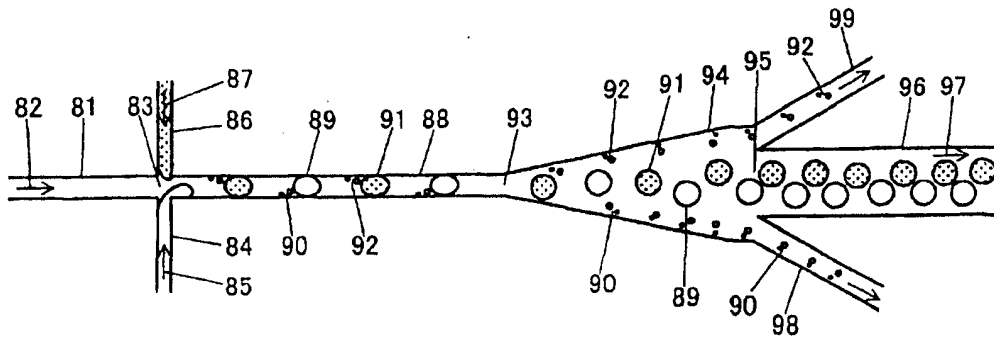


图14

