



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103907009 A

(43) 申请公布日 2014. 07. 02

(21) 申请号 201280053135. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 10. 29

G01N 21/03(2006. 01)

B01L 3/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

T02011A000990 2011. 10. 28 IT

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 04. 28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2012/055981 2012. 10. 29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/061312 EN 2013. 05. 02

(71) 申请人 硅生物系统股份公司

地址 意大利博洛尼亚

(72) 发明人 詹尼·梅多罗 阿列克斯·卡兰卡

尼科洛·马纳雷西

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 余刚 李静

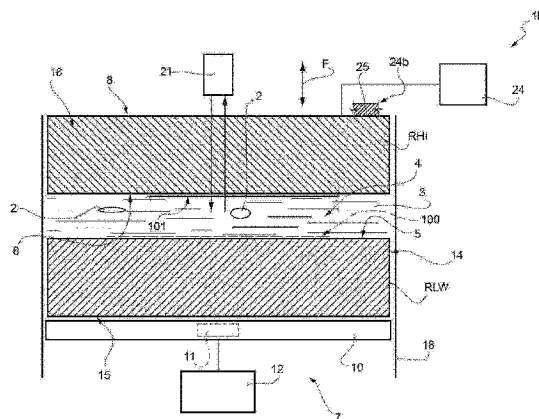
权利要求书2页 说明书6页 附图7页

(54) 发明名称

用于低温下的粒子的光学分析的方法和设备

(57) 摘要

一种用于执行粒子 (2) 的光学分析的方法和设备 (1b), 该粒子以悬浮的方式包含在布置在微流体设备 (4) 内的流体 (3) 中, 该微流体设备将该流体保持在显著地低于室温的温度下; 通过应用热流 (F) 避免微流体设备的覆盖物的外表面 (8) 上的湿气的形成, 该热流决定覆盖物的外表面 (8) 的温度增加至高于冷凝温度 (Td), 或者决定覆盖物 (8) 的附近的室温 (和 / 或湿度) 的降低, 以便使冷凝温度 (Td) (露点) 低于由内部操作温度决定的覆盖物的表面 (8) 的温度。



1. 一种用于粒子 (2) 的光学分析的方法,所述粒子以悬浮的方式包含在低于露点温度的温度下的流体中,所述方法包括以下步骤:

i. 将所述粒子以悬浮的方式布置在至少一个微室 (4) 内,所述微室包含所述流体并且界定在第一表面与第二表面 (5,6) 之间;

ii. 通过第一热阻 (RLW) 将所述第一表面 (5) 热耦合至适于从所述流体中汲取热量的第一冷却装置 (7),并且通过第二热阻 (RHI) 将所述第二表面 (6) 热耦合至光学检查表面 (8);

iii. 通过所述第一冷却装置使所述流体达到低于露点温度的第一温度 (T1);

iv. 在所述粒子 (2) 正被光学分析时,在所述光学检查表面 (8) 处建立热流 (F),使得将所述光学检查表面恒定地保持处于高于包含在包围所述光学检查表面 (8) 的空气中的环境湿气的露点温度 (Td) 的第二温度 (T2);选择所述第一热阻和所述第二热阻,使得所述第二热阻 (RHI) 具有的热导率值优选地比所述第一热阻 (RLW) 的热导率值低至少一个数量级,并且在任何情况下所述第二热阻的热导率值等于所述第一热阻 (RLW) 的热导率的至少一半。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,通过将所述光学检查表面 (8) 加热至高于环境空气露点来执行步骤 (iv)。

3. 根据权利要求 2 所述的方法,其特征在于,通过布置在所述微室 (4) 外部并布置在所述光学检查表面上的电阻器 (24b) 的焦耳效应来加热所述光学检查表面,所述电阻器选自这样的组,所述组由以下构成:透明导电电阻层 (25),例如 ITO,所述透明导电电阻层均匀地应用在整个所述光学检查表面上;多个纤维状的微电阻器 (26),布置在所述光学检查表面上,所述微电阻器优选地以梳状布置并且彼此均匀地间隔开。

4. 根据权利要求 3 所述的方法,其特征在于,提供纤维状的所述微电阻器 (26),使得通过使用与纤维状的所述微电阻器相对布置的电流配线架 (27) 而使电流密度分布均匀,所述电流配线架则通过多个导体桥 (30) 接收电流,所述导体桥将所述配线架的布置在与纤维状的所述微电阻器相对的侧面上的多个不同的点 (28) 连接至至少一个共用集电器 (31)。

5. 根据权利要求 2 所述的方法,其特征在于,通过迫使空气在所述光学检查表面 (8) 上流动来加热所述光学检查表面。

6. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,通过在一温度下冷却直接围绕所述光学检查表面 (8) 并因此包围所述光学检查表面的一数量的环境空气来执行步骤 (iv),使得所述数量的空气的所述露点温度 (Td) 低于所述光学检查表面的所述第二温度 (T2)。

7. 根据权利要求 2 至 6 中任一项所述的方法,其特征在于,通过连续测量所述光学检查表面的瞬时温度 (T2) 来反馈地控制所述光学检查表面的温度,优选地通过应用于所述光学检查表面 (35) 的电阻器来测量所述瞬时温度,或者通过面向所述光学检查表面布置的红外传感器来测量所述瞬时温度。

8. 根据权利要求 7 所述的方法,其特征在于,根据通过合适的传感器连续地检测的环境空气温度参数和环境空气湿度参数来计算所述光学检查表面所保持的所述温度 (T2)。

9. 一种用于粒子 (2) 的光学分析的设备 (1a, 1b),所述粒子以悬浮的方式包含在低于露点温度的温度下的流体 (3) 中,所述设备包括:

- 至少一个微室 (4), 包含所述流体并且界定在第一表面 (5) 与第二表面 (6) 之间 ;  
- 第一冷却装置 (7), 所述第一冷却装置通过第一热阻 (RLW) 与所述第一表面热耦合, 并且适于从所述微室中汲取一数量的热量, 以便将所述流体保持在低于所述露点温度的预定的第一温度 (T1) 下 ; 以及

- 光学检查表面 (8), 通过第二热阻 (RHI) 热耦合至所述第二表面 ; 其特征在于, 结合有以下特征 :

- 所述第二热阻 (RHI) 具有的热导率值优选地比所述第一热阻 (RLW) 的热导率值低至少一个数量级, 并且更优选地两个数量级, 并且在所有情况下所述第二热阻的热导率值等于所述第一热阻 (RLW) 的热导率的至少一半 ; 并且

- 当所述设备 (1a/1b) 是操作性的并且正在用所述设备执行所述粒子 (2) 的操纵和 / 或光学分析时, 所述设备进一步包括用于在所述光学检查表面 (8) 处建立热流 (F) 的装置 (24), 使得所述光学检查表面恒定地保持处于高于包含在使用时包围所述光学检查表面的空气中的环境湿气的露点温度 (Td) 的第二温度 (T2)。

10. 根据权利要求 9 所述的设备, 其特征在于, 所述设备包括用于将所述光学检查表面 (8) 加热至环境空气露点以上的装置 (24b ; 24c)。

11. 根据权利要求 10 所述的设备, 其特征在于, 用于加热所述光学检查表面的所述装置由电阻器 (24b) 组成, 所述电阻器由以下构成 : 透明导电电阻层 (25), 例如 ITO, 所述透明导电电阻层均匀地应用在整个所述光学检查表面上 ; 或者多个纤维状的微电阻器 (26), 所述微电阻器以单一件的形式整体地应用在所述光学检查表面 (8) 上并且优选地以梳状布置在所述光学检查表面上且彼此均匀地间隔开。

12. 根据权利要求 11 所述的设备, 其特征在于, 纤维状的所述微电阻器 (26) 每个均在所述微电阻器的同一端的侧面上电连接至电流配线架 (27), 所述电流配线架由金属箔构成, 所述电流配线架通过多个导体桥 (30) 接收电流, 所述导体桥将所述配线架的布置在与纤维状的所述微电阻器相对的侧面上的多个不同点 (28) 连接至布置在所述设备的基部元件 (19) 处的至少一个共用集电器 (31), 所述基部元件支撑所述微室 ; 纤维状的所述微电阻器 (26) 具有的宽度等于所述微电阻器之间在横向于所述微电阻器的纵向延伸的方向上的间距的大约十分之一。

13. 根据权利要求 9 所述的设备, 其特征在于, 用于在所述光学检查表面 (8) 处建立所述热流 (F) 的所述装置 (24) 包括所述光学检查表面 (8) 的强制通风装置 (40), 并且优选地, 包括强制通风气流的加热或冷却装置 (41)。

14. 根据权利要求 9 至 13 中任一项所述的设备, 其特征在于, 所述设备包括用于测量所述第二温度 (T2) 的装置 (35) 以及用于根据在所述光学检查表面 (8) 处建立所述热流 (F) 的所述装置 (24) 的反馈而致动的装置 (36 ; 37) ; 并且优选地, 所述设备包括用于计算环境空气露点 (Td) 的装置。

15. 根据权利要求 9 所述的设备, 其特征在于, 所述设备包括用于在所述微室 (4) 中执行所述粒子 (2) 的操纵的电子装置 (100, 101)。

## 用于低温下的粒子的光学分析的方法和设备

### 技术领域

[0001] 本发明涉及当必须在低于室温的温度下对被操纵的粒子进行光学分析时,用于操纵流体(例如包含在导电或高导电溶液中)中悬浮的粒子的方法和设备。本发明可主要应用于进行对活细胞的生物学报告。

### 背景技术

[0002] 授予G. Medoro的专利申请PCT/W000/69565描述了一种用于通过使用封闭的介电泳电势笼(dielectrophoretic potential cages)来操纵粒子的设备和方法。用于保持粒子悬浮或者用于使粒子在微室内部移动的力通过焦耳效应消耗功率,该功率与施加的电压的幅度(amplitude,振幅)的平方成比例并随着悬浮的液体的导电率的增加而线性增长,从而导致该微室内部的温度非受控的增加。可通过存储元件的编程和与整体形成在相同基板上的电极阵列中的每个元件相关的电路来单独控制操纵操作;所述的电路促使温度增加,从而消耗与悬浮液体直接接触的基板上的功率。由于存在于具有高导电率的溶液的样本中的基因表达上的变异或由于压力的高水平或由于生物粒子的死亡,因此这导致产生重大的局限性,从而限制了这些方法和设备应用于珠(beads)或死细胞的使用。

[0003] 已知技术的局限性通过在相同申请人的名义下的专利申请EP1945368来克服,该专利申请允许通过在PCT/W000/69565中描述的技术(或通过产生热量的其他技术)来操纵生物粒子,该技术独立于所使用的力和/或悬浮的液体的传导率来保持细胞的活性和生物功能,因此允许操纵活细胞。

[0004] 然而,很多应用在操纵步骤的过程中要求将悬浮液体和/或微室的整个内部保持处于远低于室温的温度下,例如处于低于10°C的温度下,并且更经常地,在3与5°C之间,例如4°C。

[0005] 在这样的低温下,环境湿气在微室覆盖物的外表面上冷凝,该覆盖物由透明材料制成以便允许通过该微室外部的设备或传感器(例如光学显微镜)或者通过在微室内部的光学传感器(整体形成在基板上)对悬浮的细胞的进行观察和光学分析,然而这需要充足的外部照明以便正确地起作用。

[0006] 微室覆盖物上的冷凝湿气的存在导致可从外部获得的图像模糊以及外部光的通道的改变,从而妨碍分析报告的正确执行,除非完全依靠非光学内部传感器,例如阻抗计量传感器(impedentiometric sensors),但是这不总是可能的或方便的。

[0007] 发明主题

[0008] 本发明涉及一种用于执行粒子的光学分析的方法和设备,该粒子以悬浮的方式包含在流体(通常是液体)中,该流体布置在微流体设备中,该微流体设备将该流体保持在显著地低于室温的温度下,并且以致引起在该微流体设备的外表面上的冷凝现象。通常,在同时要求相对低的操作温度以及被操纵的粒子的位置和/或外观的光学分析的性能的情况下,或者为了形态学参数的检测或者为了荧光强度的量化,该微流体设备用于执行粒子位置的操纵和/或控制,例如通过在导电溶液中的电力场,以及更普遍地通

过任何其他系统。该力场可为介电质上的介电电泳（正或负）、磁力电泳、电泳、动电学（electrohydro-dynamic）或电润湿，或这些现象的组合，其特征在于，用于粒子的一组稳定平衡的点。还可使用光镊。

[0009] 本发明的主要目的涉及防止在以相对低的内部温度操作的微流体设备的覆盖物的外表面上的湿气冷凝，这通过提高该覆盖物的外表面的温度至冷凝温度（露点）之上来防止，或者通过降低在该微流体设备的覆盖物附近的温度和 / 或环境湿度来防止，以便使冷凝温度（露点）低于该微流体设备的内部操作温度。

[0010] 为了所述目的，该系统可得益于一个或多个整体形成的或外部的传感器的使用，该传感器用于通过反馈控制来控制温度以及（如果必要）覆盖物的外表面的环境湿度和温度。

[0011] 此外，本发明允许使用传送类型的外部光学系统。

[0012] 附图的简要说明

[0013] 图 1A 和图 1B 以纵向截面示意性地示出了实施本发明的方法的第一实施方式的微流体设备的两个不同的实施方式；

[0014] 图 2 示意性地示出了图 1 的微流体设备的实施方式的俯视平面图；

[0015] 图 3 以放大比例示意性地示出了图 2 的微流体设备的竖直截面；

[0016] 图 4 是示出了根据空气的湿度和温度的露点（dew point）的变化的图表；

[0017] 图 5 以纵向截面示意性地示出了实施本发明的方法的第二实施方式的微流体设备；以及

[0018] 图 6 和图 7 是示出了图 2 的微流体设备的上表面的温度基于一些操作参数的变化而产生的变化图表。

## 具体实施方式

[0019] 在下文中，术语粒子将用于表示微米级或纳米级的实体（自然的或者人造的），诸如细胞、亚细胞成分、病毒、脂质体、泡囊（niosome）、微珠和纳米珠，或者还表示更小的实体，诸如大分子、蛋白质、DNA、RNA 等，还表示不溶于悬浮介质中的液滴，例如水中的油或油中的水，或者还表示气体中的液滴（诸如空气中的水）或者液体中的气泡（诸如水中的空气）。

[0020] 本发明的目的是提供一种用于在低于室温的温度下并且特别地在相对低的温度（3-6°C）下的粒子的光学分析的方法和设备，粒子在布置在微流体设备内部的流体（通常是液体）中保持悬浮，该微流体设备还允许操纵粒子。

[0021] 我们用操纵表示的意思是控制单个粒子或粒子群的位置，或者控制所述粒子或粒子群在空间中的运动。

[0022] 所述操纵可通过整体形成在根据本发明的设备中或从外部与该设备相互作用的任何装置来执行。根据 PCT/W000/69565 中的描述，通常，该操纵通过电极阵列来执行，该电极阵列可被选择性地激活或处理（addressed），整体形成在基板上并且面向一个单一的反电极，该反电极还用作该微室的覆盖物，将 PCT/W000/69565 的内容结合在本文中用于描述必要的部分。

[0023] 参照图 1A、图 B 以及图 2，参考标号 1a、1b 分别表示用于对以悬浮的方式包含在流

体 3 (通常是液体) 中的粒子 2 进行光学分析的设备, 该设备能够通过将粒子 2 和液体 3 保持在低于室温的温度下进行操作, 并且特别地在接近零摄氏度, 通常在 3 与 6°C 之间并优选地在大约 4°C 的温度下进行操作。

[0024] 根据图 1A 和图 1B 所示的概括的示意图 (为了简明的目的在图中通过相同的参考标号表示相似或相同的细节), 设备 1a、1b 包括: 至少一个微室 4, 该微室在使用中包含流体 3 并且界定在第一表面 5 与第二表面 6 之间; 以及冷却装置, 总体上由 7 表示, 该冷却装置通过第一热阻 RLW 与表面 5 热耦合。

[0025] 我们用术语“微室”在这里和下文中表达的意思是适于包含小体积的流体 3 的室, 通常在 1 纳升与 5000 微升之间, 并且优选地在 1 微升与 100 微升之间, 并且测量的该室的三个维度中的一个小于 1mm。

[0026] 此外, 设备 1 还包括热检测表面 8, 该热检查表面通过第二热阻 RHI 与表面 6 热耦合。

[0027] 冷却装置 7 可为在设备 1a/1b 是操作的并对粒子 2 进行操纵时适于减去微室 4 中一数量的热量的任何合适的类型, 以便将流体 3 保持在第一预设温度 T1 下, 低于室温, 如已经表明的典型的 4°C。

[0028] 在图 1B 所示的实例中, 冷却装置 7 由布置成与热阻 RLW 接触的板 10 组成, 并且在该板中整体形成有一个或多个珀耳帖元件 11 (因为该珀耳帖元件本身是已知的, 所以仅示意性地示出了该珀耳帖元件中的仅一个), 该珀耳帖元件通过仅由方块示意性地代表的设备 12 控制以用于控制室 4 的内部温度。

[0029] 在图 1A 所示的实例中, 另一方面, 冷却装置 7 由第二微室 10c 组成, 与热阻 RLW 接触的冷却剂流 11c 在该第二微室中流动; 所述冷却剂在图 1A 中用箭头表示并且在闭合回路中循环, 通过表面 5 从微室 4 中移除的热量从该闭合回路通过与珀耳帖元件 13c (由方块示意性地表示) 耦接的泵 12c 而被连续地除去。

[0030] 还参照图 2 和图 3, 热阻 RLW 由平板 (flat sheet) 14 组成, 例如石英板, 如果必要的话该平板是透明的, 该平板的第一上表面由表面 5 组成, 并且该平板的第二下表面由布置成与板 10 接触的表面 15 组成; 热阻 RHI 由平板 16 组成, 该平板必须由透明材料制成, 例如由无机玻璃或石英的板组成, 该平板的面向与微室 4 相对的侧面的第一表面构成光学检查表面 8, 并且该平板的与第一表面相对的第二表面构成表面 6。

[0031] 两个板 14、16 布置成面向彼此并且通过边缘间隔件 18 (在图 1 中仅由线示意性地表示) 而彼此隔开, 该边缘间隔件与板 14、16 一起界定微室 4 的内部体积。该微室或者由板 14、16 和间隔件 18 组成的整个单元置放在基部 19 上 (图 3)。

[0032] 根据本发明的设备 1a/1b 还包括用于在粒子的光学分析之前、过程中以及之后对粒子 2 进行操纵的电子装置。

[0033] 在如 W000/69565 中所述的介电泳电势笼用于操纵粒子 2 的情况下, 表面 5 构成支撑微电极阵列 100 的基板, 同时表面 6 完全地由 ITO 层 101 所覆盖, 该 ITO 层构成反电极。除了微电极阵列 100, 可在基板中整体形成有一个或多个光学传感器, 以检测通过表面 8 穿入微室 4 中的环境光的任何变化 (例如由于粒子 2 的存在)。可替换地或者另外, 光学传感器可设置在微室 4 外部, 例如由任何类型的单式显微镜 (simple microscoper, 简单显微镜) 21 (在图 1A 和图 1B 中由方块示意性地表示) 组成, 该显微镜通过表面 8 观察微室 4 的

内部。显微镜 21 可识别图像并且接收任何从由表面 5 组成的基板反射的光,例如根据由在图 1A、图 1B 中的箭头表示的轨迹。

[0034] 根据本发明的第一实施方式,第二热阻 RHI 具有的热导率值低于第一热阻 RLW 的热导率值至少一个数量级并且优选地两个数量级;例如,使用上文中表示的材料,板 14 具有大约  $150\text{W}/^\circ\text{K}\cdot\text{m}$  的传导率,而板 16 具有仅大约  $1.2\text{W}/^\circ\text{K}\cdot\text{m}$  的热导率。

[0035] 结合这个特性,根据本发明,设备 1 还包括在图 1 中由方块示意性地表示的装置 24,以在光学检查表面 8 处建立热流 F(在图 1 中由双箭头示意性地表示),使得表面 8 恒定地保持处于高于包含在空气中的环境湿气的冷凝温度  $T_d$ (露点)的温度  $T_2$ ,在使用时,该包含环境湿气的空气包围光学检查表面 8。

[0036] 如图 4 的图表所示,根据环境空气的温度和存在于环境空气中的湿气的量可容易地算出温度  $T_d$ 。对于在实验室中通常发现的平均值( $23^\circ\text{C}$ 和 50%的湿度),温度  $T_d$  为大约  $12^\circ\text{C}$ 。明显的是,因为微室 4 中的温度  $T_1$  为大约  $4^\circ\text{C}$ ,所以在使用时,表面 8 的温度将会通过传导不可避免地达到低于  $T_d$  的温度,从而使表面 8 出现模糊。

[0037] 根据本发明,通过结合适当地选择热阻 RLW 与 RHI 的热导率之间的比率以及设备 20 的同时存在来避免这个现象。一方面,这种结合意外地允许(如将会看到)表面 8 的温度总是保持高于在使用时包围表面 8 的空气中的温度  $T_d$ ,以便避免和/或消除当微室 4 内部的温度  $T_1$  非常低时表面 8 的模糊。另一方面,避免或至少限制了对流体 3 的可能的加热。实际上,在实验上已经表明,即使“热的”热流到达微室 4,也可通过降低由控制单元 12 设置在珀耳帖元件 11 上的温度来容易地避免温度  $T_1$  的任何增加,而不会在微室 4 内部引起不期望的对流运动。

[0038] 根据本发明的第一可能的实施方式,设备 1b(或 1a)包括装置 24b(图 2、图 3),以将光学检查表面 8 加热至环境空气的露点以上,或者温度  $T_d$  以上。

[0039] 所述装置 24b 以直接且以单一件整体地应用于板 16 的表面 8 上的电阻器的形式存在。根据在图 1 中仅示意性地并且仅部分地示出的实施方式实例,电阻器 24b 由透明的导电电阻层 25 组成,例如 ITO,该导电电阻层均匀地应用在整个光学检查表面 8 上。

[0040] 在本发明的第二可能的实施方式中,电阻器 24b 由至少一个并且优选地多个纤维状(filiform)的微电阻器或引线 26 组成,该纤维状微电阻器或引线以单一件的形式整体地应用于光学检查表面 8,优选地以梳状布置并且彼此均匀地间隔开。

[0041] 纤维状微电阻器 26 每个均在其相同的一个端部处电连接到供电电流的配线架 27,该配线架由梳状但布置成与纤维状微电阻器 26 相对的金属箔组成;换言之,梳状金属箔 27 的相应的“齿”28 面向与引线 26 相对的侧面并且延伸至表面 8 的外部,从而布置在设备 1 的由微室 4 组成的操作区域的外部的一个边缘 29 上。

[0042] 框架 27 利用“齿”28 通过多个导体桥 30 来接收供电电流,该导体桥将框架 27 的由“齿”28 组成的多个不同的点连接至布置在设备 1 的基部元件 19 处的至少一个共用集电器 31。

[0043] 导体桥 30 由可变形的金属引线组成,该可变形的金属引线弯曲以在图 3 的平面上形成 S 形框架或叉。在可存在于表面 5 上的基板中的电极和任何光学传感器的供电也由桥 30 通过使用其他集电器 32、33 来提供。

[0044] 为了允许设备 1b(1a) 正确地操作,即为了将温度  $T_2$  保持在使用时包围表面 8 的

空气的温度  $T_d$  之上而不会产生朝向微室 4 的过度的热损失,以保持整个表面 8 的温度尽可能均匀并且不会干扰整体形成的光学传感器和/或干扰外部传感器(像显微镜 21),纤维状的微电阻器 26 具有的宽度(图 3)必须等于微电阻器之间在横向于微电阻器的纵向延伸的方向上的间距(pitch)P(即,间隔)的大约十分之一。换言之,L/D 的比率必须优选地等于 1/10,并且在任何情况下均在 1/2 与 1/100 之间。

[0045] 为了改善设备 1b(1a) 的性能,该设备优选地还包括用以连续地测量使用中的表面 8 的温度  $T_2$  的装置 35(图 2),并且包括用于反馈装置 24b 进行操作来加热光学检查表面的装置 36;例如,温度检测装置 35 可由应用在表面 8 上的电阻组成,该电阻根据温度  $T_2$  改变它的电阻率,或者该温度检测装置由面向表面 8 布置的光学传感器组成;在第一种情况下,纤维状的微电阻器 26 中的一个可用作电阻,从而产生合适的电连接。装置 36 由控制设备 1b(1a) 的所有功能的微处理器组成或由专用的微处理器组成,并且例如该装置与控制通过桥 30 供应给框架 27 的电流的供电单元 37(图 3) 相互作用。必须具有许多桥,以便其之间的间隔(spacing interval)使板 16 的相对侧上的温度基本均匀。

[0046] 观察指出的(indicated)参数,图 6 示出了针对供应至引线或“指状物(finger)”26 的不同水平的电功率,穿过板 16 的厚度的温度梯度的趋势,该图表示最差的情况,换言之该图示出了在间距 P 的中间,即在两个纤维状的微电阻器或“指状物”26 之间不包括有电阻器的表面区域 8 上的温度,并且在图 7 中,该图示出了最好的情况,即,直接在微电阻器或“指状物”26 之下的温度。可穿过板 16 而保持的温度梯度(考虑朝向外部的热损失)允许非常接近于  $T_1$  的温度保持在表面 6 上,同时表面 8 上的温度  $T_2$  一致地高于温度  $T_d$ 。

[0047] 为了这个目的,并且独立于加热装置 24b 的实施方式,在设计阶段使用以下公式来确定板 16 的厚度也是方便的:

$$[0048] \quad H_{lid} > \left( \frac{T_{dp} - T_0 - \Delta T_{max}}{\Delta T_{max}} \right) \left( \frac{\sigma_{lid}}{\sigma_{buf}} \right) H_c \quad (1)$$

$$[0049] \quad \Delta T_{max} = (T_{buf} - T_0)_{max} \quad (2)$$

[0050] 其中,  $H_{lid}$  和  $H_c$  分别为组成微室 4 的覆盖物的板 16 的厚度和微室 4 本身的厚度,  $T_{dp}$  为环境空气的露点温度,  $T_0$  为微室 4 内部理想的理论操作温度,  $T_{buf}$  与温度  $T_1$  一致,即为流体 3 的温度,  $\Delta T_{max}$  为微室 4 内部可允许的温度相对于理论操作温度  $T_0$  增加的最大值,  $\sigma_{lid}$  和  $\sigma_{buf}$  分别为板 16 的材料和流体(缓冲剂)3 的热导率。

[0051] 参照图 5,在该图中通过相同的标号来表示与已经描述的细节类似或相同的细节,设备 1b 包括位于板 16 外部的加热装置 24c,并且该加热装置在示出的实例中由风扇 40 和电阻 41 组成,该电阻由连接到表面 8 的温度  $T_2$  的传感器 35 的控制单元 36 来控制,该加热装置对该表面进行加热,从而向该表面传送环境空气流。

[0052] 基于本说明书,本发明因此还涉及一种用于在低于室温的温度下对以悬浮的方式包含在流体 3 中的粒子 2 进行光学分析的方法,该方法包括以下步骤:

[0053] i.- 将粒子 2 以悬浮的方式布置在至少一个微室 4 的内部,该微室在表面 5 与 6 之间界定的空间中包含流体 3;

[0054] ii.- 通过热阻 RLW 将表面 5 与适于从流体 3 中汲取热量的冷却装置 7 热耦合,并



且通过热阻 RHI 将表面 6 与待保持清晰的光学检查表面 8 热耦合；

[0055] iii. - 通过冷却装置 7 使流体 3 达到低于室温的温度 T1；以及

[0056] iv. - 当粒子 2 正被光学分析时，在光学检查表面 8 处建立热流 F，使得将该光学检查表面 8 恒定地保持处于高于包含在包围光学检查表面 8 的空气中的环境湿气的冷凝温度 Td(露点)的温度 T2；

[0057] v. - 其中选择热阻 RHI 和 RLW，以便热阻 RHI 具有的热导率值优选地低于第一热阻 RLW 的热导率值至少一个数量级，并且在任何情况下，等于热阻 RLW 的热导率的至少一半。

[0058] 通常，如前所示，就通过将光学检查表面 8 加热至高于环境空气的露点来执行步骤 (iv) 而言，热流 F 是输入热流。

[0059] 优选地，可通过设置在微室 4 的外部、表面 8 上的电阻器 24b 的焦耳效应来实现对该表面的加热，该电阻器选自这样的组，该组包括：均匀地应用在整个光学检查表面 8 上的透明导电电阻层，例如由铟锡氧化物 (ITO，或者基于碳纳米管，或者诸如聚(3,4-乙烯二氧噻吩) (PEDOT) 的导电聚合物) 构成；应用在光学检查表面 8 上的多个纤维状的微电阻器 26，该微电阻器以梳状布置，横向于微室 4 的纵向延伸方向而彼此均匀地间隔开。

[0060] 根据为了简便而未示出的实施方式，纤维状的微电阻器 26 还可以网格图案布置，或者为了彼此交叉，该微电阻器在任何情况下被供应成使得电流密度分布是均匀的；在示出的情况中，使用正交于纤维状的微电阻器 26 纵向布置的电流配线架 27，该配线架则通过多个导体桥 30 接收电流，该导体桥将配线架 27 的布置在与纤维状的微电阻器 26 相对的侧面上的多个不同的点 28 连接至至少一个共用集电器 31。

[0061] 可替换地，如已看到的，通过用强制对流 (例如，由风扇 40 产生) 迫使空气在光学检查表面 8 上流动而将该光学检查表面保持在高于露点的温度下。如图 5 所示，由于通过冷却系统对穿过微室 4 中的液体的热量的吸收，所述流动与光学检查表面 8 的温度的降低相逆。

[0062] 在任何情况下，优选地通过连续地测量光学检测表面 8 的当前温度来反馈地控制该光学检测表面的加热，优选地通过应用于光学检查表面 8 的电阻 35 或者通过面向光学检查表面 8 布置的红外传感器来测量光学检查表面的当前温度。

[0063] 然而，根据本发明的不同的实施方式，可通过将直接围绕光学检查表面 8 并包围该光学检查表面的一数量的环境空气冷却至温度 T3 来等效地执行步骤 (iv)，使得由于通过从微室 4 穿过板 16 的厚度的和穿过该板的厚度至该微室的传导的热传递，所述数量的空气的露点变得低于光学检查表面 8 的温度 T2。

[0064] 可通过设备 1b(或 1a) 来执行这种类型的技术方案，该设备类似于图 5 中示意性地示出的设备，在该图中风扇 40 用于通过冷却元件 41 再循环存在于表面 8 附近的相同数量的空气，该冷却元件例如由围绕板 16 布置的一组珀耳帖元件组成。

[0065] 尤其是在前述的执行中，可将温度 Td 事先确定 (fixed)，采用 12°C 作为确定的估计值，12°C 是在大多数的情况下出现的值。反之亦然，由于由于风扇 40 的作用，计算环境空气以及包围表面 8 的冷却空气的真实温度 Td，例如，通过利用连接至控制单元 36 的合适的传感器 42 来检测温度和环境湿度两者，以及所述冷却空气的温度和环境湿度。

[0066] 显然，由根据本发明建立所需的热流 F 的一组珀耳帖元件所产生的冷却可用于降低环境空气的温度和湿度两者，或者仅降低温度或者仅降低湿度。

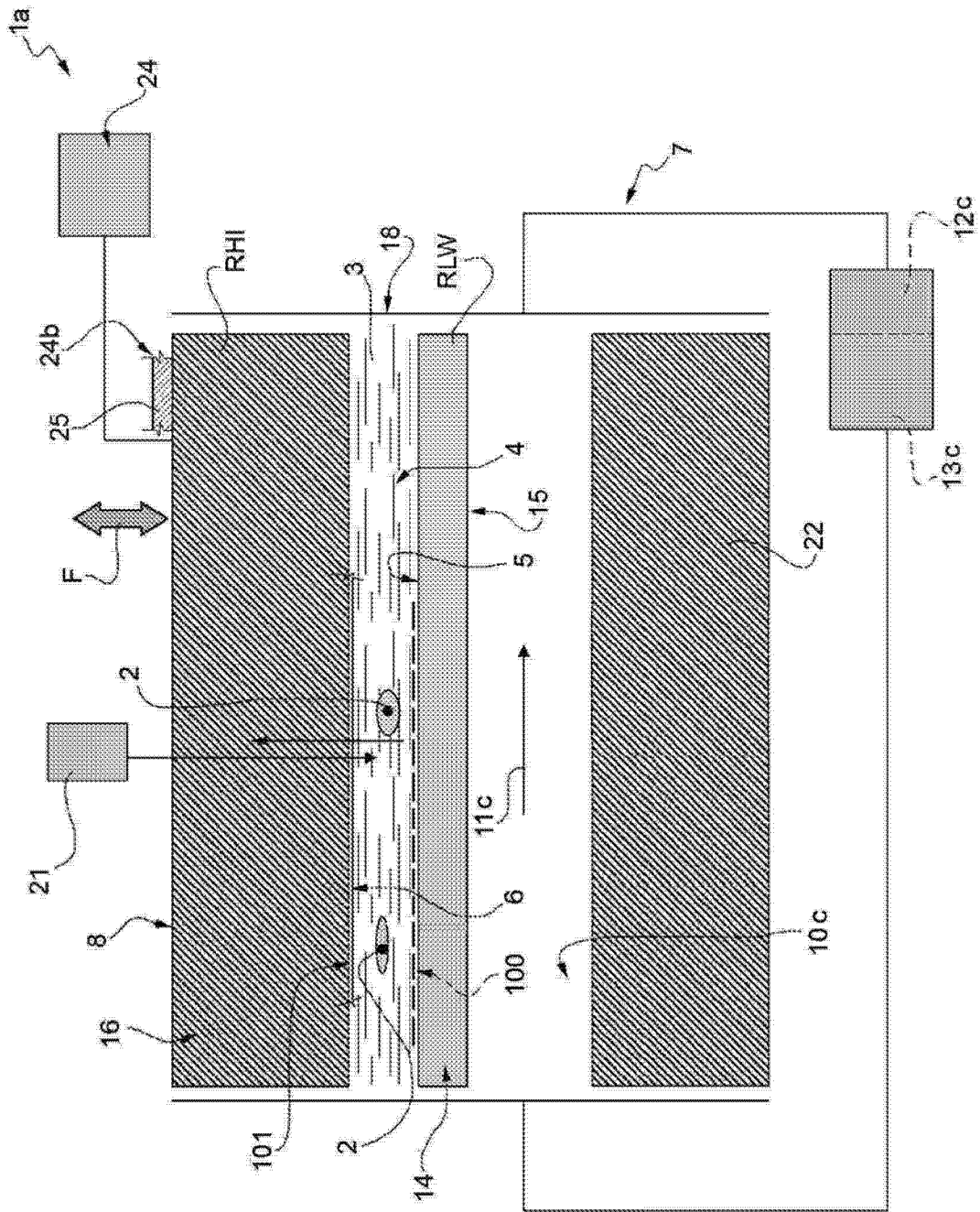


图 1A

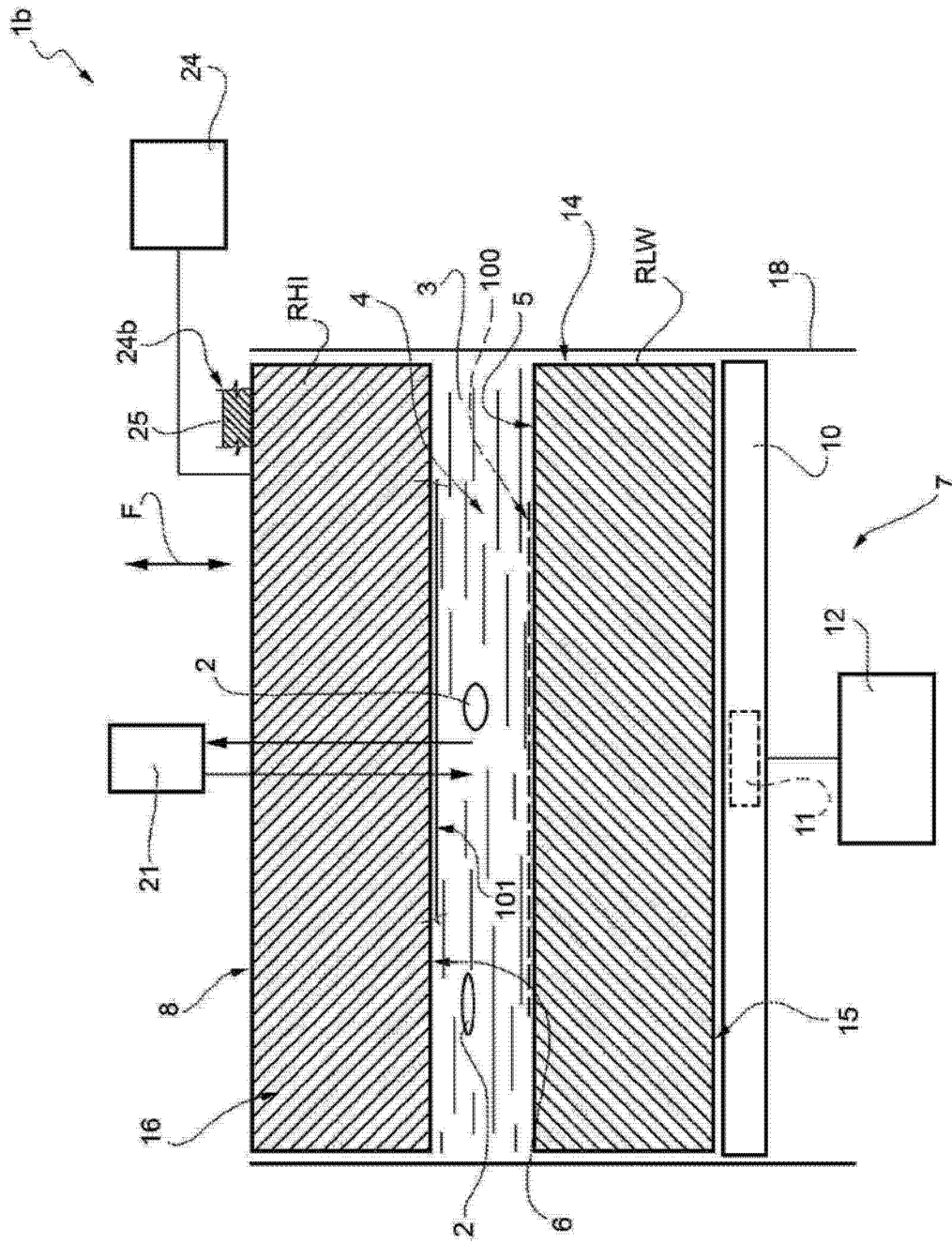


图 1B

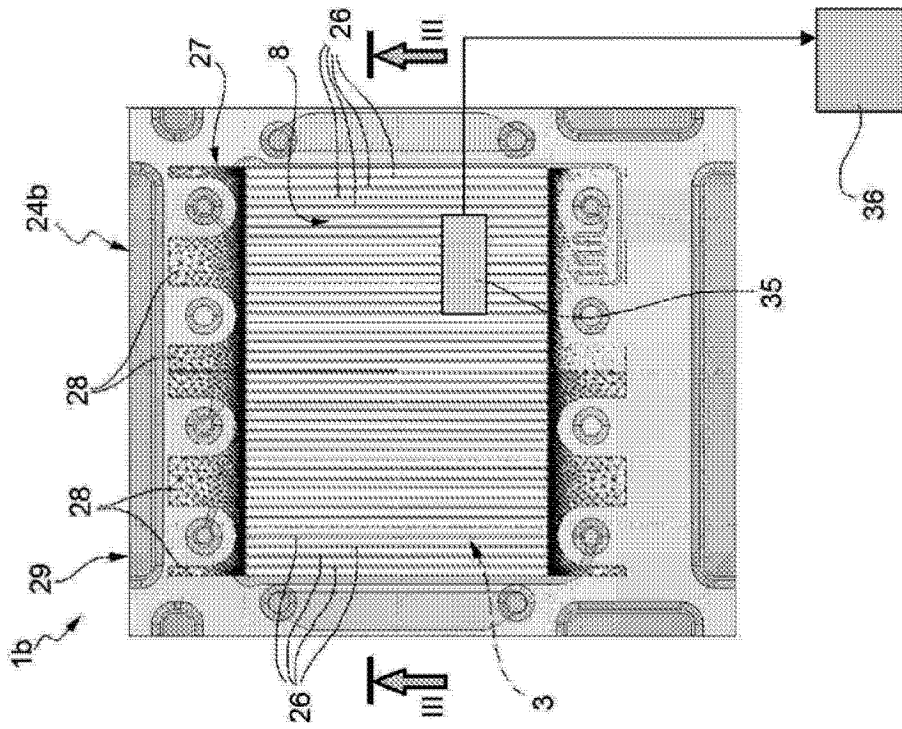


图 2

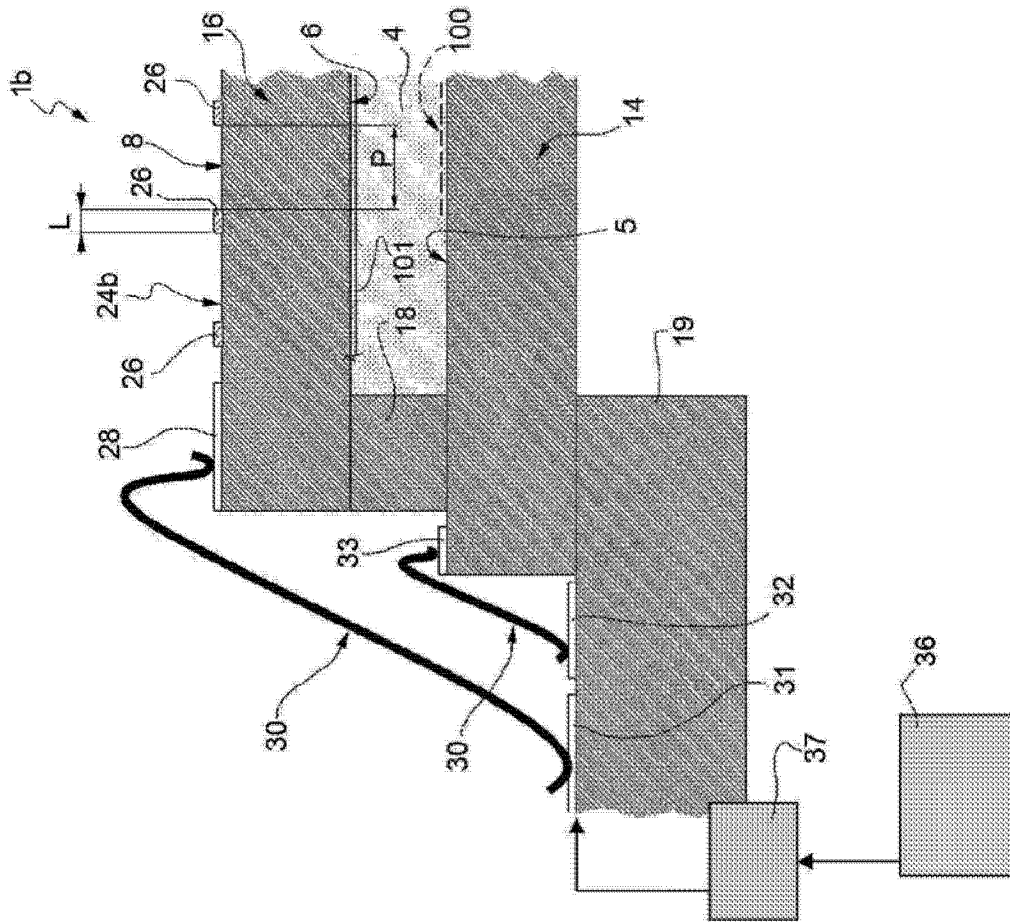


图 3

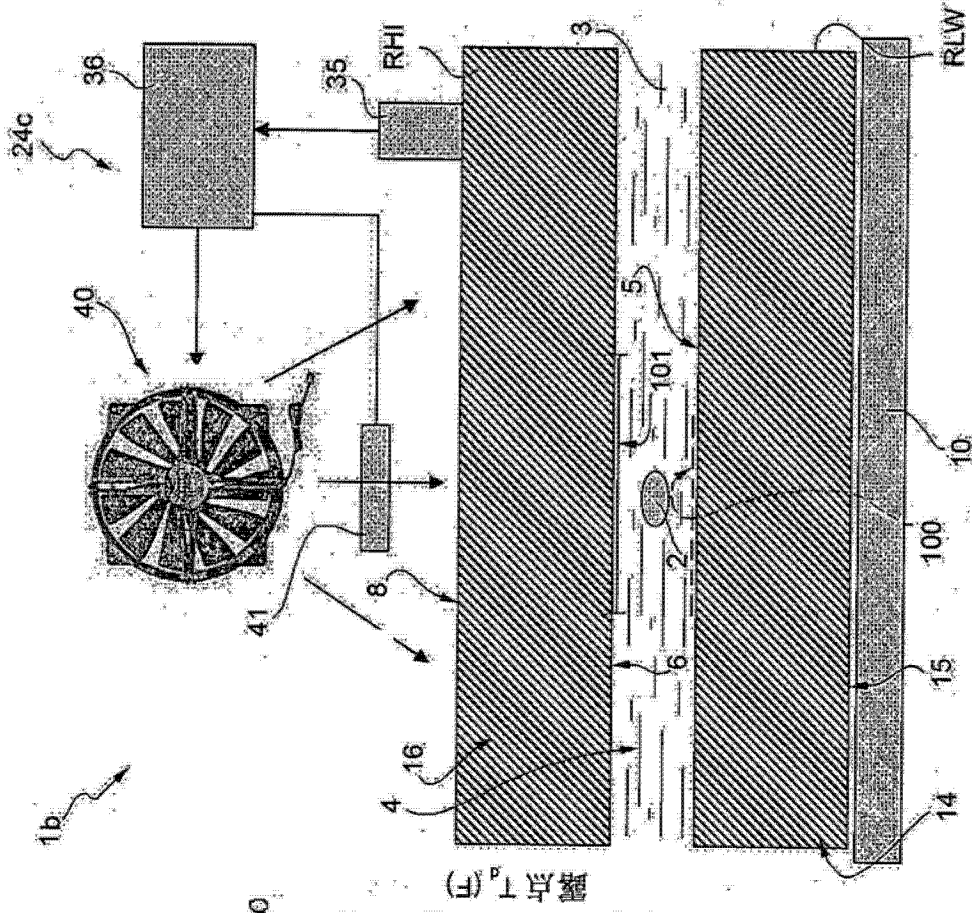


图 5

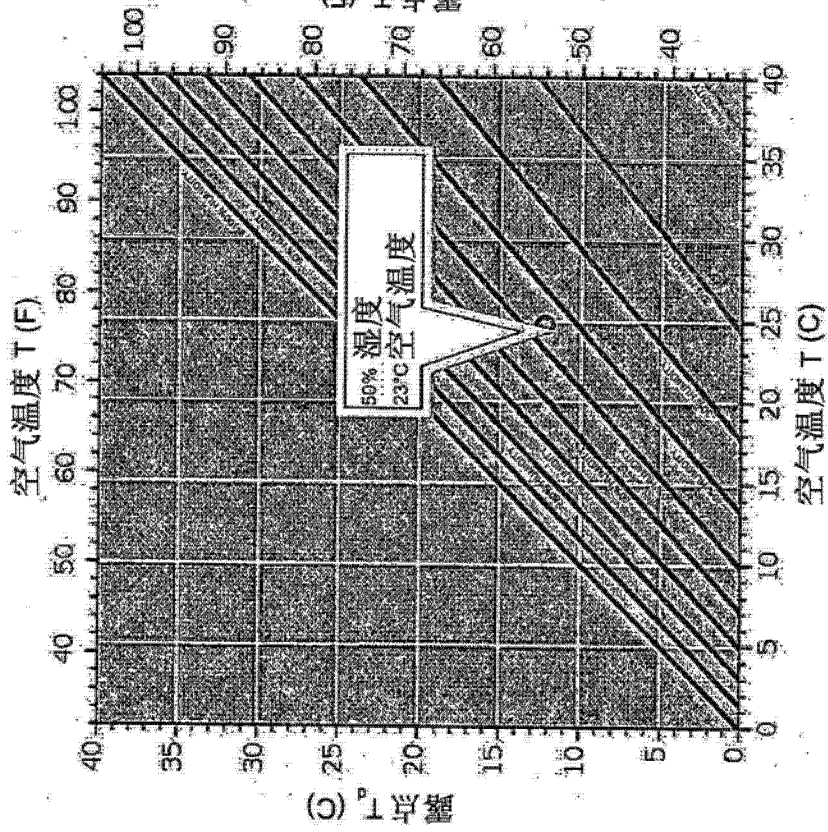


图 4

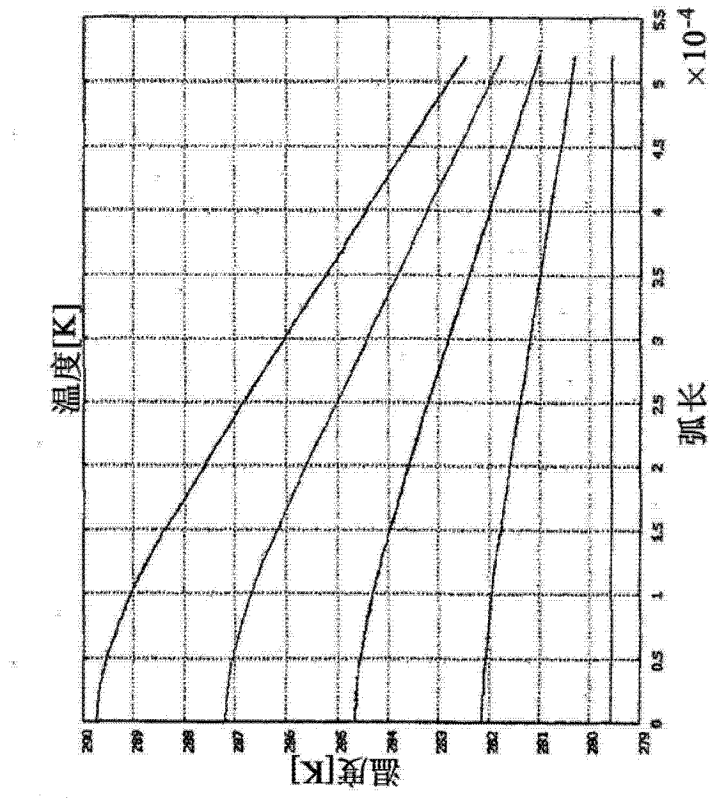


图 6

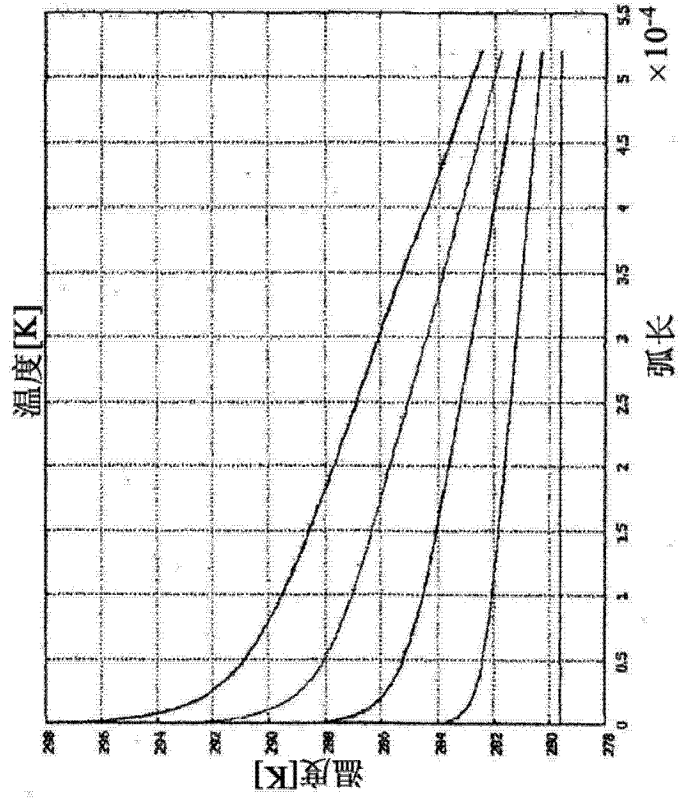


图 7