



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112236232 B

(45) 授权公告日 2022. 09. 16

(21) 申请号 201980038153.6

(22) 申请日 2019.04.09

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112236232 A

(43) 申请公布日 2021.01.15

(30) 优先权数据
100772 2018.04.09 LU

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.12.07

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/058896 2019.04.09

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/197373 DE 2019.10.17

(73) 专利权人 生德奈股份有限公司
地址 德国易北河畔弗赖堡

(72) 发明人 约纳斯·申杜贝

路德维希·古茨维勒

朱利安·里巴 安德烈·高斯

戴维·班克罗夫特

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司 11240

专利代理师 李杰

(51) Int.Cl.
B01L 3/00 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2018033692 A1, 2018.02.22
KR 20110018798 A, 2011.02.24

审查员 李现荣

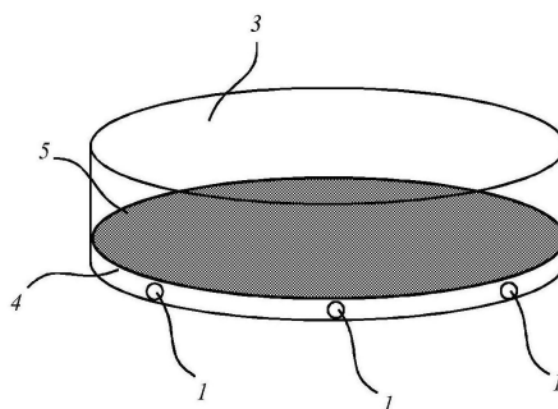
权利要求书3页 说明书8页 附图7页

(54) 发明名称

用于在载体的载体表面上产生至少一个封闭区域的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种用于在载体的载体表面上产生至少一个封闭区域的方法,其中该方法包括以下步骤:a.向载体表面添加包含至少一个细胞和/或至少一个颗粒的第一流体,和b.添加第二流体,其中第二流体与第一流体不混溶并且至少部分地覆盖第一流体,和c.获取至少一个细胞信息项和/或至少一个颗粒信息项,和d.基于至少一个获取的细胞信息项和/或至少一个获取的颗粒信息项来产生封闭区域。



1. 一种用于在载体 (3) 的载体表面 (7) 上产生至少一个封闭区域 (2) 的方法, 其中, 所述方法包括以下步骤:

a. 向所述载体表面 (7) 添加包含至少一个细胞 (1) 和/或至少一个颗粒的第一流体 (4), 和

b. 添加第二流体 (5), 其中, 所述第二流体 (5) 与所述第一流体 (4) 不混溶并且至少部分地覆盖所述第一流体 (4), 和

c. 获取至少一个细胞信息项和/或至少一个颗粒信息项, 其中, 所述细胞信息项和/或所述颗粒信息项包含关于所述细胞和/或所述颗粒在所述第一流体中的位置和/或关于所述细胞和/或所述颗粒的形态和/或关于所述细胞和/或所述颗粒的光学性质的信息, 和

d. 基于至少一个获取的所述细胞信息项和/或至少一个获取的所述颗粒信息项来产生所述封闭区域 (2), 其中, 基于所述细胞信息项和/或所述颗粒信息项, 确定在何处产生所述至少一个封闭区域 (2)。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其特征在于

a. 产生所述封闭区域 (2), 其中, 以使得第二流体 (5) 的一部分润湿所述载体表面 (7) 的这样的方式, 使所述第一流体 (4) 移位, 或

b. 产生所述封闭区域 (2), 其中, 以使得第二流体 (5) 的一部分润湿所述载体表面 (7) 的这样的方式, 使所述第一流体 (4) 移位, 并且所述第二流体 (5) 的一部分形成封闭线。

3. 根据权利要求1所述的方法, 其特征在于

a. 产生多个封闭区域 (2), 其中, 所述封闭区域 (2) 具有相同或不同的截面, 和/或, 其特征在于

b. 产生多个封闭区域 (2), 所述封闭区域 (2) 在其沿所述载体表面 (7) 的法线的构造方面彼此不同。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法, 其特征在于

b. 所述封闭区域 (2) 具有至少一个细胞 (1) 和/或至少一个颗粒。

5. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法, 其特征在于, 在产生所述封闭区域 (2) 之前

a. 基于获取的所述细胞信息项和/或所述颗粒信息项, 移动所述载体 (3), 或其特征在于

b. 基于获取的所述细胞信息项和/或所述颗粒信息项, 以使得所述至少一个细胞 (1) 和/或至少一个颗粒移动到新位置的这样的方式移动所述载体 (3), 或其特征在于

c. 基于获取的所述细胞信息项, 摇动或振动所述载体和/或混合所述第一流体, 使得所述至少一个细胞 (1) 和/或至少一个颗粒移动到新位置。

6. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法, 其特征在于

a. 去除至少一个不具有细胞 (1) 的剩余区域 (8), 和/或其特征在于

b. 将试剂引入具有细胞或颗粒的所述封闭区域 (2) 中, 和/或其特征在于

c. 将具有细胞或颗粒的所述封闭区域 (2) 至少部分地抽吸出或填满。

7. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法, 其特征在于, 通过以使得所述封闭区域 (2) 的所述第二流体 (5) 的一部分润湿所述载体表面 (7) 的这样的方式使所述封闭区域 (2) 的所述第一流体 (4) 移位, 将所述封闭区域 (2) 划分为至少两个子区域 (9)。

8. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法, 其特征在于, 所述第一流体 (4) 和所述第二

流体(5)通过移位剂(6)进行移位。

9. 根据权利要求8所述的方法,其特征在于,移动所述移位剂(6)和/或所述载体(3)以使所述第一流体(4)和/或所述第二流体(5)移位。

10. 根据权利要求8所述的方法,其特征在于

a. 所述移位剂(6)具有固体,其中,所述第一流体(4)通过所述固体移位,或其特征在于
b. 通过将来自所述移位剂(6)的气体施加到所述第一流体(4)来使所述第一流体(4)移位。

11. 根据权利要求8所述的方法,其特征在于

a. 为了产生所述封闭区域(2),所述移位剂(6)仅在所述载体表面(7)的方向上移动,或所述载体(3)仅在所述移位剂(6)的方向上移动,或

b. 为了产生所述封闭区域(2),所述移位剂(6)和/或所述载体(3)在至少一个平行于所述载体表面(7)的方向上移动。

12. 一种用于进行根据权利要求1至11中任一项所述的方法的装置(10)。

13. 一种在用于接收第一流体(4)和第二流体(5)的载体(3)的载体表面(7)上产生至少一个封闭区域(2)的装置(10),其中,所述第二流体(5)与所述第一流体(4)不混溶并且至少部分地覆盖所述第一流体(4),所述装置(10)具有用于获取至少一个细胞信息项和/或至少一个颗粒信息项的光学获取装置(25)和移位剂(6),其中,所述细胞信息项和/或所述颗粒信息项包含关于所述细胞和/或所述颗粒在所述第一流体中的位置和/或关于所述细胞和/或所述颗粒的形态和/或关于所述细胞和/或所述颗粒的光学性质的信息,借助于所述移位剂,基于至少一个获取的所述细胞信息项和/或至少一个获取的所述颗粒信息项,可以产生所述封闭区域(2),其中,基于所述细胞信息项和/或所述颗粒信息项,确定在何处产生所述至少一个封闭区域(2)。

14. 根据权利要求13所述的装置,其特征在于,所述移位剂(6)被设计成并且旨在使所述第一流体(4)移位以产生所述封闭区域(2),使得第二流体(5)的一部分润湿所述载体表面(7)。

15. 根据权利要求13或14所述的装置(10),其特征在于

a. 所述光学获取装置(25)具有用于产生所述载体表面(7)的图像的成像装置(11),或其特征在于

b. 所述光学获取装置(25)具有用于产生所述载体表面(7)的图像的成像装置(11)和评估装置(12),所述评估装置基于所述图像确定所述细胞信息项和/或所述颗粒信息项。

16. 根据权利要求15所述的装置(10),其特征在于,所述装置(10)具有用于容纳所述载体(3)的容器(13),其中,所述成像装置(11)和所述移位剂(6)相对于所述容器(13)彼此相对。

17. 根据权利要求13-14和16中任一项所述的装置(10),其特征在于

a. 所述移位剂(6)具有疏水性固体,和/或其特征在于
b. 所述移位剂(6)在其可以与所述第一流体(4)和/或所述第二流体(5)接触的端部具有图案元件(27),和/或
c. 所述移位剂(6)具有气体排出口。

18. 根据权利要求12-14和16中任一项所述的装置(10),其特征在于

a. 去除装置 (14), 用于去除所述第一流体 (4) 的不具有细胞的剩余区域 (8) 和/或用于去除所述封闭区域 (2), 或其特征在于

b. 去除装置 (14), 用于至少部分地抽吸所述第一流体 (4) 的不具有细胞的剩余区域 (8) 和/或用于至少部分地抽吸出所述封闭区域 (2)。

19. 一种具有根据权利要求12至18中任一项所述的装置 (10) 和载体 (3) 的系统, 所述载体接收所述第一流体 (4) 和所述第二流体 (5), 其中, 所述第二流体 (5) 与所述第一流体 (4) 不混溶并且至少部分地覆盖所述第一流体 (4)。

用于在载体的载体表面上产生至少一个封闭区域的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于在载体的载体表面上产生至少一个封闭区域的方法。本发明还涉及一种用于在载体的载体表面上产生至少一个封闭区域的装置。本发明还涉及一种具有这种装置和载体的系统。

背景技术

[0002] 从现有技术中已知,借助于所谓的单克隆细胞系产生活性物质,例如单克隆抗体和其它蛋白质。这些是全部源自单母细胞的细胞群。产生单克隆细胞系是必要的,因为这是确保种群的所有细胞具有近似相同基因组以产生具有恒定和可重现质量的活性成分的唯一方法。

[0003] 为了产生单克隆细胞系,将细胞分别转移到微量滴定板的容器中。通过遗传修饰宿主细胞系并分离这些修饰的细胞来产生待转移的细胞。使用例如自由喷射印刷方法或移液将单个细胞沉积在微量滴定板中。在细胞已经沉积在微量滴定板的各个容器中之后,细胞可以生长,然后可以转移到生物反应器中。

[0004] 由现有技术已知iota Sciences Ltd.公司的装置,其中细胞不沉积在微量滴定板的容器中,而是沉积在皮氏培养皿中。在将细胞沉积在皮氏培养皿中之前,将皮氏培养皿放置在装置的容器中。皮氏培养皿含有彼此不混溶的两种液体,其中在第一液体之后将第二液体添加到皮氏培养皿中并完全覆盖第一液体。第二液体可以是油,例如FC-40。

[0005] 借助于疏水销将力施加在两种液体的一部分上,使得第二液体的一部分润湿培养皿的底部。特别地,以这样的方式移动销,使得第二液体的润湿培养皿的底部的部分形成网格状图案。结果,第二液体的一部分将各自具有第一液体的多个区域彼此分开。

[0006] 在形成网格状图案之后,将细胞悬浮液施加到第一液体的每个区域,其中施加到各个区域的细胞悬浮液可以包含细胞。然后,用户例如通过显微镜手动检查每个区域,所施加的细胞悬浮液在每个区域中是否具有细胞。如果是这种情况,用户手动标记包含细胞的区域。

[0007] 前述装置的缺点在于,需要大量耗时的工作步骤来确定包含细胞的区域。

发明内容

[0008] 因此,本发明的目的是提供一种使得实验室中的工作流程更有效的方法。

[0009] 该目的通过一种用于在载体的载体表面上产生至少一个封闭区域的方法来实现,其中该方法包括以下步骤:

[0010] a.向载体表面添加包含至少一个细胞和/或至少一个颗粒的第一流体,和

[0011] b.添加第二流体,其中第二流体与第一流体不混溶并且至少部分地覆盖第一流体,和

[0012] c.获取至少一个细胞信息项(item of cell information,单元信息项)和/或至少一个颗粒信息项,和

[0013] d. 基于至少一个获取的细胞信息项和/或至少一个获取的颗粒信息项来产生封闭区域。

[0014] 另外,本发明的目的是公开一种装置,通过该装置可以更有效地进行实验室中的工作过程。

[0015] 该目的通过一种在用于接收第一流体和第二流体的载体的载体表面上产生至少一个封闭区域的装置来实现,其中第二流体与第一流体不混溶并且至少部分地覆盖第一流体,所述装置具有用于获取至少一个细胞信息项和/或至少一个颗粒信息项的获取装置和移位剂(displacement agent,驱替剂,取代剂,置换剂,移位装置),借助于其,基于至少一个获取的细胞信息项和/或至少一个获取的颗粒信息项,可以产生封闭区域。

[0016] 根据本发明的解决方案具有以下优点:获取至少一个细胞信息项和/或颗粒信息项。细胞信息项和/或颗粒信息项可以包含关于细胞和/或颗粒在第一流体中的位置和/或细胞和/或颗粒的形态,例如细胞和/或颗粒的大小和/或圆度,和/或关于细胞和/或颗粒的光学性质的信息。光学性质可以涉及细胞和/或颗粒的对比度、荧光和/或粒度。通过评估细胞信息项和/或颗粒信息项,可以简单的方式识别与用户相关的细胞或颗粒并将其封闭在区域中。

[0017] 本发明的另一个优点是不再添加三种流体,而是仅添加第一流体和第二流体。结果,与现有技术中已知的方法相比,简化了根据本发明的方法。

[0018] 如果在产生一个或多个区域之前将包含细胞和/或颗粒的第一流体施加到不属于装置的载体的载体表面,则也是有利的。这是有利的,因为不再需要耗时的网格状图案的生成。因此,不必产生大量的区域,而是如下面详细描述,可以产生某些区域,例如用户感兴趣的区域。包含在各个区域中的细胞和/或颗粒可以经历进一步的处理步骤。

[0019] 可以按照所述顺序进行上述工艺步骤a至d。

[0020] 第一流体可以特别是水性液体和/或具有半固体稠度。特别地,第一流体可以是细胞悬浮液,其促进位于第一流体中的细胞的生长。第一流体可以具有琼脂、半固体培养基或凝胶,以具有更牢固的稠度。第二流体可以是液体。优选地,第二流体可以是与第一流体不混溶的油,例如氟惰性(fluorine-inert)(基于碳氟化合物的)液体。特别地,第二流体可以是FC-40。由于第二流体与第一流体不混溶,因此第一流体和第二流体彼此分开布置和/或第二流体布置在第一流体上。第二流体可以部分或完全覆盖第一流体,特别是第一流体的面向第二流体的表面。载体可以是诸如皮氏培养皿(Petri dish,有盖培养皿)的容器。载体表面可以是容器底部。可替代地,载体可以是没有侧壁的板。

[0021] 第二流体的润湿载体表面的部分用于将封闭区域与第一流体的剩余部分流体地分离。以这种方式用一部分第二流体润湿载体表面,即使得在润湿一部分润湿载体表面的第二流体之后,这不会被第一流体压回到其起始位置。起始位置应理解为第二流体的位置,在该位置中第二流体不润湿载体表面。

[0022] 封闭区域应理解为载体表面上与第一流体的剩余部分流体地分离的区域。特别地,位于该区域中的第一流体与位于剩余部分中的第一流体流体地分离。如上所述,分离可以至少部分地通过一部分第二流体发生。因此,除了第二流体之外,封闭区域可以由载体的至少一个侧壁和/或载体表面界定。

[0023] 封闭区域可以具有至少一个细胞和/或至少一个颗粒。然而,可替代地,该区域也

可以具有预定数量的,或者没有细胞和/或没有颗粒。以下将该区域称为剩余区域。

[0024] 在一个特定的实施方式中,可以这样产生该区域,即第一流体以这样的方式移位,使得一部分第二流体润湿载体表面。这使得容易产生该区域。第一流体可以被移位剂移位。可替代地或附加地,第二流体可以被移位剂移位。为了移位第一和/或第二流体,可以移动移位剂和/或载体以及因此的载体表面。

[0025] 润湿载体表面的一部分第二流体可以形成封闭线。这产生封闭区域,该封闭区域以简单的方式通过一部分第二流体从第一流体的剩余部分分离。另外,在这种情况下,封闭区域仅由第二流体和载体表面限制。

[0026] 封闭区域可具有非常小的体积,例如0.5n1 (纳升) 至10 μ 1 (微升) 的体积。具有如此小体积的区域能实现在某些细胞中发生细胞生长。这是由于一些细胞仅在其在第一流体中的浓度不太低时才能生长。细胞本身的体积比该区域小。同样,颗粒具有比该区域小的体积,其中该颗粒可以是引入第一流体中的玻璃或聚合物珠。

[0027] 使用根据本发明的方法和/或根据本发明的装置,可以产生多个区域。当在第一流体中布置多个细胞时,这是有用的。在这种情况下,以这样的方式产生多个区域,使得多个区域中的每个具有至少一个,特别是精确地一个单细胞和/或至少一个颗粒,特别是精确地一个单颗粒。多个区域可以彼此相邻地布置,也就是说仅通过润湿载体表面的一部分第二流体彼此分离。可替代地,多个区域可以通过具有第一流体并且不包含任何细胞或颗粒的剩余区域彼此分离。在这种情况下,剩余区域和多个区域之间的分离也借助于润湿载体表面的一部分第二流体进行。

[0028] 多个区域可以具有不同的截面。特别地,多个区域在截面的形状和/或尺寸上可以彼此不同。这提供了可以产生与细胞匹配的区域的优势。这是必要的,因为例如,如上所述,不同的细胞需要不同的体积以便能够生长。可替代地,多个区域可以具有相同的截面。该截面对应于具有该区域并且平行于载体表面延伸的平面。另外,多个区域在其沿着载体表面的法线的构造(formation,形成)方面可以彼此不同。

[0029] 在特定的实施方式中,基于细胞信息项和/或颗粒信息项,可以确定在何处待产生至少一个区域。如果在产生区域之前将至少一个细胞或颗粒在第一流体中的位置确定为细胞信息项或颗粒信息项,则是特别有利的。这样提供的优点是很容易知道在载体上的哪些点处待产生区域。特别地,不再需要在将第一流体添加到载体表面之前产生网格状图案。

[0030] 可替代地或附加地,可以基于细胞信息项和/或颗粒信息项来选择特别相关的细胞和/或颗粒,并且借助于第二流体的一部分仅封闭所选择的细胞或颗粒和/或仅产生包含所选择的细胞和/或颗粒的区域。

[0031] 细胞信息项和/或颗粒信息项可以例如通过以下描述的光学获取装置自动确定。例如,这减少了装置用户的工作量,因为他们不再需要手动确定细胞或颗粒本身的位置。

[0032] 为了获取细胞信息项和/或颗粒信息项,该装置可以具有光学获取装置。获取装置可以具有光学成像装置。成像装置可以产生载体,特别是载体表面的图像。成像装置可以例如是,具有光学器件的照相机,该光学器件例如类似于显微镜。

[0033] 另外,该装置可以具有评估装置,该评估装置基于图像确定至少一个细胞信息项和/或至少一个颗粒信息项。特别地,可以通过评估装置确定第一流体中细胞和/或颗粒的位置。细胞和/或颗粒的位置可以通过借助于评估装置限定至少一种光学性质来确定,特别

是根据图像和/或细胞和/或颗粒的光学性质。评估装置可以电连接至控制装置。控制装置可以这样的方式控制移动装置,即该移动装置移动移位剂和/或载体以产生该区域。

[0034] 该装置可以具有用于容纳载体的容器,其中,成像装置和移位剂相对于该容器彼此相对(mutually opposite one another)。特别地,移位剂可以布置在载体表面上方,且成像装置可以布置在载体表面下方。结果,实现了紧凑且构造简单的装置。

[0035] 在产生该区域之前,可以基于所获取的细胞信息项和/或颗粒信息项来移动载体。特别地,载体表面可以这样的方式移动,使得至少一个细胞和/或至少一个颗粒移动到新的位置中。可以摇动或振动载体和/或混合第一液体以将细胞或颗粒重新放置在第一流体中。当通过评估装置确定一些细胞和/或颗粒彼此粘附和/或彼此布置得太近时,优选移动载体。结果,应当通过移动载体来实现第一流体中的细胞和/或颗粒的均匀分布。

[0036] 在产生该区域之后,可以去除没有细胞的第一流体的剩余区域。结果,仅包含细胞和/或颗粒的区域保留在载体表面上,使得用户可以立即看到细胞和/或颗粒位于载体的哪些区域中。为了至少部分地去除剩余区域,该装置可以具有去除装置。可以通过抽吸剩余区域和/或冲洗掉剩余区域来去除剩余区域。特别地,可以去除剩余区域的第一流体和第二流体。

[0037] 在特别的实施方式中,该区域可以被划分成至少两个子区域。例如,在细胞生长后,这很有用。通过划分区域,可以将一部分细胞与另一部分细胞分开检查。可以进行区域的划分,以通过这样的方式移位该区域的第一流体,使得该区域的一部分第二流体润湿载体表面。第一流体可以通过移位剂移位。

[0038] 如果试剂进入具有细胞的区域中,则也是有利的。这允许以简单的方式促进或停止区域内的细胞生长。特别地,也可以输入用于分析该区域的细胞或其它成分的试剂。可以使用分配装置添加试剂。如果去除装置和分配装置被设计为一个结构单元,则可以实现紧凑的装置。

[0039] 另外,具有细胞的区域可以被抽吸出,特别是在预定的时间段之后。然后,可以例如在生物反应器或微量滴定板中进一步处理抽吸出的细胞。至少部分抽吸可以通过去除装置进行。可替代地,可以使用单独的抽吸装置。

[0040] 在特定的实施方式中,移位剂可以具有固体,特别是疏水性固体。第一流体可以被固体移位。当第一流体被移位时,固体与第一流体直接接触。固体可以设计成销或杆的形状。移位剂的疏水设计提供了以下优点:第一流体不粘附到移位剂,使得第二流体可以容易地润湿载体表面。移位剂在其朝向载体表面的一端可以具有圆形端。

[0041] 为了产生封闭区域,可以使移位剂在至少一个方向上,特别是精确地在两个方向上移动,其中该方向平行于载体表面。在移位剂直接接触载体表面后,移位剂可沿平行于载体表面的方向移动。可替代地,在移位剂已经以使第二流体润湿载体表面并且布置在移位剂与载体表面之间的方式移位第二流体之后,可以在平行于载体表面的方向上移动移位剂。在这种情况下,移位剂不与载体表面直接接触。

[0042] 可替代地,移位剂在其面向第一和第二流体的端部处可以具有特别是圆柱形、三角形或矩形的图案元件(element,元素)。特别地,图案元件可以被设计为空心的。图案元件可以可拆卸地连接至移位剂的剩余部分。这提供的优点是,在使用或用另一种图案元件替换后,可以将图案元件拆除。

[0043] 取决于图案元件的设计,例如可以实现具有环形、三角形或矩形截面的区域。另外,借助于设计不同的图案元件,还可以简单的方式产生沿载体表面的法线不同地设计和/或具有不同高度的区域。因此,提供图案元件提供的优点在于,可以非常快速地产生该区域。特别地,为了产生该区域,可以将移位剂专门沿载体表面的方向移动。移位剂只能垂直移动。可替代地或附加地,载体可以在移位剂的方向上移动,以便产生该区域。特别地,载体只能垂直移动。

[0044] 另外,在移位剂已经被一部分第二流体降低之后,可以通过以此方式设计的移位剂将细胞或颗粒完全封闭。这提供的优点是可以通过移位剂将细胞和/或颗粒移动到载体表面上的不同位置。为此,移位剂和/或载体表面可以在平行于载体表面的至少一个方向上移动。

[0045] 在替代实施方式中,移位剂可具有气体排出口。气体排出口可以布置在移位剂的面对第一和第二流体的端部处。在这种情况下,可以通过气体排出口输出气体,其作用在第一流体上并因此移位第一流体。通过使用气体,以简单的方式避免了移位剂的固体与第一和/或第二流体直接接触。

[0046] 适于进行根据本发明的方法的装置是特别有利的。此外,有利的是,该系统具有根据本发明的装置和容纳第一流体和第二流体的载体,其中第二流体与第一流体不混溶并且至少部分地覆盖第一流体。载体可以被装置接收。

附图说明

[0047] 在附图中示意性地示出了本发明的主题,其中,相同或具有相同作用的元件大多设有相同的参考标记。在附图中:

[0048] 图1示出了具有第一流体和第二流体的载体,

[0049] 图2示出了在产生区域之前根据本发明的装置的一部分的侧视图,

[0050] 图3示出了根据本发明的装置的一部分的侧视图,其中根据移位剂的第一操作模式产生了具有细胞的区域,

[0051] 图4示出了根据本发明的装置的一部分的侧视图,其中根据移位剂的第二操作模式产生了具有细胞的区域,

[0052] 图5示出了在已经产生了多个区域之后的根据本发明的装置的一部分的侧视图,区域各自具有细胞,

[0053] 图6示出了在已经产生了多个区域之后的载体的平面图,且

[0054] 图7示出了根据本发明的装置的一部分的侧视图,该装置含有具有细胞的区域。

具体实施方式

[0055] 图1示出了设计为容器的载体3。载体3包含第一流体4和与第一流体4不混溶的第二流体5。第一流体4包含多个细胞1。也可以想到其中第一流体4可替代地或另外地包含颗粒的设计。将第一流体4和第二流体5添加到载体3中。优选地,可以在第二流体5之前添加第一流体4。第二流体5布置在第一流体4上,并将其完全覆盖在载体3内。

[0056] 图2示出了在产生区域之前根据本发明的装置10的一部分的侧视图。从图2可以看出,载体3布置在装置10的容器(receptacle)13上。装置10具有移位剂6,其可以沿x、z、y方

向移动。此外,装置10具有光学获取装置25。获取装置具有成像装置11,借助该成像装置可以产生载体3,特别是载体表面7的光学图像。

[0057] 此外,获取装置25具有评估装置12。成像装置11电连接到评估装置12。评估装置12用于确定细胞信息项,例如位于载体表面7上第一流体4中的细胞1的位置。评估装置12可以电连接至未详细示出的控制装置。成像装置11和移位剂6可以相对于装置10的容器13彼此相对,或者可以彼此偏移地布置。

[0058] 装置10可以具有由控制装置控制的移动装置26。移动装置26可沿x、y、z方向移动获取装置25和/或移位剂6和/或载体3。特别地,移动装置26可以基于由评估装置12确定的细胞信息项来移动移位剂6和/或载体3,以产生下面更详细描述的区域。

[0059] 移位剂6被设计为疏水销。移位剂6在其面向第二流体5的端部具有圆形端。

[0060] 图3示出了根据本发明的装置10的一部分的侧视图,其中根据移位剂6的第一操作模式产生了具有细胞的封闭区域2。在产生区域2之前,借助于获取装置25确定细胞信息项。特别地,确定了其中布置细胞1的载体表面7的区域。

[0061] 然后以这样的方式移动移位剂6,使其产生包含细胞1的封闭区域2。为了产生区域2,首先将移位剂6沿y方向移动到载体表面7。在通过一部分第二流体5润湿载体表面7之后,移位剂6沿z和x方向移动,以产生封闭区域2。当移位剂6沿z和x方向移动时,第一流体4也被移位剂6移位,因此第二流体5可以润湿载体表面7。

[0062] 在这种操作模式下,移位剂6将一部分第二流体5在载体表面7的方向上加压直到一部分第二流体5润湿载体表面7。在这种操作模式下,移位剂7不与载体表面7直接接触。从图4可以看出,一部分第二流体5布置在移位剂6和载体表面7之间。

[0063] 区域2借助于一部分第二流体15与剩余部分18流体地分离,其中剩余部分18具有带有多个细胞1的第一流体4。进行流体分离,使得位于区域2中的第一流体4不与位于剩余部分18中的第一流体4流体连接。

[0064] 图4示出了根据本发明的装置10的一部分的侧视图,其中根据移位剂6的第二操作模式产生了具有细胞1的封闭区域2。在这种操作模式下,移位剂6以这样的方式移动,使得当它沿y方向移动时,它通过第二流体5并移位第一和第二流体4、5。移位剂6与载体表面7直接接触。

[0065] 在移位剂6接触载体表面7之后,它在x和/或z方向上移动,以产生封闭区域2。当移位剂6沿x和/或z方向移动时,第一流体4也被移位。在移位剂6移动后,一部分第二流体5流入由移位剂6移位的一部分第一流体4,从而润湿载体表面7。

[0066] 图5示出了在已经产生了多个区域2之后的根据本发明的装置的一部分的侧视图,区域各自具有细胞1。特别地,图5示出了通过装置10精确地产生了三个区域2,即第一区域22、第二区域16和第三区域17。另外,载体3包含剩余区域8,其不包含任何细胞。

[0067] 各个区域2通过一部分第二流体15彼此流体分离,并与剩余区域8流体分离。特别地,第一区域22通过第一部分的第二流体23与剩余区域8流体分离。剩余区域8也通过第二部分的第二流体19与第二区域16流体分离。第二区域16借助于第三部分的第二流体20与第三区域17进一步流体分离。

[0068] 为了产生区域2,如在图3中已经描述的,将两种流体4、5引入到载体3中之后,通过成像装置11,产生了载体3的图像,特别是载体表面7的图像或通过图像叠加,整个流体体积

的图像。评估装置12基于所产生的图像确定细胞信息项,特别是位于第一流体4中的细胞1的位置。

[0069] 为了产生第一区域22,基于细胞1的确定的位置,将移位剂6移动到相对于载体3的位置,如图3或图4所示,将移位剂6在载体表面7的方向上沿y方向降低。

[0070] 在此,移位剂6的圆形端以使第一部分的第二流体23润湿载体表面7的方式移位第一流体4。然后,使移位剂6沿平行于载体表面7延伸的z、x方向移动,以产生第一区域22。

[0071] 第一区域22借助于第一部分的第二流体23与位于载体3内的剩余的第一流体4流体分离。因此,第一区域22由载体表面7、载体3的侧壁、润湿载体表面7的第一部分的第二流体23以及润湿第一区域22的第二流体5界定。在产生第一区域22之后,将移位剂6沿y方向从载体表面7移开。然后,将移位剂6移至相对于载体3的不同位置,从其开始产生图5所示的第二区域16。在第二区域16完成后,产生第三区域17。

[0072] 第二和第三区域16、17与第一区域22相似地产生,其中移位剂6以这样的方式移位第一流体4,使得第二流体的相应部分19、20润湿载体表面7。此外,移位剂6平行于载体表面7移动。即使当移位剂6平行于载体表面7移动时,第一流体4也会以第二流体的相应部分19、20润湿载体表面7的方式被移位。

[0073] 装置10还具有去除装置14。剩余区域8可通过去除装置14抽吸出。在这种情况下,去除装置14用于去除没有任何细胞的剩余区域8。可替代地或附加地,去除装置14可以用于抽吸出区域2。在预定的时间段或检查后进行抽吸,使得细胞生长在各个区域2中发生。

[0074] 图6示出了在产生多个区域2,即第一区域22、第二区域16和第三区域17之后的载体3的平面图。图6中所示的载体3中的细胞1的布置与图1至5中所示的载体3中的细胞1的布置不同。

[0075] 从图6可以看出,三个区域2的截面不同。此外,三个区域2在其设计和体积方面彼此不同。第一区域22具有圆形形状,第二区域16具有矩形形状,且第三区域17具有三角形形状。剩余区域8已通过去除装置14去除。

[0076] 第二区域16可分为两个子区域9。这可以通过移位第二区域16的第一流体4的移位剂6发生。结果,第二流体21的第四部分润湿载体表面7。分隔两个子区域9的第二流体21的第四部分在图6中以虚线示出。

[0077] 图6中所示的区域2可以通过图2-5中所示的方法来产生。这意味着,在已经将第二流体15的各个部分压靠在载体表面7上或者本身与载体表面7直接接触之后,移位剂6沿x、y方向移动。可替代地,可以根据以下结合图7描述的方法产生图6所示的区域。

[0078] 图7示出了根据本发明的装置10的一部分的侧视图,其中区域2具有细胞1。装置10在移位剂6的设计方面与图3或图4中所示的装置10不同。因此,图7所示的移位剂6在其面向载体表面7的端部具有图案元件27,通过该图案元件例如可以产生截面圆形区域2。图案元件27设计为空心圆柱体。

[0079] 为了产生封闭区域2,移动装置26仅将移位剂6沿y方向移动。因此,移位剂6将第二流体15的一部分在载体表面7的方向上挤压,直到其润湿载体表面7。可替代地,移位剂6可以与图4所示的实施方式类似的方式操作,使得移位剂6移位第一流体4,使得其与载体表面7直接接触。在移位剂6接触载体表面7之后,这在y方向上以相反的方向移动。第二流体5的一部分润湿载体表面7,从而实现区域2和第一流体的剩余部分18之间的流体分离。

[0080] 通过使用图6中所示的移位剂6,不必为了产生封闭区域2而沿x、z方向移动移位剂6。即,该区域可以仅通过仅在y方向上移动移位剂6来产生。

[0081] 参考编号列表:

[0082]	1	细胞
[0083]	2	区域
[0084]	3	载体
[0085]	4	第一流体
[0086]	5	第二流体
[0087]	6	移位剂
[0088]	7	载体表面
[0089]	8	没有细胞的剩余区域
[0090]	9	子区域
[0091]	10	装置
[0092]	11	成像装置
[0093]	12	评估装置
[0094]	13	容器
[0095]	14	去除装置
[0096]	15	一部分第二流体
[0097]	16	第二区域
[0098]	17	第三区域
[0099]	18	剩余部分
[0100]	19	第二部分的第二流体
[0101]	20	第三部分的第二流体
[0102]	21	第四部分的第二流体
[0103]	22	第一区域
[0104]	23	第一部分的第二流体
[0105]	25	获取装置
[0106]	26	移动装置
[0107]	27	图案元件
[0108]	x,y,z	方向。

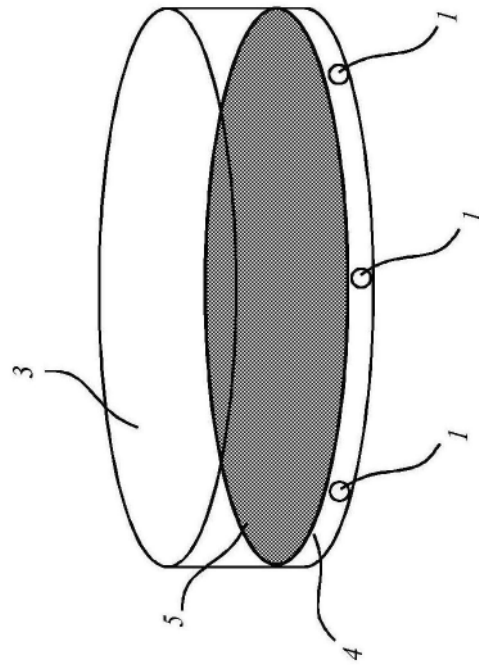


图1

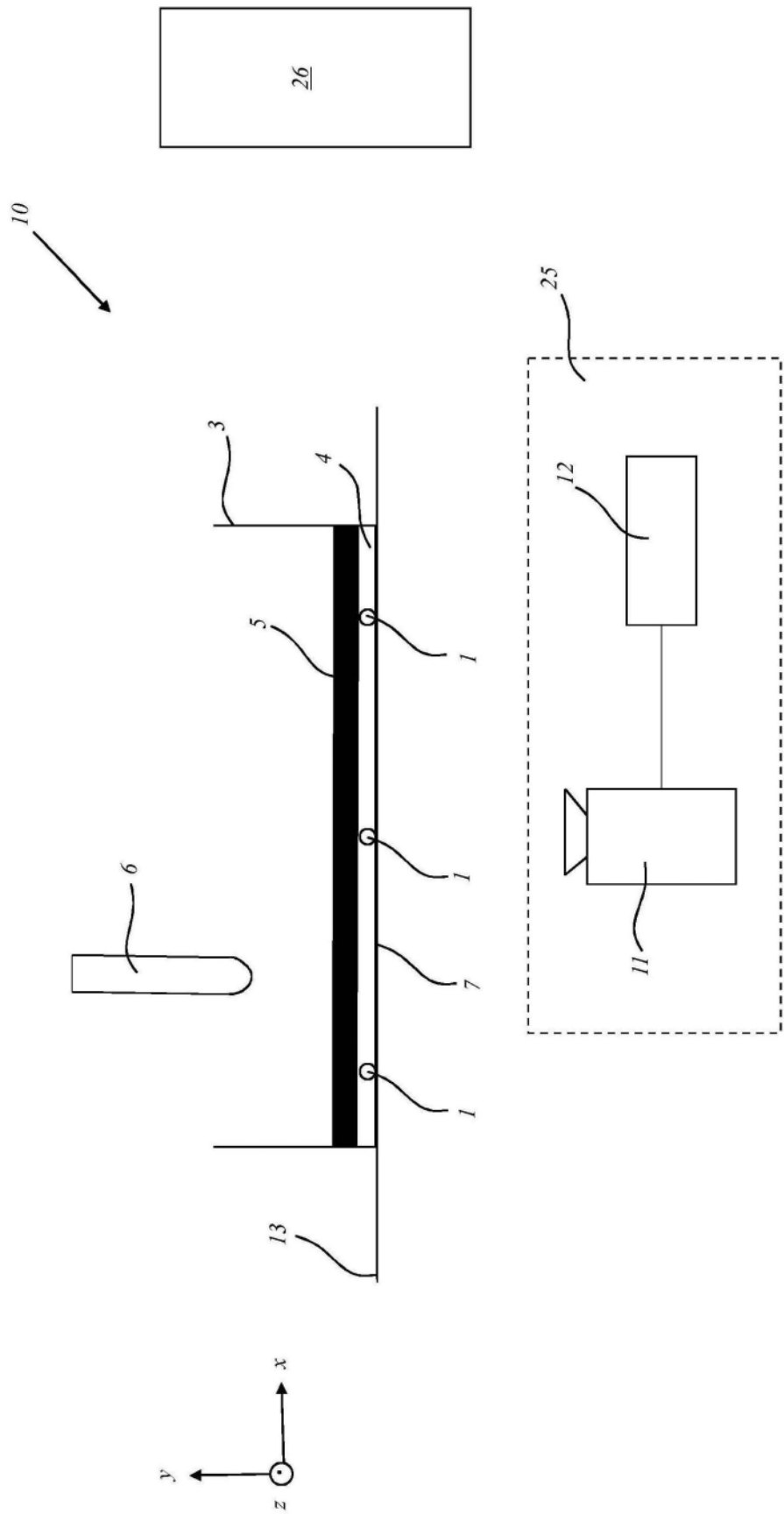


图2

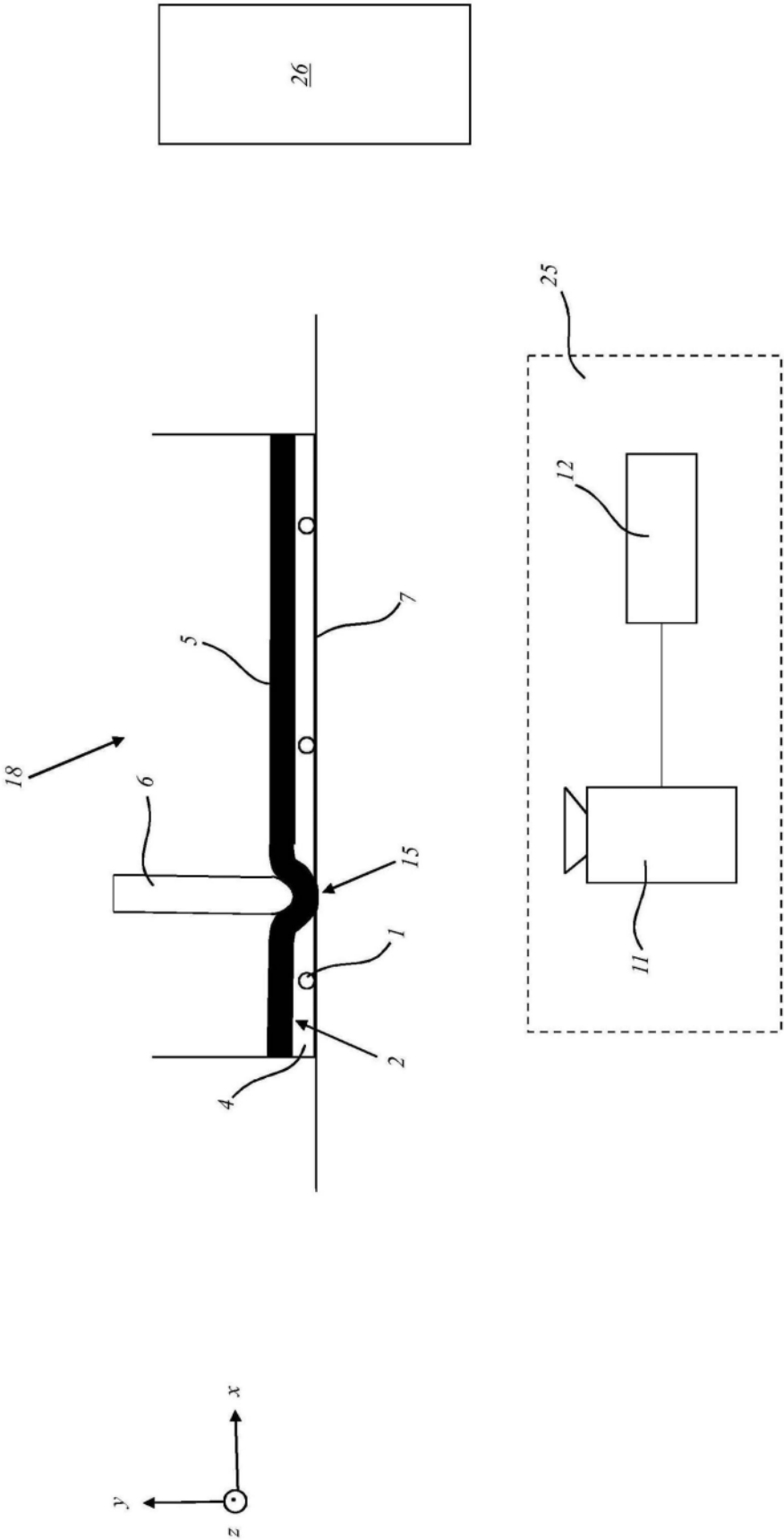


图3

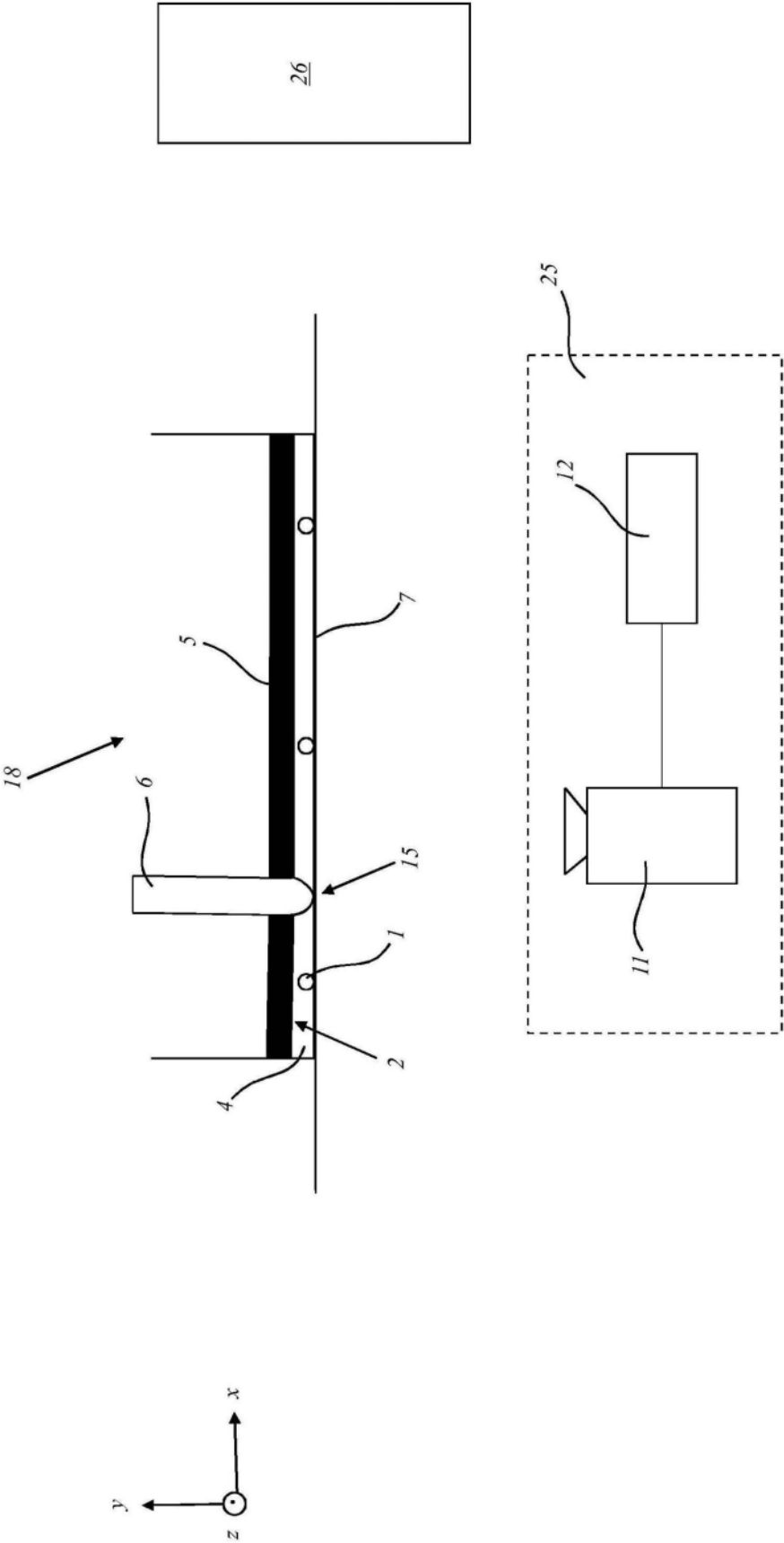


图4

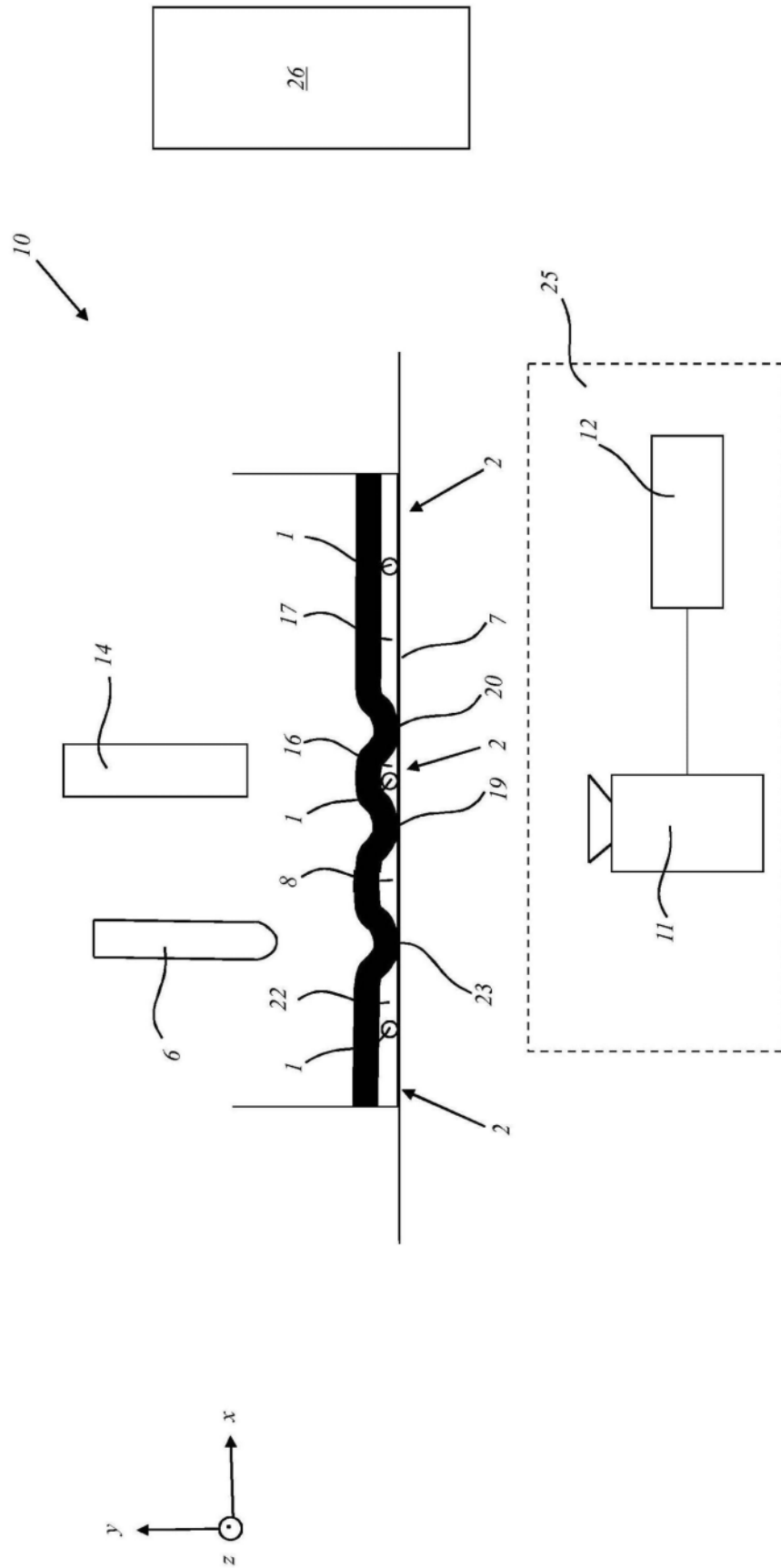


图5

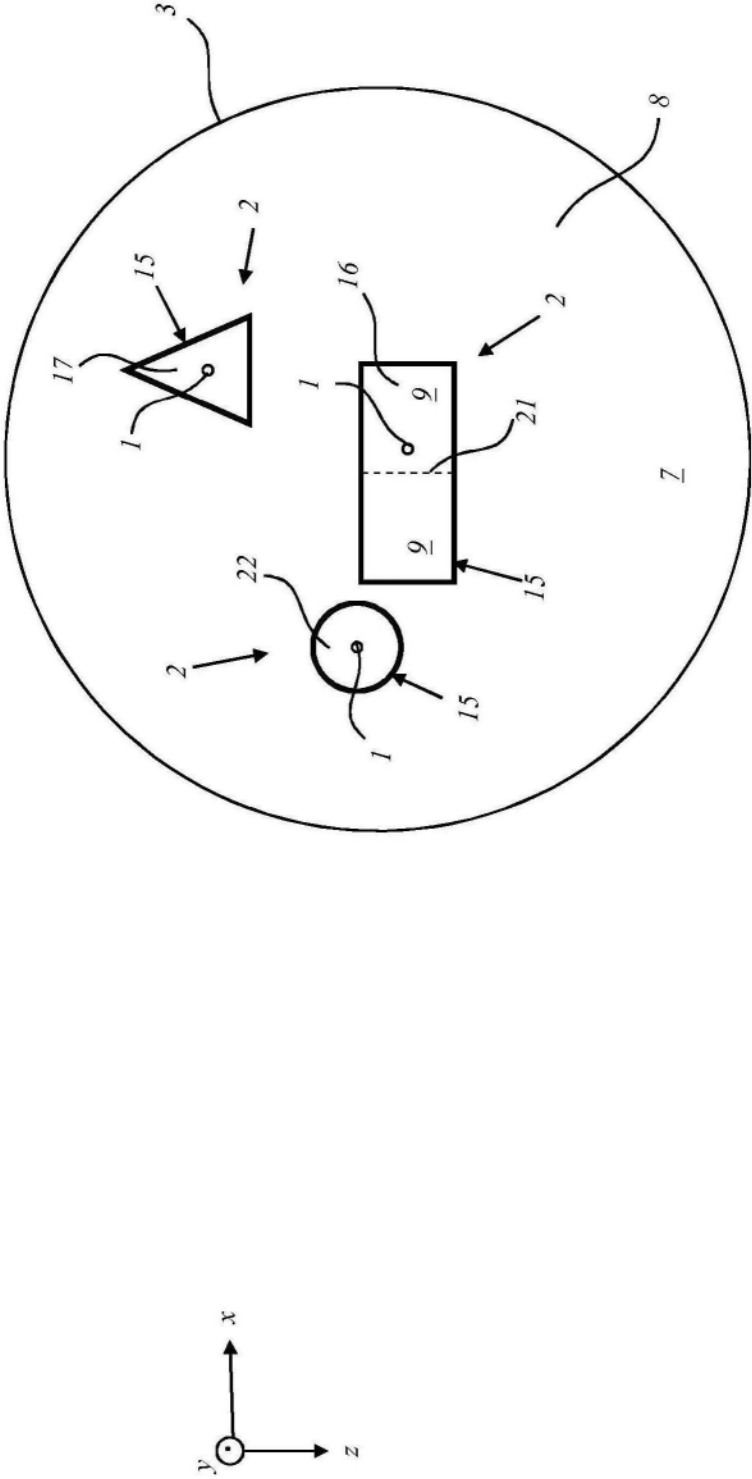


图6

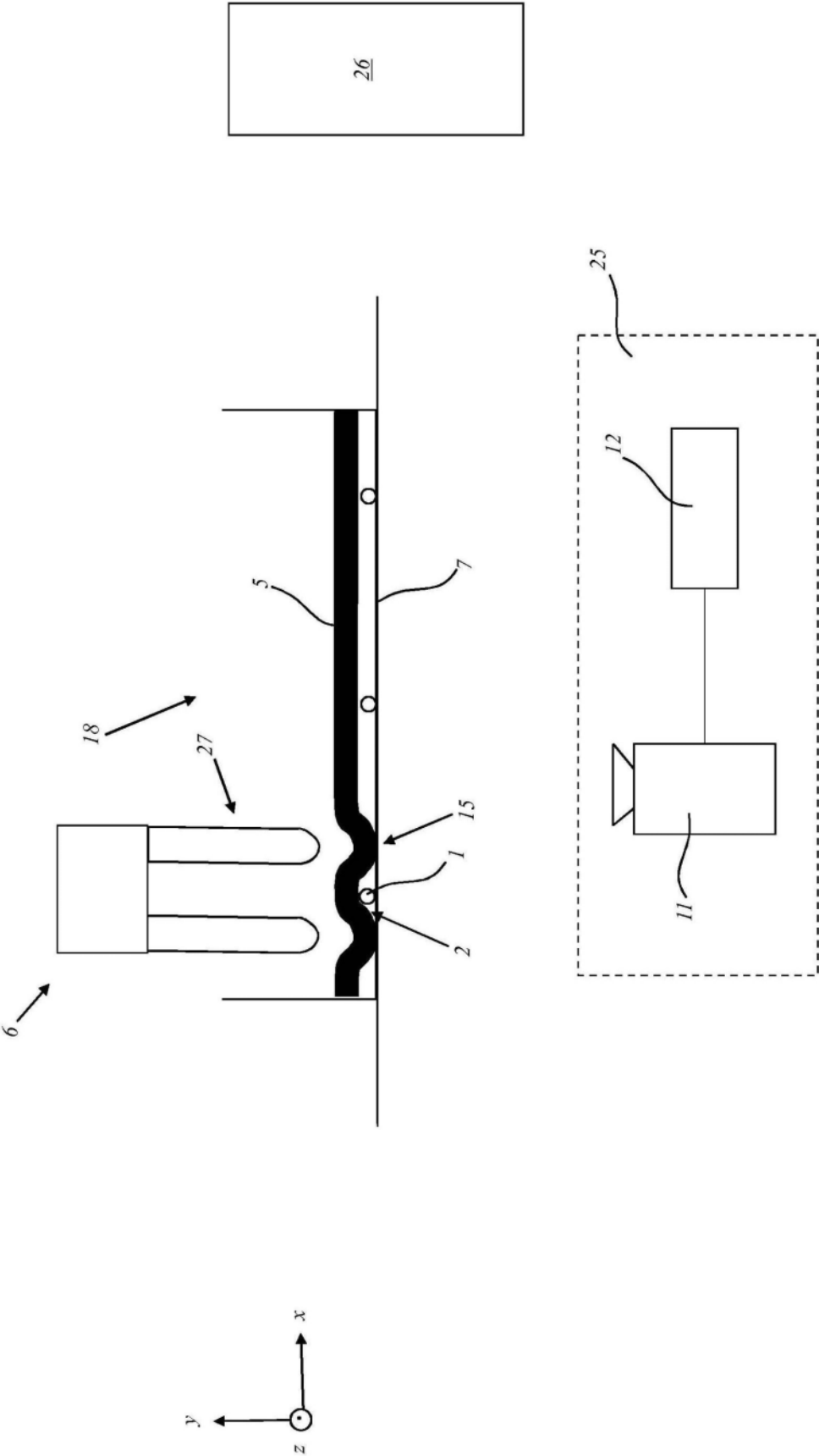


图7