



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101652652 B

(45) 授权公告日 2012. 07. 18

(21) 申请号 200880006895. 2

(22) 申请日 2008. 03. 13

(30) 优先权数据

60/894, 506 2007. 03. 13 US

60/980, 363 2007. 10. 16 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 09. 02

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/056797 2008. 03. 13

(87) PCT申请的公布数据

W02008/112856 EN 2008. 09. 18

(73) 专利权人 先进流体逻辑公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72) 发明人 维吉·斯里尼瓦桑

瓦姆西·K·帕姆拉

迈克尔·G·波来克 王祺红

(74) 专利代理机构 北京中原华和知识产权代理

有限责任公司 11019

代理人 寿宁

(51) Int. Cl.

G01N 21/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 2005/0112541 A1, 2005. 05. 26, 说明书第
0002, 0003, 0006, 0561 段。

US 2006/0039823 A1, 2006. 02. 23, 说明书第
0003, 0010, 0025, 0036-0038, 0042 段、图 2-5, 9A,
9B.

US 2006/0039823 A1, 2006. 02. 23, 说明书第
0003, 0010, 0025, 0036-0038, 0042 段、图 2-5, 9A,
9B.

审查员 陈嘉佳

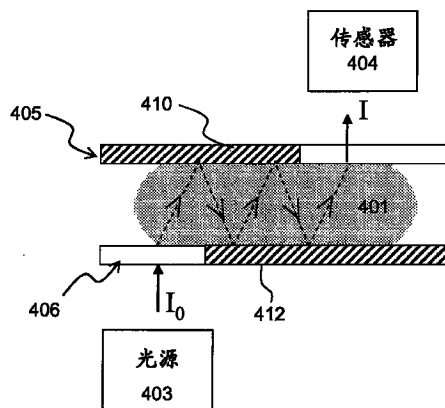
权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图 11 页

(54) 发明名称

改进吸光度检测的微滴执行机构装置、配置
及方法

(57) 摘要

本发明提供改进吸光度检测的装置、结构配置
和方法。例如, 通过提供穿过微滴的加长的光路
来提供用来确定微滴的吸光度的方法和装置, 例
如, 位于微滴执行机构上的微滴。



1. 一种确定微滴吸光度的方法,其特征在于该方法包括以下步骤:

(a) 提供一微滴执行机构,该微滴执行机构包括:

(i) 两个隔开的基板,所述基板间形成一间隙;及

(i i) 一位于所述间隙内并具有一微滴高度的微滴,所述微滴高度由所述两个基板的表面确定;

(b) 提供一发出穿透所述微滴的光线的光源和一感测由所述微滴发出光线的传感器,从而建立一条穿过所述微滴的光路,其中穿过所述微滴的光路大于所述微滴高度;

(c) 执行微滴操作,沿穿透所述微滴的所述光路的方向将所述微滴拉长;

(d) 引导由所述光源发出的光线穿过所述微滴并到达所述传感器;

(e) 由所述传感器感测光能量;以及

(f) 根据感测到的光能量确定所述微滴的光学性质,

其中提供所述微滴于一填充液中,该填充液具有与所述微滴不同的光折射特征,使待检测波长的入射光线穿过微滴,而不穿过所述填充液,以到达所述传感器。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于其中所述的穿过微滴的光路小于1厘米。

3. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于步骤(c)包括以下步骤:将所述微滴定位于基板的孔洞内,从而增加所述微滴高度。

4. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于步骤(c)包括以下步骤:利用电极沿着由所述光路确定的微滴中心垂直轴线将所述微滴拉长。

5. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于其中所述的穿过微滴的光路基本上垂直于所述微滴高度和/或所述基板的表面。

6. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于其中所述的穿过微滴的光路与确定所述微滴高度的表面之一呈一为锐角的角度。

7. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于步骤(c)包括以下步骤:将另一微滴加入所述微滴中,从而增加所述微滴的高度。

8. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于其中所述的微滴包含小珠,并且所述微滴的光学性质能够表现出所述小珠的光学性质。

9. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于其中所述的微滴包含生物细胞,并且所述微滴的光学性质能够表现出所述生物细胞的光学性质。

改进吸光度检测的微滴执行机构装置、配置及方法

[0001] 一般说明

[0002] 本发明依据美国国家卫生研究院授予的 DK066956-02 和 GM072155-02 受到政府支持。美国政府对本发明拥有部分权力。

[0003] 相关申请

[0004] 本专利申请主张 2007 年 3 月 13 日递交的美国专利申请第 60/894, 506 号和 2007 年 10 月 16 日递交的美国专利申请第 60/980, 363 号的优先权, 这两件申请的发明名称均为“具有改进的吸光度检测的微滴执行机构”, 其全部内容作为参考并入本申请。

技术领域

[0005] 本发明涉及用来改进对微滴执行机构上的微滴进行的吸光度检测的微滴执行机构装置、配置和方法。

背景技术

[0006] 微滴执行机构被用来进行各种微滴操作。典型的微滴执行机构包括一基板, 该基板与一些用来在基板的微滴操作表面上进行微滴操作的电极关联, 该微滴执行机构还可包括一第二基板, 与微滴操作表面大体上平行设置, 形成一个间隙, 微滴操作在该间隙内进行。该间隙内充满填充液, 该填充液不会与微滴执行机构上进行微滴操作所使用的流体相溶混。在一些应用中, 有必要对微滴或其他流体的吸光度进行检测, 并且在一些情况下, 该流体位于微滴执行机构上。本技术领域有必要对微滴执行机构装置进行改进并提供实际这一目的的方法。

发明内容

[0007] 本发明涉及一种确定微滴吸光度的装置。该装置可以是微滴执行机构装置。本发明还涉及该装置的制造和使用方法。

[0008] 本发明可利用微滴执行机构。微滴执行机构可包括两个隔开的基板, 所述基板间形成一间隙。位于该间隙内的微滴具有由这两块基板的表面确定的微滴高度。可设置一光源, 发射穿透微滴的光线。可设置一传感器, 感测由微滴发出的光线。采用这种方式, 建立起一个由光源经过微滴到达传感器的光路。在操作中, 本发明的方法涉及: 将光线由光源经微滴引向传感器; 由传感器感测光能; 以及根据感测到的光能确定微滴的光学性质。

[0009] 在一些实施例中, 穿透微滴的光路大于微滴高度。光路可以是, 例如, 基本上与基板表面平行。在一些情况下, 穿透微滴的光路可以是基本上垂直于微滴高度。在另一些情况下, 穿透微滴的光路可以与确定微滴高度的表面之一呈一基本上为锐角的角度。

[0010] 在各个实施例中, 光源与传感器偏离微滴的中心垂直轴线。光源和传感器可以同时设置于微滴执行机构的一侧, 也可以设置于其相向两侧。在一此实施例中, 穿透微滴的光路至少大于微滴高度的 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍或更多倍。

[0011] 在某些实施例中, 一个或多个基板包含凹陷区域, 使位于凹陷区域的微滴的高度

大于位于非凹陷区域的微滴的高度。在另一些情况下,一个或多个基板包含一孔洞,与该孔洞接触的微滴能够进入该孔洞,使位于孔洞内的微滴具有高于位于间隙内的微滴的高度。

[0012] 可进行微滴操作以便将微滴的高度延光路的方向拉长或增加。在某此情况下,可通过电极实现微滴操作。微滴可位于基板上的孔洞内,从而增加微滴的高度或长度。

[0013] 可在一块或多块基板内提供一个或多个电极,并将其设置为能够进行一个或多个微滴操作,拉长微滴以便增加光路穿透微滴的距离。

[0014] 可在光源和微滴之间和/或微滴与传感器之间加入各种光学元件。可以使用衍射材料将光线由光源经过微滴引向传感器。例如,可以引导光路在进入微滴之前或之后穿过衍射材料。举例而言,可以使用棱柱或波导管作为衍射材料。

[0015] 在另一些实施例中,光路可由两块基板或其中一块基板的表面反射。在一些情况下,一块或多块基板可包含低于微滴折射率的材料。

[0016] 在一些实施例中,待检测的微滴内可包含小珠。微滴的光学性质能够表现小珠的光学性质。在另一些实施例中,微滴可包含生物细胞,并且该微滴的光学性质能够表现该生物细胞的光学性质。

[0017] 在另一些实施例中,待检测的微滴可以部分地或完全地被填充液包绕。在一些情况中,该填充液具有与微滴不同的光折射特性。例如,可以选择这样的填充液:入射到填充液的某些波长的光线不会到达传感器。再例如,有用波长的光线可穿过微滴到达传感器,但不能穿过填充液到达传感器。

[0018] 本发明的各实施例将在下面的详细描述、定义、权利要求和附图中得以展现。

[0019] 定义

[0020] 以下在本说明书中使用的术语具有如下含义。

[0021] “启动”指一个或多个电极结构使一个或多个电极的电气状态发生变化,并且导致一个微滴操作的产生。

[0022] “小珠”,对于微滴执行机构上的小珠而言,指任何能够与微滴执行机构之上或其邻近的微滴相互作用的珠粒或颗粒。小珠可以具有各种形状,例如球形、大体上球形、卵形、碟形、方形和其他三维形状。例如,小珠能够被运送至一微滴执行机构上的微滴内部,或是针对微滴执行机构对小珠进行设置,使微滴执行机构上的微滴能够在微滴执行机构之上或之外与小珠接触。小珠可以利用很多种材料制成,包括,例如,树脂和聚脂。小珠可以具有任何适宜的尺寸,包括,例如,微米级珠粒、微米级颗粒、纳米级珠米和纳米级颗粒。在一些情况下,小珠具有磁响应特性。对于磁响应小珠来说,磁响应材料可以构成小珠的全部或是仅为小珠的一个元件。小珠中剩余的部分可包括,聚合材料、涂层、用来附着测定试剂的部分以及其他部分。适宜的磁响应小珠的实例见 2005 年 11 月 24 日公开的公开号为 2005-0260686 的美国专利申请,其发明名称为“更适宜利用固相磁粒进行的复流测定”(Multiplex flow assays preferably with magnetic particles as solid phase)。该发明申请的全部公开内容作为参考并入本申请,因为该发明申请揭示了关于磁响应材料和磁响应小珠方面的内容。小珠可包含一群或多群附着于其上的生物细胞群。在一些情况下,这些生物细胞基本上是纯一的一个种群。在另一些情况下,这些生物细胞包括不同的细胞群,例如,相互作用的不同细胞群。

[0023] “微滴”指微滴执行机构上具有一定体积的液体,它至少部分地被填充液约束。例

如,微滴可以完全被填充液包绕或是被填充液和微滴执行机构的一个或多个表面约束。微滴的形状可以是多种多样的,非限定的例子大致包括:碟形、鼻涕虫形、截头形、椭圆形、球形、部分被压扁的形状、半球形、卵形、圆柱形、以及微滴操作期间形成的各种形状,例如融合或分离或是该形状与微滴执行机构的一个或多个表面接触时产生的形状。

[0024] “微滴操作”指任何对微滴执行机构上的微滴进行的操纵。例如,微滴操作可包括:将微滴加载到微滴执行机构上、由源微滴分出一个或多个微滴、将一个微滴分离、隔开或分割为两个或更多的微滴、将一个微滴由一个位置在运送至任意方向上的另一位置、将两个或更多微滴融合或结合为一个微滴、稀释一个微滴、混合一个微滴、搅拌一个微滴、将一微滴变形、将一个微滴保持在某一位置上、培养一个微滴、加热一个微滴、蒸发一个微滴、冷却一个微滴、处理掉一个微滴、将一个微滴运送至微滴执行机构之外、其他本说明书中描述的微滴操作;以及/或者上述操作的组合。类似于“融合”、“结合”的用语用来描述由两个或更多微滴产生一个微滴的过程。应该理解,当使用类似的用语描述两个或更多的微滴时,可以使用任何能够使两个或更多微滴结合到一个微滴中的微滴操作的组合。例如,可以通过以下操作实现“将微滴 A 与微滴 B 融合”:将微滴 A 运送到静止的微滴 B 处并与之接触、将微滴 B 运送到静止的微滴 A 处并与之接触、或运送微滴 A 和 B 使两者互相接触。用语“分离”、“隔开”和“分割”不用来专指操作后产生的微滴的某特定尺寸(即,操作产生的微滴的尺寸与原微滴的尺寸相同或不同均可)或是产生的微滴的某特定数量(操作产生的微滴的数量可以是 2 个、3 个、4 个、5 个或更多)。用语“混合”在这里是指能够使微滴内多种成分更为均匀地分部的微滴操作。“加载”微滴操作的实例包括微量渗析加载、压力辅助加载、机械人加载、被动加载和移液加载。

[0025] 用语“顶部”和“底部”在整个说明书仅仅是为了方便起见指微滴执行机构的顶部基板和底部基板,因为微滴操作机构的功能与其空间位置无关。

[0026] 当本说明书中出现将某一特定元件,例如一个层、一个区域或一个基板置于另一元件“之上”的描述时,该元件可以是直接位于另一元件之上,或者可以同时存在多个介入元件(例如,一个或多个涂层、层、夹层、电极或触点)。还应理解,用语“置于...之上”和“形成于...之上”可以互换使用,都是用来描述某给定元件相对于另一元件是如何定位或放置的。因此,用语“置于...之上”和“形成于...之上”并非用来限定某种特殊的材料运送方法、放置方法或制造方法。

[0027] 当任何形式的液体(例如,一个微滴或一个连续体,不论其是运动中的或是静止的)被描述为位于一电极、阵列、矩阵或表面“之上”、“处”或“上方”时,是指该液体既可能与该电极/阵列/矩阵/表面接触,也可能与插设于该液体和电极/阵列/矩阵/表面之间的层或膜接触。

[0028] 当一个微滴被描述为“位于”或“加载于”一微滴操作机构“之上”时,应该理解为:该微滴以有助于利用微滴执行机构对该微滴进行一个或多个微滴操作的方式被布置在该微滴执行机构之上,该微滴以有助于感测来自微滴的信号或其性质的方式被布置在该微滴执行机构之上,并且/或者该微滴已经在微滴执行机构开始了微滴操作。

附图说明

[0029] 图 1 是本发明的一种吸光度检测装置或配置,展示了光线水平传输的设置结构。

[0030] 图 2A 和图 2B 是本发明的一种吸光度检测装置或配置,展示了光源和检测器位于微滴执行机构相向双侧且在垂直方向上偏离的设置结构。

[0031] 图 3 是本发明的一种吸光度检测装置或配置,展示了反射区域在一块基板上得以利用的设置结构。

[0032] 图 4A-图 4C 是一种吸光度检测装置或配置的各种设置结构,展示了反射区域在两块基板上得以利用的设置结构。

[0033] 图 5 是本发明的一种吸光度检测装置或配置,展示了其中微滴具有高于基板内表面的折射率。

[0034] 图 6 是本发明的一种吸光度检测装置或配置,展示了光线的光路长度因为存在凹陷或间隙而增加。

[0035] 图 7 是本发明的一种吸光度检测装置或配置,展示了在基板上提供一开孔从而增加光线的光路长度。

[0036] 图 8 是本发明的一种吸光度检测装置或配置的俯视图,展示了在基板上提供透明区域使光线得以通过的设置结构。

[0037] 图 9A 和图 9B 是本发明的一种吸光度检测装置或配置,展示了微滴被拉长以便为检测提供延长的光路的设置结构。

[0038] 图 10A-图 10C 是本发明的一种吸光度检测装置或配置,展示了使用光学元件进行光线传输的设置结构。

[0039] 图 11 是本发明的一种吸光度检测装置或配置,展示了使用染料或添加剂吸收相关光线的设置结构。

具体实施方式

[0040] 微滴执行机构可以与光源及检测器连接和/或设置。来自光源的光线可穿过微滴执行机构上的微滴到达检测器。由微滴发出的光能量特征被检测并分析。例如,可以利用贝尔定律根据入射光和检测到的光密度计算出溶液的浓度。然而,对于小于 1 厘米的路径长度来说,对检测到的光线的测量中的微小不准确性的影响被放大。敏感度十分重要,希望信号变化能够大于溶液噪音数倍。在微滴执行机构中,小于 1 厘米的路径长度在标准测定条件和设备放置下被频繁地观察到。例如,微滴执行机构的尺寸大约是几百微米。相应地,本发明提供一种装置、装置的配置、和/或方法,其中的路径长度相对于微滴执行机构上的微滴的高度得到了增加。本发明提供一种微滴执行机构,用来提高微滴执行机构上的微滴或流体的吸光度检测。

[0041] 在标准设计中,微滴位于光源和检测器之间,光源位于底部,样品位于中部,检测器位于顶部。然而,在微滴执行机构中,这种标准设计中的路径长度可能为数百微米,而如上所述,这一长度不是理想的长度。图 1-图 11 展示了本发明对于标准设计的改进。

[0042] 图 1 展示了本发明的一吸光度检测装置或其配置结构。图 1 展示出顶部基板 100 与底部基板 102 被间隙 105 隔开。间隙 105 中含有微滴 101。间隙 105 典型的间隙高度为大约 100-200 μm 。在另一些情况中,间隙高度可在几微米至几毫米的范围内。微滴 101 具有一水平直径,典型值为大约 500-1000 μm 。在另一些情况中,水平间隙可在几微米至几毫米的范围内。在图中所示的实施例中,由光源 103 经过微滴 101 至检测器或传感器 104 的

光线的路径长度相对于间隙高度有所增加。光线不是穿过微滴 101 较短的垂直尺寸,取而代之的是光线穿过较长的水平直径。较长的水平直径是碟形微滴 101 的纵横比决定的,微滴高度由间隙高度确定。该图中所示的光源 103 和检测器 104 的水平设置可以使一个微滴的路径长度与典型的微滴执行机构中的垂直设置相比增加大约 4.5X 或 5X。水平微滴长度在某些情况下还可以延长,例如,通过迫使微滴 101 进入较狭窄的间隙和 / 或通过迫使微滴 101 位于横向阻挡物之间,和 / 或迫使微滴 101 进入一毛细管等方式实现。

[0043] 图 2A 展示了本发明的一吸光度检测装置或其配置结构。顶部基板 200 与底部基板 202 被间隙 209 隔开。间隙 209 中含有微滴 201。光源 204 和检测器或传感器 203 位于微滴执行机构上相向的两侧。而且两者是偏离的,即,他们不在同一垂直轴线上。在一些情况中,他们可以位于同一穿过微滴 201 中部的垂直轴线的相向两侧。在一些实施例中,他们之间的偏离距离使穿过微滴 201 的光线路径长度基本上得到最大值。因此光线基本上是沿对角线方向穿过微滴 201。对角的路径长度大于以高度的路径长度。在一些情况下光线通过微滴的路径长度的范围大约在 500-1000 μm 。

[0044] 图 2B 展示了图 2A 所示的实施例。典型的光源远远大于微滴的尺寸。可提供一光学孔洞或遮罩确保传感器 203 感测到的所有由光源 204 发出光线都是穿过了微滴 201。换句话说,这种设置最大限度地减少或基本上消除了由光源 204 发出的光线经过微滴 201 以外的其他路径到达传感器 203。可以将光源 204 遮蔽、可以将微滴执行机构的基板遮蔽、或是使用较小直径的光纤将光线引向微滴。在图中所示的实施例中,由电极 206 提供遮蔽。电极 206 上设有开孔 205。开孔 205 将光线引入微滴 201。图 2B 的上部为显示有开孔 205 的电极 206 的俯视图。开孔 205 在一些情况中可以位于微滴 201 的外缘附近。图 2B 的下部为微滴执行机构的侧视图。由光源 204 发出的光线穿过电极 206 上的开孔 205,穿过微滴,到达传感器。

[0045] 图 3 展示了本发明的一吸光度检测装置或其配置结构。顶部表面 300 可包括反射区域 301 或者,在一些情况中,整个顶部表面都是反射结构。光源 303 和检测器或传感器 304 位于微滴 301 的同一侧。在一些情况中他们可以基本位于微滴 301 同一侧的同一平面内。顶部基板 300 包括一反射区域 301 并且通过间隙 305 与底部基板 302 隔开。或者,反射区域 301 可以位于底部表面。间隙 305 内可包含微滴 301。光源 303 与传感器 304 位于微滴 301 同一侧,并且在一些情况下可与传感器 304 位于同一平面内。反射区域 301 可利用反射材料和 / 或涂覆例如铝、金、反射铬或其他任何反射涂层的反射材料实现反射。由光源 303 发出的光线被反射区域 301 反射,有效地使穿过微滴的光路长度加倍。反射区域 301 可以基本上具有 100% 反射率或仅反射选定带宽的光线。

[0046] 图 4A 展示了本发明的一吸光度检测装置或其配置结构。两个顶部基板 400 和底部基板 402 都分别具有反射区域 410 和 412。光源 403 和检测器或传感器 404 位于微滴 401 同一侧。反射表面 412 上留有足够的开孔使光线能够由其一区域进入微滴并在其另一区域离开微滴。较好的是将进入点和离开点的距离最大化。反射表面 410 基本上将微滴覆盖,以便尽量减少通过顶部基板的光线损失。由光源 403 传输的光线通过底部基板 402 进入微滴 401。通过微滴 401 的光线被反射表面 401 和 412 反射,并离开微滴 401 到达传感器 404。在本实例中,顶部基板和底部基板可以颠倒。

[0047] 图 4B 展示了本发明的一吸光度检测装置或其配置结构。两个顶部基板 405 和底部

基板 406 都分别具有反射区域 410 和 412。光源 403 和检测器或传感器 404 位于微滴 401 相向一侧。反射表面 412 上留有足够的开孔使光线能够由其一区域进入微滴。反射表面 410 上留有足够的开孔使光线能够由其一区域进入微滴。较好的是将进入点和离开点的距离最大化。由光源 403 传输的光线通过底部基板 406 进入微滴 401。通过微滴 401 的光线被反射表面 401 和 412 反射,并通过顶部基板 405 离开微滴 401 到达传感器 404。在本实例中,顶部基板和底部基板可以颠倒。

[0048] 图 4C 展示了本发明的一吸光度检测装置或其配置结构。底部表面 402 至少可部分地透光并且 / 或者包括至少部分透光的区域使光线能够进出微滴 401。顶部表面 400 可以是透光或不透光的。在一些实施例中,例如图中所示的实施例中,顶部基板 400 和底部基板 402 之间的距离相对于微滴和电极(如有)的尺寸和性质设定,使微滴 401 能够具有圆拱或半球的形状。采用这种方式,由光源 403 发出的光线穿过底部基板 402 进入微滴 401 的一个区域并经历一个全内反射(TIR),沿微滴弧度的内表面反射,并由微滴 401 的另一区域离开,穿过底部基板 402 到达检测器或传感器 404。在这种情况下,微滴的折射率必需大于周围介质的折射率,以便产生全内反射,从而得到加长的光线路径长度。尽管图 4C 展示的实施例中的微滴形状被变为对称的形状以支持全内反射,应该明白该微滴也可以被改变为非对称的形状。例如,在微滴受电湿润(electrowetting)控制的情况下,微滴的一侧可以具有锐角的接触角(湿润)而另一侧可以是钝角(非湿润)。在这一设置结构中,光源 403 和检测器 404 可以呈直角。例如,该光源可以位于微滴的底部一侧,而传感器可位于微滴的另一侧。

[0049] 图 5 展示了本发明的一吸光度检测装置或其配置结构。在该实施例中,由光源 503 发出的光线经过微滴 501 到达传感器 504。微滴 501 与顶部基板 500 和底部基板 502 内表面相比具有较高的折射率,并且 / 或者与填充液相比具有较高的折射率。微滴 501 利用全内反射现象相当于波导,使路径长度增长。微滴的折射率 n_2 充分地大于顶部和底部表面的折射率 n_1 ,以及填充液 n_3 的折射率,使微滴起到波导的作用。也就是说: $n_2 > \{n_3, n_1\}$ 。

[0050] 在本实施例的一方面,微滴 501 的长度被大大增加(例如,增加到 10 至 20 个微滴长度),并且光线由光源 503 传输,经过作为波导的微滴 501 传输至传感器 504。

[0051] 在本实施例的另一方面,可向微滴内加入多个微滴,例如大约 1 至 30 个微滴或大约 10 至 20 个微滴,以便改变检测器的动态范围。如果微滴过于密集或需要降低吸收率,例如,可利用微滴操作加入稀释液、缓冲液或反应混合物,使微滴与一个或多个微滴融合。增大的微滴有助于获得可辨别的信号。微滴的增大还可实时发生。例如,如果实时输出信号被测量,并且确定增大的微滴会改善输出信号,那么就会加入更多的微滴以得到足够的输出信号。另一方面,如果需要增加微滴的吸收率,那么利用预浓缩法将吸收物种的产出的重点在微滴执行机构上集中到少量微滴上。

[0052] 尽管图 5 展示了非限定性实施例,在该实施例中光源 503 位于微滴 501 一侧,但是光线可以由顶部、底部或以任何角度传输。如果光线由顶部或底部传输,传输角度应低于临界角,以便使光线能够通过波导。

[0053] 可以使用较低折射率的材料涂覆顶部基板 500 或底部基板 502,例如,或者顶部基板 500 和底部基板 502 可由低折射率材料制成。聚四氟乙烯(Teflon)和氟化塑料光纤(Cytop)是可使用于本发明的适合的低折射率材料的例子。还可以选择具有低于微滴折射

率的填充液。

[0054] 图 1- 图 5 中所示的实施例的重点在于光源和检测器的定位, 和 / 或改变顶部或底部表面的折射率。下面的实施例的重点将放在微滴尺寸的改变或各个实施例的组合, 其中, 微滴的尺寸和光源的定位、检测器的定位、和 / 或顶部和底部表面的折射率都会改变。

[0055] 图 6 展示了本发明的一吸光度检测装置或其配置结构。由于在微滴执行机构中的凹陷或间隙的不同高度, 由光源 607 发出的光线在经过微滴 AB 到达检测器或传感器 608 时的光线路径长度在垂直方向上被加长了。微滴执行机构具有第一间隙 604, 其具有一定高度 (例如大约 $100\ \mu\text{m}$), 以及第二间隙 605, 其具有更高的高度 (例如大约 $500\ \mu\text{m}$)。微滴 A 和 B 首先被置于高度较低的间隙 604 中。具有足够体积的一个或多个微滴被运送到间隙 605 中。在图中所示的实例中, 利用微滴操作在间隙 605 中将微滴 A 和 B 融合, 得到相对于初使微滴具有增加的微滴高度的微滴 AB。光源 607 和检测器 608 分别位于具有较高高度的间隙 605 之下和之上。由光源 607 发出的光线在经过微滴 AB 到达检测器或传感器 608 时的光线路径长度在垂直方向上被加长了。

[0056] 图 7 展示了本发明的一吸光度检测装置或其配置结构。在该实施例中, 光线由光源 705 经过开孔 706 中的微滴 703 到达检测器或传感器 704 的光线路径长度相对于间隙 709 确立的微滴高度而言得到了加长。图 7 上部为一侧视图, 展示了顶部基板 700 与底部基板 702 被间隙 709 隔开。间隙 709 可包含微滴 701。顶部基板 700 包括一开孔 706。开孔 706 可具有与微滴 701 尺寸大小相当或更大的容积。开孔 706 可以是一个毛细管。底部基板 702 可以包括位于开孔 706 之下与光源 705 到传感器 704 的光路成一条直线的透明区域。图 7 下部为该实施例的俯视图, 展示了顶部基板 700 中的开孔 706。尽管此处开孔 706 位于顶部基板, 应该理解该开孔也可以位于底部基板甚至是微滴执行机构的侧壁或其他结构上。

[0057] 微滴 701 位于微滴执行机构中。微滴 701 可以置于开孔 706 处并进入开孔 706, 例如, 通过毛细作用、静电作用、机械力或其他手段。开孔 706 的直径与间隙 709 的高度和微滴 701 的尺寸相关, 使微滴 701 能够被动进入开孔 706。如果图中的 D 小于 H , 微滴 704 就会被动进入开孔 706 (注意附图未按比例绘制)。由光源 705 发出的光线经过开孔 706 内微滴 703 到达传感器 704。

[0058] 图 8 展示了本发明的一吸光度检测装置或其配置结构 (俯视图)。在该实施例中, 在基板 800 上提供透明区域 801, 使基本上所有到达传感器 (图中未示出) 的光线都是经过微滴 802 传输的。电极 803 采用不透明材料制成, 例如铝、铬、铜或其他用来形成电极的材料。或者, 可在电极上或是与电极关联的基板上涂覆不透明材料。该不透明材料可以与电极 803 处于同一表面上, 或是位于微滴执行机构之下。还有, 如图所示, 不透明区域可按需要延伸到电极 803 以外的基板区域, 完全阻挡光线使之不能穿透透明区域 801。透明区域 801 的尺寸被设计适合于由光源 (图中未示出) 传输需要量的光线。透明区域 801 可包括一个或多个透明区域, 并且可以是一个透明区域阵列。透明区域 801 可包含衍射光栅或其他光学元件。电极自身可以是衍射光栅。衍射光学元件或其他光学元件例如透镜可在透明区域 801 中在金属或第一导电层中图案化。透明区域 801 可以是半透明或包括或由滤镜构成, 传输所需波长的光线。类似地, 不透明区域可以是半不透明或包括一滤镜, 将所需的波长的光线排斥在外。这种衍射光学元件还有助于其他形式的光学检测, 例如在荧光和发光

检测中,也可以设置光学滤镜。

[0059] 图 9A 展示了本发明的一吸光度检测装置或其配置结构。在该实施例中,单一的微滴 901 被拉长,以便提供加长的检测用光线路径。可通过加入多个微滴或减少单位电极尺寸的方法拉长一个微滴。在图中,每个电极 910 都由多个小电极 911 构成。通过依次启动这些小电极,微滴 901 可被拉长,形成拉长的微滴 902。从而由光源 903 发出的经过微滴 902 到达检测器或传感器 904 的光线的路径长度被加长了。可以启动不同的电极横向拉长微滴。在本实施例中,光源 903 和检测器 904 相对于微滴横向设置。当然,还可垂直地进行类似的设置,使微滴在垂直方向上拉长,或在任何空间方向上拉长。

[0060] 图 9B 展示了本发明的一吸光度检测装置或其配置结构。如图所示,微滴 905 在电场存在的情况下被拉长,形成一个拉长的微滴 907。从而由光源 903 发出的经过微滴 907 到达检测器或传感器 904 的光线的路径长度被加长了。光源 903 和传感器 904 沿微滴拉长的方向水平放置。加长的或线形的电极 906 提供使微滴大致与电极 906 同形的电场,从而形成拉长的微滴 907。

[0061] 图 10A 展示了本发明的一吸光度检测装置或其配置结构。在该实施例中,光源 1005 和检测器或传感器 1006 位于微滴执行机构的同一侧,并且可以基本上位于同一平面内,但位于与微滴 1003 不同的平面上。顶部基板 1000 与底部基板 1002 由间隙 1010 隔开。微滴 1003 可位于间隙 1010 中。由光源 1005 发出的光线被棱镜 1001a 引导穿过微滴 1003。由微滴 1003 穿出的光线被棱镜 1001b 引向传感器 1006。在本配置结构中可以使用光学元件引导光线,例如镜子。还有,光源和传感器可位于相对于微滴的任何空间朝向,只要用来引导光线的光学元件能够沿一定方向引导光线穿过微滴,并且该方相对于其他光线可能穿过微滴的方向而言具有较长的光线路径即可。

[0062] 图 10B 展示了本发明的一吸光度检测装置或其配置结构。在该实施例中,利用光纤 1004a 将光源 1005 发出的光线引向微滴 1003,并利用光纤 1004b 将光线由微滴 1003 引向检测器或传感器 1006。

[0063] 图 10C 展示了光纤 1004 与微滴执行机构的不同设置方式。例如,微滴执行机构可以具有用来将微滴 1003 置于其内的延伸部。光纤可以设置于该延伸部的两侧。

[0064] 图 11 展示了本发明的一吸光度检测装置或其配置结构。在该实施例中,填充液 1105 包括用来吸收相关光线的染料或添加剂。由光源 1104 发出的光线穿过微滴 1102 到达检测器或传感器 1100。这些光线中未穿过微滴 1102 的部分被填充液 1105 吸收或反射。该实施例特别适用于光源 1104 和 / 或检测器 1100 的尺寸大于微滴 1102 的尺寸的情况。环绕微滴 1102 的周围区域可以被填充液 1105 遮蔽。填充液 1105 可包含染料或反色滤镜,填充液 1105 可以是不透明的,并且 / 或者填充液 1105 可以具有一定折射率,将光线由传感器 110 反射掉并且不穿过微滴 1102。

[0065] 在相关的实施例中,填充液可以是一种油,例如硅油,加入了油溶性颗粒以便将微滴发出的光(例如,荧光微滴)散射,从而使微滴发出的光线不会进入其他微滴。

[0066] 该实施例中可使用多种染料。可以使用 Keystone Aniline 公司生产的油溶性染料(还有荧光染料)。可以使用黑色染料,例如碳黑。还可以使用 Gelest 公司的上色硅油,例如, DMS-T21BLU 和 DMS-T21RED。

[0067] 其他适宜的染料例子包括: Sandoplast 红 BB、品红、苏丹红 I、苏丹红 II、苏丹红

III、苏丹红 IV、油红 O、尼罗红。

[0068] 在一实施例中,油溶性染料还用作表面活性剂。

[0069] 1. 光源和检测器

[0070] 在上述实施例中,任何单色光源都可使用滤镜。按照微滴中测得的染料的波长进行调谐的 LED 十分有用。激光也会十分有用。检测器或传感器可以是硅、光电二极管、多个光电二极管、光电二极管阵列、单独的传感器或额外的 CCD、雪崩光电二极管、PMT(光电倍增管)、光子计数 PMT、或其他任何低噪音检测器。光源、检测器及设置方式的例子见 2006 年 12 月 11 日提交的国际申请号为 PCT/US2006/47486,发明名称为“Droplet-Based Biochemistry”的国际专利申请。该专利文献的公开内容作为参考并入本申请。可以理解尽管该公开内容主要侧重于微滴吸光度的检测,还有许多配置都适合于提高对微滴的荧光和 / 或发光检测。

[0071] 2. 微滴执行机构

[0072] 举例来说,适合本发明使用的微滴执行机构见 2005 年 6 月 28 日授予 Pamula 等人的美国专利 6,911,132,名称为“Apparatus for Manipulating Droplets by Electrowetting-Based Techniques”;2006 年 1 月 30 日递交的美国专利申请 11/343,284,名称为“Apparatuses and Methods for Manipulating Droplets on a Printed Circuit Board”;2004 年 8 月 10 日授权的美国专利 6,773,566,名称为“Electrostatic Actuators for Microfluidics and Methods for Using Same”和 2000 年 1 月 24 日授权的美国专利 6,565,727,名称为“Actuators for Microfluidics Without Moving Parts”,这两项专利均被授予 Shenderov 等人;以及 Pollack 等人于 2006 年 12 月 11 日提交的国际申请 PCT/US2006/47486,发明名称为“Droplet-Based Biochemistry”。这些专利文献的公开内容作为参考并入本申请。间隙高度较好为 $10' s \mu m - 1' s cm$,更好为 $100' s \mu m - 10' s mm$,最好为 $100' s \mu m - 1' s mm$ 。电极尺寸较好为 $10' s \mu m$,更好为 $100' s \mu m$,最好在 $10mm - 1000' s \mu m$ 的范围内。

[0073] 3. 流体

[0074] 对于本发明可用的流体样本参见“2. 微滴执行机构”中列出的专利文献,特别是 2006 年 12 月 11 日提交的国际申请 PCT/US2006/47486,发明名称为“基于微滴的生物化学”(Droplet-Based Biochemistry)。在一些实施例中,该流体包括生物样品,例如全血、淋巴液、血清、血浆、汗液、泪液、唾液、痰液、脑脊髓液、羊水、精液、阴道分泌物、浆液、滑液、心包液、. 腹膜液、胸膜液、渗出液、渗出物、囊液、胆汁、尿液、胃液、肠液、排泄物样品、液化组织、液化有机体、生物棉签、生物冲洗液。

[0075] 4. 填充液

[0076] 间隙通常被填充液填充。例如,这种填充液可以是一种低粘度油,例如硅油;或是一种气体,例如空气或惰性气体。填充液的其他例子见 2006 年 12 月 11 日提交的国际申请 PCT/US2006/47486,发明名称为“基于微滴的生物化学”(Droplet-Based Biochemistry),该国际申请的全部公开内容作为参考并入本申请。

[0077] 结束语

[0078] 以上结合附图对实施例进行了详细描述,附图中展示了本发明的一些特定实施例。其他一些具有不同结构和操作方式的实施例也在本发明的范围之内。

[0079] 本说明书仅为了阅读方便而分为若干章节。这些章节标题不对本发明的范围构成限制。

[0080] 应该理解本发明的一些细节可以变化而不脱离本发明的范围。此外, 以上的详细说明仅仅是为了展示本发明, 不对本发明构成限制, 本发明由后附的权利要求定义。

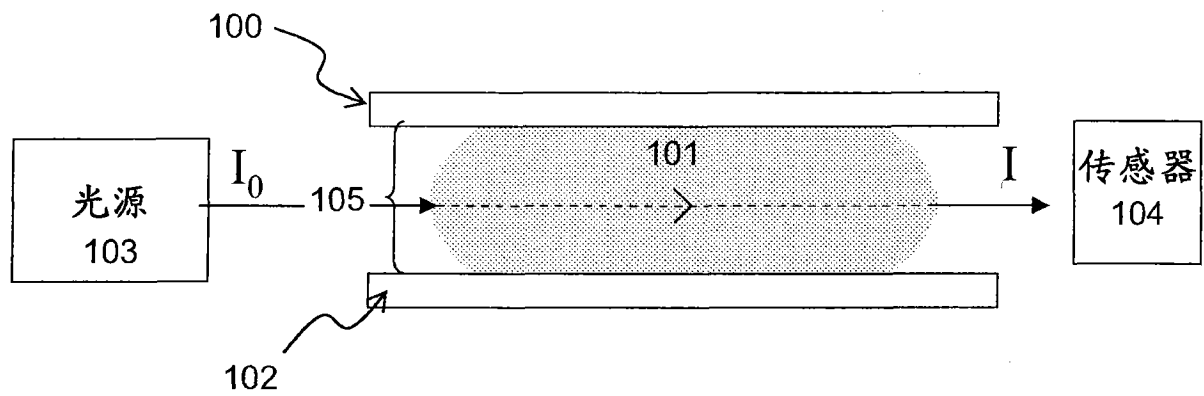


图 1

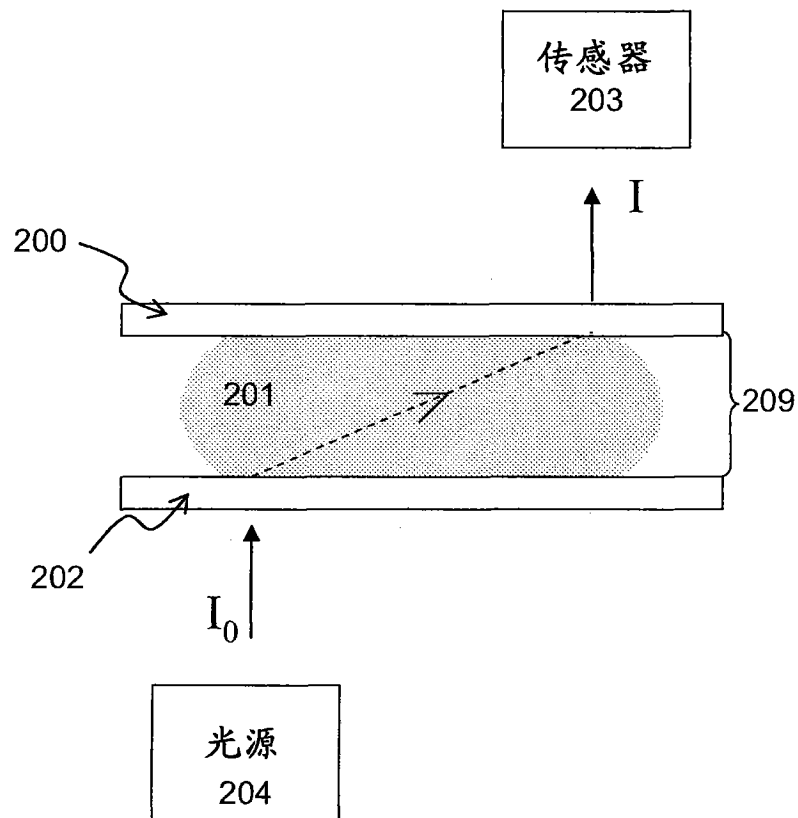


图 2A

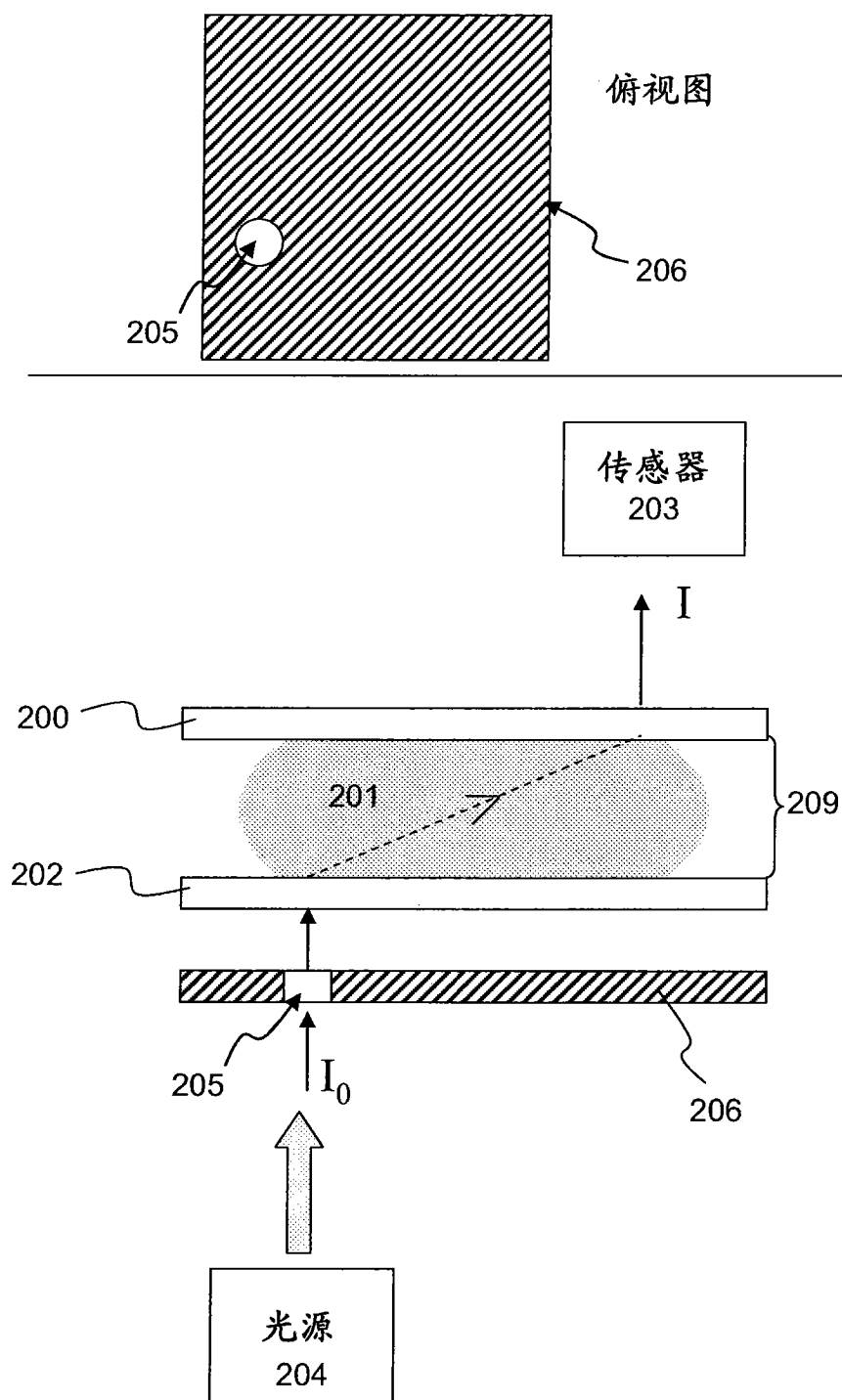


图 2B

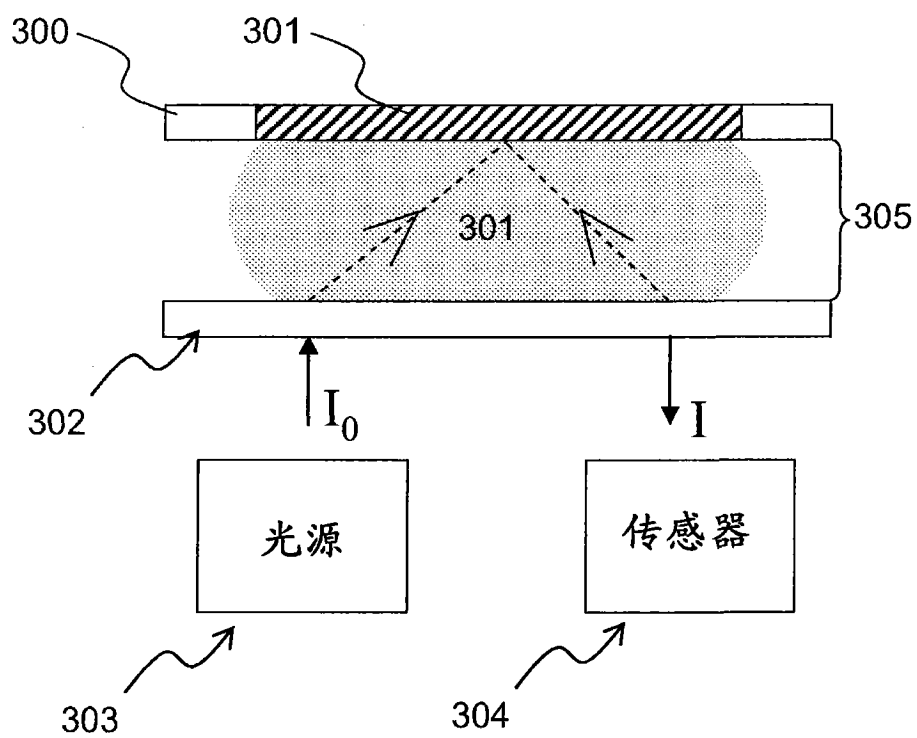


图 3

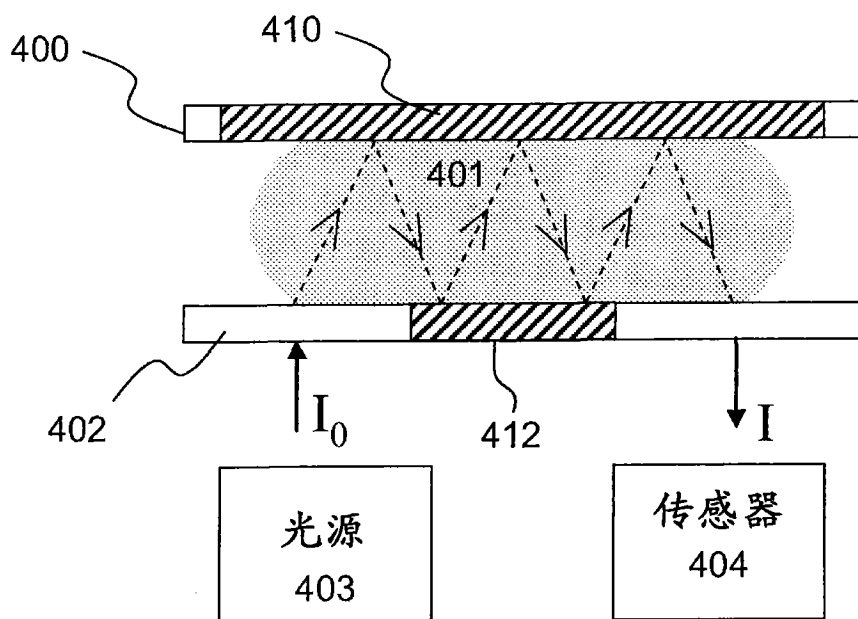


图 4A

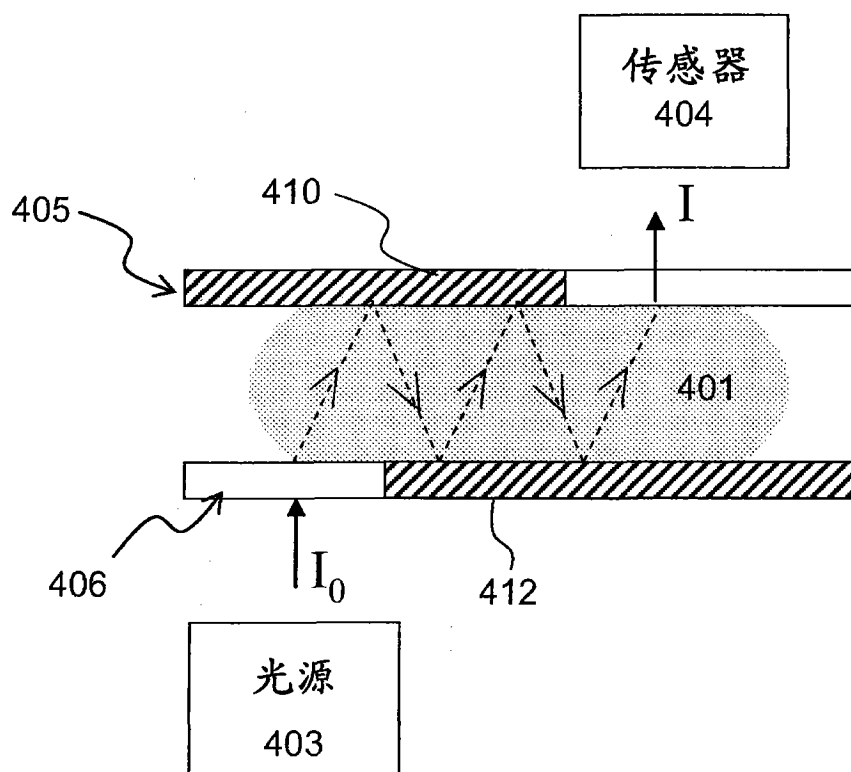


图 4B

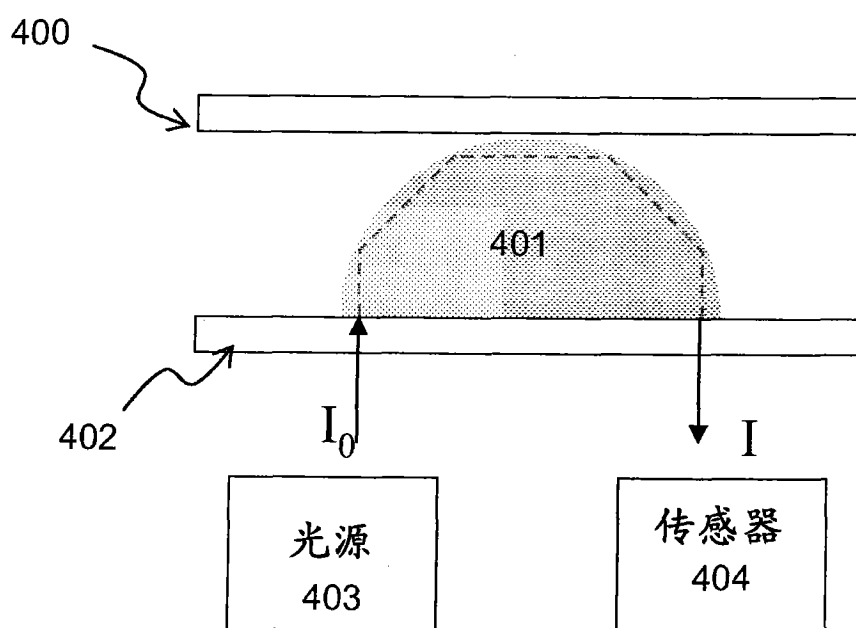


图 4C

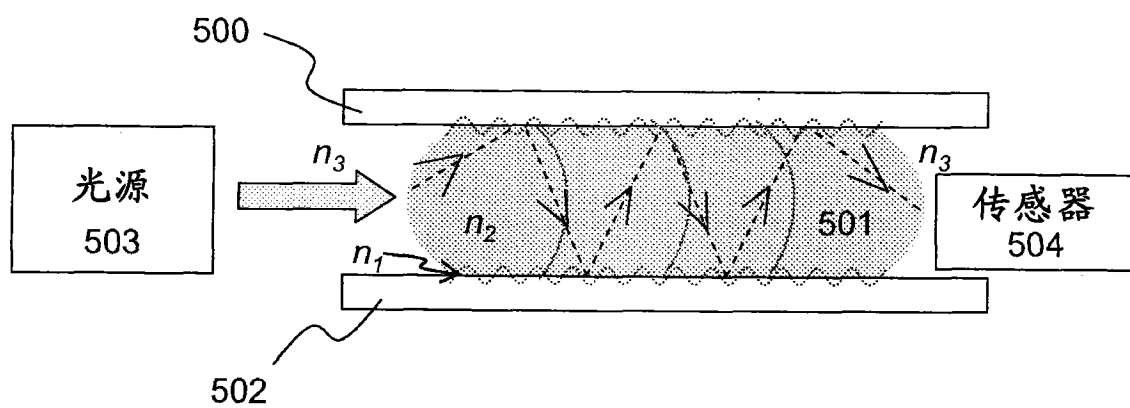


图 5

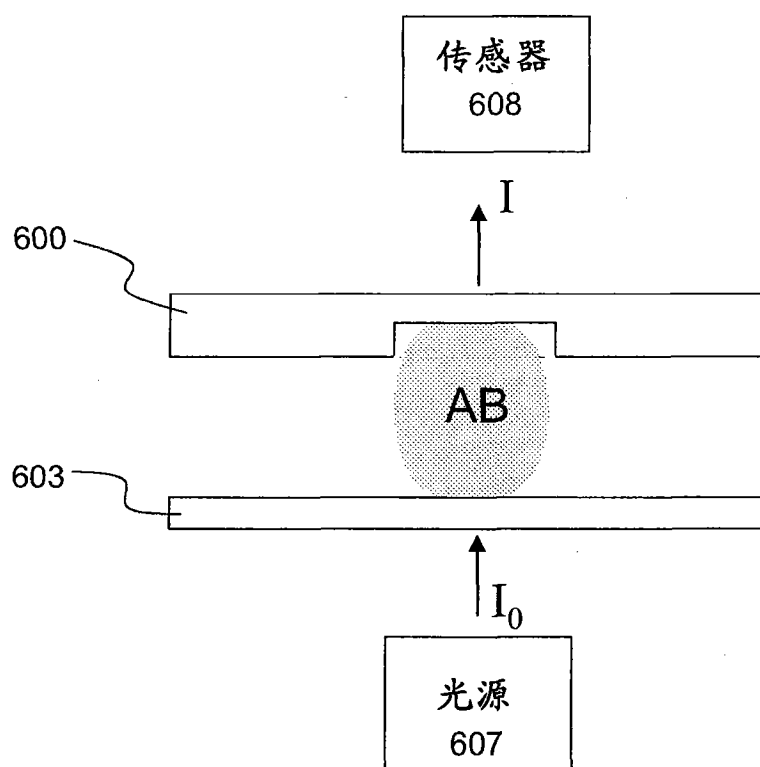
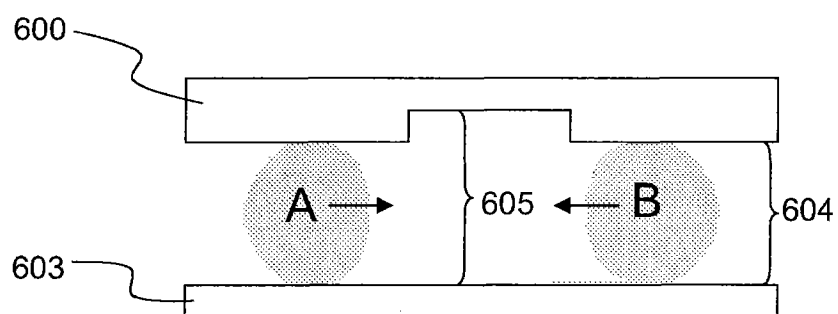


图 6

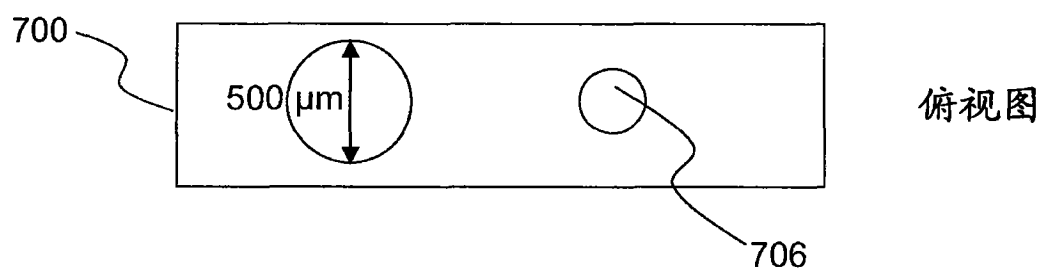
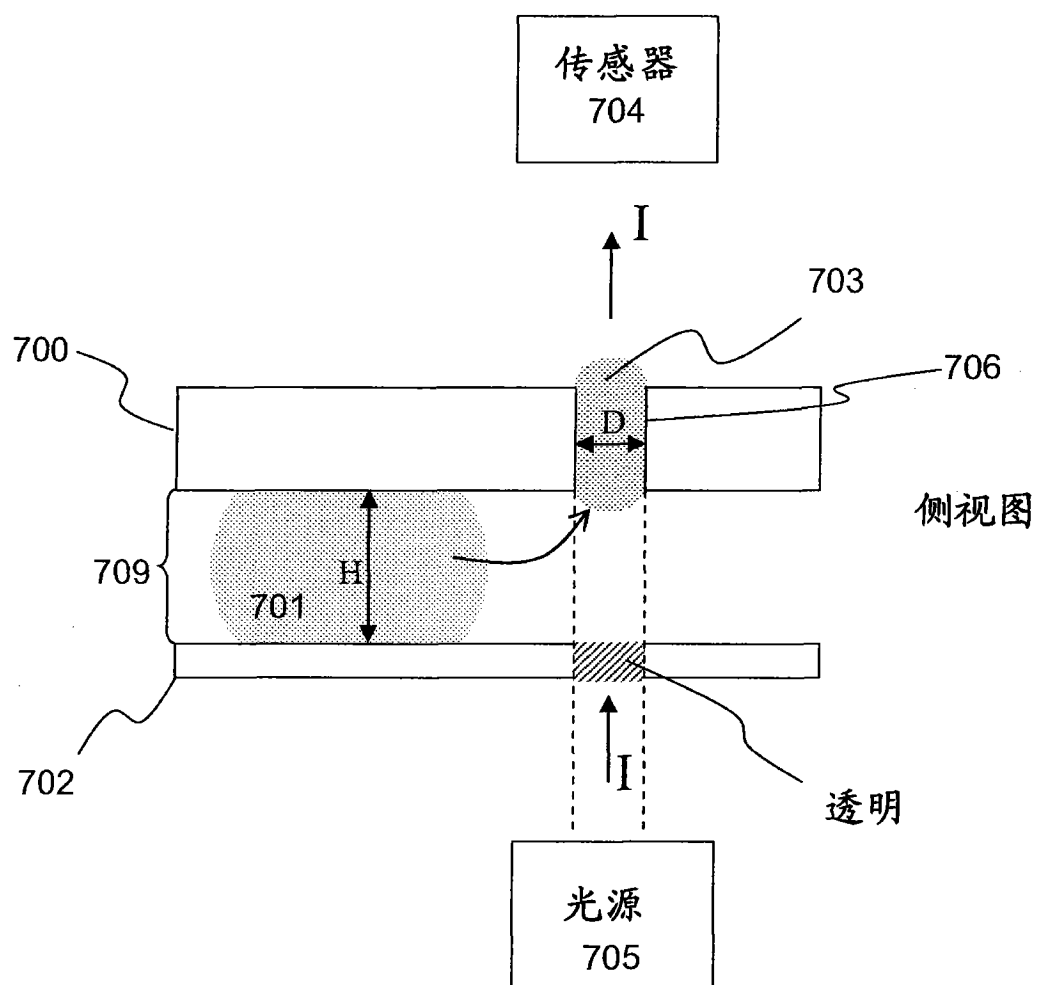


图 7

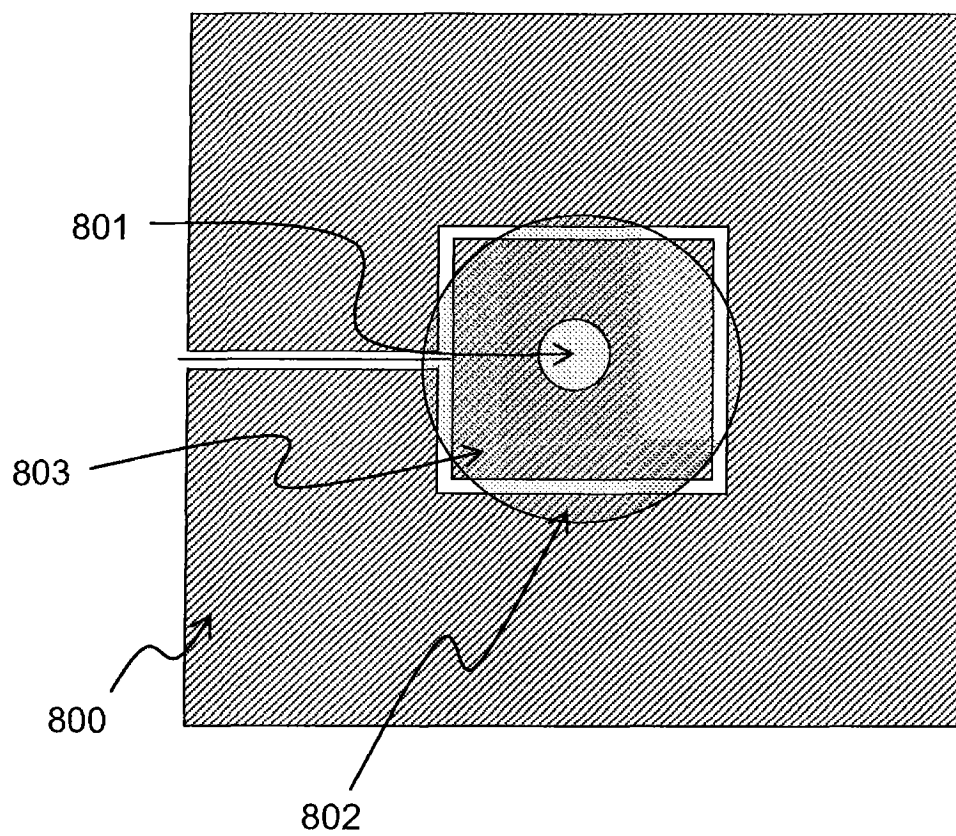


图 8

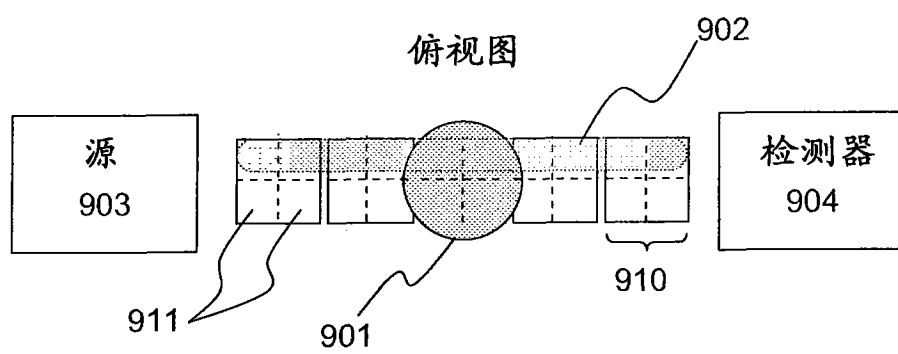


图 9A

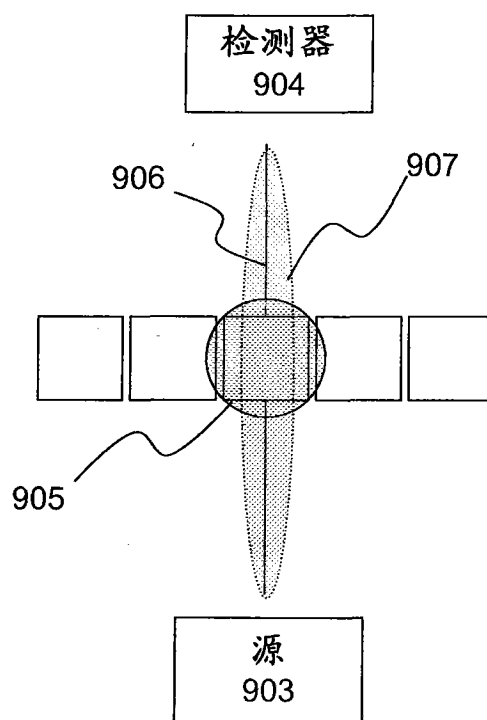


图 9B

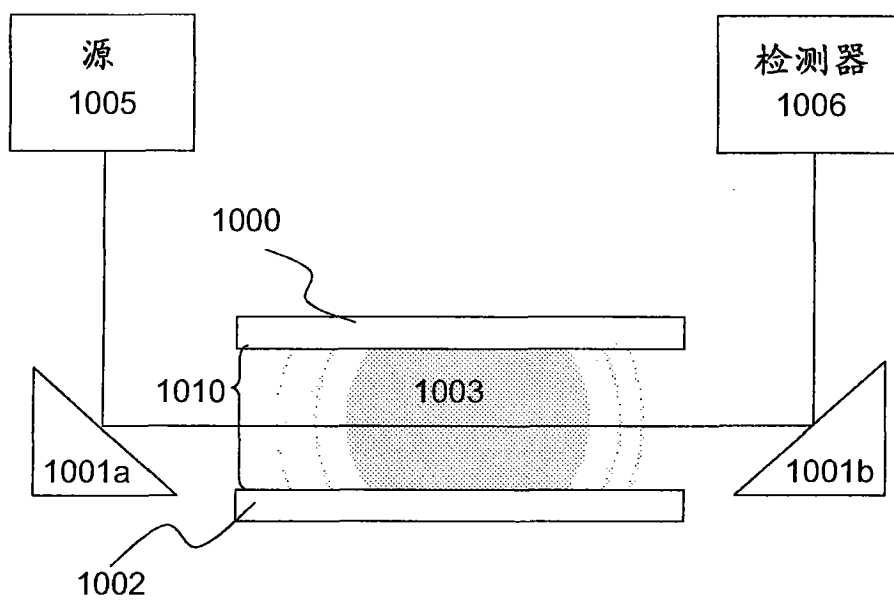


图 10A

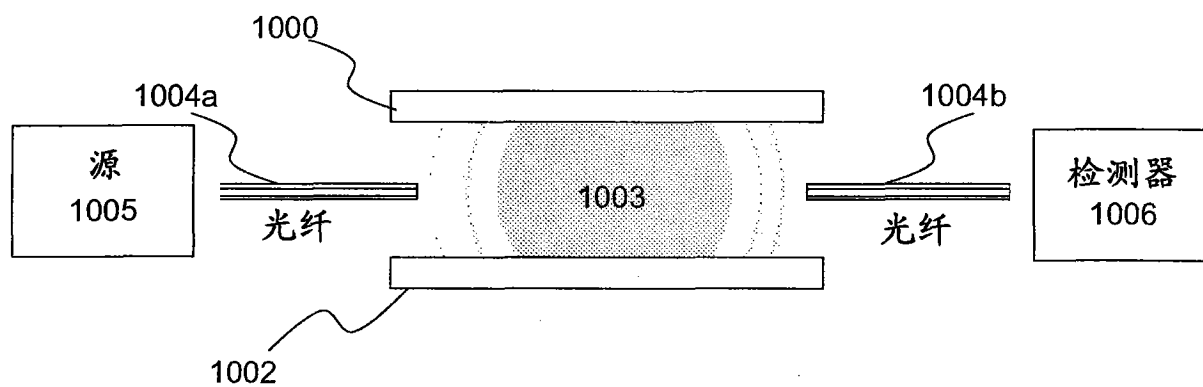


图 10B

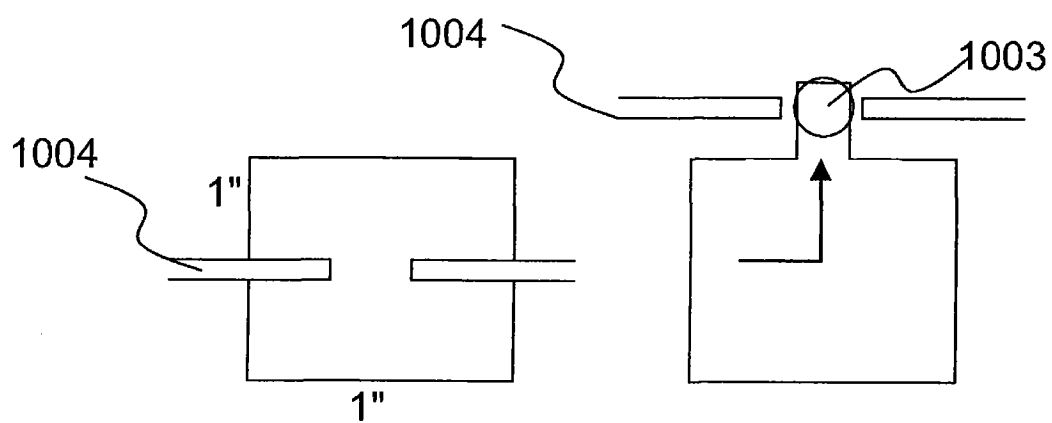


图 10C

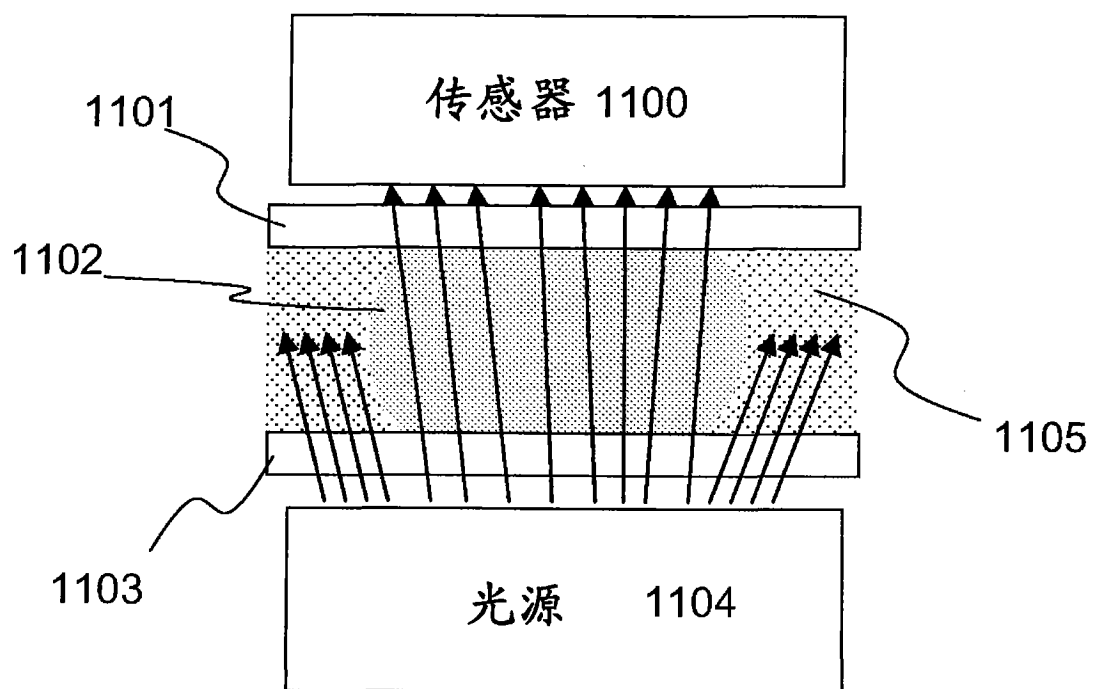


图 11