

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5922139号
(P5922139)

(45) 発行日 平成28年5月24日 (2016. 5. 24)

(24) 登録日 平成28年4月22日 (2016. 4. 22)

(51) Int. Cl.	F I
B O 1 J 13/00 (2006. 01)	B O 1 J 13/00 A
B O 1 J 19/00 (2006. 01)	B O 1 J 19/00 3 2 1
B 8 1 B 1/00 (2006. 01)	B 8 1 B 1/00

請求項の数 10 (全 38 頁)

(21) 出願番号	特願2013-537770 (P2013-537770)	(73) 特許権者	504121623
(86) (22) 出願日	平成23年11月1日 (2011. 11. 1)		バイオーラッド・ラボラトリーズ・インコ ーポレーテッド
(65) 公表番号	特表2014-502209 (P2014-502209A)		アメリカ合衆国カリフォルニア州、ハーキ ュレス、アルフレッド・ノーベル・ドライ ヴ 1 0 0 0
(43) 公表日	平成26年1月30日 (2014. 1. 30)		
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/058857	(74) 代理人	100108453
(87) 国際公開番号	W02012/061444		弁理士 村山 靖彦
(87) 国際公開日	平成24年5月10日 (2012. 5. 10)	(74) 代理人	100064908
審査請求日	平成26年10月29日 (2014. 10. 29)		弁理士 志賀 正武
(31) 優先権主張番号	61/409, 473	(74) 代理人	100089037
(32) 優先日	平成22年11月2日 (2010. 11. 2)		弁理士 渡邊 隆
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100110364
(31) 優先権主張番号	61/410, 769		弁理士 実広 信哉
(32) 優先日	平成22年11月5日 (2010. 11. 5)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エマルジョンを形成するためのシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

エマルジョンを形成する方法であって、
 圧力を、形成されるエマルジョン相を保持するマイクロ流体チップに印加し、これによりチップ内のエマルジョンの液滴の形成および捕集を促すステップと、
 定義済み条件に合致する変化がないか前記圧力を監視するステップと、
 前記変化が検出されたときに前記圧力の印加を停止するステップと、
 を含み、前記変化が液滴生成の終点に達したことを示す、方法。

【請求項 2】

前記チップは、前記エマルジョンを捕集する産出容器を備え、前記圧力は、前記産出容器に印加される陰圧を含む請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記チップは、前記形成されるエマルジョン相を保持するための投入ウェルと前記エマルジョンを捕集するための産出ウェルとを備える請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記チップによって完全に封じ込められている液体と接触する気相により前記圧力が印加される請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

空気が液体に続いて前記チップの 1 つまたは複数の流路に入ると、前記圧力が変化する請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記形成されるエマルジョン相は、前記チップの複数の投入ウェルによって保持され、前記圧力の前記変化は、前記投入ウェルのうちの1つのみが空である場合に生じる請求項1から5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記チップを計測器の受入領域内に配設するステップと、
前記形成されるエマルジョン相を前記チップのウェル内に分注するステップと、
作動信号を前記計測器に入力するステップと、をさらに含み、前記作動信号は、前記計測器が前記圧力を前記チップに印加し、前記チップ内で並列にエマルジョンの形成および捕集を促し、エマルジョン形成の終点に達したときに前記圧力の印加を停止することを行わせる請求項1から6のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 8】

エマルジョンを形成するためのシステムであって、
形成されるエマルジョン相を保持するように構成されたマイクロ流体チップと、
圧力センサーを有する流体力学アセンブリを備える計測器と、
を備え、前記計測器は圧力を前記流体力学アセンブリでチップに印加して前記チップ内のエマルジョンの液滴生成および捕集を促し、液滴の生成の終点に達したことを示す変化がないか前記圧力センサーで前記圧力を監視し、前記圧力センサーによって前記液滴生成の終点に達したことを示す変化が検出されたときに前記圧力の印加を停止するように構成されるシステム。

20

【請求項 9】

前記圧力が前記流体力学アセンブリによって印加されうるように前記チップと前記流体力学アセンブリとの間に流体的連通をもたらすように構成された複数のオリフィスを画成するガasketをさらに備える請求項8に記載のシステム。

【請求項 10】

前記チップは、流路によって産出ウェルと相互接続された投入ウェルを備え、前記計測器は、前記圧力の印加を、空気が液体に続いて前記投入ウェルのうちの1つまたは複数から流路の1つまたは複数の中に入った後、前記産出ウェル内に捕集された前記エマルジョンのすべてに前記空気が行き渡る前に停止させるように構成される請求項8または9に記載のシステム。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先出願の相互参照

本出願は、先願である2010年11月1日に出願した米国仮特許出願第61/409,106号、2010年11月2日に出願した米国仮特許出願第61/409,473号、および2010年11月5日に出願した米国仮特許出願第61/410,769号の優先権を主張するものである。これらの仮特許出願はそれぞれ、すべての目的に関して全体として参照により本明細書に組み込まれている。

【0002】

追加資料の相互参照

本出願は、2006年5月9日に発行された米国特許第7,041,481号、2010年7月8日に公開された米国特許出願公開第2010/0173394A1号、2011年9月8日に公開された米国特許出願公開第2011/0217712A1号、2011年9月29日に公開された国際公開第2011/120024号、およびJoseph R. Lakowicz著「PRINCIPLES OF FLUORESCENCE SPECTROSCOPY (2nd Ed. 1999)」をすべての目的に関して全体として参照により本明細書に組み込む。

40

【背景技術】

【0003】

多くの生物医学的応用が、試料のハイスループットアッセイに依存している。例えば、研究および臨床応用では、標的特異性試薬を使用したハイスループット遺伝子検査(high-throughput genetic test)により、とりわけ創薬、バイオマーカー探索、および臨床検査

50

薬のための核酸標的の誤差のない正確な定量化を行うことができる。

【0004】

エマルジョンは実質的にハイスループットアッセイに革命をもたらすものとして期待されている。乳化技術は、生化学的反応のための独立した反応槽として機能する多数の水滴を形成することができる。例えば、水性試料(例えば、20マイクロリットル)をいくつかの水滴(例えば、それぞれ1ナノリットルの20,000個の水滴)に分割して、それぞれの水滴について個別のテストを実行することができる。

【0005】

水滴を油の中に懸濁させて、油中水エマルジョン(W/O)を生成することができる。エマルジョンは、加熱、冷却、および輸送中に液滴の合体を減らすための界面活性剤により安定化され、これにより、熱サイクリングを行うことができる。したがって、エマルジョンは、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)を使用して液滴中の核酸標的分子の単一コピー増幅を実行するために使用されてきた。デジタルアッセイは、液滴中の標的の個別分子の存在を検出する能力を有するため使用可能である。

【0006】

例示的な液滴ベースのデジタルアッセイでは、試料を標的の限界希釈で液滴群に分割する(つまり、液滴の一部は標的の分子を含まない)。標的の分子が液滴間にランダムに分布する場合、液滴中の標的の与えられた平均濃度に基づくちょうど0、1、2、3個、またはそれ以上の標的分子を液滴中找到する確率は、ポワソン分布によって記述される。逆に、液滴中の(したがって、試料中の)標的分子の濃度は、液滴中の分子の与えられた数を見つ

【0007】

標的分子を見つけない、および1つまたは複数の標的分子を見つめる確率の推定値は、デジタルアッセイで測定されうる。二分アプローチでは、それぞれの液滴をテストして、液滴が正であって標的の少なくとも1つの分子を含むか、または負であって標的の分子を含まないかどうかを判定することができる。液滴中に標的の分子を見つけない確率は、負であるテストされる液滴の分率(「負分率」)で近似され、少なくとも1つの標的の分子を見つめる確率は、正であるテストされる液滴の分率(「正分率」)で近似されうる。次いで、正分率または負分率をポワソナルゴリズムで使用して、液滴中の標的の濃度を計算することができる。他の場合には、デジタルアッセイが、二元を超えるデータを生成することが

【0008】

生物医学的アッセイに革命をもたらす有望な乳化を実現するには、エマルジョンを形成するための効率的なシステムを必要である。しかし、利用可能なシステムでは、試料を効率よく使用することはできない、つまり、試料の実質的部分は、エマルジョンに組み込まれえず、その代わりにテストされるのではなく廃棄されうる。また、これらのシステムは、全く自動化できないか、またはエマルジョン形成中に他の作業のためにユーザーを解放するほどには少なくとも十分には自動化できない。いくつかの場合において、これらのシステムは、正しく運転するために実質的なスキルとトレーニングとを要するため利用者が簡単に使える代物ではない場合がある。さらに、システムは試料の二次汚染を最小限度に抑える十分な防護手段を備えていない場合がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】米国特許出願公開第2010/0173394A1号

【特許文献2】米国特許出願公開第2011/0217712A1号

【特許文献3】国際公開第2011/120024号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

エマルジョンを形成するためのよりよいシステムが必要である。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本開示は、エマルジョンを形成するための、方法、装置、およびキットを含む、システムを実現する。システムは、計測器と計測器が受け取るマイクロ流体チップとを備えることができる。計測器は、チップによって保持される予想されるエマルジョン相に圧力を加えて、チップ内のエマルジョンの形成および捕集を促すことができる。いくつかの実施形態では、計測器は、定義済み条件を満たす圧力変化が計測器によって検出されたときにチップへの圧力印加を停止することができる。この変化は、液滴生成の終点に達したことを示しうる。

10

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】本開示のいくつかの態様による、乳化エンジンとして機能する計測器を備え、計測器が閉鎖された構成形状をとる、エマルジョンを形成するための例示的なシステムの図である。

【図2】本開示のいくつかの態様による、計測器が計測器の受入領域内に配置されたマイクロ流体カセットを露わにする開放された構成形状をとる図1のシステムの別の図である。

20

【図3】図1および2のシステムの概略図である。

【図4】本開示のいくつかの態様による、マイクロ流体チップおよびカセットのカートリッジを示す、図2のカセットおよび受入領域の平面図である。

【図5】カセットのカートリッジに取り付けたガasket、およびチップの被覆ウェルを備える、図4のカセットおよび受入領域の平面図である。

【図6】図4のチップの分解図である。

【図7】一般的に図6の線7-7にそって切った図6のチップの平面図である。

【図8】一般的に図7の線8-8にそって切った図6のチップの断面図である。

【図9】本開示のいくつかの態様による、図6のチップの単一エマルジョン形成ユニットの幾分略した底面図である。

30

【図10】一般的に図6の線10-10にそって切った図6のチップの上側部材の底面図である。

【図11】図9の単一エマルジョン形成ユニットの少し詳しくした概略底面図である。

【図12】本開示のいくつかの態様による、チップをカートリッジに着脱することが可能な開放された構成形状をとるカートリッジを備える図4のカートリッジの平面図である。

【図13】一般的にカートリッジ上からおよび側面から取った図12のカートリッジの分解図である。

【図14】図4と同様であるが、カセットを備えていない、図2の計測器の受入領域の平面図である。

【図15】一般的に図5の線15-15にそって切った図5および14のカセットおよび受入領域の断面図である。

40

【図16】チップと流体的に連通する流体工学アセンブリのマニホールドを備える、図1のシステムの流体工学アセンブリおよびチップの概略図である。

【図17】本開示のいくつかの態様による、図1のシステムとともにエマルジョンの例示的な形成および濃縮を示す幾分略した流れ図である。

【図18】図1および5のシステムの選択された態様、つまり、流体工学アセンブリのマニホールドがカセットと動作可能に係合する、計測器および計測器内に配置されたカセットの流体工学および駆動アセンブリの平面図である。

【図19】図18の計測器およびカセットの選択された態様の部分平面図である。

【図20】一般的に図19の線20-20にそって切った図19のマニホールド、チップ、および

50

ガスキットの断面図である。

【図21】本開示のいくつかの態様による、カセットを計測器に着脱することが可能な引き込まれ、隆起した構成形状をとるマニホールドを備える図1および2のシステムの選択された態様の側面図である。

【図22】本開示のいくつかの態様による、図21と同様であるが、マニホールドが伸張され、下げられた構成形状をとる、マニホールドがカセットと動作可能に係合している、図1および2のシステムの選択された態様の側面図である。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本開示は、エマルジョンを形成するための、方法、装置、およびキットを含む、システムを実現する。このシステムは、計測器と計測器が受け取るマイクロ流体チップとを備えることができる。計測器は、チップによって保持される予想されるエマルジョン相に圧力を加えて、チップ内のエマルジョンの形成および捕集を促すことができる。いくつかの実施形態では、計測器は、定義済み条件を満たす圧力変化が計測器によって検出されたときにチップへの圧力印加を停止することができる。この変化は、液滴生成の終点に達したことを示しうる。

【0014】

エマルジョン形成の例示的な方法を提供する。この方法において、圧力を予想されるエマルジョン相を保持するマイクロ流体チップに印加し、これによりチップ内のエマルジョンの液滴の形成および捕集を促すことができる。圧力は、定義済み条件に合致する変化がないか監視されうる。圧力の印加は、変化が検出されたときに停止されうる。

【0015】

エマルジョン形成の別の例示的な方法を提供する。この方法において、圧力を投入容器内の予想されるエマルジョン相を保持するマイクロ流体チップに印加し、これによりチップの流路にそれらの相を送り込み、チップの産出容器内にエマルジョンとして液滴の形成および捕集を行うことができる。圧力の印加は、空気が液体に続いて投入容器のうちの1つまたは複数から流路の1つまたは複数の中に入った後、産出容器内に捕集されたエマルジョンのすべてに空気が行き渡る前など、有意な量の空気が産出容器に入る前に、停止させることができる。

【0016】

エマルジョン形成のさらに別の例示的な方法を提供する。この方法において、圧力を試料および少なくとも1つの連続相を保持するマイクロ流体チップに印加し、これによりチップ内のエマルジョンの液滴の形成および捕集を促すことができる。圧力の印加は、試料のそれぞれの少なくとも約80体積%が液滴に変換されたときに停止されうる。

【0017】

エマルジョン形成のなおもさらに別の例示的な方法を提供する。この方法において、予想されるエマルジョン相をマイクロ流体チップのウェル内に分散させることができる。チップは、計測器の受入領域内に配設されうる。作動信号を計測器に入力することができる。作動信号は、計測器が圧力をチップに印加し、チップ内のエマルジョンの形成および捕集を並列して促し、エマルジョン形成の終点に達したときに圧力の印加を停止することを

【0018】

エマルジョン形成のなおもさらに別の例示的な方法を提供する。この方法において、圧力を予想されるエマルジョン相を保持するマイクロ流体チップに印加し、これによりチップ内のエマルジョンの液滴の形成および捕集を促すことができる。監視は、少なくとも1つのセンサーにより実行することができる。センサーは、液滴生成の終点に達したことを示す変化がないかチップによって保持されている液体および/または液体と接触している流体体積の様子を監視することができる。圧力の印加は、変化が検出されたときに停止されうる。

【0019】

10

20

30

40

50

エマルジョン形成のなおもさらに別の例示的な方法を提供する。この方法において、第1の相および不混和の第2の相は駆動されて、液滴生成器内に通され、液滴生成器を容器に接続する流れ経路にそって前進するようにすることができ、これにより、第2の相内に配設された第1の相の液滴のエマルジョンが容器内に捕集される。エマルジョンは、濃縮されうる。例えば、捕集されたエマルジョン中の第2の相の体積分率は、第2の相を容器から逆方向に流れ経路にそって選択的に駆動することによって減少しうる。

【0020】

エマルジョン形成のさらに別の例示的な方法を提供する。この方法において、負または正のガス圧力がリザーバー内に確立されうる。流体的連通は、リザーバーと予想されるエマルジョン相を保持するマイクロ流体チップとの間に形成されうる。流体的連通は、確立された圧力がチップ内のエマルジョンの液滴の形成および捕集を促す間、ポンプにより確立された圧力を変更せずに維持され得る。

10

【0021】

エマルジョン形成の別の例示的な方法を提供する。この方法において、第1のマイクロ流体チップおよび複数のオリフィスを画成する第1のガスケットは、計測器の受入領域内に配設され、第1のガスケットは第1のチップに接続されうる。圧力は計測器によりオリフィスを介して第1のマイクロ流体チップに印加され、第1のチップ内のエマルジョンの液滴の形成および捕集を促すことができる。第1のチップおよび第1のガスケットは、受入領域から取り外せる。配設、印加、および取り外しの作業を第2のマイクロ流体チップおよび第2のガスケットで繰り返すことができるか、または第1のチップおよび/または第1のガスケットを再利用することができる。

20

【0022】

エマルジョン形成の例示的なシステムを実現する。システムは、予想されるエマルジョン相を保持するように構成されたマイクロ流体チップを備えることができる。システムは、圧力センサーを有する流体工学アセンブリを備える計測器を備えることもできる。計測器は、流体工学アセンブリで圧力をチップに印加して、チップ内のエマルジョンの液滴の生成および捕集を促すように構成されうる。計測器は、液滴の生成の終点に達したことを示す変化がないか圧力センサーで圧力を監視し、圧力センサーによって変化が検出されたときに圧力の印加を停止するようにも構成されうる。

30

【0023】

計測器とともに使用する例示的なキットが実現される。キットは、1つまたは複数のマイクロ流体チップ、1つまたは複数のガスケット、チップおよび/またはガスケットを保持するための1つまたは複数のカートリッジ、容器内に配設され、チップ内に複数のエマルジョンを形成するのに十分な一定体積の連続相、乳化および/または増幅反応を可能にするために水性試料に添加する試薬、およびチップ内のエマルジョンの形成を促すために計測器とともにキットコンポーネントを使用するための取扱説明書の任意の組み合わせを、とりわけ、備えることができる。

【0024】

本明細書で開示されているエマルジョン形成システムは、エマルジョンを形成する他のアプローチに勝る実質的利点を有する。これらの利点として、(1)それぞれの試料をエマルジョンにより完全に組み込めること(つまり、無駄になる試料が少ない)、(2)エマルジョンの捕集後に連続相の逆流によってそれぞれのエマルジョンを濃縮できること、(3)チップを装填した後計測器をシングルステップで作動させること、(4)両方とも使い捨てできるチップおよびガスケットによる試料の封じ込め、(5)チップおよびガスケットを保持するための取り外し可能で、再利用可能なカートリッジ、(6)ある範囲内の、またはある設定点を中心とする流量および/または圧力を監視し、単分散エマルジョンおよび/または分散連続相の高度に均一な体積、またはこれらの組み合わせを送出することが可能にすることができ、とりわけ、挙げられる。

40

【0025】

本開示のこれらの態様および他の態様について、(1)計測器およびカセットを備えるエ

50

マルジョン形成システムの例の概要、(II)カセットの例、(III)マイクロ流体チップの例、(IV)カートリッジの例、(V)計測器内のカセットの配置構成の例、(VI)計測器に対する流体工学アセンブリの構造および動作の例、(VII)計測器に対する駆動アセンブリの構造および動作の例、および(VIII)選択された実施形態の節で説明する。

【0026】

1. 計測器およびカセットを備えるエマルジョン形成システムの例の概要

この節では、計測器52およびマイクロ流体カセット54を備える例示的なエマルジョン形成システム50について説明する。図1から3を参照のこと。

【0027】

図1および2は、閉じた構成と開いた各構成の計測器52を示している。計測器は、カセット54中の、とりわけ、流体流、液滴生成、エマルジョン形成、エマルジョン捕集、およびエマルジョン濃縮の任意の組み合わせを促す乳化エンジンまたは装置として記述されうる。計測器は、カセットが計測器と相互にやり取りするように動作可能に配設されうる座部56(配置領域、受入領域、または装填部位と入れ替えて称されうる)を形成することができる。

10

【0028】

図3は、システム50の計測器52およびカセット54の、カセット54が座部56と係合している状態の概略図である。計測器52は、流体工学アセンブリ58および駆動アセンブリ60を備えることができる。流体工学アセンブリ58は、とりわけ、計測器52およびカセット54内で流体、一般的に、気体および/または液体を収容し、放出し、誘導し、駆動し、監視し、調節し、制御し、および/または検出する任意の機構または一組の機構とすることができる。駆動アセンブリ60は、互いに関して、および/またはカセットに関して(またはその逆に)計測器の1つまたは複数の部分の相対運動を駆動する任意の機構または一組の機構とすることができる。場合によっては、流体工学アセンブリをカセットに手動で係合させることができる。

20

【0029】

流体工学アセンブリは、1つまたは複数のポンプ64、66などの少なくとも1つの圧力源62を備えることができる。それぞれの圧力源は、陽圧および/または陰圧の発生源とすることができる(つまり、それぞれ大気圧より高いか、または低い圧力)。例えば、流体工学アセンブリは、カセットに印加される陰圧の発生源となるように構成された真空ポンプ64を備えることができる。あるいは、またはそれに加えて、流体工学アセンブリは、カセットに印加される陽圧の発生源となるように構成された陽圧ポンプ66を備えることができる。いくつかの場合において、同じポンプ(例えば、可逆回転形ポンプ)が、異なる時点においてカセットに印加される陰圧および陽圧の発生源であってよい。いくつかの場合において、陰圧と陽圧は両方とも、同時にカセットに印加されうる(特に、チップにも)。適切であると思われる例示的なポンプとして、隔膜ポンプ、シリンジポンプ、回転ポンプなどが挙げられる。

30

【0030】

流体は、1つまたは複数の導管70(例えば、配管)、少なくとも1つのマニホールド72、1つまたは複数の槽、またはこれらの任意の組み合わせなどの好適な流体容器68によって流体工学アセンブリ内に収容されうる。いずれの場合も、流体容器は、カセットと流体的に連通するための1つまたは複数のポート76を有するカセットインターフェース構造74(マニホールド72など)を備える。言い換えると、圧力源に由来する圧力は、インターフェース構造74のポート76を介してカセットに印加されうる。

40

【0031】

流体工学アセンブリを通る流体の流れは、1つまたは複数の弁78~84によって調節される。それぞれの弁は、オン/オフ弁78、80、または連続的に調節可能な弁とすることができる。いくつかの場合において、弁は、圧力を設定点に到達させて維持する圧力コントローラ86、88に備えられている連続調節可能な弁82、84であってよい。弁は、とりわけ二方、三方、または四方弁などの、ポンプ、導管、ポート、および/または通気口との任意の

50

好適な数の接続部を備えることができる。

【0032】

流体工学アセンブリ内の圧力は、1つまたは複数の圧力センサー90～94によって中の任意の好適な位置で測定されうる。圧力センサーは、ポート76に関連し、カセット54の流路による吸気の結果生じる、圧力変化を検出するように構成された終点圧力センサー90を備えることができる。これらのセンサーは、それぞれ、圧力コントローラ86、88内に組み込まれた圧力センサー92、94も、または代替えとして、備えることができる。

【0033】

駆動アセンブリ60は、マニホールド72(および/またはポート76)およびカセット54(および/または座部56)の、100のところで双頭矢印によって示されている、相対運動を駆動するように構成されうる。駆動アセンブリは、最初に、マニホールド(および/またはポート)およびカセットをまとめ、互いに封止係合させ、マニホールド/ポートとカセットとを流体的に接続し(つまり、それらの間に流体的な連通を形成し)、エマルジョンを形成することができる。次いで、駆動アセンブリは、マニホールド/ポートおよびカセットを互いから分離して、封止係合を破り、流体的連通を終わらせることができる。いかなる場合でも、駆動アセンブリは、マニホールド/ポート、カセット(および/または座部)、またはこれらの組み合わせの運動を並列に、または直列に駆動することができる。

【0034】

駆動アセンブリは、1つまたは複数のモーター100、102などの1つまたは複数の力発生デバイスに装備することができる。それぞれのモーターは、とりわけ回転モーターまたはリニアモーターであってよい。いくつかの場合において、モーター100または別の力発生デバイスは、水平運動(マニホールド/ポートおよび/またはカセット/座部の)を駆動することができ、およびモーター102または別の力発生デバイスは、垂直運動(マニホールド/ポートおよび/またはカセット/座部の)を駆動することができる。いくつかの場合において、マニホールド/ポートおよび/またはカセット/座部は、互いに関して垂直方向にのみ駆動される。

【0035】

それぞれのモーターは、1つまたは複数のラック、歯車、プーリー、ケーブル、送りネジ、および/または同様のものを含みうる、1つまたは複数のリンク装置108、109を備える伝動機構を介して各キャリッジ104、106に接続されうる。それぞれのキャリッジは、流体工学アセンブリ58のコンポーネントおよび/または計測器のドアの任意の好適な組み合わせを搬送し、および/または支持することができる(以下参照)。例えば、1つまたは複数のキャリッジは、マニホールド72/ポート76を載せることができ、および/または1つまたは複数のキャリッジは、カセット54(および座部56)を載せることができる。いくつかの場合において、両方のキャリッジがマニホールド72/ポート76を載せることができるか、または両方ともカセット54(および座部56)を載せることができる。他の例では、一方のキャリッジがマニホールド72/ポート76を載せることができ、別キャリッジがカセット54(および座部56)を載せることができる。

【0036】

駆動アセンブリ60は、例えば、ロータリーまたはリニアエンコーダなどの、ポジションセンサーであってもよい、1つまたは複数のセンサー110を装備することもできる。ポジションセンサーは、とりわけモーターおよび/またはキャリッジなどの1つまたは複数の駆動アセンブリコンポーネントの位置および/または速度を測定することができる。

【0037】

計測器52は、カセットセンサー114、116および/または終点センサー117などの、任意の数の追加センサーを組み込むことができる。センサー114、116、117のそれぞれは、とりわけ、カセット54、座部56、および/またはマニホールド72/ポート76に関連付けられうる。それぞれの追加センサーは、光学センサー、電気センサー、または同様のものとしてすることができる。センサーは、カセットそれ自体、カセットによって保持されている液体、および/または液体と接触している流体の様子を検出することができる。例えば、それぞれ

10

20

30

40

50

のセンサーは、カセットのコンポーネントが計測器に装填されているかどうか、カセット内に流体が適切に装填されているかどうか、エマルジョンが形成されているかどうか、液体がカセットの容器から枯渇しているかどうか、または同様のことを検出することができる。終点センサー117のさらなる態様は、以下のVI節で説明される。

【0038】

計測器は、他の計測器コンポーネントの動作を制御し、協調させるようにプログラムされたプロセッサ120を備えることができる。プロセッサは、信号を送受信し、適宜、データをアナログおよび/またはデジタル形式で操作する電子デバイスもしくはコンポーネントの任意の好適な組み合わせであるか、または備えることができる。プロセッサは、とりわけ流体力学アセンブリ58、駆動アセンブリ60、センサー114~117、およびユーザーインターフェース122と通信することができる。したがって、プロセッサは、ポンプ64、66、圧力コントローラ86、88、弁78、80、モーター100、102、および同様のものの任意の組み合わせを制御するように構成されうる。

【0039】

ユーザーインターフェース122は、ユーザーから入力を受け取り、および/または出力をユーザーに送るための任意の機構もしくは一組の機構を備えることができる。インターフェースは、ボタン、レバー、つまみ、マウス、ジョイスティック、キーパッド、タッチスクリーン、キーボード、データポートなどの任意の好適な入力デバイスを備えることができる。インターフェース、1つまたは複数のステータスライト、ディスプレイもしくは画面、プリンタ、データポート、および/または同様のものなどの、任意の好適な出力デバイスも備えるか、代替えとして備えることができる。

【0040】

図1は、ユーザーインターフェース122の例示的な一実施形態を示している。ユーザーインターフェースは、この場合にはドア126の計測器の外側に設けられた単一の入力デバイス、つまり、ボタン124を有することができる。ボタン124(または別のユーザーコントロール)は、ボタンを押すことによって動作するスイッチ128に接続されうる。図1のように、ドアが閉じられたときにボタンを押すと、駆動アセンブリを介してドアを開く(および/またはロックを解除する)ことを求める信号がプロセッサに送信されうる。図2のように、ドアが開いているときにボタンを押すと、駆動アセンブリを介してドアを閉じる(および適宜ロックする)ことを求める信号がプロセッサに送信されうる。場合によっては、プロセッサは、引き続き、さらなるユーザー入力もしくは参加を求めることなく、駆動アセンブリおよび流体力学アセンブリによる一連の動作を開始し、制御し、カセット内にエマルジョンの形成および適宜エマルジョンの濃縮を引き起こすことができる。

【0041】

計測器52のユーザーインターフェースは、計測器のステータスをユーザーに伝達することができる1つまたは複数のインジケータライト130~136を備えることもできる。例えば、インジケータライト130は、ボタン124を通して見えるものとしてよい。他のインジケータライト132~136は、計測器の本体部またはハウジング138によって支持されうる。インジケータライトは、(a)進行中のエマルジョンの形成、(b)計測器内に配置されていないカセット、(c)カセットが配置されてこと、(d)ガasketが欠けていること、(e)ドアがロックされていること、または同様のことなどのステータスを伝達することができる。

【0042】

図1および2は、閉じた構成と開いた構成の計測器52をそれぞれ示している。ハウジング138およびドア126は一緒に、座部56が配設されうる槽140を形成することができる。ドア126の位置は、計測器の閉じた、または開いた構成を決定することができる。例えば、ここでは、ドア126は、座部56にアクセスできるように槽140内に引っ込む。言い換えると、ドアは、計測器が開いたときに並進移動して槽140のサイズを縮小し、これにより、座部56は槽の内側ではなく外側に配設されうる。ドア126は、計測器の内部コンポーネントを保護するバリアとして機能しうる。このようにして、計測器52の電子コンポーネント、流体コンポーネント、および機械コンポーネント(例えば、流体力学アセンブリ58、駆動アセ

10

20

30

40

50

ンブリ60、プロセッサ120など)は、実質的にユーザーからアクセスできない状態を保たれ、チップ/実験の間の二次汚染が生じる確率を最小にするために使用されうる、漂白剤などの、洗浄剤から保護されうる。他の例では、ドアは、開いた構成と閉じた構成との間で駆動可能に移動するか、または駆動可能に並進移動することができる。

【0043】

II. カセットの例

この節では、計測器52とインターフェースする例示的なマイクロ流体カセット54を説明する。図4および5を参照のこと。

【0044】

図4および5は、計測器52の座部56によって支持され、座部56と係合するカセット54を示している。カセットは、計測器52と動作可能に、また取り外し可能に係合するように構成された任意のデバイスもしくはアセンブリとすることができる。カセットは、計測器52に容易に収まり、計測器52から容易に取り外せるように構成することができ、他のカセットと交換可能である。例えば、ユーザーは、座部56内でそれぞれが交換可能に配設されうる一組のカセットを使用し、直列に備えたカセットでエマルジョンの形成を行うことができる。カセット54は、カートリッジ150、マイクロ流体チップ152(図4を参照)、およびガスケット154(図5を参照)を備えることができる。

【0045】

カートリッジ150は、チップホルダーとも称され、チップを支持し、位置決めするように構成することができ、いくつかの場合において、カートリッジにチップを可逆的にロックすることができる。カートリッジは、マイクロ流体チップ152内に装填され、駆動されるような液体とも接触しないので再利用可能であるものとしてよい(計測器はどのような液体とも接触しえない)。

【0046】

カートリッジは、任意の好適な任意のサイズおよび形状を有することができる。例えば、カートリッジは、使用者による取り扱いがしやすいように、チップに比べて幅広で、および/または長いなど、チップに比べて大きなフットプリントを有するものとしてよい。さらに、またはそれに加えて、カートリッジはカートリッジの底面からチップを高くすることもできる。カートリッジは、こうして、チップより高い高さを有することができる(または有しえない)。カートリッジは、座部56と嵌合する形状をとりうる。例えば、座部56は、計測器の槽の床158内に形成された少なくとも一般的にカートリッジ形状の陥凹部156を備えるなど、カートリッジを少なくとも一般的に補完するものとしてよい。陥凹部156は、カートリッジの水平運動を制限するコーナー壁領域160を有することができる。また、陥凹部は、カートリッジが手動で陥凹部内に置かれ、および/または陥凹部から取り除かれるときにカートリッジをユーザーが掴みやすいようにする1つまたは複数の傾斜壁領域162を有することができる。他の例では、座部56は、床158から上方に突き出るものとしてよい。いずれの場合も、カートリッジ150および座部56は、計測器52によりマイクロ流体チップの間違った部分(例えば、ウェルの間違った行)に圧力が印加されることを避けるために、カートリッジが1つの向きでのみ取り付けられうるように構成されうる。図示された実施形態では、カートリッジ150は、一般的に台形状である。

【0047】

カートリッジ150は、ガスケット154をカセットに取り付けることもできる(図4および5を参照)。例えば、カートリッジは、ガスケット(図5を参照)の開口166内に受け入れられるように構成されている、フック164またはピンなどの、複数の突出部を形成することができる。

【0048】

マイクロ流体チップ152は、予想されるエマルジョン相用の投入容器および捕集されたエマルジョン用の産出容器として使用される複数のウェル168~172を形成することができる(図4を参照)。チップについては、以下のIII節でさらに詳しく説明する。

【0049】

10

20

30

40

50

図5は、カートリッジ150に取り付けられたガスケット154を示している。ガスケットは、一度だけエマルジョンの形成に使用することができるか(つまり、使い捨てガスケット)、または複数回使用することができる(つまり、再利用可能ガスケット)。ガスケットは、エラストマー(例えば、シリコンラバー)などの、形状適合性がある、および/または弾力性のある材料から形成された実質的に平面状のシート174を備えることができる。シートは、チップの任意の好適な数のウェルを少なくとも部分的に覆うために、チップの少なくとも一部を覆うサイズのものとすることができる。ウェルを少なくとも部分的に覆うことで、ウェル内に汚染物質が不注意で持ち込まれること、および/またはウェル間に二次汚染が生じることを制限することができる。

【0050】

シートは、シートの対向端部および/または側部に開口166を、またチップ152のウェル168、ウェル170、および/またはウェル172に呼応して配置構成されるオリフィス176(スルーホールと言い換えることもできる)の配列を画成することができる(図4も参照のこと)。例えば、オリフィス176は、ウェルと同じ間隔を有することができ、任意の数のウェルに(例えば、同軸上に)揃えることができ、これにより、ウェル168のそれぞれ、ウェル170のそれぞれ、および/またはウェル172のそれぞれは、異なるオリフィスと重なり合う。それぞれのオリフィスは、重なり合うウェルの直径(内径)より小さい直径を有する(または有しない)ものとしてよい。したがって、それぞれのオリフィスは、ただ1つのウェルと重なり合うか、または2つまたはそれ以上のウェルと重なり合う十分な大きさであるものとしてよい(例えば、とりわけ、ウェルの行または列と重なり合う)。オリフィスは、エマルジョンの形成および/またはエマルジョンの濃縮時に通気口として機能し、および/または計測器のポートとチップのウェルとの間の流体的連通をもたらす。ガスケットがチップ上に動作可能に配設され、チップと係合する場合、ガスケットは、ウェル168、170、および/または172のそれぞれなど、チップのウェルのどれかと一緒になって円周上に封止を形成するように構成されうる。オリフィス176の例示的なサイズとして、とりわけ、約0.2、0.5、1、2、3、もしくは5mm、またはそれぞれの対応するウェルの外径もしくは内径の約1/2より小さい直径が挙げられる。

【0051】

ガスケットは、チップから分離された個片であるか、またはチップと一体になっているものとしてよい。一体となっている場合、ガスケットは、チップの容器に実質的に永久に取り付けられ、これにより、容器とガスケットとをチップを破損することなく互いから引き離すことはできない(つまり、チップは、ガスケットを含む一体構造を有する)。ガスケットは、チップの容器と一体成形することができるか、または別々に形成して、接着剤を使用する、ボンディングによる、または同様の手段などで、チップに永久に取り付けることができる。いくつかの場合において、ガスケットは、産出ウェルのそれぞれなど、チップの所望の容器の頂面に配設された、および/または頂面に永久に取り付けられた弾性材料の間隔を開けて並ぶ複数の円環として形成されうる。それぞれの円環は、チップの容器と同軸であるものとしてよい。

【0052】

ガスケットは、フィルターペーパーの薄いシートまたは層を備えることができる。フィルターペーパーは、弾力シート上に配設され、および/またはとりわけ、フィルターペーパーをカプセル化するため一對の弾力シートの間に挟装されうる。いずれの場合も、フィルターペーパーは、シートのオリフィスのそれぞれに重なる/覆うものとしてよい。フィルターペーパーは、微粒子状物質がマニホールド内に引き込まれる、および/または周囲環境および/またはマニホールドからチップの容器内に入るのを低減するように選択された細孔サイズを有するものとしてよい。フィルターペーパーは、汚染を低減しうる。細孔サイズは、チップおよび計測器内の空気流、通気、および/または圧力に実質的な影響、または悪影響が及ばないように選択されうる。フィルターペーパーは、疎水性または親油/親水性を有し、親水/水溶液または親油/疎水流体による汚染、および/またはマニホールド内への通過を最小限度にそれぞれ抑えるように選択することができる。

【 0 0 5 3 】

III. マイクロ流体チップの例

この節では、1つまたは複数のエマルジョンを形成し、捕集するためにカセット54内で利用されうる例示的なマイクロ流体チップ152について説明する。図6から11を参照のこと。

【 0 0 5 4 】

本開示の「チップ」という用語は、予想されるエマルジョン相と実際のエマルジョン相などの流体を保持し、操作するための任意のデバイスを記述する用語である。このデバイスは、電気的および/または電子的構造を備えていなくてもよい(または備えていてもよい)。「マイクロ流体チップ」および「マイクロ流体デバイス」という用語は、入れ替えて使用することができる。「マイクロ流体」という用語は、チップ/デバイスが1ミリメートル未満の特徴的寸法(例えば、直径、幅、および/または深さ)を持つ少なくとも1つの流路を画成することを意味する。マイクロ流体チップは、それ以外、明示的に指定されていない限り、サイズ、形状、または機能の点で制限されない。

【 0 0 5 5 】

図6は、チップ152の分解図である。チップは、一度だけエマルジョンの形成に使用することができるか(つまり、使い捨てチップ)、または複数回使用することができる(つまり、再利用可能チップ)。チップは、上側部材180および下側もしくは封止部材182から構成されうる。上側および下側部材は、ボンディングによって、および/または接着剤を使うなどして、互いに実質的に可逆的に取り付けることができる。言い換えると、チップは、一体(ワンピース)構造を有することができる、つまり、チップは、切断する、割る、破る、溶解する、溶解するなどによって、チップを破損することなく2つまたはそれ以上の個片に分離することはできないということである。上側部材180は、底部領域または基部184および基部から上方に突き出る複数の管状突出部186を形成しうる。それぞれの管状突出部は、ウェル168~170のうちの1つのウェルの横方向側壁188を形成しうる。下側部材182は、材料またはフィルムの実質的に特徴のないシートであってもなくてもよいが、上側部材180の底面190を封止することができる。例えば、下側部材182は、ウェル168~172のそれぞれの底壁およびそれぞれの流路を形成することができる(以下参照)。

【 0 0 5 6 】

図7および8は、チップ152の各平面および断面図を示している。チップは、エマルジョン相を保持するために、槽、ウェル168~172、または同様のものなどの、複数の容器192を備えることができる。投入ウェル168、170(入口ウェルとも称される)などの容器の小さな集まりは、予想されるエマルジョン相を受け入れ、保持し、そのエマルジョン相をチップの1つまたは複数の液滴生成器198に供給するために投入リザーバー194、196を備えることができる。産出ウェル172(出口ウェルとも称される)などの容器192の別の小さな集まりは、液滴生成器198から1つまたは複数のエマルジョンを受け入れ、捕集するために産出容器を備えることができる。

【 0 0 5 7 】

チップ152は、それぞれが液滴生成器198を備える1つまたは複数のエマルジョン形成ユニット200を備えることができる(図7を参照)。ユニット200は、互いに実質的に同一であるものとしてよい。エマルジョン形成ユニットは、互いから流体的に分離され、これにより、ユニット間にエマルジョン相の共有または混合はないか、または投入リザーバー(連続相などのための)を共有しうる。いずれの場合も、これらのユニットは、産出容器(例えば、ウェル172)内に捕集された対応する複数の分離エマルジョンを形成するために使用することができる。

【 0 0 5 8 】

ウェル168~172としての構造を有する容器190は、任意の好適な配置構成を有するものとしてよい。ウェルは、行と列とに配置構成されうる。いくつかの場合において、それぞれの列(または行)は、異なるエマルジョン形成ユニット200の一部とすることができる。ウェルは、生物分子スクリーニング学会に代わって米国規格協会(ANSI)によって公開され

ているように、マイクロプレートの標準ウェル間隔に対応する間隔で並べることができる。例えば、それぞれの行内のウェルは、とりわけ、約18、9、4.5、2.25、または1.125ミリメートルの中心間隔を有することができる。同じエマルジョン形成ユニットのウェル(例えば、列のウェル)は、標準マイクロプレートウェル間隔に対応する間隔を有している場合も有していない場合もある。

【0059】

ウェル168~172は、好適な任意のサイズおよび形状を有することができる。例えば、行内のウェルのそれぞれは、互いに実質的に同一であり、同じサイズ、形状、および体積を有するものとしてよい。異なる行の、および/または同じ列内のウェルは、異なるサイズ、形状、および/または体積を有することができる。ウェルは、適当に形成されたガスケットと並列したときに封止を形成するように構成されうる。特に、それぞれのウェルの頂面は、実質的に平面状であってよい。ウェルの頂面は、実質的に平面状のガスケットと封止を形成することが可能なように同一平面上にあるものとしてすることができる。図示されている実施形態では、ウェル172は最大であり、ウェル168はサイズが中間であり、ウェル170は最小である。それぞれのウェルは、チップの基部202の方へテーパを付けることができる(図8を参照)。行のウェルおよび/またはウェルのすべては同じ高さを有することができる、チップの平面状の頂面204を形成しうる。頂面は、ガスケット154と係合させることができる(例えば、図5を参照)。

【0060】

図9は、チップ152の単一エマルジョン形成ユニット200の少し詳しくした概略底面図である。投入リザーバー194、196(つまり、ウェル168、170)は、油相206および水性試料208などの、予想されるエマルジョン相を保持し、供給することができる。捕集容器192(つまり、ウェル172)は、油相206および試料208から液滴生成器198によって形成されるエマルジョン209を受け入れ、捕集することができる。リザーバーおよび捕集容器は、液滴生成器198のところで交差する流路210~216を介して流体的に相互接続されうる。流路は、1つまたは一対の油入口流路210、212、試料入口流路214、およびエマルジョン出口流路216を備えることができる。いくつかの実施形態では、油入口流路210、212のそれぞれは、異なる投入リザーバーから延在しうる。いくつかの実施形態では、エマルジョン形成ユニットは、ただ1つの油入口流路を備えることができる。チップ152に適していると思われる、例示的なエマルジョン相、およびとりわけ液滴生成器、流路、投入リザーバー、および捕集容器のための他の例示的な構成は、参照により本明細書に組み込まれている、「相互参照」の節に挙げられている特許文献、特に、2010年7月8日に公開された米国特許出願公開第2010/0173394A1号、2011年9月8日に公開された米国特許出願公開第2011/0217712A1号、2011年9月29日に公開された国際公開第2011/120024号において説明されている。

【0061】

図10および11は、エマルジョン形成ユニット200(図10)または下側部材182をなくしたチップ152のユニット(図11)のうちの1つの少し詳しくした概略底面図である(図6も参照)。それぞれのユニット200の流路210~216および液滴生成器198は、上側部材180の底面190内にもっぱら形成され、それぞれの流路および液滴生成器の底壁のみが下側部材182によって形成されうる。他の実施形態では、流路および/またはそれぞれのユニット200の液滴生成器の1つまたは複数の少なくとも一部は、下側部材182の頂面内に形成されうる。

【0062】

流路210~216は、異なる断面サイズ(つまり、直径/幅および/または深さ)および/または長さを有することができ、および/またはそれぞれの流路にそってサイズが異なりうる。断面サイズおよび長さは、とりわけ、流れに対して所望の抵抗を発生し、したがって液滴生成器198内を流れるエマルジョン相の所望の比率を与え、所望のサイズの液滴を形成し、液滴形成後の液滴安定化を高め、入口流路(例えば、試料入口流路214)内に少なくとも1つの空気トラップ218を形成し、またはこれらの組み合わせを行うように選択されうる。

【0063】

10

20

30

40

50

例示的な実施形態では、流路210～216は、エマルジョン形成ユニットのウェルを相互接続する流路網を形成する。流路網は、流動抵抗を高めるためのより狭い/浅い領域220、および液滴形成および安定化のための領域220の下流のより広い/深い領域222を有することができる。言い換えると、流路網の断面サイズは、ユニットの捕集容器に向かって増大しうる。領域222は、入口流路のそれぞれについて液滴生成器198の上流から始まり、出口流路216を介して液滴生成器から延在しうる。それぞれの流路は、流路の深さ軸に平行な方向にテーパを付けることができる。例えば、それぞれの流路は、チップの頂部(または底部)に向かってテーパを付けることができる。いくつかの場合において、それぞれの流路は、台形状の断面形状を有することができ、および/またはほぼ同じである深さおよび幅を有することができる。図示することのみを意図とした、例示的な実施形態では、領域220の流路部分は、とりわけ約50～100、または60～80マイクロメートルの深さおよび幅を有することができ、領域222の流路部分は、とりわけ約80～150、または90～120マイクロメートルの幅および深さを有することができ、生成された液滴は、とりわけ約0.1～10ナノリットルの体積を有することができる。チップに好適と思われる流路の形状およびサイズのさらなる態様は、参照により本明細書に組み込まれている上の「相互参照」の節に挙げられている特許文献、特に2011年9月29日に公開された国際公開第2011/120024号において説明されている。

【0064】

IV. カートリッジの例

この節では、マイクロ流体チップおよびガasketを保持するためのカセット54の例示的なカートリッジ150について説明する。図12および13を参照のこと。カートリッジのさらなる態様は、上のII節で説明されている(例えば、図4および5を参照)。

【0065】

図12は、開いた、または受け入れの構成のカートリッジ150を示している(図4と比較)。開いているカートリッジは、カートリッジの上からチップ152を受け入れるサイズを有する受入領域230を形成する。受入領域は、調節可能な間隔でチップおよび一対のリテーナー236、238を支持する梁または中心部分234を備えることができる。梁234(および/またはリテーナー)は、計測器52の座部56と嵌合する1つまたは複数の開口部239を画成することができる(V節を参照)。梁は、マニホールドと接触するすべての容器上に堅い均一な封止を形成するためにチップがマニホールドに対して確実に水平となるように構成されうる。この梁の例示的な材料はステンレス鋼である。

【0066】

カートリッジは、反射性を有するか、または他の何らかの形で光学的に検出可能なものとしてよい光学素子240を装備することができる。光学素子は、上方、下方、または横方向を向く表面などの、カートリッジの表面上にあるものとしてよい。例示的な実施形態では、光学素子は、受入領域の床242上に配設される。

【0067】

カートリッジは、導電性を有するものとしてよい、接触要素244(図13も参照)も、または代替えとして、装備することができる。例示的な実施形態では、導体素子244は、梁234(および/またはリテーナー236、238のうちの1つ)の底面など、カートリッジの下側に配設される。導体素子は、カートリッジが受入領域内の適所に配置されていることを検出するために使用されうる。

【0068】

リテーナー236、238は、チップ152およびガasket154に対する保持構造を形成しうる。例えば、それぞれのリテーナーは、チップ152の基部202の領域の上に突き出て重なり合うことができる下を切り取られた壁246、248を備えることができる(例えば、図7および8も参照)。それぞれの壁246、248は、チップの端部の近くに配設されたウェル158～172の列を受け入れることができるノッチ250を画成しうる。また、それぞれのリテーナーは、ガasketを受け入れるための、フック164またはピンなどの、1つまたは複数の突出部を備えることができる。

【0069】

図13は、カートリッジ150の分解図である。梁234は、それぞれのリテーナー236、238と梁とを摺動可能に嵌合することを可能にする横方向トラック252を形成することができる。これらが嵌合した後、バネ仕掛けのピン254、256がリテーナーから梁が離れるのを制限することができる。リテーナー236、238は、リテーナー同士を離すバネ258などの、1つまたは複数の付勢要素によって図12の開いている構成の方へ付勢されうる。リテーナーは、リテーナーの一方の側または両側に形成された締め付け機構260を持つ閉じられた構成でくっつけられ、互いに留められうる。例えば、締め付け機構は、他方のリテーナーのスロット264内に受け入れられる一方のリテーナーのタブ262を備えることができる。それぞれの側の締め付け機構は、タブ262に動作可能に結合された各ボタン266を押すことによって解放されうる。いくつかの実施形態では、カートリッジは、ボタンのところでカートリッジを圧迫することによって開けることができる。ボタンは、とりわけ、中心に、または中心から外れた位置に配置することができる。

10

【0070】

いくつかの実施形態では、カートリッジは、チップをカートリッジの端部(または側部)のところで支持梁に留めるヒンジ付きクランプを備えることができ、リテーナー壁が頂部側と底部側とにある、つまり、ボタンもしくは留め具は頂部および底部にない。クランプは、運動の制限をさらに行い、締め付け効率を高めるためにカートリッジ内のチップの左側と右側の壁の外面の形状と一致する特徴(例えば、ノッチ250)を備えるように形成されうる。

20

【0071】

V. 計測器内のカセットの配置構成の例

この節では、計測器内のカセットの例示的な配置構成と、その配置構成を検出することができる計測器のセンサーについて説明する。図14および15を参照のこと。

【0072】

図14は、カセット54なしの計測器52の座部56を示している(図4と比較)。座部56は、カートリッジ150と嵌合するための1つまたは複数のピン282を備えるプラットフォーム280を備えることができる。プラットフォーム280は、カートリッジと座部56との接触を検出するためのカセットセンサー114(図3も参照)の電極284も備えることができる。

30

【0073】

図15は、計測器52内に動作可能に配設されているカセットを伴う、カセット54と座部56の断面図である。計測器のハウジング138は、外側ハウジング部分286、ベースプレート288、および内側ハウジング部分290を備えることができる。内側ハウジング部分は、計測器の槽140を少なくとも部分的に画成することができ(例えば、図1および2を参照)、座部56の少なくとも一部を形成することができる。プラットフォーム280は、締め具292で、ベースプレート288など、ハウジングに固定することができる。

【0074】

カセットのカートリッジ150は、プラットフォーム280と嵌合しうる。カートリッジは、プラットフォームの本体部を受け入れる陥凹部294を画成することができ、および/またはプラットフォームのピン282は、カートリッジの開口部239内に受け入れることができる。接触要素244は、電極284と係合することができ、これにより、計測器は、カートリッジが座部56との係合によって計測器内に適切に位置決めされていることを検出することができる。

40

【0075】

カセットセンサー116(図3を参照)は、カートリッジの光学素子240を検出できるように、カセットの上のマニホールド72によって支持されるなど、カセットに隣接して位置決めされうる。センサー116は、光学素子に入射光を照射するための光源と、光学素子によって反射された光を検出するための光センサーとを備えることができる。チップ152は、入射光と反射光とが通過できるように十分に半透明であるものとしてよい。対照的に、ガスケット154は、入射光の通過を阻止するように十分に不透明であり、入射光を光センサー

50

に実質的に反射して戻すことはないものとすることができる。したがって、カセットセンサー114、116を使用することで、計測器は、カートリッジが計測器内に装填され、配置されているかどうか、また配置されている場合には、ガasketが存在しているかどうかを判定することができる。

【0076】

VI. 計測器に対する流体力学アセンブリの構造および動作の例

この節では、計測器52の流体力学アセンブリ58の例示的な構造、およびエマルジョンを形成し、濃縮するためのカセット54上の流体力学アセンブリの例示的な動作を説明する。図16から20を参照のこと。

【0077】

図16は、カセットインターフェース構造74、つまり、ポート76を備えるマニホールド72を介してチップ152と動作可能にインターフェースする流体力学アセンブリ58の概略図である。それぞれのポートは、チップ152の1つまたは複数のウェル172に流体的に接続される。圧力を、流体力学アセンブリの陰圧部分300と陽圧部分302でチップに印加することができる。例えば、最初に陰圧部分300によって陰圧を印加してウェル172内に捕集されている一組のエマルジョンを形成することができる。次いで、陽圧部分302によって陽圧を印加することでエマルジョンを濃縮することができる。いくつかの場合において、チップに陽圧を印加して、エマルジョンの形成を促すことができる。例えば、投入ウェル168、170に陽圧を印加して、液滴の生成およびエマルジョンの捕集を促すことができる。いくつかの場合において、チップに陰圧と陽圧の両方を印加して、エマルジョンの形成を促すことができる。例えば、産出ウェル172に陰圧を印加し、それと同時に、投入ウェルの少なくとも小さな集まり(ウェル168のそれぞれまたはウェル170のそれぞれなど)に陽圧を印加することができる。このようにして、油投入ウェルと産出ウェルとの間に第1の圧力低下が引き起こされ、試料投入ウェルと産出ウェルとの間に第2の圧力低下が引き起こされる。圧力低下の大きさは、油相と試料とに対して所望の相対および/または絶対流量が得られるように設定もしくは調節される。

【0078】

圧力部分300、302のそれぞれは、各ポンプ64または66および各圧力コントローラ86または88を備えることができる(いくつかの場合において、ポンプを2つのコントローラとともに、例えば、ポンプとコントローラとの間に備えられている別の弁とともに使用することができる)。ポンプは、圧力部分に対する陰圧または陽圧の発生源として働き、圧力コントローラは、圧力部分のリザーバーまたは領域内の陰圧もしくは陽圧のレベルを調節し、チップ152に印加される圧力のレベルを調節することができる。しかし、いくつかの実施形態では、ポンプは、チップから流体的に隔離され、および/または圧力がチップに印加されるときに流体を送らないものとしてよい。言い換えると、ポンプは、リザーバー内の陽圧もしくは陰圧を確立するための圧力の発生源として使用され、次いで、確立された圧力は、ポンプがこれ以上関わることなくリザーバーからチップに印加される。

【0079】

それぞれの圧力コントローラは、各弁82または84、各圧力センサー92または94、および制御デバイス304または306(例えば、比例(P)コントローラ、(PI)比例積分コントローラ、比例積分微分(PID)コントローラ、または同様のもの)を備えることができる。それぞれの圧力コントローラは、フィードバックループを形成することができる。制御デバイスは、設定点圧力に対する値を受信することができ、設定点圧力を達成し維持するためにセンサーから受信された信号に基づきコントローラの弁を操作することができる。圧力コントローラのセンサーは、コントローラの弁に比べてチップに流体的により近い(またはポンプに流体的により近い)位置で圧力を検出することができる。

【0080】

それぞれの圧力部分は、ポンプと圧力コントローラとの間に流体的に配設された第1の圧力リザーバーを備えることもできる。第1のリザーバーは、槽であり、および/またはポンプと各コントローラとの間の流体的連通を確保する導管312または314とすることができる。

る。導管312、314、または他の第1のリザーバーは、チップに流体的により近い位置に配設された導管316～322の任意の組み合わせに比べて実質的により大きい直径および/または体積を有するものとしてよい(または有していなくてもよい)。例えば、導管312、314のいずれか、もしくは両方または任意の他の第1のリザーバーの内径は、導管316～322のうちのどれかの導管、特に導管318、320の内径の少なくとも約2、5、または10倍とすることができる。さらに、または代替えとして、導管312、314のいずれか、もしくは両方または任意の他の第1のリザーバーの体積は、導管316～322の組み合わせ、特に導管318、320の堆積の少なくとも約10、20、50、または100倍とすることができる。

【0081】

圧力部分は、さらに、または代替えとして、圧力コントローラとチップとの間に流体的に配設された第2の圧力リザーバーを備えることができる。第2のリザーバーは槽であってよく、ならびに/または圧力コントローラと、圧力コントローラとチップとの間に流体的に配設された弁78および/もしくは80との間の流体的連通を確保する導管316または322であってよい。第1のリザーバーと第2のリザーバーが両方とも圧力部分に存在する場合、第1のリザーバーは、第2のリザーバーの体積の少なくとも約2、5、10、20、または50倍など、第2のリザーバーより実質的に大きい体積を有するものとすることができる(または有していなくてもよい)。次に、導管316、322、または他の第2のリザーバーは、チップに流体的により近い位置に配設された導管318、320の任意の組み合わせに比べて実質的により大きい直径および/または体積を有するものとしてよい(または有していなくてもよい)。例えば、導管316、322のいずれか、もしくは両方または任意の他の第2のリザーバーの内径は、チップに流体的により近い位置に配設された導管、特に導管318、320の内径より少なくとも約2、5、または10倍大きいものとする。さらに、または代替えとして、導管316、322のいずれか、もしくは両方または任意の他の第2のリザーバーの体積は、導管318、320によって取り囲まれている体積などの、いずれかの導管とチップとの間に流体的に配設された流体工学的アセンブリの体積より少なくとも約10、20、50、または100倍大きい体積を有することができる。

【0082】

分離可能な圧力リザーバーを使用することで、リザーバーはポンプから、および/またはより大きなリザーバーから陽圧もしくは陰圧に加圧されうる。圧力は、ポンプ、チップ、および/または隣接するリザーバーから隔離されて、リザーバー内に(例えば、少しの間)蓄積されうる。次いで、蓄積された圧力は、蓄積された圧力が圧力部分の別の体積と流体的に連通するときに圧力が蓄積される体積が実質的に増大しない場合に、蓄積された圧力の大きさを実質的に減じることなく、別のリザーバーおよび/またはチップと共有されうる。

【0083】

流体工学アセンブリ58は、エマルジョンを形成する信号に応答して以下のように動作しうる。真空ポンプ64をオンにすることができ、導管312(つまり、第1のリザーバー)を、約-7psi(～-48kPa(キロパスカル))などの、陰圧に加圧することができる。ポンプ64は、オフにされる(またはオフにされない)ものとしてよい。ポンプ内の、またはポンプに隣接する逆止め弁は、陰圧がポンプを通過して第1のリザーバーから喪失するのを防ぐことができる。陰圧コントローラ86は、約-10psi未満(～-69kPa)(例えば、約-0.5から-4.5psi(～-3.4から-31.5kPa))の陰圧などの、設定点に従って導管316(つまり、第2のリザーバー)内の陰圧を確立することができる。導管316～320およびマニホールド72間の流体的な連通をもたらすように弁78、80の一方または両方を調節し、陰圧がウェル172に印加されるようにすることができる。陰圧は、ポンプを動作させないまま、つまり、ポンプをオフにした(流体をポンプで送っていない)状態で、および/またはポンプがチップに流体的に接続されていない状態で印加されうる。圧力コントローラは、引き続き、チップとの流体的連通が形成された後にチップに印加される圧力を制御するか、または圧力コントローラを停止し、および/または流体的に隔離することもできる。終点センサー90は、マニホールド74内および/またはポート76の近くなどでの、流体工学アセンブリ内の対応する圧力を検出す

ることによってチップに印加される圧力を監視し、陰圧の印加をいつ終わらせるべきかを計測器側で決定することができる。センサー90によって検出される圧力は、印加圧力に等しいか、またはチップと圧力センサーとの間の流体流に対する抵抗によって引き起こされる差圧の分だけ印加圧力と異なるものとしてよい。陰圧の印加を停止するために、導管316から導管318、320およびポート76を流体的に隔離し、その一方で、導管およびポートを通気口324に流体的に接続するように調節することができる。

【0084】

検出された圧力(例えば、マニホールドの)を使用して、定義済み圧力範囲の印加圧力を維持することができる(例えば、 ± 0.05 、 ± 0.075 、 ± 0.1 、 ± 0.25 、 ± 0.5 psiなど)。この圧力をエマルジョンの生成地点で制御すると、形成されたエマルジョンの単分散度が影響を受ける可能性がある。圧力をより厳しく制御すると、単分散度をより高くすることができる(エマルジョンの液滴サイズがより均一になる)。

10

【0085】

次いで、陽圧ポンプ66をオンにし、導管314(つまり、第1のリザーバー)を、約5~8psi(~34から55kPa)などの、陽圧に加圧することができる。ポンプ66は、オフにされる(またはオフにされない)ものとしてよい。ポンプ内の、またはポンプに隣接する逆止め弁は、陽圧がポンプを通して第1のリザーバーから喪失するのを防ぐことができる。陽圧コントローラ88は、約10psi(~69kPa)未満(例えば、約0.5から10psi(~3.4から69kPa))の陽圧などの、設定点に従って導管322(つまり、第2のリザーバー)の下流の陽圧を確立することができる。導管320、322およびマニホールド72間の流体的な連通をもたらすように弁80(および/または弁78)を調節し、陽圧がウェル172に印加されるようにすることができる。陽圧は、ポンプを動作させないまま、つまり、ポンプがオフにされ、および/またはポンプがチップに流体的に接続されていない状態で印加されうる。圧力コントローラは、引き続き、チップとの流体的連通が形成された後にチップに印加される圧力を制御するか、または圧力コントローラを停止することもできる。陽圧の印加を停止するために、導管322から導管320およびポート76を流体的に隔離し、その一方で、導管320およびポートを通気口324に流体的に接続するように調節することができる。

20

【0086】

圧力コントローラの傍らにある導管(例えば、導管312、314、316、および/または322)は、上で説明されているように、リザーバーとして機能しうる。それぞれのリザーバーは、導管318および/または320ならびにマニホールドの流路の体積より実質的に大きい体積を有することができる。これにより、リザーバーは、ポンプの動作を停止した後、つまり、ポンプが下流の導管から隔離され、および/またはオフにされたときに、圧力をチップに印加することができる。能動的なポンプ動作の代わりに、蓄積された陰圧および/または陽圧(例えば、導管312および/または316および314および/または322内の陽圧または陰圧を持つガス体積として蓄積される)により圧力をチップに印加することによって、より均一な、再現可能な圧力を印加することができ、これにより、エマルジョンの形成が良好に行われうる。

30

【0087】

図17は、エマルジョン形成システム50によりエマルジョンの形成および濃縮の例を示す流れ図である。流れ図に示されている手順は、任意の適当な順序で、また組み合わせで実行することができる。

40

【0088】

マイクロ流体チップ152を選択することができ、これは340で示されている。チップは、カートリッジ150とともに組み立てられ、適宜カートリッジにロックされうる。

【0089】

予想されるエマルジョン相206、208は、342のところで矢印によって示されている、チップのウェル168およびウェル170にそれぞれ分注され、チップの相担持構成344を形成することができる。同じ予想されるエマルジョン相206(例えば、界面活性剤を含む油相などの、予想される連続相)は、チップのウェル168のそれぞれに分注され、同じ、または異なる

50

る予想される相208(例えば、異なる水性試料などの、予想される分散相)は、チップのウェル170のそれぞれに分注されうる。いくつかの実施形態では、水性試料は、とりわけ、塩、界面活性剤、ならびに酵素、タンパク質、dNTP、および/または他のポリメラーゼ連鎖反応成分などの生物由来成分を含みうる。相をウェル168のそれぞれおよび/またはウェル170のそれぞれに分注する作業は、並列に(マルチチャンネルピペットなどを使って)、または直列に実行することができる。いくつかの場合において、試料相208に関して油相206の体積の少なくとも約2倍をウェル内に配設することができる。図示することのみを意図とした、例示的な実施形態では、約10~200マイクロリットルの油相206がウェル168のそれぞれに配設され、約5~100マイクロリットルの試料相208がウェル170のそれぞれに配設されうる。いずれの場合も、ウェル172はこの時点で空であってもよい(またはそうでなくてもよい)。エマルジョンを形成するのに好適と思われる予想されるエマルジョン相のさらなる態様は、参照により本明細書に組み込まれている上の「相互参照」の節に挙げられている特許文献、特に2011年9月8日に公開された米国特許出願公開第2011/0217712A1号において説明されている。

【0090】

陰圧(「-P」)は、346のところで矢印によって示されている、ウェル172でチップに印加されうる。ガスケット154は、チップ上に配設され、マニホールド72はガスケットと係合し、陰圧が計測器の流体工学アセンブリの陰圧部分300を介してウェル172のところでチップ152に印加されうる。相208からなり、連続相206内に配設される、液滴350のエマルジョン348が、それぞれの液滴生成器のところに形成され、それぞれのウェル172内に捕集されうるが、これにより、相処理構成352が形成され、その間、ウェル168、170はすべてさらなるエマルジョンの形成に十分な流体をなおも含んでいる。液滴350は、連続相中で浮力を有し(または沈み)、したがって、上方に浮かんで(または下方に沈んで)、エマルジョンの上側(または下側)領域に堆積しうる。他の例では、ウェル168、170に印加される陽圧は、エマルジョンの形成を促すことができる。

【0091】

終点センサー90は、構成352などにおいて、エマルジョンの形成が生じているとき陰圧部分300の圧力を監視することができる。終点センサーを使用することで、それぞれの試料の大部分(1/2を超える部分)をエマルジョンに変換することができる。センサー90は、一般的に、マニホールド内の、またはマニホールドの近くの圧力を監視して、ウェル168、170のうちの1つまたは複数からの液体(相206および/または208)の涸渇を示す圧力の変化を検出する(つまり、投入ウェルのうちの1つが空である)。変化は、ウェル(168または170)から出る、1つまたは複数の流路内に入る、液滴生成器内を通る、産出ウェル(172)内に入りおよび/または通る、マニホールド内に入る、またはこれらの任意の組み合わせの、吸気を示す圧力変化に対応する定義済み条件を満たすものとしてよい。例えば、変化は、少なくとも定義済みの時間の間に生じる真空のレベルの低下、少なくとも定義済みのレベルへの低下、少なくとも定義済みの速度もしくは加速度の低下、これらの任意の組み合わせ、または同様の低下であってよい。いくつかの場合において、圧力センサーは入口ウェル168、170のうちの1つだけが空である場合に吸気を示す圧力変化を検出することができる。一般的に、ウェルは、試料ウェルが最初に空になるように装填され、したがって、ほかはすべて等しく、最小量の試料を装填された試料ウェルは、液滴生成の終点にいつ達するかを決定しうる。

【0092】

いくつかの実施形態では、代替的または追加の終点センサー117は、計測器またはカセットに備えることができる(図3を参照)。終点センサーは、チップ内の流体(液体および/またはガス)および/またはチップ内の流体と接触している流体の様子を検出し、および/または監視することができる。いくつかの場合において、終点センサーは、チップの試料容器/ウェルなどの、チップの1つまたは複数の容器/ウェル内に配設された流体の様子を検出することができる。例えば、終点センサーは、試料容器/ウェルのうちの少なくとも1つまたはそれぞれ、油容器/ウェルのうちの少なくとも1つまたはそれぞれ、エマルジョン

容器/ウェルのうちの少なくとも1つまたはそれぞれ、またはこれらの任意の組み合わせに対する様子を検出することができる。

【0093】

終点センサーは、チップの1つまたは複数の容器/ウェル内に配設された流体の熱容量を検出することができる。熱容量は、容器/ウェル内に液体が存在するときにより高い値を持ち、次いで、液体が空気で置き換えられたとき、つまり、容器/ウェルから液体が抜かれて空になったときに実質的に変化する。いくつかの場合において、終点センサーは、試料ウェルのそれぞれ、油ウェルのそれぞれ、および/またはチップの産出ウェルのそれぞれの中の流体の熱容量を感知するように構成された複数の熱線センサーを備えることができる。

10

【0094】

終点センサーは、終点に到達したときに変化する光学的特性を検出する光学センサーとすることができる。例えば、光学センサーは、チップの1つまたは複数の投入(および/または産出)容器/ウェル内の液体(液体および/またはガス)の屈折率、蛍光発光(例えば、発蛍光団が予想されるエマルジョン相のうちの少なくとも1つに存在し、および/またはそれに加えられる場合)、吸光度、散乱、反射率、または同様のものを検出することができる。流体が容器/ウェル内で変化すると(例えば、液体が出て、ガスが入る、またはその逆)、定義済みの条件を満たす変化が生じるまで、光学的特性が変化する(例えば、投入容器/ウェル内の液体が空気で置き換えられるときに屈折率が変化する、予想されるエマルジョン相中の発蛍光団が投入ウェルから排出される(または産出ウェル内に蓄積する)ときに蛍光強度が定義済みのレベルまで減少する、または同様の変化が生じる)。いくつかの場合において、終点センサーは、チップのそれぞれの試料ウェル、それぞれの油ウェル、および/またはそれぞれの産出ウェルに対する光学的特性を監視し、定義済みの条件を満たすウェルのうちの1つまたは複数のウェルの変化を検出するように構成された光検出器を備えることができる。

20

【0095】

いずれの場合も、変化が検出されると、計測器は、354のところで矢印によって示され、構成356において例示されている、ウェル172への陰圧の印加を終わらせる。空のウェル170は、358のところに示されており、気泡360がエマルジョン348を通して上方に移動するのが図示されている。

30

【0096】

圧力の印加は、任意の好適な終点のところで停止されうる。いくつかの場合において、圧力の印加は、それぞれの試料の、平均で、50%超、または少なくとも約60%、70%、80%、または90%が液滴に変換されたときに停止されうる。いくつかの場合において、圧力の印加は、空気が液体に続いてチップの少なくとも1つの流路、流路網、および/または液滴生成器内に入った後、ただし、空気が液体に続いてチップの産出容器のすべて(例えば、ウェル172のそれぞれ)の中に入る前に停止されうる。

【0097】

いくつかの場合において、計測器は、検出された圧力が設定点圧力の定義済みの範囲内でない場合にエマルジョンの形成中にチップへの圧力の印加を停止することができる。これは、単分散液滴が必要なときに役立つ重要な制御プロセスを構成しうる。

40

【0098】

エマルジョンの形成を停止した後、捕集されたエマルジョン348は、364のところで矢印によって示されている、大気圧での静止またはパッキング構成362に残されうる。この待機期間において、液滴350はエマルジョンの頂部のところにより密に詰まってかたまることが許され、液滴の密集配置構成366を形成することができる。液滴は、とりわけ少なくとも約1、5、10、30、または60秒などの任意の好適な期間にわたって、上方に浮かび、より密に詰まってかたまりになることが許されうる。連続相の下側の、実質的に液滴のない部分368は、エマルジョンの底領域に形成されうる。いくつかの場合において、液滴は、液滴が連続相よりも濃密である場合に、容器の底に詰まってかたまりうる。

50

【 0 0 9 9 】

陽圧は、370のところで矢印によって示され、構成372において例示されている、ウェル172に印加されうる(または陰圧がウェル168、170に印加されうる)。陽圧は、それぞれの産出ウェル172と投入ウェル168、170との間の流れ経路にそって逆方向に、エマルジョン348から、相208および/または液滴350に関して、選択的に連続相206を駆動することができる。その結果、相206の取り除かれた体積374、376が、ウェル168および/または170内に捕集され、エマルジョン348の濃度がより高くなりうる(つまり、ウェル172内の液滴の体積分率が増大し、連続相の体積分率が減少しうる)。プリセットされた時間の長さにわたって陽圧を印加することができる。あるいは、陰圧がウェル172に印加された時間の長さに基づき、アルゴリズムにより決定される時間の長さにわたって、陽圧を印加することができる。例えば、エマルジョンの形成の時間に比例する時間の長さにわたって、陽圧を印加することができる。エマルジョンを濃縮する圧力は、一定であるか(つまり、単一圧力)、または1つもしくは複数の時間ステップで傾きを有する(つまり、勾配のある圧力)ものとしてよい。

10

【 0 1 0 0 】

図18は、カセット54が計測器52内に配置され、マニホールド72がカセットと動作可能に係合している、システム50の選択された態様の平面図である。外側ハウジング部分286は、想像線で示されている。すべてのコンポーネントは、ベースプレート288に取り付けられ、および/またはベースプレート288によって支持されている。

20

【 0 1 0 1 】

次に、図16の流体力学アセンブリ58の例示的な一実施形態をより詳しく示す。とりわけ、計測器の左側は、陰圧部分300となり、右側は、陽圧部分302となるか、またはその逆でもよい。ポンプ64、66を計測器の後部の近くに装着することができ、それぞれ導管312または314に、また各通気口390、392に流体的に接続することができる。ポンプは、振動絶縁を施して装着されうる(例えば、弾性グロメットを用いて)。弁78、80を駆動アセンブリ60のキャリッジ104に装着することができ、これにより、モーター100の動作に応答して、計測器内で弁を前方および後方に移動することができる。導管316~322は、図16について説明されているようにして、弁78、80および圧力コントローラ86、88に接続されうる。

【 0 1 0 2 】

駆動アセンブリ60は、それぞれモーター100、120を使用して、マニホールド72の前後運動および上下運動を駆動することができる。モーター100は、マニホールドをトラックまたはガイド396(例えば、リニアガイド)によって画成される水平移動軸394に平行に駆動することができる。キャリッジ104は、軸394にそった運動のためガイド396に摺動可能に接続され、とりわけ、弁78、80、マニホールド72、モーター102、送りネジリンク装置109、垂直レール400、402、計測器のドア、終点圧力センサー90、選択された電子回路、またはこれらの任意の組み合わせを支持することができる。モーター100は、ラックアンドピニオンリンク装置108を介してキャリッジ104を駆動することができる。モーター102は、マニホールド72を送りネジリンク装置109を介してレール400、402にそって垂直に駆動することができる。

30

【 0 1 0 3 】

センサーは、マニホールドの水平および/または垂直位置を制御するために使用することができる。光学的フラグなどのセンサーを配置して、水平運動の位置を制御することができる。センサーは、z位置または垂直マニホールド位置を制御するためにも使用することができる。これらのセンサーを使用することで、マニホールドとチップおよび/またはウェルとの位置合わせをしやすいことができる。そうしないと、例えば、ガスケット内のオリフィスとマニホールド内のポートとの間の位置合わせがうまくいかなくなり圧力の漏れが発生して、動作に不具合が生じうる。垂直センサーを、例えば、レール400、402のうちの1つの近くに配置することができる。

40

【 0 1 0 4 】

図19は、駆動アセンブリ60の垂直駆動部分のさらなる態様を示している。モーター102

50

は、リンク装置109の送りネジ404に動作可能に接続することができる。モーターが動作することで、送りネジ404が前進または後退をし、それぞれ、マニホールド72を下げるか、または上げることができる。リンク装置109のピボットジョイント406、408は、ネジ404の正味の水平運動をマニホールドの垂直運動に結合する。レール400、402は、マニホールド72によって画成される対応するボア410、412内に受け入れられる支柱としての構造を有するものとしてよい。マニホールドは、これらの支柱にそって(つまり、垂直に)摺動することができるが、支柱への横方向移動からは制限されうる。

【0105】

マニホールド72は、マニホールドの頂部の近くに流体的接続部を形成することができる。例えば、マニホールドは、各カップリング414、416によって流体力学アセンブリ58の他の部分および終点センサー90に流体的に接続されうる。

10

【0106】

図20は、マニホールドの流路430～436およびポート76、一列のガスケットオリフィス176、およびウェル172にそって切断したマニホールド72、チップ152、およびガスケット154の断面図である。マニホールドの主流路430は、ポート76を形成するために主流路から延在する側部流路432を形成する複数の分岐点を有することができる。それぞれのポートは、ガスケット154と接触するマニホールドの下側表面または底面438からマニホールド内に延在し、それぞれのポート76およびオリフィス176の周りに周辺封止を形成することができる。次いで、ガスケットによってそれぞれのウェル172の周囲が封止される。その結果、主流路430は、それぞれのウェル172に流体的に接続されうる。

20

【0107】

マニホールドは、ポート76を形成する任意の好適な側部流路を備えることができる。マニホールドは、ウェル172と同じ数の、例えば図示されている例では8個の、側部流路(およびポート)を備えることができる。側部流路は、互いに実質的に同一のものであってよく、これにより、それぞれの側部流路を通る圧力低下は同じになる。他の例では、マニホールドはウェル168、170と同じ数の側部流路(またはポート)を備えるものとしてよく、側部流路は同じ主流路または各流体的に分離した主流路と連通している。いずれの場合も、それぞれの側部流路は、任意の好適な直径を有するものとしてよい。いくつかの例では、側部流路は、主流路および/またはオリフィス176の直径より実質的に小さい直径を有することができる。例えば、側部流路は、主流路および/またはオリフィスの直径より少なくとも約2、3、4、または5倍小さい直径を有することができる。それぞれの側部流路は、比較的小さな直径および十分な長さを有しており、陰圧または陽圧がマニホールドを介してウェル172に印加されたときに主流路430とウェル172との間に実質的な圧力低下を生じるように構成されうる。

30

【0108】

主流路は、流路434、436を介してセンサーポート440および圧力ポート442と連通していてもよい。センサーポートは、主流路と圧力センサー90との間の流体的連通を可能にするようにカップリング414(図19を参照)と係合しうる。圧力ポートは、ポート76を介して陰圧および/または陽圧をチップ152を印加することを可能にするようにカップリング416(図19を参照)と係合しうる。主流路は、その対向端部のところで栓444によって封止されうる。

40

【0109】

いくつかの実施形態では、マニホールドは、それぞれのエマルジョンについてエマルジョンの形成を開始し、停止することを独立して行うことが可能である。マニホールドは、異なる液滴生成器に対応するそれぞれのポートが個別に制御されうるようにそれぞれのポートのところに弁を有することができる。言い換えると、一度にすべてのポート/液滴生成器に圧力を印加する代わりに、またはそれに加えて、それぞれの液滴生成器が個別に圧力を印加されるものとしてよい。それぞれのポート/液滴生成器は、液滴生成の終点を示す変化(圧力、光など)を検出するためにそれ専用のセンサーを有することができる。したがって、それぞれの液滴生成器は、独立して作動され、独立して感知されうる。

50

【 0 1 1 0 】

VII. 計測器に対する駆動アセンブリの構造および動作の例

この節では、計測器52の駆動アセンブリ60の構造および動作の例を説明する。図21および22を参照のこと。

【 0 1 1 1 】

図21は、計測器52がカセット54の着脱のため開いている引っ込められた構成(例えば、図2を参照)のマニホールド72およびドア126(想像線で示されている)を示している。マニホールドは、ガスケット154との予想される係合位置に関して高くなっているものとしてよい。

【 0 1 1 2 】

図22は、計測器52が閉じられ(使用者はカセット54にアクセスできない)、マニホールド72が下げられた位置にあり、ガスケット154と係合している、伸張された構成となっているマニホールド72およびドア126を示している。

【 0 1 1 3 】

駆動アセンブリ60を動作させると、図21および22に示されている構成の間でマニホールド72およびドア126の移動が駆動されうる。マニホールド72とドア126は両方とも、キャリッジ104によって支持されうる。したがって、トラック396にそって直線経路上を水平方向にキャリッジ104が移動すると、マニホールドとドアが両方とも計測器内で前進および後退するものとしてよい。キャリッジ104の移動は、モーター100によって駆動されうる(例えば、図18を参照)。キャリッジ104およびモーター100は、歯車(ピニオン)462と係合するラック460によって形成されうる、ラックアンドピニオンリンク装置108によって連結されうる。ラック460は、キャリッジ104に装着され、歯車462は、モーター100の動作によって回転しうる。マニホールドがガスケット154の上の位置まで駆動された後、モーター102が動作して、リンク装置109の送りネジ404を回し、マニホールド72を下げてガスケット154と係合させることができる。

【 0 1 1 4 】

VIII. 選択された実施形態

この節では、本開示の選択された実施形態を一連のインデックス付きの段落で説明する。これらの実施形態は、本開示の範囲全体を制限しないものとする。

【 0 1 1 5 】

- A. エマルジョンを形成する方法であって、(i)圧力を予想されるエマルジョン相を保持するマイクロ流体チップに印加し、これによりチップ内のエマルジョンの液滴の形成および捕集を促すステップと、(ii)定義済み条件に合致する変化がないか圧力を監視するステップと、(iii)変化が検出されたときに圧力の印加を停止するステップと、を含む方法。
- B. チップはエマルジョンを捕集する産出容器と予想されるエマルジョン相を保持する投入容器とを備え、圧力は、投入容器の少なくとも小さな集まりに印加される陽圧、産出容器に印加される陰圧、または投入容器の少なくとも小さな集まりに印加される陽圧および産出容器に印加される陰圧の両方を含む、段落Aの方法。
- C. チップは、予想されるエマルジョン相を保持するための投入ウェルとエマルジョンを捕集するための産出ウェルとを備える段落AまたはBの方法。
- D. チップによって完全に封じ込められている液体と接触する気相により圧力が印加される段落AからCいずれかの方法。
- E. 気相が空気からなる段落AからDのいずれかの方法。
- F. 圧力は、圧力センサーを有する計測器により印加される第1の圧力であり、圧力センサーは、第1の圧力に対応する第2の圧力を検出することによって第1の圧力を監視する段落AからEのいずれかの方法。
- G. 計測器は、第1の圧力をチップに印加する複数のポートを備えるマニホールドを伴う流体工学アセンブリを備え、第2の圧力は、ポートに流体的に接続されている流体工学アセンブリの一領域において検出され、ポートは、第2の圧力に関する第1の圧力の大きさを減じる流体流への抵抗をもたらず段落Fの方法。

H. マニホールドは、主流路および主流路から分岐する複数の側部流路を備え、側部流路は、ポートを形成し、第2の圧力は、側部流路よりも、主流路内の圧力により密接に対応する段落Gの方法。

I. 空気が液体に続いてチップの1つまたは複数の流路に入ると、圧力が変化する段落AからHのいずれかの方法。

J. 予想されるエマルジョン相は、チップの複数の投入ウェルによって保持され、圧力の変化は、投入ウェルのうちの1つのみが空である場合に生じる段落Iの方法。

K. 予想されるエマルジョン相は、投入容器によって保持され、圧力が印加されると、相がチップの流路を通り、チップの産出容器内にエマルジョンとして液滴の形成および捕集が行われ、圧力の印加は、空気が液体に続いて投入容器のうちの1つまたは複数から流路の1つまたは複数の中に入った後、産出容器内に捕集されたエマルジョンのすべてに空気が行き渡る前に停止させる段落AからJのいずれかの方法。

10

L. 予想されるエマルジョン相は、複数の試料を含み、圧力の印加は、試料のそれぞれの少なくとも約80体積%が液滴に変換されたときに停止される段落AからKのいずれかの方法。

M. 複数のオリフィスを画成するガスケットと係合した流体力学アセンブリにより圧力が印加され、オリフィスは、チップと流体力学アセンブリとの間の流体的連通をもたらす段落AからLいずれかの方法。

N. 圧力の印加前にガスケットをチップに接続するステップをさらに含む段落Mの方法。

O. チップは、複数の投入ウェルおよび複数の産出ウェルを備え、ガスケットは、投入ウェルのそれぞれおよび/または産出ウェルのそれぞれがガスケットによって少なくとも部分的に覆われるようにチップに接続される段落Mの方法。

20

P. 投入ウェルのそれぞれおよび産出ウェルのそれぞれは、ガスケットによって部分的にしか覆われない段落Oの方法。

Q. 圧力は、計測器によって印加され、チップをカートリッジに取り付けるステップと、圧力が印加される前にカートリッジに取り付けられたチップを計測器の受入領域内に配設するステップと、をさらに含む段落AからPのいずれかの方法。

R. ガスケットのオリフィスがチップのウェルに重なるようにガスケットをカートリッジに取り付けるステップをさらに含む段落Qの方法。

S. 圧力は、ポンプによってもたらされ、圧力は、ポンプがチップから流体的に隔離されるか、または流体をポンプで送らないか、またはチップから流体的に隔離され、かつ流体をポンプで送らない間に印加される段落AからRのいずれかの方法。

30

T. リザーバー内のガスの陰圧または陽圧を確立するステップをさらに含み、圧力を印加するステップは、(1)リザーバーとチップとの間に流体的な連通を形成するステップと、(2)確立された圧力がチップ内のエマルジョンの液滴の形成および捕集を促す間、ポンプにより確立された圧力を変更せずに流体的連通を維持するステップと、を含む段落AからSのいずれかの方法。

U. リザーバーは導管である段落Tの方法。

V. 導管は圧力コントローラを介して流体的に接続する段落Uの方法。

W. (1)チップを計測器の受入領域内に配設するステップと、(2)予想されるエマルジョン相をチップのウェル内に分注するステップと、(3)作動信号を計測器に入力するステップと、をさらに含み、作動信号は、計測器が圧力をチップに印加し、チップ内で並列にエマルジョンの形成および捕集を促し、エマルジョン形成の終点に達したときに圧力の印加を停止することを行わせる段落AからVのいずれかの方法。

40

X. エマルジョンは、チップの産出容器内に捕集され、産出容器のそれぞれからエマルジョンの連続相を選択的に駆動することによってエマルジョンを濃縮するステップをさらに含む段落AからWのいずれか方法。

Y. 圧力は陰圧であり、濃縮するステップは、陽圧をチップに印加することによって実行される段落Xの方法。

Z. 圧力を印加するステップは、第1の時間の長さによって実行され、濃縮するステップは、第1の時間の長さに基づく第2の時間の長さによって圧力を印加することによって実

50

行される段落Xの方法。

A1第2の時間の長さは、第1の時間の長さに比例する段落Zの方法。

B1.チップは、第1マイクロ流体チップであり、(i)第1のマイクロ流体チップおよび複数のオリフィスを画成する第1のガasketを計測器の受入領域内に配設するステップであって、第1のガasketは第1のチップに接続される、ステップと、(ii)第1の圧力の印加を停止するステップの後、第1のチップおよび第1のガasketを受入領域から取り出すステップと、(iii)第2のマイクロ流体チップおよび第2のガasketで、配設するステップ、印加するステップ、停止するステップ、および取り出すステップを繰り返すステップと、をさらに含む段落AからZおよびA1の方法。

C1.第1のチップおよび第1のガasketは使い捨てであり、計測器の受入領域から取り出した後廃棄される段落B1の方法。

D1.エマルジョンを形成する方法であって、(i)圧力を投入容器内の予想されるエマルジョン相を保持するマイクロ流体チップに印加し、これによりチップの流路にそれらの相を送り込み、チップの産出容器内にエマルジョンとして液滴の形成および捕集を行うステップと、(ii)圧力の印加を、空気が液体に続いて投入容器のうちの1つまたは複数から流路の1つまたは複数の中に入った後、産出容器内に捕集されたエマルジョンのすべてに空気が行き渡る前に停止させるステップと、を含む方法。

E1.圧力は、圧力センサーを有する流体工学アセンブリを備える計測器により印加される少なくとも1つの第1の圧力であり、圧力センサーは、流体工学アセンブリ内の第2の圧力を検出し、計測器は、第2の圧力が定義済みの条件を満たす変化を示したときに第1の圧力の印加を停止する段落D1の方法。

F1.エマルジョンを形成するためのシステムであって、(i)予想されるエマルジョン相を保持するように構成されたマイクロ流体チップと、(ii)圧力センサーを有する流体工学アセンブリを備える計測器とを備え、計測器は、圧力を流体工学アセンブリでチップに印加してチップ内のエマルジョンの液滴生成および捕集を促し、液滴の生成の終点に達したことを示す変化がないか圧力センサーで圧力を監視し、圧力センサーによって変化が検出されたときに圧力の印加を停止するように構成されるシステム。

G1.圧力が流体工学アセンブリによって印加されうるようにチップと流体工学アセンブリとの間に流体的連通をもたらすように構成された複数のオリフィスを画成するガasketをさらに備える段落F1のシステム。

H1.チップは、複数のウェルを有し、ガasketは、ガasketの異なるオリフィスがそれぞれのウェルと重なるようにチップと係合されるように構成される段落G1のシステム。

I1.チップは、流路によって産出ウェルと相互接続された投入ウェルを備え、計測器は、圧力の印加を、空気が液体に続いて投入ウェルのうちの1つまたは複数から流路の1つまたは複数の中に入った後、産出ウェル内に捕集されたエマルジョンのすべてに空気が行き渡る前に停止させるように構成される段落F1からH1のいずれかのシステム。

J1.計測器は、エマルジョン相を保持するチップが計測器に受け入れられた後に使用者から作動信号を受信するように構成され、作動信号は、計測器に、さらなるユーザー入力または参加なしで、圧力を印加し、圧力を監視し、圧力の印加を停止することを行わせる段落F1からI1のいずれかのシステム。

K1.流体工学アセンブリは、圧力の発生源として機能するポンプを備え、圧力は、ポンプがチップから流体的に隔離されるか、または流体をポンプで送らないか、またはチップから流体的に隔離され、かつ流体をポンプで送らない間に計測器によって印加される段落F1からJ1のいずれかのシステム。

L1.エマルジョンを形成する方法であって、(i)圧力を試料および少なくとも1つの連続相を保持するマイクロ流体チップに印加し、これによりチップ内のエマルジョンの液滴の形成および捕集を促すステップと、(ii)圧力の印加を、試料のそれぞれの少なくとも80体積%が液滴に変換されたときに停止するステップと、を含む方法。

M1.エマルジョンを形成する方法であって、(i)予想されるエマルジョン相をマイクロ流体チップのウェル内に分注するステップと、(ii)チップを計測器の受入領域内に配設するス

10

20

30

40

50

チップと、(iii)作動信号を計測器に入力するステップと、を含み、作動信号は、計測器が圧力をチップに印加し、チップ内で並列にエマルジョンの形成および捕集を促し、エマルジョン形成の終点に達したときに圧力の印加を停止することを行わせる方法。

N1. 配設するステップの前にチップをガスケットに接続するステップをさらに含む段落M1の方法。

O1. チップは、複数のウェルを備え、ガスケットは、チップのウェルがガスケットによって少なくとも部分的に覆われるようにチップに接続される段落M1またはN1の方法。

P1. 配設するステップの前にチップをカートリッジに接続するステップをさらに含み、カートリッジは、チップのホルダーとして働く段落N1の方法。

Q1. カートリッジは、ガスケットをカートリッジに取り付けるようにガスケットと係合する段落P1の方法。

10

R1. エマルジョンを形成する方法であって、(i)圧力を予想されるエマルジョン相を保持するマイクロ流体チップに印加し、これによりチップ内のエマルジョンの液滴の形成および捕集を促すステップと、(ii)少なくとも1つのセンサーで液滴生成の終点に達したことを示す変化がないかチップによって保持されている液体および/または液体と接触している流体体積の様子を監視するステップと、(iii)変化が検出されたときに圧力の印加を停止するステップと、を含む方法。

S1. 予想されるエマルジョン相は、試料、および1つまたは複数の連続相の体積を含み、停止させるステップは、試料の1つまたは複数、体積の1つまたは複数、チップによって保持されている液体と接触している流体、またはこれらの組み合わせの様子を監視するセンサーからの1つまたは複数の信号に基づく段落R1の方法。

20

T1. チップは、チップの上に配設されているガスケットを有するカセット内に収納され、圧力の印加は、計測器によって実行され、圧力の印加が停止した後に計測器からカセットを一体として取り出すステップをさらに含む段落R1またはS1の方法。

U1. エマルジョンを形成する方法であって、(i)第1の相および不混和の第2の相を駆動して液滴生成器内に通し、液滴生成器を容器に接続する流れ経路にそって前進させるステップであって、これにより、第2の相内に配設された第1の相の液滴のエマルジョンが容器内に捕集される、ステップと、(ii)捕集されたエマルジョン中の第2の相の体積分率を、第2の相を容器から逆方向に流れ経路にそって選択的に駆動することによって減少させるステップと、を含む方法。

30

V1. 液滴生成器は、各相毎の少なくとも1つの入口流路とエマルジョンを運ぶ出口流路との交差によって形成され、出口流路は、液滴生成器から容器の底領域へ延在する段落U1の方法。

W1. 第1の相は、核酸を含む水相であり、第2の相は、油相であり、エマルジョンは、液滴毎に平均約2ゲノム当量以下の核酸を有する段落U1またはV1の方法。

X1. 駆動するステップは、ガス陰圧を容器に印加して第1および第2の相を容器に引き込むステップを含む段落U1からW1のいずれかの方法。

Y1. 第2の相の体積分率を減少させるステップは、ガス陽圧を容器に印加して第2の相を容器から押し出すステップを含む段落U1からX1のいずれかの方法。

Z1. 第1の相の液滴は、第2の相では浮力を有し、駆動するステップの後および体積分率を減少させるステップの前に液滴の下の捕集されたエマルジョン中に第2の相の実質的に液滴のない体積を形成させるステップをさらに含む段落U1からY1のいずれかの方法。

40

A2. 駆動するステップは、第1の時間の長さにわたって実行され、体積分率を減少させるステップは、第1の時間の長さに基づく第2の時間の長さにわたって実行される段落U1からZ1のいずれかの方法。

B2. 第2の時間の長さは、第1の時間の長さに比例する段落A2の方法。

C2. 第1の相を第1のリザーバーに、第2の相を第2のリザーバーに装填するステップをさらに含み、駆動するステップは、第1の相および第2の相をそれぞれ第1のリザーバーおよび第2のリザーバーから液滴生成器に付勢し、体積分率を減少させるステップは、第2の相の少なくとも一部を第1のリザーバー、第2のリザーバー、または第1のリザーバーおよび第2

50

のリザーバーの両方の中へ駆動するステップを含む段落U1からZ1、A2、およびB2のいずれかの方法。

D2. 容器およびそれぞれのリザーバーはウェルである段落C2の方法。

E2. 駆動するステップは、複数の液滴生成器および各液滴生成器によって形成されるエマルジョンを捕集する複数の容器を備えるマイクロ流体チップと並行して実行され、体積分率を減少させるステップは、捕集されたエマルジョンのそれぞれで並列に実行される段落U1からZ1、およびA2からD2のいずれかの方法。

F2. 駆動するステップおよび体積分率を減少させるステップは、それぞれ、同じマニホールドによってチップに伝えられる圧力により実行される段落E2の方法。

G2. エマルジョンを形成するためのシステムであって、(i) 圧力源を有する流体力学アセンブリを備える計測器と、(ii) 液滴生成器、容器、および第1の相と不混和の第2の相とを保持するように構成された各リザーバーを備えるマイクロ流体チップとを備え、計測器は、チップを受け入れ、流体力学アセンブリから圧力をチップに印加して第1および第2の相を駆動して液滴生成器に通し、容器に送り、これにより第2の相内に配設される第1の相の液滴のエマルジョンが液滴生成器によって形成され、容器内に捕集されるように構成され、さらに、捕集されたエマルジョン中の第2の相の体積分率を、第2の相を容器からリザーバーのうちの少なくとも1つの中に選択的に駆動することによって減少させるように構成されるシステム。

H2. 圧力源は、真空ポンプを備え、チップに印加される圧力は、第1の相および第2の相がリザーバーから容器に引き込まれるように容器に印加される陰圧である段落G2のシステム。

I2. 圧力源は、第1のポンプおよび第2のポンプを備え、第1のポンプは、陰圧を発生し、第2のポンプは、陽圧を発生し、陰圧と陽圧はチップに直列に印加され、陽圧は陰圧の前または後に印加される段落G2またはH2のシステム。

J2. 第1のポンプによって発生する陰圧によってエマルジョンが形成され捕集され、第2のポンプによって発生する陽圧によって第2の相の体積分率が減少する段落I2のシステム。

K2. 第1の圧力は、第1の時間の長さにわたってチップに印加され、エマルジョンを形成し、捕集し、第2の圧力は、第2の時間にわたってチップに印加され、捕集されたエマルジョン中の第2の相の体積分率を減少させ、計測器は、第1の時間の長さに基づき第2の時間の長さを決定するように構成される段落G2からJ2のいずれかのシステム。

L2. チップの上に配設されたガスケットをさらに備え、チップは、複数の液滴生成器および各液滴生成器からエマルジョンを受け入れるための容器を備え、流体力学アセンブリは、ガスケットと動作可能に係合して、流体力学アセンブリとチップとの間に流体的連通を形成するマニホールドを備える段落G2からK2のいずれかのシステム。

M2. マニホールドは、複数のポートを有し、それぞれのポートは、マニホールドがガスケットに係合したときに容器のうちの異なる1つの容器との流体的連通をもたらす段落L2のシステム。

N2. エマルジョンを形成する方法であって、(i) ガス陰圧または陽圧をリザーバー内に確立するステップと、(ii) リザーバーと予想されるエマルジョン相を保持するマイクロ流体チップとの間に流体的連通を形成するステップと、(iii) 確立された圧力がチップ内のエマルジョンの液滴の形成および捕集を促す間、ポンプにより確立された圧力を変更せずに流体的連通を維持するステップと、を含む方法。

O2. リザーバーは導管である段落N2の方法。

P2. 導管は圧力コントローラを介に接続する段落O2の方法。

Q2. リザーバーは、圧力コントローラとマニホールドとの間に流体的に配設された第1のリザーバーおよびポンプと圧力コントローラとの間に流体的に配設された第2のリザーバーを備え、維持するステップは、圧力コントローラによる第1のリザーバーと第2のリザーバーとの間の流体的連通を調節するステップを含む段落N2からP2のいずれかの方法。

R2. エマルジョンを形成する方法であって、(i) 第1のマイクロ流体チップおよび複数のオリフィスを画成する第1のガスケットを計測器の受入領域内に配設するステップであって

10

20

30

40

50

、第1のガasketは第1のチップに接続される、ステップと、(ii)圧力を計測器によりオリフィスを介して第1のマイクロ流体チップに印加して、第1のチップ内のエマルジョンの液滴の形成および捕集を促すステップと、(iii)第1のチップおよび第1のガasketを受入領域から取り外すステップと、(iv)第2のマイクロ流体チップおよび第2のガasketで、配設するステップ、印加するステップ、および取り出すステップを繰り返すステップと、を含む方法。

S2.第1のチップおよび第1のガasketは、受入領域内に配設される前に互いに接続される段落R2の方法。

T2.取り外すステップの後に第1のチップおよび第1のガasketを破棄するステップ、または第1のチップを破棄し、第1のガasketを第2のガasketとして再利用するステップをさらに含む段落R2またはS2の方法。

10

U2.第1のチップは、複数のウェルを有し、第1のチップに接続された第1のガasketは、ウェルのそれぞれを部分的にしか覆わない段落R2からT2のいずれかの方法。

V2.第1のチップのそれぞれのウェルは、第1のガasketのオリフィスが重なる段落U2の方法。

W2.第1のチップは、複数の投入ウェルおよび複数の産出ウェルを有し、それぞれの投入ウェルおよび/またはそれぞれの産出ウェルは、そのようなウェルに重なる第1のガasketのオリフィスより直径が大きい段落R2からV2のいずれかの方法。

X2.それぞれの投入ウェルおよび/またはそれぞれの産出ウェルは、リムを有し、第1のガasketは、それぞれの投入ウェルおよび/またはそれぞれの産出ウェルのリムと周辺封止を形成するように構成される段落W2の方法。

20

Y2.第1のチップを第1のチップを保持し、第1のガasketを第1のチップに接続するカートリッジに取り付けるステップをさらに含む段落R2からX2のいずれかの方法。

Z2.エマルジョンを形成するためのデバイスであって、(i)複数の液滴生成器、液滴生成器のために予想されるエマルジョン相を保持し供給するように構成された複数の投入ウェル、およびエマルジョン相から液滴生成器によって形成されたエマルジョンを受け入れ、捕集するように構成された複数の産出ウェルを備えるマイクロ流体チップと、(ii)複数のオリフィスを画成し、投入ウェルのそれぞれおよび/または産出ウェルのそれぞれがガasketによって部分的にしか覆われないようにチップ上に配設され、チップと係合するように構成されたガasketとを備えるデバイス。

30

A3.エマルジョンを形成するためのデバイスであって、(i)複数の液滴生成器、液滴生成器のために予想されるエマルジョン相を保持し供給するように構成された複数の投入ウェル、およびエマルジョン相から液滴生成器によって形成されたエマルジョンを受け入れ、捕集するように構成された複数の産出ウェルを備えるマイクロ流体チップと、(ii)オリフィスの配列を画成し、それぞれのウェルに異なるオリフィスが重なるようにチップ上に配設され、チップと係合するように構成されたガasketとを備えるデバイス。

B3.それぞれのウェルは、そのようなウェルと重なるオリフィスより直径が大きい段落A3のデバイス。

C3.それぞれの産出ウェルは、リムを有し、ガasketは、リムと周辺封止を形成するように構成される段落A3またはB3のデバイス。

40

D3.エマルジョンを形成するためのデバイスであって、(i)複数の液滴生成器、液滴生成器のために予想されるエマルジョン相を保持し供給するように構成された複数の投入ウェル、およびエマルジョン相から液滴生成器によって形成されたエマルジョンを受け入れ、捕集するように構成された複数の産出ウェルを備えるマイクロ流体チップと、(ii)オリフィスの配列を画成し、それぞれの産出ウェル、それぞれの投入ウェル、またはそれぞれの産出ウェルとそれぞれの投入ウェルに異なるオリフィスが重なるようにチップ上に配設され、チップと係合するように構成されたガasketとを備えるデバイス。

E3.ガasketは、重なるそれぞれのウェルの一部分のみを覆うように構成される段落D3のデバイス。

F3.ガasketは、重なるそれぞれのウェルの周囲部分のみを覆うように構成される段落D

50

3またはE3のデバイス。

G3.重なるそれぞれのウェルは、そのようなウェルと重なるオリフィスより直径が大きい段落D3からF3のいずれかのデバイス。

H3.オリフィスが重なるそれぞれのウェルは、リムを有し、ガスケットは、リムと周辺封止を形成するように構成される段落D3からG3のいずれかのデバイス。

I3.チップを受け入れ、保持するカートリッジをさらに備えるD3からH3のいずれかのデバイス。

J3.カートリッジは、複数の突出部を備え、ガスケットは、突出部上に受け入れられ、ガスケットをウェルに重なるオリフィスでカートリッジに取り付けるように構成された開口を画成する段落I3のデバイス。

10

K3.カートリッジは、ロックされた構成、およびカートリッジからチップの取り外しをそれぞれ制限し、また可能にするロック解除された構成を有する段落I3のデバイス。

L3.カートリッジは、導電性接触要素を備える段落I3のデバイス。

M3.接触要素は、カートリッジの底面上に配設される段落L3のデバイス。

N3.カートリッジの上側表面領域は、光を反射するように構成された光学素子を備え、カートリッジに取り付けられたガスケットは、光学素子による光の反射を阻止する段落I3からM3のいずれかのデバイス。

O3.カートリッジは、チップより実質的に大きなフットプリントを有し、適宜チップの少なくとも2倍のフットプリント面積を有する段落I3からN3のいずれかのデバイス。

P3.エマルジョンを形成する方法であって、(i)複数のオリフィスを画成するガスケット、および複数の液滴生成器、予想されるエマルジョン相を保持し、液滴生成器に供給するように構成された複数の投入ウェル、および複数の産出ウェルを備えるマイクロ流体チップを選択するステップと、(ii)それぞれの産出ウェル、それぞれの投入ウェル、またはそれぞれの産出ウェルとそれぞれの投入ウェルにガスケットのオリフィスが重なるようにチップと係合するようにガスケットを配設するステップと、(iii)ポンプを備える流体工学アセンブリのポート接合部分とガスケットを係合させて、圧力を投入ウェル、産出ウェル、またはその両方に印加して、エマルジョン相を投入ウェルから、液滴生成器に通し、エマルジョンとして捕集するため産出ウェルへ駆動するステップと、を含む方法。

20

Q3.ポート接合部分はマニホールドである段落P3の方法。

R3.それぞれの重なるウェルに、異なるオリフィスが重なる段落P3またはQ3の方法。

30

S3.エマルジョンを形成する方法であって、(i)ガスにより圧力を印加して第1の相および不混和の第2の相を駆動して液滴生成器内に通し、液滴生成器を容器に接続する流れ経路にそって送るステップであって、これにより、第2の相内に配設された第1の相の液滴のエマルジョンが液滴生成器によって形成され、容器内に捕集される、ステップと、(ii)定義済み条件に合致する変化がないか圧力を監視するステップと、(iii)変化が生じた場合に圧力の印加を終わらせるステップと、を含む方法。

T3.圧力を印加するステップは、陰圧を容器に印加して第1の相および第2の相が陰圧によって容器に引き込まれるようにするステップを含む段落S3の方法。

U3.圧力を印加するステップは、各液滴生成器における並列液滴形成および別の容器における複数のエマルジョンの並列捕集を促す段落S3またはT3の方法。

40

V3.圧力を印加するステップは、別の容器のそれぞれと流体的に連通するように配設されたマニホールドで実行される段落U3の方法。

W3.圧力の変化は、空気が液滴生成器内を通り、流れ経路にそって容器へ移動するのを示す段落V3の方法。

X3.圧力は、陰圧であり、この変化は、陰圧の大きさの減少を含む段落S3からW3のいずれかの方法。

Y3.液滴生成器は、各リザーバーから第1の相および第2の相を供給され、各リザーバーのうちの少なくとも1つが空であることによって変化が生じうる段落S3からX3のいずれかの方法。

Z3.圧力を印加するステップは、各液滴生成器における並列液滴形成および別の容器にお

50

ける複数のエマルジョンの並列捕集を促し、液滴生成器は、複数のリザーバーから第1および第2の相を供給され、圧力の変化は、リザーバーのどれか1つが空であることを示す段落S3からY3のいずれかの方法。

A4. 第1の相は、核酸標的を含む水相であり、標的は、エマルジョン中に液滴毎に約2コピー以下の平均濃度で存在する段落S3からZ3のいずれかの方法。

B4. 第1の相は、ゲノムDNAを含む水相であり、ゲノムDNAは、エマルジョン中に液滴毎に約2ゲノム当量以下の平均濃度で存在する段落S3からZ3およびA4のいずれかの方法。

C4. エマルジョンを形成するためのシステムであって、(i) 圧力源を有する流体力学アセンブリと流体力学アセンブリ内の圧力を監視する圧力センサーとを備える計測器と、(ii) 液滴生成器、容器、および第1の相と不混和の第2の相とを保持するように構成された各リザーバーを備えるチップを備えるカセットとを具備し、計測器は、カセットを受け入れ、ガスによる圧力をチップに印加して第1および第2の相を駆動して液滴生成器に通し、容器に送り、これにより第2の相内に配設される第1の相の液滴のエマルジョンが液滴生成器によって形成され、容器内に捕集されるように構成され、またリザーバーからの液体の涸渇を示す定義済みの条件を満たす変化がないか圧力を監視し、変化が生じた場合に圧力の印加を終わらせるようにも構成されるシステム。

D4. 複数の液滴生成器、液滴生成器のためにエマルジョン相を保持する投入リザーバー、およびエマルジョンを捕集する容器を備えるカセットによって保持される予想されるエマルジョン相の乳化を促すための装置であって、(i) カセット用の配置領域と、(ii) 1つまたは複数のポートを備える流体力学アセンブリと、(iii) ポートおよび配置領域内に配設されているカセットの相対移動をもたらすように動作可能な駆動アセンブリと、(iv) ユーザーコントロールと、(v) プロセッサとを備え、ユーザーコントロールからプロセッサに伝送される単一作動信号により、(1) 駆動アセンブリはポートとカセットとの間の流体的連通を形成し、(2) 流体力学アセンブリはポートでのガス圧力を介して予想されるエマルジョン相を駆動して液滴生成器に通し、エマルジョンとして捕集するため容器に送る装置。

E4. 流体力学アセンブリは、真空ポンプを備え、流体力学アセンブリは、ポートを介してガス陰圧をカセットに印加することによって予想されるエマルジョン相を液滴生成器へ駆動する段落D4の装置。

F4. 流体力学アセンブリは、それぞれの液滴生成器について異なるポートを有する段落D4またはE4の装置。

G4. 流体力学アセンブリは、ポートを備えるマニホールドを具備し、単一作動信号により、駆動アセンブリはマニホールドをカセットと係合するように移動する段落F4の装置。

H4. カセットは、チップおよびガasketを備え、チップは、液滴生成器、リザーバー、および容器を備え、ガasketは、容器のそれぞれ、リザーバーのそれぞれ、または容器のそれぞれとリザーバーのそれぞれの周囲に封止を形成する段落G4の装置。

I4. ガasketは、容器のそれぞれの周囲に、リザーバーのそれぞれとともに封止を形成する段落H4の装置。

J4. ガasketは、容器のそれぞれ、リザーバーのそれぞれ、または容器のそれぞれとリザーバーのそれぞれの通気口となる各オリフィスを形成するように穿孔される段落H4の装置。

K4. それぞれのオリフィスは、オリフィスが通気口となる容器またはリザーバーより小さな直径を有し、これにより、ガasketはそれぞれの容器、リザーバー、または容器とリザーバーの大部分を覆う段落J4の装置。

L4. ドアをさらに備え、配置領域は、一部はドアによって形成される槽内に配設され、単一作動信号により、配置領域が使用者からアクセスできないようにドアが閉じる段落D4からK4のいずれかの装置。

M4. エマルジョン相は、ポートのところでガス陽圧または陰圧を印加することによって駆動され、また単一作動信号によって、流体力学アセンブリはエマルジョン形成に対する終点を表す定義済みの条件が検出された場合にポートのところのガス圧力の印加を終わらせる段落D4からL4のいずれかの装置。

10

20

30

40

50

N4. 単一作動信号は、スイッチによって供給される段落D4からM4のいずれかの装置。

O4. スwitchは、ボタンを押すことによって作動する段落N4の装置。

P4. カセットの少なくとも一部が配置領域内に配設されているかどうかを検出するように構成されたセンサーをさらに備え、計測器は、カセットが配置領域内に配設されていないことをセンサーが検出した場合に作動信号を発生しない段落D4からO4のいずれかの装置。

Q4. カセットは、マイクロ流体チップおよびチップ上に配設されたガスケットを備え、ガスケットが配置領域内に存在するかどうかを検出するように構成されたセンサーをさらに備え、計測器は、ガスケットが存在していないことをセンサーが検出した場合に作動信号を発生しない段落D4からP4のいずれかの装置。

R4. エマルジョンを形成するためのシステムであって、(i) 圧力を発生することができる流体工学アセンブリを備える計測器と、(ii) カートリッジ、およびカートリッジに受け入れられ、カートリッジによって保持されるように構成されたマイクロ流体チップを備えるカセットとを具備し、チップは複数の液滴生成器、液滴生成器のために予想されるエマルジョン相を保持し供給するように構成された複数のリザーバー、および複数の容器を備え、計測器は、カセットを受け入れ、流体工学アセンブリで圧力をチップに印加して、これらの相を駆動して液滴生成器に通し、エマルジョンとしての捕集のため容器に送るよう構成されるシステム。

【0116】

上で述べた開示は、ほかに依存しない有用性を有する複数の異なる発明を包含することができる。これらの発明のそれぞれは、好ましい形態で開示されているけれども、本明細書で開示され、例示されているようなその特定の実施形態は、多くの変更形態が可能であるため、限定的に考えるべきではない。発明の主題は、本明細書で開示されているさまざまな要素、特徴、機能、および/または特性のすべての新規性のある、また非自明である、組み合わせおよび部分的な組み合わせを含む。以下の請求項では、新規性があり、非自明であるものとみなされるいくつかの組み合わせおよび部分的な組み合わせを特に指摘する。特徴、機能、要素、および/または特性の他の組み合わせおよび部分的な組み合わせで具現化される発明は、本出願、または関連出願からの優先権を主張する出願において請求されうる。このような請求項も、異なる発明を対象としようと、同じ発明を対象としようと、また元の請求項への範囲が広かろうと、狭かろうと、等しかろうと、異なろうと、本開示の発明の主題の範囲内に含まれるものとみなされる。さらに、識別された要素に対する第1、第2、または第3などの序数は、要素同士を区別するために使用され、特に断りのない限りそのような要素の特定の位置または順序を示すものではない。

【符号の説明】

【0117】

- 50 エマルジョン形成システム
- 52 計測器
- 54 マイクロ流体カセット
- 56 座部
- 58 流体工学アセンブリ
- 60 駆動アセンブリ
- 62 圧力源
- 64、66 ポンプ
- 68 流体容器
- 70 導管
- 72 マニホールド
- 74 カセットインターフェース構造
- 76 ポート
- 78～84 弁
- 78、80 オン/オフ弁
- 82、84 連続調節可能弁

10

20

30

40

50

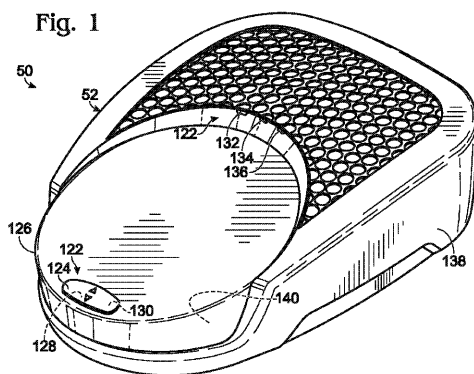
86、88	圧力コントローラ	
90～94	圧力センサー	
100、102	モーター	
104、106	キャリッジ	
108、109	リンク装置	
110	センサー	
114、116	カセットセンサー	
117	終点センサー	
120	プロセッサ	
122	ユーザーインターフェース	10
124	ボタン	
126	ドア	
128	スイッチ	
130～136	インジケータランプ	
138	ハウジング	
140	槽	
150	カートリッジ	
152	マイクロ流体チップ	
154	ガasket	
156	陥凹部	20
158	床	
160	コーナー壁領域	
162	傾斜壁領域	
164	フック	
166	開口	
168～172	ウェル	
174	シート	
176	オリフィス	
180	上側部材	
182	封止部材	30
184	底部領域または基部	
186	管状突出部	
188	横方向側壁	
190	底面	
192	容器	
194、196	投入リザーバー	
198	液滴生成器	
200	エマルジョン形成ユニット	
202	基部	
204	頂面	40
206	油相	
208	水性試料	
209	エマルジョン	
210～216	流路	
210、212	油入口流路	
214	試料入口流路	
216	エマルジョン流路	
220	領域	
230	受入領域	
234	梁または中心部分	50

236、238	リテーナー	
239	開口部	
240	光学素子	
242	床	
244	接触要素	
246、248	下を切り取られた壁	
250	ノッチ	
252	横方向トラック	
254、256	バネ仕掛けのピン	
258	バネ	10
260	締め付け機構	
262	タブ	
264	スロット	
266	ボタン	
280	プラットフォーム	
282	ピン	
284	電極	
286	外側ハウジング部分	
288	ベースプレート	
290	内側ハウジング部分	20
292	締め具	
294	陥凹部	
300	陰圧部分	
302	陽圧部分	
304または306	制御デバイス	
312または314	導管	
316～322	導管	
324	通気口	
348	エマルジョン	
350	液滴	30
352	相処理構成	
360	気泡	
362	静止またはパッキング構成	
366	密集配置構成	
368	実質的に液滴のない部分	
374、376	体積	
390、392	通気口	
394	水平移動軸	
396	トラックまたはガイド	
400、402	垂直レール	40
404	送りネジ	
406、408	ピボットジョイント	
410、412	ボア	
414、416	カップリング	
430～436	マニホールドの流路	
438	下側表面または底面	
440	センサーポート	
442	圧力ポート	
444	栓	
460	ラック	50

462 歯車(ピニオン)

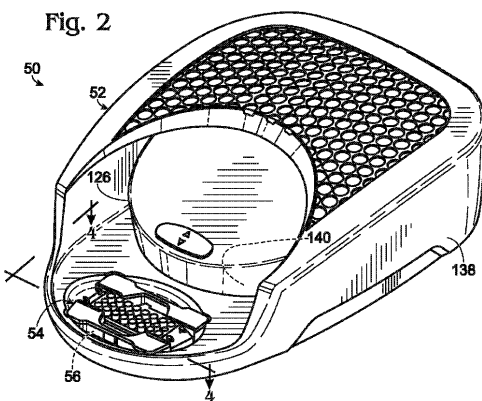
【 図 1 】

Fig. 1



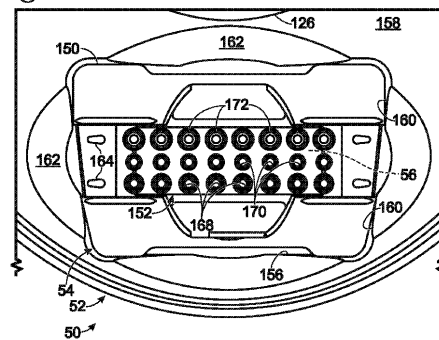
【 図 2 】

Fig. 2



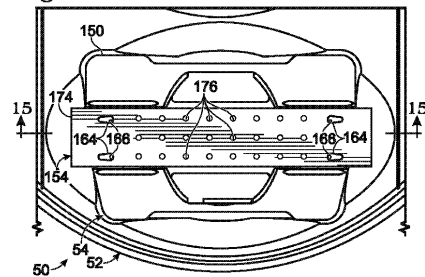
【 図 4 】

Fig. 4



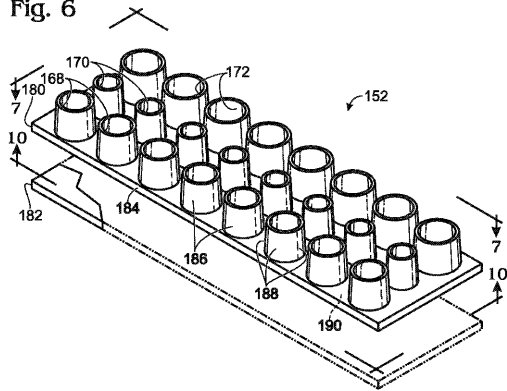
【 図 5 】

Fig. 5

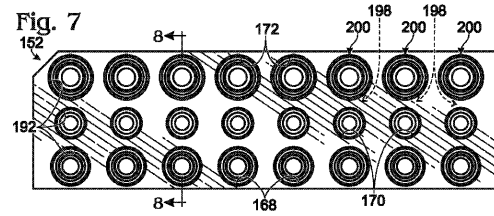


【図 6】

Fig. 6

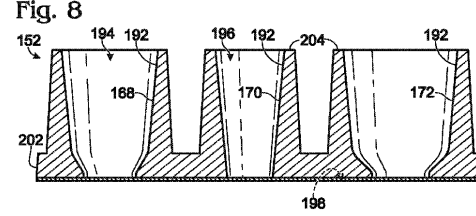


【図 7】



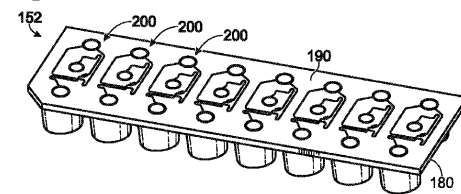
【図 8】

Fig. 8



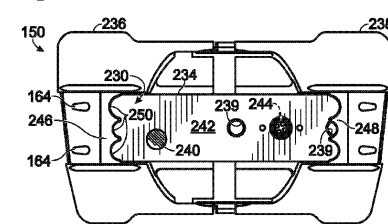
【図 10】

Fig. 10



【図 12】

Fig. 12



【 図 15 】

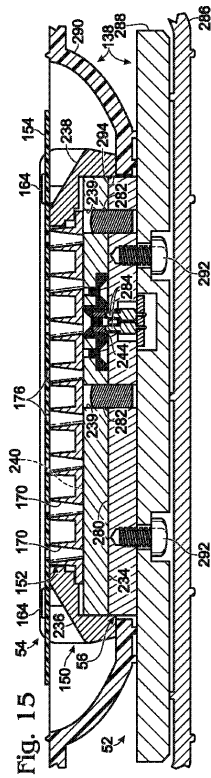


Fig. 15

【 図 18 】

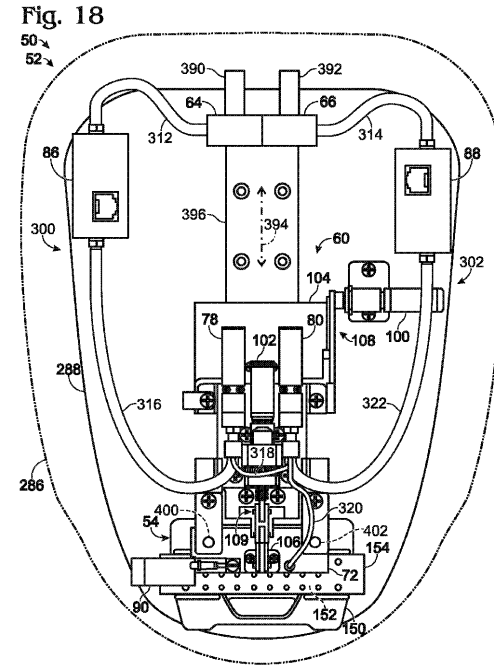


Fig. 18

【 図 19 】

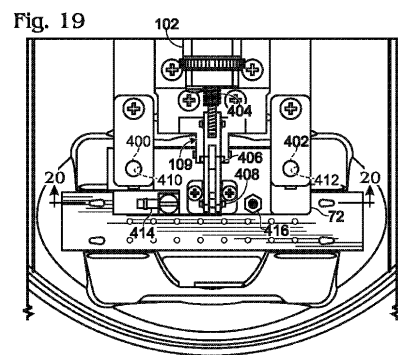


Fig. 19

【 図 21 】

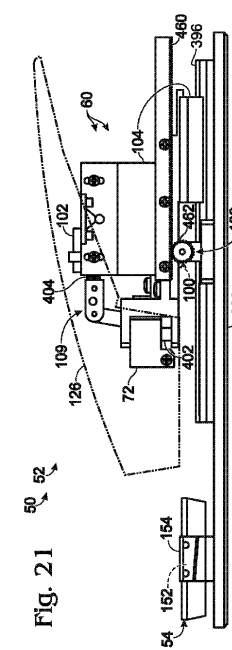


Fig. 21

【 図 20 】

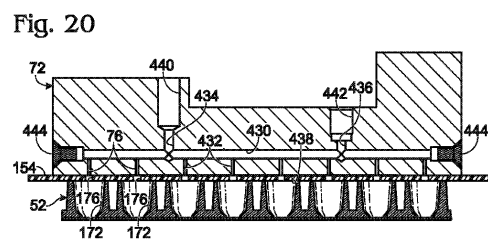
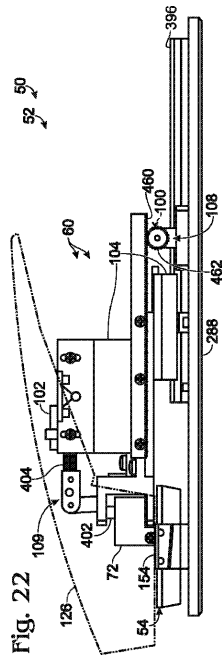
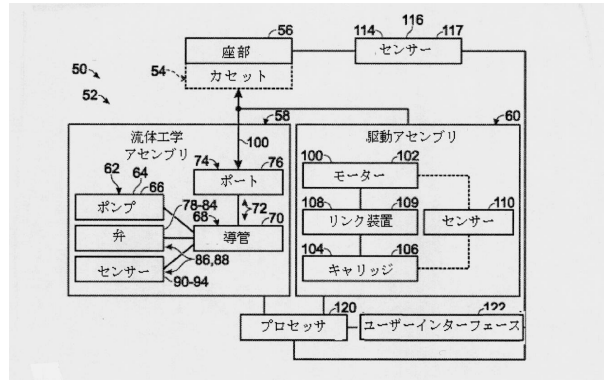


Fig. 20

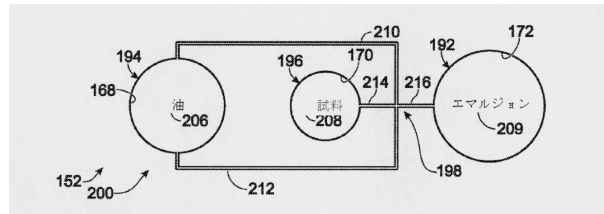
【 図 2 2 】



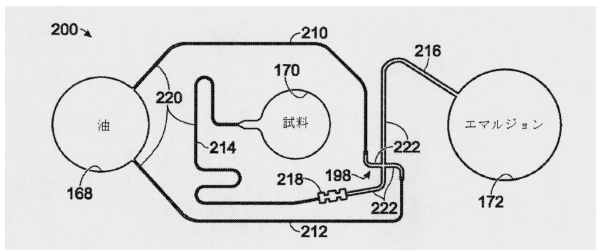
【 図 3 】



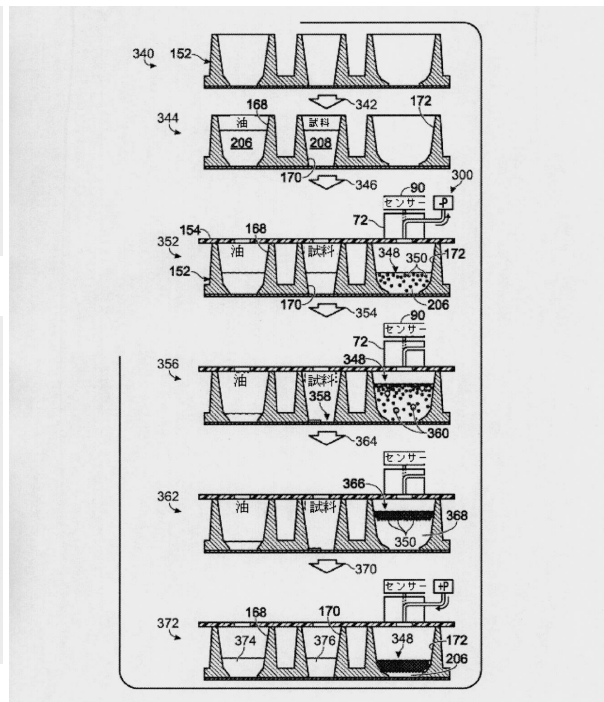
【 図 9 】



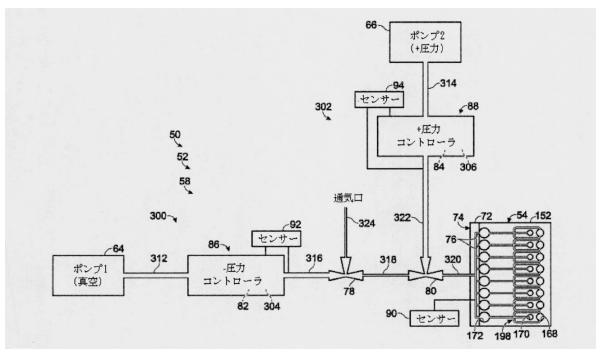
【 図 1 1 】



【 図 1 7 】



【 図 1 6 】



フロントページの続き

(31)優先権主張番号 61/409,106

(32)優先日 平成22年11月1日(2010.11.1)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 エイミー・エル・ヒデッセン

アメリカ合衆国・カリフォルニア・95377・トレイシー・レミントン・ウェイ・2663

(72)発明者 ドナルド・エー・マスキエール

アメリカ合衆国・カリフォルニア・95376・トレイシー・フィエスタ・コート・440

(72)発明者 ケヴィン・ディー・ニス

アメリカ合衆国・カリフォルニア・94402・サン・マテオ・ベイツリー・ウェイ・24・#10

(72)発明者 ベンジャミン・ジェイ・ヒンドソン

アメリカ合衆国・カリフォルニア・94551・リヴモア・バノック・ストリート・1039

(72)発明者 アンソニー・ジェイ・マカレヴィツ・ジュニア

アメリカ合衆国・カリフォルニア・94550・リヴモア・ゲイル・ストリート・4439

(72)発明者 エリン・アール・スティーンブロック

アメリカ合衆国・カリフォルニア・94704・パークリー・エム・エル・ケー・ジュニア・ウェイ・1988・アパートメント・317エー

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 国際公開第2010/036352(WO, A1)

特開2008-080306(JP, A)

特開2011-041925(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

B01J 13/00

B01J 19/00

B81B 1/00