



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101808751 B

(45) 授权公告日 2014. 01. 29

(21) 申请号 200880104134. 0

(22) 申请日 2008. 08. 25

(30) 优先权数据

60/957, 717 2007. 08. 24 US

60/980, 767 2007. 10. 17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 02. 23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/074151 2008. 08. 25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/029561 EN 2009. 03. 05

(73) 专利权人 先进液体逻辑公司

地址 美国北卡罗来那州

(72) 发明人 帕萨纳·斯沃 德韦恩·艾伦

菲利普·派克

(74) 专利代理机构 北京德恒律师事务所 11306

代理人 高雪琴

(51) Int. Cl.

B05C 5/00 (2006. 01)

B05B 17/04 (2006. 01)

B01J 19/00 (2006. 01)

C12Q 1/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1322843 A, 2001. 12. 01, 说明书第 12 页第 4 行到第 13 页第 1 行、附图 1.

CN 2735342 Y, 2005. 10. 19, 说明书第 2 页第 15 行到第 4 页最后一行、附图 1-3.

CN 1795382 A, 2006. 06. 28, 全文.

CN 1346053 A, 2002. 04. 24, 全文.

US 2006/0054503 A1, 2006. 03. 16, 全文.

US 6485690 B1, 2002. 11. 26, 全文.

US 2002/0168297 A1, 2002. 11. 14, 全文.

JP 特开 2007-193344 A, 2007. 08. 02, 全文.

审查员 张晋

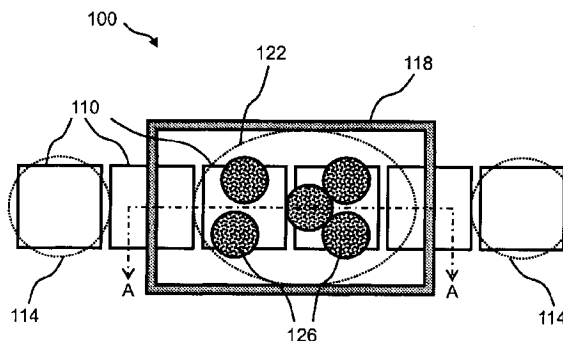
权利要求书4页 说明书11页 附图5页

(54) 发明名称

液滴致动器上的微珠操作

(57) 摘要

一种液滴致动器,包括:(a) 底部基板,包括涉及用于在其液滴操作表面实施液滴操作的电极;(b) 液滴,包括一个或多个位于液滴操作表面上的微珠;(c) 阻挡件,相对于液滴和电极设计而使液滴可以使用一个或多个由一个或多个电极调节的液滴操作远离微珠,同时微珠传输受限于阻挡件。本发明也供相关的方法和试剂盒。



1. 一种液滴致动器,包括:
 - (a) 底部基板,所述底部基板包括在其液滴操作表面上用于实施液滴操作的电极;
 - (b) 液滴,所述液滴包括一个或多个位于液滴操作表面上的微珠;
 - (c) 物理的阻挡件,所述阻挡件相对于液滴和电极设置,使液滴可以使用一个或多个由电极调节的液滴操作穿过所述阻挡件被运离微珠,同时至少部分微珠被所述阻挡件截留。
2. 根据权利要求 1 所述的液滴致动器,进一步包括与液滴操作表面分离而形成实施液滴操作的间隙的顶部基板。
3. 根据权利要求 2 所述的液滴致动器,其中所述阻挡件连接至所述顶部基板并且从所述顶部基板向下延伸。
4. 根据权利要求 3 所述的液滴致动器,其中所述阻挡件设置为在所述阻挡件的底边和所述液滴操作表面之间留有间隙。
5. 根据权利要求 3 所述的液滴致动器,其中所述阻挡件包括垂直间隙,流体在电极调节的液滴操作期间可以通过所述垂直间隙。
6. 根据权利要求 5 所述的液滴致动器,其中所述垂直间隙位于电极的上方。
7. 根据权利要求 5 所述的液滴致动器,其中所述垂直间隙从所述顶部基板的面向所述间隙和所述液滴操作表面的底部表面向下延伸。
8. 根据权利要求 3 所述的液滴致动器,其中所述一个或多个微珠完全由所述阻挡件包围。
9. 根据权利要求 8 所述的液滴致动器,其中所述阻挡件包括位于设置用于传输液滴的电极通道上的矩形阻挡件。
10. 根据权利要求 8 所述的液滴致动器,其中所述阻挡件包括位于设置用于传输液滴的电极通道上的矩形阻挡件,其中所述矩形阻挡件的一侧处于横跨第一电极的约中间位置而所述矩形阻挡件另一侧处于横跨第二电极的约中间位置。
11. 根据权利要求 8 所述的液滴致动器,其中物理阻挡件的一流体进口/出口端具有由物理阻挡件的中心向外指向的指向形形状。
12. 根据权利要求 8 所述的液滴致动器,其中物理阻挡件的一流体进口/出口端具有由物理阻挡件的外侧向其中心指向的指向形形状。
13. 根据权利要求 1 所述的液滴致动器,其中所述一个或多个微珠由阻挡件阻隔而不能以任何方向运离所述阻挡件。
14. 根据权利要求 1 所述的液滴致动器,其中所述一个或多个微珠由阻挡件阻隔而不能以第一方向运离所述阻挡件但是并不被所述阻挡件阻隔而可以以第二方向运离所述阻挡件。
15. 根据权利要求 14 所述的液滴致动器,其中所述阻挡件包括开口,所述开口容许具有尺寸低于预定尺寸限制的微珠穿过阻挡件,同时截留尺寸高于所述预定尺寸限制的微珠。
16. 根据权利要求 15 所述的液滴致动器,其中所述液滴致动器包括两个或多个这种阻挡件,其中每一阻挡件具有不同的预定尺寸限制。
17. 根据权利要求 1 所述的液滴致动器,其中所述阻挡件包括开口,所述开口容许具有尺寸低于预定尺寸限制的微珠穿过阻挡件,同时截留尺寸高于所述预定尺寸限制的微珠。

18. 根据权利要求 17 所述的液滴致动器,其中所述液滴致动器包括两个或多个这种阻挡件,其中每一阻挡件具有不同的预定尺寸限制。

19. 根据权利要求 1 所述的液滴致动器,其中所述阻挡件被第一拉长而逐渐变窄的液滴操作电极穿过,所述第一逐渐变窄的液滴操作电极在所述阻挡件微珠截留侧包括其第一端的厚底部而向所述阻挡件相反一侧上的第二端的窄顶点逐渐变窄。

20. 根据权利要求 1 所述的液滴致动器,其中所述阻挡件被第一拉长而逐渐变窄的液滴操作电极穿过,所述第一逐渐变窄的液滴操作电极对着所述阻挡件微珠截留侧包括其第一端的厚的底部而向所述阻挡件微珠截留侧上的第二端的窄顶点逐渐变窄。

21. 根据权利要求 19 所述的液滴致动器,其中所述第一逐渐变窄的液滴操作电极具有大致的三角形,所述三角形包括长度相似并显著比第三边长的两条边。

22. 根据权利要求 20 所述的液滴致动器,其中所述第一逐渐变窄的液滴操作电极具有大致的三角形,所述三角形包括长度相似并显著比第三边长的两条边。

23. 根据权利要求 21 所述的液滴致动器,其中三角形包括拉长的直角三角形,等边三角形,或不等边三角形。

24. 根据权利要求 22 所述的液滴致动器,其中三角形包括拉长的直角三角形,等边三角形,或不等边三角形。

25. 根据权利要求 19 所述的液滴致动器,进一步包括第二拉长而逐渐变窄的液滴操作电极,所述电极沿着所述第一逐渐变窄的液滴操作电极并排取向,所述第二逐渐变窄的液滴操作电极在所述阻挡件的所述相反一侧包括位于其第一端的厚底部,并且所述第二逐渐变窄的液滴操作电极在所述阻挡件的所述微珠截留侧在第二端逐渐变窄成为窄顶点,使得:

(a) 所述第一逐渐变窄的液滴操作电极的所述底部邻近于所述第二逐渐变窄的液滴操作电极的所述顶点;且

(b) 所述第一逐渐变窄的液滴操作电极的所述顶点邻近于所述第二逐渐变窄的液滴操作电极的所述底部。

26. 根据权利要求 25 所述的液滴致动器,包括两组穿过所述阻挡件的所述第一拉长而逐渐变窄的液滴操作电极和所述第二拉长而逐渐变窄的液滴操作电极。

27. 根据权利要求 1 所述的液滴致动器,其中所述微珠包括其结合的生物细胞。

28. 根据权利要求 1 所述的液滴致动器,其中所述微珠包括其结合的基本纯净的生物细胞群落。

29. 根据权利要求 1 所述的液滴致动器,进一步包括:

(d) 漏斗状储液器,所述储液器包括位于邻接所述底部基板位置的窄开口;

其中,所述底部基板和所述漏斗状储液器设置成包括载入所述漏斗状储液器中的微珠的部分样品将会流到所述液滴操作表面,且其中所述部分样品包括大量的所述微珠。

30. 根据权利要求 29 所述的液滴致动器,进一步包括以将磁性微珠从所述漏斗状储液器吸引到所述基板表面的方式设置的磁场源。

31. 根据权利要求 29 所述的液滴致动器,进一步包括以平行于所述液滴操作表面的方式设置的顶部基板,其中所述漏斗状储液器的所述窄开口穿过所述顶部基板。

32. 根据权利要求 1 所述的液滴致动器,进一步包括:

(e) 以相对于所述液滴操作表面大体平行的方式设置的顶部基板 ;和

(f) 截留于所述液滴致动器上的所述阻挡件的微珠,其中所述阻挡件容许液滴使用电极调节的液滴操作传入和传出所述阻挡件,而同时截留所述阻挡件内的一个或多个所述微珠。

33. 根据权利要求 32 所述的液滴致动器,其中所述阻挡件基本上截留所有的所述微珠到所述阻挡件内。

34. 根据权利要求 32 所述的液滴致动器,其中两个或多个所述电极设置用于实施所述阻挡件内的液滴操作。

35. 根据权利要求 32 所述的液滴致动器,进一步包括阻挡件的阵列,每一阻挡件截留包括特定微珠类型的微珠,所述阵列包括多种微珠类型。

36. 根据权利要求 32 所述的液滴致动器,其中所述微珠包括其结合的生物细胞。

37. 根据权利要求 32 所述的液滴致动器,其中所述微珠包括其结合的基本纯净的生物细胞群落。

38. 一种将基本无微珠的液滴运离含微珠液滴的方法,所述方法包括:

(a) 设置一种液滴致动器,包括:

(i) 底部基板,所述基板包括在其液滴操作表面上实施液滴操作的电极;

(ii) 液滴,所述液滴包括一个或多个位于液滴操作表面上的微珠;

(iii) 物理的阻挡件,所述阻挡件相对于液滴和电极设置,使液滴可以使用一个或多个由电极调节的液滴操作穿过所述阻挡件被运离微珠,同时至少部分微珠被所述阻挡件截留 ;和

(b) 将所述液滴传输通过所述阻挡件与所述微珠分离,其中所述阻挡件将所述微珠截留在所述阻挡件的第一侧上,所述基本无微珠的液滴在所述阻挡件的与所述第一侧相反的第二侧上形成。

39. 根据权利要求 38 所述的方法,其中所述液滴致动器进一步包括与所述液滴操作表面分离以形成实施液滴操作的间隙的顶部基板。

40. 根据权利要求 39 所述的方法,其中所述阻挡件连接至所述顶部基板并从所述顶部基板向下延伸。

41. 根据权利要求 38 所述的方法,其中所述阻挡件被第一拉长而逐渐变窄的液滴操作电极穿过,所述第一拉长而逐渐变窄的液滴操作电极在面对所述阻挡件微珠截留侧包括其第一端的厚的底部而在所述阻挡件微珠截留侧上逐渐变窄形成第二端的窄顶点,而步骤 (b) 包括激活所述电极以使液滴穿过所述阻挡件。

42. 根据权利要求 38 所述的方法,其中所述微珠包括细胞群落。

43. 根据权利要求 38 所述的方法,适于冲洗所述液滴致动器上的微珠,所述方法进一步包括:

(c) 传送冲洗的液滴与所述微珠接触;

(d) 重复步骤 (b) 和 (c) 直至所述微珠冲洗完全。

44. 根据权利要求 43 所述的方法,其中步骤 (c) 包括将所述液滴传输通过所述阻挡件与所述微珠接触。

45. 根据权利要求 38 所述的方法,适于分类所述液滴致动器上的微珠,其中 :所述液滴

致动器进一步包括：第一阻挡件，所述第一阻挡件被设置成所具有尺寸低于第一预定尺寸
的微珠穿过所述阻挡件而截留所具有尺寸高于所述第一预定尺寸的微珠；

所述方法进一步包括：将包括具有至少三种尺寸的微珠的液滴传输通过所述第一阻挡
件以提供包括超过所述第一预定尺寸的微珠的第一截留液滴和低于所述第一预定尺寸
的微珠的第一透过液滴。

46. 根据权利要求 45 所述的方法，其中：

所述液滴致动器进一步包括第二阻挡件，被设置成容许具有低于第二预定尺寸的尺寸
的微珠穿过所述阻挡件，而同时截留高于所述第二预定尺寸的微珠，所述第二预定尺寸大
于所述第一预定尺寸；

所述方法还包括：将所述第一截留液滴传输通过所述第二阻挡件以提供包括超过所述
第一预定尺寸和所述第二预定尺寸的微珠的第二截留液滴和超过所述第一预定尺寸而低
于所述第二预定尺寸的微珠的第二透过液滴。

47. 根据权利要求 45 所述的方法，其中所述微珠包括其结合的生物细胞。

液滴致动器上的微珠操作

[0001] 政府利益

[0002] 本发明是在由美国国家健康研究院授予的政府资助项目 CA 114993-01 和 HG003706-01 下完成的。美国政府具有本发明的某些权益。

[0003] 相关专利申请

[0004] 本申请要求享有 2007 年 8 月 24 日提交的题为“Bead Washing Using Physical Barriers”的美国专利申请 No. 60/957, 717 和 2007 年 10 月 17 日提交的题为“Bead manipulations in a droplet actuator”的美国专利申请 No. 60/980, 767 的优先权, 其结合于本文中作为参考。

技术领域

[0005] 本发明一般涉及液滴致动器的领域和使用液滴致动器实施的液滴操作。

背景技术

[0006] 液滴致动器用于实施各种液滴操作。液滴致动器典型地包括由间隙分隔的两板。这两板包括实施液滴操作的电极。间隔空间典型地用与在液滴致动器上操作的流体互不相溶的填料流体填充。液滴的形成和移动受控于电极用于实施各种液滴操作, 如液滴传输和液滴分散。当实验方案需要使用微珠时, 如磁性微珠, 则在该液滴致动器中的特定位置截留这些微珠可以是有用的, 而不是容许这些微珠自由移动穿过液滴致动器, 因此, 需要一种备选方法来操作液滴致动器中的微珠。

发明内容

[0007] 本发明提供了一种液滴致动器。在一个典型实施方式中, 该液滴致动器可以包括: 底部基板, 包括在其液滴操作表面上实施液滴操作配置的电极; 液滴, 包括一个或多个位于液滴操作表面上的微珠; 阻挡件, 相对于液滴和电极设置而使液滴可以使用一个或多个由一个或多个电极调节的液滴操作运离微珠, 同时微珠的传输受制于阻挡件。

[0008] 在一些情况下, 该液滴致动器也包括顶部基板, 如顶板, 与液滴操作表面分开以形成实施液滴操作的间隙。当存在顶部基板时, 阻挡件连接于该顶部基板并从该顶部基板向下延伸。阻挡件可以设置成在阻挡件底边和液滴操作表面之间留下一个间隙。

[0009] 在一些实施方式中, 阻挡件包括一个垂直间隙, 流体在由一个或多个电极调节的液滴操作期间通过该间隙。当存在垂直间隙时, 在某些实施方式中, 该间隙可以位于电极之上。在一些实施方式中, 垂直间隙基本从面向间隙和液滴操作表面的顶部基板的表面延伸。

[0010] 在一些实施方式中, 本发明的液滴致动器包括一个或多个完全由该阻挡件包围和 / 或陷入该阻挡件的微珠。在这种实施方式中, 该一个或多个微珠被该阻挡件阻断而不能以任何方向运离阻挡件的包围 (enclosure), 而同时容许液滴运入和运出阻挡件的包围。例如, 阻挡件可以是任何形状的封闭阻挡件, 位于将液滴运入与陷入阻挡件范围内的微珠接触和运离该微珠而设置的电极路径上阻挡件。例如, 液滴可以包括试剂 (反应物,

reagents)、样品,和/或足以小至运入和运出阻挡件的更小微珠。在一个实施方式中,阻挡件包括位于电极路径上用于传输液滴的矩形阻挡件,其中矩形阻挡件的一侧位于约中间横跨第一电极而该矩形阻挡件另一侧位于约中间横跨第二电极。

[0011] 在其它实施方式中,阻挡件可以包扩横穿电极路径并指向远离阻挡件微珠截留区域的方向。在一个类似的实施方式中,阻挡件可以包括横穿电极路径并指向对着阻挡件微珠截留区域方向的角度阻挡件。

[0012] 在一个实施方式中,阻挡件经过设计而使一个或多个微珠被阻挡件阻断而不能在第一方向上运离阻挡件,但是在第二方向上并未被阻挡件阻断运离阻挡件。在另一个实施方式中,阻挡件包括一个开口,而容许所具尺寸低于预定尺寸限制的微珠穿过阻挡件而截留尺寸高于预定尺寸限制的微珠。

[0013] 阻挡件可以包括一个开口,容许所具尺寸低于预定尺寸限制的微珠穿过该阻挡件而截留尺寸高于预定尺寸限制的微珠。在某些实施方式中,液滴致动器包括两个或多个阻挡件,其中每一阻挡件具有一个经过尺寸选择而截留不同预定尺寸限制的微珠的间隙。

[0014] 在某些实施方式中,阻挡件被逐渐变窄且在阻挡件微珠截留侧上具有其第一端厚的底部而在阻挡件相反一侧上具有逐渐变窄的第二端窄顶部的第一拉长的液滴操作电极穿过。在另一实施方式中,阻挡件被逐渐变窄且在阻挡件微珠截留侧相反侧上具有其第一端厚的底部而在阻挡件微珠截留侧一侧上具有逐渐变窄的第二端窄顶部的第一拉长的液滴操作电极穿过。例如,第一液滴操作电极可以具有一般三角形形状,所具两边长度相同并显著地长于第三边。三角形可以包括拉长的直角三角形、等边三角形或不等边三角形。在某些实施方式中,第二拉长而逐渐变窄的液滴操作电极沿着第一逐渐变窄的液滴操作电极取向而使之;第一逐渐变窄操作电极的底部临近于第二逐渐变窄液滴操作电极的顶部点;且第一逐渐变窄液滴操作电极的顶部点临近于第二逐渐变窄液滴操作电极的底部。在某些实施方式中,液滴致动器包括两套第一和第二拉长逐渐变窄而横穿阻挡件的液滴操作电极。

[0015] 在一些实施方式中,在本发明的液滴致动器中所用微珠可以包括其结合的生物细胞。例如,这些微珠可以包括其结合的基本纯净的群落生物细胞。在其它实施方式中,阻挡件可以用于在液滴操作期间截留生物细胞的游离生物细胞或群簇。

[0016] 在另一实施方式中,液滴致动器包括:底部基板,包括在其液滴操作表面上实施液滴操作的电极;漏斗状储液器,所包括的窄开口位于邻接所述底部基板位置;其中,前述组件经过设计而使包括载入漏斗中的微珠的部分样品将会流到所述液滴操作表面,而其中所述部分样品包括绝大多数的所述微珠。在另一实施方式中,磁场源可以处于从漏斗形储液器将磁性微珠吸引到基板表面上的方式。顶部基板可以以平行于液滴操作表面的方式进行设计排布,而漏斗形储液器的窄开口可以通过顶部基板。

[0017] 在还有的另一个实施方式中,液滴致动器包括:底部基板,包括在其液滴操作表面上实施液滴操作的电极;顶部基板,一般以相对于液滴操作表面平行的方式进行设计;和微珠,截留于液滴致动器上的阻挡件中,其中阻挡件容许液滴使用由一个或多个这种电极调节的液滴操作传输进出阻挡件,而同时将一个或多个微珠截留在阻挡件内。在一些情况下,阻挡件基本上将所有微珠截留在阻挡件内。在某些实施方式中,两个或多个这种电极设计用于实施阻挡件内的液滴操作。液滴致动器可以包括一阻挡件阵列,每一阻挡件截留包括特定微珠类型的微珠,该阵列包括多重微珠类型。微珠包括其结合的生物细胞。该微珠

可以包括其结合的基本纯净的生物细胞群落。

[0018] 本发明也包括降低包围微珠的流体体积的方法。该方法可以包括将部分体积的流体传输通过液滴致动器上的阻挡件,其中在阻挡件中限制微珠传输而容许流体通过。微珠可以包括其结合的生物细胞。流体的体积可以包括选择用于生长生物细胞的培养基介质。传输可以使用一个或多个液滴操作进行实施。液滴操作可以是电极调节的。液滴操作可以是电润湿调节的。液滴操作可以是介电电泳调节的。部分体积的流体在一个分析方案中可以进一步进行一个或多个液滴操作。

[0019] 本发明提供了一种提供生物细胞营养物的方法。该方法一般包括:降低包围包括其结合生物细胞的微珠的流体体积;和实施一个或多个液滴操作而使微珠与包括营养物的流体接触。微珠可以包括其结合的基本纯净的生物细胞群落。这些微珠可以包括使细胞群落相互作用。

[0020] 本发明也包括从一个或多个微珠分离一定体积的流体的方法,该方法包括将所述体积的流体传输通过液滴致动器上的阻挡件,其中该阻挡件限制一个或多个该一个或多个微珠的传输。

[0021] 而且,本发明包括将基本无微珠的液滴运离含微珠的液滴的方法。该方法可以,例如,包括:提供如本文中所述的液滴致动器;和将含微珠的液滴传输穿过阻挡件,其中阻挡件截留微珠而基本无微珠的液滴在阻挡件对面形成。

[0022] 本发明也包括冲洗液滴致动器上微珠的方法。该方法可以包括:(a) 提供如本文中所述的液滴致动器;(b) 将含微珠的液滴传输穿过阻挡件,其中阻挡件截留微珠而基本无微珠的液滴在阻挡件对面形成;(c) 将冲洗液滴传输而与微珠接触;和(d) 重复前述步骤(b)和(c)直至微珠冲洗完全。

[0023] 本发明也包括分类液滴致动器上微珠的方法。该方法可以包括:提供一种液滴致动器,其包括:底部基板,包括在其液滴操作表面上实施液滴操作的电极;第一阻挡件,设计用于容许所具尺寸低于第一预定尺寸的微珠横穿通过阻挡件而截留所具尺寸高于第一预定尺寸的微珠;将包括具有至少三种尺寸微珠的液滴传输通过第一阻挡件而提供包括尺寸高于第一预定尺寸的微珠的截留液滴和包括尺寸高于第一预定尺寸的微珠的透过液滴。在一个相关实施方式中,液滴致动器进一步包括第二阻挡件,设计用于容许所具尺寸低于第二预定尺寸的微珠穿过阻挡件而截留尺寸高于第二预定尺寸的微珠;该方法进一步包括将包括至少具有三种尺寸的微珠的液滴传输通过第一阻挡件而提供包括尺寸高于第一预定尺寸的微珠的截留液滴和包括尺寸高于第一预定尺寸的微珠的透过液滴;将所截留的液滴传输通过第二阻挡件而提供包括尺寸高于第一和第二预定尺寸的微珠的截留液滴和包括尺寸高于第一预定尺寸而低于第二预定尺寸的微珠的透过液滴。

[0024] 本发明进一步包括制作液滴致动器的方法。该方法包括将微珠定位于顶部基板和液滴操作表面之间的液滴致动器上的阻挡件内,其中阻挡件在所有侧面上阻断微珠传出阻挡件而容许流体经由液滴操作而传入和/或传出阻挡件。

[0025] 本发明进一步包括一种试剂盒。该试剂盒一般包括一种液滴致动器。该液滴致动器包括位于顶部基板和液滴操作表面之间的阻挡件内的微珠和其它选自适用于该液滴致动器的填料流体;适用于该液滴致动器的试剂;适用于将流体载入到液滴致动器上的装置组成的组的其它组件。

[0026] 定义

[0027] 如本文中所示,以下术语具有所指示的意义。

[0028] 有关一个或多个电极的“激活”是指使所述一个或多个产生液滴操作的电极发生电状态变化。

[0029] 有关液滴致动器上的微珠的“微珠”,是指能够与液滴致动器上火邻近的液滴相互作用的任何微珠或粒子。微珠可以是任何各种类型的形状,如球形,普通的球形,卵形,盘形,立方形和其它三维形状。微珠可以,例如,是能够在液滴致动器上的液滴内传输;关于液滴致动器以容许液滴致动器上液滴与该液滴致动器之上和/或附近的微珠产生接触的方式进行设计。微珠可以使用各种物质例如包括树脂和聚合物进行生产。为主可以是任何尺寸,包括例如微米级微珠,微型粒子,纳米微珠和纳米粒子。在一些情况下,微珠是磁响应性的;在其它情况下,微珠并不是显著的磁响应性的。对于磁响应性微珠,磁响应性物质可以基本构成所有的微珠或微珠的仅仅一个组件。微珠的其余部分可以包括,聚合物物质,涂层和容许分析试剂附着的部分等等。合适的磁响应性微珠的实例描述于2005年11月24日提交的美国专利出版物 No. 2005-0260686 中,该专利的全部公开内容结合于本文中用于其有关磁响应性物质和微珠的教导的参考。微珠可以包括一个或多个其结合的生物细胞群落。在一些情况下,生物细胞是基本纯净的群落。在其它情况下,生物细胞包括不同细胞群落,例如,相互作用的细胞群落,如工程组织或整个动物(如例如线虫)。

[0030] “液滴”是指在至少部分由填料流体结合的液滴致动器上一定体积的液体。例如,液滴可以完全被填料流体包围或可以被填料流体和液滴致动器的一个或多个表面结合。液滴可以具有各种形状;非限制性实例一般包括盘形,条棒形,截顶部球形,椭圆形,球形,部分压缩的球形,半球形,卵形,圆柱形和各种在液滴操作,如由于这些形状与液滴致动器的一个或多个表面接触而发生的合并或分离或形成的期间形成的形状。

[0031] “液滴操作”是指液滴在液滴致动器上的任何操作。液滴操作可以,例如,包括:将液滴载入到液滴致动器上;将一个或多个液滴从液滴源进行分散;将液滴分裂、分离或劈开成两个或多个液滴;将液滴从一个位置以任何方向传输到另一位置;将两个或多个液滴合并或混合成单个液滴;稀释液滴;混合液滴;搅拌液滴;使液滴变形;将液滴截留到位;培养液滴;加热液滴;蒸发液滴;冷却液滴;处置掉液滴;将液滴传出液滴致动器;其它本文中描述的液滴操作;和/或任何前述的组合。术语“合并”,“混合”,“掺混”等用于描述由两个或多个液滴产生一个液滴。应该理解到,当这个术语用于参指两个或多个液滴时,那些足以导致两个或多个液滴合并成一个液滴的任何液滴操作的组合都可以使用。例如,“将液滴 A 与液滴 B 合并”能够通过将液滴 A 传送而与静止的液滴 A 接触,或将液滴 A 和 B 同时传输相互接触。术语“分裂”,“分离”和“细分”并不预想暗指任何与所得液滴尺寸相关的特定输出(即所得的液滴尺寸能够相同或不同)或所得液滴的数目(所得液滴数目可以是 2, 3, 4, 5 或更多)。术语“混合”是指导致液滴内一个或多个组件更均匀分散的液滴操作。“载入”液滴操作的实例包括微透析载入,压力辅助载入,机器人载入,被动载入,毛细管载入码和吸液管/注射器/滴液器载入。液滴操作可以是电极调节的。在一些情况下,液滴操作进一步通过使用表面上的亲水性和/或疏水性区域和/或通过物理干涉进行辅助。

[0032] 与冲洗磁响应性微珠相关的“冲洗”是指降低与磁响应性微珠接触或暴露于与该磁响应性微珠接触液滴的磁响应性微珠的一种或多种物质的含量。这些物质含量的降低,

可以是部分的,基本完全的,或甚至完全的。物质可以是任何的各种物质;实例包括进一步分析的靶物质,和有害物质,如样品的组件,污染物,和/或过量的试剂。在一些实施方式中,冲洗操作以与磁响应性微珠接触的初始液滴开始,其中液滴包括初始总量的物质。冲洗操作可以使用各种液滴操作进行实施。冲洗操作可以产生包括磁响应性微珠的液滴,其中液滴包括低于该物质初始总量的总量物质。在本文中其它地方描述了其它实施方式,而还有的其它实施方式根据本发明的公开内容将会立即是显而易见的。

[0033] 术语“顶部部”和“底部”,当使用之时,例如指示液滴致动器的顶部基板和底基板,仅图方便之用;液滴致动器在空间上无论其位置如何都是功能性的。

[0034] 当既定组件,如层、区域或基板,是指本文中作为处置或形成于另一组件“之上”时,也就是给定的组件能够直接处于其它组件之上,或可选地插入组件(例如,一层或多层涂层,分层,间层,电极或接触物),也能够存在。应该进一步理解到,术语“处置于...之上”和“形成于...之上”可以互换使用,用于描述既定组件如何相对于另一组件进行定位或安装。因此,术语“处置于...之上”和“形成于...之上”并不预想对物质传输,析出,或制作的特定方法引入任何限制。

[0035] 当以任何形式(例如液滴或连续体,无论移动或静止)的液体描述为在电极、阵列,基质或表面“之上”,“之处”或“上方”时,这种液体能够直接接触电极/阵列/基质/表面,或能够接触插入于液体和电极/阵列/基质/表面之间的一个层或多个层或膜。

[0036] 当液滴描述为在液滴致动器“之上”或“载入”于液滴致动器“之上”时,应该理解到,液滴设计排布于液滴致动器上的方式,使用该液滴致动器有助于在液滴上实施液滴操作,液滴设计排布于液滴制动器上的方式有助于传感液滴的性质或来自液滴的信号,和/或液滴接受液滴致动器,例如填料流体的层上的液滴操作。

具体实施方式

[0037] 本发明提供了操作液滴致动器上的微珠的机械装置。在某些实施方式中,本发明提供了物理阻挡件,来改变在液滴致动器上某些位置截留的一定量微珠的几何结构和特征。物理阻挡件可以排布于液滴致动器的间隙内使得一个或多个电极限定其内。物理阻挡件可以经过设计而使它们并不阻碍液体流过阻挡件。因此,液体能够流过物理阻挡件而微珠截留在合适的位置,容许包围微珠的液体移除或用新的液体代替。一定量的微珠可以截留在物理阻挡件内。微珠可以使用各种液滴操作进行操控。在另一实施方式中,本发明提供一种在单一液滴致动器中使用不同物理阻挡件组合来操控不同尺寸(分级)的微珠的方法。

[0038] 使用物理阻挡件的微珠操控

[0039] 以下实施列举例说明本发明的范围:

[0040] 图 1A 图示说明了包括适用于操控微珠的物理阻挡件的液滴致动器 100 的顶部视图(未按比例)。液滴致动器 100 包括设置多个电极 110,例如电润湿电极,用于实施液滴 114 上的液滴操作。液滴致动器 100 进一步包括物理阻挡件 118。物理阻挡件 118 可以形成任何各种形状,如盒状(即,任何设计者指定结构的正方形或长方形)且能够在相同结构内具有不同固定高度或可变高度。在一些情况下,阻挡件也可以是不连续的,而是由许多柱状的结构构成。另外,图 1A 显示了一个或多个电极 110 限定于物理阻挡件 118 内。一个或多

个包括一定量的微珠 126 的液滴 122 也可以截留于其内。液滴致动器 100 可以在物理阻挡件内提供微珠 126 而无液滴。然后在操作期间,液滴可以经由液滴操作传输到物理阻挡件 118 内以包围微珠 126。微珠 126 在某些情况下可以是磁响应性的。合适的磁响应性微珠的实例描述于 11 月 24, 3145 公开的题为“Multiplex flow assays preferably with magnetic particles as solid phase,”的美国专利公开物第 2005-0260686 中。图 1B 更详细描述了包括用于操控微珠 126 的物理阻挡件 118 的液滴致动器 100。

[0041] 图 1B 图示说明了沿图 1A 的线 A-A 截取的液滴致动器 100 的横截面视图(未按比例),这更详细的显示了液滴致动器 100。更具体而言,图 1B 显示了液滴致动器 100 包括了一个由与电极 110 相联的基板 130 形成的底板。另外,液滴致动器 100 包括了一个由与接地电极 138 相联的基板 134 形成的顶部基板。底部基板和顶部基板的设置为在其间形成一个间隙 142,其是液滴致动器 100 的流体通道。

[0042] 在图 1B 中举例说明的实施例中,间隙 142 具有约 200 微米的高度 a,每一电极 110 具有约 900 微米的宽度 b,物理阻挡件 118 具有约 100 ~ 约 200 微米的宽度 c,而物理阻挡件 118 和部分电极 110 的表面之间的间距 146 具有高度 d,并小于微珠 126 的直径,以防止微珠 126 从其中穿过,而同时仍容许流体从其中流过。在一个实施例中,间距 146 具有约 20 ~ 约 40 微米的高度 d。在本专利申请中提供的这些尺寸和其它尺寸都仅仅是举例说明性的,而不期望限制本发明的范围,因为这些尺寸可以通过本领域的技术人员很易于进行调节。

[0043] 物理阻挡件,如物理阻挡件 118 以及在图 2A、2B、3、4、5、6 和 7 的实施方式中描述的物理阻挡件,都可以由材料,如但不限于,低温型(cryotape)掩膜和焊接掩膜形成。而且,物理阻挡件,如物理阻挡件 118 以及在图 2A、2B、3、4、5、6 和 7 的实施方式中描述的物理阻挡件,都可以是光可配置(光结构的, photo-configurable)阻挡件,只要这些材料不会不良干涉液滴致动器操作,可以使用已知的光刻工艺方法形成。

[0044] 操作和参照图 1A 和 1B,当实施液滴操作时,流体可以沿着液滴致动器 100 的流体通道双向流动并且经由间隙 146 通过物理阻挡件 118。在液滴操作期间,基本上大量的微珠 126 被截留,优选完全截留于物理阻挡件 118 中而不容许在整个液滴致动器 100 中自由地移动。因为可以有两个或多个限定于物理阻挡件 118 边界内的电极 110,液滴操作和微珠操控可以在物理阻挡件 118 限定范围内进行。在一个实施例中,液滴搅拌可以在物理阻挡件 118 的限定范围内进行,而使液滴 122 中的微珠 126 的移动有助于液滴组分的内部混合。液滴搅拌可以,例如,有助于完全混合反应的试剂和 / 或样品,和 / 或完全混合冲洗溶液和微珠。

[0045] 图 2A 图示说明了包括适用于操控微珠的物理阻挡件的液滴致动器 200 的顶视图(未按比例)。除了图 1A 和 1B 的物理阻挡件 118 用物理阻挡件 210 代替之外,液滴致动器 200 基本与图 1A 和 1B 的液滴致动器 100 相同,该物理阻挡件 210 在一流体进口 / 出口端具有第一间隙 214 而在物理阻挡件 210 的相对流体进口 / 出口端具有第二间隙 216。在一个可替代实施方式中,可以设置多个间隙 214 和 216。间隙 214 和 216 可以基本垂直,并可以从顶部基板完全或部分延伸至底部基板。图 2B 更详细的图示说明了包括操控微珠 126 的物理阻挡件 210 的液滴致动器 200。

[0046] 图 2B 图示说明了沿图 2A 的线 B-B 截取的液滴致动器 200 的横截面视图(未按比例),其更详细的显示了具有物理阻挡件 210 的液滴致动器 200。在一个特定实施方式中,

间隙 142 具有约 200 微米的高度 a, 每一电极 110 具有约 900 微米的宽度 b, 如 1B 中的描述。另外, 图 2B 显示了, 例如, 间距 146 具有小于微珠 126 的直径的宽度 e, 以防止微珠 126 从其中穿过, 而同时仍容许流体从其中流过。在一个实施例中, 间距 146 具有约 20 ~ 约 40 微米的宽度 e。而且, 在这个实施方式中间距 146 的存在是可选的。因此, 间距 146 的高度 d 的范围为 0 微米 ~ 低于微珠 126 直径的高度。这是容许的, 因为间距 216 的存在 (无间距 146) 可以有助于流体流过物理阻挡件 210。因此, 在一个实施例中, 间距 146 可以具有约 0 ~ 约 40 微米的高度 d。

[0047] 操作和参照图 2A 和 2B, 当实施液滴操作时, 流体可以沿着液滴致动器 200 的流体通道双向流动并且经由间隙 214、间隙 216 和可选的间隙 146 通过物理阻挡件 210。在液滴操作期间, 大量的微珠 126 完全被截留于物理阻挡件 210 中而不容许在整个液滴致动器 200 中自由地移动。因为可以有两个或多个限定于物理阻挡件 210 边界内的电极 110, 液滴操作和微珠操控可以在物理阻挡件 210 限定范围内进行。

[0048] 在一个实施例中, 本发明能够用作细胞培养仪使用, 其中细胞通过物理阻挡件而保留在适当位置, 而细胞培养基传入与细胞接触并传出与细胞分离。在阻挡件之下的液体传输能够通过面向液体和电极 110 的 210 底部放置电极进行辅助。然后这两个电极就能够用于产生更大的润湿力以辅助液滴传输穿过更小间隙 d。细胞能够通过间隙 e 传输进入该阻挡件。

[0049] 图 3 图示说明了包括适用于操控微珠的物理阻挡件的液滴致动器 300 的顶视图 (未按比例)。液滴致动器 300 包括多个电极 110 的设置, 用于实施, 例如液滴 114 上的液滴操作, 如图 1A 和 1B 中的描述。液滴致动器 300 进一步包括物理阻挡件 310, 该物理阻挡件是例如 U-型的和任何有用的结构。U-型的物理阻挡件 310 适用于防止液滴在一个方向上移动, 例如在图 3 中所示物理阻挡件 310 描述取向的方向上移动。类似于图 1A 和 1B 液滴致动器 100 的物理阻挡件 118, 小于微珠直径的间隙 (未显示) 设置于物理阻挡件 310 和电极 110 顶部上的液滴操作表面之间, 仅仅容许流体 (未显示) 使用一个或多个液滴操作传输穿过阻挡件。因此, 在一个流动方向上, 物理阻挡件 310 起到一道坝 (dam) 的作用, 微珠 126 相对着该坝可以陷入, 而由此阻断微珠 126 的进一步向下游移动。

[0050] 在一些实施方式中, 可以使用一系列这种阻挡件以分离不同尺寸的微珠。例如, 在阻挡件和液滴操作表面之间的间隙逐渐变小的一系列阻挡件, 能够用于截留逐渐变小的微珠。在这种情况下, 阻挡件可以有效地起到连续筛分的作用。最大微珠被陷在第一阻挡件处, 而其它尺寸的微珠被传输通过该阻挡件而到达下一阻挡件。这组更小尺寸的微珠陷在第二阻挡件处, 而同时其它尺寸更小的微珠仍然传输到第三阻挡件。这个过程能够使用附加的阻挡件串联重复进行, 直至基本上所有微珠都从液滴中倒空 (depleted)。

[0051] 在一个类似的实施方式中, 可以使用一系列如图 1 中所示阻挡件的阻挡件。阻挡件可以在进口和出口点具有不同的间隙高度以使进口点通过较大的微珠而在出口点将它们截留。

[0052] 在另一相关实施方式中, 阻挡件可以由柱状结构构成。这些柱的形状能够是圆柱形的、半球形的, 或任何其它合适形状。它们可以跨过顶部基板和底部基板之间的整个间隙高度或间隙高度的一些小部分。所用于构建这些材料 (柱) 的结构和材料经选择而确保液滴操作能够通过这些台柱, 而同时在这些柱处截留任何大于柱之间间隙和 / 或基板之一的

表面处的柱之间间隙的微珠。使用几组其间具有不同间距的柱,就能形成一个筛网,而容许某些尺寸的微珠通过。柱之间的间隙尺寸能够进行设置而改变柱直径和/或柱间距。例如,柱之间的间隙尺寸能够通过固定柱直径并改变柱之间的间距,或通过固定柱数目并改变每一柱的直径而进行设置。例如,这种设计能够适用于从包括不同直径细胞的样品基质如血液中分离不同尺寸的细胞。类似地,不同尺寸的微珠能够使用一系列按序变小的柱作为筛网进行分离。

[0053] 在任何使用物理阻挡件的微珠分离操作中,液滴穿过阻挡件来回穿梭以容许较小尺寸的微珠横穿过阻挡件而没有被较大尺寸的微珠阻扰,可能是有用的。而且,可以使用横穿和分离(traverse-and-split)的方法,由此液滴传输通过阻挡件,而新的液滴引入到截留的微珠中。新的液滴可以来回穿梭一次或多次以混合液滴中的微珠,在此之后新的液滴可以传输通过阻挡件。这个过程可以重复进行直至基本上所有被阻挡件截留的微珠是具有直径比阻挡件上开口更大的微珠,而基本上所有具有直径小于阻挡件上开口的微珠都传输通过阻挡件。

[0054] 图4图示说明了包括物理阻挡件的液滴致动器400的顶部视图(未按比例),该物理阻挡件适用于与可选的电极设置结合进行微珠操控。液滴致动器400包括电极410,例如电润湿电极的设置,结合第一电极对414和第二电极对418,来实施液滴操作。液滴致动器400进一步包括物理阻挡件414,其是例如基本上与液滴致动器100的物理阻挡件118或液滴致动器200的物理阻挡件210相同。物理阻挡件414置于液滴致动器400的间隙中。

[0055] 第一电极对414包括一个锥形(例如三角形)电极426以及对应的反锥形电极430,如图4中所示,其横跨物理阻挡件414的一流体进口/出口边界。另外,图4显示了一个或多个电极410设计排布于物理阻挡件414中和第一电极对414和第二电极对418之间以有助于物理阻挡件414限定范围内的液滴操作。而且,一定量的微珠(未显示)截留于物理阻挡件414内。

[0056] 电极对414和电极对434的几何结构通过更好地辅助液滴(未显示)横穿物理阻挡件414的边界而提供了改进易化的液滴操作。更具体而言,有助于液滴向物理阻挡件414移动,例如,锥形电极430和锥形电极438的更小区域位于物理阻挡件414之外,这有利于产生液滴的本身与位于物理阻挡件414之外的三角形更大区域对准。

[0057] 从电极410a将液滴向电极410b传输的实施例序列如下。液滴传输到电极410a。电极430被激活而电极410a失活而将液滴拉到电极430上。然后电极430就失活而电极410b被激活,这就将液滴拉到物理阻挡件414内的电极410b上。在相反的方式下,电极426适用于将液滴以反方向从电极410b传输到电极410a。

[0058] 图5图示说明了包括具有适用于操控微珠的可替代几何结构的物理阻挡件的液滴致动器500的顶部视图(未按比例)。液滴致动器500包括一组电极510的排列设计结构,例如电润湿电极,用于实施液滴操作。液滴致动器500进一步包括物理阻挡件514,除了一个可选的形状外,其例如与液滴致动器100的物理阻挡件118或液滴致动器200的物理阻挡件210基本上相同。物理阻挡件514置于液滴致动器500的间隙中。

[0059] 在图5的实施例中,物理阻挡件514的一流体进口/出口端可以具有指向形形状,这是由物理阻挡件514的中心向外指向,这是有利于液滴(未显示)移动进入物理阻挡件514的结合结构。这是因为,某些电极510的更小区域位于物理阻挡件514的外面,这就有

利于液滴填充位于物理阻挡件 514 内的更大区域。可替代地,物理阻挡件 514 的流体进口 / 出口端都可以具有从物理阻挡件 514 中心向外指向的指向形形状。

[0060] 图 6 图示说明了包括具有适用于操控微珠的可替代几何结构的物理阻挡件的液滴致动器 600 的顶部视图 (未按比例)。液滴致动器 600 包括一组电极 610 的排列设计结构,例如电润湿电极,用于实施液滴操作。液滴致动器 600 进一步包括物理阻挡件 614,除了是一个可选的形状外,这例如与液滴致动器 100 的物理阻挡件 118 或液滴致动器 200 的物理阻挡件 210 基本上相同。物理阻挡件 614 置于液滴致动器 600 的间隙中。

[0061] 在图 6 的实施例中,物理阻挡件 614 的一流体进口 / 出口端可以具有指向形形状,这是由物理阻挡件 614 的中心向外指向,这这是有利于液滴 (未显示) 迁移进入物理阻挡件 614 的几何结构。这是因为,某些电极 610 的更小区域位于物理阻挡件 614 的外面,这就有利于液滴填充位于物理阻挡件 614 内的更大区域。可替代地,物理阻挡件 614 的流体进口 / 出口端都可以具有从物理阻挡件 614 中心向外指向的指向形形状。

[0062] 再参照图 5 和 6,物理阻挡件可以具有液滴致动器 500 和液滴致动器 600 组合的几何机构。更具体而言,物理阻挡件的一流体进口 / 出口端可以具有指向形形状,从物理阻挡件中心向外指向,而同时物理阻挡件的反向进口 / 出口端可以具有从物理阻挡件 614 中心向外指向的指向形形状。

[0063] 再参照图 1A, 1B, 2A, 2B, 4, 5 和 6,在生产期间,微珠可以置于各个物理阻挡件内。可替代地,微珠在液滴致动器晶片的生期间制作在物理阻挡件内。因此,物理阻挡件能够完全截留微珠而容许微珠使用液滴致动器进行传输和储存。

[0064] 再参照图 1A ~ 6,单个液滴致动器可以包括任何类型的多重物理阻挡件和在图 1A ~ 6 中描述的这些的组合。在一个应用中,单个液滴致动器可以在不同物理阻挡件内分别包括不同类型的微珠。在一个实施例中,液滴致动器可以包括一个图 1A 和 1B 或 2A 和 2B 的盒子型物理阻挡件的阵列,其中每一个阻挡件可以包括一个不同类型的微珠。因为在液滴致动器内可以存在一个连续的电极排布设计结构,对于样品通过所有的不同物理阻挡件提供了提高的灵活性,而由此提供在该一个液滴致动器实施不同分析的能力。图 7 图示说明了包括多个物理阻挡件的示例性液滴致动器的更多细节。在一个实施方式中,本发明提供了具有相同或不同类型的截留微珠的阵列的液滴致动器。

[0065] 图 7 图示说明了包括多重物理阻挡件的液滴致动器 700 的顶部视图 (未按比例)。在该实施例中,该多重物理阻挡件适用于分类不同尺寸的微珠。例如,液滴致动器 700 包括一个电极 710,例如电润湿电极的连续排布设计结构 (例如,阵列或栅格),用于沿着多个流动路径实施液滴操作,如但不限于图 7 中所示的排布设计结构。沿着电极 710 的第一排布设计结构处置具有某尺寸的开口 716 的 U-型物理阻挡件 714。沿着电极 710 的第二排布设计结构处置具有某尺寸大于 U-型物理阻挡件 714 开口 716 的开口 726 的 U-型物理阻挡件 724。沿着电极 710 的第三排布设计结构处置具有某尺寸大于 U-型物理阻挡件 724 的开口 726 的开口 736 的 U-型物理阻挡件 734。因此,U 型物理阻挡件 714、724 和 734 通过其各自开口的宽度而不同。

[0066] 开口 716、726 和 736 的功能是仅仅容许尺寸小于该开口的微珠从其间通过,而截留仅仅大于该开口的微珠。如图 7 中所示,组合使用 U-型物理阻挡件 714、724 和 734 可以用于分离不同定尺寸的微珠。例如并再参照图 7,对于分离不同直径的微珠而使用的物理

阻挡件的方法,包括但不限于,一个或多个以下步骤。(1) 提供一个液滴致动器(例如,图7的液滴致动器700),其包括一个连续的电极排布设计结构(例如,图7的电极710)和一个多重具有不同定尺寸开口的物理阻挡件的排布设计结构(例如,图7的物理阻挡件714、724和734);(2) 将包括两个或多个定尺寸微珠的液滴迁移到具有最小开口的第一物理阻挡件(例如,图7的物理阻挡件714)中并随后搅拌液滴,这导致最小微珠通过开口而使较大的微珠截留;(3) 将包括两个或多个定尺寸微珠迁移到比第一物理阻挡件具有稍微更大开口的下一物理阻挡件(例如,图7的物理阻挡件724)中并随后搅拌液滴,这导致下一级稍大微珠通过该开口而还稍大的微珠截留;(4) 将包括两个或多个定尺寸微珠迁移到比前一物理阻挡件具有稍微更大开口的下一物理阻挡件(例如,图7的物理阻挡件734)中并随后搅拌液滴,这导致下一级稍大微珠通过该开口而还稍大的微珠截留;和(5) 对于任何数目的物理阻挡件和任何数目的对应定尺寸微珠重复以上步骤。

[0067] 参照图1A~7,在一些实施方式中,物理阻挡件(有或无开口)可以设计排布于电极的网格或阵列上方,而液滴可以从多个方向进入和离开物理阻挡件。在一个实施方式中,方形阻挡件(有或无开口)连同方形电极网格一起提供。在另一实施方式中,六角形阻挡件(有或无开口)连同六角形电极网格一起提供。在还有的另一实施方式中,八角形阻挡件(有或无开口)连同八角形电极网格一起提供。电极形状和阻挡件形状不必是相同的而能够使用任何组合情形。

[0068] 应该注意到,除了从一个或多个液滴致动器的基板延伸的阻挡件外,阻挡件可以通过在基地上的一个或多个凹陷而形成。载入液滴致动器时的微珠操控

[0069] 图8图示说明了以使含有包括一种或多种靶(例如,细胞或分子)的样品的液滴夹断的方式载入的液滴致动器800的侧视图(未按比例)。图8显示了具有一个经由进口814进料的输入储液器810的液滴致动器800。另外,液滴致动器800的输入储液器810设计排布于由磁体818提供的磁场范围内。

[0070] 图8进一步显示了包括一定浓度的所关心的靶的大体积样品822。在一个实施例中,一定量的磁性微珠824可以加入到大体积样品中,这可以用于捕获所关心的靶。具有包括其结合所关心靶的微珠824的样品可以经由进口814迁移到液滴致动器800的储液器810中。因为微珠824是磁性的,所以微珠824可以被拉到储液器810的底部而由于磁体818的磁场引导到液滴致动器800的流体通道(未显示)。另外,磁体818的磁场将微珠824浓缩到液滴致动器800内的表面上。按照这种方式,微珠824就拉到液滴致动器800上并夹断成液滴,由此浓缩被捕获到小体积液滴内微珠824上的所关心靶。

[0071] 液滴致动器

[0072] 对于适用于本发明的液滴致动器体系结构的实例,参见2005年6月28日颁发于Pamula等的题为"Apparatus for Manipulating Droplets by Electrowetting-Based Techniques,"的美国专利6,911,132;2006年1月30日提交的题为"Apparatuses and Methods for Manipulating Droplets on a Printed Circuit Board,"的美国专利No. 11/343,284;都授予Shenderov等的2004年8月10日题为"Electrostatic Actuators for Microfluidics and Methods for Using Same,"的美国专利6,773,566和2000年1月24日题为"Actuators for Microfluidics Without Moving Parts,"的美国专利6,565,727;Pollack等的2006年12月11日提交的题为"Droplet-Based

Biochemistry, " 的国际专利申请 No. PCT/US 06/47486 中, 这些专利的公开内容结合于本文中作为参考。液滴致动器技术用于固定磁性微珠和 / 或非磁性微珠的实例描述于前述国际专利申请和 Sista 等 2007 年 2 月 9 日提交的题为 " Immobilization of magnetically-responsive beads during droplet operations " 的美国专利申请 Nos. 60/900, 653 ; Sista 等 2007 年 9 月 4 日提交的题为 " Droplet Actuator Assay Improvements " 的美国专利申请 No. 60/969, 736 ; 和 Allen 等 2007 年 8 月 24 日提交的题为 " Bead washing using physical barriers, " 的美国专利申请 No. 60/957, 717 中, 这些专利的全部公开内容结合于本文中作为参考。

[0073] 流体

[0074] 对于使用本发明的方法可以进行液滴操作的流体实例, 参见在 03 部分中所列的专利, 尤其是 2006 年 12 月 11 日提交的题为 " Droplet-Based Biochemistry, " 的国际专利申请 No. PCT/US 06/47486。在一些实施方式中, 载入的流体包括生物学样品, 如整个血液, 淋巴流体, 血清, 血浆, 汗液, 泪液, 唾液, 痰液, 脑脊髓液, 羊水, 精液, 阴道分泌物, 浆液, 滑液, 心包液, 腹腔液, 胸腔积液, 渗出液, 分泌液, 囊液, 胆汁, 尿液, 胃液, 肠液, 便样, 流体化组织, 流体化器官, 生物学棉签擦拭样 (biological swabs) 和生物学冲洗液 (biological washes)。在某实施方式中, 载入的流体包括试剂, 如水, 去离子水, 盐水溶液, 酸性溶液, 碱性溶液, 洗涤剂溶液和 / 或缓冲液。在一些实施方式中, 这种流体包括试剂, 如生化分析方案, 如核酸扩增方案, 亲和力基的分析方案, 测序方案和 / 或生物学流体分析方案的试剂。这种流体可以是包括生物学细胞营养物的流体。例如, 这种流体可以是培养基介质或培养基介质的组分。本发明包括实施一个或多个液滴操作而使培养基介质或含生物学细胞营养物的流体与生物细胞群落, 例如结合至一个或多个微珠的群落接触。

[0075] 填料流体

[0076] 间隙典型地用填料流体填充。例如, 填料流体可以是低粘度油, 如硅油。填料流体的其它实例提供于 2006 年 12 月 11 日提交题为 " Droplet-Based Biochemistry, " 的国际专利申请 No. PCT/US 06/47486 中。

[0077] 本说明书仅仅出于对读者方便起见而分成各部分。

[0078] 精华部分并不应该诠释为本发明范围的限制。定义是本发明描述的组成部分。应该理解到, 本发明的各种细节可以进行变化而不会偏离本发明的范围。本文中所描述的每一实施方式的各方面可以与其它实施方式的各方面进行互换。本文中描述的具体实例, 尺寸和体积都仅仅是举例说明之目的, 而并不期望限制权利要求要求授权的本发明范围。

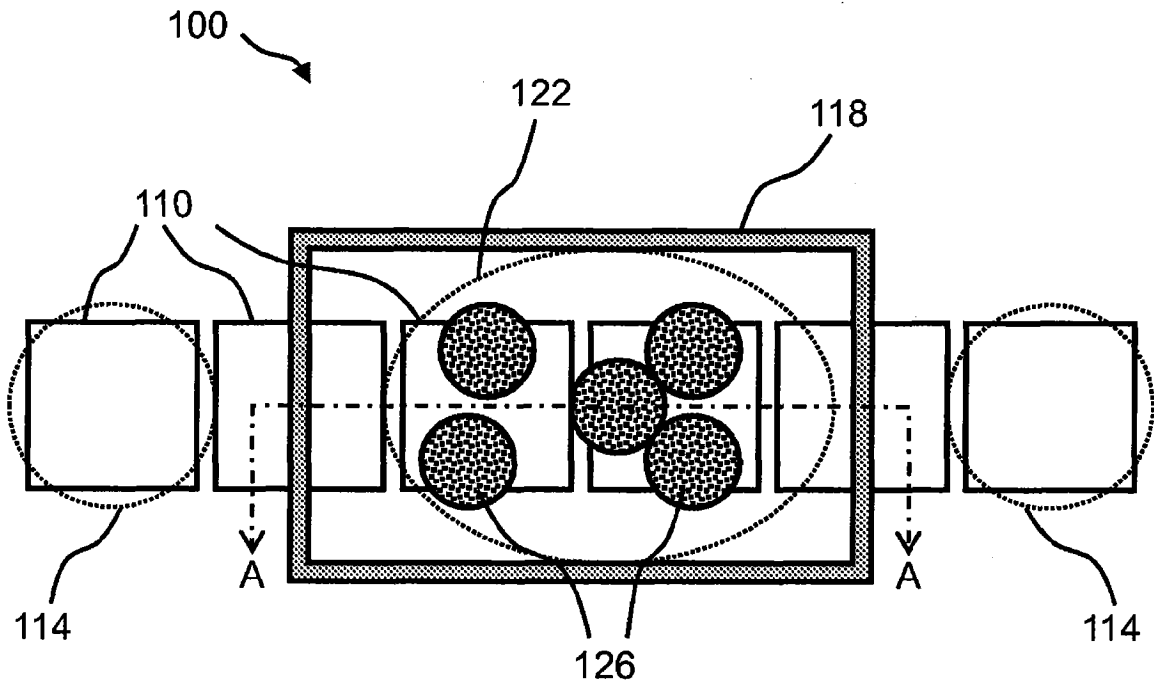


图 1A

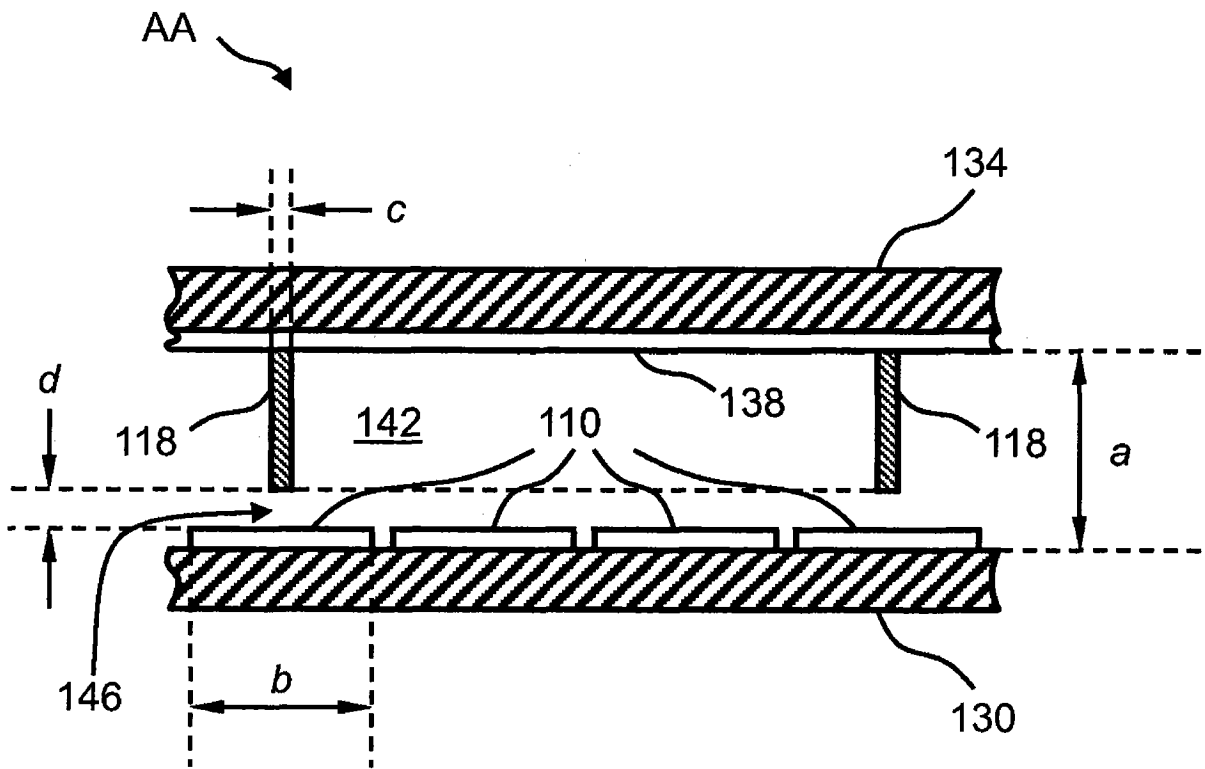


图 1B

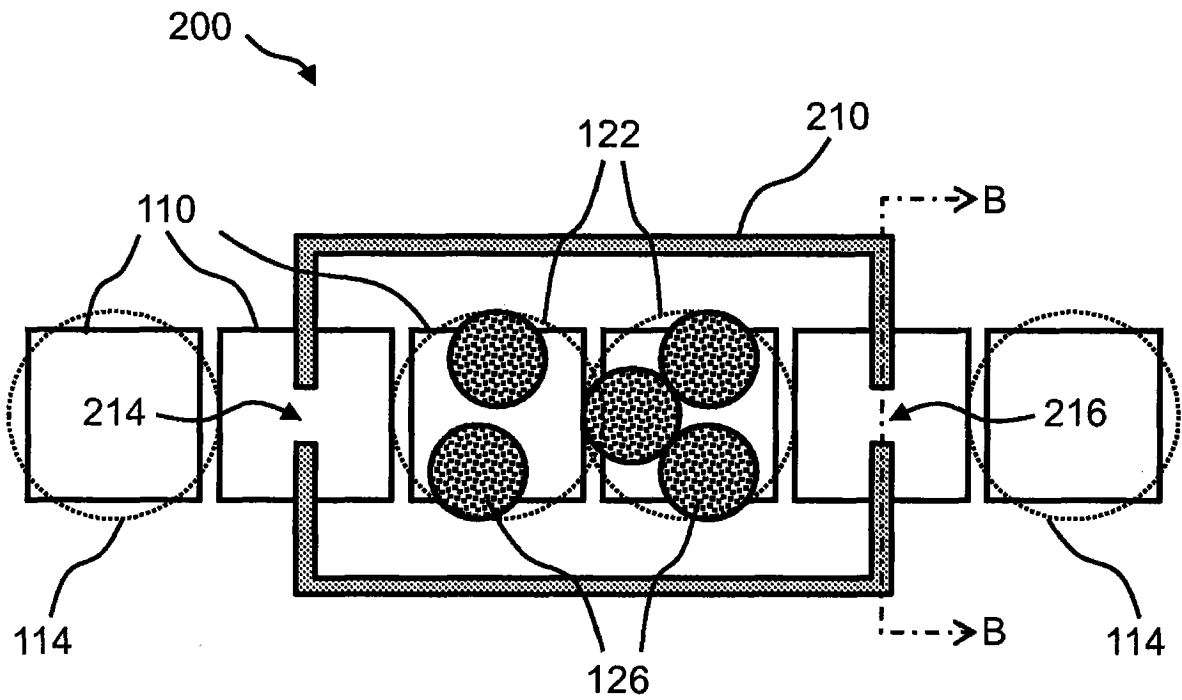


图 2A

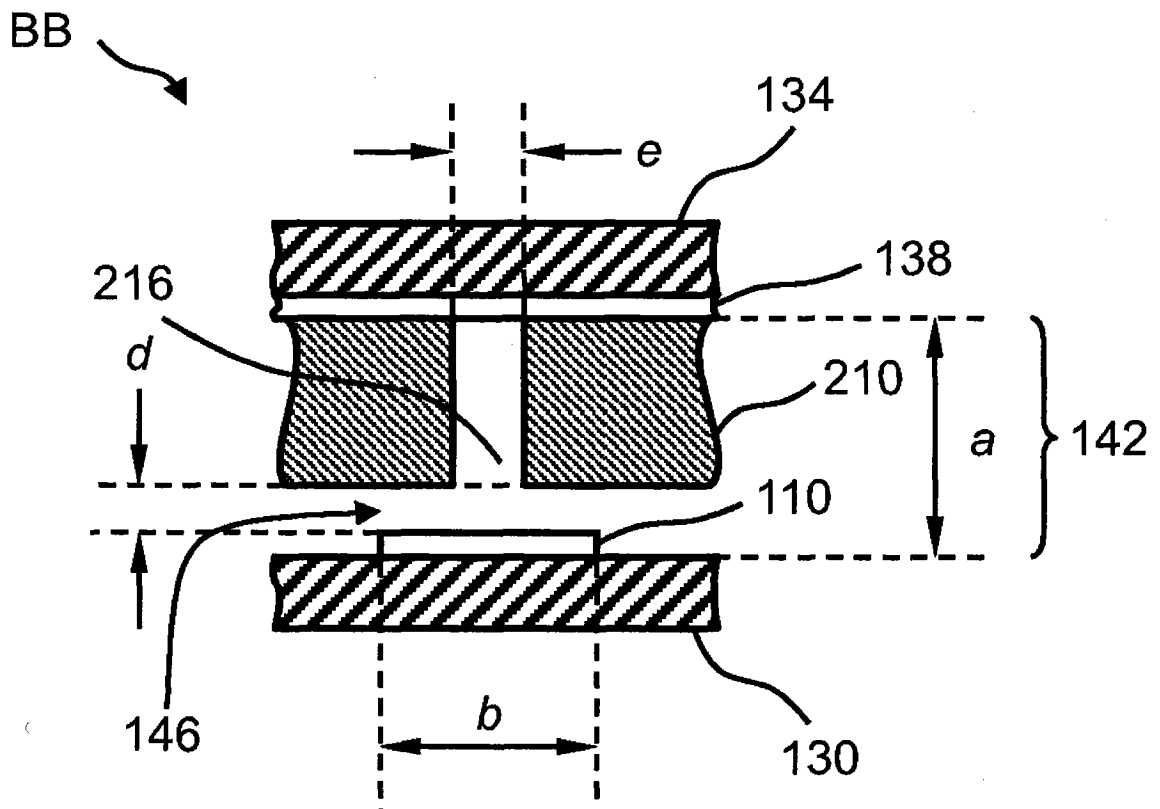


图 2B

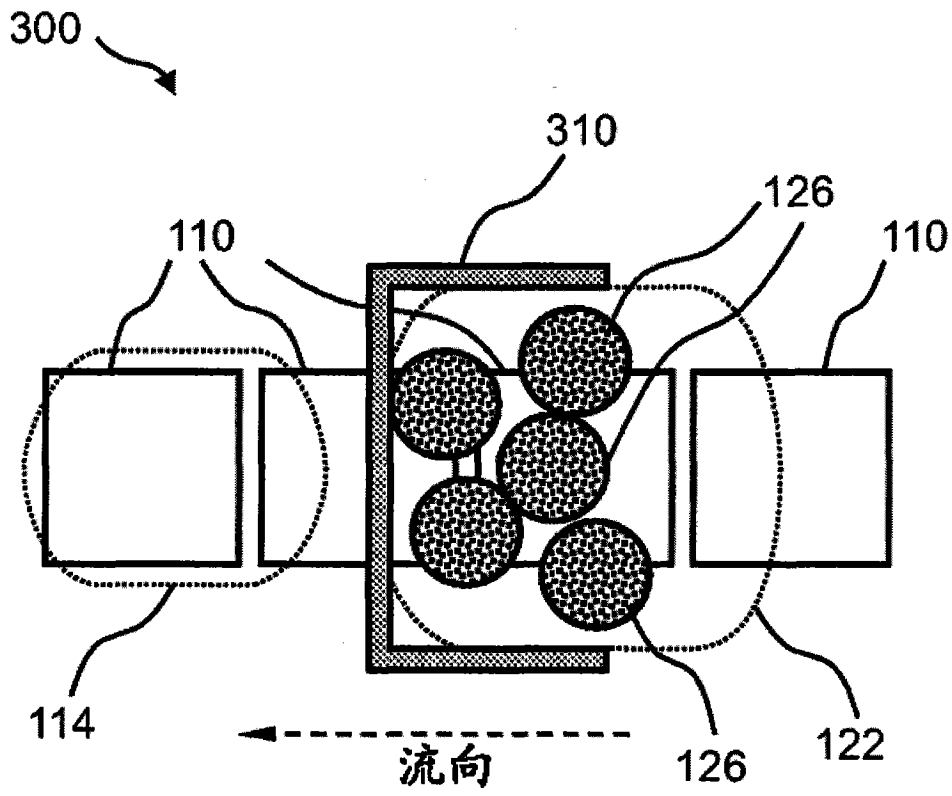


图 3

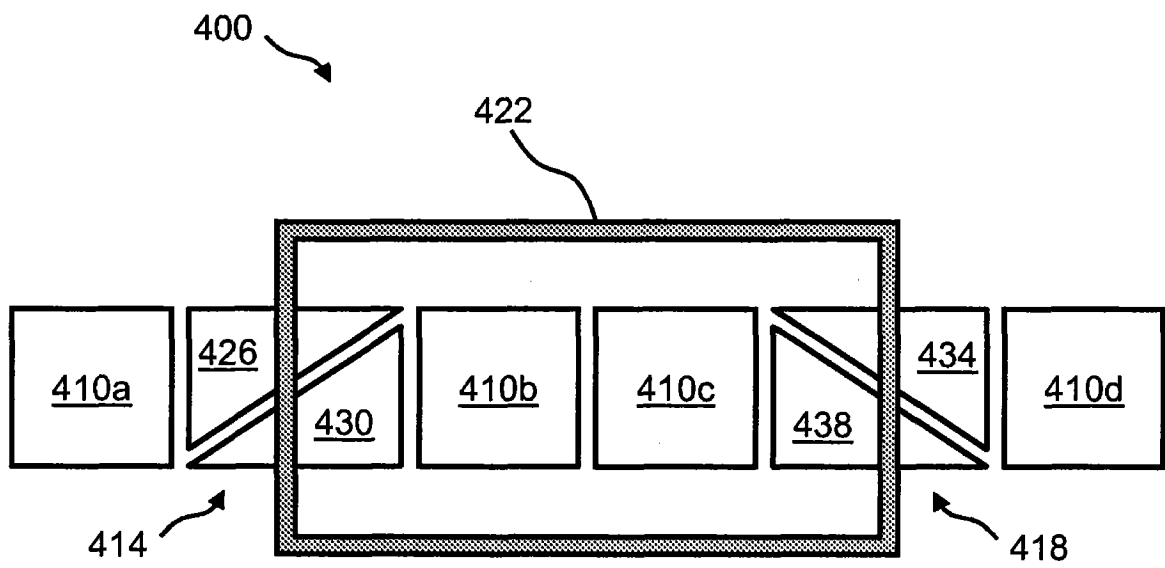


图 4

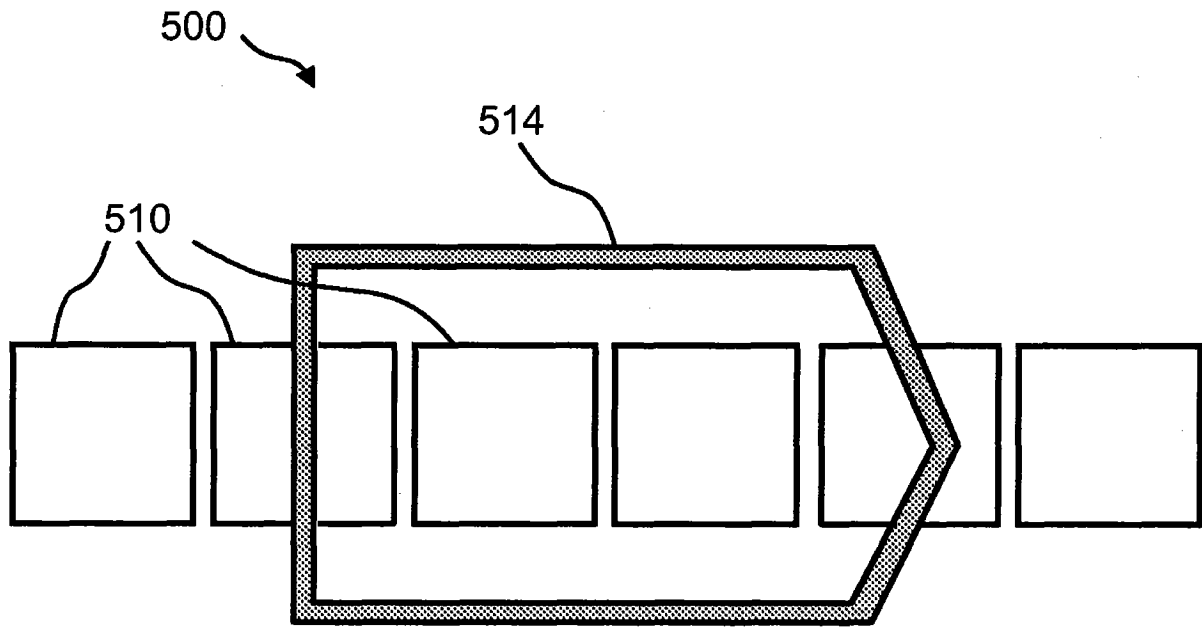


图 5

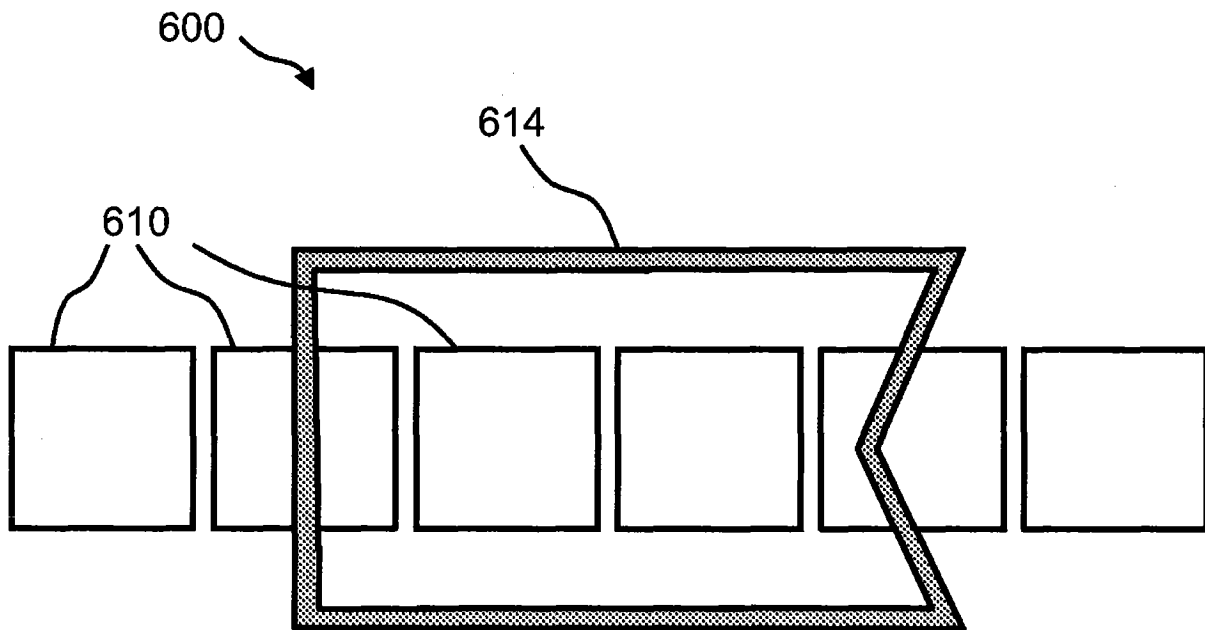


图 6

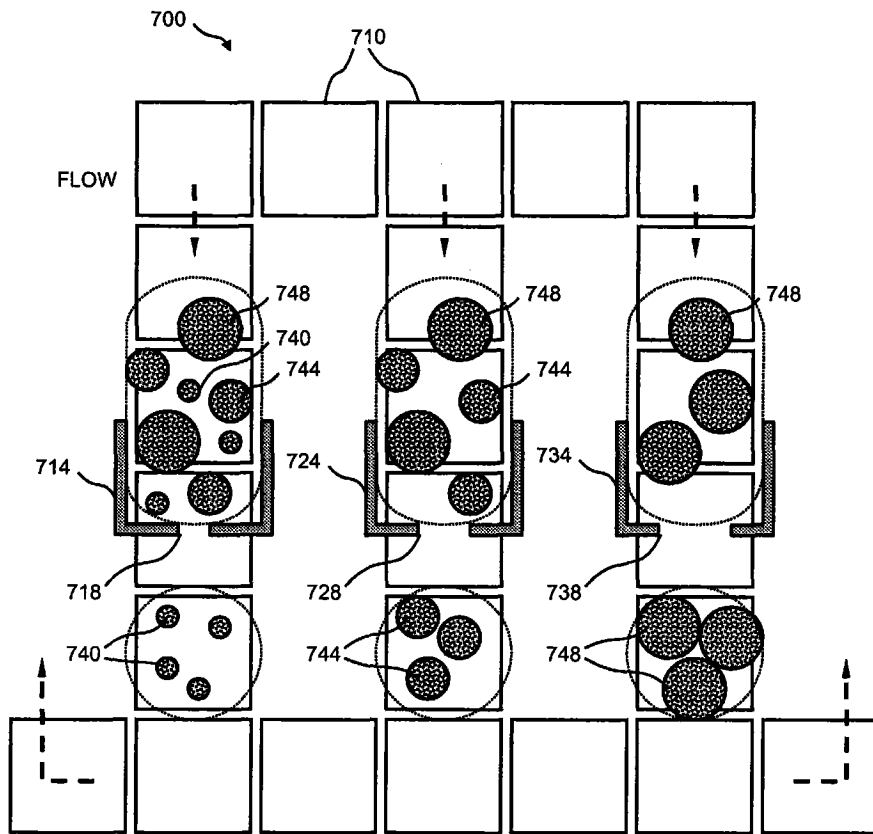


图 7

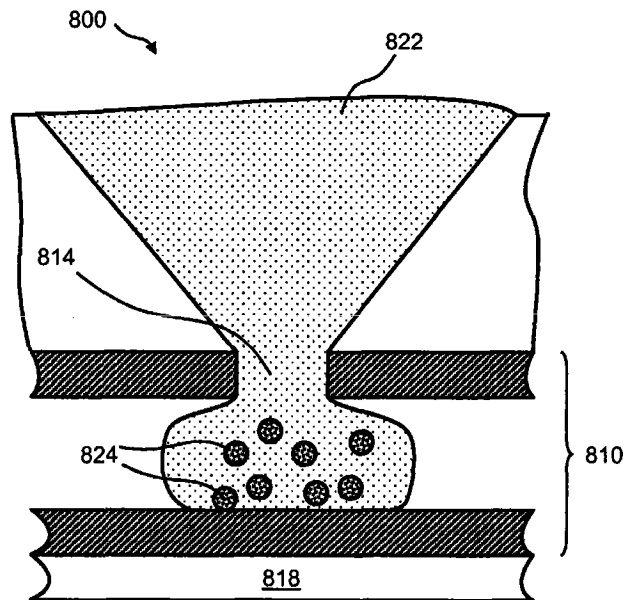


图 8