(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 1645089 B
(45)授权公告日 2010.09.08

(21)申请号 200510004672.0

(22)申请日 2005.01.21

(30)优先权数据
10/763112 2004.01.21 US

(73)专利权人 惠普开发有限公司
地址 美国德克萨斯州

(72)发明人 D·泰沃尔 W·D·齐尔德斯
P·克里维利

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 原绍辉

(51)Int.Cl.
G01N 1/28(2006.01)
G01N 1/38(2006.01)

(56)对比文件
US 5837200 A,1998.11.17, 全文.
US 6221654 B1,2001.04.24, 全文.
US 6808075 B2,2004.10.26, 说明书第7栏第47-67行,第8栏第31-63行,第3栏第30-34行,第5栏第8-12行,图1-4.
US 6497252 B1,2002.12.24, 说明书第3栏第7-41行,图1、2.

审查员 周勤

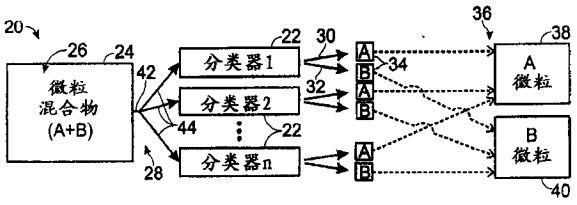
权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图 6 页

(54)发明名称

分类微粒

(57)摘要

一种用于分类微粒(60、62)设备。该设备可以包括限定具有入口(56)和第一和第二出口(64、66)的沟槽(54)的沟槽结构(52)。该设备还可以包括第一和第二传送机构(74、76)。该第一传送机构(74)可以成形为产生第一微粒(60)和一种或者多种第二微粒(62)的微粒流(58)。每种微粒沿着沟槽(54)从入口(56)朝着第一出口(64)行进,且可以设置在由沟槽结构(52)支撑的流体(53)中。第二传送机构(76)成形为被脉冲激励,以选择性地从微粒流(58)且朝着第二出口(66)移动至少一种第二微粒(62)。



CN 1645089 B

1. 一种用于分类微粒 (60、62) 设备，其包括：限定具有入口 (56) 和第一和第二出口 (64、66) 的沟槽 (54) 的沟槽结构 (52)；成形为产生第一微粒 (60) 和一种或者多种第二微粒 (62) 的微粒流 (58) 的第一传送机构 (74)，每种微粒沿着沟槽 (54) 从入口 (56) 朝着第一出口 (64) 行进，且设置在由沟槽结构 (52) 支撑的流体 (53) 中；以及成形为被脉冲激励的第二传送机构 (76)，以选择性地从微粒流 (58) 且朝着第二出口 (66) 移动至少一种第二微粒 (62)，

其中，该沟槽结构 (52) 限定出通道 (222)，所述通道 (222) 设置成与沟槽 (54) 流体连通且与第二出口 (66) 大致相对，且其中，该通道 (222) 包括流体二极管 (224)，其成形为约束由第二传送机构 (76) 的操作产生的流体回流。

2. 如权利要求 1 所述的设备，其特征在于，该沟槽结构 (52) 包括基片 (180) 和形成在基片 (180) 上的多个薄膜电装置 (140)，该薄膜电装置 (140) 包括加热器 (216) 和 / 或压电元件，其中，第二传送机构 (76) 包括加热器元件 (216) 和 / 或压电元件。

3. 如权利要求 1 所述的设备，其特征在于，该第一传送机构 (74) 是成形为通过沿着沟槽 (54) 形成压降来产生通过沟槽 (54) 的流体 (53) 的流动，其中，该流体 (53) 的流动产生微粒流 (58)。

4. 如权利要求 1-3 中的任何一项所述的设备，其特征在于，该沟槽结构 (52) 成形为使得在不操作第二传送机构 (76) 的情况下微粒流 (58) 跟随从入口 (56) 到第一出口 (64) 的另一通道 (68)，该第二传送机构 (76) 成形为施加横过所述另一通道 (68) 引导的压力脉冲，其中，至少一个压力脉冲成形为从所述另一通道 (68) 移动一部分流体 (53)，该部分包括至少一种第二微粒 (62)。

5. 如权利要求 1-3 中的任何一项所述的设备，其特征在于，该沟槽 (54) 是第一沟槽，以及该入口 (56) 是第一入口，沟槽结构 (52) 限定邻近第一沟槽 (54) 且成形为从第二入口 (82) 运送另一种流体到第三出口 (84) 的第二沟槽 (81)，其中，第一沟槽 (54) 的第二出口 (66) 将第一沟槽 (54) 设置为与第二沟槽 (81) 流体连通。

6. 如权利要求 1-3 中的任何一项所述的设备，其特征在于，第二传送机构 (76) 成形为施加瞬时压力脉冲到流体 (53) 的一部分 (78)。

7. 一种分类微粒 (60、62) 的方法，其包括：

产生第一微粒 (60) 和一种或者多种第二微粒 (62) 的流 (58)，其中所述第一微粒 (60) 和所述一种或者多种第二微粒 (62) 设置在沟槽 (54) 内的支撑的流体 (53) 中，其中所述沟槽 (54) 具有入口 (56) 以及第一和第二出口 (64、66)；

通过在流 (58) 的一部分上施加瞬时力来从流 (58) 选择性地朝着第二出口 (66) 移动至少一种第二微粒 (62)，并且

利用设置在通道 (222) 中的流体二极管 (224) 来约束由施加瞬时力的操作产生的流体回流，其中所述通道 (222) 与所述沟槽 (54) 流体连通且与第二出口 (66) 大致相对。

8. 如权利要求 7 所述的方法，其特征在于，施加瞬时力包括通过致动加热器元件 (216) 和压电元件之一来在支撑的流体 (53) 的一部分 (78) 上施加压力脉冲。

9. 如权利要求 7 所述的方法，其特征在于，产生流 (58) 包括产生相邻的第一和第二流 (58、90)，该第一流 (58) 包括第一微粒 (60) 和一种或者多种第二微粒 (62)，其中，选择性地移动包括施加瞬时压力脉冲到该第一流 (58) 的一部分上，以选择性地从该第一流 (58) 移

动至少一种该第二微粒 (62) 到第二流 (90)。

分类微粒

背景技术

[0001] 细胞和其它微粒通常获得为两种或者多种不同类型的混合物。例如，来自病人的血液或者组织试样可以包括很多不同的细胞类型的混合物，其掩盖了感兴趣的具体类型的细胞的存在或者特性。因此，这样的试样的细胞可能需要用诸如荧光激励的细胞分类器之类的细胞分类装置来分类，以识别、提纯和／或表征试样中的感兴趣的细胞。然而，细胞分类器可能操作和维护昂贵和复杂。

附图说明

[0002] 图 1 是根据本发明的实施例的用于分类微粒的系统的示意图。

[0003] 图 2 是根据本发明的实施例的可以包括在图 1 的系统中的分类器单元的示意图。

[0004] 图 3 是根据本发明的实施例的用于分类微粒和具体的细胞的另一种系统的示意图。

[0005] 图 4 是根据本发明的实施例的图 3 的系统的部分示意图。

[0006] 图 5 是根据本发明的实施例的包括在图 4 的系统中的基片组件的选择的部分的底视图。

[0007] 图 6 是根据本发明的实施例的当分类器单元分类细胞时，包括在图 5 的基片组件中的分类器单元的部分底视图。

[0008] 图 7 是根据本发明的实施例的通常沿着图 6 的线 7-7 截取的图 6 的分类器单元部分截面图。

[0009] 图 8 是根据本发明的实施例的在图 4 系统中设置在图 5 的基片组件上的歧管的底视图。

[0010] 图 9 是根据本发明的实施例的图 8 的歧管的上部层的底视图。

[0011] 图 10 是根据本发明的实施例的图 8 的歧管的截面图。

具体实施方式

[0012] 设置一种包括方法和设备的系统来用于分类微粒，诸如细胞。该系统可以包括用于移动微粒的两个传送机构。第一传送机构可以是非选择性的机构，其成形为相对连续和非选择性地移动一组微粒。该非选择性的机构可以例如通过施加压力在其中设置该组微粒的流体上，或者诸如通过介电泳来相对于流体施加力在该组微粒上来操作。第二传送机构可以是选择性的机构，其成形为当非选择性的机构操作时，选择性地相对于该组的其它微粒来移动微粒的子组。因此，第二传送机构可以在合适的时间处脉冲激励，以选择性地施加力在子组的微粒上。该力可以是施加在其中设置子组微粒的流体部分上压力脉冲。该力可以横过该组微粒由非选择性的传送机构运输的方向来引导，以沿着不同的通道移动该子组微粒，从而分类该组微粒。还披露了使用选择性的和非选择性的传送机构的组合来分类微粒的方法。

[0013] 图 1 示出了使用多个“n”个成形为并行操作的分类器 22 来分类微粒的系统 20。

该系统可以包括任何合适数量的分类器，包括只有一个。这些分类器可以平行地设置为与在流体中保持两种或者多种类型的诸如微粒 A 和 B 之类的微粒的输入混合物 26 的输入容器 24 流体连通。输入容器和分类器之间的流体连通可以由导管网 28 来设置。输入混合物的部分可以从导管网作为分离的微粒流来引导到各个分类器。每个分类器可以选择性地可以沿着不同的通道 30、32 移动 A 和 B 微粒流，以便在不同的中间位置 34 中混合物分别浓缩为 A 或者 B 微粒。从每个分类器分类的每种类型的微粒可以组合，如在 36 处所示，以便 A 微粒和 B 微粒被引导到它们各自的接收器结构 38、40 中。

[0014] 分类器可以是用于相对于混合物中的其它类型的微粒来为微粒混合物中的至少一种类型的微粒浓缩微粒混合物的任何的装置或者机构。分类器可以成形为从微粒 / 流体运动的默认通道移动一种或者多种类型的微粒到备用通道（或者多个备用通道）。或者，分类器可以根据微粒的类型来从移动的默认通道移动不同类型的微粒到不同的备用通道。

[0015] 分类器可以施加力到流体体积上或者其中设置微粒的流体部分上，或者可以相对于流体体积选择性地施加力到微粒上。该力可以是施加在流体体积上压力、施加在微粒上的介电泳力、施加在流体上的电渗力等。在一些实施例中，其中，分类器可以通过例如改变由流体和微粒跟随的通道来开启和 / 或关闭阀门来分类。

[0016] 分类器可以成形为同时操作，以从输入混合物平行分类。替代地，或者此外，分类器可以串联设置，以例如顺序分类，以为具体类型的微粒提供渐进的混合物浓缩。如这里使用的浓缩可以包括相对于混合物的一种或者多种其它微粒类型的一种微粒类型的表现中的任何增加。例如，浓缩可以从总共微粒的较低的百分比到较高的百分比来增加具体类型的颗粒的表现，和 / 或可以从一种或者多种其它类型的微粒来大致或者完全分离具体类型的微粒。

[0017] 输入容器可以是成形为接收输入混合物和释放输入混合物的一部分到分类器的任何的器皿（或者多个器皿）。这些部分的释放可以是被动的，诸如通过总是与输入容器流体连通的通道，或者是主动的，诸如使用操作为选择性地释放部分的阀。输入容器可以是贮液器、腔、流道、注射器等。

[0018] 导管网可以是任何组的通道，其提供输入容器和分类器之间的流体连通。其中，导管网可以包括管路、形成在通常平的或者三维流道结构中或者其上的流道，和 / 或它们的组合。导管网可以包括一组从输入容器延伸到分类器的平行的通道，朝着分类器增加数量或者分支的通道，或者它们的组合。例如，在本示例中，导管网 28 携带混合物 24 的部分平行通过单个导管 42，该导管 42 分支为多个数量上等于分类器的数量的导管 44。导管网可以由歧管限定，如下所述。

[0019] 输出容器结构可以是任何器皿或者隔室，用于从分类器接收流体和分类的微粒。典型的接收器结构可以包括微板贮液器、芯片的微观流体隔室、试管、培养皿等。在一些实施例中，每个分类器可以将分类的微粒引导到例如分离接收器结构，以进行分类后处理。分类后处理可以包括细胞培养、细胞溶解和 / 或细胞的或者微粒的成分的分子分析（感测）（诸如分析核酸、蛋白质、脂质、离子、碳水化合物等）。在典型的实施例中，分类后处理可以包括细胞溶解，后面是核酸的放大。

[0020] 输入混合物可以包括任何感兴趣的微粒混合物。如这里使用的，微粒可以包括任何组离散的小物体。例如，微粒可以是直径小于大约 100 微米，且可以是生物学的、合成的、

自然出现的、有机的、无机的或者它们的组合。典型的微粒可以包括细胞。细胞可以是活的或者死的，固定的或者不固定的，处理的或者未处理的，培养的或者未培养的，和/或类似物。典型的细胞可以包括真核细胞和/或细菌。其它典型的微粒可以包括病毒、细胞器、囊泡、合成聚合物、珠子、携带生物分子的编码的珠子、磁性微粒和/或类似物。其中，微粒混合物的典型源可以包括病人试样（诸如，血液、组织活体检查物、粘液、唾液、尿、精液、眼泪、汗等），环境试样（诸如来自水、空气、泥土等的试样），和/或研究试样。

[0021] 输入混合物可以在分类前预处理。例如，输入混合物可以处理为制造一子组光学可区分的微粒。在一些实施例中，混合物可以用染料处理，以选择性地标记一子组微粒。染料可以是任何光学可检测的材料。染料可以直接结合到微粒，或者通过诸如抗体、凝血素、分子印记的聚合物、核酸、受体、配体等之类的连接的（共价的或者非共价的）特殊结合件来结合。替代地，或者此外，输入混合物可以是已经被改变的细胞，诸如通过转染，以表示光学可检测的材料，诸如绿荧光蛋白质。

[0022] 图2示出了可以包括在系统20中的分类器单元50的例子。分类器单元50可以包括限定至少一个沟槽54的沟槽结构52。沟槽结构52可以是限定通道的任何结构，沿着该通道可以运输微粒（和流体53）。通道可以是用于微粒/流体行进的任何预定的通道。此外，通道可以包括壁和/或微粒引导和/或流体引导表面特性，诸如邻近的疏水和亲水表面区域。该沟槽结构可以通过支撑其中设置微粒的流体来支撑微粒。如这里使用的，支撑的流体是与固体表面接触的流体，使得防止流体落下。通过对比，未支撑的流体可以包括空气传播的流体微滴。在一些实施例中，沟槽结构可以是包括基片和连接到该基片的流体障碍物的基片组件，如下进一步描述的。

[0023] 沟槽54可以包括入口56，微粒60、62的流58可以在该入口处接收，还包括第一和第二出口64、66，微粒可以行进到这些出口。因此，沟槽54可以描述为带分支的沟槽，因为微粒和/或流体可以沿着两个或者多个不同的通道68、70行进通过沟槽。

[0024] 分类器单元50还可以包括成形为感测每个微粒60、62的特性的传感器72。该传感器可以是光学传感器，其测量每个微粒的光学（或者电磁）特性，其中，诸如发光（光致发光（例如，荧光或者磷光）、化学发光或者生物发光）、散射、吸光率、折射、反射和/或偏振。或者，传感器可以是电传感器或者磁传感器，其分别成形为感测微粒的电或者磁特性。

[0025] 传感器72可以具有任何合适的尺寸、形状、位置和结构。在一些实施例中，传感器可以比微粒的直径长，也就是，足够长，以在沿着沟槽的多个位置处感测微粒，例如测量微粒的速度。因此，传感器可以是单个传感器或者多个传感器元件，其例如可以沿着沟槽排列。传感器还可以具有任何合适的宽度，包括大致类似于沟槽的宽度的宽度。传感器可以形成在沟槽的表面上或者沟槽的表面下，例如，一个或者多个光电二极管形成在基片上或者基片中，该基片限定沟槽的底部。光电二极管可以成形为选择性地接收光。因此，它们可以涂覆有光选择性材料，诸如选择性地允许光的具体波长通过的过滤器层。

[0026] 分类器单元50可以分别包括，和/或起多个用于移动微粒和/或流体的机构的作用，诸如非选择性的和选择性的运输结构74和76。

[0027] 非选择性的传送机构74可以是用于相对非选择性地移动输入微粒通过沟槽54的任何机构。该非选择性的传送机构可以施加类似的力到微粒混合物中的不同类型的微粒上，以便它们以类似的速度行进。或者，非选择性的传送机构可以施加不同的力，以便不同

的微粒以不同的速度行进。然而，在任何情况下，非选择性的传送机构将微粒移动通过沟槽。非选择性的传送机构可以是连续的传送机构。这里使用的连续的传送机构可以是任何传送机构，其在没有真正中断的情况下移动多个微粒通过沟槽。

[0028] 在本示例中，非选择性的传送机构 74 将微粒 60、62 的流 58 送到和通过沟槽到默认的通道 68（在不操作选择性的传送机构 76 的情况下）。如这里使用的，流是连续移动由进入沟槽产生的微粒，以及沿着沟槽移动微粒。该连续性可以是相对稳定，或者间隙的，且可以一个接一个地将微粒引入沟槽，也就是，其中，以单行或者一次两个或者多个以并排或者随机阵列引入。在一些实施例中，沟槽的直径可以足够小，以约束微粒单行移动。

[0029] 非选择性的传送机构由任何合适的机构操作。例如，非选择性的传送机构可以通过施加力到其中设置微粒的流体上来操作，以促进大量流体流且伴随大量微粒流。或者，该传送机构可以相对于流体施加力在微粒上，以促进大量微粒流通过该流体。非选择性的传送机构可以通常分别在沟槽 54 的上游（朝着输入混合物）或者下游（朝着接收器结构）施加正压或者负压到流体，以便沿着沟槽有压降。其中，典型的非选择性的传送机构可以包括加压的气体、正排量泵（诸如注射泵）、真空和 / 或蠕动泵。其它典型的非选择性传送机构可以包括电极，其设置为例如使用行波介电泳来提供微粒的基于介电泳的运动，以沿着沟槽推进微粒的混合物。

[0030] 分类器 50 还可以包括选择性的传送机构 76，其与非选择性的传送机构 74 合作。该选择性的传送机构可以是成形为选择性地沿着不同于混合物的其它微粒的通道来移动一种或者多种混合物微粒的子组的任何机构。

[0031] 该选择性的传送机构可以成形为作用在混合物的单个微粒或者微粒组上。在一些实施例中，流 58 的微粒可以充分分开，以便单个微粒从该流移动。或者，这些微粒可以不充分地分开，以便两种或者多种微粒可以一起移动。在任何情况下，可以出现混合物对于具体类型的微粒的浓缩，尤其是较少的微粒。

[0032] 选择性的传送机构可以是脉冲激励的，以提供选择的微粒上的瞬时作用。如这里使用的，脉冲激励意味着由瞬时脉冲信号或者由多个瞬时脉冲信号激励。该瞬时信号脉冲可以根据需要产生来分类微粒，通常通过不规则的时间间隔，而不是以规则间隔出现的稳定信号或者周期信号来分开。其中，典型的信号可以是电信号（诸如电流或者电压脉冲），或者是激励光敏晶体管的光脉冲。

[0033] 在选择的微粒上的瞬时作用和 / 或激励该传送机构的瞬时信号脉冲可以是快速的，也就是，持续小于大约 1 秒钟。在一些例子中，瞬时作用可以是压力脉冲，根据诸如流体粘性、沟槽尺寸、沟槽几何形状等之类的参数，该压力脉冲持续小于大约 10 毫秒或者小于大约 1 毫秒。

[0034] 选择性的传送机构可以具有任何合适的最大运输频率。该最大运输频率是压力脉冲的最大运输频率，其可以每秒产生，因此是每秒可以由选择性的传送机构移动的最大微粒数量。在一些例子中，最大频率可以为至少大约 100 赫兹，或者至少大约 1 千赫兹。

[0035] 选择性的机构 76 可以成形为与非选择性的结构 74 同时操作，也就是，选择性的机构 76 可以从由非选择性的传送机构的操作产生的微粒流移动选择的微粒 62。在一些实施例中，选择性的传送机构可以成形为局部地施加压力脉冲到沟槽 54 中的流体体积上，例如，施加到邻近第二出口 66 设置的流体部分或者部分 78 上，以沿着第二通道 70 引导微粒

62。

[0036] 典型的选择性的传送机构可以通过薄膜电装置来形成，其中，诸如薄膜加热器（例如，电阻层）和压电元件。这样的薄膜电装置可以由激励脉冲快速地激励，以提供瞬时压力脉冲。如这里使用的，薄膜是形成在基片上的任何膜。该薄膜可以通过任何合适的方法来形成，其中，诸如气相沉积、溅射、基于磁控管的沉积和/或等离子增强的沉积。薄膜的单个层可以具有任何合适的厚度，或者小于大约500微米、100微米或者20微米的厚度。替代地，或者此外，单个薄膜层可以具有大于大约10nm、20nm或者50nm的厚度。

[0037] 也包括这里虚线线条显示的部分的替代的分类器单元80可以包括邻近第一通道54设置的第二沟槽81。第二沟槽81可以包括入口82和出口84。第一和第二沟槽54、81可以流体连通，例如通过通道86连接。第二沟槽81可以通过成形为沿着第三通道92输送另一种流体90的流的流体传送机构88来操作，该第三通道大致平行于第一通道68。因此，从流58移动进入通道86的微粒可以加入流体流90，且通过出口84离开沟槽81。

[0038] 在下面的整个图3-10的讨论中，相同的标号用于指相同的系统部件。这样，为了更容易理解不同的附图之间的关系，选择的附图可以包括在其它附图的上下文中的主要或者唯一讨论的系统部件的标号。

[0039] 图3示出了用于分类细胞或者其它微粒的系统110的示意性视图。系统110和由本教示描述的其它分类器系统可以提供生物材料的环境隔离，诸如将可能危险的材料与系统的使用者隔离。

[0040] 系统110可以包括分类器组件112。该分类器组件可以与系统控制电子设备114和包括其中的处理器电接口。分类器组件还可以通过用于发送流体的歧管120来与细胞输入混合物116，以及可选择的与独立的流体源118流体接口。此外，分类器组件可以与光源122光学接口。细胞和流体可以通过诸如压力控制器124、126之类的一个或者多个微粒/流体传送机构来从细胞输入混合物116和流体源118移动，这些压力控制器可以从分类器组件112和歧管120施加负压到下游。这些压力控制器和光源还可以与系统控制电子设备接口，在128、130处显示，以提供例如流体/微粒运输和曝光的基于处理器的控制。因此，其中，光源122可以是恒定源或者脉冲源。

[0041] 在操作中，输入混合物116的细胞可以分别在分类以前和以后通过歧管120进入和离开分类器组件112。当细胞离开分类器组件和歧管时，它们可以表现浓缩的群体，诸如靶细胞132和废细胞134。在不同的实施例中，其中，靶细胞可以再分类、培养和/或分子地或者细胞级别的分析。废细胞134可以被丢弃。或者，“废”细胞可以是要被进一步处理的感兴趣的另一种群体。

[0042] 也术语称为基片组件的分类器组件112可以包括与流体部分138接口的电部分136。电部分136可以包括多个薄膜装置140，诸如开关装置（晶体管、二极管等）、温度控制装置（加热器、冷却器、温度传感器等）、变换器、传感器等。因此，电部分136可以是具有柔性电路的电子部分。流体部分138可以限定多个分类器沟槽142，其产生分类器单元的流体方面。

[0043] 图4是系统110的部分示意图。系统110可以包括分类器装置150，其包括邻近歧管120连接的分类器组件112。分类器装置150还可以包括一个或者多个输入容器152、154、输出容器156、158以及压力控制器124、126。输入和输出容器可以是任何合适的器皿，

或者流体接收器结构。分类器装置还可以包括系统控制电子设备 114 和光源 122。或者，系统控制电子设备、光源、压力控制器和 / 或一个或者多个容器可以从分类器装置分离。例如，分类器装置 150 可以成形为可再使用的或者一次性使用的盒，其通过电接口 160 电连接到控制设备 162。

[0044] 分类器装置 150 可以在系统 110 中如下起作用。由于由压力控制器 124、126 施加的负压，细胞输入混合物 116 和流体 118 可以被引入分类器组件 112。该细胞混合物和流体可以从细胞和流体输入容器 152、154 通过各自的导管 164、166 和歧管 120 进入分类器组件 112。没有任何通过分类器组件的分类，来自流体输入容器 154 的流体 118 的部分通过歧管返回，以从导管 168 接收在靶容器 156 中。此外，输入混合物 116 的部分可以从导管 170 接收在废物容器 158 中。然而，分类器组件 112 的作用从混合物 116 移动靶细胞 132，以便它们选择性地放置在靶容器 156 中。

[0045] 图 5 示出了分类装置 150 的分类器组件 112 的选择的部分。该分类器组件可以包括具有多个薄膜电装置 140 的基片 180。分类器组件还可以包括多个分类器单元 182，这里通常描绘为 3×3 阵列的虚线框。基片可以限定多个开口，诸如供给孔 184，流体和微粒可以通过这些孔到达邻接的歧管 120 和 / 或从邻近的歧管 120 通过这些孔（如图 4 可见）。供给孔 184 可以设置成列，在 185 处显示。每列 185 可以与第一层歧管导管对准，诸如导管 186a-186e，其以虚线线条显示，且邻近基片的相对表面设置。参考图 7-9 更详细地描述歧管导管。与基片合作形成沟槽的流体障碍物邻近基片设置，但是在其它地方显示（如图 6 和 7 可见）

[0046] 基片 180 可以具有任何合适的结构和成分。在一些实施例中，基片通常可以是平的。基片可以由半导体形成，其中，诸如硅或者砷化镓，或者由绝缘体形成，诸如玻璃或者陶瓷。因此，薄膜装置可以例如通过平面控制板技术制造在半导体中和 / 或半导体上，或者绝缘体上。基片可以提供供给孔 184，以便歧管邻近与薄膜装置相对的基片表面设置。或者，供给孔 184 可以邻近与薄膜装置相同的基片表面来限定在基片上。因此，设置为邻近薄膜装置来连接到基片的流体障碍物可以与歧管接口（如下可见）。

[0047] 分类器组件可以以任何合适的结构包括任何合适数量的分类器单元。例如，分类器组件可以包括超过 10 个或者超过 100 个分类器单元。在一些实施例中，分类器单元可以以二维阵列设置，其中，其可以是直线的。

[0048] 图 6 示出了包括在分类器组件 112 中的分类器单元 182，分类器单元分类细胞 132、134。这里以部分截面图显示的流体障碍物 196 可以连接到基片 180，以限定接收流体和 / 或细胞的相邻沟槽 198、200 的壁。尤其是，沟槽 198 可以从第一歧管导管 186a 和通过供给孔 184a 接收携带细胞 132、134 的流体。细胞可以沿着沟槽行进，以在供给孔 184b 处离开，该供给孔 184b 与第四歧管导管 186d 连通。沟槽 200 可以从第二歧管导管 186b 和供给孔 184c 接收流体，在 204 处显示。流体可以沿着沟槽 200 行进，以在孔 184d 处离开，该孔与第三歧管导管 186c 连通。

[0049] 分类器单元 182 可以包括传感器 210 和传送机构 212，其根据来自传感器的信息选择性地被致动。传感器 210 可以设置在连接沟槽 198、200 的通道 214 的上游。传感器可以感测通过传感器的每个细胞的特性。如果该特性满足预定的标准，传送机构 212 可以例如根据邻近通道 214 的细胞的预定的到达时间来在感测该细胞以后的合适的时间被致动。

[0050] 传送机构 212 可以包括薄膜电装置 216，当脉冲激励时，该薄膜电装置从沟槽 198 移动选择的细胞。其中，电装置 216 可以是薄膜加热器，或者压电元件。薄膜装置可以施加横过沟槽 198 的力，也就是，横过默认通道 220，细胞沿着该默认通道行进。通过使用流体二极管 224，力可以从相对的通道 222 选择性地朝着通道 214 引导。流体二极管可以是任何流体结构，其选择性地在一个方向上限制流，例如，在本示例中从沟槽 198 向上。可以适合的其它典型的流体二极管包括在授予 Matsuda 等的美国专利 No. 4216477 中，其通过引证在此参考。

[0051] 由来自传送机构 212 的压力脉冲移动的流体可以通过供给孔 184e 来供给，该供给孔 184e 与第二歧管导管 186b 连通，或者来自独立的流体源。压力脉冲可以从上部沟槽 198 将细胞 132 移动到下部沟槽 200。然后，细胞可以加入沟槽 200 中的流体流动，以在供给孔 184d 处离开。

[0052] 图 7 示出了分类器单元 182 和分类器装置 150 的相邻区域的截面图。基片组件 112 可以邻接歧管 120，尤其是第一歧管层 240，其限定第一歧管导管 186a。第二歧管层 242 可以与基片组件分开。

[0053] 基片组件 112 可以包括基片 180，邻近基片表面形成的薄膜层 244（在基片中或者基片上），以及连接到基片和薄膜层的流体障碍物 196。薄膜层可以限定基片组件的电部分 136，尤其是其薄膜电装置 140。流体障碍物 196 可以单一地形成，或者如本示例中所示，可以由沟槽层 246 和覆盖层 248 形成。沟槽层可以限定沟槽 198 的壁 250。沟槽层 246 可以由任何合适的材料形成，包括但不限于，负的或者正的光致抗蚀剂（诸如 SU-8 或者 PLP）、聚酰亚胺、干膜（诸如 DuPontRiston）和 / 或玻璃。用于构图该沟槽层 246 的方法可以包括光刻、显微机械加工、模制、冲压、激光蚀刻和 / 或类似技术。覆盖层 248 还可以限定沟槽 198 的壁。覆盖层可以由透光材料形成，诸如玻璃或者塑料，以允许来自光源的光进入沟槽 198。

[0054] 图 8 示出了歧管 120 的第一歧管层 240 的底视图。歧管层 240 可以包括多个开口 260，其延伸通过歧管层，且与歧管导管对准，诸如邻接基片 180 的由第一歧管层的凹槽 262 限定的第一层歧管导管 186a-d（如图 5 可见）。因此，开口 260 设置为通过第一层歧管导管与供给孔 184 的列 185（如图 5 可见）流体连通。

[0055] 图 9 示出了歧管 120 的第二层 242 的底视图。第二层 242 可以包括第二层开口 270，其从形成在第二层中的凹槽 272 延伸通过第二层。每个凹槽 272 可以成形为与来自第一歧管层 240 的一排第一层开口 260 对准（如图 8 可见）。第一层开口 260 在该视图中以虚线线条显示，以简化表示。每个凹槽 272 可以通过邻接第一和第二歧管层来形成第二层导管 274。每个第二层导管 274 可以提供一排第一层开口 260 之间，以及基片中的多个相应列的供给孔 184（如图 5 可见）之间的流体连通。

[0056] 图 10 示出了分类器装置 150 的歧管 120 的截面图。流体可以从多列基片供给孔（如图 5 可见）行进通过第一层导管 186，然后通过第二层导管 274 到达管道 170。

[0057] 这里描述的装置和方法可以是微观流体装置和方法。微观流体装置和方法接收、操纵和 / 或分析很少量流体（液体和 / 或气体）的试样。该少量由一个或者多个通道携带，至少其中之一可以具有在大约 0.1 到 500 微米之间，或者小于大约 100 微米或者 50 微米的截面尺寸或者深度。因此，在微观流体装置内的一个或者多个区域处的流体可以显示具有

最小涡流的层流，通常特征在于低雷诺数。微观流体装置可以具有任何合适的总流体容量。

[0058] 相信，上面阐述的披露物包括本发明的多种不同的实施例。虽然这些实施例的每个以特殊形式披露，但是如这里披露和显示的这些特殊的实施例不被认为是限制意义的，因为多种变化是可能的。这样，该披露物的主题包括这里披露的各种元件、特征、功能和/或特性的所有新颖的和非显而易见的组合和再组合。类似的，当权利要求书叙述“一”或者“第一”元件或者其等价物时，这样的权利要求应该被理解为包括一个或者多个这样的元件的组合，既不要求也不排除两个或者多个这样的元件。

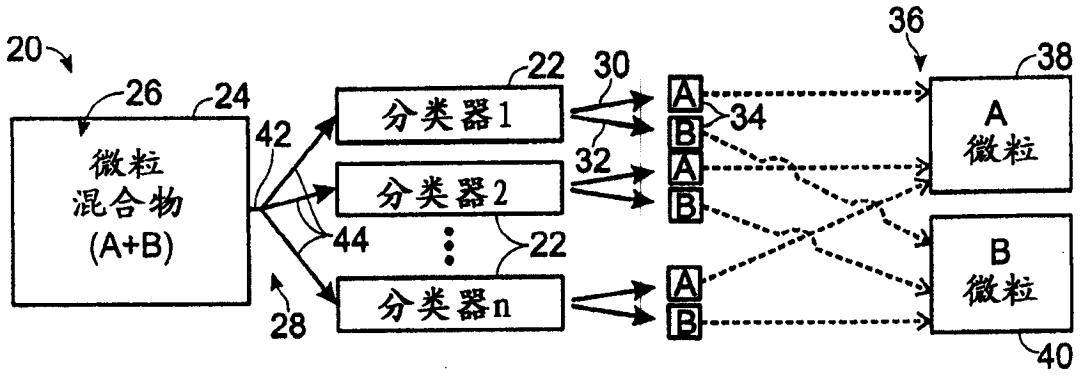

20
26
24
微粒
混合物
(A+B)
42
44
28
22
分类器1
分类器2
分类器n
22
30
32
A
B
A
B
34
36
38
A
微粒
B
微粒
40

图 1

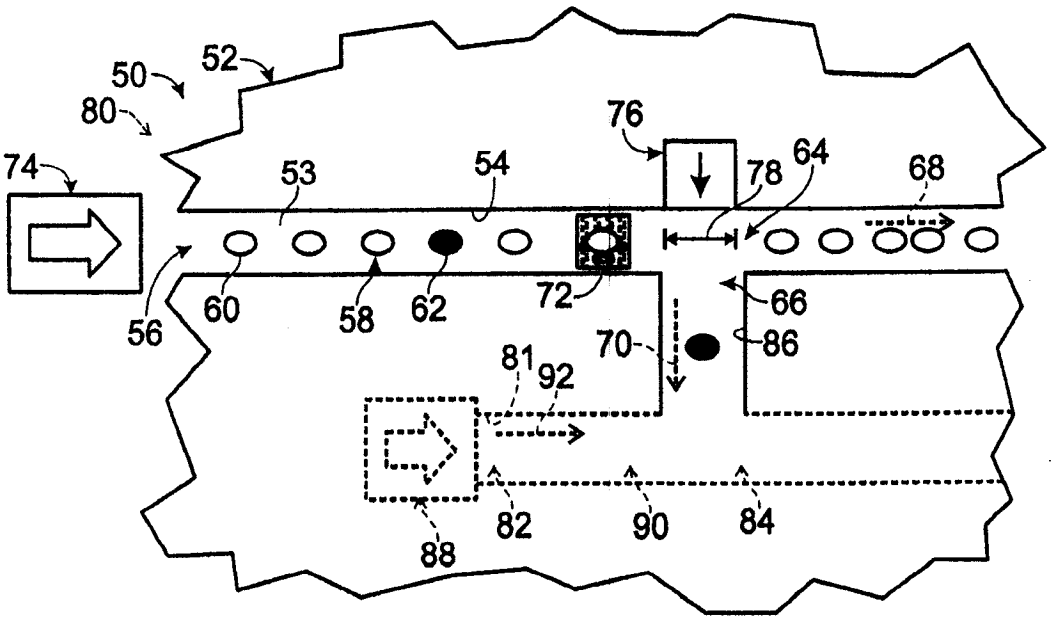

50
52
80
74
53
54
76
78
64
68
56
60
58
62
72
66
86
70
81
92
82
90
84
88

图 2

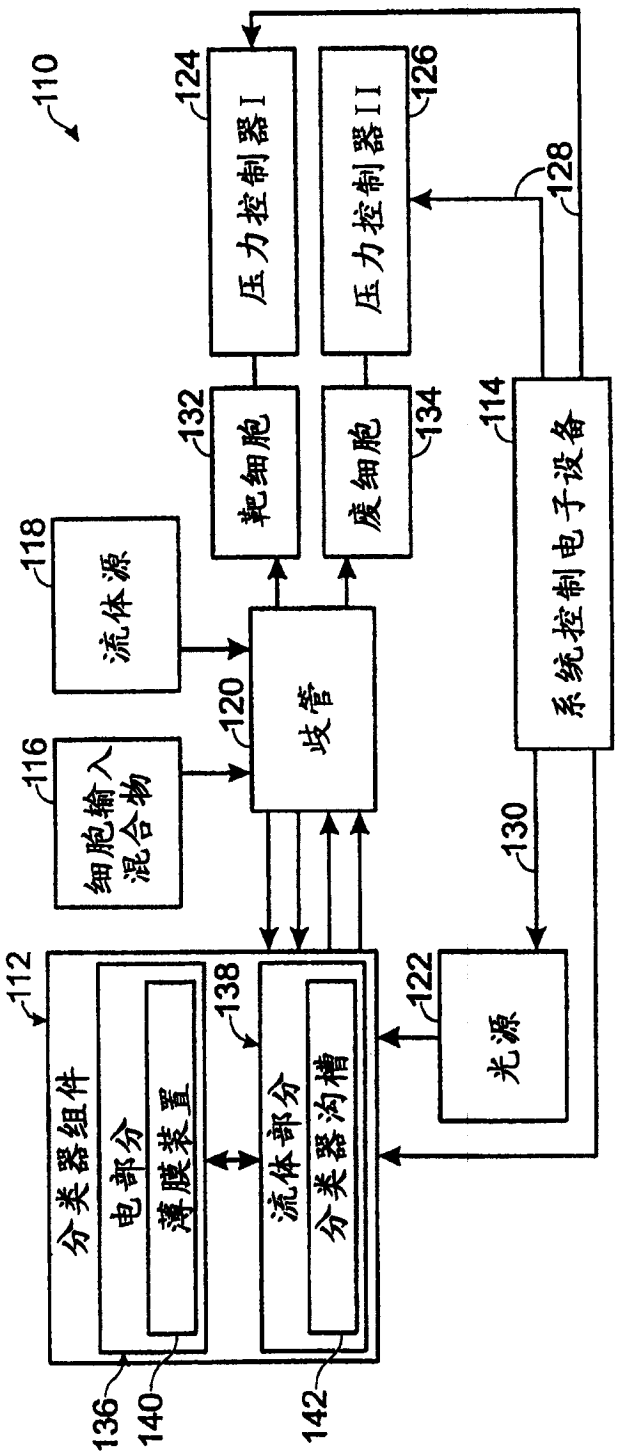

110
124
压力控制器 I
126
压力控制器 II
128
132
靶细胞
134
废细胞
114
系统控制电子设备
118
流体源
120
歧管
116
细胞输入混合物
130
112
分类器组件
电部分
薄膜装置
138
流体部分
分类器沟槽
122
光源
136
140
142

图 3

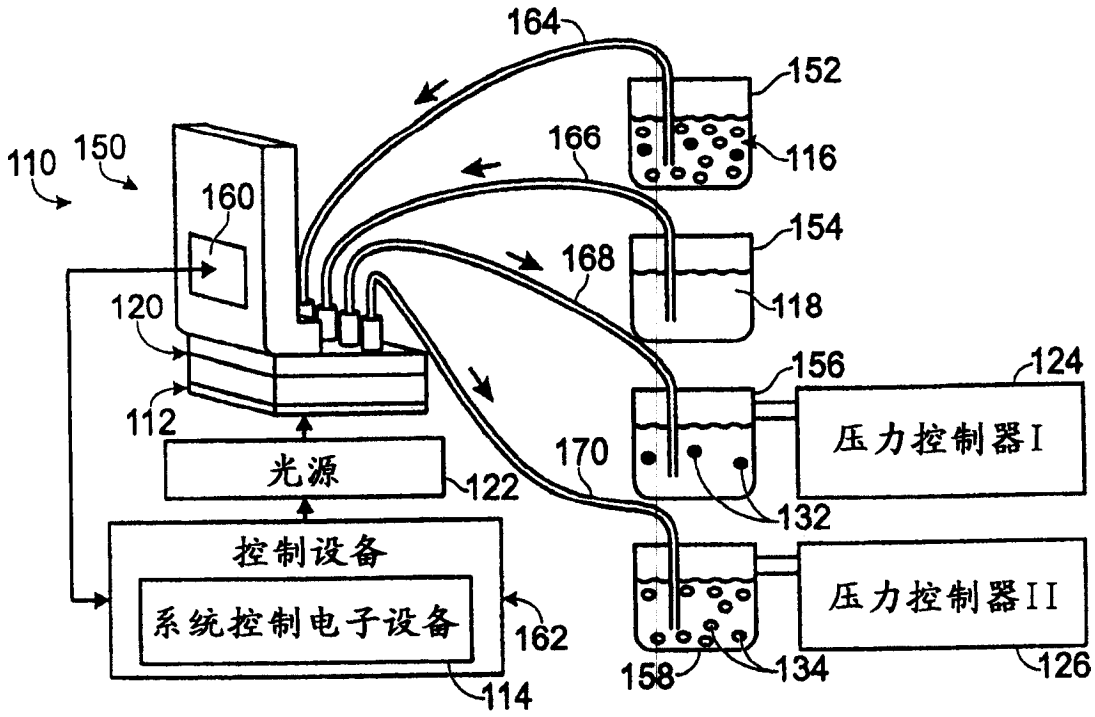

164
152
116
166
110
150
160
154
168
118
120
156
124
112
压力控制器I
光源
122
170
132
控制设备
系统控制电子设备
162
压力控制器II
158
134
126
114

图 4

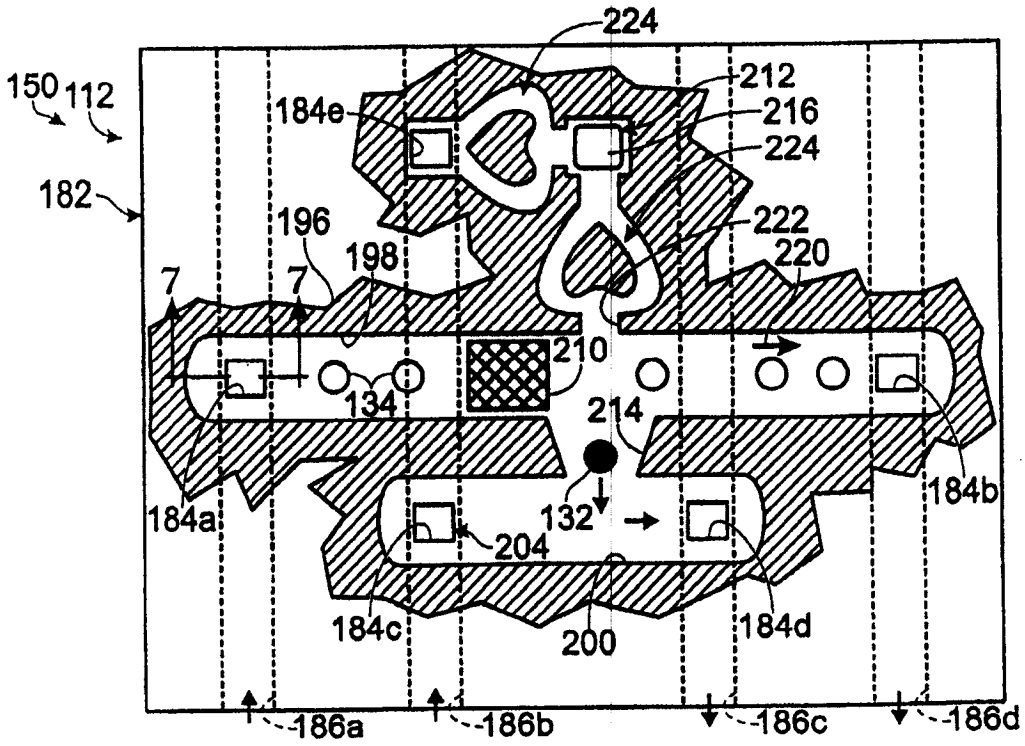

224
150
112
212
184e
216
224
182
222
196
198
220
7
7
210
134
214
184a
132
184b
204
184c
200
184d
186a
186b
186c
186d

图 6

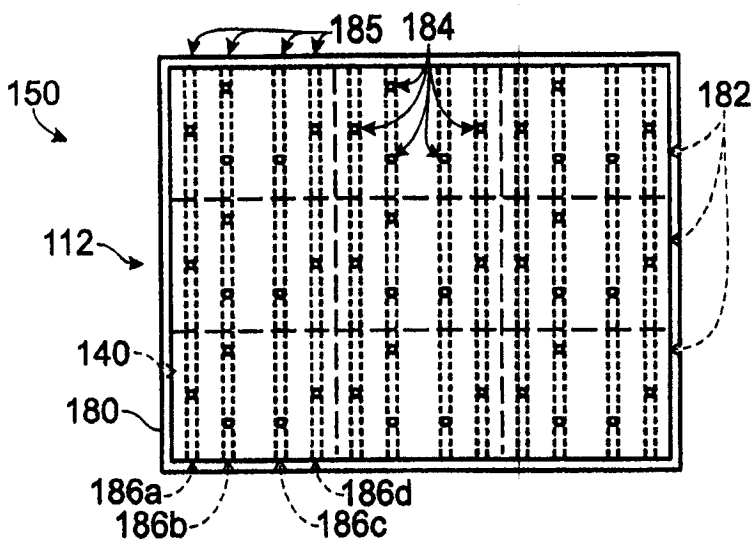

185
184
150
182
112
140
180
186a
186b
186c
186d

图 5

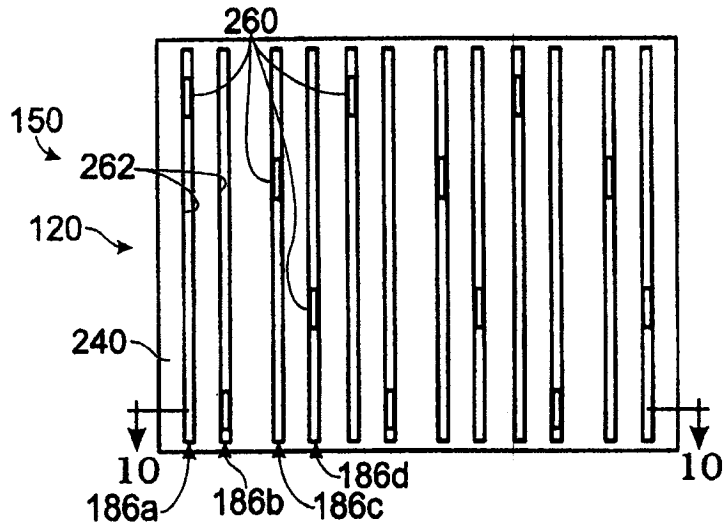

260
150
262
120
240
10
10
186a
186b
186c
186d

图 8

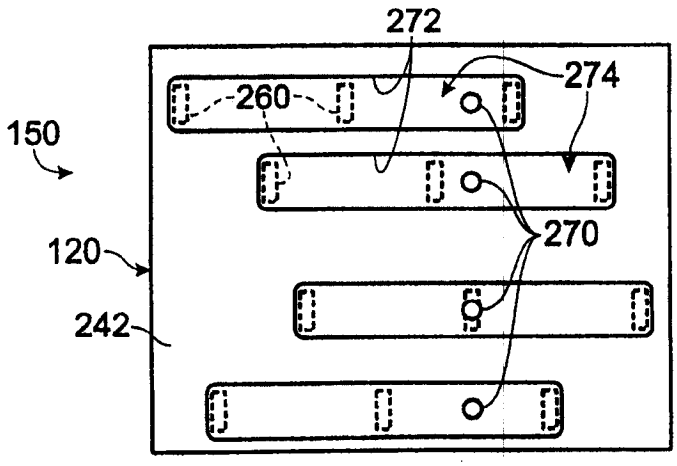

272
274
260
150
270
120
242

图 9

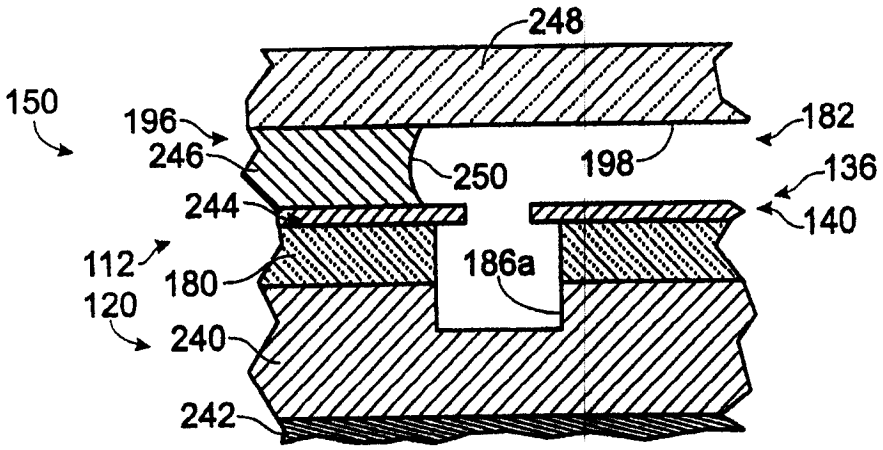

248
150
196
182
246
250
198
136
244
140
112
186a
180
120
240
242

图 7

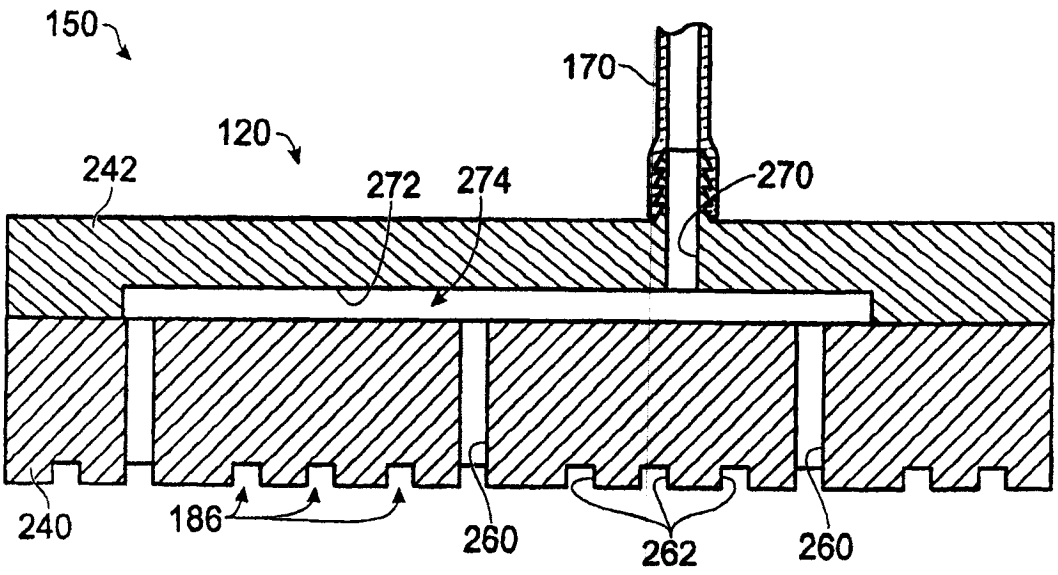


图 10