(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 120051676 A
(43)申请公布日 2025.05.27

(21)申请号 202380072667.X
(22)申请日 2023.10.11
(30)优先权数据
17/964,185 2022.10.12 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.04.11
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/034875 2023.10.11
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/081277 EN 2024.04.18
(71)申请人 胡桃钳医疗公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 本杰明·埃尔德里奇 温西淼 埃里克·楚 塔马斯·齐默尔曼 肯尼思·乔丹 约迪·洛 巴巴克·赛尼
(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责任公司 11240
专利代理师 刘瑞贤
(51)Int.Cl.
G01N 15/02(2024.01)
G01N 15/0205(2024.01)
G01N 11/00(2006.01)

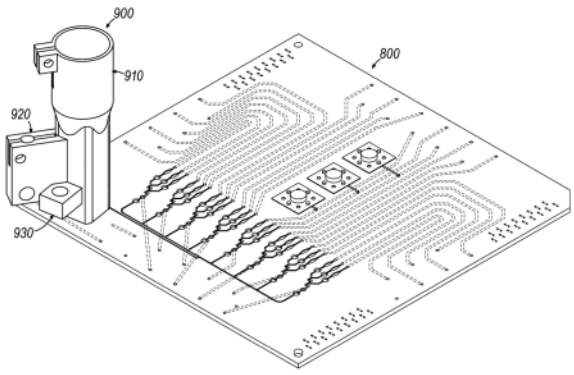
权利要求书12页 说明书56页 附图32页

(54)发明名称

具有动态光散射组件的装置

(57)摘要

一种装置,该装置包括处理芯片和动态光散射组件。该处理芯片包括流体室和与该流体室相邻的透光材料。处理芯片相对于动态光散射组件可移除地定位。动态光散射组件用于引导光通过透光材料并进入流体室中。该动态光散射组件还用于响应于第一光纤将光发射到该流体室中而接收由该流体室中的流体中的颗粒散射的光,并由此捕获光散射数据。处理器基于所捕获的光散射数据来确定该流体室中的流体的粘度。该处理器还基于所捕获的光散射数据来确定该流体中的颗粒的粒度或粒度分布中的一者或两者。



CN 120051676 A

1.一种装置,包括:

处理芯片,所述处理芯片包括:

第一外表面,

第二外表面,

流体室,所述流体室被定位在所述第一外表面与所述第二外表面之间,所述流体室包括流体室入口和流体室出口,

透光材料,所述透光材料被定位在所述第一外表面与所述流体室之间,

多个混合组件,所述多个混合组件中的每个混合组件具有多个入口和一个出口,所述多个混合组件中的每个混合组件被配置成从所述多个入口形成流体的混合物,并且将所述混合物传送通过所述出口,和

流体输入歧管通道,所述多个混合组件中的每个混合组件的至少一个入口与所述流体输入歧管通道流体地联接;以及

动态光散射组件,所述处理芯片相对于所述动态光散射组件可移除地定位,所述动态光散射组件包括:

主体,所述主体包括第一端口和第二端口,所述主体被定位为靠近所述第一外表面,

第一光纤,所述第一光纤与所述主体的所述第一端口耦接,所述第一光纤用于发射光,所述第一端口用于引导由所述第一光纤发射的光穿过所述透光材料并且进入所述流体室中,和

第二光纤,所述第二光纤与所述主体的所述第二端口耦接,所述第二端口处的所述第二光纤相对于所述第一端口处的所述第一光纤倾斜地取向,所述第二光纤用于响应于所述第一光纤将光发射到所述流体室中而接收由所述流体室中的流体中的颗粒散射的光。

2.根据权利要求1所述的装置,所述流体室具有包括圆形上部内表面、圆形下部内表面和从所述圆形上部内表面延伸到所述圆形下部内表面的内侧壁的圆筒形状。

3.根据权利要求2所述的装置,所述流体室入口被定位在所述内侧壁的邻近所述圆形下部内表面的区域中。

4.根据权利要求2至3中任一项所述的装置,所述流体室出口被定位在所述内侧壁的邻近所述圆形上部内表面的区域中。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的装置,所述多个混合组件中的至少一个混合组件包括第一混合级,所述第一混合级用于混合第一多种流体组分以形成第一流体混合物,所述流体室入口用于接收所述第一流体混合物。

6.根据权利要求5所述的装置,所述第一混合级包括第一混合入口、第二混合入口和第一混合出口,所述第一混合入口用于接收第一流体组分,所述第二混合入口用于接收第二流体组分,所述第一混合出口用于输出所述第一流体混合物,所述第一流体混合物包含至少所述第一流体组分和所述第二流体组分。

7.根据权利要求6所述的装置,所述处理芯片还包括:

第一压力传感器,所述第一压力传感器用于感测进入所述第一混合入口的所述第一流体组分的压力,以及

第二压力传感器,所述第二压力传感器用于感测进入所述第二混合入口的所述第二流体组分的压力。

8.根据权利要求7所述的装置,还包括处理器,所述处理器用于从所述动态光散射组件、所述第一压力传感器和所述第二压力传感器接收数据。

9.根据权利要求8所述的装置,所述处理器用于使从所述动态光散射组件、所述第一压力传感器和所述第二压力传感器接收到的所述数据进一步相关。

10.根据权利要求6至9中任一项所述的装置,所述处理芯片还包括与所述第一混合出口流体地联接的附加流体通道。

11.根据权利要求10所述的装置,所述处理芯片用于提供流体从所述第一混合出口到所述附加流体通道、所述流体室入口或所述附加流体通道与所述流体室入口的组合的传送。

12.根据权利要求10至11中任一项所述的装置,所述处理芯片用于提供流体经由所述第一混合出口从所述附加流体通道到所述流体室入口的传送。

13.根据权利要求5至12中任一项所述的装置,所述多个混合组件中的所述至少一个混合组件还包括具有第二混合出口的第二混合级,所述第二混合级用于混合第二多种流体组分以形成第二流体混合物,所述流体室入口用于从所述第二混合出口接收所述第二流体混合物。

14.根据权利要求13所述的装置,所述处理芯片还包括至少一个阀,所述至少一个阀用于调节从所述第一混合出口和所述第二混合出口到所述流体室入口的流体的流量,使得所述流体室入口一次选择性地接收所述第一流体混合物或所述第二流体混合物中的仅一者。

15.根据权利要求13至14中任一项所述的装置,所述处理芯片还包括歧管,所述歧管用于将流体从所述第一混合出口和所述第二混合出口引导至所述流体室入口。

16.根据权利要求1至15中任一项所述的装置,所述处理芯片具有包括四个拐角的正方形形状,所述动态光散射组件被定位在所述四个拐角中的一个拐角处。

17.根据权利要求1至16中任一项所述的装置,所述动态光散射组件还包括位于所述第一端口中的准直器,所述准直器插置在所述第一光纤的端部与所述第一外表面之间。

18.根据权利要求17所述的装置,所述第一端口还包括插置在所述准直器与所述第一外表面之间的聚焦体积。

19.根据权利要求18所述的装置,所述聚焦体积限定锥形形状。

20.根据权利要求18至19中任一项所述的装置,所述动态光散射组件还包括插置在所述准直器与所述聚焦体积之间的聚焦透镜。

21.根据权利要求1至20中任一项所述的装置,所述动态光散射组件还包括位于所述第二端口中的滤光器,所述滤光器插置在所述第二光纤的端部与所述第一外表面之间。

22.根据权利要求21所述的装置,所述主体还限定插置在所述滤光器与所述第一外表面之间的通道。

23.根据权利要求1至22中任一项所述的装置,所述主体包括面向所述第一外表面的面向芯片的表面,所述面向芯片的表面限定第一开口和第二开口,所述第一端口用于引导由所述第一光纤发射的光穿过所述第一开口到达所述透光材料,所述第二光纤用于经由所述第二开口接收散射光。

24.根据权利要求23所述的装置,所述面向芯片的表面与所述第一外表面间隔开间隙距离。

25.根据权利要求1至24中任一项所述的装置,还包括处理器,所述处理器用于确定以下中的一者或两者:使用至少来自所述动态光散射组件的数据来确定所述流体室中的流体中的颗粒的粒度或者使用至少来自所述动态光散射组件的数据来确定所述流体室中的流体中的颗粒的粒度分布。

26.根据权利要求25所述的装置,所述处理器用于使用自相关来确定以下中的一者或两者:使用至少来自所述动态光散射组件的数据来确定所述流体室中的流体中的颗粒的粒度或者使用至少来自所述动态光散射组件的数据来确定所述流体室中的流体中的颗粒的粒度分布。

27.根据权利要求1至26中任一项所述的装置,所述处理芯片用于形成包括包封核苷酸的颗粒。

28.根据权利要求27所述的装置,所述包封核苷酸包括包封mRNA。

29.根据权利要求27至28中任一项所述的装置,所述核苷酸被包封在表面活性剂中。

30.一种装置,包括:

处理芯片,所述处理芯片包括:

第一外表面,

第二外表面,

流体室,所述流体室被定位在所述第一外表面与所述第二外表面之间,所述流体室包括流体室入口和流体室出口,

透光材料,所述透光材料被定位在所述第一外表面与所述流体室之间,

多个混合组件,每个混合组件包括混合级,所述混合级用于混合多种流体组分以形成流体混合物,所述流体室入口用于接收所述流体混合物,所述流体混合物包含颗粒,

流体输入歧管通道,所述多个混合组件中的每个混合组件与所述流体输入歧管通道流体地联接,

多个压力传感器,所述多个压力传感器用于感测进入所述多个混合组件中的每个混合组件的所述混合级的流体组分的压力;以及

动态光散射组件,所述处理芯片相对于所述动态光散射组件可移除地定位,所述动态光散射组件用于经由所述透光材料将光发射到所述流体室中并接收从所述流体室中的所述流体混合物中的颗粒散射的光。

31.根据权利要求30所述的装置,还包括处理器,所述处理器用于从所述动态光散射组件接收数据。

32.根据权利要求31所述的装置,所述处理器用于确定以下中的一者或两者:使用至少来自所述动态光散射组件的数据来确定所述流体室中的流体中的颗粒的粒度或者使用至少来自所述动态光散射组件的数据来确定所述流体室中的流体中的颗粒的粒度分布。

33.根据权利要求31至32中任一项所述的装置,所述处理器用于进一步从所述多个压力传感器接收数据。

34.根据权利要求33所述的装置,所述处理器用于使用至少来自所述多个压力传感器的数据来确定所述多个混合组件中的每个混合组件的所述混合级是否具有流动限制。

35.根据权利要求33至34中任一项所述的装置,所述处理器用于使从所述动态光散射组件和所述多个压力传感器接收到的所述数据进一步相关。

36.一种装置,包括:

处理芯片,所述处理芯片包括:

第一外表面,

第二外表面,

多个混合组件,每个混合组件包括:

第一混合级,所述第一混合级具有第一混合出口,所述第一混合级用于混合第一多种流体组分以形成第一流体混合物并且通过所述第一混合出口将所述第一流体混合物传送出去,所述第一流体混合物包含颗粒,和

第二混合级,所述第二混合级具有第二混合出口,所述第二混合级用于混合第二多种流体组分以形成第二流体混合物并且通过所述第二混合出口将所述第二流体混合物传送出去,所述第二流体混合物包含颗粒,以及

流体输入歧管通道,所述多个混合组件中的每个混合组件与所述流体输入歧管通道流体地联接;

第一动态光散射组件,所述第一动态光散射组件被定位在所述第一混合级附近,所述第一动态光散射组件用于将光发射到所述第一流体混合物中并接收从所述第一流体混合物中的颗粒散射的光;以及

第二动态光散射组件,所述第二动态光散射组件被定位在所述

第二混合级附近,所述第二动态光散射组件用于将光发射到所述第二流体混合物中并接收从所述第二流体混合物中的颗粒散射的光;

所述处理芯片相对于所述第一动态光散射组件和所述第二动态光散射组件可移除地定位。

37.根据权利要求36所述的装置,所述第一动态光散射组件用于将光发射到所述第一混合出口中。

38.根据权利要求36至37中任一项所述的装置,所述第二动态光散射组件用于将光发射到所述第二混合出口中。

39.根据权利要求36至38中任一项所述的装置,所述处理芯片还包括歧管,所述歧管用于将流体从所述第一混合出口和所述第二混合出口引导至共用出口通道。

40.根据权利要求39所述的装置,所述处理芯片还包括被定位在所述第一外表面与所述第二外表面之间的流体室,所述流体室用于接收来自所述共用出口通道的所述第一流体混合物和所述第二流体混合物中的所选一者;

所述装置还包括:

第三动态光散射组件,所述第三动态光散射组件用于将光发射到所述流体室中并接收从所述流体室中的所述第一流体混合物或所述第二流体混合物中的颗粒散射的光。

41.根据权利要求40所述的装置,还包括处理器,所述处理器用于使来自所述第一光散射组件和所述第二光散射组件的数据与来自所述第三动态光散射组件的数据相关。

42.根据权利要求39至41中任一项所述的装置,所述处理芯片还包括一个或多个阀以选择性地计量从所述第一混合出口和所述第二混合出口到所述共用出口通道的流体的流量。

43.根据权利要求36至42中任一项所述的装置,还包括多个压力传感器,所述多个压力

传感器用于感测进入所述多个混合组件中的每个混合组件的所述第一混合级和所述第二混合级的所述第一流体组分和所述第二流体组分的压力。

44.根据权利要求43所述的装置,还包括处理器,所述处理器用于从所述第一动态光散射组件、所述第二动态光散射组件和所述多个压力传感器接收数据。

45.根据权利要求44所述的装置,所述处理器用于使来自所述第一动态光散射组件和所述第二动态光散射组件的所述数据与来自所述多个压力传感器的所述数据进一步相关。

46.一种方法,所述方法包括:

将流体传送通过处理芯片以在流体中生成包封颗粒;

经由第一光纤朝向所述包封颗粒发射光,所述包封颗粒散射所发射光,所发射光通过所述处理芯片的第一侧上的透光材料传送;

接收从所述包封颗粒散射的光,所接收光通过所述处理芯片的所述第一侧上的所述透光材料传送,所接收光由相对于所述第一光纤倾斜地取向的第二光纤接收,所述第一光纤和所述第二光纤被固定到位于所述处理芯片附近的主体;

对所接收光执行自相关;以及

确定下列中的任一者:使用至少所述自相关来确定所述包封颗粒的粒度,使用至少所述自相关来确定所述包封颗粒的粒度分布,或者使用至少所述自相关来确定所述包封颗粒的粒度和粒度分布,

将流体传送通过所述处理芯片包括将流体从所述处理芯片的流体输入歧管通道传送到所述处理芯片的多个混合组件。

47.根据权利要求46所述的方法,所述包封颗粒包括包封核苷酸。

48.根据权利要求47所述的方法,所述包封核苷酸包括包封mRNA。

49.根据权利要求48所述的方法,所述包封mRNA包括被至少一种递送载体分子包封的mRNA。

50.根据权利要求49所述的方法,所述至少一种递送载体分子包括氨基脂质化类肽。

51.根据权利要求46至50中任一项所述的方法,将流体传送通过所述处理芯片以在流体中生成包封颗粒包括将两种或更多种流体组分传送通过所述多个混合组件中的至少一个混合组件以生成所述包封颗粒。

52.根据权利要求46至51中任一项所述的方法,还包括监测通过所述处理芯片传送的流体的压力。

53.根据权利要求50所述的方法,还包括使所监测的压力值与所确定的包封颗粒粒度值或所确定的包封颗粒粒度分布值中的一者或两者相关。

54.根据权利要求52至53中任一项所述的方法,还包括:

确定所监测的压力值落在公差范围之外;以及

响应于确定所监测的压力值落在公差范围之外而停止将流体传送通过所述处理芯片的至少一部分。

55.根据权利要求46至54中任一项所述的方法,还包括:

确定所确定的包封颗粒粒度或粒度分布落在公差范围之外;以及

响应于确定所确定的包封颗粒粒度或粒度分布落在公差范围之外而停止将流体传送通过所述处理芯片的至少一部分。

56.根据权利要求46至55中任一项所述的方法,所发射光沿着第一轴线发射,所接收光沿着第二轴线被接收,所述第一轴线和所述第二轴线在会聚点处相交,所述会聚点位于所述处理芯片内。

57.根据权利要求56所述的方法,所述第一轴线和所述第二轴线一起限定倾斜角。

58.根据权利要求57所述的方法,所述倾斜角在约10度至约45度的范围内。

59.一种方法,所述方法包括:

将流体传送通过处理芯片的混合组件以在流体中生成包含包封颗粒的混合物;

监测通过所述混合组件传送的流体的压力;

激活动态光散射组件以确定所述流体中的所述包封颗粒的粒度或粒度分布,当所述流体在所述处理芯片中时,所述动态光散射组件使光散射离开所述颗粒;以及

使流体的所监测的压力与所确定的粒度或粒度分布相关,

将流体传送通过所述混合组件包括将第一流体从流体输入歧管通道传送到多个混合组件中的第一混合组件,所述流体输入歧管通道与所述多个混合组件中的第二混合组件流体地联接。

60.根据权利要求59所述的方法,还包括使用至少所监测的压力来调节通过所述混合组件的流体的传送。

61.根据权利要求59至60中任一项所述的方法,还包括确定所监测的压力落在预定范围之外,响应于所述确定所监测的压力落在预定范围之外来执行激活所述动态光散射组件。

62.根据权利要求59至61中任一项所述的方法,所述激活动态光散射组件包括:

经由第一光纤朝向所述包封颗粒发射光,所述包封颗粒散射所发射光,所发射光通过所述处理芯片的第一侧上的透光材料传送,

接收从所述包封颗粒散射的光,所接收光通过所述处理芯片的所述第一侧上的所述透光材料传送,所接收光由相对于所述第一光纤倾斜地取向的第二光纤接收,所述第一光纤和所述第二光纤被固定到位于所述处理芯片附近的主体,

对所接收光执行自相关,以及

使用至少所述自相关来确定所述包封颗粒的粒度或粒度分布。

63.一种方法,所述方法包括:

将流体从处理芯片的流体输入歧管通道传送通过所述处理芯片的第一混合组件以在流体中生成包含包封颗粒的第一混合物;

将流体从所述流体输入歧管通道传送通过所述处理芯片的第二混合组件以在流体中生成包含包封颗粒的第二混合物;

朝向所述第一混合物中的所述包封颗粒发射光,所述第一混合物中的所述颗粒散射所发射光;

接收从所述第一混合物中的所述包封颗粒散射的光;

对从所述第一混合物中的所述包封颗粒散射的所接收光执行自相关;

使用至少对从所述第一混合物中的所述包封颗粒散射的所接收光的所述自相关来确定所述第一混合物中的所述包封颗粒的粒度或粒度分布;

朝向所述第二混合物中的所述包封颗粒发射光,所述第二混合物中的所述颗粒散射所

发射光;

接收从所述第二混合物中的所述包封颗粒散射的光;

对从所述第二混合物中的所述包封颗粒散射的所接收光执行自相关;以及

使用至少对从所述第二混合物中的所述包封颗粒散射的所接收光的所述自相关来确定所述第二混合物中的所述包封颗粒的粒度或粒度分布。

64.根据权利要求63所述的方法,朝向所述第一混合物中的所述包封颗粒发射光、接收从所述第一混合物中的所述包封颗粒散射的光、朝向所述第二混合物中的所述包封颗粒发射光以及接收从所述第二混合物中的所述包封颗粒散射的光由单个动态光散射组件执行。

65.根据权利要求64所述的方法,还包括:

将所述第一混合物选择性地传送到所述单个动态光散射组件的流体室,朝向所述第一混合物中的所述包封颗粒发射光以及接收从所述第一混合物中的所述包封颗粒散射的光是在所述第一混合物处于所述流体室中时执行的;以及

将所述第二混合物选择性地传送到所述流体室,朝向所述第二混合物中的所述包封颗粒发射光以及接收从所述第二混合物中的所述包封颗粒散射的光是在所述第二混合物处于所述流体室中时执行的。

66.根据权利要求63至64中任一项所述的方法,还包括:

激活第一动态光散射组件以执行朝向所述第一混合物中的所述包封颗粒发射光以及接收从所述第一混合物中的所述包封颗粒散射的光;以及

激活第二动态光散射组件以执行朝向所述第二混合物中的所述包封颗粒发射光以及接收从所述第二混合物中的所述包封颗粒散射的光,所述第二动态光散射组件与所述第一动态光散射组件分开。

67.根据权利要求66所述的方法,还包括:

将所述第一混合物选择性地传送到第三动态光散射组件的流体室;

在所述第一混合物处于所述流体室中时朝向所述第一混合物中的所述包封颗粒发射光;

在所述第一混合物处于所述流体室中时接收从所述第一混合物中的所述包封颗粒散射的光;

选择性地将所述第二混合物传送到所述流体室;

在所述第二混合物处于所述流体室中时朝向所述第二混合物中的所述包封颗粒发射光;以及

在所述第二混合物处于所述流体室中时接收从所述第二混合物中的所述包封颗粒散射的光。

68.根据权利要求67所述的方法,还包括使所述第一混合物和所述第二混合物通过歧管传送,所述第一混合物和所述第二混合物在到达所述流体室之前经过所述歧管。

69.一种装置,包括:

主体,所述主体包括第一端口和第二端口,所述主体能够被定位成靠近处理芯片的第一外表面;

第一光纤,所述第一光纤与所述主体的所述第一端口耦接,所述第一光纤用于发射光,所述第一端口用于引导由所述第一光纤发射的光穿过所述处理芯片的透光材料并进入所

述处理芯片的流体室;

聚焦透镜,所述聚焦透镜由所述主体支撑,所述聚焦透镜被定位并构造成聚焦由所述第一光纤发射的光;

第二光纤,所述第二光纤与所述主体的所述第二端口耦接,所述第二端口处的所述第二光纤相对于所述第一端口处的所述第一光纤倾斜地取向,所述第二光纤用于响应于所述第一光纤将光发射到所述流体室中而接收由所述流体室中的流体中的颗粒散射的光;

滤光器,所述滤光器由所述主体支撑,所述滤光器被定位并构造成过滤由所述流体室中的流体中的颗粒散射的光;以及

处理芯片,所述处理芯片相对于所述主体可移除地定位,所述处理芯片包括:

第一外表面,

第二外表面,

流体室,所述流体室被定位在所述第一外表面与所述第二外表面之间,所述流体室包括流体室入口和流体室出口,

透光材料,所述透光材料被定位在所述第一外表面与所述流体室之间,

多个混合组件,以及

流体输入歧管通道,所述流体输入歧管通道与所述多个混合组件中的每个混合组件流体地联接。

70.根据权利要求69所述的装置,还包括具有处理芯片安装件的基座,所述处理芯片安装件用于可移除地接收所述处理芯片,所述主体被定位成与所述处理芯片安装件相邻。

71.根据权利要求69至70中任一项所述的装置,所述主体用于沿着垂直于所述处理芯片的所述外表面的轴线取向所述第一光纤。

72.根据权利要求69至71中任一项所述的装置,所述主体用于沿着相对于所述处理芯片的所述外表面倾斜地取向的轴线取向所述第二光纤。

73.根据权利要求69至72中任一项所述的装置,还包括处理器,所述处理器被配置成接收指示由所述第二光纤接收的光的数据,并且基于所述数据选择性地将流体从所述流体输入歧管通道引导至所述多个混合组件中的一个混合组件。

74.一种装置,包括:

处理芯片安装件,所述处理芯片安装件用于可移除地接收处理芯片;

主体,所述主体包括第一端口和第二端口,所述主体相对于所述处理芯片安装件牢固地固定,所述处理芯片安装件用于在所述主体与所述处理芯片安装件之间可移除地接收所述处理芯片;

第一光纤,所述第一光纤与所述主体的所述第一端口耦接,所述第一光纤用于发射光,所述第一端口用于引导由所述第一光纤发射的光穿过由所述处理芯片安装件接收的处理芯片的透光材料并进入所述处理芯片的流体室;

第二光纤,所述第二光纤与所述主体的所述第二端口耦接,所述第二端口处的所述第二光纤相对于所述第一端口处的所述第一光纤倾斜地取向,所述第二光纤用于响应于所述第一光纤将光发射到所述流体室中而接收由所述流体室中的流体中的颗粒散射的光;以及

处理芯片,所述处理芯片被可移除地接收在所述处理芯片安装件中,所述处理芯片包括:

第一外表面，

第二外表面，

流体室，所述流体室被定位在所述第一外表面与所述第二外表面之间，所述流体室包括流体室入口和流体室出口，

透光材料，所述透光材料被定位在所述第一外表面与所述流体室之间，以及

多个混合组件，以及

流体输入歧管通道，所述流体输入歧管通道与所述多个混合组件中的每个混合组件流体地联接。

75.根据权利要求74所述的装置，所述处理芯片被配置成形成治疗性组合物。

76.根据权利要求75所述的装置，所述治疗性组合物包含含有颗粒的流体。

77.根据权利要求76所述的装置，所述第一端口用于引导由所述第一光纤发射的光穿过所述处理芯片的所述透光材料到达所述治疗性组合物的所述流体。

78.根据权利要求77所述的装置，所述第二光纤用于接收由所述治疗性组合物的所述颗粒散射的光。

79.根据权利要求78所述的装置，还包括处理器以确定以下中的一者或两者：使用至少由所述治疗性组合物的所述颗粒散射的光来确定所述治疗性组合物中的颗粒的粒度或者使用至少由所述治疗性组合物的所述颗粒散射的光来确定所述治疗性组合物中的颗粒的粒度分布。

80.根据权利要求79所述的装置，所述处理器被配置成基于所述治疗性组合物中的颗粒的粒度或所述治疗性组合物中的颗粒的粒度分布中的所确定的一者或两者来选择性地将流体从所述流体输入歧管通道引导至所述多个混合组件中的一个混合组件。

81.一种装置，包括：

处理芯片，所述处理芯片包括：

流体室，所述流体室包括流体室入口和流体室出口，以及

透光材料，所述透光材料与所述流体室相邻；

动态光散射组件，所述处理芯片相对于所述动态光散射组件可移除地定位，所述动态光散射组件用于引导光穿过所述透光材料并进入所述流体室中，所述动态光散射组件还用于响应于所述第一光纤将光发射到所述流体室中而接收由所述流体室中的流体中的颗粒散射的光，并由此捕获光散射数据；以及

处理器，所述处理器用于基于所捕获的光散射数据来确定所述流体室中的流体的粘度，所述处理器还用于基于所捕获的光散射数据来确定所述流体中的颗粒的粒度或粒度分布中的一者或两者，

所述处理芯片还包括多个混合组件，所述多个混合组件中的每个混合组件具有多个入口和一个出口，所述多个混合组件中的每个混合组件被配置成从所述多个入口形成流体的混合物，并且将所述混合物传送通过所述出口，

所述处理芯片还包括流体输入端口和流体输入歧管通道，所述多个混合组件的所述多个入口与所述流体输入歧管通道流体地联接。

82.根据权利要求81所述的装置，所述处理芯片还包括：

第一通道，所述流体室入口被构造成接收来自所述第一通道的第一流体，以及

第二通道,所述流体室入口还被构造成接收来自所述第二通道的第二流体。

83.根据权利要求82所述的装置,所述第一流体包含治疗性组合物。

84.根据权利要求83所述的装置,所述治疗性组合物包含所述颗粒中的至少一些颗粒。

85.根据权利要求84所述的装置,所述治疗性组合物的所述颗粒包含mRNA。

86.根据权利要求82至85中任一项所述的装置,所述第二流体包含所述颗粒中的至少一些颗粒。

87.根据权利要求86所述的装置,所述第二流体的所述颗粒包括小珠。

88.根据权利要求87所述的装置,所述第一流体包含治疗性组合物,所述治疗性组合物包含颗粒。

89.根据权利要求88所述的装置,所述治疗性组合物的所述颗粒具有第一直径,所述小珠具有不同于所述第一直径的第二直径。

90.根据权利要求89所述的装置,所述第二直径大于所述第一直径。

91.根据权利要求82至90中任一项所述的装置,所述第一流体包含第一种类的颗粒,所述第二流体包含第二种类的颗粒。

92.根据权利要求91所述的装置,所述处理器用于基于由所述第一种类的颗粒和所述第二种类的颗粒散射的光来确定所述第一流体内的所述第一种类的颗粒的粒度或粒度分布中的一者或两者。

93.根据权利要求92所述的装置,所述第二种类的颗粒具有已知粒度。

94.根据权利要求82至93中任一项所述的装置,所述第二流体包含稀释剂。

95.根据权利要求94所述的装置,所述处理芯片被配置成按序列选择性地向所述第一流体添加离散量的所述稀释剂。

96.根据权利要求95所述的装置,所述处理芯片包括至少一个阀以选择性地控制所述稀释剂到所述第一流体的递送。

97.根据权利要求95至96中任一项所述的装置,所述处理芯片还包括至少一个泵以选择性地驱动所述稀释剂的移动。

98.根据权利要求94至97中任一项所述的装置,所述处理器用于:

在向所述第一流体添加离散量的所述稀释剂的所述序列期间跟踪所捕获的光散射数据的自相关,以及

基于所跟踪的自相关来确定所述流体中的颗粒的粒度或粒度分布中的一者或两者。

99.根据权利要求94至98中任一项所述的装置,所述处理芯片还包括混合室以将所述稀释剂与所述第一流体混合。

100.根据权利要求99所述的装置,所述混合室被定位成与所述流体室相邻。

101.根据权利要求99至100中任一项所述的装置,所述处理芯片还包括第一泵和第二泵,所述第一泵和所述第二泵被配置成交替地激活,从而驱动所述稀释剂和所述第一流体的组合来回地通过所述混合室。

102.一种方法,所述方法包括:

将流体混合物传送通过处理芯片,所述流体混合物包含颗粒;

经由第一光纤朝向所述流体混合物发射光,所述流体混合物中的所述颗粒散射所发射光;

接收从所述流体混合物中的所述颗粒散射的光,所接收光由相对于所述第一光纤倾斜地取向的第二光纤接收,所述第一光纤和所述第二光纤被固定到位于所述处理芯片附近的主体;

对所接收光执行自相关;

使用至少所述自相关来确定所述流体混合物的粘度;以及

确定下列中的任一者:使用至少所述自相关来确定所述流体混合物中的所述颗粒的粒度,使用至少所述自相关来确定所述流体混合物中的所述颗粒的粒度分布,或者使用至少所述自相关来确定所述流体混合物中的所述颗粒的粒度和粒度分布:

将流体传送通过所述处理芯片包括:

将第一流体组分从流体输入歧管通道传送到第一混合组件,所述流体输入歧管通道流体地联接到第二混合组件,所述第一流体组分包括所述颗粒中的至少一些颗粒,

将第二流体组分传送到所述第一混合组件,以及

将所述第一流体组分和所述第二流体组分混合在一起以形成所述流体混合物。

103.根据权利要求102所述的方法,所述第一流体组分的所述颗粒包括治疗性颗粒。

104.根据权利要求103所述的方法,所述治疗性颗粒包括mRNA。

105.根据权利要求104所述的方法,所述mRNA被包封在递送载体中。

106.根据权利要求102至105中任一项所述的方法,所述第二流体组分包括所述颗粒中的至少一些颗粒。

107.根据权利要求106所述的方法,所述第二流体组分的所述颗粒包括小珠。

108.根据权利要求106至107中任一项所述的方法,所述第一流体组分的所述颗粒具有第一直径,所述第二流体组分的所述颗粒具有不同于所述第一直径的第二直径。

109.根据权利要求108中任一项所述的方法,所述第二直径大于所述第一直径。

110.根据权利要求106至109中任一项所述的方法,所述第一流体组分的所述颗粒包括第一种类的颗粒,所述第二流体组分的所述颗粒包括不同于所述第一种类的颗粒的第二种类的颗粒。

111.根据权利要求106至110中任一项所述的方法,接收从所述流体混合物中的所述颗粒散射的光包括:

接收由所述第一流体组分的颗粒散射的光,以及

接收由所述第二流体组分的颗粒散射的光。

112.根据权利要求111所述的方法,确定下列中的任一者:使用至少所述自相关来确定所述流体混合物中的所述颗粒的粒度、使用至少所述自相关来确定所述流体混合物中的所述颗粒的粒度分布或者使用至少所述自相关来确定所述流体混合物中的所述颗粒的粒度和粒度分布,包括确定下列中的任一者:使用至少所述自相关来确定所述第一流体组分的所述颗粒的粒度、使用至少所述自相关来确定所述第一流体组分的所述颗粒的粒度分布或者使用至少所述自相关来确定所述第一流体组分的所述颗粒的粒度和粒度分布。

113.根据权利要求102至112中任一项所述的方法,所述第二流体组分包含稀释剂。

114.根据权利要求113所述的方法,将所述流体混合物传送通过所述处理芯片还包括按序列向所述第一流体组分添加离散量的所述稀释剂。

115.根据权利要求114所述的方法,还包括在每次按所述序列向所述第一流体组分添

加离散量的所述稀释剂时重复发射光、接收光以及执行自相关。

116.根据权利要求115所述的方法,还包括在每次按所述序列向所述第一流体组分添加离散量的所述稀释剂时在发射光、接收光以及执行自相关的每次重复的整个过程中跟踪所述自相关。

117.根据权利要求116所述的方法,使用至少所述自相关来确定所述流体混合物的粘度包括使用所跟踪的自相关来确定所述流体混合物的粘度。

118.根据权利要求116至117中任一项所述的方法,确定下列中的任一者:使用至少所述自相关来确定所述流体混合物中的所述颗粒的粒度、使用至少所述自相关来确定所述流体混合物中的所述颗粒的粒度分布或者使用至少所述自相关来确定所述流体混合物中的所述颗粒的粒度和粒度分布,包括确定下列中的任一者:使用所跟踪的自相关来确定所述流体混合物中的所述颗粒的粒度、使用所跟踪的自相关来确定所述流体混合物中的所述颗粒的粒度分布或者使用所跟踪的自相关来确定所述流体混合物中的所述颗粒的粒度和粒度分布。

119.根据权利要求114至118中任一项所述的方法,添加到所述第一流体组分的所述离散量的稀释剂在每次按所述序列向所述第一流体组分添加所述离散量的稀释剂时是相同量的稀释剂。

120.根据权利要求102至119中任一项所述的方法,将所述第一流体组分和所述第二流体组分混合在一起以形成所述流体混合物包括交替地激活至少两个泵以驱动所述第一流体组分和所述第二流体组分来回地通过所述处理芯片的混合室。

121.一种装置,包括:

处理芯片,所述处理芯片包括:

第一流体输入端口,

与所述第一流体输入端口流体地联接的第一流体输入歧管,

第二流体输入端口,

与所述第二流体输入端口流体地联接的第二流体输入歧管,多个混合组件,每个混合组件包括:

与第一输入歧管流体地联接的第一阀,

与所述第一阀流体地联接的第一入口,

与第二输入歧管流体地联接的第二阀,以及

与所述第二阀流体地联接的第二入口,

出口,所述混合组件被配置成形成来自所述第一入口和所述第二入口的流体的混合物,并且通过所述出口将所述混合物传送出去;

一个或多个测量特征部,所述一个或多个测量特征部能够操作为检测所述混合物的一个或多个特性;以及

处理器,所述处理器被配置成基于来自所述一个或多个测量特征部的数据来激活所述多个混合组件的所述第一阀和所述第二阀。

具有动态光散射组件的装置

[0001] 优先权

[0002] 本申请要求于2022年10月12日提交的名称为“具有动态光散射组件的装置(Apparatus with Dynamic Light Scattering Assembly)”的美国专利申请17/964,185号的优先权,该美国专利申请在2023年2月2日作为美国公开2023/0035784号公开,其公开内容以引用的方式全文并入本文。

背景技术

[0003] 本部分中讨论的主题不应仅由于其在本部分中提及而被假定为现有技术。类似地,在本部分中提及或与作为背景提供的主题相关联的问题不应被假定为先前已在现有技术中认识到。本部分中的主题仅表示不同的方法,其本身也可对应于所要求保护的技术的具体实施。

[0004] 一些当前可用的用于制造和配制多核苷酸治疗剂(例如,mRNA治疗剂等)的技术可能使产物暴露于污染和劣化。一些可用的集中生产对于在可能包括多种多核苷酸种类的治疗制剂中使用而言可能太昂贵、太缓慢或易受污染。

发明内容

[0005] 规模化多核苷酸制造的发展、单患者剂量的生产、限制污染的接触点的消除、用于满足临床制造要求的输入和过程跟踪以及在护理点操作中的使用可推进这些治疗形式的使用。微流体仪器和过程可提供实现这些目标的优点。可能希望测量微流体系统内的粒度和/或粒度分布。本文描述了用于测量微流体系统内的粒度和/或粒度分布的设备、系统和方法,以克服先前存在的挑战并且实现如本文所述的有益效果。此类微流体系统可用于制造和配制包含生物分子的产品,诸如用于个性化护理的治疗剂。

[0006] 应当理解,前述概念和下文更详细讨论的另外概念的所有组合(假设此类概念不是互相矛盾的)被认为是本文所公开的发明主题的一部分并且实现如本文所述的有益效果/优点。具体地,在本公开内容结尾处出现的要求保护的主题的所有组合被认为是本文所公开的发明主题的一部分。

附图说明

[0007] 在附图和以下具体实施方式中阐述了一个或多个具体实施的细节。其他特征、方面和优点将从具体实施方式、附图和权利要求书变得显而易见,其中:

[0008] 图1示出了包括微流体处理芯片的系统的示例的示意图;

[0009] 图2示出了图1的系统的部件的示例的分解透视图;

[0010] 图3示出了可结合到图1的系统中的处理芯片的示例的俯视平面图;

[0011] 图4A示出了处于第一操作状态的图3的处理芯片的剖视侧视图;

[0012] 图4B示出了处于第二操作状态的图3的处理芯片的剖视侧视图;

[0013] 图4C示出了处于第三操作状态的图3的处理芯片的剖视侧视图;

[0014] 图4D示出了处于第四操作状态的图3的处理芯片的剖视侧视图;

[0015] 图4E示出了处于第五操作状态的图3的处理芯片的剖视侧视图;

[0016] 图4F示出了处于第六操作状态的图3的处理芯片的剖视侧视图;

[0017] 图5示出了可结合到图3的处理芯片中的混合级的示例的透视图;

[0018] 图6示出了结合了混合级的处理芯片的示例的一部分的俯视平面图;

[0019] 图7A示出了可结合到图3的处理芯片中的压力感测级的示例的示意性剖视图,其中弹性层处于非偏转状态;

[0020] 图7B示出了图7A的压力感测级的示意性剖视图,其中弹性层处于偏转状态;

[0021] 图8示出了图7A的压力感测级的一部分的俯视平面图;

[0022] 图9示出了包括处理芯片和用于动态光散射级的主体的示例性组件的透视图;

[0023] 图10示出了图9的组件的俯视平面图;

[0024] 图11示出了图9的组件的侧视立面图;

[0025] 图12示出了图9的处理芯片中的混合组件的放大俯视平面图;

[0026] 图13示出了图9的处理芯片中的动态光散射室的放大平面图;

[0027] 图14示出了图13的动态光散射室的透视图;

[0028] 图15示出了图13的动态光散射室的另一个透视图;

[0029] 图16示出了图9的组件的动态光散射级的主体的透视图,以及相关联的光学部件的示意性表示;

[0030] 图17示出了图9的组件的动态光散射级的主体的透视图,其中准直器和滤光器与主体分离;

[0031] 图18示出了图9的组件的动态光散射级的主体的俯视平面图;

[0032] 图19示出了图9的组件的动态光散射级的主体的仰视平面图;

[0033] 图20示出了沿着图18的线20-20截取的图9的组件的动态光散射级的主体的剖视图;

[0034] 图21示出了绘制与在图9的组件的动态光散射级中使用多模光纤相关联的自相关函数的示例的图示;

[0035] 图22示出了绘制与在图9的组件的动态光散射级中使用单模光纤相关联的自相关函数的示例的图示;

[0036] 图23示出了包括处理芯片和用于若干对应动态光散射级的若干主体的组件的透视图;

[0037] 图24示出了图23的组件的俯视平面图;

[0038] 图25示出了可结合到处理芯片中的测量级的透视图;

[0039] 图26示出了表示使用图25的测量级测量处理芯片的粘度的处理的示例的流程图;

[0040] 图27示出了绘制与通过图25的测量级执行图26的过程相关联的自相关函数的示例的图示;

[0041] 图28示出了表示使用图25的测量级测量处理芯片的粘度的处理的另一个示例的流程图;

[0042] 图29示出了绘制可在通过图25的测量级执行图26的过程期间产生的伽马值的示例的图;

[0043] 图30示出了处理芯片的另一示例的俯视平面图;

[0044] 图31示出了图30的处理芯片的另一俯视平面图,其中为了清楚起见省略了某些特征;

[0045] 图32示出了图30的处理芯片的混合组件的放大俯视平面图;并且

[0046] 图33示出了图30的处理芯片的测量级的放大俯视平面图。

具体实施方式

[0047] 在一些方面,本文公开了用于处理治疗性多核苷酸的装置和方法。具体地,这些装置和方法可以是被配置成最小化或消除操作期间的手动操作的闭合路径装置和方法。闭合路径装置和方法可提供几乎完全无菌的环境,并且部件可提供用于从初始输入(例如,模板)到输出(例如,复合治疗剂)的处理的无菌路径。输入到装置中的材料(例如,核苷酸和任何化学组分)可以是无菌的;并且可在几乎不需要任何手动交互的情况下被输入到系统中。

[0048] 本文所述的装置和方法可以非常快速的循环时间和非常高程度的再现性产生治疗剂。本文所述的装置被配置成在单个集成装置中提供一种或多种治疗性组合物的合成、纯化、透析、配混和浓缩。另选地,这些过程中的一者或多者可在如本文所述的两个或更多个装置中进行。在一些场景中,治疗性组合物包含治疗性多核苷酸。此类治疗性多核苷酸可包括例如核糖核酸或脱氧核糖核酸。多核苷酸可仅包括天然核苷酸单元或可包括任何种类的合成或半合成核苷酸单元。处理步骤中的全部或一些处理步骤可在不间断流体处理路径中执行,该流体处理路径可被配置成一个或一系列可消耗的微流体路径设备,在一些情况下在本文中也被称为处理芯片或生物芯片(芯片不一定必须用于生物相关应用)。这可允许在护理点(例如,医院、诊所、药房等)合成(包括配混)患者专用治疗剂。

[0049] I.包括微流体处理芯片的系统的概述

[0050] 图1示出了可结合到系统(100)中的各种组件的示例。该示例的系统(100)包括外壳(103),该外壳封闭能够可移除地保持一个或多个微流体处理芯片(111)的坐置安装件(115)。换句话讲,系统(100)包括被构造成可移除地容纳处理芯片(111)的部件,其中处理芯片(111)自身限定一个或多个微流体通道或流体路径。与处理芯片(111)流体地相互作用的系统(100)的部件(例如,在外壳(103)内)可包括不必被认为是微流体的流体通道或路径(例如,此类流体通道或路径大于处理芯片(111)中的微流体通道或流体路径)。在一些型式中,处理芯片(111)被提供并用作一次性设备,而系统(100)的其余部分是可重复使用的。外壳(103)可为具有开口的室、壳体等形式,该开口可被闭合(例如,经由盖或门等)以由此密封内部。外壳(103)可封闭热调节器和/或可被构造成封闭在热调节环境(例如,制冷单元等)中。外壳(103)可形成无菌屏障。在一些变型中,外壳(103)可形成潮湿或湿度受控环境。此外或在另选方案中,系统(100)可定位在机柜(未示出)中。此类机柜可提供温度调节(例如,冷藏)环境。此类机柜还可提供空气过滤和空气流动管理,并且可有利于试剂在整个制造过程中保持在期望的温度。此外,此类机柜可配备有用于对处理芯片(111)和系统(100)的其他部件进行灭菌的UV灯。参考本文的教导内容,可结合到容纳系统(100)的机柜中的各种合适特征对于本领域的技术人员而言将显而易见。

[0051] 坐置安装件(115)可被构造成使用一个或多个销或被构造成将处理芯片(111)保持在固定和预定取向的其他部件来固定处理芯片(111)。坐置安装件(115)可因此有利于将

处理芯片(111)相对于系统(100)的其他部件保持在适当的位置和取向。在本示例中,坐置安装件(115)被构造成将处理芯片(111)保持在水平取向,使得处理芯片(111)与地面平行。

[0052] 在一些变型中,热控件(113)可被定位成与坐置安装件(115)相邻,以调节安装在坐置安装件(115)中的任何处理芯片(111)的温度。热控件(113)可包括热电部件(例如,珀尔帖设备等)和/或一个或多个散热器,用于控制安装在坐置安装件(115)中的任何处理芯片(111)的全部或一部分的温度。在一些变型中,可包括多于一个热控件(113),诸如以单独地调节处理芯片(111)的一个或多个区域中的不同区域的温度。热控件(113)可包括可用于处理芯片(111)和/或热控件(113)的反馈控制的一个或多个热传感器(例如,热电偶等)。

[0053] 如图1所示,流体接口组件(109)将处理芯片(111)与压力源(117)联接,从而为处于正压或负压的流体(例如,气体)提供从压力源(117)传送到处理芯片(111)的一个或多个内部区域的一个或多个路径,如将在下文更详细地描述的。虽然仅示出了一个压力源(117),但系统(100)可包括两个或更多个压力源(117)。在一些场景中,压力可由除压力源(117)之外的一个或多个源产生。例如,试剂存放架(107)内的一个或多个小瓶或其他流体源可被加压。此外或在另选方案中,在处理芯片(111)上进行的反应和/或其他过程可产生另外的流体压力。在本示例中,流体接口组件(109)还将处理芯片(111)与试剂存放架(107)联接,从而为液体试剂等提供从试剂存放架(107)传送到处理芯片(111)的一个或多个内部区域的一个或多个路径,如将在下文更详细地描述的。

[0054] 在一些型式中,来自至少一个压力源(117)的加压流体(例如,气体)经由试剂存放架(107)到达流体接口组件(109),使得试剂存放架(107)包括插置在压力源(117)与流体接口组件(109)之间的流体路径中的一个或多个部件。在一些型式中,一个或多个压力源(117)与流体接口组件直接联接,使得正压流体(例如,正压气体)或负压流体(例如,吸力或其他负压气体)绕过试剂存放架(107)到达流体接口组件(109)。不论流体接口组件(109)是否插置在压力源(117)与流体接口组件(109)之间的流体路径中,流体接口组件(109)都能够可移除地联接到系统(100)的其余部分,使得流体接口组件(109)的至少一部分可被移除以便在使用之间进行灭菌。如下文更详细地描述的,压力源(117)可选择性地对处理芯片(111)上的一个或多个室区域加压。此外或在另选方案中,压力源还可选择性地对试剂存放架(107)保持的一个或多个小瓶或其他流体储存容器加压。

[0055] 试剂存放架(107)被构造成容纳多个流体样品保持器,流体样品保持器中的每一者可保持被构造成保持用于递送到处理芯片(111)的试剂(例如,核苷酸、溶剂、水等)的流体小瓶或盒。在一些型式中,试剂存放架(107)中的一个或多个流体小瓶、盒或其他存储容器可被构造成从处理芯片(111)的内部接收产物。此外或在另选方案中,第二处理芯片(111)可从第一处理芯片(111)的内部接收产物,使得一种或多种流体从一个处理芯片(111)转移到另一个处理芯片(111)。在一些此类场景中,第一处理芯片(111)可执行第一专用功能(例如,合成等),而第二处理芯片(111)执行第二专用功能(例如,包封等)。本示例的试剂存放架(107)包括多条压力管线和/或被构造成将一个或多个压力源(117)分成可应用于处理芯片(111)的多条压力管线的歧管。此类压力管线可被独立地或共同地(以子组合)控制。

[0056] 流体接口组件(109)可包括多条流体管线和/或压力管线,其中每条此类管线包括偏置的(例如,弹簧加载的)保持器或顶端,当处理芯片(111)被保持在坐置安装件(115)中

时,该保持器或顶端单独且独立地将每条流体管线和/或压力管线驱动到处理芯片(111)。任何相关联的管道(例如,流体管线和/或压力管线)可为流体接口组件(109)的一部分和/或可连接到流体接口组件(109)。在一些型式中,每条流体管线包括连接在试剂存放架(107)与处理芯片(111)之间的柔性管道,试剂存放架经由连接器将小瓶以锁定接合(例如,套圈)联接到管道。在一些型式中,流体管线/压力管线的端部可被构造成例如在形成于处理芯片(111)中的对应密封端口处抵靠处理芯片(111)密封,如下文所述。在本示例中,压力源(117)与处理芯片(111)之间的连接以及试剂存放架(107)中的小瓶与处理芯片(111)之间的连接都形成密封的闭合路径,当处理芯片(111)安置在坐置安装件(115)中时,这些路径被隔离。当处理治疗性多核苷酸时,此类密封的闭合路径可提供针对污染的保护。

[0057] 试剂存放架(107)的小瓶可被加压(例如,>1atm压力,诸如2atm、3atm、5atm或更高)。在一些型式中,由压力源(117)对小瓶加压。因此可施加负压或正压。例如,流体小瓶可被加压至约1psig至约20psig(例如,5psig、10psig等)。另选地,可在过程结束时施加真空(例如,约-7psig或约7psig)以将流体吸回到小瓶(例如,用作存放库的小瓶)中。可以比如下文所述的气动阀低的压力来驱动流体瓶,这可防止或减少泄漏。在一些变型中,流体阀与气动阀之间的压力差可在约1psi与约25psi之间(例如,约3psi、约5psi、7psi、10psi、12psi、15psi、20psi等)。

[0058] 本示例的系统(100)还包括被配置成在处理芯片(111)的区域处形成磁场的磁场施加器(119)。磁场施加器(119)可包括可移动头部,该可移动头部能够操作为移动磁场,从而选择性地隔离粘附到试剂存放架(107)中的小瓶或其他储存容器内的磁性捕获小珠的产物。

[0059] 本示例的系统(100)还包括一个或多个传感器(105)。在一些型式中,此类传感器(105)包括一个或多个相机和/或其他种类的光学传感器。此类传感器(105)可感测条形码、保持在试剂存放架(107)内的流体小瓶内的液位、安装在坐置安装件(115)内的处理芯片(111)内的流体移动和/或其他光学可检出条件中的一者或多者。在传感器(105)用于感测条形码的型式中,此类条形码可包括在试剂存放架(107)的小瓶上,使得传感器(105)可用于识别试剂存放架(107)中的小瓶。在一些型式中,单个传感器(105)被定位并配置成同时观察试剂存放架(107)中的小瓶上的此类条形码、试剂存放架(107)中的小瓶中的液位、安装在坐置安装件(115)内的处理芯片(111)内的流体移动和/或其他光学可检出条件。在一些其他型式中,使用多于一个传感器(105)来查看此类条件。在一些此类型式中,不同的传感器(105)被定位并配置成单独地查看对应光学可检出条件,使得传感器(105)可专用于特定的对应光学可检出条件。

[0060] 在传感器(105)包括至少一个光学传感器的型式中,可使用视觉/光学标记来估计产率。例如,可使用荧光通过用荧光团进行标记来检测过程产量或残留材料。此外或在另选方案中,可使用动态光散射(DLS)来测量处理芯片(111)的一部分(例如,诸如处理芯片(111)的混合部分)内的粒度分布。在一些变型中,传感器(105)可使用一条或两条光纤将光(例如,激光)传送到处理芯片(111),并且检测从处理芯片(111)发出的光信号,由此提供测量结果。在传感器(105)光学地检测过程产率或残留材料等的型式中,传感器(105)可被配置成检测可见光、荧光、紫外(UV)吸收信号、红外(IR)吸收信号和/或任何其他合适种类的光学反馈。

[0061] 在传感器(105)包括被配置成捕获视频图像的至少一个光学传感器的型式中,此类传感器(105)可记录处理芯片(111)上的至少一些活动。例如,用于合成和/或处理材料(例如,治疗性RNA)的整个运行可由一个或多个视频传感器(105)记录,包括能够(例如,从上方)可视化处理芯片(111)的视频传感器(105)。可以可视地跟踪处理芯片(111)上的处理,并且可保留该视频记录用于以后的品质控制和/或处理。因此,处理的视频记录可被保存、存储和/或传输以供后续查看和/或分析。另外,如将在下文更详细地描述的,视频可用作可使用在视频中捕获的至少视觉上可观察的条件来影响处理的实时反馈输入。

[0062] 本示例的系统(100)由控制器(121)控制。控制器(121)可包括一个或多个处理器、一个或多个存储器和各种其他电子部件,参考本文的教导内容,这对本领域的技术人员而言将显而易见。在一些型式中,控制器(121)的一个或多个部件(例如,一个或多个处理器等)嵌入在系统(100)内(例如,容纳在外壳(103)内)。此外或在另选方案中,控制器(121)的一个或多个部件(例如,一个或多个处理器等)可与系统(100)的其他部件可拆卸地附接或可拆卸地连接。因此,控制器(121)的至少一部分可以是可移除的。此外,在一些型式中,控制器(121)的至少一部分可远离外壳(103)。

[0063] 控制器(121)的控制可包括激活压力源(117)以通过处理芯片(111)施加压力以驱动流体移动,以及其他任务。控制器(121)可完全地或部分地在外壳(103)外部;或完全地或部分地在外壳(103)内部。控制器(121)可被配置成经由系统(100)的用户界面(123)接收用户输入;并且经由用户界面(123)向用户提供输出。在一些型式中,控制器(121)是完全自动化的,不需要用户输入。在一些此类型式中,用户界面(123)可仅向用户提供输出。用户界面(123)可包括监视器、触摸屏、键盘和/或任何其他合适的特征。控制器(121)可协调处理,包括将一种或多种流体移动到处理芯片(111)上、在处理芯片(111)上混合一种或多种流体、向处理芯片(111)添加一种或多种组分、计量处理芯片(111)上的流体、调节处理芯片(111)的温度、施加磁场(例如,当使用磁珠时)等。控制器(121)可接收来自传感器(105)的实时反馈并根据来自传感器(105)的此类反馈执行控制算法。来自传感器(105)的此类反馈可包括但不必限于试剂存放架(107)中的小瓶中的试剂的识别、试剂存放架(107)中的小瓶中的检出液位、处理芯片(111)上的流体的检出移动、处理芯片(111)上的流体中的荧光团的荧光等。控制器(121)可包括软件、固件和/或硬件。控制器(121)还可与远程服务器通信,例如以跟踪装置的操作、重新排序材料(例如,诸如核苷酸、处理芯片(111)等部件)和/或下载方案等。

[0064] 图2示出了系统(100)的各种部件可采用的某些形式的示例。具体地,图2示出了试剂存放架(150)、流体接口组件(152)、坐置安装件(154)、热控件(156)和处理芯片(200)。该示例的试剂存放架(150)、流体接口组件(152)、坐置安装件(154)、热控件(156)和处理芯片(200)可分别像上述试剂存放架(107)、流体接口组件(109)、坐置安装件(115)、热控件(113)和处理芯片(111)那样构造和操作。这些部件相对于基座(180)固定。一组杆(182)将试剂存放架(150)支撑在流体接口组件(152)上。

[0065] 如图2所示,一组光学传感器(160)沿着基座(180)定位在四个相应位置处。光学传感器(160)可像上述传感器(105)那样配置和操作。光学传感器(160)可包括现成的相机或任何其他合适种类的光学传感器。光学传感器(160)被定位成使得保持在试剂存放架(150)内的流体小瓶处于一个或多个光学传感器(160)的视场内。另外,处理芯片(200)处于一个

或多个光学传感器(160)的视场内。每个光学传感器(160)经由(例如,台架布置中的)对应轨道(184)可移动地固定到基座(180),使得每个光学传感器(160)被配置成沿着每个对应轨道(184)横向平移。线性致动器(186)被固定到每个光学传感器(160)并由此能够操作为驱动每个光学传感器(160)沿着对应轨道(184)的横向平移。每个致动器(186)可为驱动带、驱动链、驱动缆线或任何其他合适种类的结构的形式。控制器(121)可驱动致动器(186)的操作。光学传感器(160)可在系统(100)的操作期间沿着轨道(184)移动,以有利于查看试剂存放架(150)中的小瓶的适当区域和/或处理芯片(200)。在一些场景中,光学传感器(160)沿着对应轨道(184)一致地移动。在一些其他场景中,光学传感器(160)沿着对应轨道(184)独立地移动。

[0066] 虽然光学传感器(160)在图2中被示出为安装到基座(180),但光学传感器(160)可被定位在系统(100)内的其他地方,作为被安装到基座(180)的补充或替代。例如,试剂存放架(107)的一些型式可包括被定位并配置成提供顶部视场的一个或多个光学传感器(160)。在一些此类型式中,此类光学传感器(160)可安装到轨道、可移动悬臂或允许此类光学传感器(160)在系统(100)的操作期间重新定位的其他结构。参考本文的教导内容,可定位光学传感器(160)的其他合适位置对于本领域技术人员而言将显而易见。虽然未示出,但系统(100)还可包括一个或多个光源(例如,电致发光板等)以提供有助于光学传感器(160)的光学感测的照明。

[0067] 在一些型式中,使用一个或多个反射镜来有利于光学传感器(160)对系统(100)的部件的可视化。此类反射镜可允许光学传感器(160)查看系统(100)的可能原本不在传感器(160)的视场内的部件。此类反射镜可被布置成与光学传感器(160)直接相邻。此外或在另选方案中,此类反射镜可被布置成与系统(100)的将由光学传感器(160)查看的一个或多个部件相邻。

[0068] 在系统(100)的使用中,操作者可选择要运行的方案(例如,从预设方案库中选择),或者用户可经由用户界面(123)输入新方案(或修改现有方案)。根据方案,控制器(121)可指示操作者使用哪一种类的处理芯片(111)、试剂存放架(107)中的小瓶的内容物应当是什么、以及将小瓶放置在试剂存放架(107)中的何处。操作者可将处理芯片(111)装载到坐置安装件(115)中;并且将所需的试剂小瓶和输出小瓶装载到试剂存放架(107)中。系统(100)可确认是否存在所需的外围设备,识别处理芯片(111),并且扫描试剂存放架(107)中的每个试剂和产物小瓶的标识符(例如,条形码),从而有利于小瓶匹配用于所选方案的试剂清单。在确认起始材料和设备之后,控制器(121)可执行方案。在执行期间,阀和泵被致动以递送试剂,如下文更详细地描述的,试剂被混合,温度被控制,并且反应发生,进行测量,然后产物被泵送到试剂存放架(107)中的目标小瓶。

[0069] II.处理芯片的示例

[0070] 图3及图4A至图4F更详细地示出了处理芯片(200)的示例。与系统(100)的其余部分组合,处理芯片(200)可用于提供治疗性组合物(包括但不限于治疗性多核苷酸)的体外合成、纯化、浓缩、配制和分析。如图3所示,该示例的处理芯片(200)包括多个流体端口(220)。每个流体端口(220)具有形成于处理芯片(200)中的相关联流体通道(222),使得传送到流体端口(220)中的流体将流过对应流体通道(222)。如下文更详细地描述的,每个流体端口(220)被构造成从流体接口组件(109)接收来自对应流体管线(206)的流体。在本示

例中,每个流体通道(222)通向阀室(224),该阀室能够操作为选择性地阻止或允许来自对应流体通道(222)的流体沿着处理芯片(200)进一步传送,如将在下文更详细地描述的。

[0071] 还如图3所示,该示例的处理芯片(200)包括可用于在生产如本文所述的治疗性组合物的过程期间服务于不同目的的多个附加的室(230、250、270)。仅以举例的方式,此类附加的室(230、250、270)可用于提供一种或多种治疗性组合物的合成、纯化、透析、配混和浓缩;或执行任何其他合适的功能。流体可经由流体连接器(232)从一个室(230)传送到另一个室(230)。在一些型式中,流体连接器(232)可像阀一样在打开状态和闭合状态之间操作(例如,类似于阀室(224))。在一些其他型式中,流体连接器(232)在制备治疗性组合物的整个过程中保持打开。在本示例中,室(230)用于提供多核苷酸的合成,尽管室(230)可另选地用于任何其他合适目的。

[0072] 在图3所示的示例中,另一个阀室(234)插置在室(230)中的一者与室(250)中的一者之间,使得流体可选择性地从室(230)传送到室(250)。室(250)成对提供并且彼此联接,使得处理芯片(200)可在室(250)之间来回地传送流体。虽然在本示例中提供了一对室(250),但可使用任何其他合适数目的室(250),包括仅一个室(250)或多于两个室(250)。室(250)可用于提供流体的纯化和/或可用于本文所述的任何其他各种目的;并且可具有任何合适的构型。在室(250)用于纯化的型式中,室(250)可包括被构造成从室(250)中的流体混合物吸收所选部分的材料。在一些此类型式中,材料可包括可从混合物中选择性吸收双链mRNA的纤维素材料。在一些此类型式中,纤维素材料可插入一对室(270)中的仅一个室(250),使得在将流体从该对的第一室(250)混合到第二室(250)后,可从流体混合物有效地移除mRNA和/或一些其他组分,流体混合物可接着转移到更下游的另一对室(250)中以供进一步处理或输出。另选地,室(250)可用于任何其他合适目的。

[0073] 附加的阀室(252)插置在每个室(250)与对应室(270)之间,使得流体可经由阀室(252)从室(250)选择性地传送到室(270)。室(270)也彼此联接,使得处理芯片(200)可在室(270)之间来回地传送流体。室(270)可用于提供流体的混合和/或可用于本文所述的任何其他各种目的;并且可具有任何合适的构型。

[0074] 如图3所示,室(270)还经由对应的流体通道(223)和阀室(225)与附加的流体端口(221)联接。流体端口(221)、流体通道(223)和阀室(225)可像上述流体端口(220)、流体通道(222)和阀室(224)那样构造和操作。在一些型式中,流体端口(221)用于将另外的流体传送到室(270)。此外或在另选方案中,流体端口(221)可用于将流体从处理芯片(200)传送到另一个设备。例如,来自室(270)的流体可经由流体端口(221)直接传送到另一个处理芯片(200)、传送到试剂存放架(107)中的一个或多个小瓶或传送到其他地方。

[0075] 处理芯片(200)还包括若干存储室(260)。在该示例中,每个存储室(260)被构造成接收并存储被传送到对应室(250、270)或从对应室传送的流体。每个存储室(260)具有对应的入口阀室(262)和出口阀室(264)。每个入口阀室(262)插置在存储室(260)与对应室(250、270)之间并由此能够操作为允许或阻止流体在存储室(260)与对应室(250、270)之间流动。每个出口阀室(264)能够操作为计量存储室(260)与对应流体端口(266)之间的流体流量。在一些型式中,每个流体端口(266)被构造成将流体从试剂存放架(107)中的对应小瓶传送到对应存储室(260)。此外或在另选方案中,每个流体端口(266)可被构造成将流体从对应存储室(260)传送到试剂存放架(107)中的对应小瓶。在本示例中,存储室(260)用于

提供向和/或从处理芯片(200)传送的流体的计量。另选地,存储室(260)可用于任何其他合适目的,包括但不限于对向和/或从处理芯片(200)传送的流体加压。

[0076] 还如图3所示,该示例的处理芯片(200)包括多个压力端口(240)。每个压力端口(240)具有形成于处理芯片(200)中的相关联压力通道(244),使得通过压力端口(240)传送的加压气体将通过对应压力通道(244)进一步传送。如下文更详细地描述的,每个压力端口(240)被构造成从流体接口组件(109)接收来自对应压力管线(208)的加压气体。在本示例中,每个压力通道(244)通向对应室(224、225、230、234、250、252、260、262、264、270),从而经由此类室(224、225、230、234、250、252、260、262、264、270)提供阀调或蠕动泵送,如下文更详细地描述的。

[0077] 处理芯片(200)还可包括电触点、引脚、引脚插座、电容线圈、电感线圈或被配置成提供与系统(100)的其他部件的电连通的其他特征。在图3所示的示例中,处理芯片(200)包括具有此类电通信特征的电活性区域(212)。电活性区域(212)还可包括电子电路和其他电子部件。在一些型式中,电活性区域(212)可提供电力、数据等的通信。虽然电活性区域(212)被示出在处理芯片上的一个特定位置,但电活性区域(212)可另选地定位在任何其他合适的一个或多个位置处。在一些型式中,省略了电活性区域(212)。

[0078] 如图4A至图4F所示,处理芯片(200)还包括第一板(300)、弹性层(302)、第二板(304)和第三板(306)。如下文更详细地描述的,弹性层(302)的一些型式为柔性膜的形式。第一板(300)具有上表面(210)和下表面(310),其中下表面(310)与弹性层(302)相对。第二板(304)具有上表面(312)和下表面(314),其中上表面(312)与弹性层(302)相对;并且下表面(314)与第三板(306)相对。弹性层(302)因此插置在第一板(300)与第二板(304)之间。在本示例中,另一个弹性层(316)也插置在第二板(304)与第三板(306)之间,尽管该弹性层(316)是任选的。

[0079] 本示例的板(300、304、306)对于可见光和/或紫外光是基本上半透明的。“基本上半透明”是指与半透明材料相比,光中的至少90%(在一些情况下包括100%)透过材料。在一些变型中,板(300、304、306)中的一者或多者可包括对可见光和/或紫外光基本上透明的材料。“基本上”半透明是指与完全透明材料相比,光中的至少90%(在一些情况下包括100%)透过材料。又如,板(300、304、306)中的一者或多者可以以范围为约0.2%至约20%、包括为约0.4%至约15%或包括为约0.5%至约10%的透射率提供波长为约260nm的紫外光的透射。

[0080] 本示例的板(300、304、306)也是刚性的。在一些其他型式中,板(300、304、306)中的一者或多者是半刚性的。板(300、304、306)可包括玻璃、塑料、硅树脂和/或任何其他合适的材料。在一些型式中,板(300、304、306)中的一者或多者形成为两层或更多层材料的层合物,使得每个板(300、304、306)不一定必须形成为单个同质连续材料。构成板(300、304、306)中的一者的材料也可不同于构成其他板(300、304、306)的材料。

[0081] 本示例的弹性层(302)形成为液体不可渗透的柔性膜。在一些型式中,弹性层(302)是气体可渗透的,尽管是液体不可渗透的。在一些此类型式中,弹性层(302)的某些区域被处理成气体可渗透的,而弹性层(302)的未处理区域是气体不可渗透的。如下所述,弹性层(302)可用于经由蠕动泵送动作来驱动流体穿过处理芯片(200)。也如下所述,弹性层(302)可用于在沿着处理芯片(200)的各种位置处提供阀。在一些型式中,单片弹性材料跨

越处理芯片(200)的宽度以形成弹性层(302)。在一些其他型式中,使用弹性材料的两个或更多个离散片来形成弹性层(302),弹性材料的此类离散片定位在处理芯片(200)的宽度上的不同位置处。仅以举例的方式,弹性层(302)可包括包含聚二甲基硅氧烷(PDMS)弹性体膜的膜。

[0082] 如图4A至图4F中最佳可见,第一板(300)和第二板(304)配合以限定多个室(320、322、324、326),其中弹性层(302)将每个室(320、322、324、326)分成对应的上部室区域(330)和下部室区域(332)。图3所示的室(224、225、230、234、250、252、260、262、264、270)可像图4A至图4F所示的室(320、322、324、326)那样构造和操作。例如,室(320)可类似于室(264),室(322)可类似于室(260),室(324)可类似于室(262),并且室(326)可类似于室(250)。

[0083] 如图4A至图4F所示,流体端口(220)穿过第一板(220)而形成。对应开口(342)穿过弹性层(302)的位于流体端口(220)下方的区域而形成。流体通道(222)从开口(342)延伸到第一室(320)的下部室区域(332)。如上所述,流体端口(220)被构造成从流体接口组件(109)接收流体管线(206)。流体管线(206)的远侧端部被构造成抵靠被流体端口(220)暴露的弹性层(302)的区域密封并通过开口(342)传送流体(207)。在一些型式中,弹簧或其他弹性构件向流体管线(206)提供弹性偏置,将流体管线(206)的远侧端部推靠在被流体端口(220)暴露的弹性层(302)的区域上,从而维持密封。来自流体管线(206)的流体(207)经由流体通道(222)到达第一室(320)的下部室区域(332)。如下文更详细地描述的,该流体(207)可通过经由弹性层(302)提供的蠕动泵送动作从第一室(320)进一步传送到其他室(322、324、326)。在到达第四室(326)之后,流体(207)可被进一步传送到处理芯片(200)中的其他室或其他特征,可被传送到试剂存放架(107)中的存储小瓶,或可以其他方式进行处理。用于流体(207)的路径因此不必终止于第四室(326)处。还应当理解,图3所示的任何其他流体端口(221、266)可像图4A至图4F所示的流体端口(220)那样构造和操作。

[0084] 压力端口(240)穿过第一板(220)而形成。对应开口(344)穿过弹性层(302)的位于流体端口(240)下方的区域而形成。压力通道(244)从开口(344)延伸到第一室(320)的上部室区域(330)。如上所述,压力端口(240)被构造成从流体接口组件(109)接收压力管线(208),从而从压力源(117)接收加压气体。压力管线(208)的远侧端部被构造成抵靠被压力端口(240)暴露的弹性层(302)的区域密封并通过开口(344)传送正压气体或负压气体。在一些型式中,弹簧或其他弹性构件向压力管线(208)提供弹性偏置,将压力管线(208)的远侧端部推靠在被压力端口(240)暴露的弹性层(302)的区域上,从而维持密封。来自压力管线(208)的正压气体或负压气体经由压力通道(244)到达第四室(326)的上部室区域(330)。

[0085] 虽然图4A至图4F示出仅一条压力管线(208)与处理芯片(200)联接,但处理芯片(200)可具有若干联接的压力管线(208),其中此类压力管线(208)独立地向处理芯片(200)的对应室(320、322、324、326)施加正压或负压。在一些型式中,室(320、322、324、326)中的一者或多者具有其自己专用的压力管线(208)和对应压力通道(244)。此外或在另选方案中,室(320、322、324、326)中的一者或多者可经由相同压力通道(244)或经由单独的压力通道(244)共享共用压力管线(208)。虽然图4A至图4F示出压力通道(244)穿过第二板(304)而形成,但一些压力通道(244)(或压力通道(244)的区域)可由第一板(300)形成。例如,一些压力通道244(或压力通道244的区域)可形成于第一板(300)的下表面中的凹部与弹性层

(302)的上表面之间。

[0086] A.经由弹性层驱动的阀调和蠕动泵送的示例

[0087] 如上所述,可操作弹性层(302)以通过蠕动泵送动作来驱动流体通过处理芯片(200);以及通过提供阀调动作来阻止流体通过处理芯片(200)的移动。此类操作的示例以图4A至图4F所示的序列示出。在该示例中,室(320、324)用作阀室,而室(322)用作计量室。室(326)用作工作室,使得在室(326)中执行合成、纯化、透析、配混、浓缩或一些其他过程。提供室(320、322、324、326)的这种构造、布置和使用作为例示性示例。室(320、322、324、326)可另选地以其他方式构造、布置和使用。

[0088] 图4A示出了处理芯片(200)处于流体尚未传送到处理芯片(200)并且加压气体尚未传送到处理芯片(200)的状态。在图4B中,正压气体被传送到室(320)的上部室区域(330),负压气体被传送到室(324、322)的上部区域(330),并且流体(207)被传送到室(320、322)。在该状态下,正压气体使室(324)中的弹性层(302)的部分变形,使得弹性层(302)抵靠室(324)的下部室区域(332)的表面安置。弹性层(302)抵靠室(324)的下部室区域(332)的表面的这种安置防止流体(207)进入室(324),使得室(324)在图4B所示状态下像闭合的阀一样操作。室(320、322)的上部室区域(330)中的负压气体导致室(320、322)中的弹性层(302)的对应部分变形并抵靠室(320、322)的上部室区域(330)安置。这允许流体(207)占据室(320、322)的全部容量。

[0089] 在达到图4B所示的状态之后,正压气体被传送到室(322)的上部室区域(330),同时室(320、324)的气动状态可保持不变。这导致图4C所示的状态。如图所示,正压气体使室(320)中的弹性层(302)的部分变形,使得弹性层(302)抵靠室(320)的下部室区域(332)的表面安置。弹性层(302)抵靠室(320)的下部室区域(332)的表面的这种安置驱动流体(207)离开室(320)并导致室(320)在图4C所示状态下像闭合的阀一样操作。然而,室(322)中的流体(207)的体积在图4C所示状态下不受影响。室(322)可因此用于提供流体(207)的计量,使得仅精确的预定体积的流体(207)沿着处理芯片(200)进一步传送。仅以举例的方式,此类计量体积可为约10nL、20nL、25nL、50nL、75nL、100nL、1微升、5微升等的量级。

[0090] 一旦实现适当的计量体积,负压气体被传送到室(320、322)的上部室区域(330),同时室(324、326)的气动状态可保持不变。这导致图4D所示的状态。如图所示,室(324、326)的上部室区域(330)中的负压气体导致室(324、326)中的弹性层(302)的对应部分变形并抵靠室(324、326)的上部室区域(330)的表面安置。这有效地打开由室(324)形成的阀并使室(326)处于接收流体(207)的状态。这也在室(324)中产生将流体(207)从室(322)抽吸到室(324)中的负压。

[0091] 在由室(324)形成的阀处于打开状态的情况下,正压气体被传送到室(320)的上部室区域(330),同时室(322、324、326)的气动状态可保持不变。这导致图4E所示的状态。如图所示,室(322)的上部室区域(330)中的正压气体导致室(322)中的弹性层(302)的对应部分变形并抵靠室(322)的下部室区域(332)的表面安置。弹性层(302)的这种变形驱动流体(207)离开室(322)。由于由室(320)形成的阀处于闭合状态并且由室(324)形成的阀处于打开状态,因此流体(207)从室(322)行进到室(324)中。在本示例中,室(322)的容量大于室(324)的容量,使得来自室(326)的流体(207)从室(322)溢出到室(324)中。

[0092] 一旦流体(207)已从室(322)传送到室(324、326),正压气体被传送到室(320)的上

部室区域(330),同时室(324、322、326)的气动状态可保持不变。这导致图4F所示的状态。如图所示,室(324)的上部室区域(330)中的正压气体导致室(324)中的弹性层(302)的对应部分变形并抵靠室(324)的下部室区域(332)的表面安置。弹性层(302)的这种变形驱动流体(207)离开室(324)。由于室(324)中的弹性层(302)的变形部分有效地将室(324)与室(324)密封(例如,使得室(324)像处于闭合状态的阀一样操作),流体(207)从室(324)行进到室(326)中。

[0093] 在图4F所示的级,流体(207)已从室(320、332、324)排出,并且室(326)包含在室(322)中精确计量的一定体积的流体(207)。室(326)中的流体(207)可根据本文的教导内容在室(326)内进一步处理。此外或在另选方案中,室(326)中的流体(207)可被传送到处理芯片(200)中的一个或多个其他室,可被传送到试剂存放架(107)中的小瓶,或可以其他方式处理。不论在流体(207)已到达室(326)之后对流体(207)执行什么操作,都应当理解,流体(207)沿着室(320、322、324)按序列传送,以经由响应于正压气体或负压气体按特定序列传送到室(320、322、324、326)的上部室区域(330)而通过弹性层(302)产生的蠕动动作到达室(326)。此类蠕动泵送对于移动可能是粘性的或包含诸如纯化或捕获小珠的悬浮颗粒的流体可能具有特别的优点。通过弹性层(302)的选择性变形而实现的此类蠕动泵送也可被称为气动屏障偏转或“气动偏转”。

[0094] 在一些场景中,可能希望从处理芯片(200)中的一个或多个流体路径移除空气或其他气体。为了实现这一点,处理芯片(200)可包括被构造成提供流体通路的通风或以其他方式从流体通路排出气体的一个或多个室。例如,随着流体最初被引入处理芯片(200),此类通风或排空可作为灌注过程的一部分来执行。此外或在另选方案中,可执行此类通风或排空以释放在形成治疗性组合物的过程中在流体中生成的气体。此类通风或气体释放腔可被称为“真空盖”。在一些型式中,至少定位在真空盖中的弹性层(302)的区域(如果不是整个弹性层(302))是气体可渗透的(同时仍然是液体不可渗透的)。可将负压气体施加到室的用作真空盖的上部室区域(330),并且该负压气体可通过弹性层(302)的对应区域从流体通路抽出空气或气体。在一些型式中,室的用作真空盖的上部室区域(330)包括阻止弹性层(302)的对应区域抵靠室的用作真空盖的上部室区域(330)的表面完全安置的一个或多个突出部或支座特征。这可进一步有利于经由真空盖排出空气或其他气体。

[0095] B.混合级的示例

[0096] 虽然室(270)可用于执行流体的混合(例如,通过使流体在室(270)之间反复地来回传送),但可能希望沿着通向室的流体路径提供不同地构造的混合级。图5示出了可结合到处理芯片(111、200)中的此混合级(400)的示例。混合级(400)也可被称为“混合器”,使得术语“混合器”和“混合级”应该可互换地理解。该示例的混合级(400)包括两个流体入口通道(402、404),这两个流体入口通道彼此偏移并被构造成输送可组合在一起的一种或多种物质(例如,生物分子产物、缓冲剂、载体、辅助组分)。虽然示出了两个入口通道(402、404),但可使用三个或更多个(4个、5个、6个等),并且可在同一混合级(400)中会聚。流体混合物可在正压下通过入口通道(402、404)。该压力可以是恒定的、可变的、增大的、减小的和/或脉动的。入口通道(402、404)可接收来自本文所述的各种室或流体端口中的任一者的流体。

[0097] 入口通道(402、404)在通向合并通道(408)的交叉点(406)处会聚。在本示例中,合并通道(408)具有小于每个入口通道(402、404)的横截面积的横截面积。减小的横截面积可

包括小于入口通道(402、404)的通道高度的通道高度和/或小于入口通道(402、404)的通道宽度的通道宽度。该减小的横截面积可促进经由入口通道(402、404)引入的流体的混合。

[0098] 第一涡流混合室(414)被定位在合并通道(408)的下游,其中流体经由入口开口(410)流入第一涡流混合室(414)。入口开口(410)被定位在第一涡流混合室(414)的一个拐角附近。出口开口(412)被定位在第一涡流混合室(414)的另一个拐角附近。第一涡流混合室(414)具有大于合并通道(408)的高度和宽度的高度和宽度。这些较大的尺寸以及入口开口(410)和出口开口(412)的相对定位可促进在第一涡流混合室(414)内形成涡流。随着流体流过第一涡流混合室(414),此类涡流可进一步促进流体的混合。

[0099] 连接通道(416)将第一涡流混合室(414)与第二涡流混合通道(420)连接。连接通道(416)具有小于第一涡流混合室(414)的高度和宽度的高度和宽度。第二涡流混合通道(420)具有大于连接通道(416)的高度和宽度的高度和宽度。流体经由被定位在第二涡流混合室(420)的拐角附近的入口开口(418)从连接通道(416)流入第二涡流混合室(420)。流体经由被定位在第二涡流混合室(420)的另一个拐角处的出口开口(422)流出第二涡流混合室(420)。出口开口(420)通向出口通道(424)。出口通道(424)具有小于第二涡流混合室(420)的高度和宽度的高度和宽度。第二涡流混合室(420)的较大尺寸(相对于通道(416、424)的尺寸)以及入口开口(418)和出口开口(422)的相对定位可促进在第二涡流混合室(420)内形成涡流。随着流体流过第二涡流混合室(420),此类涡流可进一步促进流体的混合。

[0100] 当流体流出出口通道(424)时,流体可通过混合级(400)充分混合。此类混合流体可被进一步传送到其他室或端口以供进一步处理。虽然该示例的混合级(400)具有两个涡流混合室(414、420),但其他型式可具有仅一个涡流混合室或多于两个涡流混合室。

[0101] 图6示出了结合了两个混合级的处理芯片(500)的区域的示例。在该示例中,第一流体经过第一入口阀(510),然后经过蛇形通道形式的第一限流器(520),然后经过第一真空盖(530),然后到达第一混合级的第一入口(540)。第二流体经过第二入口阀(512),然后经过蛇形通道形式的第二限流器(522),然后经过第二真空盖(532),然后到达第一混合级的第二入口(542)。入口(540、542)会聚以提供通过合并通道(544)的单个流动路径,该合并通道通向第一组(550)涡流混合室。第一组(550)涡流混合室可像上述涡流混合室(414、420)那样构造和操作。虽然在该示例中第一组(550)中包括四个涡流混合室,但第一组(550)可另选地具有任何其他合适数量的涡流混合室。

[0102] 在流过第一组(550)涡流混合室之后,流体到达第二混合级的第一入口(560)。第三流体经过第三入口阀(514),然后经过蛇形通道形式的第三限流器(524),然后经过第三真空盖(534),然后到达第二混合级的第二入口(562)。入口(560、562)会聚以提供通过合并通道(564)的单个流动路径,该合并通道通向第二组(552)涡流混合室。第二组(552)涡流混合室可像上述涡流混合室(414、420)那样构造和操作。虽然在该示例中第二组(552)中包括两个涡流混合室,但第二组(552)可另选地具有任何其他合适数量的涡流混合室。

[0103] 在流过第二组(552)涡流混合室之后,流体经过第四真空盖(536)。在经过第四真空盖(536)之后,流体可被两组(550、552)涡流混合室充分混合;并且任何气泡可能已被真空盖(530、532、534、536)去除。混合流体可在经过第四真空盖(536)之后被进一步传送到其他室或端口以供进一步处理。

[0104] 在可如何使用处理芯片(500)的一个示例中,可经由第一入口阀(510)引入多核苷酸(例如,水中的mRNA),同时可经由第二入口阀(512)引入流体介质(例如,乙醇或一些其他流体介质)中的一个或多个递送载体分子。这些流体可通过第一组(550)涡流混合室混合以形成络合纳米颗粒。可经由第三入口阀(514)引入稀释剂(例如,基于柠檬酸盐的缓冲溶液或其他种类的缓冲剂)以在稀释剂与第二组(552)涡流混合室中的络合纳米颗粒混合时提供pH调节。参考本文的教导内容,可使用处理芯片(500)的其他合适方式对于本领域技术人员而言将显而易见。

[0105] 前述结构是可如何在处理芯片(111、200、500)中执行来自不同来源的流体的混合的示例。可以设想,可使用各种其他种类的结构来提供来自处理芯片(111、200、500)中的不同来源的流体的混合。

[0106] C.压力感测级的示例

[0107] 在一些场景中,可能希望提供能够操作为感测处理芯片(111、200、500)中的流体压力的一个或多个传感器。图7A至图7B示出了包括处理芯片(710)的一部分、相机(702)和控制器(121)的压力感测级(700)的示例。除了包括下文描述的特征和功能之外,处理芯片(710)还可包括上文在处理芯片(111、200、500)的上下文中描述的任何其他特征和功能。换句话讲,与压力感测级(700)相关的以下教导内容可容易地应用于本文所述的各种处理芯片(111、200、500)中的任一者。

[0108] 本示例的相机(702)被定位成提供视场(704),相机(702)可在该视场中捕获处理芯片(700)的光学特征部(760)的图像。控制器(121)接收来自相机(702)的图像信号并处理那些图像信号以确定流体压力值,如下文更详细地描述的。控制器(121)还可使用至少此类确定的流体压力值来执行各种算法,如也将在下文更详细地描述的。在本示例中,压力感测级(700)的控制器(121)是用于执行如上所述的系统(100)中的其他操作的相同控制器(121)。在一些其他型式中,使用单独的控制器以通过至少来自相机(702)的图像信号来确定流体压力值。在此类型式中,单独的控制器可将那些所确定的流体压力值传送到控制器(121)以执行基于压力的算法。另选地,所确定的流体压力值可以任何其他合适的方式被任何其他合适的硬件部件利用。

[0109] 本示例的处理芯片(710)包括第一板(720)、弹性层(730)、第二板(740)和第三板(750)。弹性层(730)插置在两个板(720、740)之间。第三板(750)与第二板(740)配合以限定通道(742),流体可流过该通道。通道(742)的位于图7A至图7B的左手侧处的区域可被视为压力感测级(700)的流体入口端口;而通道(742)的位于图7A至图7B的右手侧处的区域可被视为压力感测级(700)的流体出口端口。处理芯片(710)的板(720、740、750)可像处理芯片(200)的板(300、304、306)那样构造和操作。类似地,处理芯片(710)的弹性层(730)可像处理芯片(200)的弹性层(302)那样构造和操作。因此,弹性层(730)可延伸跨过处理芯片(710)的宽度的全部或大部分,使得弹性层(730)也可在处理芯片(710)的其他室中执行功能(例如,阀调、蠕动泵送、通风等)。

[0110] 第二板(740)限定与通道(742)流体地联接的开口(744),使得开口(744)将弹性层(730)的一部分(732)暴露于通道(742)中的流体。第一板(720)限定与第二板(740)的开口(744)对准的开口(722)。在本示例中,由于开口(744)为通道(742)中的流体提供到达弹性层(730)的部分(732)的路径,并且由于开口(722)为弹性层(730)提供用于变形的间隙,因

此弹性层(730)的部分(732)可响应于通道(742)内的流体的正加压而实现如图7B所示的变形状态。

[0111] 光学特征部(760)被定位在弹性层(730)的顶部部分(732)上。光学特征部(760)被构造成与弹性层(730)一起变形。例如,如从图7A(非加压状态)到图7B(加压状态)的转变所示,弹性层(730)和光学特征部(760)响应于通道(742)内的流体的正加压而沿着中心轴线(CA)向上一起变形。在该示例中,中心轴线(CA)在弹性层(730)处于非变形状态(图7A)时垂直于由弹性层(730)限定的平面;并且被定位在开口(722)的径向中心处。图7B所示的加压状态可在本文所述的各种操作中的任何操作期间在流体从通道(742)上游的一个位置蠕动驱动到通道(742)下游的另一个位置期间发生。此外或在另选方案中,图7B所示的加压状态可在各种其他场景中发生,包括但不限于通道(742)中的流体来自试剂存放架(107)中的已加压流体源、环境压力变化、由于管道导致的压力损失和/或各种其他条件。在光学特征部(760)直接或间接位于相机(702)的视场(704)内的情况下,相机(702)能够操作为捕获光学特征部(760)的变形的图像并将图像数据传输到控制器(121)。控制器(121)能够操作为将图像数据转换成指示通道(742)中的流体压力的压力值,如将在下文更详细地描述的。

[0112] 随着弹性层(730)和光学特征部(760)响应于通道(742)内的流体的正加压而沿着中心轴线(CA)一起变形(图7B),弹性层(730)和光学特征部(760)也可沿着横向于中心轴线(CA)的侧向尺寸(LD)变形。如下文更详细地描述的,相机(702)和控制器(121)可操作为具体地沿着侧向尺寸(LD)追踪此“侧向变形”,从而确定通道(742)中的流体的压力。可跟踪弹性层(730)和光学特征部(760)的此类侧向变形,作为跟踪弹性层(730)和光学特征部(760)沿着中心轴线(CA)的变形的补充或替代。

[0113] 虽然图7B示出了弹性层(730)和光学特征部(760)响应于通道(742)内的流体的正加压而沿着中心轴线(CA)向上变形,但也可能存在弹性层(730)和光学特征部(760)响应于通道(742)内的流体的负加压而沿着中心轴线(CA)向下变形的场景。在此类场景中,弹性层(730)和光学特征部(760)也可实现如上所述的侧向变形。相机(702)和控制器(121)可因此操作为跟踪此侧向变形以确定通道(742)中的流体的压力,而不论压力是正的(导致沿着中心轴线(CA)向上变形)还是负的(导致沿着中心轴线(CA)向下变形)。

[0114] 如图8所示,光学特征部(760)跨越开口(722)的整个径向距离(D_1)。另选地,光学特征部(760)可仅跨越开口(722)的整个径向距离(D_1)的一部分。在一些型式中,可能希望经由光学特征部(760)的某个环形区域(762)跟踪弹性层(730)的侧向变形。换句话讲,可能希望通过光学跟踪光学特征部(760)的环形区域(762)内的光学特征部(760)来跟踪弹性层(730)的某个环形区域的变形。在该示例中,环形区域(762)从中心轴线(CA)径向向外偏移;并且从开口(722)的外周边径向向内偏移。环形区域(762)限定在第一部分径向距离(D_2)与第二部分径向距离(D_3)之间。环形区域(762)因此在这些部分径向距离(D_2、D_3)之间具有径向尺寸(D_4)。

[0115] 仅以举例的方式,开口(722)可具有范围为约0.75mm至约3.5mm的全径向距离(D_1)。还仅以举例的方式,第一部分径向距离(D_2)的范围可以为约0.2mm至约2.0mm。还仅以举例的方式,第二部分径向距离(D_3)的范围可以为约1.0mm至约3.0mm。还仅以举例的方式,环形区域(762)的径向尺寸(D_4)的范围可以为约0.5mm至约2.25mm。又如,光学特征部(760)可采取彼此间隔开范围为约50微米至约150微米的距离的同心环的形式。

[0116] 在本示例中,光学特征部(760)不影响弹性层(730)的弹性。在一些型式中,光学特征部(760)经由粘合剂粘附到弹性层(730)。在一些其他型式中,光学特征部(760)为施加到弹性层(730)的膜的形式。在一些其他型式中,光学特征部(760)直接印刷在弹性层(730)上。在一些其他型式中,光学特征部(760)刻印在弹性层(730)上。在一些其他型式中,光学特征部(760)形成为弹性层(730)上的纹理。另选地,光学特征部(760)可以任何其他合适的方式固定到弹性层(730)上或以其他方式结合到弹性层中。在一些型式中,光学特征部(760)跨越弹性层(730)的部分(732)的如由开口(722)的全径向距离(D_1)限定的全部面积。在一些其他型式中,光学特征部(760)仅定位在开口(722)内的弹性层(730)的部分(732)的一个或多个离散区域上,而不跨越开口(722)内的弹性层(730)的部分(732)的全部面积。例如,在一些型式中,光学特征部(760)仅定位在图8所示的环形区域(762)中,使得光学特征部(760)不延伸穿过第一部分径向距离(D_2)或延伸穿过第二部分径向距离(D_3)与全径向距离(D_1)之间的空间。

[0117] 在本示例中,弹性层(730)的压力感测部分(732)和光学特征部(760)暴露于大气环境,使得弹性层(730)和光学特征部(760)的变形至少利用通道(742)中的流体压力与大气压力之间的差。在一些其他型式中,处理芯片(700)在弹性层(730)的压力感测部分(732)和光学特征部(760)上方的区域可被封闭并暴露于由系统(100)以已知压力水平加压的流体路径。在此类场景中,控制器(121)可测量通道(742)中的流体相对于该已知的系统生成的压力水平的压力。此类型式可防止大气压力的变化以在弹性层(730)的压力感测部分(732)和光学特征部(760)暴露于大气环境的型式中原本可能发生的方式影响压力感测过程。

[0118] III.经由动态光散射的粒度感测的示例

[0119] 如上所述,一个或多个处理芯片(111、200、500)可用于制备多核苷酸治疗剂(例如,mRNA治疗剂等)。例如,可将水中的多核苷酸诸如mRNA与乙醇中的一种或多种递送载体分子混合以形成络合纳米颗粒。在利用处理芯片(111、200、500)来制备mRNA治疗性组合物的一些场景中,可能希望将mRNA包封在直径约100nm的颗粒中。包封过程可包括经由混合级诸如上述混合级(400)来调节mRNA与递送载体分子的混合。此类递送载体分子可包括基于类脂的分子,诸如氨基脂质化类肽。在该过程中,混合级(400)的温度可被控制到一个温度或温度范围(例如,介于约2摄氏度和约20摄氏度之间),该温度或温度范围经校准以增强用于在混合级(400)中进行混合的混合作用。升高的混合温度可基于在混合室的特定几何形状内混合的制剂(在一些示例中,mRNA和/或递送载体的序列)。

[0120] 如本文所用,“递送载体”是指至少部分地有利于多核苷酸的体内、体外或离体递送至靶细胞或组织(例如,肿瘤等)的任何物质。将某物称为递送载体不需要排除递送载体也具有治疗效果的可能性。递送载体的一些型式可提供附加治疗效果。在一些型式中,递送载体可以是可至少部分地包封mRNA的氨基脂质化类肽递送载体。

[0121] 混合室(414、420、550、552)的形状、流速、化学组成和混合比的变化都可能影响粒度和/或粒度分布,这继而可能影响治疗效果。虽然这些变化可能由于过程控制限制而发生,但这些变化也可能由于过程的动态性质而随时间推移改变。例如,材料可能随时间推移沉积并积聚在混合室(414、420、550、552)的壁上,从而改变混合室(414、420、550、552)的性质,从而改变来自混合室(414、420、550、552)的输出。虽然一些此类变化在一定程度上是可

容许的,但提供品质控制特征以监测混合室(414、420、550、552)的输出是否已偏离超过公差可能是有利的。还可能希望此类品质控制特征在处理芯片(111、200、500)上提供此类监测,而不需要流体从处理芯片(111、200、500)传送到外部品质控制级。

[0122] 在上文提供的包封mRNA颗粒示例的上下文中,可变化的混合室(414、420、550、552)的输出参数包括包封mRNA颗粒的粒度和/或粒度分布。在来自混合室(414、420、550、552)的包封mRNA颗粒的粒度和/或粒度分布偏离超过公差的情况下,这种偏离可能表示材料在混合室(414、420、550、552)的壁上过度积聚和/或其他不期望的条件。此外,不容许的包封mRNA颗粒的粒度和/或粒度分布可能造成此类包封mRNA颗粒在治疗中不可用,从而可能希望立即停止从正在输出粒度和/或粒度分布偏离超过公差的包封mRNA颗粒的任何混合室(414、420、550、552)的输出。

[0123] 可用于测量颗粒(例如,包封mRNA颗粒等)的粒度和/或粒度分布的一种方法是动态光散射(DLS)。DLS包括将光投射到包含颗粒的液体中,其中液体中的颗粒散射光。使用光学传感器来感测由颗粒散射的光的图案。随着颗粒通过布朗运动分散在液体中,这种散射图案随时间推移而变化。由于布朗运动,颗粒可能初始是高度相关的;然后最终转变成不相关状态。可使用自相关来跟踪散射图案随时间推移的变化。由于绘制了随时间推移的自相关函数,可分析所得曲线以确定颗粒扩散,这可用于确定粒度和/或粒度分布。在一些场景中,自相关函数曲线的形状可指示通过一个或多个混合室(414、420、550、552)执行的包封过程是否成功(即,在公差内)。

[0124] 以下示例示出了如何将DLS结合到处理芯片(111、200、500)中。虽然这些示例是在包封mRNA颗粒的上下文中提供的,但相同的教导内容可容易地应用于通过处理芯片(111、200、500)生成一些其他种类的颗粒的其他上下文。类似地,虽然示例是在来自混合室的输出的上下文中提供的,但相同的教导内容可容易地应用于来自处理芯片(111、200、500)中的其他种类的级的输出。因此,以下教导内容不一定限于包封mRNA颗粒或来自混合室的输出。

[0125] A.用于动态光散射的处理芯片配置的示例

[0126] 图9至图11示出了处理芯片(800)和主体(900)的示例。该示例的处理芯片(800)可用于生成包封mRNA颗粒;而主体(900)可与如下所述的其他光学部件耦接以提供动态光散射级。该示例的处理芯片(800)具有大致正方形形状,其中主体(900)被定位在正方形形状的拐角附近。这种定位可最小化主体(900)在处理芯片(800)的上表面(806)上的侵占,从而为其他部件定位在处理芯片(800)的上表面(806)上留出空间;并且防止主体(900)基本上遮蔽处理芯片(800)的可能需要由传感器(105、160)或相机(702)等视觉观察的区域。除非下文另有描述,否则处理芯片(800)可像上述处理芯片(111、200、500)那样构造和操作。

[0127] 如图10中最佳可见,该示例的处理芯片(800)包括多个流体通道(802)。每个流体通道(802)具有相应的流体输入端口(804),使得流体可经由对应流体输入端口(804)传送到流体通道(802)。一些流体端口(804)可从试剂存放架(107)中的对应小瓶接收流体。此外或在另选方案中,一些流体输入端口(804)可从另一个处理芯片(111、200、500)的对应流体输出接收流体。另选地,流体输入端口(804)可从任何其他合适的源接收流体。

[0128] 流体通道(802)通向集成到处理芯片(800)中的若干混合组件(820)。在一些型式中,处理芯片(800)上的所有混合组件(820)具有相同种类的流体输入并且旨在全部生成相

同种类的流体输出。如图12中最佳可见,每个混合组件(820)包括一组真空盖(822)、一组入口阀(824)和一组混合室(830、840)。参考一个混合组件(820)作为其他混合组件(820)的代表,混合组件(820)包括接收来自第一流体通道(802a)的流体的第一真空盖(822a);接收来自第二流体通道(802b)的流体的第二真空盖(822b);以及接收来自第三流体通道(802c)的流体的第三真空盖(822c)。每个流体通道(802a、802b、802c)经由相应的流体输入端口(804a、804b、804c)接收流体。第一阀(824a)计量从第一真空盖(822a)到通向第一混合室(830)的第一通道(826a)的流体的流量。第二阀(824b)计量从第二真空盖(822b)到通向第一混合室(830)的入口通道(826b)的流体的流量。通道(826a、826b)会聚,以形成通向第一混合室(830)的入口通道(832)。来自通道(826a、826b)的流体因此在第一混合室(830)内混合在一起。

[0129] 第三阀(824c)计量从第三真空盖(822c)到通向第二混合室(840)的第三通道(826c)的流体的流量。来自第一混合室(830)的出口通道(834)与第三通道(826c)会聚,以形成通向第二混合室(840)的入口通道(842)。来自通道(834、826c)的流体因此在第二混合室(840)内混合在一起。在第二混合室(840)中混合的流体通过出口通道(844)输出。

[0130] 在使用混合组件提供包封mRNA的一些型式中,mRNA和水的组合可通过第一流体通道(802a)传送,并且乙醇中的一种或多种递送载体分子可通过第二流体通道(802b)传送。在此类型式中,mRNA和递送载体分子可因此在第一混合室(830)中组合以用于包封。稀释剂(例如,基于柠檬酸盐的缓冲溶液等)可通过第三流体通道(802c)传送。在此类型式中,第二混合室(840)可因此用于提供pH调整。在一些变型中,mRNA和水在第一流体通道(802a)上游的另一个混合室(未示出)中组合。类似地,递送载体分子和乙醇可在第二流体通道(802b)上游的另一个混合室(未示出)中组合。

[0131] 附加通道(852)经由开口(850)与出口通道(844)流体地联接。通道(852)通向流体输出端口(853),该流体输出端口可与试剂存放架(107)中的收集小瓶(例如,用于存放等)、与另一个处理芯片(111、200、500、800)(例如,用于进一步处理等)或与任何其他物体流体地联接。另一个阀(854)被定位在出口通道(844)和开口(850)的下游;以及歧管入口通道(856)的上游。当阀(854)处于闭合状态时,来自出口通道(844)的流体可以仅流过开口(850)和通道(852),使得来自出口通道(844)的流体将最终通过流体出口端口(853)被传送出。当阀(854)处于打开状态时,来自出口通道(844)的流体中的至少一些可流过歧管入口通道(856)。在一些变型中,另一个阀(未示出)被放置在通道(852)中。在此类型式中,该另一个阀可在阀(854)处于打开状态时转变成闭合状态,以确保来自出口通道(844)的流体仅流过歧管入口通道(856)而不流过通道(852)。因此,当通道(852)中的阀处于闭合状态时,来自出口通道(844)的流体可以不经由流体出口端口(853)离开。当阀(854)处于闭合状态时,通道(852)中的该另一个阀可转变成打开状态。

[0132] 所有混合级(820)的歧管入口通道(856)都与最终通向歧管出口通道(860)的共用歧管通道(858)流体地联接。通道(856、858、860)因此配合以形成歧管。在本示例中,可操作阀(854),使得在任何给定时间来自仅一个歧管入口通道(856)的流体被传送到通道(858、860)。换句话讲,在处理芯片(800)的一些操作模式期间,在任何给定时刻仅一个阀(854)处于打开状态,而其他阀(854)处于闭合状态。这可确保在任何给定时间仅一个混合组件(820)的输出经受DLS测试(如下文更详细地描述的)。在一些场景中,所有阀(854)可在某些

时间段期间处于闭合状态。

[0133] 再次参照图10,该示例的处理芯片(800)包括三个压力感测区域(810)。第一压力感测区域(810a)与第一流体通道(802a)流体地联接,使得第一压力感测区域(810a)可检测第一流体通道(802a)内的流体的压力。第二压力感测区域(810b)与第二流体通道(802b)流体地联接,使得第二压力感测区域(810b)可检测第二流体通道(802b)内的流体的压力。第三压力感测区域(810c)与第三流体通道(802c)流体地联接,使得第三压力感测区域(810c)可检测第三流体通道(802c)内的流体的压力。压力感测区域(810)可以是像上述压力感测级(700)那样构造和操作的压力感测级的一部分。虽然图10示出了与仅一个混合组件(820)联接的一组压力感测区域(810),但其他型式可被构造成对每个混合组件(820)的压力感测区域(810)具有相同布置。

[0134] 如将在下文更详细地描述的,压力感测区域(810)处的压力感测级可提供与进入混合组件(820)的流体入口相关联的压力数据,该压力数据可用于确定通过混合组件(820)的流体流速。此类流速可与来自DLS级的粒度和/或粒度分布数据相关,以确定混合组件(820)是否以可容许的参数操作。换句话讲,当DLS数据指示包封mRNA颗粒的粒度和/或粒度分布偏离超过公差时,来自压力感测区域(810)处的压力感测级的数据可提供处理芯片(800)内的何处正在发生对应故障的进一步指示。

[0135] 图13至图15示出了集成到处理芯片(800)中的DLS级的组件。如图所示,来自混合组件(820)的歧管出口通道(860)通向DLS室(870)。在本示例中,来自歧管出口通道(860)的流体在到达DLS室(870)的入口通道(872)之前穿过DLS前级(890)。在一些型式中,DLS前级(890)包括在流体到达DLS室(870)之前稀释流体的稀释级。此类稀释级可以任何合适的方式构造和操作。此外或在另选方案中,DLS前级(890)可采取任何其他合适的形式并可提供任何其他合适的功能(例如,通风等)。在一些型式中,省略了DLS前级(890)。

[0136] 如图14至图15中最佳可见,本示例的DLS室(870)包括圆形上壁(876)、圆形下壁(878)和在壁(876、878)之间延伸的圆柱形侧壁(880)。壁(876、878)和侧壁(880)配合以限定中空内部。入口通道(872)提供穿过靠近圆形下壁(878)的侧壁(880)进入DLS室的中空内部的流体入口。出口通道(874)提供穿过靠近圆形上壁(876)的侧壁(880)离开DLS室的中空内部的流体出口。从DLS室(870)的一个端部观察,通道(872、874)相对于侧壁(880)大致切向地取向;并且彼此成角度地间隔开约180度。DLS室(870)的圆筒构型以及通道(872、874)的垂直定位和切向取向可提供穿过DLS室(870)的内部的流体的扫掠流动,这可帮助从DLS室(870)清除原本可能不利地影响DLS过程的气泡。在一些场景中,该流动在DLS过程期间在DLS室(870)中基本上停止。

[0137] 虽然在本示例中DLS室(870)具有圆筒构型(例如,具有圆形横截面形状),但DLS室(870)可另选地具有任何其他合适的构型。例如,DLS室(870)可具有椭圆形横截面形状(从上至下观察)、两端尖的椭圆形横截面形状(从上至下观察)或任何其他合适的横截面形状,而不是如图所示的圆形横截面形状。类似地,虽然通道(872、874)被示出为具有大致矩形横截面形状,但通道(872、874)可具有任何其他合适的横截面形状。仅以举例的方式,通道(872、874)的一些型式可沿着竖直维度和/或沿着水平维度渐缩。在一些此类型式中,渐缩部的较宽端可位于DLS室(870)处,而渐缩部的较窄端离DLS室(870)更远。此类渐缩部可以是线性的和/或弯曲的。

[0138] 如下文更详细地描述的,DLS过程包括将光投射到DLS室(870)中,使得光将从DLS室(870)中的流体中的颗粒散射。散射光被检测并处理以建立自相关曲线。在本示例中,投射光和散射光穿过处理芯片(800)的位于DLS室(870)上方的区域。因此,处理芯片(800)的至少该区域包括透光材料(例如,玻璃、塑料、硅树脂和/或任何其他合适的材料)。此类材料可允许投射光和散射光穿过处理芯片(800)的上表面(806)与DLS室(870)之间的区域,并且此类材料不会引起光的另外散射(否则这可能不利地影响DLS读数的准确性)。

[0139] 此外,处理芯片(800)的位于圆形下壁(878)处或下方的区域和/或处理芯片(800)的其他区域可包括吸光材料。例如,此类材料可被施加在处理芯片(800)的下表面(808)的区域;或下表面(808)与DLS室(870)的圆形下壁(878)之间的某处。此类吸光材料可阻止或最小化原本可能发生的环境光侵入DLS室(870)。在一些型式中,圆形下壁(878)和侧壁(880)涂覆有不散射光的不透明材料。作为另一变型,圆形下壁(878)处或下方的材料和/或处理芯片(800)的其他区域可被取向或以其他方式被构造成将光方向性地反射远离主体(900)中的感测光纤(1020)(图16)。例如,可将一片楔形烟色玻璃等定位在圆形下壁(878)和/或处理芯片(800)的其他区域处或下方。

[0140] 本示例的处理芯片(800)还包括与DLS室(870)的出口通道(874)流体地联接的DLS后级(892)。在一些型式中,DLS后级(892)与DLS前级(890)组合使用以从将在DLS室(870)中进行测试的流体中清除气泡。例如,流体可在级(890、892)之间来回地泵送,然后才能停留在DLS室(870)中以用于DLS过程。此外或在另选方案中,DLS后级(892)可采取任何其他合适的形式并可提供任何其他合适的功能(例如,通风等)。在一些型式中,省略了DLS后级(892)。出口通道(896)与DLS后级(892)流体地联接并通向输出端口(898)。已经过DLS室(870)的流体可因此最终经由出口通道(896)和输出端口(898)从处理芯片(800)被传送出去。在省略DLS后级(892)的型式中,DLS室(870)的出口通道(874)可与输出端口(898)直接流体地联接。

[0141] 在一些型式中,来自输出端口(898)的流体被传送到废物存放隔室。此类废物存储隔室可位于另一个处理芯片(111、200、500)中、位于试剂存放架(107)中或其他地方。在一些其他型式中,来自输出端口(898)的流体被进一步处理以形成治疗性组合物。此类进一步处理可包括将流体传送到另一个处理芯片(111、200、500、800)、传送到试剂存放架(107)中的小瓶或其他地方。作为另一选择,来自输出端口(898)的流体可用于一些其他品质控制测试(例如,在另一个处理芯片(111、200、500、800)上或其他地方)。另选地,来自输出端口(898)的流体可以任何其他合适的方式处理。

[0142] B.用于动态光散射的光学部件的示例

[0143] 图16至图20更详细地示出了主体(900)。本示例的主体(900)包括细长竖直部分(910)、横向部分(920)和安装凸缘(930)。竖直部分(910)限定上部通道(912)、定位在上部通道(912)下方的透镜安置区域(915)以及定位在透镜安置区域(915)下方的闭合聚焦体积(916)。如图16至图17所示,上部通道(912)的尺寸适于接收准直器(1000);而透镜安置区域(915)的尺寸适于接收聚焦透镜(1002)。夹持凸缘(914)从竖直部分(910)横向延伸。当准直器(1000)被插入上部通道(912)时,可将螺钉或其他部件固定到夹持凸缘(914),使得竖直部分(910)可由此夹紧准直器(1000)并将准直器(1000)牢固地保持在上部通道(912)中。另选地,可以任何其他合适的方式保持准直器(1000)。聚焦透镜(1002)被捕获在准直器

(1000)与闭合聚焦体积(916)之间。闭合聚焦体积(916)限定朝向穿过主体(900)的下表面(902)形成的开口(918)渐缩的锥形光学路径。在本示例中,闭合聚焦体积(916)的侧壁(917)包括吸光材料。如下文更详细地描述的,竖直部分(910)沿着第一轴线(A_1)穿过开口(918)投射光。

[0144] 横向部分(920)从竖直部分(910)横向延伸。横向部分(920)限定上部通道(922)和下部通道(928),其中滤光器狭槽(926)中断下部通道(928)。如图16所示,上部通道(922)的尺寸适于接收感测光纤(1020)。在一些型式中,感测光纤(1020)是多模光纤。在一些此类型式中,感测光纤(1020)具有范围为约50μm至约400μm;或约50μm的芯直径。在一些其他型式中,感测光纤(1020)是单模光纤。在一些此类型式中,感测光纤(1020)具有范围为约2μm至约11μm;或约5μm的芯直径。

[0145] 当感测光纤(1020)被插入上部通道(922)时,可将螺钉(924)插入横向部分(920)并拧紧,使得横向部分(920)可由此固定感测光纤(1020)并将感测光纤(1020)牢固地保持在上部通道(922)中。在本示例中,套圈(未示出)围绕感测光纤(1020)的被插入横向部分(920)的区域定位,使得横向部分(920)经由套圈有效地夹紧感测光纤(1020)。另选地,可以任何其他合适的方式保持感测光纤(1020)。下部通道(928)限定通向穿过主体(900)的下表面(902)形成的开口(929)的圆柱形光学路径。在本示例中,下部通道(928)包括吸光材料。如下文更详细地描述的,横向部分(920)沿着第二轴线(A_2)传送通过开口(929)接收的光。如图19至图20中最佳可见,开口(918、929)在本示例中彼此间隔开,使得开口(918、929)不彼此重叠。

[0146] 如图17所示,滤光器(1004)可插入滤光器狭槽(926)中。滤光器(1004)可因此将通过开口(929)和下部通道(928)接收到的光进行滤光,然后再将此类光进一步传送到上部通道(922)中的感测光纤(1020)。作为该滤光的一部分,滤光器(1004)可帮助去除与环境照明相关联的光的波长。滤光器(1004)可因此被调谐以匹配(或以其他方式适应)通过源光纤(1010)发射的光(即,入射光)的波长,如下文更详细地描述的。在一些变型中,滤光器(1004)还可用于检测荧光(例如,通过滤除源光的波长)。参考本文的教导内容,可用于滤光器(1004)的各种合适的形式和构造对于本领域技术人员而言将显而易见。

[0147] 安装凸缘(930)从与横向部分(920)相邻的竖直部分(910)横向延伸。安装凸缘(930)被构造成接收螺钉(930)(图16)并由此将主体(900)固定到固定装置(例如,基座(180)的坐置安装件(154)),使得主体(900)可相对于基座(180)被牢固地固定。换句话讲,在本示例中,主体(900)不固定到处理芯片(800)。相反,如图11所示,主体(900)可经由安装凸缘(930)固定,使得主体(900)的下表面(902)平行于处理芯片(800)的上表面(806);并且使得下表面(902)与上表面(806)间隔开间隙距离(d)。仅以举例的方式,该间隙距离(d)的范围可以为约0mm至约0.5mm;或可为约0mm。另选地,可使用任何其他合适的间隙距离(d)。在间隙距离(d)为0mm的型式中,使得主体(900)的下表面(902)接触处理芯片(800)的上表面(806),下表面(902)或上表面(806)中的一者或两者可包括帮助相对于处理芯片(800)适当地配准主体(900)的位置的互补表面特征(例如,突出部和/或凹陷部)。

[0148] 当主体(900)被固定在距处理芯片(800)的上表面(806)的间隙距离(d)处时,轴线(A_1、A_2)在位于DLS室(870)内的会聚点(CP)处会聚。会聚点(CP)的位置可用由轴线(A_1、A_2)形成的角度(θ)来指示。还仅以举例的方式,由轴线(A_1、A_2)形成的角度(θ)的范围可以为约

10度至约90度;或范围为约10度至约45度;或为约28.8度。还仅以举例的方式,会聚点(CP)可被定位成离开下表面(902)范围为约1mm至约5mm;或约1.2mm的距离。

[0149] 如图16所示,源光纤(1010)的一个端部可与准直器(1000)耦接。源光纤(1010)的另一个端部可与相干光源(1012)耦接。仅以举例的方式,光源(1012)可包括能够操作为发射一定波长的光的单频激光器,处理芯片(800)在该波长下是光学透射的。光源(1012)可安装到基座(180)上或可以其他方式集成到系统(100)中。在一些型式中,光源(1012)与控制器(121)通信。例如,控制器(121)能够操作为选择性地激活光源(121)并调谐由光源(121)产生的光的强度。此外或在另选方案中,控制器(121)可接收与光源(121)的操作相关的反馈。在一些其他型式中,独立于控制器(121)来控制和/或监测光源(121)。在本示例中,由光源(1012)产生的光沿着源光纤(1010)被传送到准直器(1000)。就准直光带来的关于人类操作者的安全问题而言,将准直器(1000)定位在其中准直光将不会到达人类操作者眼睛的主体(900)中可能是有利的。来自准直器(1000)的准直光进一步穿过聚焦透镜(1002),穿过闭合聚焦体积(916),然后穿过开口(918)离开。投射光最终到达如上所述的DLS室(970)。

[0150] 还如图16中所示,感测光纤(1020)的一个端部可固定在上部通道(922)内,而感测光纤(1020)的另一个端部可与光子计数器(1022)耦接,光子计数器可进一步与自相关器(1024)耦接。光子计数器(1022)和自相关器(1024)可采取任何合适的形式,参考本文的教导内容,这对本领域的技术人员而言将显而易见。当通过开口(918)投射的光从DLS室(970)中的流体中的颗粒散射时,散射光通过开口(929)、下部通道(928)和滤光器(1004)传送,最终到达感测光纤(1020)。感测光纤(1020)还将光传送到光子计数器(1022),光子计数器对光子进行计数并将对应的光子计数数据传送到自相关器(1024)。自相关器(1024)对该数据执行自相关函数以生成诸如图21至图22所示以及下文更详细地描述的那些自相关曲线。自相关器(1024)可进一步与控制器(121)耦接,使得控制器(121)可处理来自自相关器(1024)的自相关数据并使用至少此类数据来执行算法。下文将更详细地描述可使用至少自相关数据执行的过程的示例。虽然图16将自相关器(1024)和控制器(121)描绘为单独的部件,但控制器(121)的一些变型可直接集成自相关模块或以其他方式提供自相关功能。换句话讲,一些型式可以没有作为单独部件的自相关器(1024)和控制器(121)。

[0151] 图21示出了绘制可使用如上所述的DLS级形成的自相关曲线(1110、1120)的示例的图示(1100)。在图21所示的示例中,自相关曲线(1110)表示针对感测光纤(1020)使用多模光纤检测包含光散射小珠的流体中的DLS所获取的数据。自相关曲线(1120)表示针对感测光纤(1020)使用多模光纤检测水中的DLS所获取的数据(即,作为对照)。在该示例中,自相关曲线(1110)具有约0.009的y截距。就自相关曲线(1110)在该时间段的非常早期阶段期间在一定程度上是不稳定的或有噪声的而言,自相关曲线(1110)很快转变成具有很少噪声的相对平滑曲线。

[0152] 图22示出了绘制可使用如上所述的DLS级形成的自相关曲线(1210、1220)的另一个示例的图示(1200)。在图22所示的示例中,自相关曲线(1210)表示针对感测光纤(1020)使用单模光纤检测包含光散射小珠的流体中的DLS所获取的数据。自相关曲线(1220)表示针对感测光纤(1020)使用多模光纤检测包含光散射小珠的流体中的DLS所获取的数据。换句话讲,图22中的自相关曲线(1220)类似于图21中的自相关曲线(1110)。在该示例中,自相关曲线(1220)具有约0.55的y截距,这比自相关曲线(1110、1220)的y截距高得多。就自相关

曲线(1220)在该时间段的非常早期阶段期间在一定程度上是不稳定的或有噪声的而言,自相关曲线(1220)很快转变成具有很少噪声的相对平滑曲线。

[0153] 根据图21至图22所示的图示(1100、1200),针对感测光纤(1020)使用多模光纤或针对感测光纤(1020)使用单模光纤可产生可接受的结果。就单模光纤可在其自相关曲线(1210)中生成高得多的y截距而言,多模光纤仍可得到有用且可靠的自相关曲线(1110)。

[0154] C.使用动态光散射级的方法的示例

[0155] 在操作处理芯片(800)的方法中,各种流体组分可通过流体输入端口(804)和流体通道(802)传送以到达混合组件(820)。此类流体组分可包括mRNA、表面活性剂、pH调节缓冲液、乙醇、水和/或其他组分。每个混合组件(820)的输出可包括包封mRNA颗粒。阀(854)可被操作为经由通道(858、860)朝向DLS级顺序地引导每个混合组件(820)的输出。当一个混合组件(820)的流体输出的样品体积到达DLS室(870)时,来自光源(1012)的光可经由源光纤(1010)和主体(900)的相关联部件发射到DLS室(870)中。在一些型式中,流体在DLS室(870)中的流动在DLS过程期间停止,使得一旦DLS室(870)中的流体已达到基本上静止状态,来自光源(1012)的光即被发射到DLS室(870)中。在一些其他型式中,来自光源(1012)的光被发射到DLS室(870)中,同时DLS室(870)中的流体处于流动状态。

[0156] 当来自光源(1012)的光被发射到DLS室(870)中时,不论DLS室(870)中的流体是静止还是流动的,光可都被DLS室(870)中的样品体积中的颗粒散射。该散射光可通过感测光纤(1020)和主体(900)的相关联部件传送,最终到达光子计数器(1022)。自相关器(1024)可处理来自光子计数器(1022)的对应数据并生成类似于图21至图22所示的自相关曲线。可将自相关曲线与基线曲线进行比较,以确定自相关曲线是否在公差内。在一些型式中,该比较由控制器(121)执行。自相关曲线是否在公差内的确定可包括确定曲线的y截距是否处于适当水平、曲线是否沿循与基线曲线的路径在可容忍偏差内的路径、曲线拟合某一模型(例如,累积量等)的程度、曲线是否下降至接近零的值、转变发生时的自相关时间及/或自相关曲线是否满足其他标准。

[0157] 如果自相关曲线在公差内,则这可指示DLS室(870)中的颗粒(例如,包封mRNA颗粒等)的粒度和/或粒度分布是适当的;并且在DLS室(870)中产生样品体积的混合组件(820)适当地操作。处理芯片(800)可随后继续将该混合组件(820)的输出递送到后续级(例如,试剂存放架(107)中的存放小瓶、另一个处理芯片(111、200、500)等)。如果自相关曲线在公差之外,则这可指示DLS室(870)中的颗粒(例如,包封mRNA颗粒等)的粒度和/或粒度分布是不适当的;并且在DLS室(870)中产生样品体积的混合组件(820)不当地操作。

[0158] 如果混合组件(820)在DLS级处失败(即,DLS数据指示来自混合组件(820)的输出的粒度和/或粒度分布在公差之外),则该混合组件(820)可以被有效地关闭。混合组件(820)可以通过没有任何附加的流体被传送通过该混合组件(820)上游的流体输入端口(804)而被有效地关闭。此外,没有流体将从已经有效地被关闭的混合组件820下游的流体输出端口853传送。在一些型式中,控制器(121)执行算法以通过自动防止来自任何流体源(例如,试剂存放架(107)中的小瓶、另一个处理芯片(111、200、500)的输出等)的流体连通来确保没有附加的流体被传送通过在DLS级处失败的混合组件(820)上游的流体输入端口(804),否则该流体源将向此种流体输入端口(804)提供流体。

[0159] 每个DLS测量过程可执行任何合适的持续时间。例如,在一些型式中,从样品体积

的流体到达DLS室(870)的时间开始,将光发射到流体中并收集散射光的过程可执行范围为约1秒至约60秒的持续时间;或持续时间可为约10秒。在对样品体积的流体执行DLS之后,可以任何合适的方式处理该样品体积的流体。例如,如果DLS指示流体中的颗粒的粒度和/或粒度分布是适当的,则可将样品体积进一步传送到试剂存放架(107)中的小瓶、传送到另一个处理芯片(111、200、500)以用于进一步处理、传送到废物储槽或别处。如果DLS指示流体中的颗粒的粒度和/或粒度分布是不适当的,则可将样品体积进一步传送到废物储槽或别处。在一些型式中,可执行DLS测量若干次(例如,范围为1次至20次的迭代);或更具体地10次)。此类重复测量可用于收集统计数据、捕获时变条件等。

[0160] 不论混合组件(820)的输出是否已产生可接受的或不可接受的粒度和/或粒度分布,在第一混合组件(820)的输出已在DLS级中被分析之后,处理芯片(800)可操作阀(854)以将下一混合组件(820)的输出传送到DLS级。该序列可继续,直至每个混合组件(820)的输出已在DLS级中被分析。一旦最后一个混合组件(820)的输出已在DLS级中被分析,该过程可从第一个混合组件(820)开始并在处理芯片(800)的操作的整个持续时间中继续执行该序列。在任何混合组件(820)由于其在DLS级输出失败而停止工作的情况下,随着处理芯片(800)在DLS级重复测试混合组件(820)输出的序列,此类混合组件(820)可被忽略。

[0161] 在一些情况下,可能希望在混合组件(820)的输出之间提供通过DLS级的一些种类的间隔件或净化流体。例如,可在混合组件(820)的输出之间通过DLS室(870)传送气泡。此外或在另选方案中,可在混合组件(820)的输出之间通过DLS室(870)传送预定的水或一些其他液体。在任一种情况下,空气、水或其他流体可有助于在下一混合组件(820)的输出到达DLS室(870)之前清除可能原本保留在DLS室(870)中的任何颗粒。

[0162] 在处理芯片(800)包括作为像上述压力感测级(700)那样构造和操作的压力感测级的一部分的压力感测区域(810)的型式中,此类压力感测级可以多种方式与DLS级组合使用。在一些型式中,控制器(121)初始仅监测来自压力感测级的压力数据,而不激活DLS级,直至压力数据指示一个或多个流体通道(802)的压力水平在公差之外。例如,如果流体通道(802)的压力水平超过预定阈值,则该升高的压力水平可指示在由流体通道(802)馈送的混合组件(820)中正在形成(或已经形成)阻塞。如果发生这种情况,控制器(121)可打开该混合组件(820)下游的阀(854),以将来自该混合组件(820)的输出引导至DLS级用于测试。一旦来自混合组件(820)的输出到达DLS室(870),DLS级可用于确定来自该混合组件(820)的颗粒的粒度和/或粒度分布是否适当。如果是,则DLS级可用于继续监测该混合组件(820)的输出以确定粒度和/或粒度分布是否以及何时落在公差之外(此时混合组件(820)可有效地被关闭)。

[0163] 在处理芯片(800)包括作为像上述压力感测级(700)那样构造和操作的压力感测级的一部分的压力感测区域(810)的一些其他型式中,控制器(121)可响应于DLS级检测到落在公差之外的粒度和/或粒度分布来观察压力数据。换句话讲,如果DLS级确定来自混合组件(820)的输出包括不可接受的粒度和/或粒度分布,则控制器(121)可观察用作该混合组件(820)的入口的流体通道(802)的流体压力并确定这些流体通道(802)中的任一者是否具有落在公差之外的流体压力。例如,如果DLS级确定来自混合组件(820)的输出包括不可接受的粒度和/或粒度分布,则控制器(121)可确定馈送该混合组件(820)的流体通道(802)中的一者具有不可接受的高流体压力;并且这可指示在该混合组件(820)中正在形成(或已

经形成)阻塞。该混合组件(820)可随后有效地被关闭和/或处理(例如,化学处理等)以去除阻塞,使得此后仅使用该处理芯片(800)上的其他混合组件(820)(或直至去除阻塞的处理完成)。在DLS级确定来自混合组件(820)的输出包括不可接受的粒度和/或粒度分布并且馈送该混合组件(820)的流体通道(802)的流体压力没有异常的情况下,则这可指示存在一些其他种类的问题(例如,化学组成变化等)并且可采取适当的补救措施。

[0164] 虽然前述示例提供了DLS测量和之后进行流体压力测量的序列(其中流体压力测量由特定粒度和/或粒度分布测量触发),或者流体压力测量和之后进行DLS测量的序列(其中DLS测量由特定流体压力测量触发),但一些其他变化可以并行地提供压力测量和DLS测量。例如,控制器(121)可以连续地监测压力测量和DLS测量;并且当压力测量和粒度和/或粒度分布测量的组合满足特定标准时,确定混合组件(820)应被关闭。

[0165] 不论流体压力测量和DLS测量是否以及如何按特定序列进行(即,首先进行压力测量,然后进行DLS测量;首先进行DLS测量,然后进行流体压力测量;或并行地进行压力测量和DLS测量),控制器(121)都可在从DLS测量结果与流体压力测量结果之间的相关性进行学习时提供一定程度的人工智能。例如,控制器(121)可学习哪些流体压力水平趋于与DLS测量结果指示不可接受的粒度和/或粒度分布的点相对应;并且控制器(121)可由此在该混合组件(820)产生不可接受的粒度和/或粒度分布之前,基于与该混合组件(820)相关联的流体压力值,提前关闭混合组件(820)。换句话讲,控制器(121)可使用至少感测到的流体压力与检测到的不可接受的粒度和/或粒度分布之间的相关性来调节流体压力阈值。

[0166] 不论来自压力感测区域(810)的压力数据是否与DLS数据相关或如何相关,来自压力感测区域(810)的压力数据在一些型式中也可用于改变经由流体端口(804)的输入。例如,如果压力感测区域(810a)处的压力数据指示流体通道(802a)中的流体的压力高于某个值,则控制器(121)可激活压力源(117)以减小被传送到端口(804a)中的流体的压力。类似地,如果压力感测区域(810a)处的压力数据指示流体通道(802a)中的流体的压力低于某个值,则控制器(121)可激活压力源(117)以增大被传送到端口(804a)中的流体的压力。压力感测区域(810b)处的压力数据可以类似地用于跟踪流体通道(802b)中的流体的压力;并且此种压力数据可以用于改变被传送到流体输入端口(804b)中的流体的压力。同样地,压力感测区域(810c)处的压力数据可以类似地用于跟踪流体通道(802c)中的流体的压力;并且此种压力数据可以用于改变被传送到流体输入端口(804c)中的流体的压力。压力感测区域(810)处的压力感测级可因此用于提供反馈回路,使得能够对被传送到流体输入端口(804)中的流体的压力进行实时调节,从而实现期望压力值的一致性。

[0167] 在一些场景中,将来自压力感测区域(810)的压力数据与由压力源(117)提供到端口(804)上游的对应流体通道的流体的压力进行比较,以确定来自压力感测区域(810)的压力数据是否可接受地偏离端口(804)上游的对应流体通道中的压力。在这种情况下,可以预期一些偏差,诸如压力感测区域(810)中的流体压力低于端口(804)上游的对应流体通道中的流体压力。类似地,可将来自压力感测区域(810)的压力数据与由压力源(117)提供到端口(804)上游的对应流体通道的流体压力进行比较,以确定流过流体通道(802)的流体的流速。此类流速数据在对流动而不是静止的流体执行DLS的场景中尤其有用。下文更详细地描述了对流动的流体执行DLS的示例。

[0168] 作为压力感测区域(810)处的压力感测级可如何用于提供使得能够对被传送到流

体输入端口(804)的流体的压力进行实时调节的反馈回路的另一个示例,可对来自与给定混合组件(820)相关联的压力感测区域(810a、810b、810c)的压力数据进行评价,以确保沿着通道(802)的流体压力适当地彼此平衡。类似地,在将来自压力感测区域(810a、810b、810c)的压力数据与来自流体输入端口(804)上游的对应流体通道的压力数据进行比较以确定流过通道(802)的流速的情况下,可对流过通道(802)的流速进行评价,以确保流过通道(804)的流速彼此适当地平衡。在通道(802)中的流体压力和/或流速没有适当地彼此平衡的情况下,则控制器(121)可激活压力源(117)以增大或减小被传送到任何流体输入端口(804)的流体的压力,在这些流体输入端口处此类调节是合理的。

[0169] 在实时反馈回路中使用的压力数据的前述示例是指经由压力源(117)进行的压力调节,以增大或减小被传送到流体输入端口(804)中的流体的压力。在一些变型中,经由对处理芯片(800)执行的蠕动泵送产生或以其他方式控制流体压力(例如,如上文在处理芯片(111、200、500)的上下文中所述)。在此类变型中,控制器(121)可响应于来自压力感测区域(810)的压力数据来调节处理芯片(800)上的蠕动泵送动作。

[0170] D.具有多个动态光散射级的处理芯片的示例

[0171] 虽然图9至图11示出了仅一个DLS级与处理芯片(800)一起使用的布置,但可能希望提供处理芯片(800)包括若干DLS级的布置。图23至图24示出了此类另选布置的一个示例。在该示例中,一个主体(900)被定位在处理芯片(800)的一个拐角附近,类似于图9至图11所示的布置。然而,与图9至图11所示的布置不同,图23至图24所示的布置还包括若干附加主体(901),每个附加主体(901)被定位在相应的混合组件(820)上方。这些附加主体(901)可像上述主体(900)那样构造和操作。在图23至图24所示的布置中,每个主体(900、901)可形成如上所述的对应DLS级的一部分。因此,在图23至图24所示的布置中,每个混合组件(820)具有相关联的DLS级。

[0172] 在该示例中,每个主体(901)被定位在与主体(901)相关联的混合组件(820)的对应出口通道(844)上方。因此,与每个主体(901)相关联的每个DLS级可用于测量每个混合组件(820)的直接输出中的颗粒的粒度和/或粒度分布。在该布置的一些型式中,当流体处于流动状态时,与主体(901)相关联的DLS级测量流体中的颗粒的粒度和/或粒度分布;而当流体处于静止状态时,与主体(900)相关联的DLS级测量流体中颗粒的粒度和/或粒度分布。换句话讲,与主体(901)相关联的DLS级可被视为提供动态流体测试,而与主体(900)相关联的DLS级可被视为提供静态流体测试。

[0173] 在图23至图24所示的布置的一些型式中,与主体(901)相关联的DLS级恒定地(即,随着流体继续流过对应出口通道(844))测量流体中的颗粒的粒度和/或粒度分布;而与主体(900)相关联的DLS级仅临时地测量流体中颗粒的粒度和/或粒度分布。例如,仅当流体压力数据和/或DLS数据(来自与主体(901)相关联的DLS级)指示关于特定混合组件(820)可能存在问题时,样品体积的流体才可被传送到与主体(900)相关联的DLS级。在这种情况下,该特定混合组件(820)的输出可被发送到与主体(900)相关联的DLS级,以确定由混合组件(820)产生的颗粒的粒度和/或粒度分布是否在公差内。

[0174] 作为另一变型,除了与主体(901)相关联的DLS级连续操作之外,与主体(900)相关联的DLS级也可连续操作,来自混合组件(820)的输出被顺序地传送到该DLS级。在此类场景中,来自与主体(900)相关联的级的DLS数据可与来自与对应于混合组件(820)的主体(901)

相关联的级的DLS数据相关联,该混合组件的输出在DLS室(870)中。例如,可将来自这些DLS级的自相关曲线相互比较;并且控制器(121)可确定这些曲线之间的偏差是否在预定公差内。

[0175] 除了提供如上所述的DLS感测之外,前述布置还可提供激光多普勒测速。激光多普勒测速可用于帮助确定流动条件。作为另一变型,可使用可调谐电场来确定指示颗粒电荷状态的ζ电位。此类颗粒电荷数据可指示mRNA在颗粒中存在的程度,因为mRNA可具有特征电荷。

[0176] IV.经由动态光散射的粘度感测的示例

[0177] 如上所述,可能希望在经由处理芯片(800)形成包封mRNA颗粒的过程期间监测包封mRNA颗粒的粒度和/或粒度分布,因为包封mRNA颗粒的粒度和/或粒度分布可能趋于随着处理芯片(800)用于形成包封mRNA颗粒而变化。可能希望确定并监测携带包封mRNA颗粒的溶液的粘度,因为此类粘度也可能趋于随着处理芯片(800)用于形成包封mRNA颗粒而变化,并且流体的初始粘度可能是未知的。例如,一些溶液可包括mRNA和水的组合(例如,经由流体通道(802a)引入)、乙醇中的一种或多种递送载体分子(例如,经由流体通道(802b)引入)以及稀释剂或缓冲剂(例如,经由流体通道(802c)引入)。乙醇和水的混合物可产生显著的粘度变化,因此可能对乙醇浓度变化非常敏感。

[0178] 如下文更详细地描述的,可使用如上所述的DLS级来监测溶液的粘度。此外,也可使用用于监测包封mRNA颗粒的粒度和/或粒度分布的相同DLS级来监测携带包封mRNA颗粒的溶液的粘度。

[0179] 在一些场景中,确定和监测溶液的粘度可能是重要的,因为溶液粘度的变化可能趋于产生与由溶液中包封mRNA的粒度的变化产生的测量效果相当的测量效果。这可通过以下等式(I)观察到:

[0180] (I)

[0181] $$\frac{d\lambda^2\nu\Gamma}{Tn^2sin^2\frac{\theta}{2}}=\frac{16}{3}\pi k_B$$

[0182] 其中“d”是包封mRNA的粒径,

[0183] “λ”是由光源(1012)发射的激光的波长,

[0184] “v”是溶液的粘度,

[0185] “Γ”是自相关曲线拟合值(即,通过拟合到自相关曲线而确定的值),

[0186] “T”是溶液的温度,

[0187] “n”是溶液的折射率,

[0188] “θ”是由主体(900)的轴线(A_1、A_2)在测量介质(例如,液体或气体)中形成的散射测量角,并且

[0189] “k_B”是玻耳兹曼常数。

[0190] 因此,为了获得溶液内包封mRNA颗粒的粒度和/或粒度分布的可靠测量结果,可能希望获得溶液粘度的测量结果。以下描述提供了如上所述的DLS级如何可用于测量和监测携带包封mRNA颗粒的溶液的粘度,并且同时测量和监测溶液中那些mRNA颗粒的粒度和/或粒度分布的示例。下面描述的每个示例提供了溶液粘度的测量和监测,而不需要传感器与

经受测量的溶液之间的任何接触。

[0191] 尽管以下示例描述了用于确定溶液粘度、溶液中颗粒的粒度和溶液中颗粒的粒度分布的方法，但相同方法可用于确定其他参数，诸如折射率或温度。此类参数可使用等式(I)结合如下所述收集的数据来执行。

[0192] A.用于提供溶液粘度测量的处理芯片特征部的示例

[0193] 如上文参照图13所述，处理芯片(800)可包括DLS前级(890)和DLS后级(892)，其中DLS室(870)被定位在DLS前级(890)与DLS后级(892)之间的流体路径中。图25示出了可用于有效地形成DLS前级(890)和DLS后级(892)的测量级(1300)部件的示例。因此，应当理解，图25的测量级(1300)可结合到类似于处理芯片(800)的处理芯片中。在本示例中，下面描述的测量级(1300)的整组特征部可以有效地替代DLS前级(890)、DLS室(870)、通道(872、874)和DLS后级(892)的组合。

[0194] 测量级(1300)与样品入口通道(1302)、测试流体入口通道(1304)和出口通道(1306)流体连通。在处理芯片(800)的上下文中，样品入口通道(1302)可被认为类似于歧管出口通道(860)，使得样品输入通道(1302)接收携带包封mRNA颗粒的溶液(如从混合组件(820)输出)的等分试样(即，样品体积)。测试流体入口通道(1304)与测试流体源(未示出)流体连通。如下文更详细地描述的，测试流体可包括具有小珠的流体、没有小珠的稀释剂(例如，缓冲液和水等)和/或任何其他合适种类的流体。出口通道(1306)可视为类似于出口通道(896)，使得溶液可经由出口通道(1306)从测量级(1300)离开。仅以举例的方式，出口通道(1306)可最终通向废物存放隔室、利用溶液形成治疗性组合物的一些其他级或一些其他部件。

[0195] 本示例的测量级(1300)还包括第一阀(1310)、第一通道(1312)、第一泵(1314)、第二阀(1316)、第二通道(1318)、第三通道(1320)、混合室(1322)、DLS室(1324)、第四通道(1326)、第三阀(1328)、第五通道(1330)、第二泵(1332)、第六通道(1334)和第四阀(1336)。该示例的阀(1310、1316、1328、1336)可像上述阀(824、854)那样构造和操作。因此，阀(1310、1316、1328、1336)可通过在处理芯片(800)的对应于阀(1310、1316、1328、1336)的区域中选择性地向弹性层施加压力(或释放对弹性层的压力)来驱动处理芯片(800)的弹性层(例如，比如弹性层(302))而在打开状态与闭合状态之间转变。阀(1310、1316、1328、1336)可因此用于选择性地阻止或允许流体流动。泵(1314、1332)还可通过在处理芯片(800)的对应于泵(1314、1332)的区域中选择性地向处理芯片(800)的弹性层(例如，比如弹性层(302))施加压力来操作，由此通过蠕动泵送动作驱动流体流动。

[0196] 第一阀(1310)插置在样品入口通道(1302)与第一通道(1312)之间，使得第一阀(1310)能够操作为选择性地阻止或允许流体在样品入口通道(1302)与第一通道(1312)之间流动。第一通道(1312)还与第一泵(1314)流体连通。第二阀(1316)插置在测试流体入口通道(1304)与第二通道(1318)之间，使得第二阀(1316)能够操作为选择性地阻止或允许流体在测试流体入口通道(1304)与第二通道(1318)之间流动。第二通道(1318)还与第一泵(1314)流体连通。第一泵(1314)也与第三通道(1320)流体连通。第一泵(1314)能够操作为将流体从样品入口通道(1302)和/或测试流体入口通道(1304)朝向第三通道(1320)泵送，具体取决于每个相应阀(1310、1316)的状态。

[0197] 第三通道(1320)还与混合室(1322)流体连通。混合室(1322)被构造成混合来自样

品入口通道(1302)和测试流体入口通道(1304)的流体,如经由第一泵(1314)泵送到混合室(1322)中。仅以举例的方式,混合室(1322)可像本文所述的任何混合室那样构造和操作。另选地,混合室(1322)可以任何其他合适的方式构造和操作。

[0198] 混合室(1322)直接通向DLS室(1324)。DLS室(1324)可像上述DLS室(870)那样构造和操作。因此,主体(900)可被定位成与DLS室(1324)相邻,使得源光纤(1010)可将光发射到DLS室(1324)中;并且使得感测光纤(1020)可接收从如上所述的DLS室(1324)中的流体中的颗粒散射的光。散射光可到达光子计数器(1022),并且对应的数据可由自相关器(1024)处理,如上文所述并且如下文更详细地描述的。

[0199] DLS室(1324)还与通向第三阀(1328)的第四通道(1326)流体连通。第三阀(1328)还与第五通道(1330)流体连通。第三阀(1328)因此能够操作为选择性地阻止或允许流体在第四通道(1326)与第五通道(1330)之间流动。第五通道(1330)还与第二泵(1332)流体连通。第二泵(1332)也与第六通道(1334)流体连通。第二泵(1332)能够操作为将流体从第五通道(1330)朝向第六通道(1334)泵送。第二泵(1332)也能够操作为朝向第五通道(1330)泵送回流体。

[0200] 第六通道(1334)还与第四阀(1336)流体连通。第四阀(1336)也与出口通道(1306)流体连通,使得第四阀(1336)能够操作为选择性地阻止或允许流体在第六通道(1334)与出口通道(1306)之间流动。

[0201] 从前述内容应当理解,泵(1314、1332)可从两个分开的源朝向和远离DLS室(1324)驱动流体。此外,阀(1310、1316、1328、1336)可结合泵(1314、1332)的操作来选择性地阻止流体在处理芯片(800)的不同相应区域流动。测量级(1300)如何可与图9至图11以及图16至图20所示的DLS部件组合使用以感测粘度、粒度和粒度密度的示例将在下文更详细地描述。

[0202] B.使用添加小珠进行粘度感测的示例

[0203] 在一些场景中,可通过将已知小珠引入溶液中,然后对包含小珠的溶液执行DLS,由此来测量溶液的粘度。在本上下文中,“已知小珠”包括具有已知直径的小珠。如本文所用,术语“小珠”不应被理解为一定限于被制成的球形结构。例如,“小珠”可包括其他校准物,诸如已知粒度的校准分子等。校准分子形式的校准物小珠的示例是葡聚糖。另选地,可使用任何其他合适种类的校准分子(或其他校准物)。

[0204] 图26示出了经由图25所示的测量级(1300)利用小珠的过程的示例。在该示例中,包含小珠的溶液和包含包封mRNA颗粒的溶液被传送到测量级(1300),如图26的框(1400)所示。这包括打开第一阀(1310)并经由通道(1302、1312)朝向第一泵(1314)驱动包含包封mRNA颗粒的溶液的等分试样。这还包括打开第二阀(1316)并经由通道(1304、1318)朝向第一泵(1314)驱动一定体积的包含小珠的溶液。在该示例,包含小珠的溶液中的小珠具有已知粒度;而含包封mRNA颗粒的溶液中的包封mRNA颗粒具有未知粒度并且包含包封mRNA颗粒的溶液具有未知粘度。

[0205] 在一些场景中,将包含包封mRNA颗粒的溶液和包含小珠的溶液同时朝向第一泵(1314)驱动。在一些其他场景中,将包含包封mRNA颗粒的溶液和包含小珠的溶液朝向第一泵(1314)连续地驱动(例如,首先驱动包含包封mRNA颗粒的溶液,然后驱动包含小珠的溶液;或首先驱动包含小珠的溶液,然后驱动包含包封mRNA颗粒的溶液)。在朝向第一泵(1314)连续地驱动不同溶液的型式中,一个阀(1310、1316)可保持在闭合状态,而另一个阀

(1310、1316)打开。

[0206] 一旦两种溶液都到达第一泵(1314),两个阀(1310、1316)可闭合;并且第一泵(1314)可被激活以朝向DLS室(1324)驱动两种溶液,如框(1402)所示。第三阀(1328)可在过程的该部分中保持闭合状态。在到达DLS室(1324)的途中,溶液将经过第三通道(1320)和混合室(1322),使得DLS室(1324)将接收两种溶液的混合物。

[0207] 在此级,第一泵(1314)可被停用,并且阀(1310、1316、1328)可保持闭合,使得混合物保留在DLS室(1324)中。在混合物被保持在DLS室(1324)中的情况下,可如上所述激活图9至图11以及图16至图20所示的DLS部件以对混合物执行DLS并由此对混合物进行DLS测量,如框(1404)所示。该DLS测量可包括将光投射到混合物中,接收由混合物中的小珠和颗粒散射的光,并且随着小珠和颗粒通过布朗运动分散在液体中而跟踪散射图案随时间推移的变化。DLS数据可用于生成自相关曲线,如框(1406)所示并且也如上文更详细地描述的。

[0208] 图27示出了包括可经由DLS室(1324)获得的自相关曲线(1452、1454、1456、1458)的示例的图示(1450)。例如,曲线(1452)表示由包含包封mRNA颗粒的溶液生成的自相关曲线,其中包封mRNA颗粒具有相对小的直径(例如,约60nm)。曲线(1458)表示由包含小珠的溶液生成的自相关曲线,其中小珠具有相对大的直径(例如,约600nm)。曲线(1454)表示由包含包封mRNA颗粒的溶液和包含小珠的溶液的混合物生成的自相关曲线。曲线(1456)表示基于将自相关曲线从双群体溶液拟合到单群体模型而对应于特定单粒度群体的自相关曲线的示例。曲线(1456)表示由包含两个群体的溶液生成的自相关曲线不同于包含单分散(单)群体的溶液的自相关曲线。

[0209] 返回到图26所示的过程,使用来自自相关曲线的数据,下一步骤可包括将数据应用于以下等式(II)以确定包含包封mRNA颗粒的溶液的粘度,如框(1408)所示:

[0210] (II)

[0211] $$y = A + [B\, e^{-\Gamma_1 x} + \mathrm{D}\, e^{-\Gamma_2 x}]^2$$

[0212] 其中“y”是自相关值,

[0213] “A”是自相关曲线的垂直偏移,

[0214] “B”是与一个单群体(例如,包封mRNA颗粒)相关联的指数的量值,

[0215] “Γ_1”是与包封mRNA颗粒相关联的自相关曲线拟合值,通过拟合到自相关曲线来确定,

[0216] “D”是与另一单群体(例如,小珠)相关联的指数的量值,

[0217] “Γ_2”是与小珠相关联的自相关曲线拟合值,通过拟合到自相关曲线来确定,并且

[0218] “x”是自相关的时间滞后。

[0219] 等式(II)的“Γ_1”和“Γ_2”值可各自独立地与等式(I)一致,其中较大的“Γ”值与较大的已知小珠直径对应。因此,等式(I)可有效地重写为以下等式(III):

[0220] (III)

[0221] $$\nu = \frac{K}{\Gamma_2 d_{小珠}}$$

[0222] 其中“v”是等分试样和小珠溶液的混合物的粘度,

[0223] “Γ_2”是与小珠相关联的自相关曲线拟合值,通过拟合到自相关曲线来确定,

[0224] “$d_{小珠}$”是小珠的直径(其值在本示例中是已知的),并且

[0225] “K”是等式(I)中的其余参数,为了简单起见,在等式(III)中表示为“K”。

[0226] 等式(III)可因此被求解以确定混合物的粘度,如框(1408)所示。应当理解,这将代表包含包封mRNA颗粒的溶液和包含小珠的溶液的组合的粘度。还应当理解,在该示例中,已知粒度的小珠用作确定粘度的校准工具。

[0227] 在已经确定混合物粘度的情况下,可使用以下等式(IV)来确定包封mRNA颗粒的粒度:

[0228] (IV)

[0229] $$d_{颗粒} = \frac{K}{\Gamma_1 v}$$

[0230] 其中“$d_{颗粒}$”是包封mRNA颗粒的直径,

[0231] “Γ_1”是与包封mRNA颗粒相关联的自相关曲线拟合值,通过拟合到自相关曲线来确定,

[0232] “v”是混合物的粘度(例如,如经由等式(III)所确定),并且

[0233] “K”是等式(I)中的其余参数,为了简单起见,在等式(III)中表示为“K”。

[0234] 一旦根据框(1408、1410)确定了混合物粘度和包封mRNA颗粒的粒度,则第三阀(1328)可转变成打开状态,并且第一泵(1324)可被激活以经由第四通道(1326)和第五通道(1330)朝向第二泵(1332)驱动混合物。第四阀(1336)可转变成打开状态,并且第二泵(1332)可被激活以经由第六通道(1334)朝向出口通道(1306)驱动混合物。在一些型式中,在经由出口通道(1306)离开测量级(1300)之后将混合物接收在废物存放隔室中。在一些其他型式中,在经由出口通道(1306)离开测量级(1300)之后利用混合物形成治疗性组合物。另选地,可在经由出口通道(1306)离开测量级(1300)之后以任何其他合适的方式处理混合物。

[0235] 可重复进行上文参照图26至图27所述的过程,以测试含包封mRNA颗粒的溶液的不同等分试样。在一些型式中,阀(854)被操作成顺序地将每个混合组件(820)的输出朝向测量级(1300)引导。可将所测量的包封mRNA颗粒的粒度和/或粒度分布与阈值或预定范围进行比较,以确定实际的包封mRNA颗粒的粒度和/或粒度分布是否在公差内。此比较可指示产生通过测量级(1300)处理的等分试样的混合组件(820)是否适当地操作。如果包封mRNA颗粒的粒度和/或粒度分布在公差之外,则这可指示在测量级(1300)中包封mRNA颗粒的粒度和/或粒度分布是不适当的;并且在测量级(1300)产生等分试样的混合组件(820)不当地操作。处理芯片(800)可随后停止该混合组件(820)的输出的递送。

[0236] 无论混合组件(820)的输出是否已产生可接受的或不可接受的粒度和/或粒度分布,在第一混合组件(820)的输出已根据上文参照图26至图27所述的过程在测量级(1300)中被分析之后,处理芯片(800)可操作阀(854)以将下一个混合组件(820)的输出传送到测量级(1300)。该序列可继续,直至每个混合组件(820)的输出已在测量级(1300)中被分析。一旦最后一个混合组件(820)的输出已在测量级(1300)中被分析,该过程可从第一个混合组件(820)开始并在处理芯片(800)的操作的整个持续时间中继续执行该序列。在任何混合组件(820)由于其在测量级(1300)输出失败而停止工作的情况下,随着处理芯片(800)在测量级(1300)重复测试混合组件(820)输出的序列,此类混合组件(820)可被忽略。

[0237] 在测量级(1300)的其中已知粒度的小珠被用作校准工具以如上文参照图26至图27所述测量溶液的粘度的一些变型中,第二泵(1332)和第三阀(1328)或第四阀(1336)被省略。换句话讲,可在没有第二泵(1332)以及第三阀(1328)或第四阀(1336)的情况下执行使用已知粒度的小珠作为校准工具来测量溶液粘度的上述过程。使用已知粒度的小珠作为校准工具来测量溶液粘度的上述过程也可使用测量级(1300)的其他变型来执行,使得图25所示的特征和布置不一定是可用于执行该过程的唯一特征和布置。

[0238] 除了在测量级(1300)和图26至图27的上下文中具体提供的前述教导内容之外,包括测量级(1300)的处理芯片(800)的型式可根据上文关于处理芯片(800)的操作提供的其他教导内容来操作。

[0239] 与本文所述的其他计算和所执行的算法一样,图26所示的过程可由控制器(121)执行。这可包括控制器(121)激活驱动阀(1310、1316、1328、1336)、泵(1314、1332)和图9至图11以及图16至图20所示的DLS部件的部件。这还可包括控制器(121)处理来自自相关器(1024)的自相关数据以生成自相关曲线并执行如上所述与框(1408、1410)相关联的计算。当然,控制器(121)可结合图26所示的过程执行各种其他功能,包括但不限于本文明确描述的其他功能。

[0240] C.使用系列稀释的粘度感测的示例

[0241] 作为使用已知粒度的小珠作为校准工具来测量溶液粘度的补充或替代,可通过提供溶液的受控系列稀释并基于系列稀释跟踪溶液的变化来测量溶液的粘度。此类系列稀释过程的示例如图28所示。在该示例中,朝向DLS室(1324)传送包含包封mRNA颗粒的溶液的等分试样,并且获得初始DLS测量结果,如框(1500)所示。这包括打开第一阀(1310)并经由通道(1302、1312)朝向第一泵(1314)驱动包含包封mRNA颗粒的溶液的等分试样。一旦等分试样到达第一泵(1314),则第一阀(1310)闭合;然后激活第一泵(1314)以驱动等分试样经由通道(1320)和混合室(1322)进入DLS室(1324)。第三阀(1328)可在过程的该部分中保持闭合状态。另选地,第三阀(1328)可处于打开状态,并且等分试样可驻留在混合室(1322)、DLS室(1324)和第二泵(1332)中。在等分试样的至少一部分被保持在DLS室(1324)中的情况下,可如上所述激活图9至图11以及图16至图20所示的DLS部件以对等分试样执行DLS并由此进行等分试样的初始或基线DLS测量。

[0242] 一旦进行了等分试样的初始DLS测量,就将稀释剂添加到等分试样中,如框(1502)所示。仅以举例的方式,稀释剂可包括缓冲剂或任何其他合适种类的稀释剂。此外,稀释剂的粘度可以是已知的。过程的该部分可包括打开第二阀(1316)并经由通道(1304、1318)朝向第一泵(1314)驱动第一体积的稀释剂。在一些型式中,第一体积的稀释剂超过第一泵(1314)的容量,使得第一体积的稀释剂中的至少一些经过测量级(1300)中的第一泵(1314)传送。一旦第一体积的稀释剂已被引入测量级(1300),第二阀(1316)闭合;然后激活第一泵(1314)以驱动第一体积的稀释剂经由通道(1320)和混合室(1322)进入DLS室(1324),使得第一体积的稀释剂与DLS室(1324)中的包含包封mRNA颗粒的溶液的等分试样组合。在一些型式中,第一体积的稀释剂和包含包封mRNA颗粒的溶液的等分试样的组合体积约等于混合室(1322)、DLS室(1324)、至少一个泵(1314、1332)和通道(1320、1326、1330)的组合容量。

[0243] 为了进一步混合第一体积的稀释剂和包含包封mRNA颗粒的溶液的等分试样,可按序列激活泵(1314、1332)预定重复次数。例如,阀(1310、1316、1336)可保持在闭合状态,而

阀(1328)保持在打开状态,然后可激活第一泵(1314)以朝向第二泵(1332)驱动混合物。接着,可激活第二泵(1332)以朝向第一泵(1314)驱动混合物返回。以此方式,可任何合适的次数交替地激活泵(1314、1332)。随着混合物在泵(1314、1332)之间流动,混合物可重复地流过混合室(1322),这可进一步有利于第一体积的稀释剂与包含包封mRNA颗粒的溶液的等分试样的混合。

[0244] 一旦第一体积的稀释剂已与包含包封mRNA颗粒的溶液的等分试样适当地混合,即使在没有交替地激活泵(1314、1332)以进一步将第一体积的稀释剂与包含包封mRNA颗粒的溶液的等分试样混合的场景中,混合物也可被保持在DLS室(1324)中;并且可如上所述激活图9至图11以及图16至图20所示的DLS部件以对混合物执行DLS并由此对混合物进行DLS测量,如框(1504)所示。该DLS测量可包括将光投射到混合物中,接收由混合物中的小珠和颗粒散射的光,并且随着小珠和颗粒通过布朗运动分散在液体中而跟踪散射图案随时间推移的变化。DLS数据可用于生成自相关曲线,如框(1506)所示并且也如上文更详细地描述的。

[0245] 此后,可将若干附加体积的稀释剂添加到混合物中以进一步稀释混合物。每一附加体积的稀释剂可与第一体积的稀释剂具有相同体积。也可根据上述程序将每一附加体积的稀释剂添加到先前形成的稀释剂和等分试样的混合物中(并与其混合)。因此,过程的一部分包括确定是否应添加附加体积的稀释剂,如框(1508)所示。在一些型式中,添加附加体积的稀释剂(框(1502)),进行对应的DLS测量(框(1504)),并且拟合对应的自相关曲线(框(1506))预定次数。在一些其他型式中,监测通过DLS测量过程获得的数据以确定是否已获得足够数据,使得稀释、DLS测量和自相关曲线拟合的迭代次数可随过程而变化。

[0246] 在使用预定迭代次数的型式中,控制器(121)或一些其他部件可跟踪已添加附加体积的稀释剂的次数,如框(1506)所示;并且可确保添加了附加体积的稀释剂,进行了对应的DLS测量(框(1504)),并且拟合了对应的自相关曲线(框(1506)),直至已添加预定数量的稀释剂体积。类似地,控制器(121)可跟踪通过DLS测量过程获得的数据,以确定是否已获得足够数据;并且一旦控制器(121)确定已获得足够数据就停止进一步的迭代。在任一情况下,控制器(121)或一些其他部件可驱动系列稀释、对应DLS测量及对应自相关曲线拟合的子例程。在一些型式中,稀释的每次迭代(框(1502))提供50%稀释。另选地,可使用任何其他合适的持续速率,尽管对于稀释的每次迭代提供相同的稀释速率仍然是有利的。

[0247] 一旦已添加适当数量的稀释剂体积(例如,稀释动作(框(1502))已迭代预定次数或数据显示不需要进一步迭代等),已进行对应的DLS测量(框(1504))并且拟合了对应的自相关曲线(框(1506)),则可确定经稀释混合物的粘度,如框(1510)所示。在本示例中,将包封mRNA颗粒在包含乙醇的流体介质中输送,使得包含包封mRNA颗粒的溶液包括包封mRNA颗粒和乙醇;而稀释剂包括水。另选地,可使用任何其他合适的流体介质来输送包封mRNA颗粒;并且可使用任何其他流体作为稀释剂。返回到本示例,尽管包含包封mRNA颗粒的溶液中的乙醇的精确量可能是未知的,但可假设包含包封mRNA颗粒的溶液中的乙醇的量为约一定量(例如,约15%等)。混合物的粘度可随乙醇浓度线性增大,如以下等式(V)所示:

[0248] (V)

[0249] $v = f([乙醇]) \approx m[乙醇] + b$

[0250] 其中“v”是等分试样和稀释剂的混合物的粘度,

[0251] “f([乙醇])”是作为乙醇含量的线性函数的粘度,

[0252] “m([乙醇])”是等式中的线性化项,表示乙醇的浓度,以及

[0253] “b”是等式中的线性化项,表示没有任何乙醇的初始粘度。

[0254] 在使用等式(V)如上所述确定混合物的粘度的情况下,过程的下一步骤包括求解包封mRNA颗粒的粒度,如框(1512)所示。为此,因为混合物中乙醇的浓度随着稀释的每次迭代而减小已知因子(“f”)(框(1502)),可根据以下等式(VI)确定相对于稀释次数的自相关伽马值(“Γ”)的值:

[0255] (VI)

[0256] $$\boldsymbol{\Gamma_i = \frac{K/d}{b + m[\text{乙醇}]_0 f^i} = \frac{A}{B + Cf^i}}$$

[0257] 其中“Γ_i”是通过拟合每次稀释迭代的自相关曲线而确定的自相关曲线拟合值(框(1502)),

[0258] “K”是等式(I)中的其余参数,为了简单起见,在等式(III)中表示为“K”,

[0259] “d”是包封mRNA颗粒的直径,

[0260] “b”是等式中的线性化项,表示没有任何乙醇的初始粘度,

[0261] “$m([\text{乙醇}])_0$”是等式中的线性化项,表示乙醇的初始浓度,

[0262] “f^i”是由微流体体积确定的稀释因子(例如,如果输入微流体缓冲液每次将样品稀释一半,则每次将具有50%的稀释因子,并且这将由针对每个稀释循环引入的缓冲液体积确定,如由微流体几何形状/体积所确定),

[0263] “A”是拟合参数,表示K/d,

[0264] “B”是拟合参数,表示b,并且

[0265] “C”是拟合参数,表示$m([\text{乙醇}])_0$。

[0266] 在该示例中,值“A”可使得能够确定等分试样中的包封mRNA颗粒的粒度;并且值“C”可使得能够确定等分试样中的乙醇的浓度。

[0267] 图29示出了包括曲线(1552)的示例的图示(1550),绘制了在20次稀释迭代(框(1502))的过程中“Γ_i”的值的示例,其中每次稀释迭代(框(1502))提供50%的稀释率。如图所示,“Γ_i”的值从约第三次稀释(框(1502))迭代到约第九次稀释迭代显著增大;然后从约第十次稀释(框(1502))迭代开始基本上平稳。因此,在该示例中,可确定稀释(框(1502))可在约三次到九次之间迭代,附加的稀释(框(1502))迭代不一定有益。应当理解,这仅仅是例示性示例,并且不同的过程可能需要更多或更少的稀释迭代(框(1502))。

[0268] 根据前述内容,随着稀释步骤(框(1502))的每次重复,测量级(1300)中的样品浓度以测量级(1300)的设计所特有的已知因子降低。该因子可与泵(1314、1332)、混合室(1322)、DLS室(1324)等的体积成比例。

[0269] 可重复进行上文参照图28至图29所述的过程,以测试含包封mRNA颗粒的溶液的不同等分试样。在一些型式中,阀(854)被操作成顺序地将每个混合组件(820)的输出朝向测量级(1300)引导。可将所测量的包封mRNA颗粒的粒度和/或粒度分布与阈值或预定范围进行比较,以确定实际的包封mRNA颗粒的粒度和/或粒度分布是否在公差内。此比较可指示产生通过测量级(1300)处理的等分试样的混合组件(820)是否适当地操作。如果包封mRNA颗粒的粒度和/或粒度分布在公差之外,则这可指示在测量级(1300)中包封mRNA颗粒的粒度和/或粒度分布是不适当的;并且在测量级(1300)产生等分试样的混合组件(820)不当地操

作。控制器(121)然后可以有效地关闭该混合组件(820),如本文所述。

[0270] 无论混合组件(820)的输出是否已产生可接受的或不可接受的粒度和/或粒度分布,在第一混合组件(820)的输出已根据上文参照图28至图29所述的过程在测量级(1300)中被分析之后,控制器(121)可通过驱动阀(854)操作处理芯片(800)以将下一个混合组件(820)的输出传送到测量级(1300)。该序列可继续,直至每个混合组件(820)的输出已在测量级(1300)中被分析。一旦最后一个混合组件(820)的输出已在测量级(1300)中被分析,该过程可从第一个混合组件(820)开始并在处理芯片(800)的操作的整个持续时间中继续执行该序列。在任何混合组件(820)由于其在测量级(1300)输出失败而停止工作的情况下,随着处理芯片(800)在测量级(1300)重复测试混合组件(820)输出的序列,此类混合组件(820)可被忽略。

[0271] 除了在测量级(1300)和图28至图29的上下文中具体提供的前述教导内容之外,包括测量级(1300)的处理芯片(800)的型式可根据上文关于处理芯片(800)的操作提供的其他教导内容来操作。

[0272] 与本文所述的其他计算和所执行的算法一样,图28所示的过程可由控制器(121)执行。这可包括控制器(121)激活驱动阀(1310、1316、1328、1336)、泵(1314、1332)和图9至图11以及图16至图20所示的DLS部件的部件。这还可包括控制器(121)处理来自自相关器(1024)的自相关数据以生成自相关曲线并执行如上所述与框(1408、1410)相关联的计算。当然,控制器(121)可结合图28所示的过程执行各种其他功能,包括但不限于本文明确描述的其他功能。

[0273] V.带有流体输入歧管的处理芯片的示例

[0274] 如上所述,处理芯片(800)可以包括一组通道(856、858、860),从而协作形成输出歧管。这允许若干混合组件(820)的输出被传送到单一位置,诸如测量级(1300)。在一些情况下,可能希望提供允许来自单一输入源的流体到达若干混合组件(820)的对应输入通道的输入歧管。这可以避免需要针对每一个混合组件(820)均具有一组专用流体输入端口(804a、804b、804c)。这进而可以降低与处理芯片相关联的制造和操作复杂性。图30至图33示出了可以提供此种有益效果的处理芯片(2000)的示例。

[0275] 本示例的处理芯片(2000)包括三个流体输入端口(2004a、2004b、2004c)和三个对应流体通道(2002a、2002b、2002c)。仅以举例的方式,在一些具体实施中,mRNA和水的组合通过流体输入端口(2004a)和流体通道(2002a)来传送,乙醇中的一种或多种递送载体分子通过流体输入端口(2004b)和流体通道(2002b)传送,并且稀释剂通过流体输入端口(2004c)和流体通道(2002c)来传送。另选地,任何其他合适的流体可以通过流体输入端口(2004a、2004b、2004c)和流体通道(2002a、2002b、2002c)来传送。在本示例中,流体通道(2002a)通向流体输入歧管通道(2005a),该流体输入歧管通道进一步通向多个混合组件(2020),使得每个混合组件(2020)可以经由通道(2002a、2005a)从流体输入端口(2004a)接收流体。流体通道(2002b)通向流体输入歧管通道(2005b),该流体输入歧管通道进一步通向多个混合组件(2020),使得每个混合组件(2020)可以经由通道(2002b、2005b)从流体输入端口(2004b)接收流体。流体通道(2002c)通向流体输入歧管通道(2005c),该流体输入歧管通道进一步通向多个混合组件(2020),使得每个混合组件(2020)可以经由通道(2002c、2005c)从流体输入端口(2004c)接收流体。

[0276] 如图30至图31所示,该示例的处理芯片(2000)包括三个压力感测区域(2010)。第一压力感测区域(2010a)与第一流体通道(2002a)流体地联接,使得第一压力感测区域(2010a)可检测第一流体通道(2002a)内的流体的压力。第二压力感测区域(2010b)与第二流体通道(2002b)流体地联接,使得第二压力感测区域(2010b)可检测第二流体通道(2002b)内的流体的压力。第三压力感测区域(2010c)与第三流体通道(2002c)流体地联接,使得第三压力感测区域(2010c)可检测第三流体通道(2002c)内的流体的压力。压力感测区域(2010)可以是像上述压力感测级(700)那样配置和能够操作的压力感测级的一部分。压力感测区域(2010)还可以像上述压力感测级(810)那样配置和能够操作。在图31中省略了某些特征的情况下,应当理解,图31仅示出了压力感测区域(2010)的压力感测室(2012)。

[0277] 图32更详细地示出了混合组件(2020)的特征部。虽然在图32中仅示出了一个混合组件(2020),但应当理解,处理芯片(2000)中的所有混合组件(2020)可以像图32所示的混合组件(2020)那样配置和能够操作。如图所示,每个混合组件(2020)包括一组真空盖(2022)、一组入口阀(2024)和一组混合室(2030、2040)。第一真空盖(2022a)经由流体输入歧管通道(2005a)从第一流体通道(2002a)接收流体。第二真空盖(2022b)经由流体输入歧管通道(2005b)从第二流体通道(2002b)接收流体。第三真空盖(2022c)经由流体输入歧管通道(2005c)从第三流体通道(2002c)接收流体。第一阀(2024a)计量从第一真空盖(2022a)到通向第一混合室(2030)的第一通道(2026a)的流体的流量。第二阀(2024b)计量从第二真空盖(2022b)到通向第一混合室(2030)的入口通道(2026b)中的流体的流量。通道(2026a、2026b)会聚,以形成通向第一混合室(2030)中的入口通道(2032)。来自通道(2026a、2026b)的流体因此在第一混合室(2030)内混合在一起。

[0278] 第三阀(2024c)计量从第三真空盖(2022c)到通向第二混合室(2040)的第三通道(2026c)中的流体的流量。来自第一混合室(2030)的出口通道(2034)与第三通道(2026c)会聚,以形成通向第二混合室(2040)中的入口通道(2042)。来自通道(2034、2026c)的流体因此在第二混合室(2040)内混合在一起。在第二混合室(2040)中混合的流体通过出口通道(2044)输出。

[0279] 在使用混合组件提供包封mRNA的一些型式中,mRNA和水的组合可通过第一流体通道(2002a)传送,并且乙醇中的一种或多种递送载体分子可通过第二流体通道(2002b)传送。在此类型式中,mRNA和递送载体分子可因此在第一混合室(2030)中组合以用于包封。稀释剂(例如,基于柠檬酸盐的缓冲溶液等)可通过第三流体通道(2002c)传送。在此类型式中,第二混合室(2040)可因此用于提供pH调整。在一些变型中,mRNA和水在第一流体通道(2002a)上游的另一个混合室(未示出)中组合。类似地,递送载体分子和乙醇可在第二流体通道(2002b)上游的另一个混合室(未示出)中组合。

[0280] 阀(2054)被定位在出口通道(2044)的下游;共用歧管通道(2058)被定位在阀(2054)的下游。所有混合组件(2020)以此种方式与共用歧管通道(2058)流体地联接,其中阀(2054)被插置在相应的混合组件(2020)与共用歧管通道(2058)之间。如果与特定混合组件(2020)相关联的阀(2054)处于闭合状态,则流体可以不从该混合组件(2020)传送到共用歧管通道(2058)。如果与特定混合组件(2020)相关联的阀处于打开状态,则流体可以从该混合组件(2020)传送到共用歧管通道(2058)。因此,阀(2054)可以选择性地打开和闭合,以选择性地在所选择的混合组件(2020)与共用歧管通道(2058)之间提供流体连通。

[0281] 就附图看起来暗示阀(2054)沿着歧管通道(2058)定位而言,在本示例中,阀(2054)实际上没有被定位成防止流体沿着歧管通道(2058)流动。相反,每个阀(2054)仅被定位成防止流体从其对应的混合组件2020流向歧管通道(2058)。在本示例中,没有阀(2054)将影响来自任何其他混合组件(2020)的流体的流动;任何阀(2054)也将不会阻止从另一混合组件2020输出的流体流经歧管通道(2058)。因此,每个阀(2054)将仅阻止流体从其对应的混合组件(2020)流入歧管通道(2058)中,而不阻止来自任何其他混合组件(2020)的流体沿着歧管通道(2058)流动。

[0282] 在本示例中,控制器(121)被配置成以使得在给定的操作时刻仅一个阀(2054)处于打开状态的方式驱动阀(2054)。在操作的一些阶段,所有阀(2054)均可以处于闭合状态。在操作的一些其他阶段,两个或更多个阀(2054)可以处于打开状态。将在下面更详细地描述在共用歧管通道(2058)下游的处理芯片(2000)的特征部。

[0283] 如上所述,处理芯片(2000)可以以使得基于每个阀(2054)的操作状态,混合组件(2020)的流体输出可以全部传送到相同的共用歧管通道(2058)的方式操作。换句话说,混合组件(2020)的流体输出可以最终到达相同的目的地,共用歧管通道(2058)。同样如上所述,混合组件(2020)可以全部从相同的输入源,即与流体输入端口(2004a、2004b、2004c)联接的流体源接收流体。这是由于存在由混合组件(2020)共用的相应的流体输入歧管通道(2005a、2005b、2005c)。

[0284] 正如控制器(121)可以被配置成以使得在给定的操作时刻,仅一个混合组件(2020)的流体输出可以被传送到相同的共用歧管通道(2058)的方式驱动阀(2054),控制器(121)可以被配置成在给定的操作时刻,仅允许一个混合组件(2020)从流体输入端口(2004a、2004b、2004c)接收流体。例如,处理芯片(200)可以使得在给定的操作时刻,仅一个混合组件(2020)的入口阀(2024)处于打开状态,而所有其他混合组件(2020)的入口阀(2024)处于闭合状态的方式操作。阀(2024)因此可以被激活,以在给定的操作时刻提供从流体输入端口(2004a、2004b、2004c)到仅一个所选择的混合组件(2020)的流体连通。在操作的一些阶段,所有混合组件2020的阀2024可以处于闭合状态。在操作的一些其他阶段,两个或更多个混合组件(2020)的阀(2024)可以处于打开状态。将在下面更详细地描述控制器(121)何时可以激活阀(2024)以有效地从一个混合组件(2020)切换到另一个混合组件(2020)的场景的示例。虽然阀(2024)在本文中被描述为提供选择性地关闭与混合组件(2020)的流体连通的结构,但一些其他型式可以包括带有类似可操作性的阀,该阀被定位在真空盖(2022)的上游(即,在流体输入歧管通道(2005a、2005b、2005c)与相应的真空盖(2022a、2022b、2022c)之间)。

[0285] 图33更详细地示出了在共用歧管通道(2058)下游(并且因此,在混合组件(2020)下游)的处理芯片(2000)的特征部。如图所示,共用歧管通道(2058)通向歧管出口通道(2060)。歧管出口通道(2060)与一组阀(2062、2064、2066)流体地联接。阀(2064)与废物通道(2200)流体地联接,该废物通道与废物输出端口(2202)流体地联接。废物输出端口(2202)可用于将流体传送到废物储存隔室。此类废物储存隔室可位于另一个处理芯片(111、200、500、800、2000)中、位于试剂存放架(107)中或其他地方。在下面将更详细地描述流体可以通过废物输出端口(2202)传送的场景的示例。应当理解,阀(2062、2064)可以选择性地在闭合状态与打开状态之间转变,以允许来自歧管出口通道(2060)的流体经由废物通

道(2200)被传送到废物输出端口(2202)。

[0286] 阀(2066)与输出通道(2100)流体地联接,该输出通道与主输出端口(2102)流体地联接。在一些型式中,来自主输出端口(2102)的流体构成可接受的治疗性组合物。在一些其他型式中,来自主输出端口(2102)的流体被进一步处理以形成治疗性组合物。此类进一步处理可包括将流体传送到另一个处理芯片(111、200、500、800、2000)、传送到试剂存放架(107)中的小瓶或其他地方。作为另一选择,来自主输出端口(2102)的流体可用于一些其他品质控制测试(例如,在另一个处理芯片(111、200、500、800、2000)上或其他地方)。另选地,来自主输出端口(2102)的流体可以任何其他合适的方式处理。应当理解,阀(2062、2066)可以选择性地在闭合状态与打开状态之间转变,以允许来自歧管出口通道(2060)的流体经由输出通道(2100)被传送到主输出端口(2102)。

[0287] 除了与歧管出口通道(2060)流体地联接之外,歧管通道(2058)还与测量级(2300)流体地联接。本示例的测量级(2300)类似于上述测量级(1300)进行配置和操作。本示例的测量级(2300)包括样品入口通道(2302)、测试流体入口通道(2400)和出口通道(2306)。阀(2301)被插置在样品入口通道(2302)与歧管通道(2058)之间,使得阀(2301)可以被选择性地打开,以向样品入口通道(2302)提供从混合组件(2020)输出的携带包封mRNA颗粒的溶液的等分试样(即,样品体积)。当阀(2301)处于打开状态以经由样品入口通道(2302)向测量级(2300)提供等分试样时,阀(2062)可以处于闭合状态。

[0288] 样品入口通道(2302)还与具有相关阀(2504)的通道(2506)流体地联接。阀(2301)被定位在样品入口通道(2302)、通道(2506)和歧管通道(2058)之间的结合部处。另一个通道(2500)还与阀(2504)流体地联接。通道(2500)通向端口(2502),如图30至图31所示。在本示例中,端口(2502)用于将冲洗流体传送到处理芯片(2000)。仅作为示例,冲洗流体可以包括水和乙醇的组合和/或任何其他合适种类的冲洗流体。阀(2504)可以选择性地在闭合状态与打开状态之间转变,从而防止或允许从端口(2502)和通道(2500)到通道(2506)的流体连通。在一些型式中,当冲洗流体经由端口(2502)通过通道(2500)传送时,阀(2504、2301、2310、2336)处于打开状态,而阀(2054、2316、2064、2066)处于闭合状态,使得冲洗流体经过测量级(2300)并且最终经由废物输出端口(2202)离开处理芯片(2000)。另选地,处理芯片(2000)内的各种阀可以以任何其他合适的方案选择性地打开或闭合,以提供冲洗流体通过处理芯片(2000)的任何其他期望的流动路径。仅以举例的方式,当冲洗流体经由端口(2502)通过通道(2500)传送时,至少阀(2066、2310、2336)可以闭合,并且阀(2301、2054、2064)可以打开,使得冲洗流体经过共用歧管通道(2058)并且最终经由废物输出端口(2202)离开处理芯片(2000)。在一些其他型式中,省略了通道(2500、2506)、端口(2502)和阀(2504)。

[0289] 测试流体入口通道(2400)经由测试流体端口(2402)与测试流体源(未示出)流体连通。如以上在测量级(1300)的上下文中所述,测试流体可包括带有小珠的流体、没有小珠的稀释剂(例如,缓冲液和水等)和/或任何其他合适种类的流体。出口通道(2306)可视为类似于出口通道(1306),使得溶液可经由出口通道(2306)从测量级(2300)离开。如图33所示,出口通道(2306)最终经由废物通道(2200)通向废物输出端口(2202)。在流体从测量级(2300)经由废物通道(2200)传送到废物输出端口(2202)的操作级中,阀(2064)可以处于闭合状态,以防止此种流体到达歧管出口通道(2060)。

[0290] 本示例的测量级(2300)还包括第一阀(2310)、第一通道(2312)、第一泵(2314)、第二阀(2316)、第二通道(2318)、第三通道(2320)、混合室(2322)、DLS室(2324)、第四通道(2326)、第二泵(2332)、第五通道(2334)和第三阀(2336)。该示例的阀(2310、2316、2336)可像上述阀(824、854)那样配置和能够操作。因此,阀(2310、2316、2336)可通过在处理芯片(2000)的对应于阀(2310、2316、2336)的区域中选择性地向弹性层施加压力(或释放对弹性层的压力)来驱动处理芯片(2000)的弹性层(例如,像弹性层(302))而在打开状态与闭合状态之间转变。阀(2310、2316、2336)可因此用于选择性地阻止或允许流体流动。处理芯片(2000)的其他阀(2024、2054、2064、2066、2301、2504)可以以类似的方式配置和操作。泵(2314、2332)还可通过在处理芯片(2000)的对应于泵(2314、2332)的区域中选择性地向处理芯片(2000)的弹性层(例如,像弹性层(302))施加压力来操作,由此通过蠕动泵送动作驱动流体流动。

[0291] 第一阀(2310)插置在样品入口通道(2302)与第一通道(2312)之间,使得第一阀(2310)能够操作为选择性地阻止或允许流体在样品入口通道(2302)与第一通道(2312)之间流动。第一通道(2312)还与第一泵(2314)流体连通。第二阀(2316)插置在测试流体入口通道(2400)与第二通道(2318)之间,使得第二阀(2316)能够操作为选择性地阻止或允许流体在测试流体入口通道(2400)与第二通道(2318)之间流动。第二通道(2318)还与第一泵(2314)流体连通。第一泵(2314)也与第三通道(2320)流体连通。第一泵(2314)能够操作为将流体从样品入口通道(2302)和/或测试流体入口通道(2400)朝向第三通道(2320)泵送,具体取决于每个相应阀(2310、2316)的状态。

[0292] 第三通道(2320)还与混合室(2322)流体连通。混合室(2322)被配置成混合来自样品入口通道(2302)和测试流体入口通道(2304)的流体,如经由第一泵(2314)泵送到混合室(2322)中。仅以举例的方式,混合室(2322)可像本文所述的任何混合室那样配置和能够操作。另选地,混合室(2322)可以任何其他合适的方式配置和能够操作。

[0293] 混合室(2322)直接通向DLS室(2324)。DLS室(2324)可像上述DLS室(870)那样构造和操作。因此,主体(900)可被定位成与DLS室(2324)相邻,使得源光纤(1010)可将光发射到DLS室(2324)中;并且使得感测光纤(1020)可接收从如上所述的DLS室(2324)中的流体中的颗粒散射的光。散射光可到达光子计数器(1022),并且对应的数据可由自相关器(1024)处理,如上文所述。

[0294] DLS室(1324)还与通向第二泵(2332)的第四通道(2326)流体连通。第二泵(2332)也与第五通道(2334)流体连通。第二泵(2332)能够操作为将流体从第四通道(1326)朝向第五通道(2334)泵送;反之亦然。在一些型式中,另一个阀(未示出)可以插置在第四通道(2326)与第二泵(2332)之间的流体路径中。此种阀可以像上面在测量级(1300)的上下文中描述的第三阀(1328)那样配置和能够操作。返回本示例,第五通道(2334)进一步与第三阀(2336)流体连通。第三阀(2336)也与出口通道(2306)流体连通,使得第三阀(2336)能够操作为选择性地阻止或允许流体在第五通道(2334)与出口通道(2306)之间流动。

[0295] 从前述内容应当理解,泵(2314、2332)可从两个分开的源朝向和远离DLS室(2324)驱动流体。此外,阀(2310、2316、2336)可结合泵(2314、2332)的操作来选择性地阻止流体在处理芯片(2000)的不同相应区域处的流动。测量级(2300)可以与图9至图11和图16至图20中所示的DLS部件组合使用,从而以上文在测量级(1300)和与图25至图29对应的公开内容

的上下文中描述的方式感测粘度、粒度和粒度密度。

[0296] 如上所述,在任何给定的操作级,阀(204)可以被选择性地激活以提供仅通过一个混合组件(2020)的流体连通。换句话讲,阀(204)可用于有效地将一个混合组件(2020)指定为“活动的”,同时有效地将其他混合组件(2020)指定为“不活动的”。同样如上所述,阀(2062、2064、2066、2301)可以被选择性地激活,以确定由活动的混合组件(2020)输出的流体是否将被传送到测量级(2300)、主输出端口(2102)或废物输出端口(2202)。不管由活动的混合组件(2020)输出的流体被传送到何处,不活动的混合组件(2020)的阀(204、2054)可以保持闭合。

[0297] 同样如上所述,压力感测区域(2010)和测量级(2300)可以用于收集与生物芯片(2000)的性能相关的数据,包括特定于当前活动的混合组件(2020)的性能。就控制器(120)能够操作为驱动处理芯片(2000)的各种阀(2024、2054、2062、2064、2066、2301、2504、2310、2316、2336)的操作而言,以及就控制器(120)能够操作为处理来自压力感测区域(2010)和测量级(2300)的数据而言,控制器(120)可以进一步被配置成基于实时反馈来执行控制算法。换句话讲,控制器(120)可以至少部分地基于经由压力感测区域(2010)和测量级(2300)收集的实时数据来自动地驱动阀(2024、2054、2062、2064、2066、2301、2504、2310、2316、2336)和/或系统(100)的其他特征部。在一些情况下,此种经由控制器(120)的自动化操作可以包括从被指定为活动的混合组件(2020)的一个混合组件(2020)到被指定为活动的混合组件(2020)的另一个混合组件(2020)的自动化切换;先前活动的混合组件(2020)变得不活动。

[0298] 在操作的一个示例中,处理芯片(2000)上的第一混合组件(2020)可以被认为是活动的,而处理芯片(2000)上的其他混合组件(2020)可以被认为是不活动的。阀(2064、2301)可以保持处于闭合状态,并且阀(2062、2066)可以保持处于打开状态,以将从第一混合组件(2020)输出的流体引导至主输出端口(2102)。最终,流体可以暂时从主输出端口(2102)被重新引导至测量级(2300),以测试流体的等分试样。这可以通过闭合阀(2062)和打开阀(2301)来实现,或者执行上文在测量级(2300)的上下文中描述的操作。在一些情况下,基于时间的推移来周期性地执行此种测试。在一些其他情况下,响应于一个或多个其他条件(例如,来自压力感测区域(2010)中的一个或多个压力感测区域的压力数据落在公差之外等)来执行该测试。不管执行等分试样测试的基础如何,测试过程可以由控制器(120)自动发起。

[0299] 如果等分试样通过测量级(2300)的测试(例如,指示粒度和/或分布在公差内),则控制器(120)可以将处理芯片(2000)转变回非测试模式,在该模式下,从第一混合组件(2020)输出的流体被引导回主输出端口(2102)。阀(2064、2301)因此可以自动返回到闭合状态;阀(2062、2066)返回到打开状态。通过测量级(2300)处理的等分试样可以经由废物输出端口(2202)离开处理芯片(2000)。

[0300] 可以重复上述过程,直到控制器(120)自动地确定一个或多个条件在公差之外。在一些情况下,这可能发生在给定混合组件(2020)已经被认为是活动的一定时间段之后。此外,或者在替代形式中,控制器(120)可以基于来自测量级(2300)的数据,自动地确定从主动混合组件(2020)输出的流体中的粒度和/或分布在公差之外。此外,或者在替代形式中,控制器(120)可以基于来自压力感测区域(2010)中的一个或多个压力感测区域的数据,自

动地确定正被传送到活动的混合组件(2020)的流体的压力在公差之外。此外,或者在替代形式中,根据上述教导,控制器120可以自动地确定通过活动的混合组件2020传送的流体的流速在公差之外。此外,或者在替代形式中,控制器(120)可以自动地确定与活动的混合组件(2020)相关联的任何其他条件在公差之外。

[0301] 一旦控制器(120)自动地确定与主动混合组件(2020)相关联的一个或多个条件在公差之外。控制器(120)可以自动地从一个混合组件(2020)切换到另一个混合组件(2020)。例如,控制器(120)可以将第一混合组件(2020)的阀(2024)转变到闭合状态,以阻止流体经由输入歧管通道(2005)到达第一混合组件(2020);并且将第一混合组件(2020)的转换阀(2054)转变到闭合状态,以阻止流体经由共用歧管通道(2058)回流到第一混合组件(2020)中。阀(2024、2054)的此种闭合可以使第一混合组件(2020)为不活动的。控制器(120)可以将第二混合组件(2020)的阀(2024、2054)打开到打开状态。第二混合组件(2020)的阀(2024、2054)的此种打开可以使第二混合组件(2020)是活动的。

[0302] 在此操作级,可以进行上述将第二混合组件(2020)的流体输出传送到主输出端口(2102)的例程,经由测量级(2300)进行等分试样测试,直到控制器(120)自动地确定与第二混合组件(2020)相关联的一个或多个条件在公差之外。控制器(120)因此可以循环通过处理芯片(2000)上的可用混合组件(2020),直到不再剩下混合组件(2020)。如果控制器(120)确定与最后剩余的混合组件(2020)相关联的一个或多个条件在公差之外,则控制器(120)可以终止处理芯片(2000)上的进一步流体处理,并且向操作者提供适当的通知。

[0303] 通过仅具有三个流体输入端口(2004)和三个对应流体通道(2002)来为所有混合组件(2020)提供流体连通路径,处理芯片(2000)可以在流体混合过程期间便于从一个混合组件(2020)切换到另一个混合组件(2020)。在混合组件(2020)经由歧管通道(2005)共用输入通道(2002)的情况下,不需要将来自试剂存放架(107)的流体导管从通向一个混合组件的一组输入端口移动和重新联接到通向另一个混合组件的另一组输入端口。在本示例中,通过使用阀(2024、2054)简化了混合组件之间的切换。

[0304] VI.组合的示例

[0305] 以下示例涉及可以组合或应用本文教导内容的各种非穷举方式。以下实施例不旨在限制在本申请或本申请的后续申请中任何时候可能提出的任何权利要求的覆盖范围。没有排除声明。提供以下实施例仅仅是为了例示的目的。可以设想,本文的各种教导内容可以以多种其他方式布置和应用。还设想一些变型可省略在以下示例中提及的某些特征。因此,除非发明人或发明人关注的后继者在以后的日期明确指出,否则下面提到的方面或特征都不应被认为是关键的。如果在本申请或与本申请相关的后续申请中提出了包括除下面提到的那些特征之外的附加特征的任何权利要求,则不应认为那些附加特征由于与专利性相关的任何原因而被添加。

[0306] 实施例1

[0307] 一种装置,包括:处理芯片,该处理芯片包括:第一外表面、第二外表面、被定位在第一外表面与第二外表面之间的流体室,该流体室包括流体室入口和流体室出口,被定位在第一外表面与流体室之间的透光材料,多个混合组件,该多个混合组件中的每个混合组件具有多个入口和一个出口,该多个混合组件中的每个混合组件被配置成形成来自该多个入口的流体的混合物,并且将混合物传送通过出口,以及流体输入歧管通道,该多个混合组

件中的每个混合组件的至少一个入口与流体输入歧管通道流体地联接;以及动态光散射组件,处理芯片相对于动态光散射组件可移除地定位,该动态光散射组件包括:主体,该主体包括第一端口和第二端口,该主体被定位成靠近第一外表面,与主体的第一端口耦接的第一光纤,用于发射光的第一光纤,第一端口用于引导由第一光纤发射的光穿过透光材料并且进入流体室中,以及与主体的第二端口耦接的第二光纤,第二端口处的第二光纤相对于第一端口处的第一光纤倾斜地取向,第二光纤响应于第一光纤发射光进入流体室中而接收由流体室中的流体中的颗粒散射的光。

[0308] 实施例2

[0309] 根据实施例1所述的装置,该流体室具有包括圆形上部内表面、圆形下部内表面和从圆形上部内表面延伸到圆形下部内表面的内侧壁的圆筒形状。

[0310] 实施例3

[0311] 根据实施例2所述的装置,该流体室入口被定位在内侧壁的邻近圆形下部内表面的区域中。

[0312] 实施例4

[0313] 根据实施例2至3中任一项所述的装置,该流体室出口被定位在内侧壁的邻近圆形上部内表面的区域中。

[0314] 实施例5

[0315] 根据实施例1至4中任一项所述的装置,该多个混合组件中的至少一个混合组件包括第一混合级,该第一混合级用于混合第一多种流体组分以形成第一流体混合物,流体室入口用于接收第一流体混合物。

[0316] 实施例6

[0317] 根据实施例5所述的装置,该第一混合级包括第一混合入口、第二混合入口和第一混合出口,第一混合入口用于接收第一流体组分,第二混合入口用于接收第二流体组分,第一混合出口用于输出第一流体混合物,第一流体混合物包含至少第一流体组分和第二流体组分。

[0318] 实施例7

[0319] 根据实施例6所述的装置,该处理芯片还包括:第一压力传感器,该第一压力传感器用于感测进入第一混合入口的第一流体组分的压力,以及第二压力传感器,该第二压力传感器用于感测进入第二混合入口的第二流体组分的压力。

[0320] 实施例8

[0321] 根据实施例7所述的装置,还包括处理器,该处理器用于从动态光散射组件、第一压力传感器和第二压力传感器接收数据。

[0322] 实施例9

[0323] 根据实施例8所述的装置,该处理器用于使从动态光散射组件、第一压力传感器和第二压力传感器接收到的数据进一步相关。

[0324] 实施例10

[0325] 根据实施例6至9中任一项所述的装置,该处理芯片还包括与第一混合出口流体地联接的附加流体通道。

[0326] 实施例11

[0327] 根据实施例10所述的装置,该处理芯片用于提供流体从第一混合出口到附加流体通道、流体室入口或附加流体通道与流体室入口的组合的传送。

[0328] 实施例12

[0329] 根据实施例10至11中任一项所述的装置,该处理芯片用于提供流体经由第一混合出口从附加流体通道到流体室入口的传送。

[0330] 实施例13

[0331] 根据实施例5至12中任一项所述的装置,该多个混合组件中的至少一个混合组件还包括具有第二混合出口的第二混合级,该第二混合级用于混合第二多种流体组分以形成第二流体混合物,流体室入口用于从第二混合出口接收第二流体混合物。

[0332] 实施例14

[0333] 根据实施例13所述的装置,该处理芯片还包括至少一个阀,该至少一个阀用于调节从第一混合出口和第二混合出口到流体室入口的流体的流量,使得流体室入口一次选择性地接收第一流体混合物或第二流体混合物中的仅一者。

[0334] 实施例15

[0335] 根据实施例13至14中任一项所述的装置,该处理芯片还包括歧管,该歧管用于将流体从第一混合出口和第二混合出口引导至流体室入口。

[0336] 实施例16

[0337] 根据实施例1至15中任一项所述的装置,该处理芯片具有包括四个拐角的正方形形状,动态光散射组件被定位在四个拐角中的一个拐角处。

[0338] 实施例17

[0339] 根据实施例1至16中任一项所述的装置,该动态光散射组件还包括位于第一端口中的准直器,该准直器插置在第一光纤的端部与第一外表面之间。

[0340] 实施例18

[0341] 根据实施例17所述的装置,该第一端口还包括插置在准直器与第一外表面之间的聚焦体积。

[0342] 实施例19

[0343] 根据实施例18所述的装置,该聚焦体积限定锥形形状。

[0344] 实施例20

[0345] 根据实施例18至19中任一项所述的装置,该动态光散射组件还包括插置在准直器与聚焦体积之间的聚焦透镜。

[0346] 实施例21

[0347] 根据实施例1至20中任一项所述的装置,该动态光散射组件还包括位于第二端口中的滤光器,该滤光器插置在第二光纤的端部与第一外表面之间。

[0348] 实施例22

[0349] 根据实施例21所述的装置,该主体还限定插置在滤光器与第一外表面之间的通道。

[0350] 实施例23

[0351] 根据实施例1至22中任一项所述的装置,该主体包括面向第一外表面的面向芯片的表面,该面向芯片的表面限定第一开口和第二开口,第一端口用于引导由第一光纤发射

的光穿过第一开口到达透光材料,第二光纤用于经由第二开口接收散射光。

[0352] 实施例24

[0353] 根据实施例23所述的装置,该面向芯片的表面与第一外表面间隔开间隙距离。

[0354] 实施例25

[0355] 根据实施例1至24中任一项所述的装置,还包括处理器,该处理器用于确定以下中的一者或两者:使用至少来自动态光散射组件的数据来确定流体室中的流体中的颗粒的粒度或者使用至少来自动态光散射组件的数据来确定流体室中的流体中的颗粒的粒度分布。

[0356] 实施例26

[0357] 根据实施例25所述的装置,该处理器用于使用自相关来确定以下中的一者或两者:使用至少来自动态光散射组件的数据来确定流体室中的流体中的颗粒的粒度或者使用至少来自动态光散射组件的数据来确定流体室中的流体中的颗粒的粒度分布。

[0358] 实施例27

[0359] 根据实施例1至26中任一项所述的装置,该处理芯片用于形成包括包封核苷酸的颗粒。

[0360] 实施例28

[0361] 根据实施例27所述的装置,该包封核苷酸包括包封mRNA。

[0362] 实施例29

[0363] 根据实施例27至28中任一项所述的装置,该核苷酸被包封在表面活性剂中。

[0364] 实施例30

[0365] 一种装置,包括:处理芯片,该处理芯片包括:第一外表面;第二外表面;定位在第一外表面与第二外表面之间的流体室,该流体室包括流体室入口和流体室出口;定位在第一外表面与流体室之间的透光材料;多个混合组件,每个混合组件包括混合级,该混合级用于混合多种流体组分以形成流体混合物,流体室入口用于接收流体混合物,流体混合物包括颗粒;流体输入歧管通道,多个混合组件中的每个混合组件与流体输入歧管通道流体地联接;多个压力传感器,该多个压力传感器用于感测进入多个混合组件中的每个混合组件的混合级的流体组分的压力;以及动态光散射组件,该处理芯片相对于动态光散射组件可移除地定位,该动态光散射组件用于经由透光材料将光发射到流体室中并接收从流体室中的流体混合物中的颗粒散射的光。

[0366] 实施例31

[0367] 根据实施例30所述的装置,还包括处理器,该处理器用于从动态光散射组件接收数据。

[0368] 实施例32

[0369] 根据实施例31所述的装置,该处理器用于确定以下中的一者或两者:使用至少来自动态光散射组件的数据来确定流体室中的流体中的颗粒的粒度或者使用至少来自动态光散射组件的数据来确定流体室中的流体中的颗粒的粒度分布。

[0370] 实施例33

[0371] 根据实施例31至32中任一项所述的装置,该处理器用于进一步从多个压力传感器接收数据。

[0372] 实施例34

[0373] 根据实施例33所述的装置,该处理器用于使用至少来自多个压力传感器的数据来确定多个混合组件中的每个混合组件的混合级是否具有流动限制。

[0374] 实施例35

[0375] 根据实施例33至34中任一项所述的装置,该处理器用于使从动态光散射组件和多个压力传感器接收到的数据进一步相关。

[0376] 实施例36

[0377] 一种装置,包括:处理芯片,该处理芯片包括:第一外表面;第二外表面;多个混合组件,每个混合组件包括:具有第一混合出口的第一混合级,该第一混合级用于混合第一多种流体组分以形成第一流体混合物,并且将第一流体混合物通过第一混合出口传送出去,该第一流体混合物包括颗粒;以及具有第二混合出口的第二混合级,该第二混合级用于混合第二多种流体组分以形成第二流体混合物,并且将第二流体混合物通过第二混合出口传送出去,第二流体混合物包括颗粒;以及流体输入歧管通道,多个混合组件中的每个混合组件与流体输入歧管通道流体地联接;第一动态光散射组件,所述第一动态光散射组件被定位在所述第一混合级附近,所述第一动态光散射组件用于将光发射到所述第一流体混合物中并接收从所述第一流体混合物中的颗粒散射的光;以及第二动态光散射组件,该第二动态光散射组件被定位在第二混合级附近,该第二动态光散射组件用于将光发射到第二流体混合物中并接收从第二流体混合物中的颗粒散射的光;所述处理芯片相对于所述第一动态光散射组件和所述第二动态光散射组件可移除地定位。

[0378] 实施例37

[0379] 根据实施例36所述的装置,该第一动态光散射组件用于将光发射到第一混合出口中。

[0380] 实施例38

[0381] 根据实施例36至37中任一项所述的装置,该第二动态光散射组件用于将光发射到第二混合出口中。

[0382] 实施例39

[0383] 根据实施例36至38中任一项所述的装置,该处理芯片还包括歧管,该歧管用于将流体从第一混合出口和第二混合出口引导至共用出口通道。

[0384] 实施例40

[0385] 根据实施例39所述的装置,该处理芯片还包括被定位在第一外表面与第二外表面之间的流体室,该流体室用于接收来自共用出口通道的第一流体混合物和第二流体混合物中的所选一者;该装置还包括:第三动态光散射组件,该第三动态光散射组件用于将光发射到流体室中并接收从流体室中的第一流体混合物或第二流体混合物中的颗粒散射的光。

[0386] 实施例41

[0387] 根据实施例40所述的装置,还包括处理器,该处理器用于使来自第一光散射组件和第二光散射组件的数据与来自第三动态光散射组件的数据相关。

[0388] 实施例42

[0389] 根据实施例39至41中任一项所述的装置,该处理芯片还包括一个或多个阀以选择性地计量从第一混合出口和第二混合出口到共用出口通道的流体的流量。

[0390] 实施例43

[0391] 根据实施例36至42中任一项所述的装置,还包括多个压力传感器,该多个压力传感器用于感测进入多个混合组件中的每个混合组件的第一混合级和第二混合级的第一流体组分和第二流体组分的压力。

[0392] 实施例44

[0393] 根据实施例43所述的装置,还包括处理器,该处理器用于从第一动态光散射组件、第二动态光散射组件和多个压力传感器接收数据。

[0394] 实施例45

[0395] 根据实施例44所述的装置,该处理器用于使来自第一动态光散射组件和第二动态光散射组件的数据与来自多个压力传感器的数据进一步相关。

[0396] 实施例46

[0397] 一种方法,包括:将流体传送通过处理芯片以在流体中生成包封颗粒;经由第一光纤朝向所述包封颗粒发射光,所述包封颗粒散射所发射光,所发射光通过所述处理芯片的第一侧上的透光材料传送;接收从所述包封颗粒散射的光,所接收光通过所述处理芯片的所述第一侧上的所述透光材料传送,所接收光由相对于所述第一光纤倾斜地取向的第二光纤接收,所述第一光纤和所述第二光纤被固定到位于所述处理芯片附近的主体;对所接收光执行自相关;以及确定下列中的任一者:使用至少自相关来确定包封颗粒的粒度,使用至少自相关来确定包封颗粒的粒度分布,或者使用至少自相关来确定包封颗粒的粒度和粒度分布,将流体传送通过处理芯片包括将流体从处理芯片的流体输入歧管通道传送到处理芯片的多个混合组件。

[0398] 实施例47

[0399] 根据实施例46所述的方法,包封颗粒包括包封核苷酸。

[0400] 实施例48

[0401] 根据实施例47所述的方法,包封核苷酸包括包封mRNA。

[0402] 实施例49

[0403] 根据实施例48所述的方法,包封mRNA包括被至少一种递送载体分子包封的mRNA。

[0404] 实施例50

[0405] 根据实施例49所述的方法,至少一种递送载体分子包括氨基脂质化类肽。

[0406] 实施例51

[0407] 根据实施例46至50中任一项所述的方法,将流体传送通过处理芯片以在流体中生成包封颗粒包括将两种或更多种流体组分传送通过多个混合组件中的至少一个混合组件以生成包封颗粒。

[0408] 实施例52

[0409] 根据实施例46至51中任一项所述的方法,还包括监测通过处理芯片传送的流体的压力。

[0410] 实施例53

[0411] 根据实施例50所述的方法,还包括使所监测的压力值与所确定的包封颗粒粒度值或所确定的包封颗粒粒度分布值中的一者或两者相关。

[0412] 实施例54

[0413] 如实施例52至53中任一项所述的方法,还包括:确定所监测的压力值落在公差范

围之外;以及响应于确定所监测的压力值落在公差范围之外而停止将流体传送通过处理芯片的至少一部分。

[0414] 实施例55

[0415] 根据实施例46至54中任一项所述的方法,还包括:确定所确定的包封颗粒粒度或粒度分布落在公差范围之外;以及响应于确定所确定的包封颗粒粒度或粒度分布落在公差范围之外而停止将流体传送通过处理芯片的至少一部分。

[0416] 实施例56

[0417] 根据实施例46至55中任一项所述的方法,所发射的光沿着第一轴线发射,所接收的光沿着第二轴线被接收,第一轴线和第二轴线在会聚点处相交,该会聚点被定位在处理芯片内。

[0418] 实施例57

[0419] 根据实施例56所述的方法,第一轴线和第二轴线一起限定倾斜角。

[0420] 实施例58

[0421] 根据实施例57所述的方法,倾斜角在约10度至约45度的范围内。

[0422] 实施例59

[0423] 一种方法,包括:将流体传送通过处理芯片的混合组件以在流体中生成包含包封颗粒的混合物;监测通过所述混合组件传送的流体的压力;激活动态光散射组件以确定所述流体中的所述包封颗粒的粒度或粒度分布,当所述流体在所述处理芯片中时,所述动态光散射组件使光散射离开所述颗粒;以及将所监测的流体压力与所确定的粒度或粒度分布相关,将流体传送通过混合组件包括将第一流体从流体输入歧管通道传送到多个混合组件中的第一混合组件,流体输入歧管通道与多个混合组件中的第二混合组件流体地联接。

[0424] 实施例60

[0425] 根据实施例59所述的方法,还包括使用至少所监测的压力来调节通过混合组件的流体的传送。

[0426] 实施例61

[0427] 根据实施例59至60中任一项所述的方法,还包括确定所监测的压力落在预定范围之外,响应于确定所监测的压力落在预定范围之外来执行激活动态光散射组件。

[0428] 实施例62

[0429] 根据实施例59至61中任一项所述的方法,激活动态光散射组件包括:经由第一光纤向封装颗粒发射光,封装颗粒散射所发射的光,所发射的光通过处理芯片的第一侧上的透光材料传送,接收从封装颗粒散射的光,所接收的光通过处理芯片的第一侧上的透光材料传送,所接收的光由相对于第一光纤倾斜地取向的第二光纤接收,第一光纤和第二光纤被固定到定位在处理芯片附近的主体,对所接收光执行自相关,并且至少使用自相关来确定包封颗粒的粒度或粒度分布。

[0430] 实施例63

[0431] 一种方法,包括:将流体从处理芯片的流体输入歧管通道传送通过处理芯片的第一混合组件以在流体中生成包含包封颗粒的第一混合物;将流体从流体输入歧管通道传送通过处理芯片的第二混合组件以在流体中生成包含包封颗粒的第二混合物;朝向所述第一混合物中的所述包封颗粒发射光,所述第一混合物中的所述颗粒散射所发射光;接收从所

述第一混合物中的所述包封颗粒散射的光;对从所述第一混合物中的所述包封颗粒散射的所接收光执行自相关;使用至少对从所述第一混合物中的所述包封颗粒散射的所接收光的所述自相关来确定所述第一混合物中的所述包封颗粒的粒度或粒度分布;朝向所述第二混合物中的所述包封颗粒发射光,所述第二混合物中的所述颗粒散射所发射光;接收从所述第二混合物中的所述包封颗粒散射的光;对从所述第二混合物中的所述包封颗粒散射的所接收光执行自相关;以及使用至少对从第二混合物中的包封颗粒散射的所接收光的自相关来确定第二混合物中的包封颗粒的粒度或粒度分布。

[0432] 实施例64

[0433] 根据实施例63所述的方法,朝向第一混合物中的包封颗粒发射光、接收从第一混合物中的包封颗粒散射的光、朝向第二混合物中的包封颗粒发射光以及接收从第二混合物中的包封颗粒散射的光由单个动态光散射组件执行。

[0434] 实施例65

[0435] 根据实施例64所述的方法,还包括:将第一混合物选择性地传送到单个动态光散射组件的流体室,朝向第一混合物中的包封颗粒发射光以及接收从第一混合物中的包封颗粒散射的光是在第一混合物处于流体室中时执行的;以及将第二混合物选择性地传送到流体室,朝向第二混合物中的包封颗粒发射光以及接收从第二混合物中的包封颗粒散射的光是在第二混合物处于流体室中时执行的。

[0436] 实施例66

[0437] 根据实施例63至64中任一项所述的方法,还包括:激活第一动态光散射组件以执行朝向第一混合物中的包封颗粒发射光以及接收从第一混合物中的包封颗粒散射的光;以及激活第二动态光散射组件以执行朝向第二混合物中的包封颗粒发射光以及接收从第二混合物中的包封颗粒散射的光,第二动态光散射组件与第一动态光散射组件分开。

[0438] 实施例67

[0439] 根据实施例66所述的方法,还包括:将第一混合物选择性地传送到第三动态光散射组件的流体室;在所述第一混合物处于所述流体室中时朝向所述第一混合物中的所述包封颗粒发射光;在所述第一混合物处于所述流体室中时接收从所述第一混合物中的所述包封颗粒散射的光;选择性地将所述第二混合物传送到所述流体室;在所述第二混合物处于所述流体室中时朝向所述第二混合物中的所述包封颗粒发射光;以及在第二混合物处于流体室中时接收从第二混合物中的包封颗粒散射的光。

[0440] 实施例68

[0441] 根据实施例67所述的方法,还包括使第一混合物和第二混合物通过歧管传送,第一混合物和第二混合物在到达流体室之前经过歧管。

[0442] 实施例69

[0443] 一种装置,包括:主体,该主体包括第一端口和第二端口,主体能够被定位成靠近处理芯片的第一外表面;第一光纤,所述第一光纤与所述主体的所述第一端口耦接,所述第一光纤用于发射光,所述第一端口用于引导由所述第一光纤发射的光穿过所述处理芯片的透光材料并进入所述处理芯片的流体室;聚焦透镜,所述聚焦透镜由所述主体支撑,所述聚焦透镜被定位并构造成聚焦由所述第一光纤发射的光;第二光纤,所述第二光纤与所述主体的所述第二端口耦接,所述第二端口处的所述第二光纤相对于所述第一端口处的所述第

一光纤倾斜地取向,所述第二光纤用于响应于所述第一光纤将光发射到所述流体室中而接收由所述流体室中的流体中的颗粒散射的光;滤光器,该滤光器由主体支撑,滤光器被定位并配置成过滤由流体室中的流体中的颗粒散射的光;以及相对于主体可移除地定位的处理芯片,该处理芯片包括:第一外表面、第二外表面、定位在第一外表面与第二外表面之间的流体室,该流体室包括流体室入口和流体室出口、定位在第一外表面与流体室之间的透光材料、多个混合组件以及与多个混合组件中的每个混合组件流体地联接的流体输入歧管通道。

[0444] 实施例70

[0445] 根据实施例69所述的装置,还包括具有处理芯片安装件的基座,该处理芯片安装件用于可移除地接收处理芯片,主体被定位成与处理芯片安装件相邻。

[0446] 实施例71

[0447] 根据实施例69至70中任一项所述的装置,该主体用于沿着垂直于处理芯片的外表面的轴线取向第一光纤。

[0448] 实施例72

[0449] 根据实施例69至71中任一项所述的装置,该主体用于沿着相对于处理芯片的外表面倾斜地取向的轴线取向第二光纤。

[0450] 实施例73

[0451] 根据实施例69至72中任一项所述的装置,还包括处理器,该处理器被配置成接收指示由第二光纤接收的光的数据,并且基于数据选择性地将流体从流体输入歧管通道引导至多个混合组件中的一个混合组件。

[0452] 实施例74

[0453] 一种装置,包括:处理芯片安装件,该处理芯片安装件用于可移除地接收处理芯片;主体,所述主体包括第一端口和第二端口,所述主体相对于所述处理芯片安装件牢固地固定,所述处理芯片安装件用于在所述主体与所述处理芯片安装件之间可移除地接收所述处理芯片;第一光纤,所述第一光纤与所述主体的所述第一端口耦接,所述第一光纤用于发射光,所述第一端口用于引导由所述第一光纤发射的光穿过由所述处理芯片安装件接收的处理芯片的透光材料并进入所述处理芯片的流体室;第二光纤,所述第二光纤与所述主体的所述第二端口耦接,所述第二端口处的所述第二光纤相对于所述第一端口处的所述第一光纤倾斜地取向,所述第二光纤用于响应于所述第一光纤将光发射到所述流体室中而接收由所述流体室中的流体中的颗粒散射的光;以及可移除地接收在处理芯片安装件中的处理芯片,该处理芯片包括:第一外表面;第二外表面;定位在第一外表面与第二外表面之间的流体室,该流体室包括流体室入口和流体室出口;定位在第一外表面与流体室之间的透光材料和多个混合组件以及与多个混合组件中的每个混合组件流体地联接的流体输入歧管通道。

[0454] 实施例75

[0455] 根据实施例74所述的装置,该处理芯片被配置成形成治疗性组合物。

[0456] 实施例76

[0457] 根据实施例75所述的装置,该治疗性组合物包含含有颗粒的流体。

[0458] 实施例77

[0459] 根据实施例76所述的装置,该第一端口用于引导由第一光纤发射的光穿过处理芯片的透光材料到达治疗性组合物的流体。

[0460] 实施例78

[0461] 根据实施例77所述的装置,该第二光纤用于接收由治疗性组合物的颗粒散射的光。

[0462] 实施例79

[0463] 根据实施例78所述的装置,还包括处理器以确定以下中的一者或两者:使用至少由治疗性组合物的颗粒散射的光来确定治疗性组合物中的颗粒的粒度或者使用至少由治疗性组合物的颗粒散射的光来确定治疗性组合物中的颗粒的粒度分布。

[0464] 实施例80

[0465] 根据实施例79所述的装置,该处理器被配置成基于治疗性组合物中的颗粒的粒度或治疗性组合物中的颗粒的粒度分布中的所确定的一者或两者来选择性地将流体从流体输入歧管通道引导至多个混合组件中的一个混合组件。

[0466] 实施例81

[0467] 一种装置,包括:处理芯片,该处理芯片包括:流体室,该流体室包括流体室入口和流体室出口,以及与流体室相邻的透光材料;动态光散射组件,所述处理芯片相对于所述动态光散射组件可移除地定位,所述动态光散射组件用于引导光穿过所述透光材料并进入所述流体室中,所述动态光散射组件还用于响应于所述第一光纤将光发射到所述流体室中而接收由所述流体室中的流体中的颗粒散射的光,并由此捕获光散射数据;以及处理器,该处理器用于基于所捕获的光散射数据来确定流体室中的流体的粘度,该处理器还用于基于所捕获的光散射数据来确定流体中的颗粒的粒度或粒度分布中的一者或两者,该处理芯片还包括多个混合组件,多个混合组件中的每个混合组件具有多个入口和出口,多个混合组件中的每个混合组件被配置成从多个入口形成流体混合物,并且将混合物传送通过出口,处理芯片还包括流体输入端口和流体输入歧管通道,多个混合组件的多个入口与流体输入歧管通道流体地联接。

[0468] 实施例82

[0469] 根据实施例81所述的装置,该处理芯片还包括:第一通道,该流体室入口被配置成接收来自第一通道的第一流体,以及第二通道,该流体室入口被进一步配置成接收来自第二通道的第二流体。

[0470] 实施例83

[0471] 根据实施例82所述的装置,该第一流体包含治疗性组合物。

[0472] 实施例84

[0473] 根据实施例83所述的装置,该治疗性组合物包含颗粒中的至少一些颗粒。

[0474] 实施例85

[0475] 根据实施例84所述的装置,该治疗性组合物的颗粒包含mRNA。

[0476] 实施例86

[0477] 根据实施例82至85中任一项所述的装置,该第二流体包含颗粒中的至少一些颗粒。

[0478] 实施例87

[0479] 根据实施例86所述的装置,该第二流体的颗粒包括小珠。

[0480] 实施例88

[0481] 根据实施例87所述的装置,该第一流体包含治疗性组合物,该治疗性组合物包含颗粒。

[0482] 实施例89

[0483] 根据实施例88所述的装置,该治疗性组合物的颗粒具有第一直径,该小珠具有不同于第一直径的第二直径。

[0484] 实施例90

[0485] 根据实施例89所述的装置,该第二直径大于第一直径。

[0486] 实施例91

[0487] 根据实施例82至90中任一项所述的装置,该第一流体含有第一种类的颗粒,该第二流体含有第二种类的颗粒。

[0488] 实施例92

[0489] 根据实施例91所述的装置,该处理器用于基于由第一种类的颗粒和第二种类的颗粒散射的光来确定第一流体内的第一种类的颗粒的粒度或粒度分布中的一者或两者。

[0490] 实施例93

[0491] 根据实施例92所述的装置,第二种类的颗粒具有已知粒度。

[0492] 实施例94

[0493] 根据实施例82至93中任一项所述的装置,该第二流体包含稀释剂。

[0494] 实施例95

[0495] 根据实施例94所述的装置,该处理芯片被配置成按序列选择性地向第一流体添加离散量的稀释剂。

[0496] 实施例96

[0497] 根据实施例95所述的装置,该处理芯片包括至少一个阀以选择性地控制稀释剂到第一流体的递送。

[0498] 实施例97

[0499] 根据实施例95至96中任一项所述的装置,该处理芯片还包括至少一个泵以选择性地驱动稀释剂的移动。

[0500] 实施例98

[0501] 根据实施例94至97中任一项所述的装置,该处理器用于:在向第一流体添加离散量的稀释剂的序列期间,跟踪所捕获的光散射数据的自相关,并且基于所跟踪的自相关来确定流体中的颗粒的粒度或粒度分布中的一者或两者。

[0502] 实施例99

[0503] 根据实施例94至98中任一项所述的装置,该处理芯片还包括混合室以将稀释剂与第一流体混合。

[0504] 实施例100

[0505] 根据实施例99所述的装置,该混合室被定位成与流体室相邻。

[0506] 实施例101

[0507] 根据实施例99至100中任一项所述的装置,该处理芯片还包括第一泵和第二泵,第

一泵和第二泵被配置成交替地激活,从而驱动稀释剂和第一流体的组合来回地通过混合室。

[0508] 实施例102

[0509] 一种方法,包括:将流体混合物传送通过处理芯片,该流体混合物包含颗粒;经由第一光纤朝向所述流体混合物发射光,所述流体混合物中的所述颗粒散射所发射光;接收从所述流体混合物中的所述颗粒散射的光,所接收光由相对于所述第一光纤倾斜地取向的第二光纤接收,所述第一光纤和所述第二光纤被固定到位于所述处理芯片附近的主体;对所接收光执行自相关;使用至少所述自相关来确定所述流体混合物的粘度;以及确定下列中的任一者:使用至少自相关来确定流体混合物中的颗粒的粒度,使用至少自相关来确定流体混合物中的颗粒的粒度分布,或者使用至少自相关来确定流体混合物中的颗粒的粒度和粒度分布:将流体传送通过处理芯片包括:将第一流体组分从流体输入歧管通道传送到第一混合组件,该流体输入歧管通道流体地联接到第二混合组件,第一流体组分包括颗粒中的至少一些颗粒,将第二流体组分传送到第一混合组件,并且将第一流体组分和第二流体组分混合在一起以形成流体混合物。

[0510] 实施例103

[0511] 根据实施例102所述的方法,该第一流体组分的颗粒包括治疗性颗粒。

[0512] 实施例104

[0513] 根据实施例103所述的方法,该治疗性颗粒包括mRNA。

[0514] 实施例105

[0515] 根据实施例104所述的方法,该mRNA被包封在递送载体中。

[0516] 实施例106

[0517] 根据实施例102至105中任一项所述的方法,该第二流体组分包含颗粒中的至少一些颗粒。

[0518] 实施例107

[0519] 根据实施例106所述的方法,该第二流体组分的颗粒包括小珠。

[0520] 实施例108

[0521] 根据实施例106至107中任一项所述的方法,第一流体组分的颗粒具有第一直径,第二流体组分的颗粒具有不同于第一直径的第二直径。

[0522] 实施例109

[0523] 根据实施例108中任一项所述的方法,该第二直径大于第一直径。

[0524] 实施例110

[0525] 根据实施例106至109中任一项所述的方法,第一流体组分的颗粒包括第一种类的颗粒,第二流体组分的颗粒包括不同于第一种类的颗粒的第二种类的颗粒。

[0526] 实施例111

[0527] 根据实施例106至110中任一项所述的方法,接收从流体混合物中的颗粒散射的光包括:接收由第一流体组分的颗粒散射的光,以及接收由第二流体组分的颗粒散射的光。

[0528] 实施例112

[0529] 根据实施例111所述的方法,确定下列中的任一者:使用至少自相关来确定流体混合物中的颗粒的粒度、使用至少自相关来确定流体混合物中的颗粒的粒度分布或者使用至

少自相关来确定流体混合物中的颗粒的粒度和粒度分布，包括确定下列中的任一者：使用至少自相关来确定第一流体组分的颗粒的粒度、使用至少自相关来确定第一流体组分的颗粒的粒度分布或者使用至少自相关来确定第一流体组分的颗粒的粒度和粒度分布。

[0530] 实施例113

[0531] 根据实施例102至112中任一项所述的方法，该第二流体组分包含稀释剂。

[0532] 实施例114

[0533] 根据实施例113所述的方法，将流体混合物传送通过处理芯片还包括按序列向第一流体组分添加离散量的稀释剂。

[0534] 实施例115

[0535] 根据实施例114所述的方法，还包括在每次按序列向第一流体组分添加离散量的稀释剂时重复发射光、接收光以及执行自相关。

[0536] 实施例116

[0537] 根据实施例115所述的方法，还包括在每次按序列向第一流体组分添加离散量的稀释剂时在发射光、接收光以及执行自相关的每次重复的整个过程中跟踪自相关。

[0538] 实施例117

[0539] 根据实施例116所述的方法，使用至少自相关来确定流体混合物的粘度包括使用所跟踪的自相关来确定流体混合物的粘度。

[0540] 实施例118

[0541] 根据实施例116至117中任一项所述的方法，确定下列中的任一者：使用至少自相关来确定流体混合物中的颗粒的粒度、使用至少自相关来确定流体混合物中的颗粒的粒度分布或者使用至少自相关来确定流体混合物中的颗粒的粒度和粒度分布，包括确定下列中的任一者：使用所跟踪的自相关来确定流体混合物中的颗粒的粒度、使用所跟踪的自相关来确定流体混合物中的颗粒的粒度分布或者使用所跟踪的自相关来确定流体混合物中的颗粒的粒度和粒度分布。

[0542] 实施例119

[0543] 根据实施例114至118中任一项所述的方法，添加到第一流体组分的离散量的稀释剂在每次按序列向第一流体组分添加离散量的稀释剂时是相同量的稀释剂。

[0544] 实施例120

[0545] 根据实施例102至119中任一项所述的方法，将第一流体组分和第二流体组分混合在一起以形成流体混合物包括交替地激活至少两个泵以驱动第一流体组分和第二流体组分来回地通过处理芯片的混合室。

[0546] 实施例121

[0547] 一种装置，包括：处理芯片，该处理芯片包括：第一流体输入端口，与第一流体输入端口流体地联接的第一流体输入歧管；第二流体输入端口，与第二流体输入端口流体地联接的第二流体输入歧管；多个混合组件，每个混合组件包括：与第一输入歧管流体地联接的第一阀，与第一阀流体地联接的第一入口，与第二输入歧管流体地联接的第二阀，与第二阀流体地联接的第二入口，出口；混合组件被配置成形成来自第一入口和第二入口的流体混合物，并且通过出口将混合物传送出去；一个或多个测量特征部，该一个或多个测量特征部能够操作为检测混合物的一个或多个特性；以及处理器，该处理器被配置成基于来自一个

或多个测量特征部的数据来激活多个混合组件的第一阀和第二阀。

[0548] VII.杂项

[0549] 提供前述描述以使本领域的技术人员能够实践本文中所述的各种配置。虽然已参考各种附图和构型具体描述了本主题技术,但应当理解,这些仅仅是出于说明目的并且不应被视为限制本主题技术的范围。

[0550] 可能存在许多其他方式来实现本主题技术。在不脱离本主题技术的范围的情况下,本文所述的各种功能和元件可与所示出的那些功能和元件不同。对这些具体实施的各种修改对本领域的技术人员而言将显而易见,并且本文所定义的一般原理可应用于其他具体实施。因此,在不脱离本主题技术的范围的情况下,本领域的普通技术人员可对本主题技术进行许多改变和修改。例如,可采用不同数量的给定模块或单元,可采用不同类型的给定模块或单元,可添加给定模块或单元,或者可省略给定模块或单元。

[0551] 当特征或元件在本文中被称为“在另一特征或元件上”时,其可直接位于其他特征或元件上,或者也可能存在中间特征和/或元件。相反,当特征或元件被称为“直接在另一特征或元件上”时,不存在中间特征或元件。当特征或元件被称为“连接”、“附接”或“耦接”到另一特征或元件时,其可直接连接、附接或耦接到另一特征或元件,或者可存在中间特征或元件。相反,当特征或元件被称为“直接连接”、“直接附接”或“直接耦接”到另一特征或元件时,不存在中间特征或元件。尽管关于一个实施方案进行了描述或示出,但如此描述或示出的特征和元件可应用于其他实施方案。本领域的技术人员还应理解,对被设置成与另一特征“相邻”的结构或特征的引用可具有与该相邻特征重叠或位于其下方的部分。

[0552] 本文所用的术语仅用于描述特定实施方案,而不旨在限制本发明。例如,如本文所用,单数形式“一个”、“一种”和“该”旨在也包括复数形式,除非上下文另外清楚地指示。如本文所用,术语“和/或”包括一个或多个相关联所列项目的任何和所有组合,并且可缩写为“/”。

[0553] 空间相关术语,诸如“下方”、“之下”、“下部”、“上方”、“上部”等,可在本文中为了便于描述而用于描述如图所示的一个元件或特征与另一元件或特征的关系。应当理解,空间相关术语旨在涵盖设备在使用或操作中的除了图中所描绘的取向之外的不同取向。例如,如果图中的设备被倒置,则被描述为在其他元件或特征“下方”或“下面”的元件将被取向成在其他元件或特征“上方”。因此,术语“下方”可包括上方和下方两种取向。设备可以其他方式取向(旋转90度或以其他取向)并且本文所用的空间相关描述符被相应地解释。类似地,术语“向上”、“向下”、“竖直”、“水平”等在本文中仅出于解释目的而使用,除非另外明确地指示。

[0554] 本文所用的术语“垂直”应被理解为包括其中两个物体、轴线、平面、表面或其他对象被取向成使得两个物体、轴线、平面、表面或其他对象一起限定90度角度的布置。本文所用的术语“垂直”还应被理解为包括其中两个物体、轴线、平面、表面或其他对象被取向成使得两个物体、轴线、平面、表面或其他对象一起限定近似90度角度(例如,范围从85度至90度的角度)的布置。因此,本文所用的术语“垂直”不应被理解为一定要求两个物体、轴线、平面、表面或其他对象被取向成使得两个物体、轴线、平面、表面或其他对象一起限定准确90度角度的布置。

[0555] 尽管术语“第一”和“第二”在本文中可用于描述各种特征/元件(包括步骤),但这

些特征/元件不应受到这些术语的限制,除非上下文另外指示。这些术语可用于将一个特征/元件与另一个特征/元件区分开来。因此,在不脱离本发明的教导内容的情况下,下面讨论的第一特征/元件可被称为第二特征/元件,并且类似地,下面讨论的第二特征/元件可被称为第一特征/元件。

[0556] 在整个说明书和后面的权利要求书中,除非上下文另有要求,否则词语“包括”、“包含”、“含有”是指各种部件可共同用于方法和制品中(例如,包括设备和方法的组合物和装置)。例如,术语“包含”将被理解为暗示包括任何所述的要素或步骤,但不排除任何其他要素或步骤。一般来讲,本文所述的装置和方法中的任一者应被理解为包括性的,但部件和/或步骤的全部或子集可另选地为排他性的,并且可表达为“由各种部件、步骤、子部件或子步骤组成”或另选地“基本上由各种部件、步骤、子部件或子步骤组成”。

[0557] 如本文在说明书和权利要求书中所用,包括如在示例中所用并且除非另外明确说明,否则所有数字都可被解读为如同以词语“约”或“近似”开头,即使该术语没有明确地出现。在描述量值和/或位置时,可使用短语“约”或“近似”来指示所描述的值和/或位置在值和/或位置的合理预期范围内。例如,数值可具有为所述值(或值的范围)的+/-0.1%、所述值(或值的范围)的+/-1%、所述值(或值的范围)的+/-2%、所述值(或值的范围)的+/-5%、所述值(或值的范围)的+/-10%等的值。除非上下文另有说明,否则本文给出的任何数值也应被理解为包括约或近似该值。例如,如果公开了值“10”,则也公开了“约10”。本文所述的任何数值范围旨在包括包含在其中的所有子范围。

[0558] 还应当理解,当公开了某个值时,则也公开了“小于或等于”该值、“大于或等于该值”以及值之间的可能范围,如本领域的技术人员适当理解的那样。例如,如果公开了值“X”,则也公开了“小于或等于X”以及“大于或等于X”(例如,其中X是数值)。还应当理解,在整个申请中,数据以多种不同格式提供,并且该数据代表终点和起点以及数据点的任何组合的范围。例如,如果公开了特定数据点“10”和特定数据点“15”,则应当理解,大于、大于或等于、小于、小于或等于以及等于10和15以及介于10和15之间都被认为是公开的。还应当理解,也公开了两个特定单元之间的每个单元。例如,如果公开了10和15,则也公开了11、12、13和14。

[0559] 如本文所用,术语“系统”、“装置”和“设备”可被理解为可彼此互换。系统、装置和设备可各自包括彼此具有各种结构和/或功能关系的多个部件。

[0560] 可使用计算机系统来实现本文所述的示例的一些型式,其中计算机系统可包括经由总线子系统与若干外围设备通信的至少一个处理器。使用计算机系统而实现的本文所述的示例的型式可使用被编程为执行本文所述的方法的通用计算机来实现。另选地,使用计算机系统而实现的本文所述的示例的型式可使用由被布置成执行本文所述方法的硬件构造的专用计算机来实现。还可使用至少一个通用计算机与至少一个专用计算机的组合来实现本文所述的示例的型式。

[0561] 在使用计算机系统而实现的型式中,每个处理器可包括计算机系统的中央处理单元(CPU)、微处理器、专用集成电路(ASIC)、其他种类的硬件部件以及它们的组合。计算机系统可包括多于一种类型的处理器。计算机系统的外围设备可包括存储子系统(包括例如存储器设备和文件存储子系统)、用户界面输入设备、用户界面输出设备以及网络接口子系统。输入设备和输出设备可允许用户与计算机系统交互。网络接口子系统可提供到外部网

络的接口,包括到其他计算机系统中的对应接口设备的接口。用户界面输入设备可包括键盘;诸如鼠标、跟踪球、触摸板或图形输入板的指向设备;扫描器;结合到显示器中的触摸屏;诸如语音识别系统和麦克风的音频输入设备;以及其他类型的输入设备。一般来讲,术语"输入设备"的使用旨在包括将信息输入到计算机系统中的所有可能类型的设备和方式。

[0562] 在使用计算机系统而实现的型式中,用户界面输出设备可包括显示子系统、打印机、传真机或诸如音频输出设备的非视觉显示器。显示子系统可包括阴极射线管(CRT)、诸如液晶显示器(LCD)的平板设备、投影设备或用于创建可视图像的一些其他机制。显示子系统还可提供非视觉显示,诸如音频输出设备。一般来讲,术语"输出设备"的使用旨在包括从计算机系统向用户或向另一机器或计算机系统输出信息的所有可能类型的设备和方式。

[0563] 在使用计算机系统而实现的型式中,存储子系统可存储提供本文所述的模块和方法中的一些或全部的功能的编程和数据构造。这些软件模块通常可由计算机系统的处理器单独执行或与其他处理器组合执行。存储子系统中使用的存储器可包括多个存储器,包括用于在程序执行期间存储指令和数据的主随机存取存储器(RAM)和其中存储固定指令的只读存储器(ROM)。文件存储子系统可提供对程序和数据文件的持久存储,并且可包括硬盘驱动器、连同相关联的可移动介质的软盘驱动器、CD-ROM驱动器、光盘驱动器或可移动介质盒。实现某些具体实施的功能的模块可由文件存储子系统存储在存储子系统中,或存储在可由处理器存取的其他机器中。

[0564] 在使用计算机系统而实现的型式中,计算机系统本身可以是各种类型,包括个人计算机、便携式计算机、工作站、计算机终端、网络计算机、电视、大型机、服务器群、广泛分布的一组松散联网的计算机或任何其他数据处理系统或用户设备。由于计算机和网络不断变化的本质,本文所述的计算机系统的示例仅旨在作为用于说明所公开技术的特定示例。具有比本文所述的计算机系统更多或更少部件的计算机系统的许多其他配置是可能的。

[0565] 作为制品而非方法,非暂态计算机可读介质(CRM)可加载有可由处理器执行的程序指令。程序指令在被执行时实现上述计算机实现的方法中的一者或多者。另选地,程序指令可被加载到非暂态CRM上,并且当与适当的硬件组合时,变成实践所公开方法的计算机实现的系统中的一者或多者的部件。

[0566] 带下划线和/或斜体的标题和副标题仅为了方便而使用,不限制本主题技术,并且不涉及对本主题技术的描述的解释。本领域的普通技术人员已知或稍后将了解的在整个本公开中描述的各种具体实施的元件的所有结构及功能等同物以引用的方式明确并入本文中并且旨在被本主题技术涵盖。此外,本文所公开的任何内容都不旨在披露给公众,而不论此类公开内容是否在上文描述中明确记载。

[0567] 应当理解,前述概念和下文更详细地讨论的另外概念的所有组合(假设此类概念不是互相矛盾的)被认为是本文所公开的发明主题的一部分。具体地,在本公开内容结尾处出现的要求保护的主题的所有组合被认为是本文所公开的发明主题的一部分。

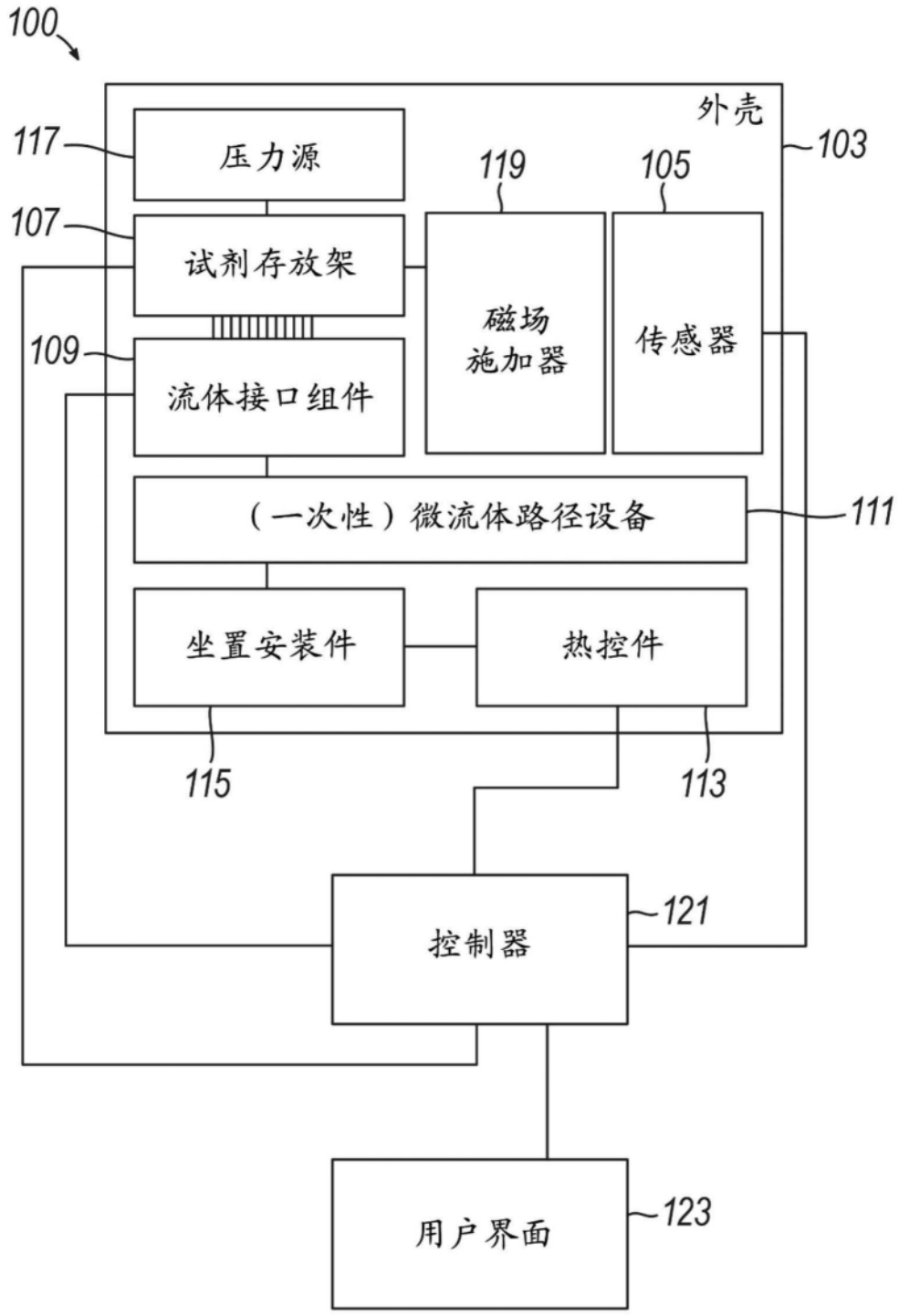

100
外壳
103
117
压力源
119
105
107
试剂存放架
磁场
施加器
传感器
109
流体接口组件
（一次性）微流体路径设备
111
坐置安装件
热控件
115
113
121
控制器
123
用户界面

图1

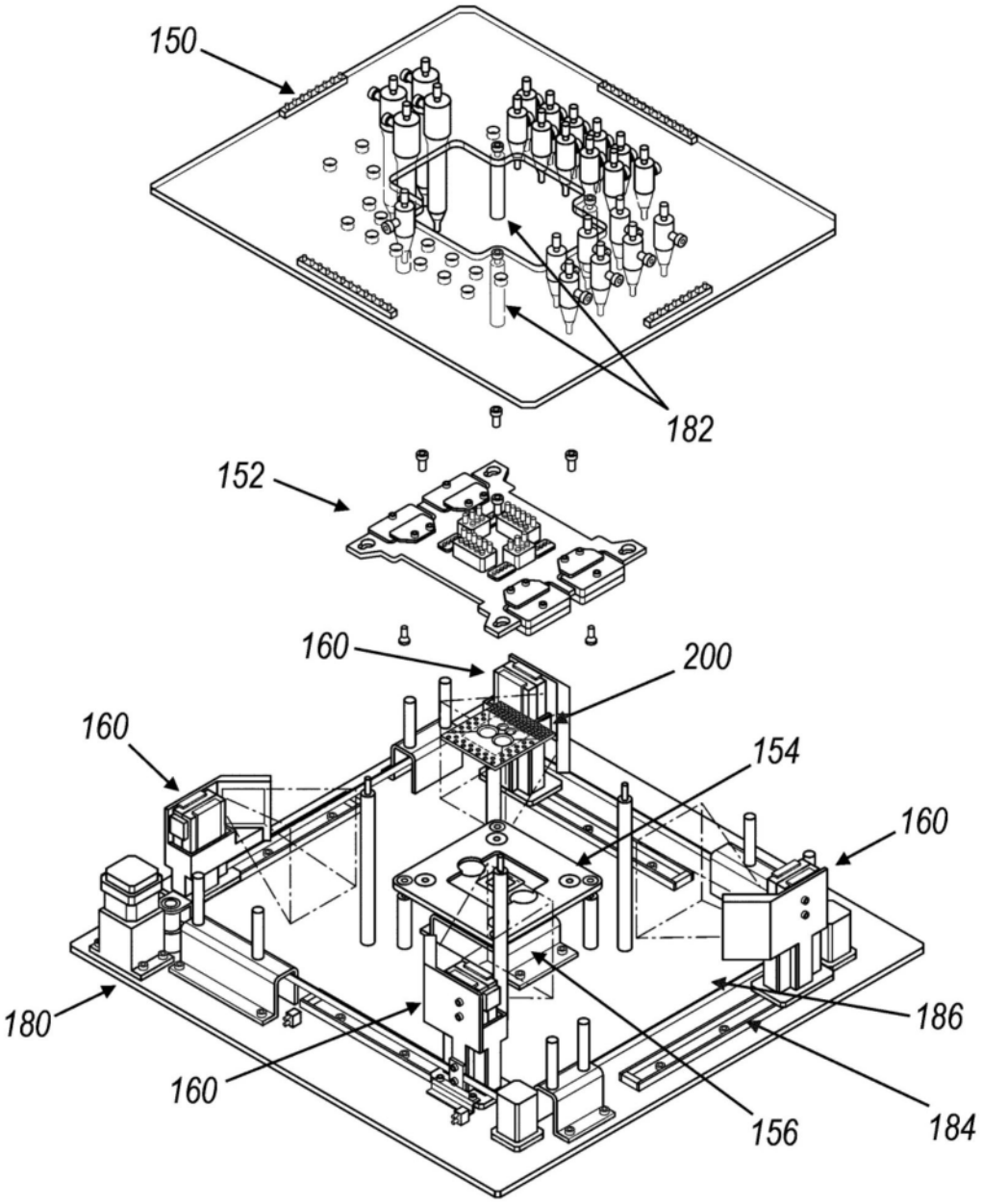


图2

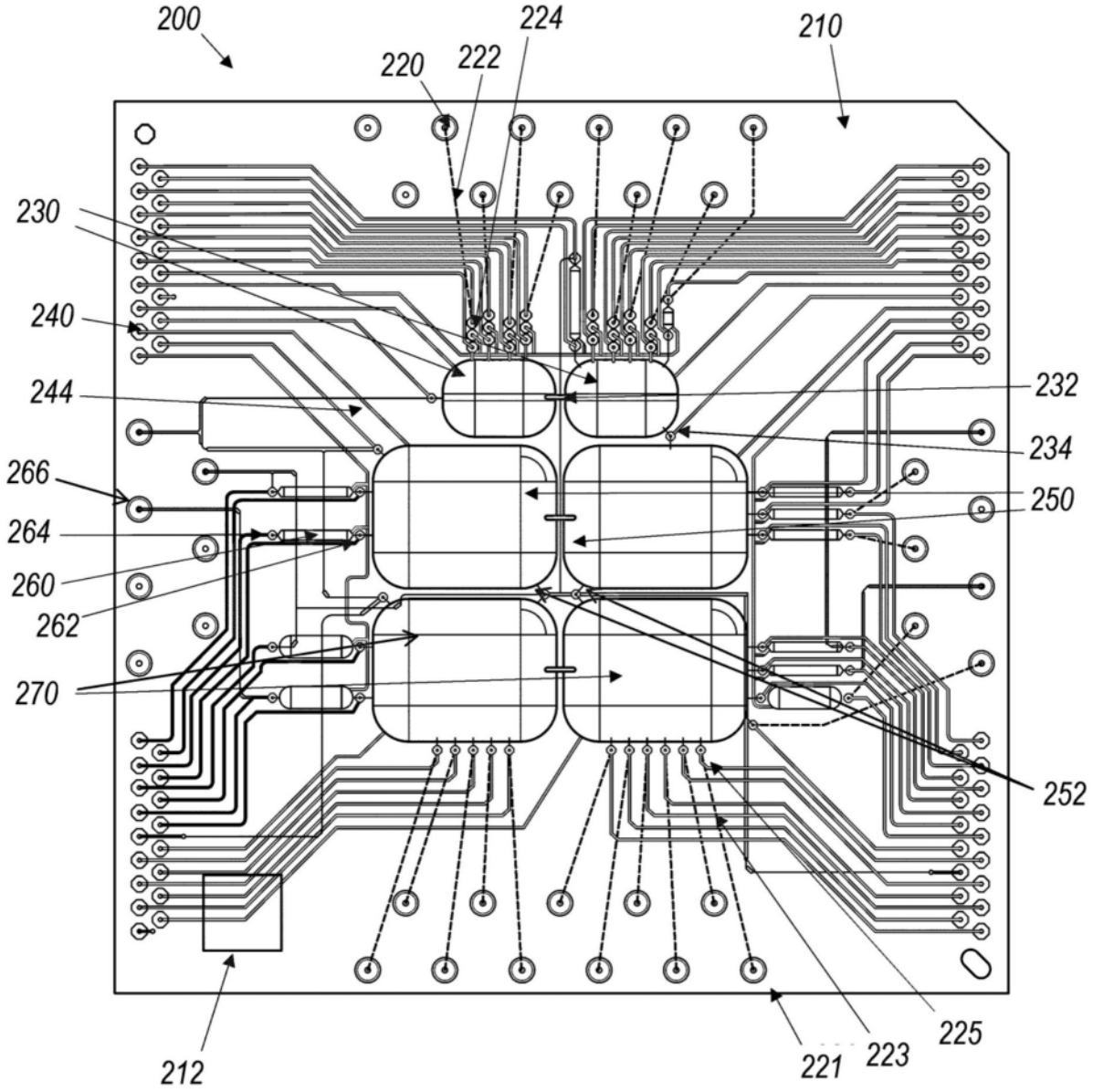

200
224
210
220
222
230
240
244
232
234
266
250
264
260
262
270
252
212
221
223
225

图3

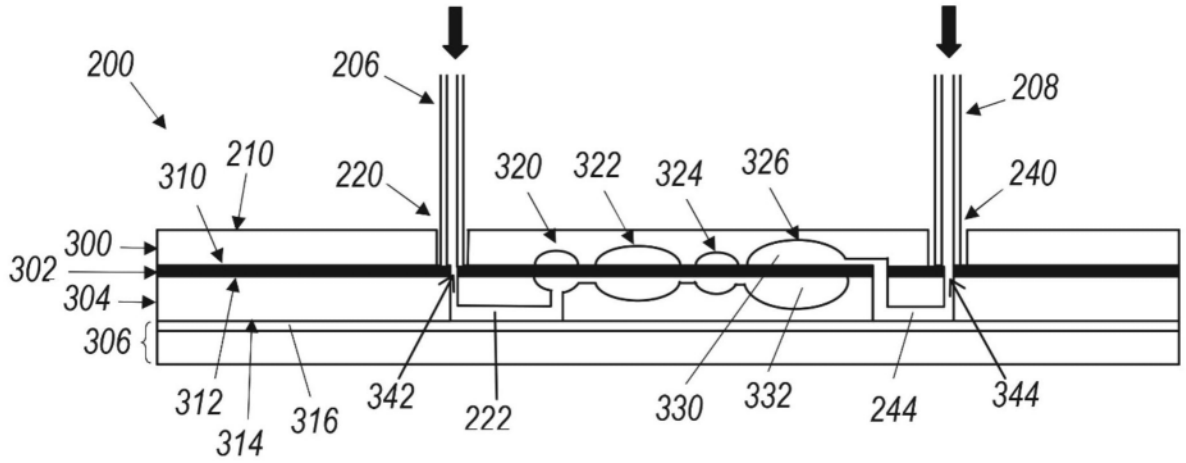

200
206
208
210
310
220
320
322
324
326
240
300
302
304
306
312
314
316
342
222
330
332
244
344

图4A

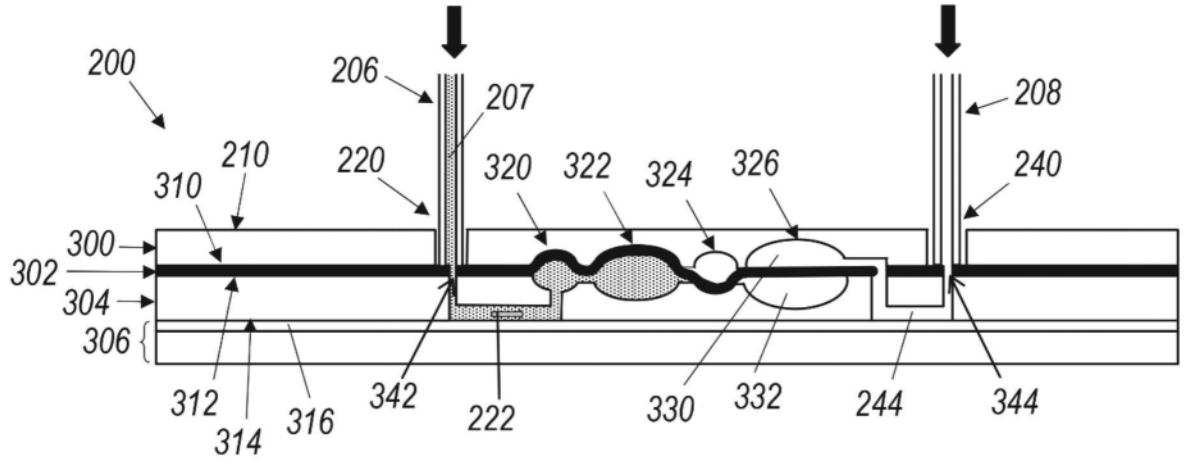

200
206
207
208
210
310
220
320
322
324
326
240
300
302
304
306
312
314
316
342
222
330
332
244
344

图4B

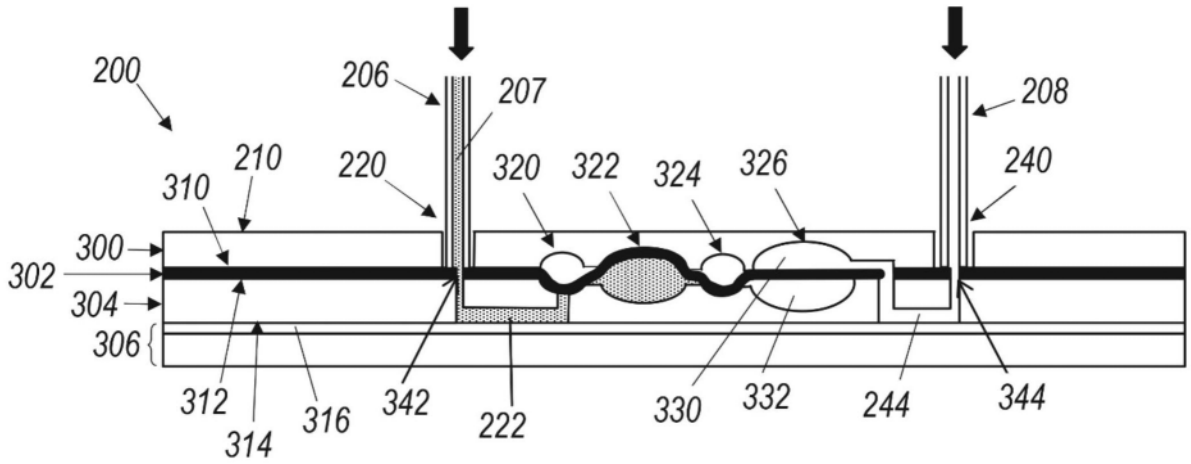

200
206
207
208
210
310
220
320
322
324
326
240
300
302
304
306
312
314
316
342
222
330
332
244
344

图4C

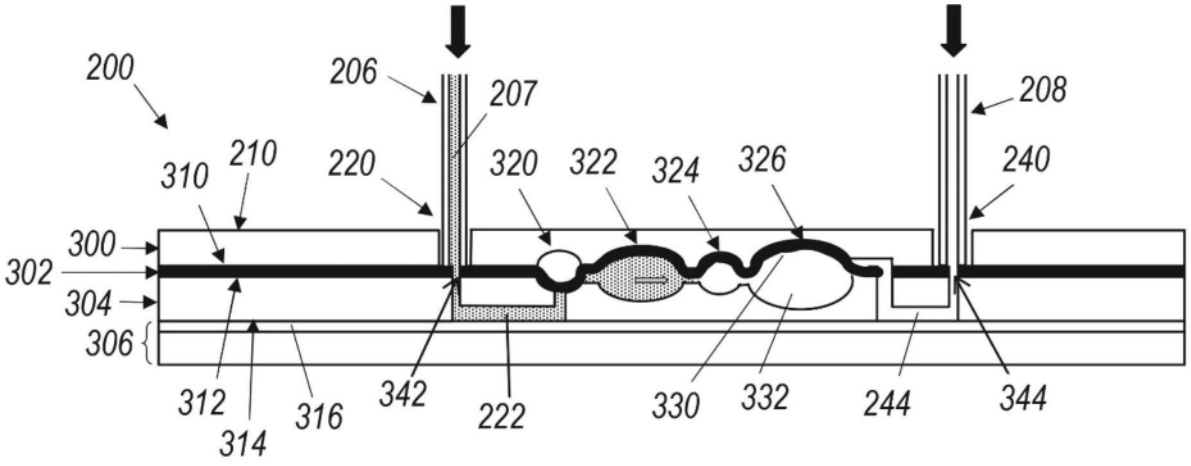

200
206
207
208
210
310
220
320
322
324
326
240
300
302
304
306
312
314
316
342
222
330
332
244
344

图4D

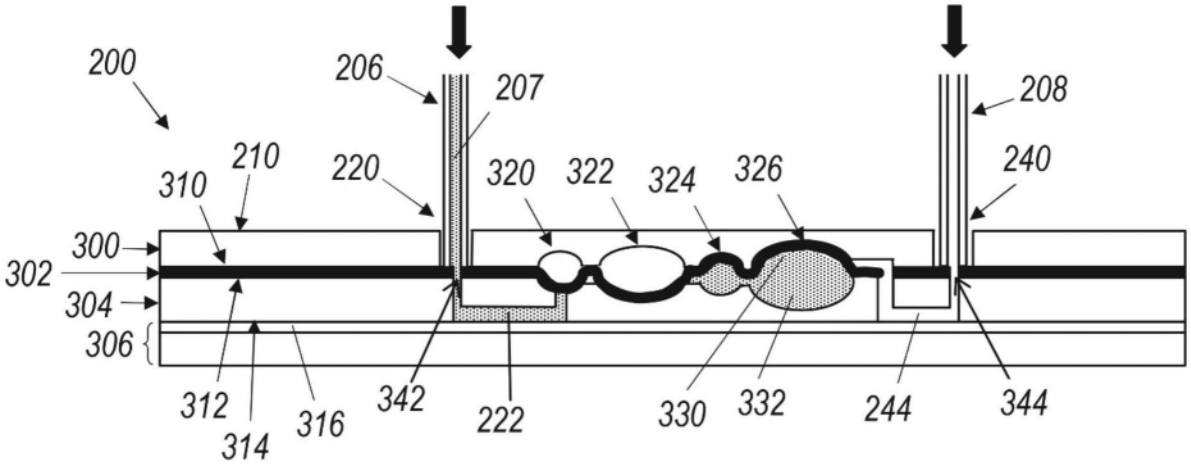

200
206
207
208
210
310
220
320
322
324
326
240
300
302
304
306
312
314
316
342
222
330
332
244
344

图4E

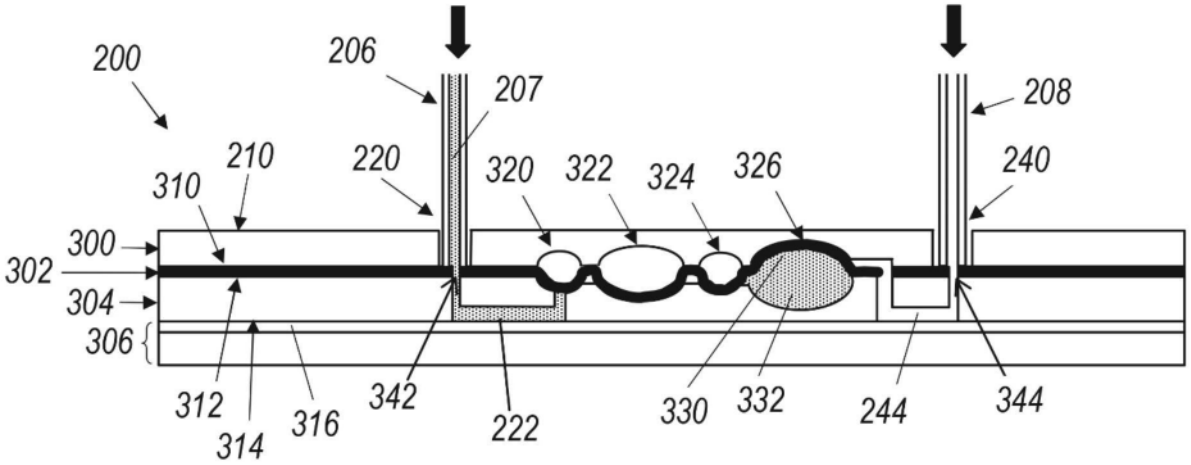

200
206
207
208
210
310
220
320
322
324
326
240
300
302
304
306
312
314
316
342
222
330
332
244
344

图4F

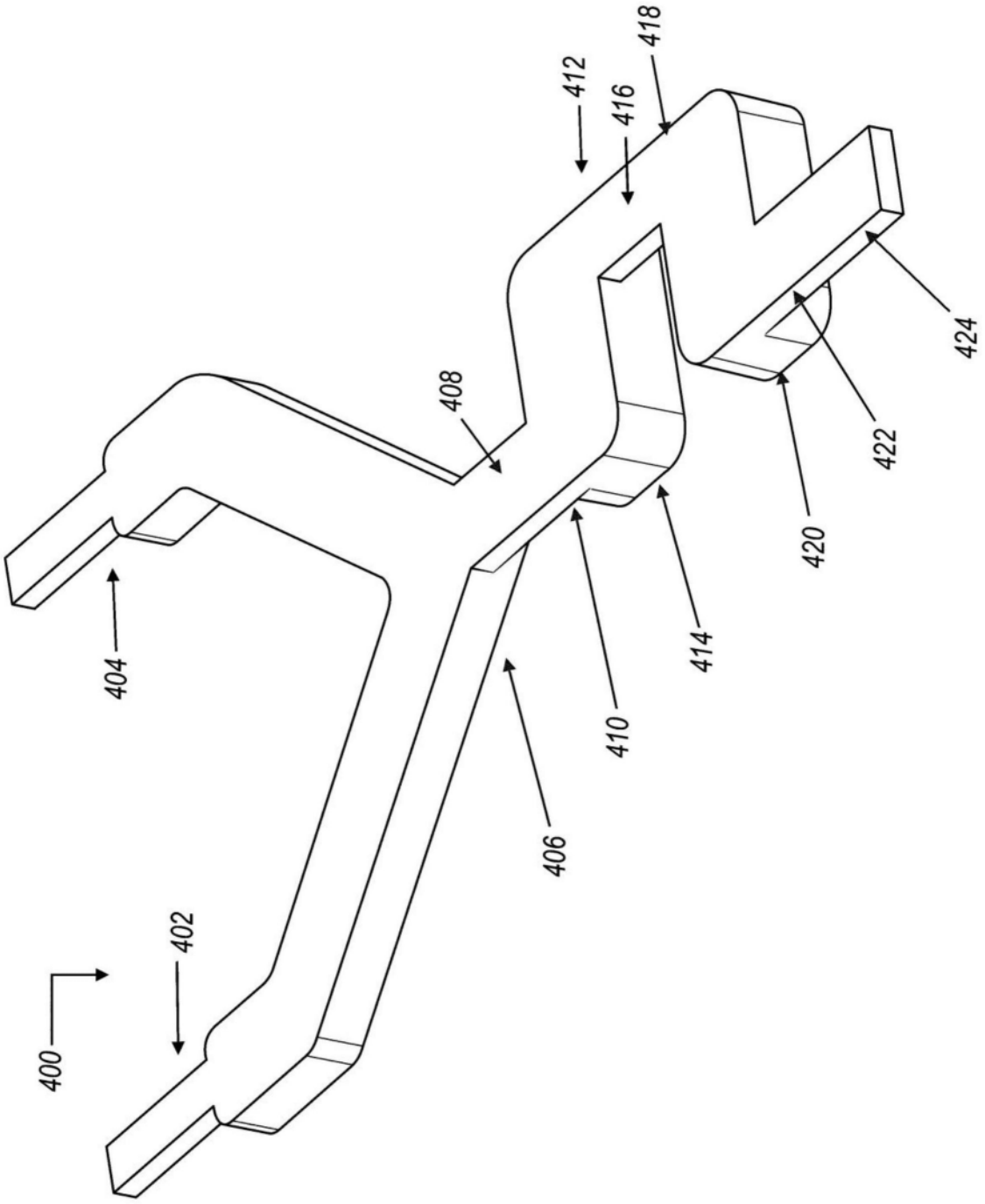


图5

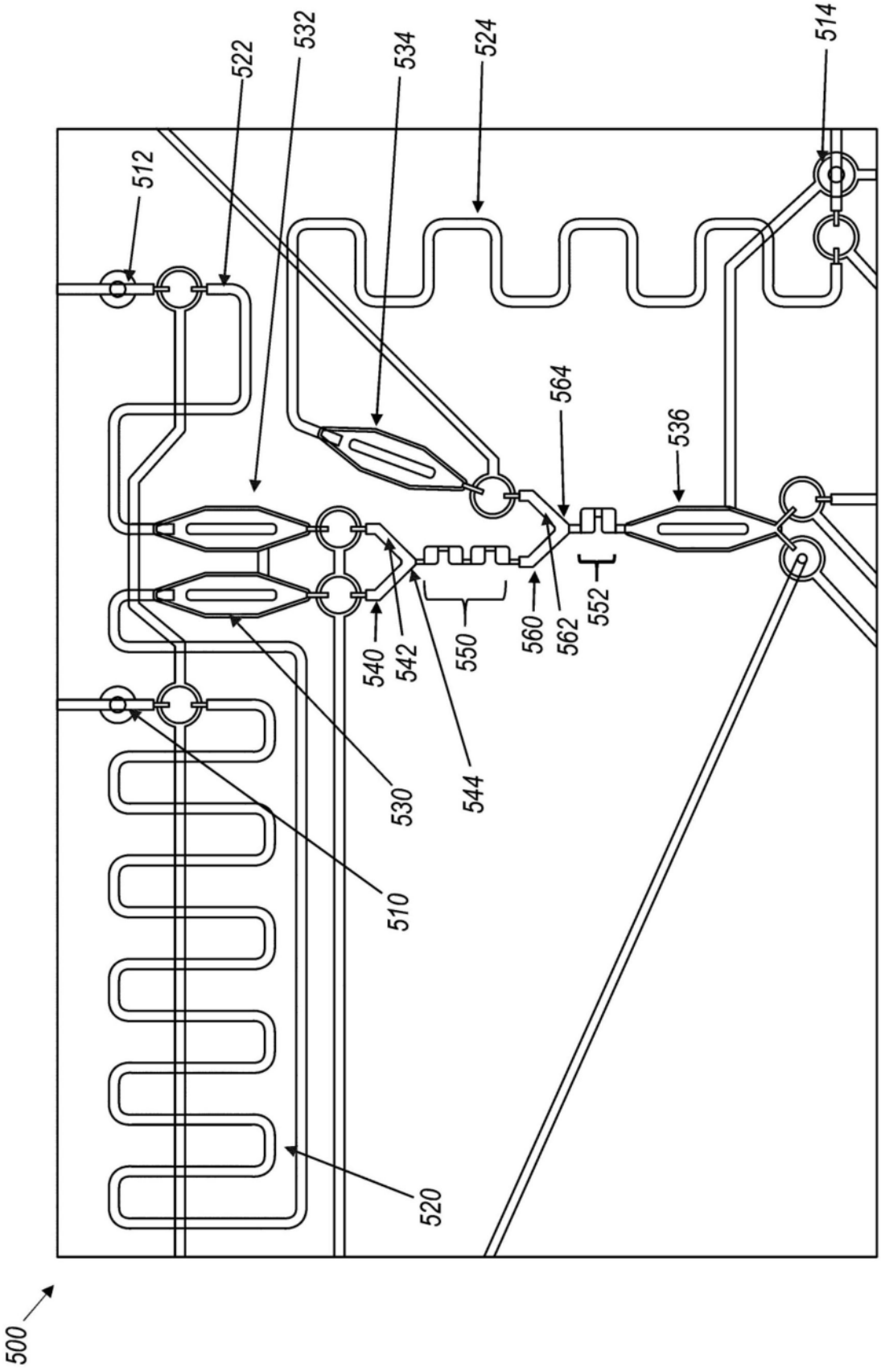

500
510
512
514
520
522
524
530
532
534
536
540
542
544
550
552
560
562
564

图6

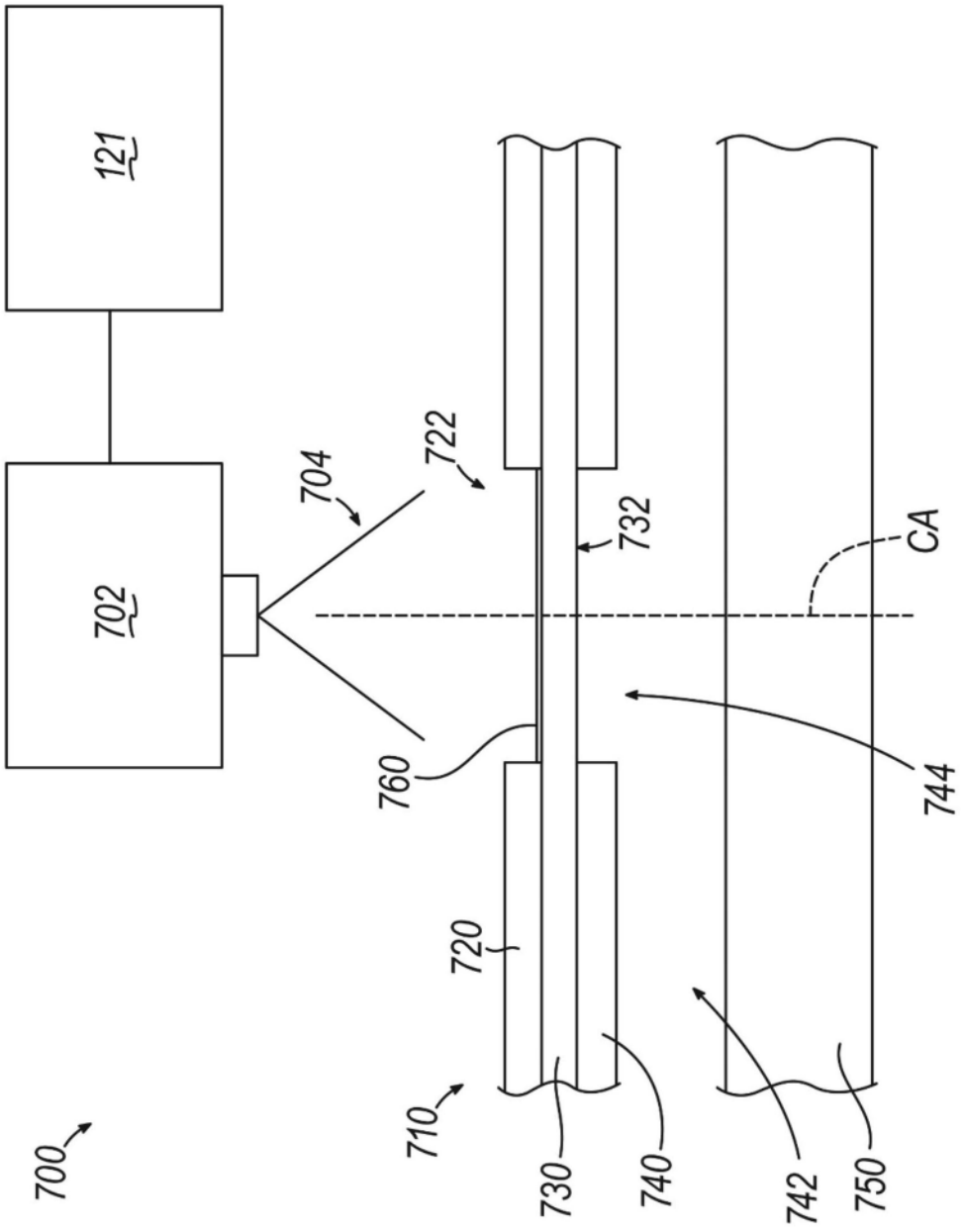


图7A

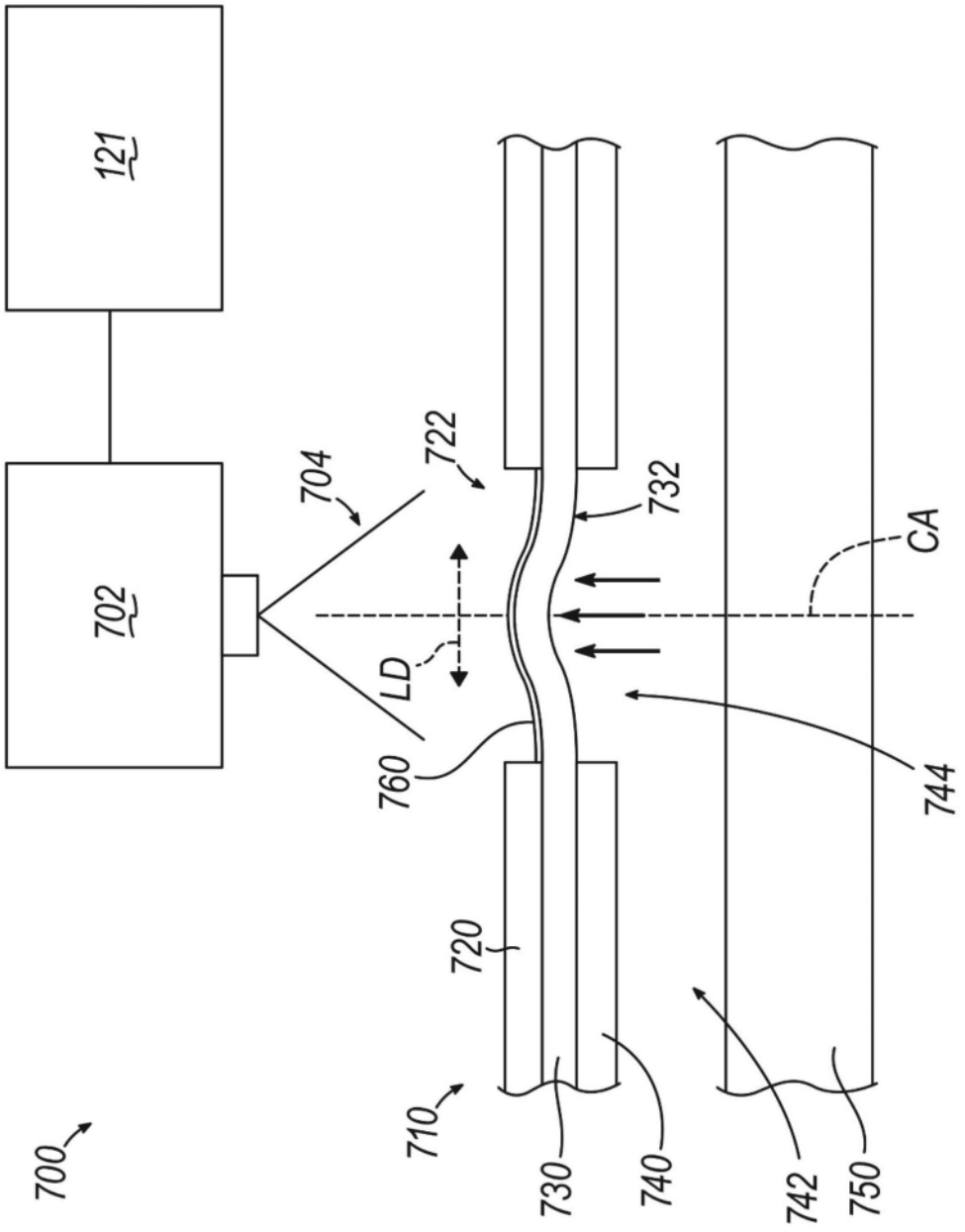


图7B

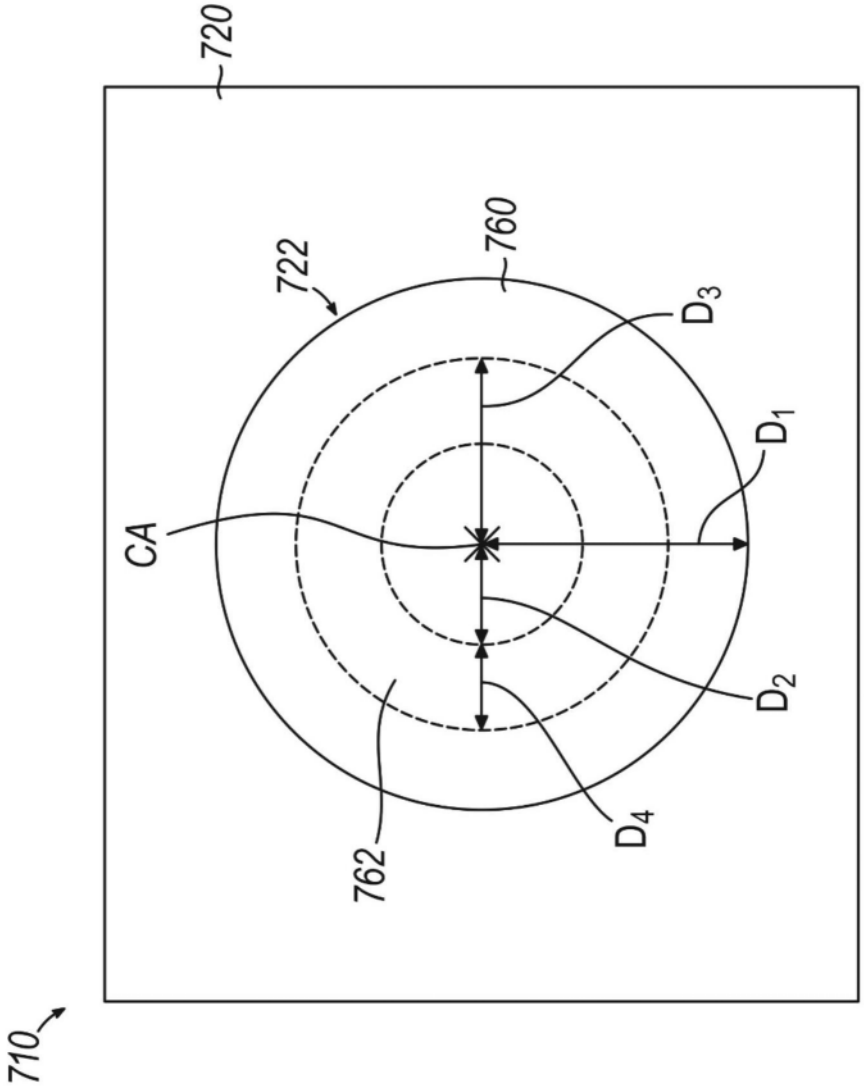


图8

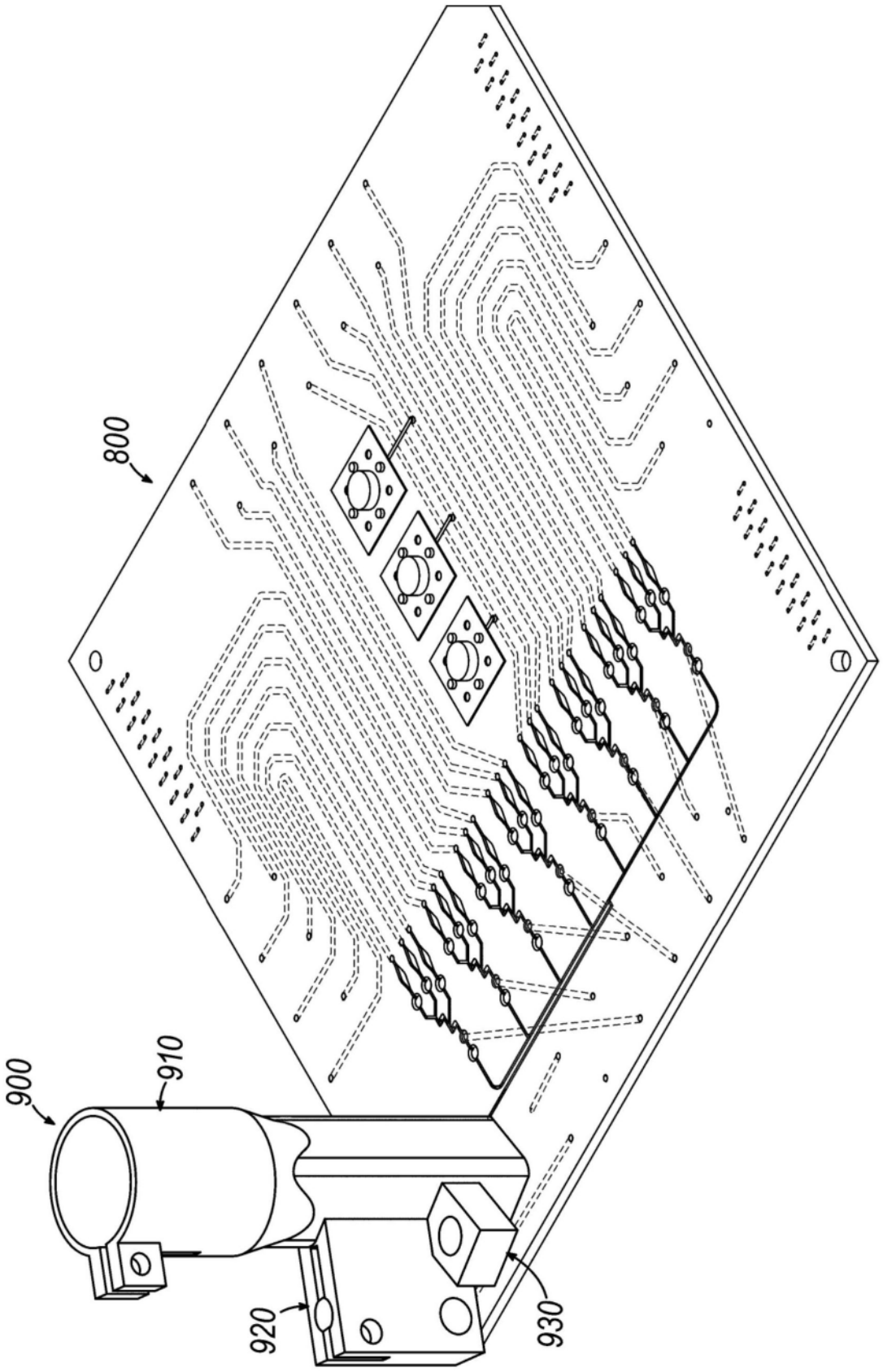


图9

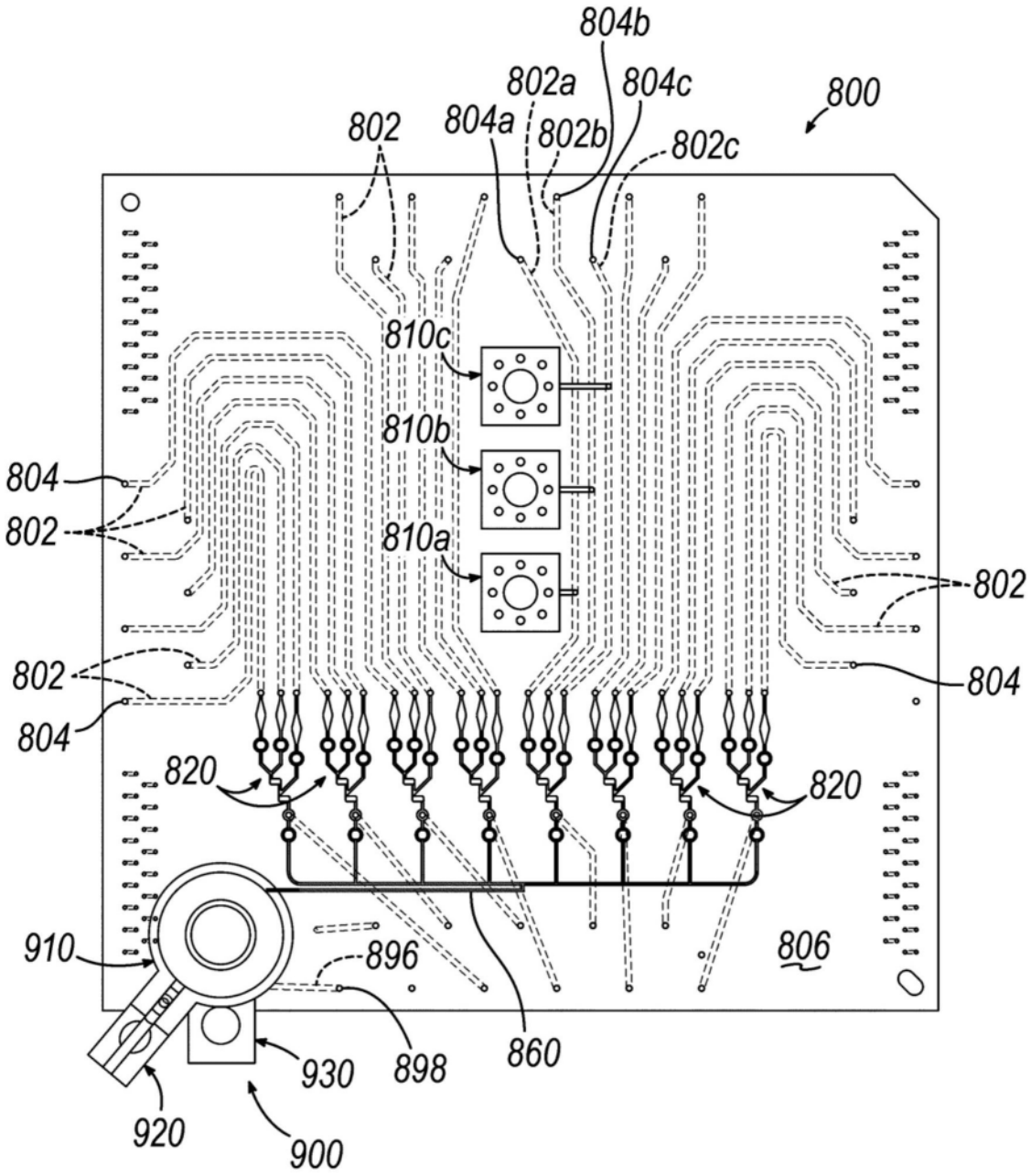

804b
802a
804c
800
802
804a
802b
802c
810c
810b
804
802
810a
802
802
804
804
820
820
910
896
806
930
898
860
920
900

图10

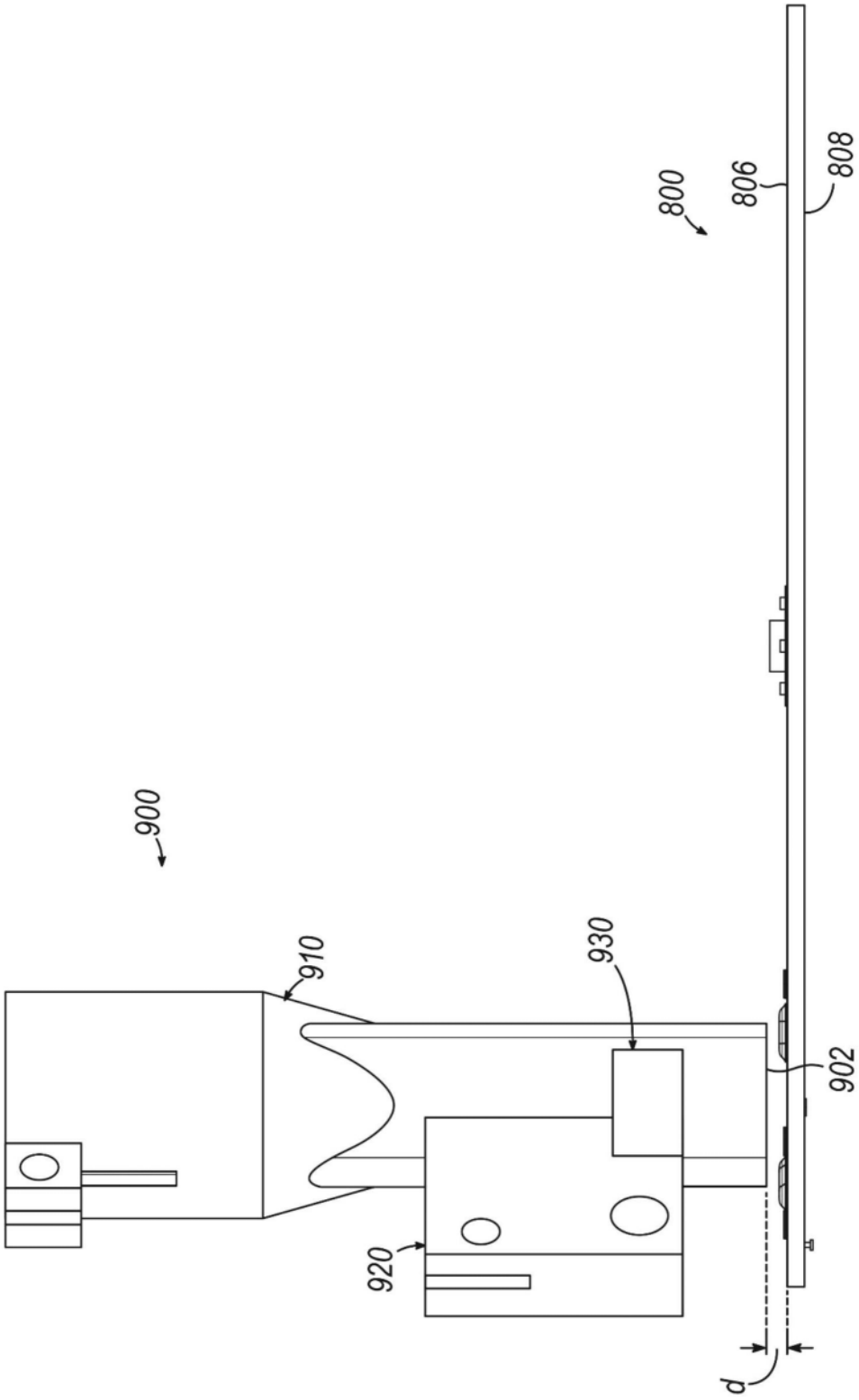


图11

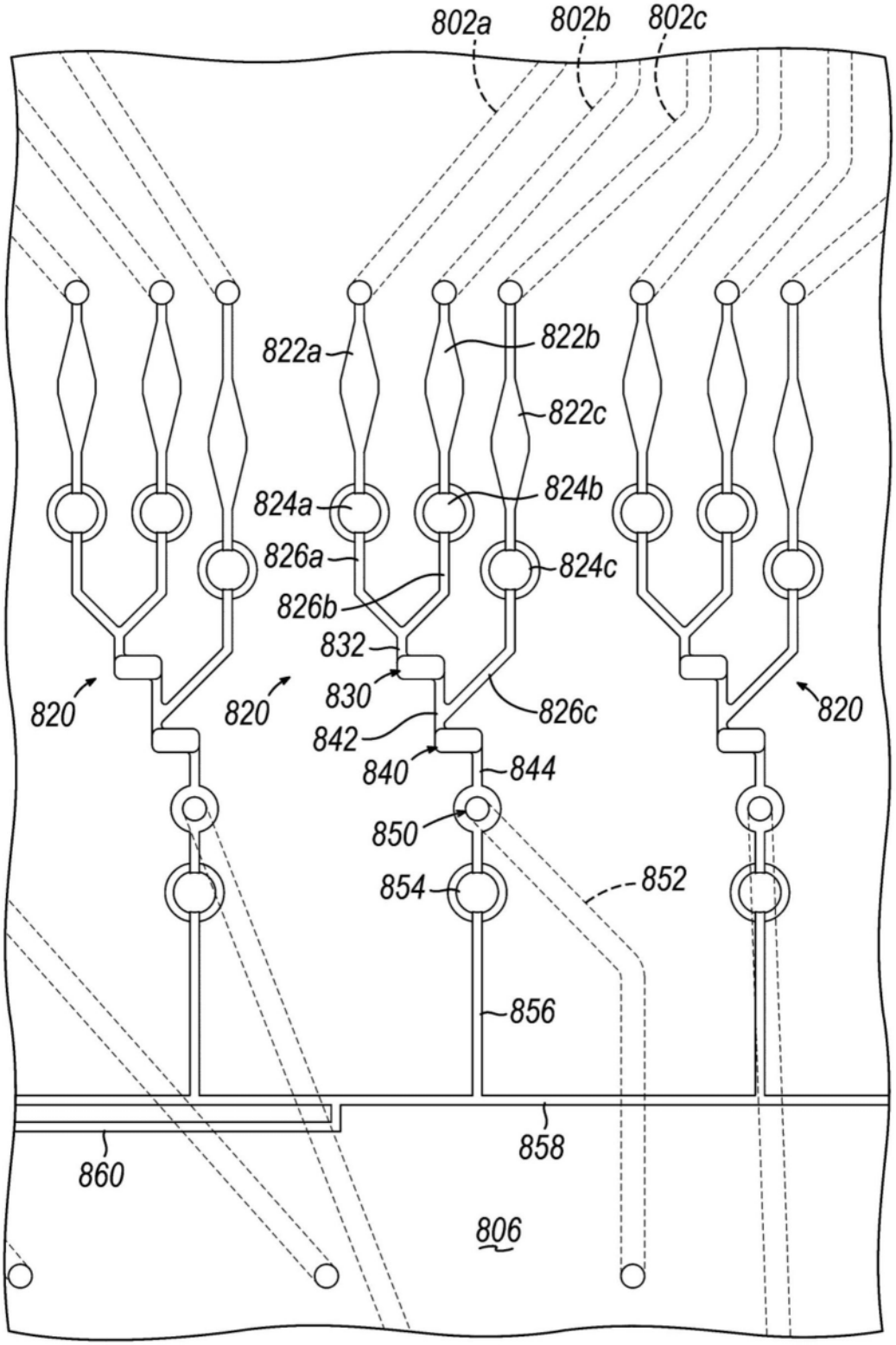

802a
802b
802c
822a
822b
822c
824a
824b
824c
826a
826b
826c
832
830
842
840
844
850
854
852
856
858
860
820
820
820
806

图12

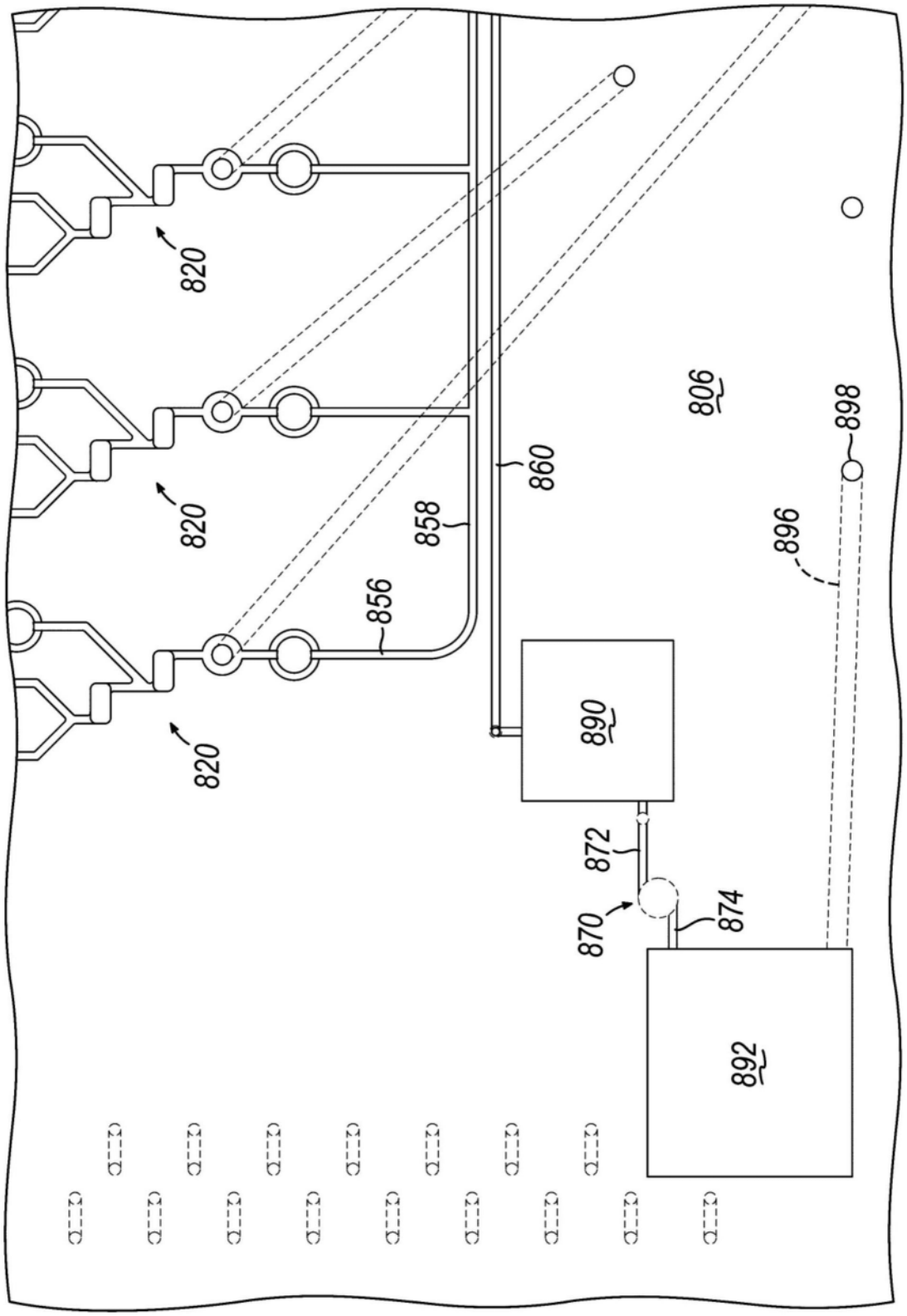


图13

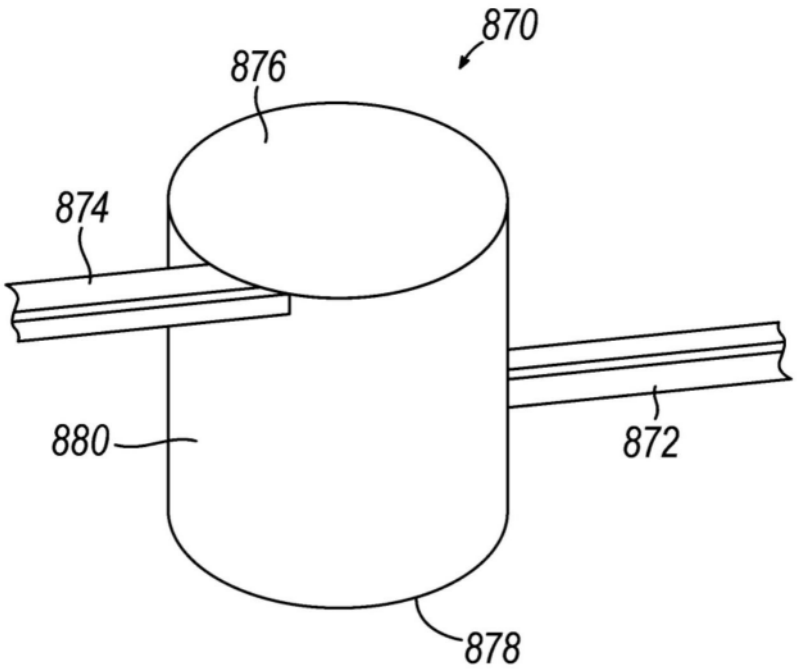


图14

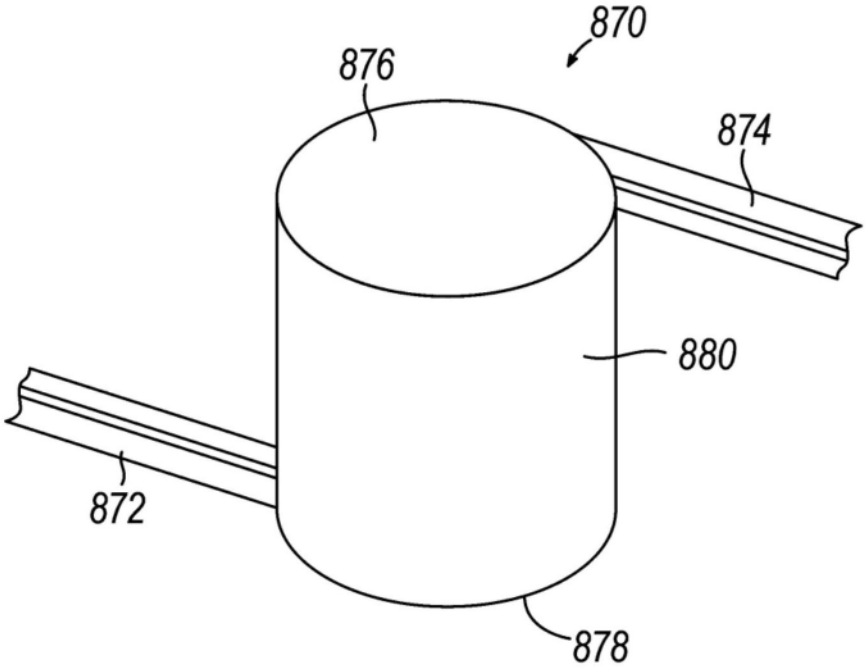


图15

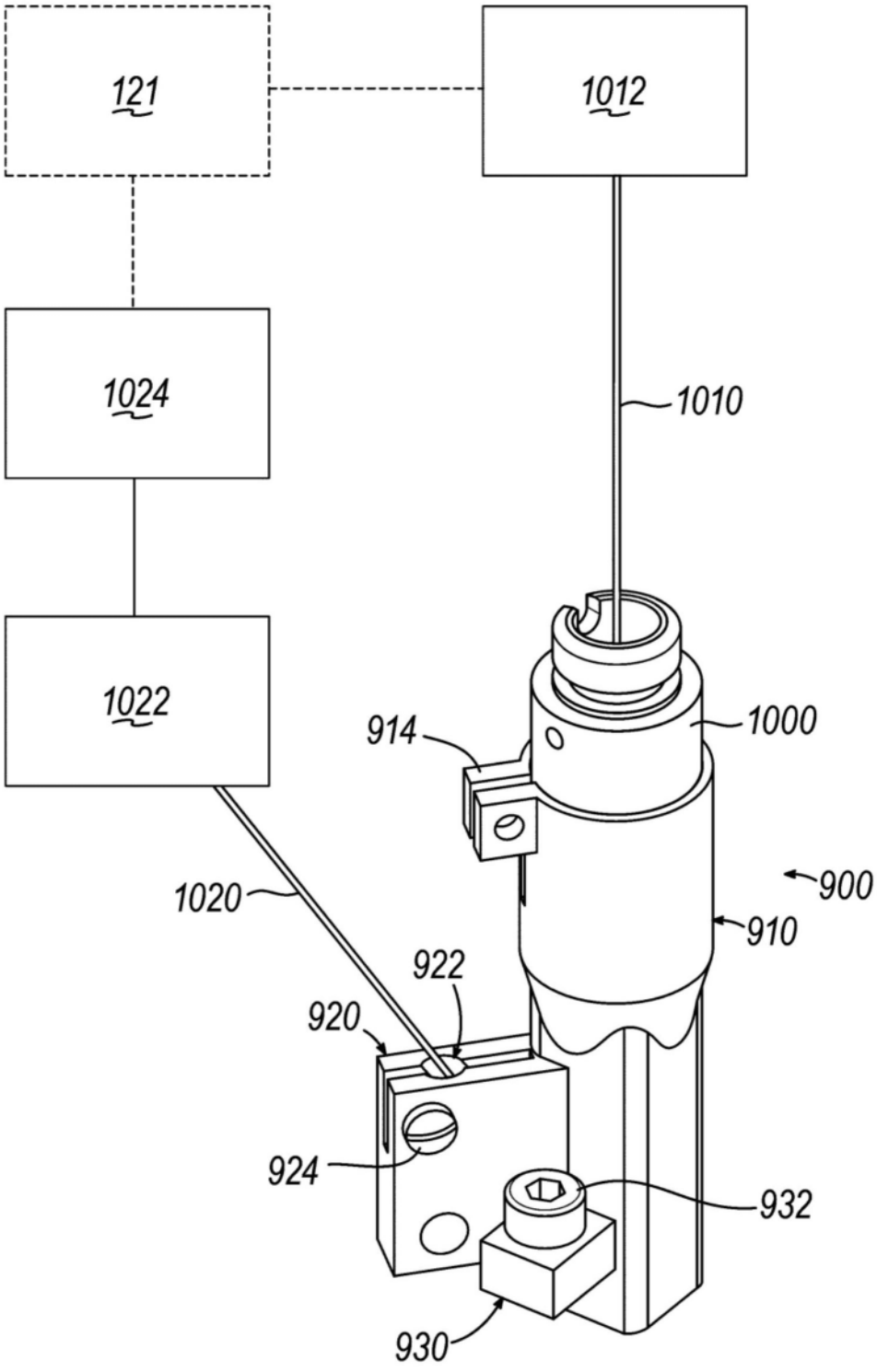

121
1012
1024
1010
1022
914
1000
1020
900
910
922
920
924
932
930

图16

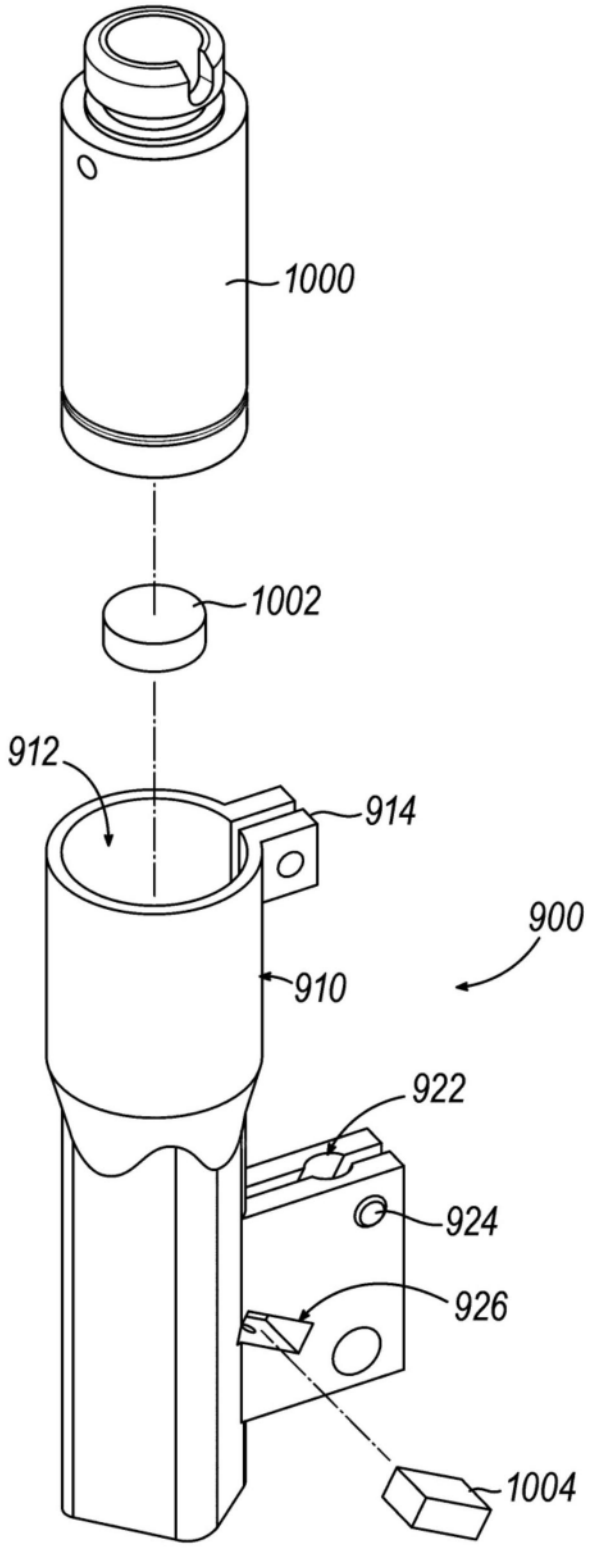


图17

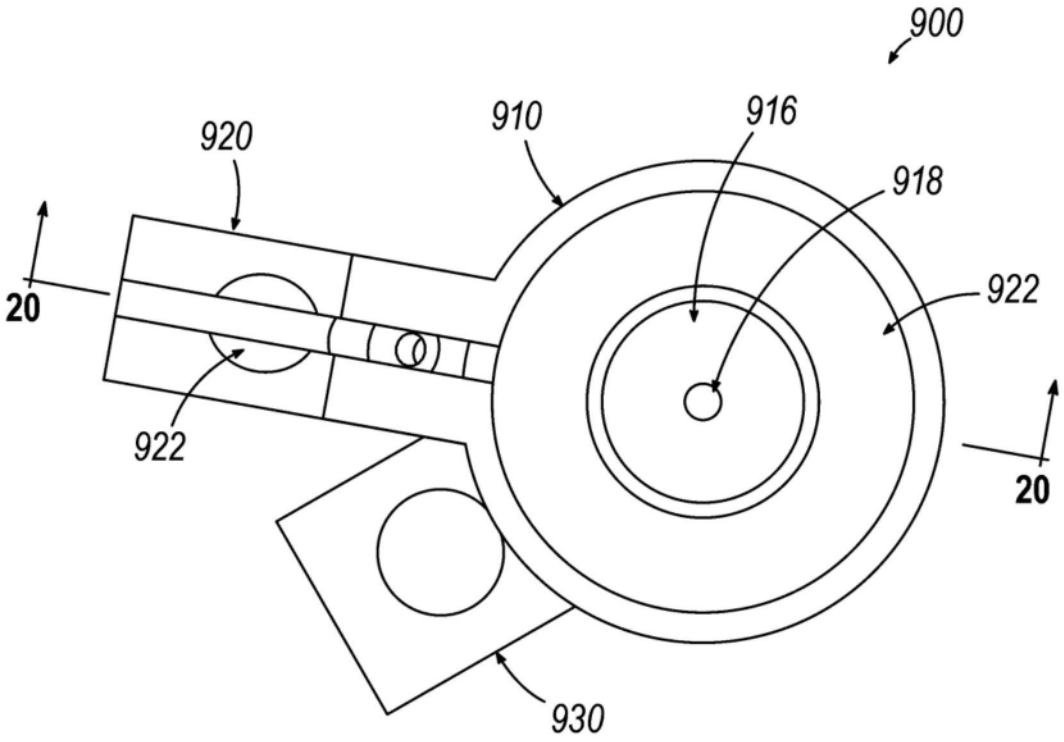


图18

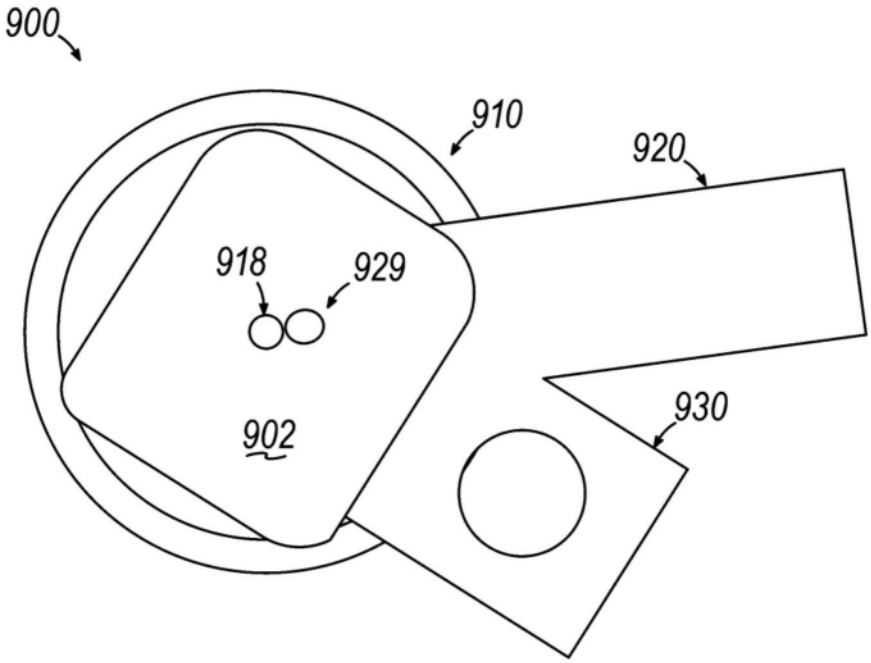


图19

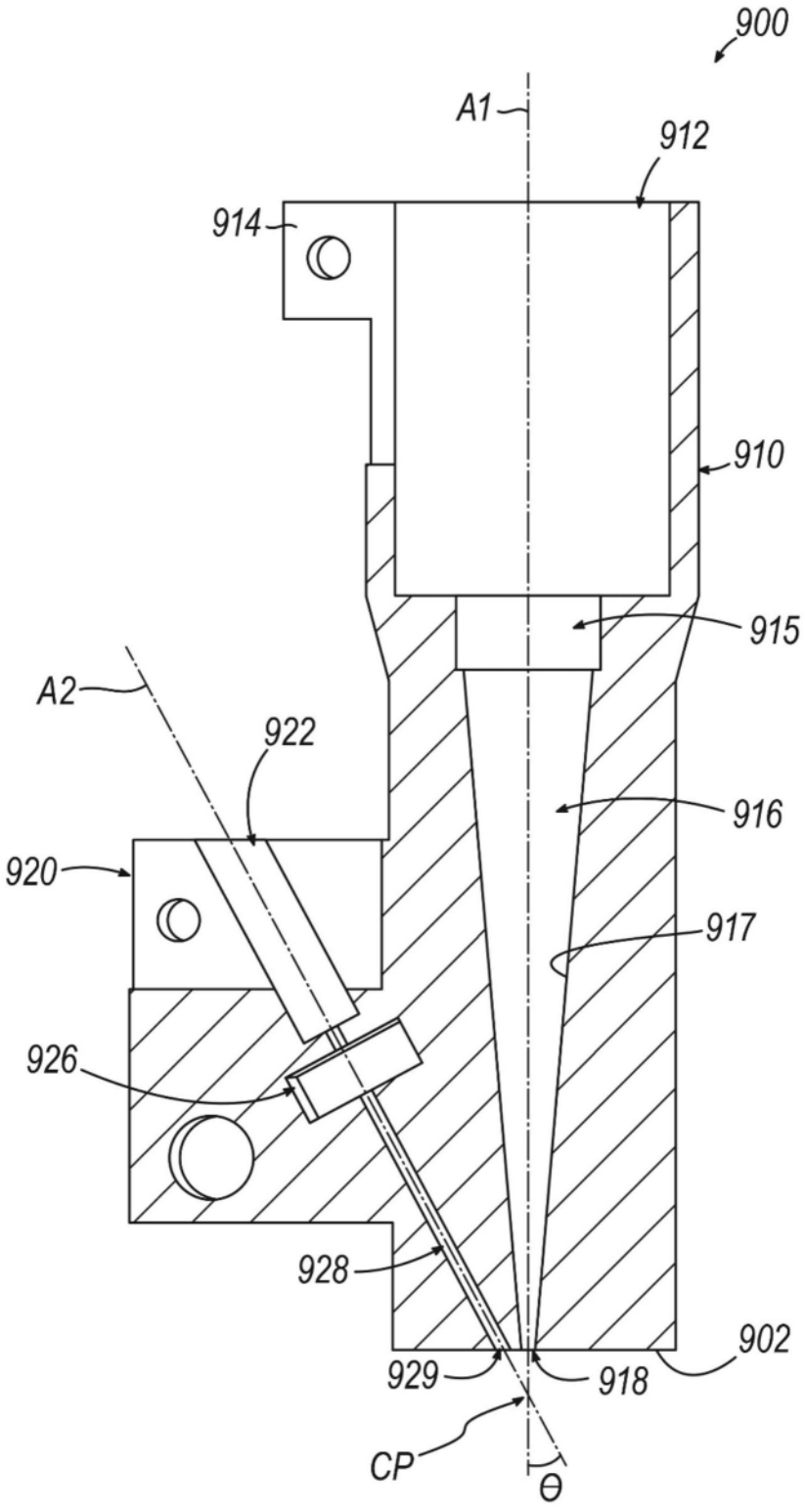


图20

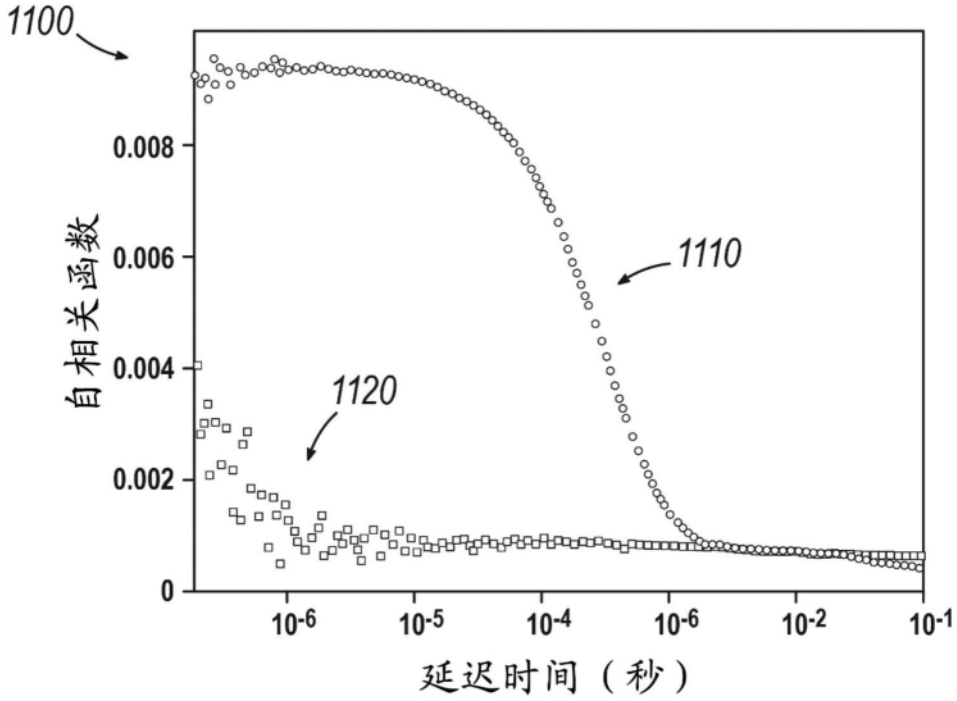

1100
0.008
0.006
0.004
0.002
0
自相关函数
1110
1120
10-6
10-5
10-4
10-6
10-2
10-1
延迟时间（秒）

图21

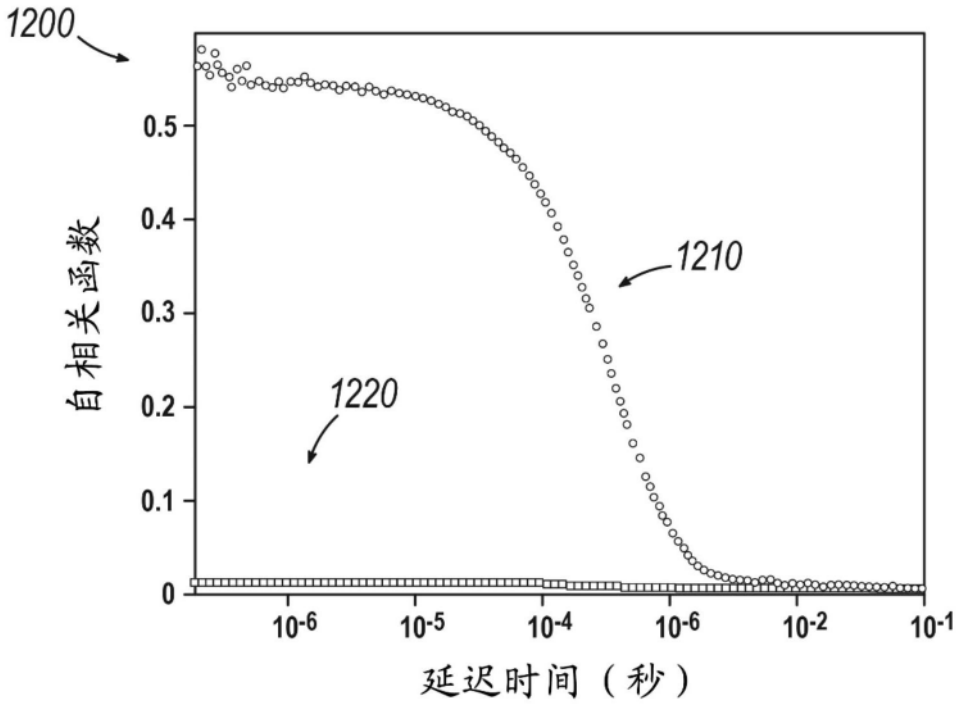

1200
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
自相关函数
1210
1220
10-6
10-5
10-4
10-6
10-2
10-1
延迟时间（秒）

图22

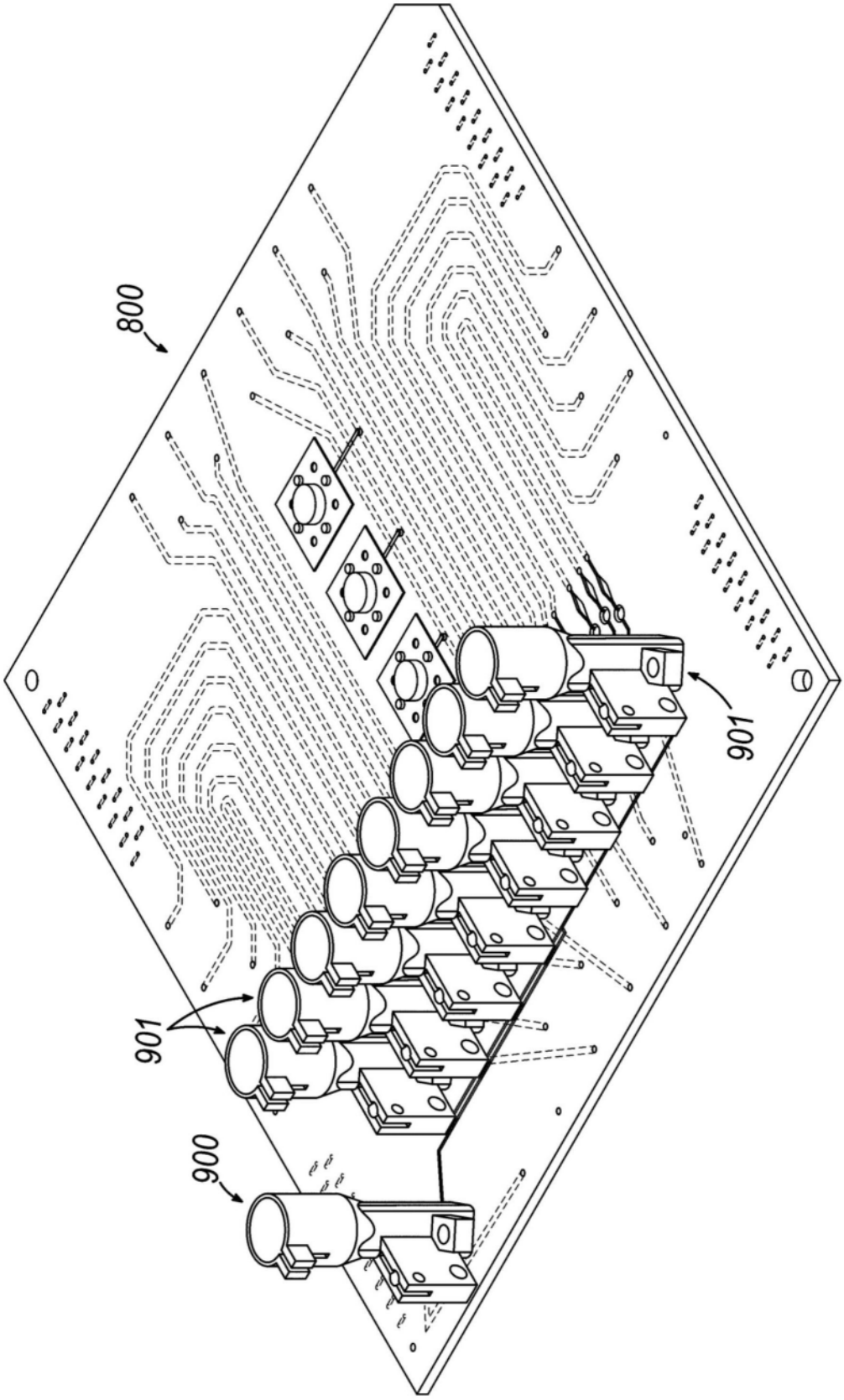


图23

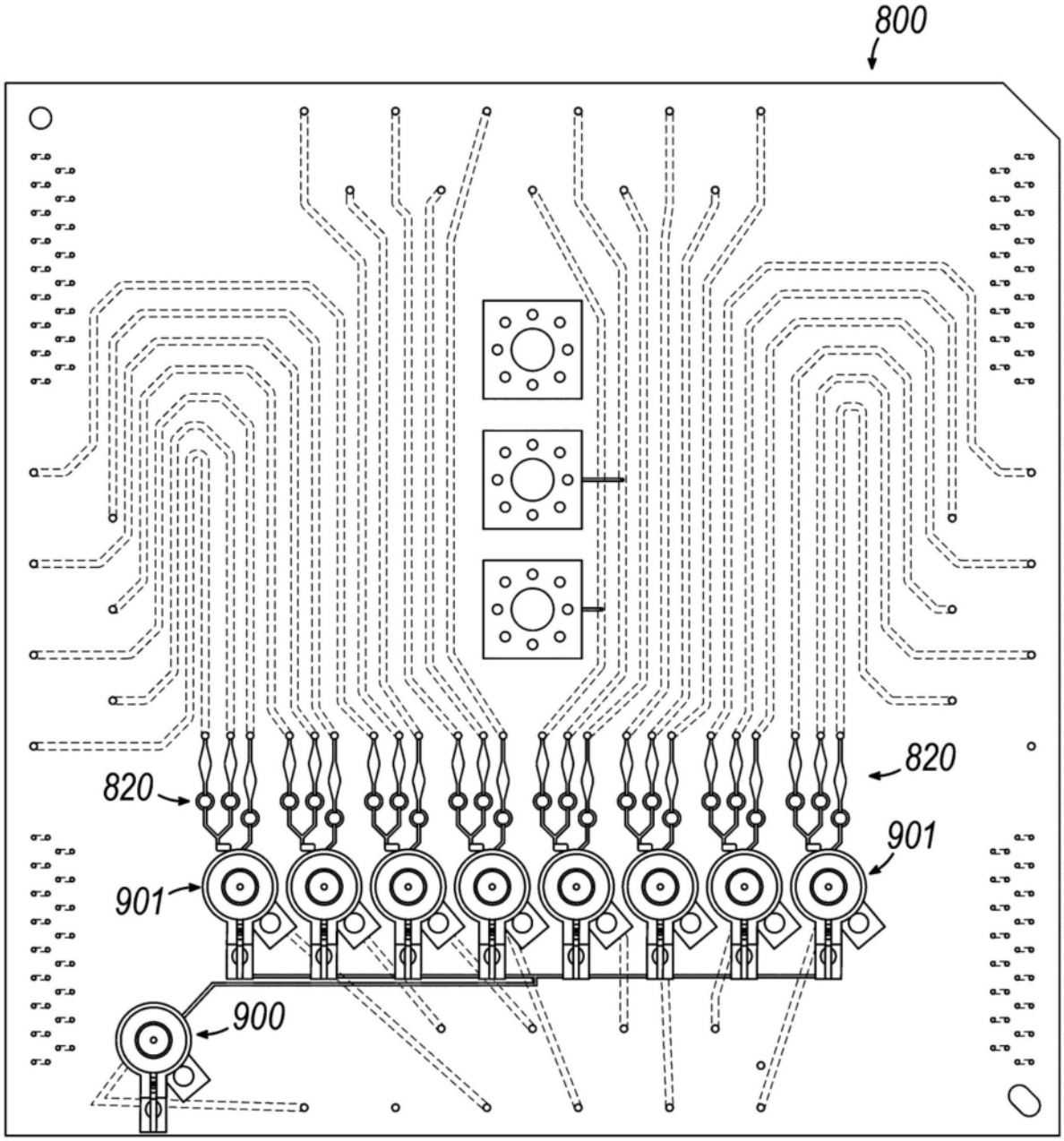


图24

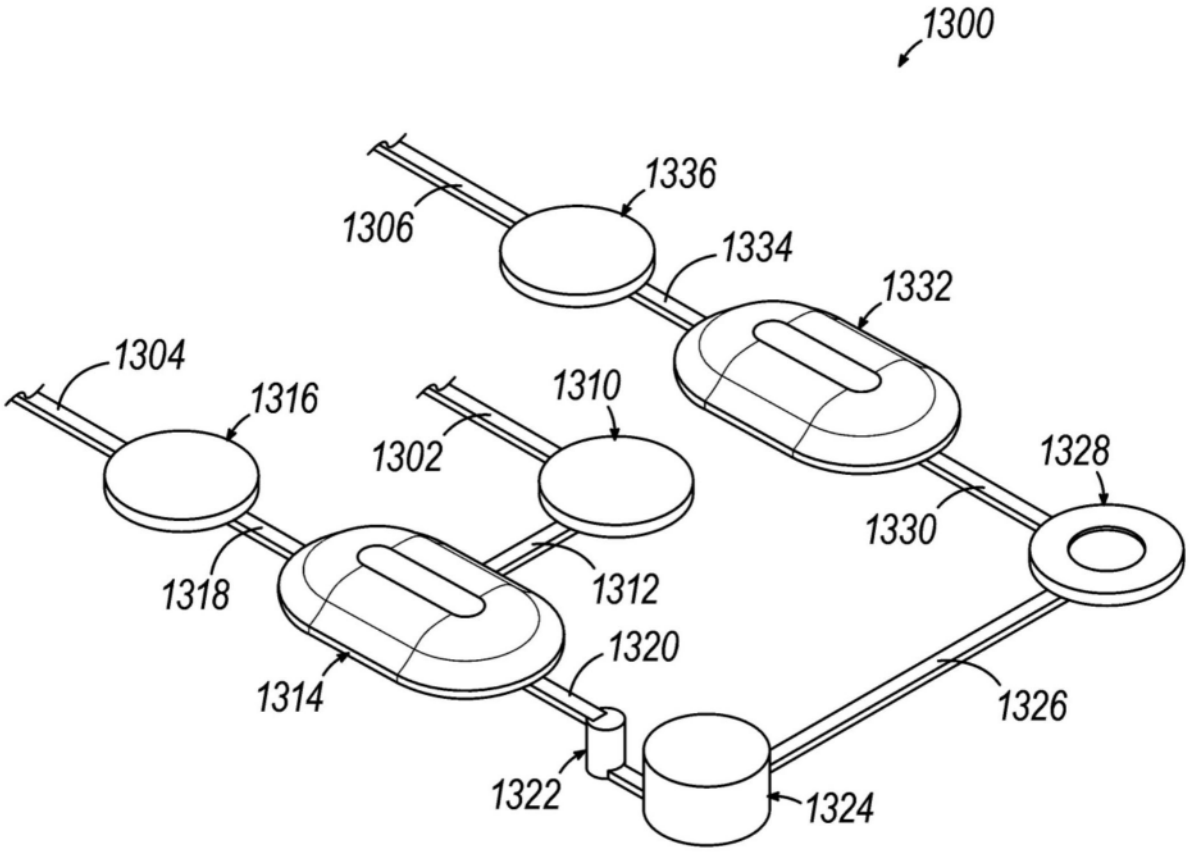

1300
1336
1306
1334
1332
1304
1316
1310
1302
1328
1330
1318
1312
1320
1314
1326
1322
1324

图25

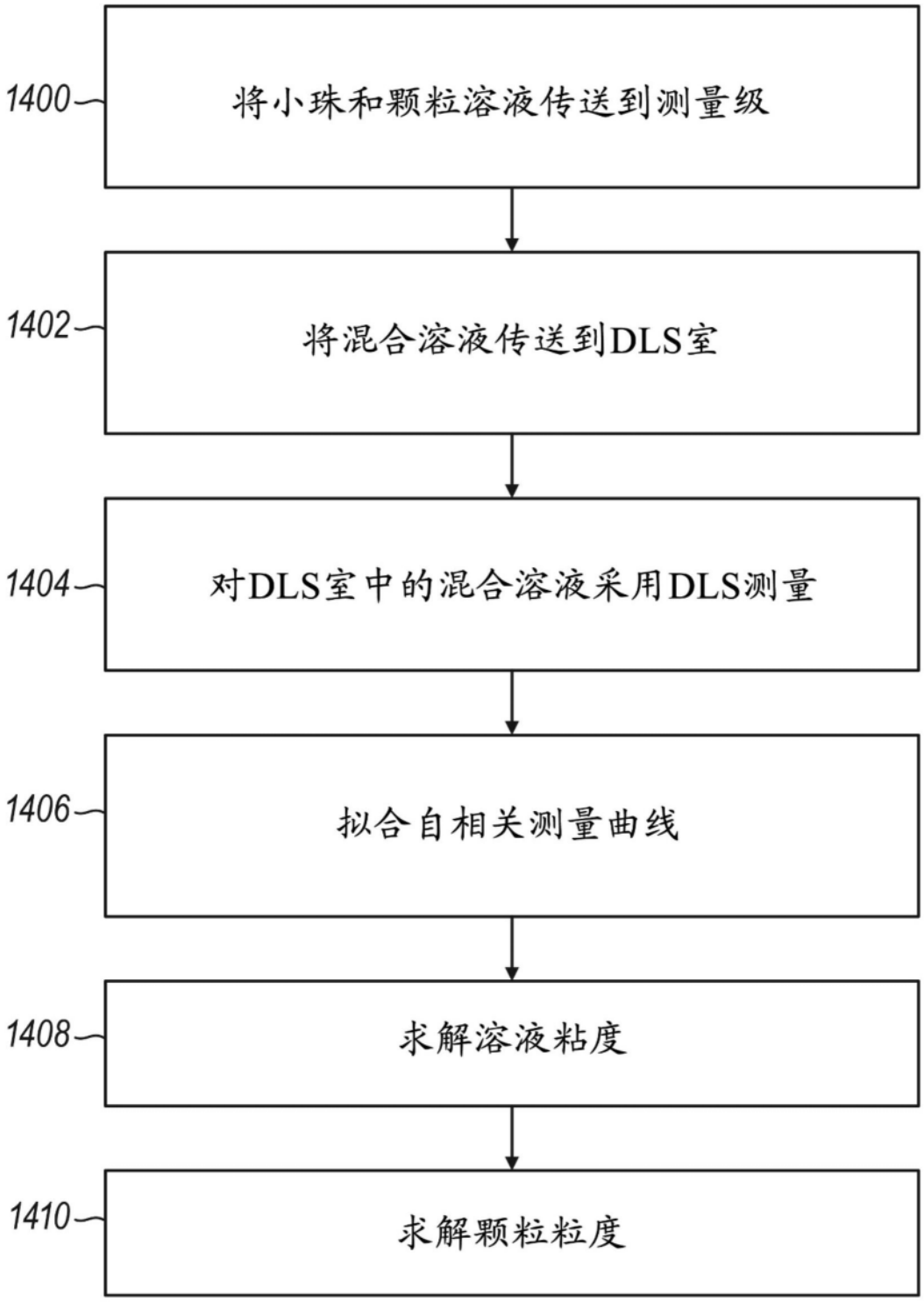

1400
将小珠和颗粒溶液传送到测量级
1402
将混合溶液传送到DLS室
1404
对DLS室中的混合溶液采用DLS测量
1406
拟合自相关测量曲线
1408
求解溶液粘度
1410
求解颗粒粒度

图26

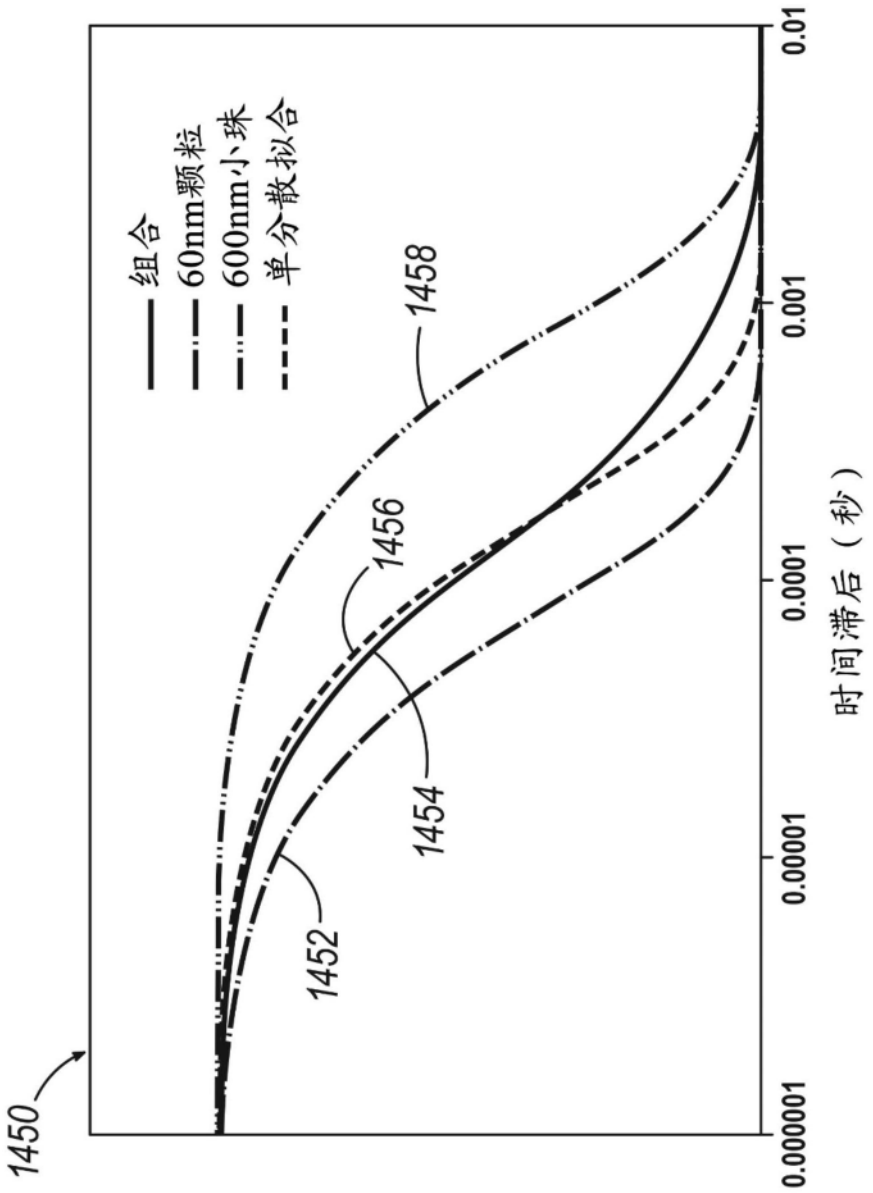

组合
60nm颗粒
600nm小珠
单分散拟合
1450
1452
1454
1456
1458
0.01
0.001
0.0001
0.00001
0.000001
时间滞后（秒）

图27

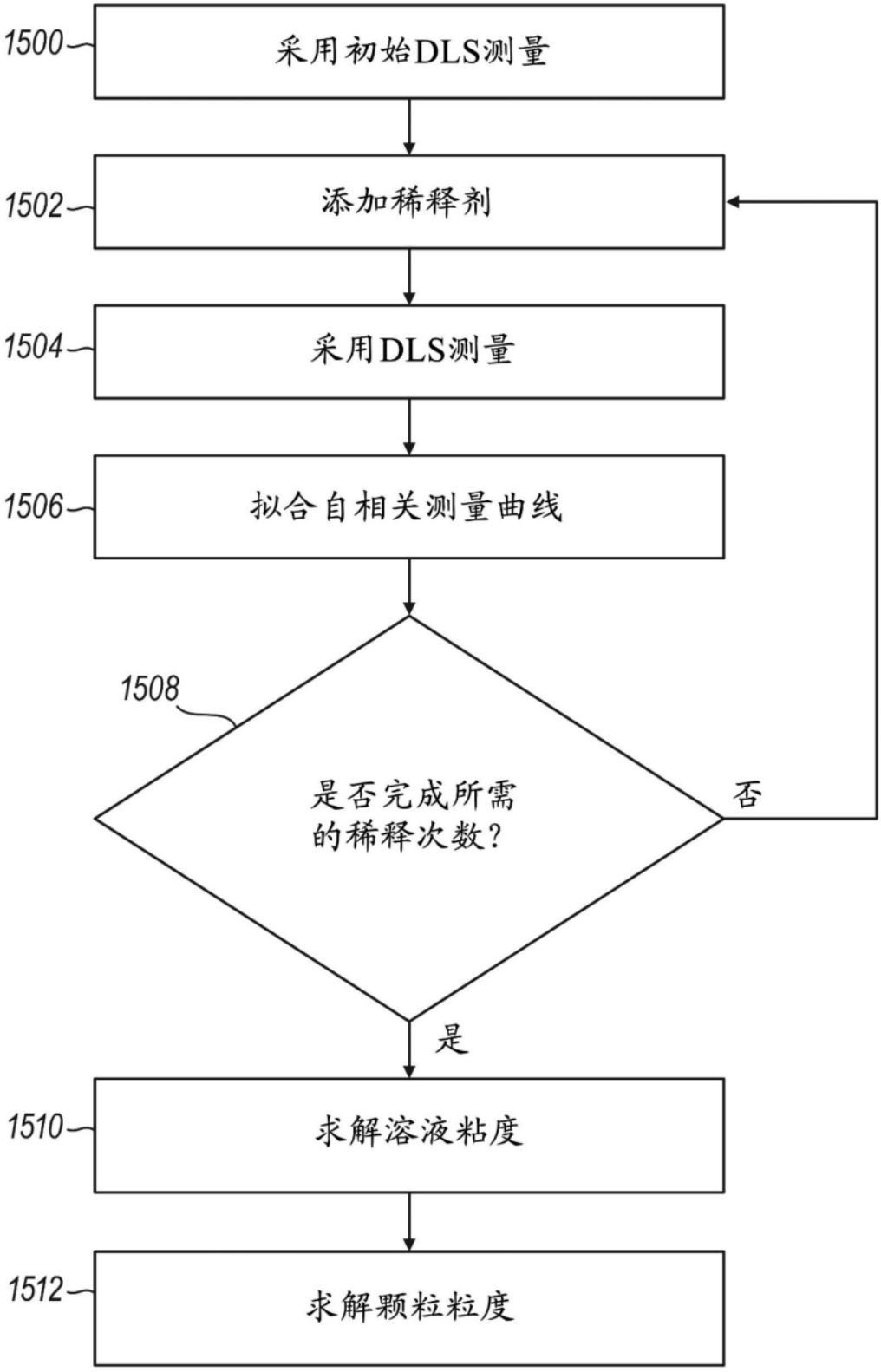

1500
采用初始DLS测量
1502
添加稀释剂
1504
采用DLS测量
1506
拟合自相关测量曲线
1508
是否完成所需的稀释次数?
否
是
1510
求解溶液粘度
1512
求解颗粒粒度

图28

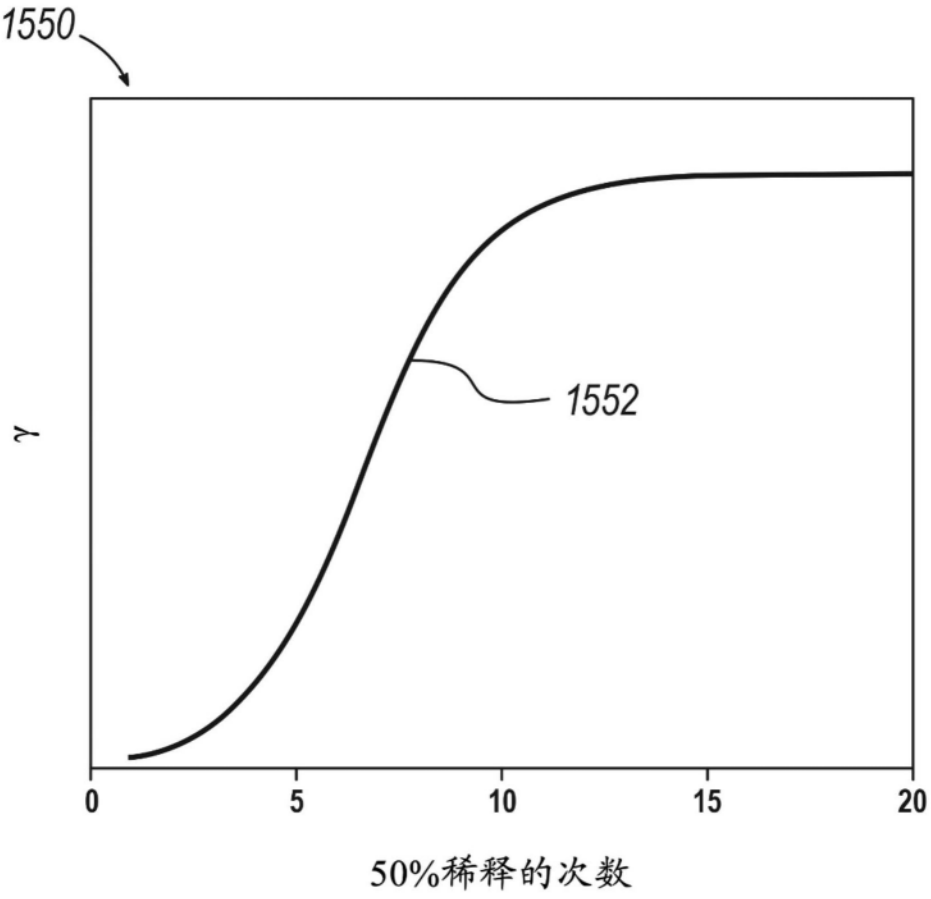


图29

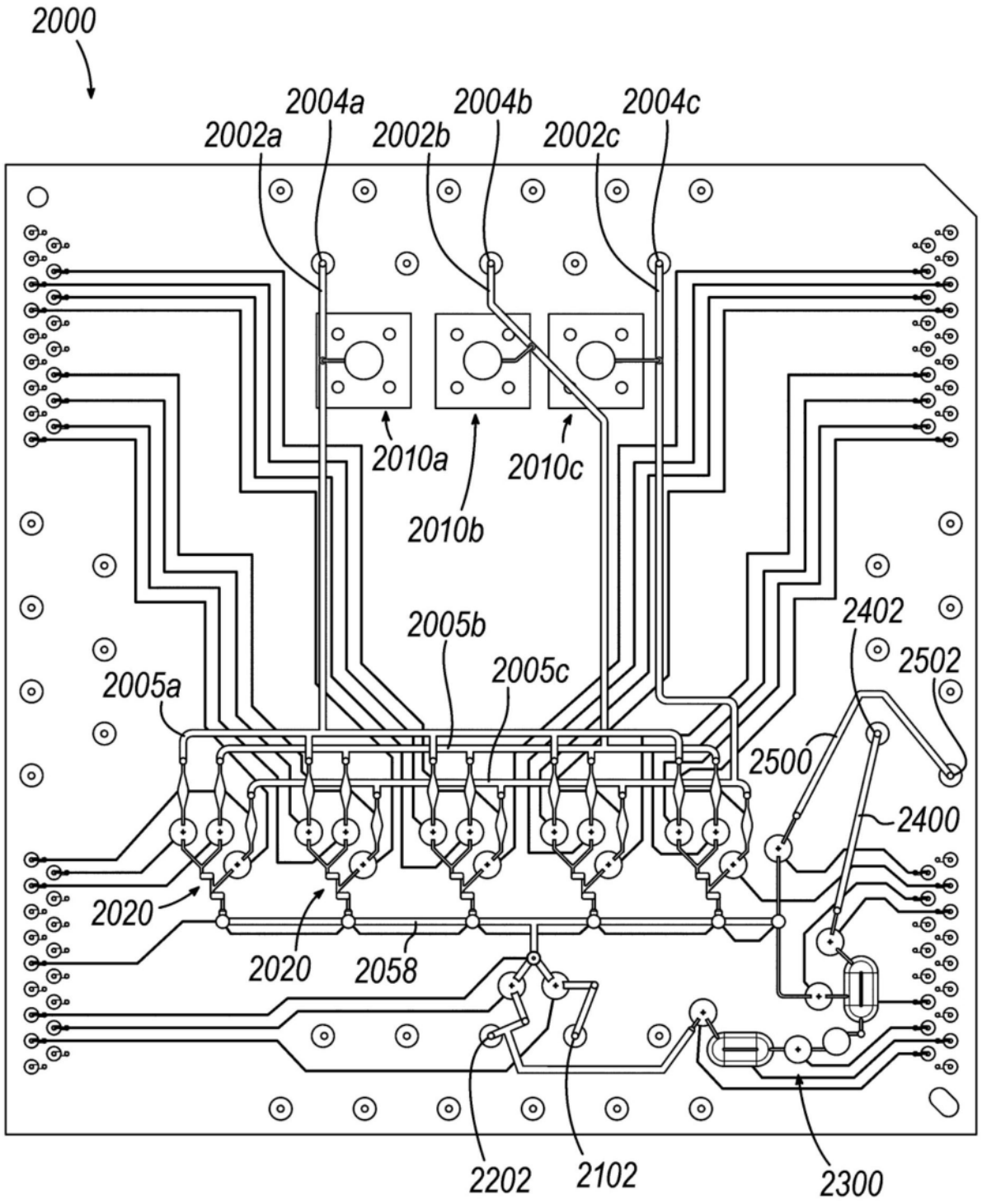

2000
2004a
2004b
2004c
2002a
2002b
2002c
2010a
2010b
2010c
2005b
2005a
2005c
2402
2502
2500
2400
2020
2020
2058
2202
2102
2300

图30

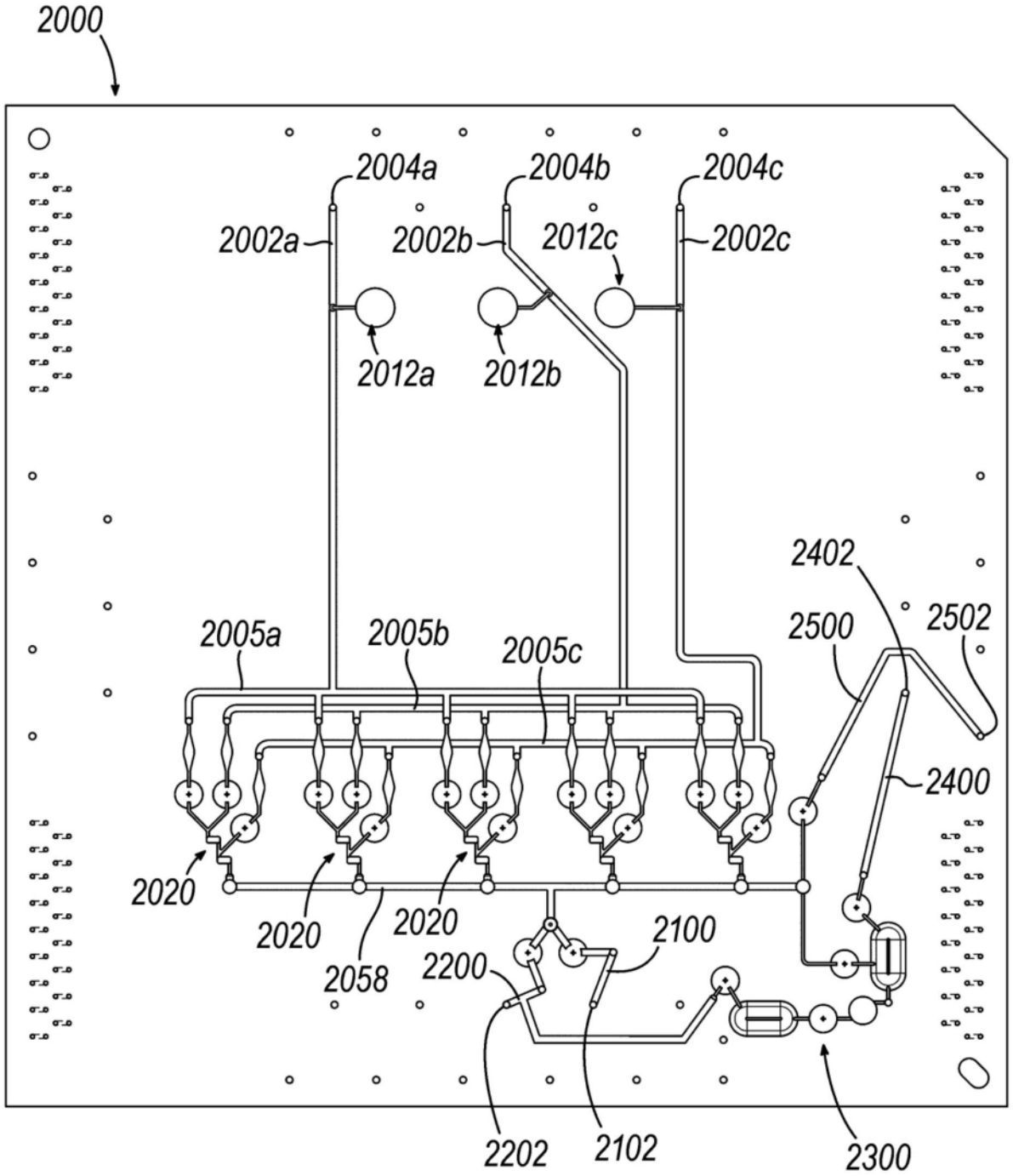

2000
2004a
2004b
2004c
2002a
2002b
2012c
2002c
2012a
2012b
2402
2005a
2005b
2005c
2500
2502
2400
2020
2020
2020
2058
2100
2200
2202
2102
2300

图31

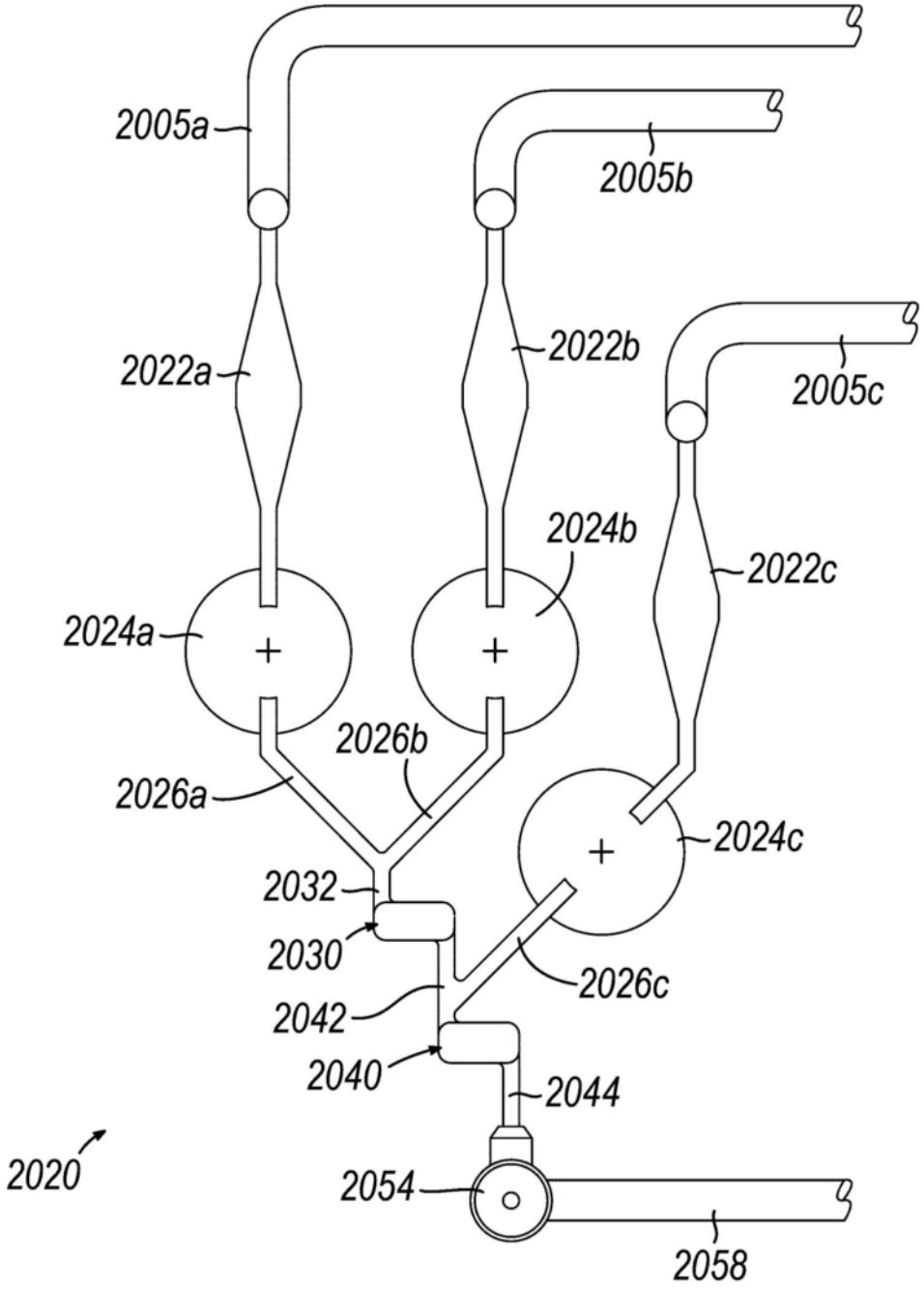

2005a
2005b
2022a
2022b
2005c
2024b
2022c
2024a
2026b
2026a
2024c
2032
2030
2026c
2042
2040
2044
2020
2054
2058

图32

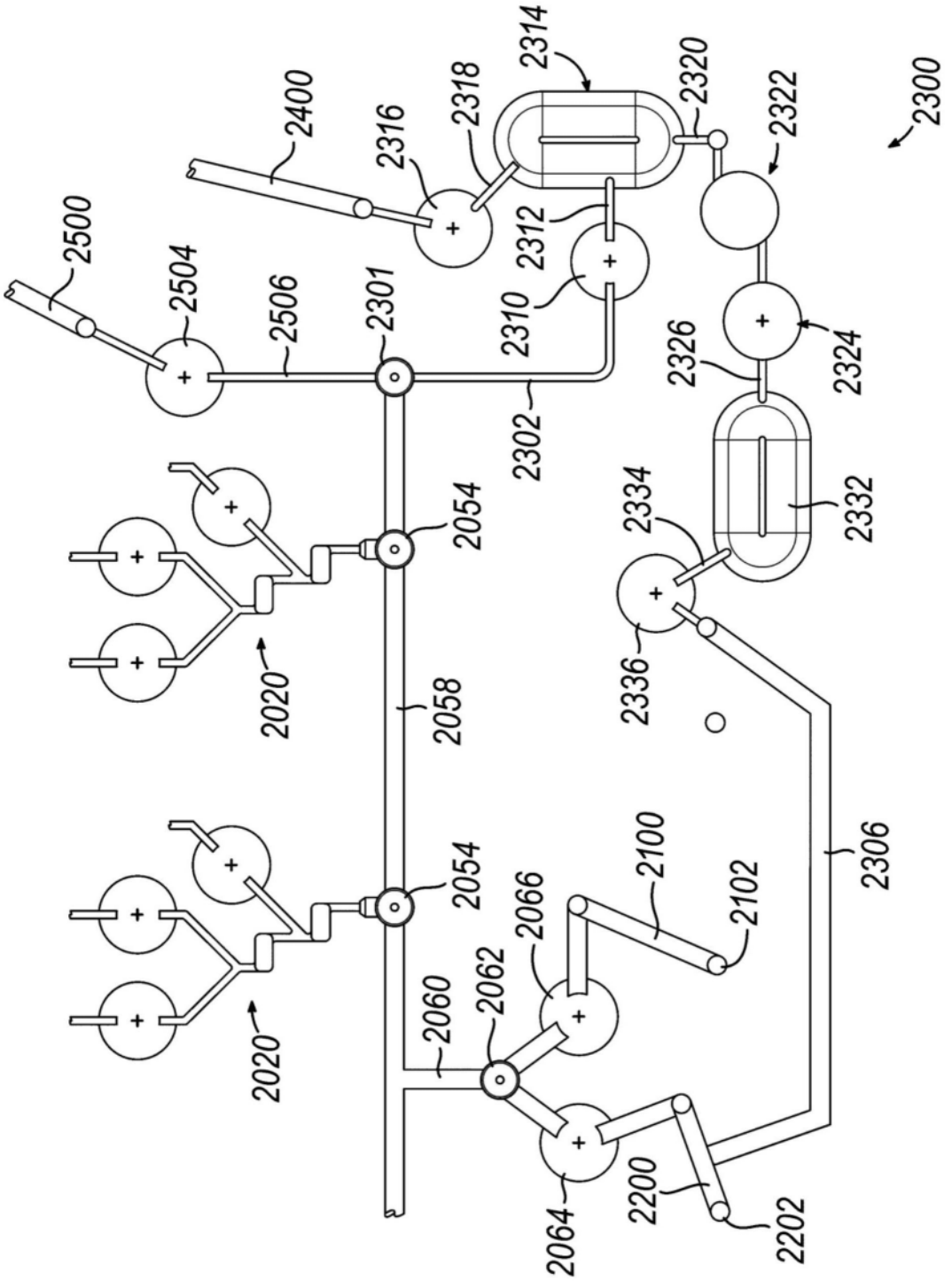

2400
2316
2318
2314
2320
2322
2300
2500
2504
2506
2301
2312
2310
2326
2324
2302
2332
2334
2054
2020
2058
2336
2306
2100
2102
2066
2062
2060
2064
2200
2202

图33