



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) PI 0719508-7 A2**



(22) Data de Depósito: 29/11/2007

(43) Data da Publicação: 31/12/2013

(RPI 2243)

(51) *Int.Cl.:*

G01N 15/14

G01N 33/483

**(54) Título:** SISTEMA PARA MANIPULAR INDIVIDUALMENTE UMA PARTÍCULA EM UM FLUIDO, SISTEMA DE CARACTERIZAÇÃO PARA CARACTERIZAR UMA PARTÍCULA, MÉTODOS PARA MANIPULAR INDIVIDUALMENTE UMA PARTÍCULA EM UM FLUIDO E PARA CARACTERIZAR UMA PARTÍCULA EM UM FLUIDO, CONTROLADOR PARA USO EM UM SISTEMA, PRODUTO DE PROGRAMA DE COMPUTADOR, DISPOSITIVO DE ARMAZENAGEM DE DADOS LEGÍVEIS POR MÁQUINA, E, TRANSMISSÃO DOS PRODUTOS DE PROGRAMA DE COMPUTADOR.

**(57) Resumo:**

**(30) Prioridade Unionista:** 01/12/2006 EP 06125224.3

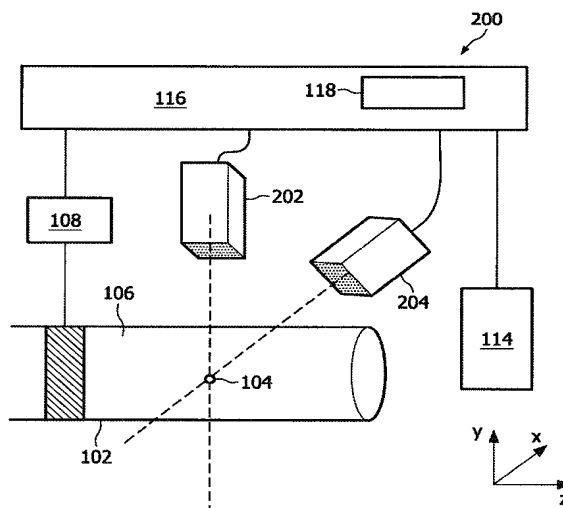
**(73) Titular(es):** Koninklijke Philips Electronics N. V

**(72) Inventor(es):** Dirkjan B. Van Dam, Judith M. Rensen, Simone I. E. Vulto, Thomas J. de Hoog

**(74) Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

**(86) Pedido Internacional:** PCT IB2007054841 de 29/11/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/068680de 12/06/2008



“SISTEMA PARA MANIPULAR INDIVIDUALMENTE UMA  
PARTÍCULA EM UM FLUIDO, SISTEMA DE CARACTERIZAÇÃO  
PARA CARACTERIZAR UMA PARTÍCULA, MÉTODOS PARA  
MANIPULAR INDIVIDUALMENTE UMA PARTÍCULA EM UM  
5 FLUIDO E PARA CARACTERIZAR UMA PARTÍCULA EM UM  
FLUIDO, CONTROLADOR PARA USO EM UM SISTEMA, PRODUTO  
DE PROGRAMA DE COMPUTADOR, DISPOSITIVO DE  
ARMAZENAGEM DE DADOS LEGÍVEIS POR MÁQUINA, E,  
TRANSMISSÃO DOS PRODUTOS DE PROGRAMA DE  
10 COMPUTADOR”

#### CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção relaciona-se ao campo de manipulação e  
caracterização de partícula. Mais particularmente, a presente invenção  
relaciona-se a métodos e sistemas para manipular objetos ou partículas, tais  
15 como, por exemplo, células biológicas, à vista de sua inspeção ou  
caracterização, bem como a software para realizar tais métodos.

#### FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Caracterização de produtos em análise é freqüentemente usada  
em testes químicos, bioquímicos ou biológicos, no sentido de detectar a  
20 presença de certos tipos de produtos em análise. Por exemplo, detectando e/ou  
caracterizando propriedades de células, em princípio é possível detectar  
células malignas, tais como por exemplo, células pré cancerosas, abrindo a  
possibilidade de detectar e/ou monitorar o progresso de doenças, por exemplo,  
de pré invasivas para invasivas. A detecção e/ou caracterização de partículas  
25 únicas, conforme freqüentemente usada em aplicações de biossensor, permite  
deste modo obter resultados qualitativos e quantitativos. Uma opção para  
detectar características de partícula única é vincular seletivamente partículas  
de interesse a uma superfície e sentir suas características particulares. Uma  
outra opção para detectar características de partícula única é capturando

partículas únicas em um fluido, usando sistemas de captura.

Um número de técnicas de captura diferentes é conhecido, tal como usar sistemas de captura baseados, por exemplo, em lasers, também conhecidos como pinças ópticas, usando dieletroforese, usando um campo acústico, usando contração de um canal de fluxo, etc. A maioria destas técnicas não permite determinação ou controle da orientação da célula. A orientação da célula, entretanto, pode desempenhar um papel significativo na caracterização da célula, como por exemplo, pode ocorrer detecção errônea quando a partícula impede a detecção de uma característica de partícula presente do lado posterior da partícula, ou quando uma orientação pré-determinada de uma partícula é vantajosa para executar o manuseio sobre aquela partícula. Em outras palavras, o impacto de ser capaz de orientar uma partícula a ser caracterizada ou tratada, na pesquisa e em aplicações de célula única, pode ser significativo.

No Pedido de Patente Internacional WO2006/059109, um analisador de célula única é descrito, no qual a captura e manipulação de células é efetuada usando uma captura óptica. A captura óptica usa um laser e lentes de focalização para manipular a célula dentro da captura óptica. Movendo o feixe laser focalizado em três dimensões, a posição da célula pode ser mudada, ajustando uma separação entre focos múltiplos, a célula pode ser esticada ou comprimida e, girando a polarização do feixe ou a configuração de focos de feixe, a célula pode ser girada.

## SUMÁRIO DA INVENÇÃO

É um objetivo da presente invenção prover bons sistemas e métodos para manipular partículas em um fluido, bem como software para realizar tais métodos. É uma vantagem das realizações da presente invenção, que sistemas e métodos são obtidos onde a orientação de partícula, por exemplo, partículas únicas, pode ser selecionada para fins de caracterização, detecção e/ou tratamento. O objetivo acima é alcançado por um método e

dispositivo de acordo com a presente invenção.

A presente invenção relaciona-se no sistema para manipular individualmente uma partícula em um fluido, o sistema compreendendo um gerador de fluxo adaptado para gerar um fluxo de fluido laminar do fluido em um canal de fluido, e um manipulador de partícula adaptado para capturar e orientar a partícula no canal de fluido, controlando uma força de cisalhamento líquida induzida pelo fluxo de fluido laminar na partícula. O manipulador de partícula pode ser adaptado para controlar a orientação e/ou rotação da partícula, mudando uma posição da partícula em um campo de fluxo do fluxo laminar do fluido e/ou variando uma distribuição de velocidade em um campo de fluxo do fluxo laminar do fluido. O provimento de uma força de cisalhamento líquida pode ser efetuado introduzindo a partícula em um campo de força de cisalhamento possuindo um gradiente de força de cisalhamento. A partícula deste modo pode ser girada por uma força de cisalhamento de um lado, sendo maior que uma força de cisalhamento do outro lado, resultando em uma força de cisalhamento líquida na partícula. É uma vantagem de realizações da presente invenção que o sistema permite alterar a orientação de uma partícula. É adicionalmente uma vantagem de realizações da presente invenção, que a orientação precisa de posicionamento de uma partícula podem ser obtidos. É também uma vantagem de realizações da presente invenção que um sistema de manipulação de partícula única pode ser obtido. É também uma vantagem de realizações da presente invenção, que cada orientação requerida da partícula pode ser obtida. O manipulador de partícula pode atuar diretamente na partícula a ser capturada ou pode atuar em tal partícula atuando sobre um rótulo vinculado à partícula.

O manipulador de partícula pode compreender um controlador de posição de partícula para controlar uma posição da partícula em uma direção substancialmente perpendicular a uma direção de fluxo do fluxo de fluido laminar. É uma vantagem de tais realizações que o sistema de captura e

controlador de posição de partícula pode ser o mesmo componente, isto é, que a ação de posicionamento e captura pode ser efetuada pelo mesmo componente. É também uma vantagem de tais realizações que a orientação pode ser controlada pela posição da partícula, permitindo operar o sistema em  
5 fluxo contínuo.

O controlador de posição da partícula pode ser adaptado para mover a partícula para uma posição pré-determinada no canal de fluido, onde uma força de cisalhamento líquida pré-determinada sobre a partícula é induzida pelo fluxo laminar. É também uma vantagem de tais realizações que  
10 o controlador de posição da partícula permite mover precisamente a partícula. É uma vantagem de tais realizações que a direção de rotação da partícula pode ser selecionada. É também uma vantagem de tais realizações que a quantidade de rotação requerida pode ser facilmente ajustada e pode ser obtida precisamente. É uma vantagem de tais realizações que a orientação requerida  
15 pode ser obtida eficientemente.

A forma do canal de fluido pode ser adaptada de tal modo que o canal de fluido compreende pelo menos uma posição em uma região de captura para a partícula, onde nenhuma força de cisalhamento líquida atua sobre a partícula quando um fluxo laminar está presente. É uma vantagem de  
20 tais realizações que o sistema possa ser usado com regime de fluxo laminar contínuo. O controlador de posição da partícula pode ser adaptado para mover a partícula para a posição em que nenhum gradiente de força de cisalhamento atua na partícula quando um fluxo laminar está presente.

O manipulador de partícula, adaptado para controlar uma força  
25 de cisalhamento líquida induzida pelo fluxo de fluido laminar sobre a partícula, pode ser adaptado para controlar uma intensidade do fluxo de fluido laminar gerado pelo gerador de fluxo.

O manipulador de partícula pode compreender um controlador de fluxo para controlar uma intensidade do fluxo de fluido laminar gerado

pelo gerador de fluxo. A intensidade de fluxo, por exemplo, determinada pela velocidade de fluxo máxima, pode ser tal que a velocidade de fluxo máxima varia entre 0 e uma velocidade de fluxo máxima pré-determinada. Controlar a força de cisalhamento líquida pode compreender o estado

5 LIGADO/DESLIGADO do gerador de fluxo e/ou a velocidade de fluxo de fluido laminar. É uma vantagem de tais realizações que o sistema possa ser usado para vários tipos de canais de fluido, por exemplo, para várias formas de canais de fluido. É também uma vantagem de tais realizações que a velocidade de rotação das partículas pode ser selecionada.

10 O manipulador de partícula pode compreender pelo menos uma pinça óptica. O manipulador de partícula pode compreender duas pinças ópticas cruzadas. As pinças ópticas podem compreender pontos de foco configuráveis e ajustáveis, permitindo posicionar partículas em duas direções não paralelas perpendiculares à direção do fluxo.

15 O manipulador de partículas pode compreender pelo menos uma captura dieletoforética.

O sistema adicionalmente pode compreender um sistema de realimentação para determinar uma posição e orientação de uma partícula e para prover sinais de controle de realimentação ao manipulador de partículas.

20 É uma vantagem do sistema de acordo com tais realizações, que a manipulação pode ser efetuada de um modo automatizado e/ou automático,

O sistema adicionalmente pode compreender um sistema de manuseio adaptado para injetar material e/ou extrair material da partícula sob uma orientação pré-determinada da partícula. É uma vantagem de tais

25 realizações que o manuseio mais preciso de partículas pode ser obtido, sem a necessidade de orientar bioquimicamente as partículas.

O gerador de fluxo pode ser adaptado para prover uma velocidade de fluxo máxima do fluxo de fluido laminar entre 0 m/s e  $10^{-3}$  m/s. Alternativamente, ou em adição a isto, o controlador de fluxo pode ser

adaptado para prover uma velocidade de fluxo máxima do fluxo de fluido laminar entre 0 m/s e  $10^{-3}$  m/s. A velocidade máxima de fluxo, que pode ser a velocidade no centro do canal de fluido, pode estar pelo menos entre 0 m/s e  $10^{-3}$  m/s. Alternativamente ou em adição a isto, a velocidade de fluxo máxima  
5 pode ser pelo menos  $10^{-5}$  mm/s, por exemplo, pelo menos  $10^{-4}$  mm/s, por exemplo, pelo menos  $10^{-3}$  mm/s.

O sistema pode ser adaptado para manipular individualmente células biológicas.

A presente invenção também se relaciona a um sistema de  
10 caracterização para caracterizar uma partícula, o sistema de caracterização de partícula compreendendo um sistema para manipular individualmente uma partícula em um fluido, como descrito acima, por exemplo, um sistema compreendendo um gerador de fluxo adaptado para gerar um fluxo de fluido laminar do fluido em um canal de fluido, e um manipulador de partícula  
15 adaptado para capturar e orientar a partícula no canal de fluido, controlando uma força de cisalhamento líquida induzida pelo fluxo de fluido laminar na partícula, e o sistema de caracterização adicionalmente adaptado para determinar uma propriedade característica da partícula.

O sistema de caracterização pode compreender um meio de  
20 detecção para detectar uma propriedade óptica ou magnética da partícula ou de um rótulo vinculado à partícula. É uma vantagem de realizações de acordo com a presente invenção que uma caracterização mais precisa e/ou eficiente de partículas pode ser efetuada.

A presente invenção adicionalmente relaciona-se a um método  
25 para manipular individualmente uma partícula em um fluido, o método compreendendo gerar um fluxo de fluido laminar do fluido em um canal de fluido, capturar individualmente a partícula no canal de fluido e orientar a partícula controlando uma força de cisalhamento líquida induzida pelo fluxo de fluido laminar na partícula. Controlar uma força de cisalhamento líquida

pode ser executado introduzindo a partícula em um campo de força de cisalhamento possuindo um gradiente de força de cisalhamento. Orientar a partícula pode compreender controlar a orientação e/ou rotação da partícula, mudando uma posição da partícula em um campo de fluxo do fluxo laminar do fluido e/ou mudando uma distribuição de velocidade em um campo de fluxo do fluxo laminar do fluido. A partícula deste modo pode ser girada por uma força de cisalhamento de um lado, sendo maior que uma força de cisalhamento do outro lado, resultando em um força de cisalhamento líquida na partícula. O controle pode compreender trazer a partícula em um campo de fluxo laminar, criando um gradiente de força de cisalhamento na partícula. O controle pode compreender induzir um gradiente de força de cisalhamento na partícula, comutando o campo de fluxo laminar para LIGADO. Manipular a partícula pode ser orientar a partícula. Manipular a partícula pode ser manipular uma célula biológica.

A presente invenção também se relaciona a um método para caracterizar uma partícula em um fluido, compreendendo manipular individualmente a partícula de acordo com o método para manipular uma partícula em um fluido conforme descrito acima, de tal modo que uma orientação pré-determinada da partícula é obtida, e determinar uma propriedade da partícula sob a orientação pré-determinada.

A presente invenção também se relaciona a um controlador para uso em um sistema para manipular individualmente uma partícula, por exemplo, uma célula biológica em um fluido, conforme descrito acima.

A presente invenção também se relaciona a um produto de programa de computador para, quando executado em um meio de computação, executar um método para manipular individualmente uma partícula, por exemplo, uma célula biológica em um fluido, o método compreendendo gerar um fluxo de fluido laminar no fluido em um canal de fluido, capturando individualmente a partícula no canal de fluido, e orientar a

partícula controlando uma força de cisalhamento líquida induzida pelo fluxo de fluido laminar sobre a partícula.

5 A presente invenção relaciona-se adicionalmente a um dispositivo de armazenagem de dados legíveis por máquina armazenando o produto de programa de computador, conforme descrito acima e/ou à transmissão de tal produto de programa de computador através de uma rede de telecomunicações local ou de área extensa.

10 É também uma vantagem das realizações da presente invenção que sistemas e métodos eficientes são obtidos para orientar objetos e partículas, por exemplo, partículas únicas. É uma vantagem das realizações da presente invenção que não são requeridos sistemas de captura complexos tais como por exemplo, sistemas laser com focos múltiplos ou com feixes lasers rotativos. É adicionalmente uma vantagem das realizações da presente invenção que a orientação de partículas pode ser efetuada de um modo preciso. É também uma vantagem das realizações da presente invenção que a orientação de partículas pode ser efetuada de um modo controlado. É uma vantagem das realizações da presente invenção que a orientação inicial, por exemplo, sendo orientação randômica de partículas capturas, por exemplo, células, pode ser alterada e pode ser controlada. Em outras palavras, realizações particulares da presente invenção provêm mecanismos de controle que permitem girar partículas de um modo controlado. É também uma vantagem das realizações da presente invenção que as partículas orientadas usando tais métodos e sistemas são minimamente perturbadas, modificadas e/ou danificadas, por exemplo, porque não há contato mecânico requerido.

25 Aspectos particulares e preferidos da invenção são estabelecidos nas reivindicações independentes e dependentes que a acompanham. Características das reivindicações dependentes podem ser combinadas com características das reivindicações independentes e com características de outras reivindicações dependentes conforme apropriado e

não meramente conforme explicitamente relatado nas reivindicações.

Os ensinamentos da presente invenção permitem que o projeto de métodos e aparelhos melhorados para caracterização e/ou tratamento de partículas, por exemplo, para caracterização óptica de partículas. As acima e  
5 outras características, representações e vantagens da presente invenção tornar-se-ão aparentes a partir da descrição detalhada a seguir, considerada em conjunto com os desenhos que a acompanham, que ilustram, por meio de desenhos, os princípios da invenção. Esta descrição é dada para fins de exemplo apenas, sem limitar o escopo da invenção. As figuras de referência  
10 cotadas abaixo referem-se aos desenhos anexos.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Figura 1 é uma representação esquemática de um sistema para manipular partículas de acordo com uma realização do primeiro aspecto da presente invenção.

15 Figura 2 é uma representação esquemática da influência de um fluxo de fluido em uma partícula no fluxo de fluido, como pode ocorrer em um sistema para manipular partículas de acordo com uma realização do primeiro aspecto da presente invenção.

20 Figura 3 é um gráfico da velocidade versus posição na seção transversal de um canal de fluido simétrico axial, como pode ser explorado no sistema para manipular partículas de acordo com uma realização do primeiro aspecto da presente invenção.

25 Figura 4 é um gráfico da força de cisalhamento versus posição na seção transversal de um canal de fluido simétrico axial, como pode ser explorado em um sistema para manipular partículas de acordo com uma realização do primeiro aspecto da presente invenção.

Figura 5 e Figura 6 consistem em uma representação esquemática de (parte de) um sistema típico para manipular partículas, usando duas pinças ópticas como meios de posicionamento vertical e horizontal de

partículas de acordo com uma primeira realização particular do primeiro aspecto da presente invenção.

Figura 7 é uma representação esquemática do posicionamento de uma célula por feixes de luz, como pode ser usado no sistema para  
5 manipular partículas de acordo com uma realização do primeiro aspecto da presente invenção.

Figura 8 é uma representação esquemática de um sistema para manipular partículas usando uma pinça óptica como meio de posicionamento de partículas, de acordo com uma segunda realização particular do primeiro  
10 aspecto da presente invenção.

Figura 9 é uma representação esquemática de um sistema de caracterização para caracterizar partículas de acordo com uma realização do segundo aspecto da presente invenção.

Figura 10 é uma representação esquemática de um sistema de  
15 computação conforme pode ser usado para executar um método para manipular partículas de acordo com uma realização do quarto aspecto da presente invenção.

Nas diferentes figuras, os mesmos sinais de referência se referem aos mesmos ou a elementos análogos.

## 20 DESCRIÇÃO DETALHADA DAS REALIZAÇÕES

A presente invenção será descrita com respeito a realizações particulares e com referência a certos desenhos, porém a invenção não está limitada a isto, mas somente pelas reivindicações. Quaisquer sinais de referência nas reivindicações não serão considerados como limitando o  
25 escopo. Os desenhos descritos são apenas esquemáticos e são não limitantes. Nos desenhos, o tamanho de alguns dos elementos pode ser exagerado e não desenhado em escala para fins ilustrativos.

Onde o termo “compreendendo” é usado na presente invenção e reivindicações, este não exclui outros elementos ou etapas. Onde um artigo

indefinido ou definido é usado ao se referir a um nome no singular, por exemplo, “um” ou “uma”, “o” isto inclui um plural daquele nome, a menos que algo seja declarado especificamente. Ainda mais, os termos primeiro, segundo e similares na descrição e nas reivindicações, são usados para  
5 distinguir entre elementos similares e não necessariamente para descrever uma seqüência, seja temporalmente, espacialmente, na classificação ou de qualquer outra maneira. Ainda mais, os termos topo, fundo e similares na descrição e nas reivindicações são usados para fins descritivos e não necessariamente para descrever posições relativas. Deve ser entendido que os  
10 termos acima usados são intercambiáveis sob circunstâncias apropriadas e que as realizações da invenção aqui descritas são capazes de operação em outra seqüência e/ou orientações além das descritas ou ilustradas aqui.

Referência através desta especificação a “uma realização” significa que uma representação particular, estrutura ou característica descrita  
15 em conexão com a realização está incluída em pelo menos uma realização da presente invenção. Então, o aparecimento da frase “em uma realização” em vários locais através desta especificação não é necessariamente referindo-se à mesma realização, porém pode fazer isto. Ainda mais, as representações particulares, estruturas ou características podem ser combinadas de qualquer  
20 maneira adequada, como seria aparente a um especialista na técnica a partir desta descrição, em uma ou mais realizações.

Similarmente, deveria ser verificado que, na descrição de realizações típicas da invenção, várias características da invenção são por vezes agrupadas juntas em uma única realização, figura ou descrição desta  
25 para a finalidade de delinear a descrição e auxiliar o entendimento de um ou mais dos vários aspectos inventivos. Este método de descrição, entretanto, não deve ser interpretado como refletindo uma intenção de que a invenção reivindicada requer mais características do que as expressamente citadas em cada reivindicação. Ao invés disso, como as reivindicações seguintes

refletem, aspectos inventivos residem em menos que todas as características de uma única realização descrita precedente. Então, as reivindicações seguindo a descrição detalhada são deste modo expressamente incorporadas nesta descrição detalhada, com cada reivindicação permanecendo como si  
5 mesma como uma realização separada desta invenção.

Ainda mais, enquanto algumas realizações aqui descrita incluem algumas porém não outras características incluídas em outras realizações, combinações de características de realizações diferentes são destinadas a estarem dentro do escopo da invenção e formam diferentes  
10 realizações, como seria entendido pelos especialistas na técnica. Por exemplo, nas seguintes reivindicações, quaisquer das realizações reivindicadas podem ser usadas em qualquer combinação.

Ainda mais, algumas das realizações são descritas aqui como um método ou combinação de elementos de um método que pode ser  
15 implementado por um processador de um sistema de computador, ou por outros meios para realizar a função. Então, um processador com as instruções necessárias para realizar tal método ou elemento de um método formam meio para realizar o método ou elemento de um método. Ainda mais, um elemento descrito aqui de uma realização de aparelho é um exemplo de um meio para  
20 realizar a função executada pelo elemento, para a finalidade de executar a invenção.

Na descrição aqui provida, numerosos detalhes específicos são relatados. Entretanto, é entendido que realizações da invenção podem ser praticadas sem estes detalhes específicos. Em outras instâncias, métodos bem  
25 conhecidos, estruturas e técnicas não foram mostrados em detalhe no sentido de não obscurecer o entendimento desta descrição.

Os seguintes termos ou definições são providos somente para auxiliar no entendimento da invenção.

Onde, na presente invenção é usado o termo “partícula” pode

ser feita referência a partículas químicas, bioquímicas ou biológicas, por exemplo, que necessitam ser detectadas, tais como por exemplo, porém não limitado a células, órgãos celulares, membranas, bactérias, vírus, cromossomos, DNA, RNA, pequenas molecular orgânicas, metabólitos, proteínas incluindo enzimas, peptídeos, segmentos de ácido nucléico, esporos, microorganismos e fragmentos ou produtos destes, polímeros, íons metálicos, toxinas, drogas ilícitas, explosivos, etc. As partículas preferivelmente possuem um diâmetro maior que 0,1  $\mu\text{m}$ , mais preferivelmente maior que 0,5  $\mu\text{m}$ , por exemplo, maior que 1  $\mu\text{m}$ , pois tais partículas tipicamente sofrerão menos do movimento difusivo inerente adicional. Partículas, especialmente partículas menores tais como por exemplo, alguns segmentos de DNA, RNA, ácido nucléico, etc., podem ser também acopladas a partículas maiores no sentido de orientá-las ou posicioná-las. As partículas podem ser células biológicas.

Onde é usado o termo “fluxo laminar” na presente invenção, é feita referência a um regime de fluxo pelo qual o fluxo ocorre em camadas, por exemplo, camadas paralelas ou concêntricas, dependendo da forma do canal de fluxo. O fluxo pode também ser referido como fluxo não turbulento ou fluxo aerodinâmico. O fluxo pode, por exemplo, ser determinado por seu Número de Reynolds, expressando a relação do produto da densidade, velocidade de fluido e diâmetro de canal médio com a viscosidade. Nas presentes realizações, o fluxo pode ter um número de Reynolds entre 0 e 10, por exemplo, um número de Reynolds entre 0 e 1, um número de Reynolds entre 0 e 0,5.

Em um aspecto, a presente invenção relaciona-se a um sistema para manipular uma partícula em um fluido. O sistema deste modo permite orientação da partícula no fluido, o que é vantajoso, por exemplo, se uma representação de partícula deve ser detectada porém está oculta no lado posterior da partícula com respeito a um sistema de detecção, ou se uma

orientação pré-determinada para detecção ou manuseio é preferida. O sistema pode ser adaptado para manipular uma única partícula, isto é, para manipular individualmente uma partícula, por exemplo, partícula biológica. O sistema compreende um gerador de fluxo para gerar um fluxo de fluido laminar do fluido compreendendo a partícula em um canal de fluido e um manipulador de partícula para capturar a partícula no canal de fluido e para controlar uma força de cisalhamento induzida pelo fluxo de fluido laminar na partícula. O manipulador de partícula portanto, pode compreender um sistema de captura de partícula, tal como, por exemplo, um sistema de captura óptica, usando um campo acústico, usando dieletroforese, usando uma deformação do canal, e para algumas partículas, usando um campo elétrico e/ou magnético. Ainda mais, este pode compreender um controlador de posição de partícula e/ou um controlador de fluxo para controlar o gerador de fluxo.

Diferentes componentes padrão e opcionais são mostrados por meio de exemplo na Figura 1, a invenção não estando limitada a isto. Os diferentes componentes de um sistema típico 100 para manipular uma partícula 104 serão adicionalmente discutidos em mais detalhes, com referência às Figuras 1 a 8.

O sistema 100 para manipular a partícula 104 no fluido 106 compreende um gerador de fluxo 108. Tal gerador de fluxo 108 pode por exemplo, ser um gerador de fluxo ativo (parcial ou pleno), compreendendo por exemplo, um meio de bombeamento para bombear o fluido 106 através do canal de fluido 102, por meio do qual o controle é efetuado controlando os meios de bombeamento e/ou o gerador de fluxo 108 pode ser um gerador de fluxo passivo (parcial ou pleno), onde o fluxo é gerado por forças naturais, tais como pressão gravitacional ou forças capilares e onde o controle do fluxo é efetuado usando uma válvula ou conjunto de válvulas. O gerador de fluxo 108 é adaptado para gerar um fluxo laminar em um canal de fluido 102, onde a manipulação da partícula 104 no fluido 106 será efetuada. O gerador de

fluxo 108 pode, por exemplo, ser adaptado para gerar uma velocidade de fluido de tal modo que, para uma dada viscosidade e densidade de fluido e dimensões de canal de fluido dadas, seja obtido um fluxo laminar. Quando ocorre fluxo laminar para um fluido, esforço de cisalhamento diferente está presente em posições diferentes no canal de fluxo. Tal fluxo pode, por exemplo, ser caracterizado por um número de Reynolds entre 0 e 4000, preferivelmente um número de Reynolds entre 0 e 3000, ainda mais preferivelmente um número de Reynolds entre 0 e 2000. O gerador de fluxo 108 pode, por exemplo, ser adaptado para prover uma velocidade de fluido entre 0 m/s e  $10^{-3}$  m/s, por exemplo, entre 0 m/s e  $10^{-4}$  m/s, por exemplo, entre 0 m/s e  $1.10^{-5}$  m/s, por exemplo, entre 0 m/s e  $1.10^{-6}$  m/s. As dimensões e formas do canal de fluido 102 no sistema 100 também podem ser adaptadas para estar em uma faixa adequada para obter facilmente condições de fluxo laminar. O canal de fluido 102 pode ser de uma forma tubular, por exemplo, uma forma simétrica axial, gerando então um fluxo laminar concêntrico, isto é, um fluxo pelo qual a velocidade de fluido possui um perfil radial e onde, no centro do canal de fluido 102, substancialmente não há força de cisalhamento líquida sobre uma partícula 104 no fluxo de fluido. O canal de fluido 102 também pode ser de forma substancialmente retangular, isto é, o fluxo de fluido pode, por exemplo, ser o fluxo de fluido entre duas placas. Para facilidade de entendimento, as realizações e exemplos serão descritos para canais de fluido tubulares com uma forma simétrica axial, embora a invenção não esteja limitada a isto. Por exemplo, outras formas do canal de fluido 102 também podem ser usadas, possuindo seu próprio perfil de velocidade de fluxo de fluido laminar específico. Embora seja preferido que haja pelo menos um ponto na seção transversal do canal de fluido 102, onde a velocidade de fluxo de ambos os lados seja substancialmente a mesma, de tal modo que não haja força de cisalhamento líquida substancial sobre a partícula 104, a invenção não está limitada a isto. Como será ilustrado mais tarde, é também

possível, por exemplo, controlar a rotação controlando o fluxo de fluido.

Criando um fluxo laminar, em geral ocorrerão diferentes velocidades de fluido em diferentes posições no canal de fluido 102. Isto é ilustrado nas Figuras 2 a 4 para o exemplo de um canal de fluido 102 simétrico axial, a invenção não estando limitada a isto. Na Figura 2, é mostrado que uma rotação será induzida em uma partícula 104 se um fluxo de fluido estiver presente e a partícula não estiver no centro do canal de fluido 102. A rotação ocorrerá na direção indicada pela seta r. A velocidade de rotação da partícula pode depender da velocidade de fluxo e da posição da célula no canal. Esta rotação é induzida por uma diferença na velocidade de fluxo em dois lados diferentes da partícula 104 no fluido 106. O perfil de velocidade ao longo de um diâmetro do canal de fluido 102 simétrico axial é mostrada na Figura 3, indicando a diferença na velocidade de fluxo. Tal perfil de velocidade induz um esforço de cisalhamento na partícula, conforme indicado na Figura 4. Um gradiente de força de cisalhamento é induzido por um fluxo laminar em todas as posições no tubo, exceto em posições no eixo central do tubo, ou para formas mais gerais do canal de fluido no centro do canal de fluido. Pode ser visto no gráfico da Figura 4 mostrando o esforço de cisalhamento como função da posição, que em uma posição central no canal de fluido 102 o esforço de cisalhamento é zero, resultando em nenhuma rotação, ao passo que mais próximo das paredes do canal de fluido 102 o esforço de cisalhamento é maior, resultando em rotação. Em outras palavras, se um fluxo laminar é gerado, uma partícula não presente no centro ou eixo central do canal de fluido começará a girar em uma direção. Dependendo da posição da partícula, esforço de cisalhamento negativo ou positivo pode ser induzido, permitindo a rotação da partícula 104 em diferentes direções.

Conforme descrito acima, o sistema 100 também compreende um manipulador de partícula 110. O manipulador de partícula 110 é adaptado para capturar uma partícula no canal de fluido 102. O manipulador de

partícula 110 portanto, compreende preferivelmente um sistema de captura de  
 partícula 111. O sistema de captura de partícula 111 pode ser baseado em  
 qualquer mecanismo de captura adequado, tal como, por exemplo, porém não  
 limitado a um mecanismo de captura óptico, por exemplo, usando pinças  
 5 ópticas, um mecanismo usando dieletroforese, um mecanismo usando um  
 campo acústico, um mecanismo gerando uma deformação do canal de fluido  
 102, tal como por exemplo, um sistema gerando uma contração do canal de  
 fluido 102, um mecanismo usando forças elétricas e/ou magnéticas no caso de  
 serem usadas partículas sensíveis a campo magnético ou elétrico, etc. Se as  
 10 partículas a serem manipuladas não são sensíveis às forças usadas no  
 mecanismo de captura, estas podem por exemplo, ser também vinculadas a  
 um rótulo apropriado sensível às forças usadas no mecanismo de captura. Por  
 exemplo, quando um mecanismo de captura magnético é usado, uma partícula  
 a ser capturada pode ser uma partícula não magnética, vinculada a um rótulo  
 15 magnético ou magnetizável. O sistema de captura de partícula 111  
 preferivelmente é adaptado para capturar a partícula 104 com força suficiente  
 para ser capaz de evitar que a partícula 104 seja arrastada adicionalmente no  
 canal de fluido 102 pelo fluxo de fluido aplicado. A título de ilustração, é  
 mostrado um exemplo de um sistema de captura permitindo evitar que uma  
 20 partícula seja arrastada sob a força induzida pela velocidade de fluxo. Pinças  
 ópticas podem, por exemplo, exercer forças que estão na faixa de pico  
 Newton. No estado estacionário, a força exercida pelo fluxo de fluido em uma  
 célula esférica é dada por  $3\pi\eta VD$ , onde  $V$  é a velocidade de fluxo de fluido,  $\eta$   
 é a viscosidade de fluido, e  $D$  é o diâmetro de célula. Usando  $\eta = 1.10^{-3}$  Pa.s,  
 25  $D = 1.10^{-5}$  m, e ajustando a força resistiva para  $1.10^{-12}$  N, pode ser visto que  
 uma velocidade de fluxo de  $1.10^{-5}$  m/s pode ser compensada.

O manipulador de partícula 110 adicionalmente é adaptado  
 para controlar uma força de cisalhamento líquida induzida pelo fluxo de  
 fluido laminar sobre a partícula 104 no canal de fluido 102. O manipulador de

partícula 110 portanto, pode compreender um controlador de posição de partícula 112 para controlar uma posição ou deslocamento de partícula em uma direção substancialmente perpendicular a uma direção de fluxo do fluxo de fluido laminar. Este pode ser adaptado para mover a partícula, capturada no canal de fluido 102, em uma direção possuindo pelo menos um componente perpendicular à direção de fluxo, isto é, para deslocar a partícula de uma posição particular. O controlador de posição de partícula 112 deste modo pode deslocar uma partícula 104 para e a partir de um ponto onde uma força de cisalhamento líquida está presente, induzida pelo fluxo laminar. Deste modo, a rotação da partícula 104 pode ser controlada deslocando a partícula 104 a partir de um ponto onde nenhuma força de cisalhamento líquida está presente, até um ponto onde uma força de cisalhamento líquida está presente, e após ser obtida rotação suficiente, deslocá-la de volta para um ponto onde nenhuma força líquida está presente. Por exemplo, para canais de fluido 102 simétricos axiais, o movimento para longe e na direção de um ponto central ou eixo central do canal de fluido 102 pode ser obtido. Permitindo trazer a partícula 104 para dentro e para fora de um campo de força de cisalhamento líquida induzido por um fluxo de fluido laminar. Em outras palavras, o controlador de posição de partícula 112 pode ser usado para trazer a partícula para dentro e para fora de um campo de fluxo de gradiente. Em uma realização preferida, o sistema de captura de partícula e o controlador de posição de partícula 112 podem ser o mesmo componente, resultando então num sistema para manipular pelo menos uma partícula, requerendo menos componentes. Alternativamente, um controlador de posição de partícula 112 separado pode ser provido. O controlador de posição de partícula 112 pode ser baseado em forças ópticas, por exemplo, usando pinças ópticas, dieletroforese, forças de campo acústico, forças mecânicas, por exemplo, usando deformação do canal de fluido 102, forças elétricas e/ou magnéticas se são consideradas partículas elétricas ou magnéticas, etc.

Alternativamente ou em adição a isto, por exemplo, onde nenhum ponto no canal de fluido 102 está substancialmente livre de uma força de cisalhamento líquida, porém não limitado a isto, o controle da força de cisalhamento líquida induzida pode ser obtido controlando o fluxo laminar gerado pelo gerador de fluxo 108. Em outras palavras, alternativamente ou em adição ao controlador de posição de partícula 112, o manipulador de partícula 110 pode compreender um controlador de fluxo 113 para controlar a ativação ou desativação do gerador de fluxo 108. Controlar a ativação pode adicionalmente compreender controlar uma velocidade de fluxo de fluido gerado no canal de fluido 102. Em outras palavras, o controlador de fluxo 113 pode ser usado para comutar para LIGADO ou DESLIGADO o campo de fluxo e opcionalmente também para variar o campo de fluxo encapsulamento intensidade, quando este é ligado. Isto permite variação da velocidade de rotação obtida com o sistema. O controlador de fluxo 113 pode estar em conexão direta com o gerador de fluxo 108 ou pode estar conectado ao gerador de fluxo via um controlador de sistema. O controlador de fluxo e/ou o gerador de fluxo pode ser adaptado para controlar um fluxo, de tal modo que a velocidade de fluxo máxima no canal esteja entre 0 m/s e  $10^{-3}$  m/s. Alternativamente ou em adição a isto, o controlador de fluxo pode ser adaptado para prover uma velocidade de fluxo máxima do fluxo de fluido laminar entre 0 m/s e  $10^{-3}$  m/s, por exemplo, entre 0 m/s e  $10^{-4}$  m/s, por exemplo, entre 0 m/s e  $1.10^{-5}$  m/s, por exemplo, entre 0 m/s e  $1.10^{-6}$  m/s. A velocidade de fluxo máxima, que pode ser a velocidade no centro do canal de fluido, pode estar entre 0 m/s e  $10^{-3}$  m/s. Alternativamente ou em adição a isto, a velocidade de fluxo máxima pode ser pelo menos  $10^{-5}$  mm/s, por exemplo, pelo menos  $10^{-4}$  mm/s, por exemplo, pelo menos  $10^{-3}$  mm/s.

O manipulador de partícula 110 então pode controlar a força de cisalhamento sobre a partícula, mudando a posição da partícula 104 em um campo de força de cisalhamento líquida ou comutando para LIGADO ou

DESLIGADO o campo de força de cisalhamento líquida, por exemplo, comutando para LIGADO ou DESLIGADO o fluxo laminar.

O sistema 100 para manipular a partícula 104 no fluido 106 também pode compreender um controlador de sistema 116 para controlar o manipulador de partícula 110 e o gerador de fluxo 108. O controlador de sistema 116 pode compreender um sincronizador 118 para sincronizar a ação do manipulador de partícula 110 e do gerador de fluxo 108, isto é, por exemplo, a ação entre o sistema de captura de partícula 111, o gerador de fluxo 108 e qualquer dentre o controlador de posição de partícula 112 ou controlador de fluxo 113. Estes componentes então podem ser adaptados com um meio de entrada para receber sinais de sincronização. A sincronização pode opcionalmente ser baseada na entrada de um sistema de realimentação 114. O controlador de sistema 116 pode compreender adicionalmente um processador 120 para executar diferentes ações. O controlador de sistema 116 pode operar baseado em algoritmos pré-determinados, usando tabelas de pesquisa, com base em redes neurais ou qualquer meio adequado. O sistema para manipulação pode operar de um modo automatizado e/ou automático.

Em realizações preferidas, o sistema 100 para manipulação da partícula 104 pode compreender um sistema de realimentação 114. Tal sistema de realimentação 114 pode auxiliar a estabilização adicional do sistema 100. Um meio para prover tal sistema de realimentação 114 é incorporando um detector de posição e/ou orientação 115 para determinar uma posição e/ou orientação da partícula 104. A informação de posição ou orientação obtidas a partir do detector de posição e/ou orientação podem ser emitidas pelo sistema de realimentação 114 para um controlador de sistema 116 ou diretamente para o manipulador de partícula 110, permitindo, por exemplo, posicionamento da partícula 104 na posição desejada, e/ou girando a partícula de um ângulo desejado. O detector de posição e/ou orientação pode ser um sistema de detecção óptica, por exemplo, baseado em um detector

óptico. A detecção óptica da posição e orientação pode ser auxiliada provendo um rótulo único à partícula 104, por exemplo, a superfície da partícula, e detectando a posição do rótulo único na partícula 104. Tais rótulos podem ser excitados e meios de excitação correspondentes podem ser providos, tais como, por exemplo, uma fonte de irradiação de excitação para excitar, por exemplo, rótulos fluorescentes, um gerador de campo elétrico e/ou magnético para excitar rótulos elétricos e/ou magnéticos. Alternativamente, os rótulos únicos podem estar inerentemente presentes em uma forma ou estrutura da partícula. A escala de tempo de rotação da partícula deste modo é adequada para obter realimentação relevante a partir do mecanismo de realimentação. Para o exemplo de velocidade máxima de fluido determinada acima, uma partícula com um diâmetro na faixa de 0,1 micrometro teria uma escala de tempo para rotação da ordem de 1 segundo.

A título de ilustração, a invenção não sendo limitada a isto, realizações particulares do primeiro aspecto da presente invenção serão discutidos em mais detalhe.

Em uma primeira realização particular, a presente invenção relaciona-se a um sistema 200 para manipular uma partícula 104 em um fluido 106, conforme descrito acima, onde a captura da partícula 104 e controle de uma força de cisalhamento líquida na partícula 104 é efetuado pelo mesmo componente. Por exemplo, no caso, controlar uma força de cisalhamento líquida sobre a partícula 104 é executado controlando uma posição da partícula 104, o controle de posição pode ser efetuado usando o mesmo mecanismo do sistema de captura. Na presente realização, o sistema de captura de partícula 111 portanto, pode ser adaptado para mover a partícula em uma direção perpendicular ao fluxo de fluido. Este pode ser adaptado para mover a partícula substancialmente em uma seção transversal perpendicular ao fluxo de fluido, onde a partícula é capturada. Em uma realização preferida, o posicionamento da partícula pode ser efetuado em duas direções não

paralelas perpendiculares ao fluxo de fluido. Um exemplo de um componente de sistema permitindo ambos captura e posicionamento da amostra pode ser um conjunto de pinças ópticas cruzadas 202, 204, como indicado a título de exemplo na Figura 5 e Figura 6. Tais pinças ópticas cruzadas 202, 204 permitem a captura da partícula e o movimento da partícula dentro de uma seção transversal do canal de fluido 102. A seção transversal deste modo pode ser uma seção transversal perpendicular à direção do fluxo no fluido 106. É uma vantagem da presente realização que o número de componentes requerido para efetuar a captura e posicionamento da partícula é limitado.

A título de ilustração, a presente invenção e realização não limitada a isto, um sistema 200 é ilustrado com um canal de fluido 102 tubular na Figura 5 e Figura 6. As pinças ópticas cruzadas 202, 204 efetuando ambos captura e movimento podem permitir a captura da partícula 104 substancialmente em um plano perpendicular à direção do fluxo. A orientação de uma partícula 104 pode ser alterada posicionando a partícula em um fluxo de fluido induzindo uma força de cisalhamento líquida sobre a partícula 104. A partícula portanto, pode ser reposicionada afastada do centro do canal de fluido 102. Tal reposicionamento não é necessário se a partícula 104 já estiver fora do centro do canal de fluido 102. O fluxo de fluido pode ser contínuo ou pode ser sincronizado com o reposicionamento da partícula 104, por exemplo, iniciando o fluxo de fluido após a partícula 104 ter sido movida para fora do centro, e interrompendo o fluido após uma orientação apropriada ser obtida. Dependendo da velocidade de fluido e/ou posição da partícula 104 em uma seção transversal do canal de fluido 102 ou uma combinação destes, a partícula 104 girará mais, menos ou não girará. A rotação deste modo é causada por um esforço assimétrico exercido sobre a partícula 104. A velocidade pela qual a orientação muda pode ser alterada, alterando a velocidade do fluido. Quando uma orientação apropriada é obtida, a rotação pode ser interrompida posicionando ou reposicionando a partir da partícula

104 no centro do canal de fluido 102. Conforme descrito acima, alternativamente o fluxo de fluido poderia ser comutado para DESLIGADO, e então a velocidade do fluido poderia ser trazida para 0 m/s. Deve ser notado que, para obter a orientação apropriada, a inércia da partícula 104 com respeito ao movimento rotacional pode ser levada em conta.

Alteração da posição da partícula 104 capturada na direção x e/ou y pode ser obtida mudando o ponto de foco das pinças ópticas cruzadas 202, 204, por exemplo, lasers utilizados. Isto pode ser feito, por exemplo, usando lentes controláveis e ajustáveis, tais como, por exemplo, lentes de fluido, por exemplo, baseadas no princípio de eletro-umedecimento ou mudando mecanicamente o ponto de foco, por exemplo, deslocando a lente. Alteração do fluxo de fluido pode ser efetuada usando o gerador de fluxo 108. É uma vantagem que, posicionando a célula em uma posição apropriada no canal de fluido, a rotação na direção de qualquer orientação desejada pode ser obtida. Usando duas pinças ópticas cruzadas 202, 204, partes mecânicas para cobrir movimento de uma partícula em uma direção podem ser evitadas. É uma vantagem de tais realizações que forças simétricas são obtidas na direção x e na direção y. A título de ilustração, o posicionamento de uma partícula 104 em uma seção transversal do canal de fluido 102 é ilustrado usando dois feixes de irradiação 206, 208, na Figura 7.

Em uma segunda realização particular, a presente invenção relaciona-se a um sistema 250 conforme descrito acima, por exemplo, na primeira realização particular, porém onde o manipulador de partícula 110 é baseado em uma única pinça óptica 252 que pode ser mecanicamente movida. Em outras palavras, somente uma única fonte de irradiação óptica, por exemplo, laser, é usada para uma dada direção, onde o posicionamento da partícula na segunda direção, se necessário, é efetuado deslocando a fonte de irradiação óptica sobre um cursor 254. Tal deslocamento pode, por exemplo, ser efetuado de um modo mecânico, modo elétrico, modo magnético, etc.,

embora a invenção não esteja limitada a isto. Um sistema 250 típico de acordo com a segunda realização particular é mostrado a título de ilustração na Figura 8.

Em uma realização adicional, a presente invenção relaciona-se a um sistema 100 para manipular uma partícula 104, onde o sistema 100 adicionalmente compreende um sistema de manuseio 130 onde a partícula 104 é manuseada ou tratada. O sistema de manuseio 130 pode ser um tratamento *in vitro*, pelo qual a orientação da partícula pode ser de importância. Tal sistema de manuseio 130 pode ser um sistema para injetar material na partícula ou extrair material da partícula. Tal sistema de manuseio 130 pode, por exemplo, ser um sistema de micro-injeção, no qual micro-injeção na partícula 104 pode ser efetuada sob uma orientação controlada da partícula. Alternativamente ou em adição a isto, tal sistema de manuseio 130 também pode ser um sistema para prover eletroporação ou bombardeamento de partículas, etc. Algumas técnicas típicas que podem ser executadas usando um sistema de acordo com a presente invenção são a transfecção de células e a fertilização *in vitro*, a invenção não estando limitada a isto. O sistema de manuseio ou tratamento 130 é esquematicamente representado na Figura 1.

É uma vantagem das realizações de acordo com o presente aspecto que a orientação de uma única partícula pode ser controlada.

Em um segundo aspecto, a presente invenção relaciona-se a um sistema de caracterização para caracterizar uma partícula, onde um sistema para manipular individualmente uma partícula está compreendido, conforme descrito no primeiro aspecto. Tal sistema é mostrado por meio de exemplo na Figura 9. O sistema de caracterização 600 compreende então um sistema para manipular individualmente uma partícula 104, conforme descrito acima e adicionalmente pode compreender um sistema de detecção 602 para determinar uma característica da partícula 104. Tal sistema de detecção 602 pode compreender um sistema de excitação e um detector para excitar a

partícula 104 capturada e opcionalmente orientada e para detectar uma resposta desta. Alternativamente ou em adição ao meio de detector e/ou excitação, o sistema de caracterização 600 também pode permitir inspeção óptica, por exemplo, inspeção visual, de detalhes das partículas. O detector

5 pode, por exemplo, ser um detector óptico tal como por exemplo, um detector de fluorescência, para detectar uma resposta de fluorescência, a partir da partícula, um detector magnético, tal como, por exemplo, um detector Hall ou detector magneto-resistivo para detectar propriedades magnéticas. O sistema de caracterização 600 também pode fazer uso de detecção baseada em rótulo,

10 pela qual rótulos são seletivamente vinculados a partículas com características pré-determinadas, e onde a detecção de rótulo permite quantificação e caracterização de partículas com tais características pré-determinadas. Em outras palavras, o sistema de caracterização 600 pode ser usado para detecção de rótulo em partículas, por exemplo, em membranas de células, e/ou

15 caracterização de propriedades de tais partículas 104. O sistema de caracterização 600 pode ser adaptado para detectar uma propriedade de partícula para um número de orientações diferentes da partícula, por exemplo, provendo um número de orientações pré-determinadas à partícula e caracterizando ou detectando propriedades destas para cada uma das

20 orientações pré-determinadas. O sistema para manipulação 100 pode por exemplo, ser usado para verificar se um rótulo ou outra propriedade de interesse não está oculto atrás da partícula 104, estando então oculto para caracterização ou detecção. Deste modo, uma melhor caracterização qualitativa pode ser obtida usando um sistema de caracterização de acordo

25 com a presente invenção. Além de um sistema de detecção 602, o sistema de caracterização 600 preferivelmente também compreende um meio de processamento 604 para receber informação de detecção a partir do sistema de detecção 602 e processar e analisar opcionalmente a informação de detecção. Os resultados processados podem ser emitidos para o usuário. Tal

meio de processamento 604 pode processar a informação de qualquer modo adequado, por exemplo, com base em algoritmos pré-determinados, redes neurais, etc., e pode operar de modo automatizado ou automático.

O sistema de caracterização 600 também pode ser  
5 especialmente útil para estudar mecânica de partículas 104. As partículas 104 tipicamente podem apresentar propriedades mecânicas anisotrópicas. A mecânica de partículas, tal como mecânica de células, deste modo pode ser de importância fundamental para o entendimento do trabalho da partícula, por exemplo, célula. Como, por exemplo, a mecânica de células pode estar  
10 fortemente relacionada a doenças, o sistema de caracterização pode ser usado em oncologia, por exemplo, para estudo ou diagnóstico de doenças.

Em um terceiro aspecto, a presente invenção relaciona-se a um controlador de sistema 116 para controlar manipulação individual de uma partícula em um sistema 100, por exemplo, conforme descrito no primeiro  
15 aspecto. O controlador de sistema 116 pode controlar a operação global de um sistema 100 para manipular individualmente uma partícula 104. O gerador de fluxo 108e o manipulador de partícula 110, tipicamente pode ser conectado ao controlador de sistema 116. Ainda mais, o controlador de sistema 116 pode obter uma entrada a partir de um sistema de realimentação. O controlador de  
20 sistema 116 de acordo com o presente aspecto é adaptado para controlar o gerador de fluxo 108 de um sistema para gerar um fluxo laminar do fluido 106 e adaptado para controlar o manipulador de partícula 110 para capturar a partícula 104 no canal de fluido 102 e para controlar uma força de cisalhamento sobre a partícula, induzida pelo fluxo de fluido laminar. Isto  
25 pode ser executado provendo sinais de controle pré-determinados ou calculados ao gerador de fluxo 108 e manipulador de partícula 110. O controle da força de cisalhamento pode ser efetuado controlando um controlador de posição de partícula 112 e/ou um controlador de fluxo 113 controlando o gerador de fluxo 108. O controlador de sistema 116 também

pode compreender o controlador de fluxo 113, se presente, e então executar suas ações. O controlador de sistema 116 adicionalmente pode compreender uma memória para armazenar parâmetros de controle para controlar o gerador de fluxo e o manipulador de partícula. O controlador pode incluir um

5 dispositivo de computação, por exemplo, um microprocessador, por exemplo, este pode ser um micro-controlador. Em particular, pode incluir um controlador programável, por exemplo, um dispositivo lógico digital programável tal como um Arranjo Lógico Programável (PAL), um Arranjo Lógico Programável, um Arranjo de Porta Programável, especialmente um

10 Arranjo de Porta Programável em Campo (FPGA). O uso de um FPGA permite a programação subsequente dispositivo sistema de manipulação 100, por exemplo, transferindo as configurações requeridas do FPGA. O controlador de sistema 116 pode ser operado de acordo com parâmetros ajustáveis.

15 Em um quarto aspecto, a presente invenção relaciona-se a um método para manipular individualmente uma partícula 104 em um fluido 106. De acordo com o presente aspecto, um fluxo de fluido é gerado, de tal modo que um fluxo laminar do fluxo 106 é obtido em um canal de fluido 102. Isto pode ser efetuado provendo passivamente e/ou ativamente um fluxo do fluido

20 compreendendo a partícula 104. Prover ativamente pode, por exemplo, ser obtido bombeando o fluido 106 através do canal de fluido 102. Prover passivamente um fluxo de fluido pode ser obtido onde um fluxo é induzido sob forças naturais, tais como ação capilar ou ação gravitacional e onde o controle do fluxo é provido controlando uma válvula, permitindo que o fluido

25 passe ou não passe. O método compreende adicionalmente capturar a partícula 104 no canal de fluido 102. Isto pode ser efetuado capturando opticamente a partícula 104, por exemplo, usando pinças ópticas, deformando o canal de fluido 102, aplicando um campo acústico, aplicando um campo elétrico e/ou magnético, etc. O método compreende adicionalmente controlar

uma força de cisalhamento líquida na partícula 104, induzida pelo fluxo laminar. Tal controle pode ser efetuado trazendo a partícula 104 em um campo de fluxo, criando uma força de cisalhamento líquida sobre a partícula 104 ou induzindo um gradiente de força de cisalhamento na partícula 104, comutando o campo de fluxo para LIGADO. Isto permite orientar a partícula 104, por exemplo, de acordo com uma orientação pré-determinada. Em uma realização, um método de acordo com o presente aspecto da presente invenção também pode compreender manusear ou tratar uma partícula 104 sob uma orientação pré-determinada. Tal manuseio ou tratamento pode, por exemplo, ser a micro-injeção de uma partícula 104. O método pode ser especialmente adequado para ser executado utilizando um sistema 100 conforme descrito no primeiro aspecto da presente invenção, a funcionalidade dos diferentes componentes correspondendo às possíveis etapas do método do presente aspecto da invenção.

Em um quinto aspecto, a presente invenção relaciona-se a um método para caracterizar uma partícula 104, onde o método compreende as etapas de método para manipular individualmente uma partícula 104, conforme descrito no quarto aspecto, o método adicionalmente compreendendo as etapas de determinar uma propriedade característica da partícula 104. Isto pode compreender excitar uma partícula 104 e detectar uma resposta física da partícula 104, tal como um sinal de fluorescência, uma resposta magnética, uma resposta elétrica, etc. Determinar uma propriedade característica de uma partícula 104 também pode compreender identificar uma partícula 104 ou verificar se uma partícula 104 pertence a uma certa categoria. Determinar uma propriedade característica da partícula 104 pode também compreender determinar mecânica de partícula para a partícula 104, pois isto pode permitir reconhecer ou detectar algumas doenças. O método de caracterização adicionalmente pode compreender determinar uma propriedade característica da partícula 104 para diferentes orientações da partícula. Isto

pode auxiliar na detecção de se certas propriedades estão ocultas pela partícula 104 para algumas orientações das partículas, ou mais geralmente aumentar a confiabilidade dos resultados de caracterização obtidos. Etapas e representações similares podem ser adicionalmente providas, conforme descrito no quarto aspecto e conforme, por exemplo, expresso pela funcionalidade dos componentes do primeiro e segundo aspectos da presente invenção.

As realizações do método acima descritas, da presente invenção, podem ser implementadas em um sistema de processamento 700 tal como mostrado na Figura 10. Figura 10 mostra uma configuração do sistema de processamento 700 que inclui pelo menos um processador programável 703 acoplado a um subsistema de memória 705 que inclui pelo menos uma forma de memória, por exemplo, RAM, ROM e assim por diante. Deve ser notado que o processador 703 ou processadores, podem ser processadores de finalidade especial ou de finalidade geral, e podem ser para inclusão no dispositivo, por exemplo, um chip que possui outros componentes que executam outras funções. Então, um ou mais aspectos da presente invenção podem ser implementados em circuitos eletrônicos digitais, ou em hardware de computador, firmware, software ou em combinações destes. O sistema de processamento pode incluir um subsistema de armazenagem 707 que possui pelo menos um controlador de disco e/ou controlador de CD-ROM e/ou controlador de DVD. Em algumas implementações, um sistema de *display*, um teclado, e um dispositivo apontador podem ser incluídos como parte de um subsistema de interface de usuário 709, para prover que um usuário insira manualmente a informação. Portas para inserir e emitir dados também podem ser incluídas. Mais elementos, tais como conexões de rede, interfaces para vários dispositivos e assim por diante podem ser incluídos, porém não são ilustrados na Figura 10. Os vários elementos do sistema de processamento 700 podem ser acoplados de vários modos, incluindo via um subsistema de

barramento 713 mostrado na Figura 10, para simplicidade, como um único barramento, mas será entendido pelos especialistas na técnica incluir um sistema de pelo menos um barramento. A memória do subsistema de memória 705 pode em algum momento manter parte ou todo (em qualquer caso  
5 mostrado como 711) de um conjunto de instruções que, quando executadas no sistema de processamento 700, implementam as etapas de realizações do método aqui descrito. Então, enquanto um sistema de processamento 700 tal como mostrado na Figura 10 é da técnica anterior, um sistema que inclui as instruções para implementar aspectos dos métodos para manipular partículas  
10 ou caracterizar partículas não é da técnica anterior, e portanto, a Figura 10 não é rotulada como técnica anterior.

A presente invenção também inclui um produto de programa de computador que provê a funcionalidade de qualquer dos métodos de acordo com a presente invenção, quando executado em um dispositivo de  
15 computação. Tal produto de programa de computador pode ser tangivelmente realizado em um meio de portador portando código legível por máquina para execução por um processador programável. A presente invenção então relaciona-se a um meio portador levando um produto de programa de computador que, quando executados em meios de computação, provê  
20 instruções para executar qualquer dos métodos conforme descrito acima. O termo “meio portador” refere-se a qualquer meio que participa de prover instruções a um processador para execução. Tal meio pode tomar muitas formas, incluindo porém não limitado a meios não voláteis e meios de transmissão. Meios não voláteis incluem, por exemplo, discos ópticos ou  
25 magnéticos, tal como um dispositivo de armazenagem que faz parte de armazenagem de massa. Formas comuns de meios legíveis por computador incluem um CD-ROM, um DVD, um disco flexível ou disco “*floppy*”, uma fita, um chip de memória ou cartucho ou qualquer outro meio que um computador pode ler. Várias formas de meios legíveis por computador podem

estar envolvidas em levar uma ou mais seqüências de uma ou mais instruções a um processador para execução. O produto de programa de computador pode também ser transmitido via uma onda portadora em uma rede, tal como uma LAN, WAN ou a Internet. Meios de transmissão podem tomar a forma de ondas acústicas ou luminosas, tais como aquelas geradas durante comunicações de dados por ondas de rádio e infravermelho. Meios de transmissão incluem cabos coaxiais, fios de cobre e fibra óptica, incluindo os fios que compreendem um barramento dentro de um computador.

É uma vantagem das realizações particulares da presente invenção que estas podem ser vantajosamente usadas no estudo de partículas, tal como, por exemplo, estudo de células. É também uma vantagem das realizações particulares da presente invenção que os métodos podem ser usados nos campos de medicina e ciência de célula.

É uma vantagem de realizações particulares da presente invenção que a orientação de uma única célula pode ser determinada.

Deve ser entendido que, embora realizações preferidas, construções e configurações específicas, bem como materiais, tenham sido discutidos aqui para dispositivos de acordo com a presente invenção, várias mudanças e modificações na forma e detalhe podem ser feitas, sem se afastar do escopo e espírito desta invenção.

## REIVINDICAÇÕES

1. Sistema (100) para manipular individualmente uma partícula (104) em um fluido (106), caracterizado pelo fato de compreender:

- um gerador de fluxo (108) adaptado para gerar um fluxo de fluido laminar do fluido (106) em um canal de fluido (102), e

- um manipulador de partícula (110) adaptado para capturar e orientar a partícula (104) no canal de fluido (102), controlando uma força de cisalhamento líquida induzida pelo fluxo de fluido laminar sobre a partícula (104).

2. Sistema (100) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o manipulador de partícula (110) compreende um controlador de posição de partícula (112) para controlar uma posição da partícula (104) em uma direção substancialmente perpendicular a uma direção de fluxo do fluxo de fluido laminar.

3. Sistema (100) de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o controlador de posição de partícula (112) é adaptado para mover a partícula (104) para uma posição determinada do canal de fluido (102), onde uma força de cisalhamento líquida pré-determinada sobre a partícula é induzida pelo fluxo laminar.

4. Sistema (100) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que uma forma do canal de fluido (102) é adaptada de tal modo que o canal de fluido (102) compreende pelo menos uma posição em uma região de captura da partícula, onde nenhuma força de cisalhamento líquida atua sobre a partícula (104) quando um fluxo laminar está presente.

5. Sistema (100) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o manipulador de partícula (110), adaptado para controlar uma força de cisalhamento líquida induzida pelo fluxo de fluido laminar sobre a partícula (104), é adaptado para

controlar uma intensidade do fluxo de fluido laminar gerado pelo gerador de fluxo (108).

5 6. Sistema (100) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o manipulador de partícula (110) compreende um controlador de fluxo (113) para controlar uma intensidade do fluxo de fluido laminar gerado pelo gerador de fluxo (108).

7. Sistema (100) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que citado manipulador de partícula (110) compreende pelo menos uma pinça óptica (202, 204, 252).

10 8. Sistema (100) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que citado manipulador de partícula (110) compreende pelo menos uma captura dieletrorotórica.

15 9. Sistema (100) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o sistema (100) compreende adicionalmente um sistema de realimentação (114) para determinar uma posição e orientação de uma partícula, e para prover sinais de controle de realimentação ao manipulador de partícula (110).

20 10. Sistema (100) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o sistema (100) compreende adicionalmente um sistema de manuseio (130) adaptado para injetar material e/ou extrair material da partícula (104) sob uma orientação pré-determinada da partícula (104).

25 11. Sistema (100) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o gerador de fluxo (108) é adaptado para prover uma velocidade de fluxo máxima do fluxo de fluido laminar entre 0 m/s e  $10^{-3}$  m/s.

12. Sistema (100) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o sistema é adaptado para manipular individualmente células biológicas.

13. Sistema de caracterização (600) para caracterizar uma partícula, caracterizado pelo fato de compreender um sistema (100) para manipular individualmente uma partícula (104) em um fluido (106), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, e

5                   o sistema de caracterização (600) adicionalmente adaptado para determinar uma propriedade característica da partícula (104).

14. Sistema de caracterização de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de compreender um meio de detecção para detectar uma propriedade óptica ou magnética da partícula ou de um rótulo vinculado  
10                   à partícula.

15. Método para manipular individualmente uma partícula (104) em um fluido (106), caracterizado pelo fato de compreender

- gerar um fluxo de fluido laminar do fluido (106) em um canal de fluido (102),

15                   - capturar individualmente a partícula (104) no canal de fluido (102), e

- orientar a partícula, controlando uma força de cisalhamento líquida induzida pelo fluxo de fluido laminar na partícula (104).

16. Método para manipular individualmente uma partícula  
20                   (104), de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que orientar a partícula compreende controlar a orientação ou rotação da partícula, mudando uma posição da partícula em um campo de fluxo do fluxo laminar do fluido (106) e/ou mudando uma distribuição de velocidade em um campo de fluxo do fluxo laminar do fluido (106).

25                   17. Método para caracterizar uma partícula (104) em um fluido (106), caracterizado pelo fato de compreender manipular individualmente a partícula (104) de acordo com um método de qualquer das reivindicações 15 a 16, de tal modo que uma orientação pré-determinada da partícula é obtida, e determinar uma propriedade da partícula sob a orientação pré-determinada.

18. Controlador para uso em um sistema, caracterizado pelo fato de manipular individualmente uma partícula (104) em um fluido (106), como definido em qualquer das reivindicações 1 a 12.

19. Produto de programa de computador, caracterizado pelo fato de ser para, quando executado em um meio de computação, executar um método para manipular individualmente uma partícula (104) em um fluido (106), o método compreendendo:

- gerar um fluxo de fluido laminar do fluido (106) em um canal de fluido (102),

- capturar individualmente a partícula (104) no canal de fluido (102), e

- orientar a partícula, controlando uma força de cisalhamento líquida induzida pelo fluxo de fluido laminar na partícula (104).

20. Dispositivo de armazenagem de dados legíveis por máquina, caracterizado pelo fato de armazenar o produto de programa de computador como definido na reivindicação 19.

21. Transmissão dos produtos de programa de computador como definidos na reivindicação 19, caracterizada pelo fato de ser através de uma rede de telecomunicações locais ou de área extensa.

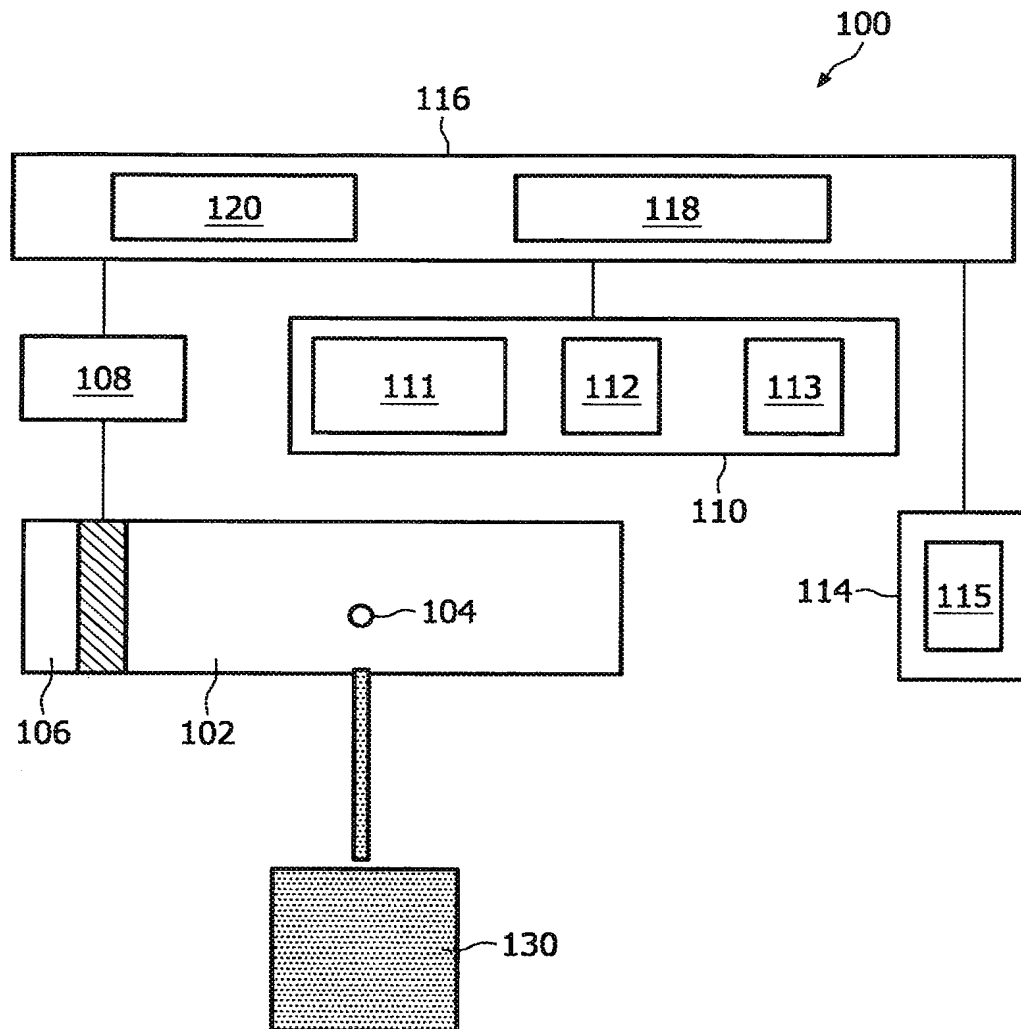


FIG. 1

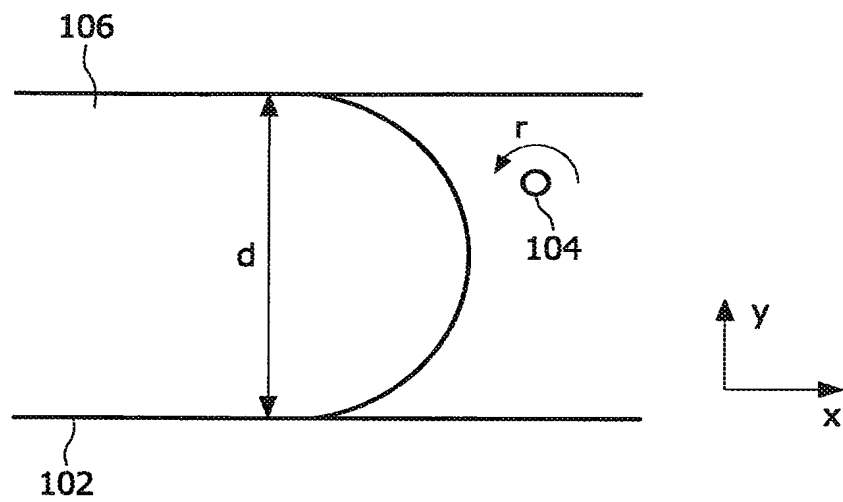


FIG. 2

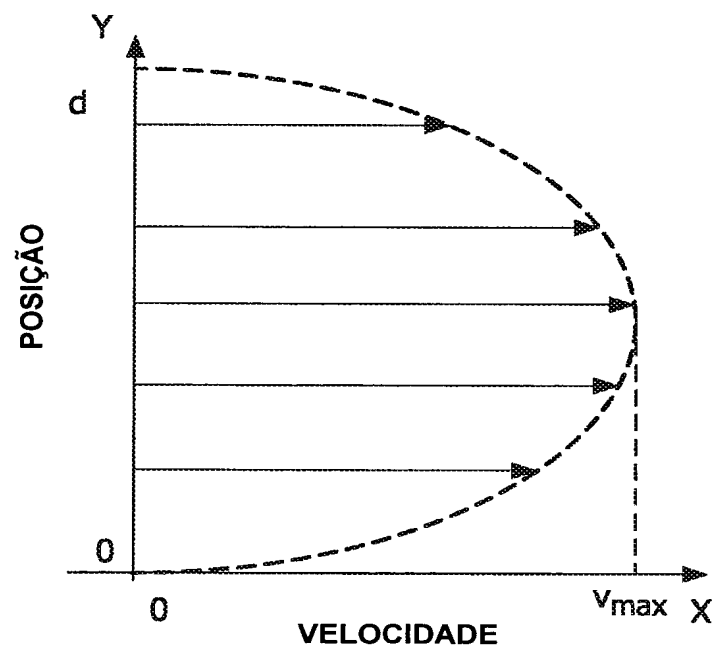


FIG. 3

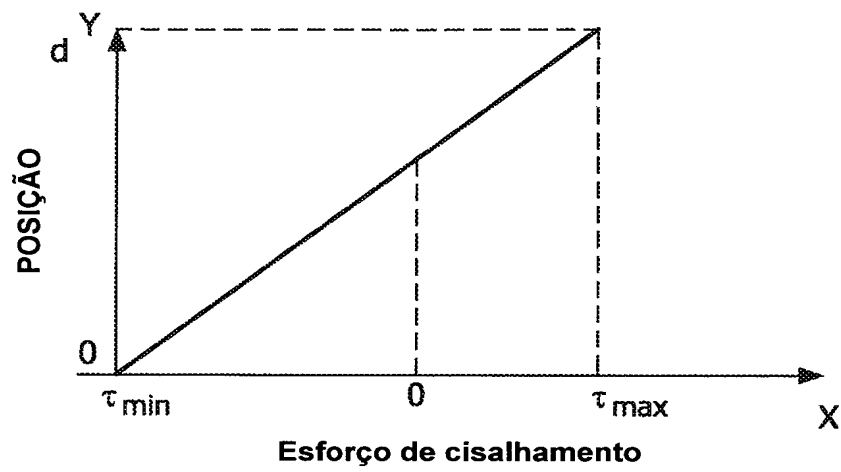


FIG. 4

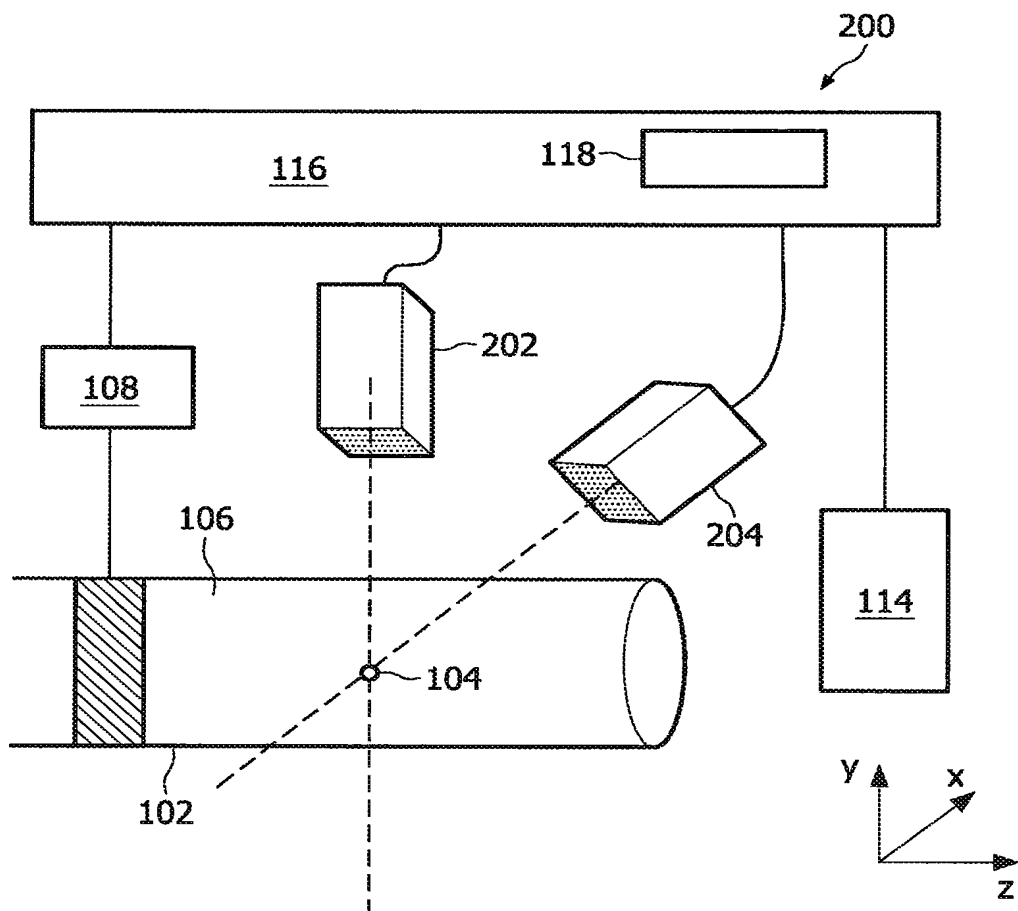


FIG. 5

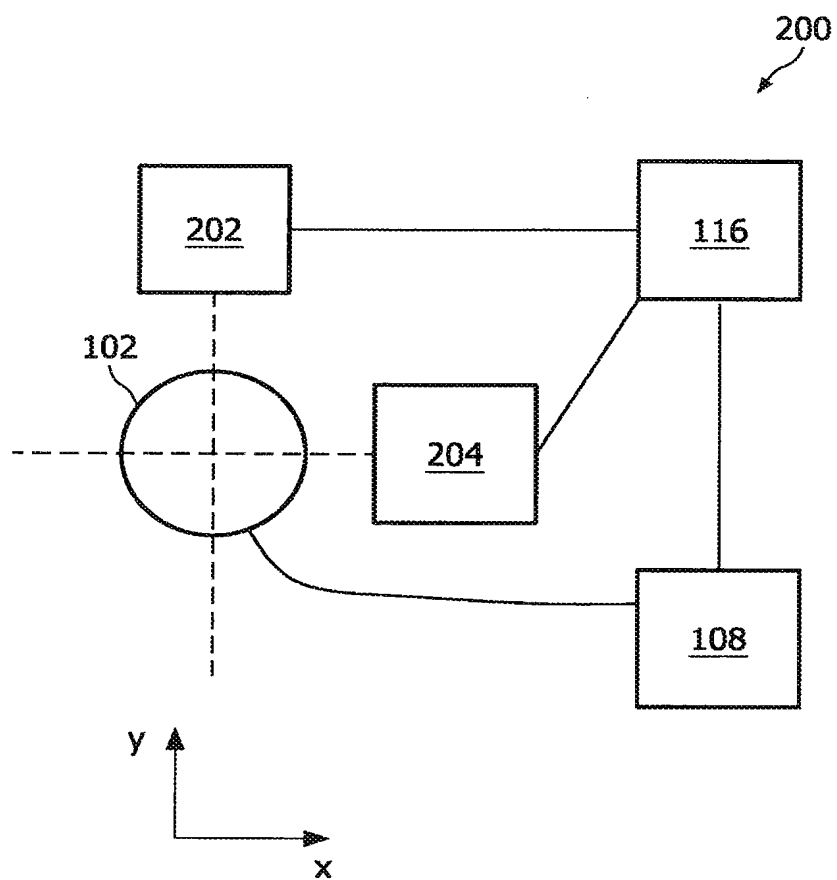


FIG. 6

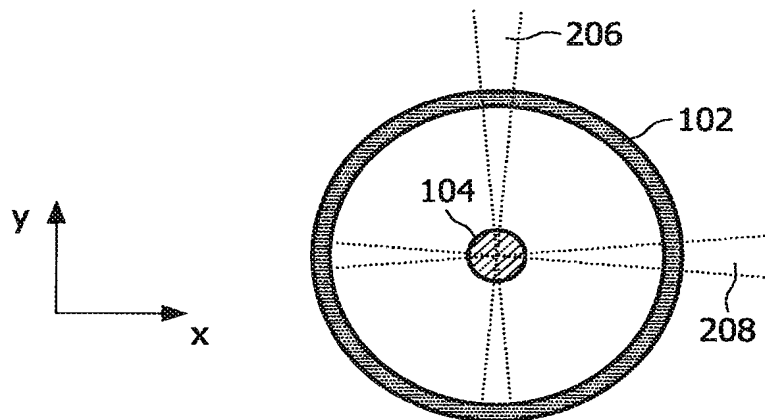


FIG. 7

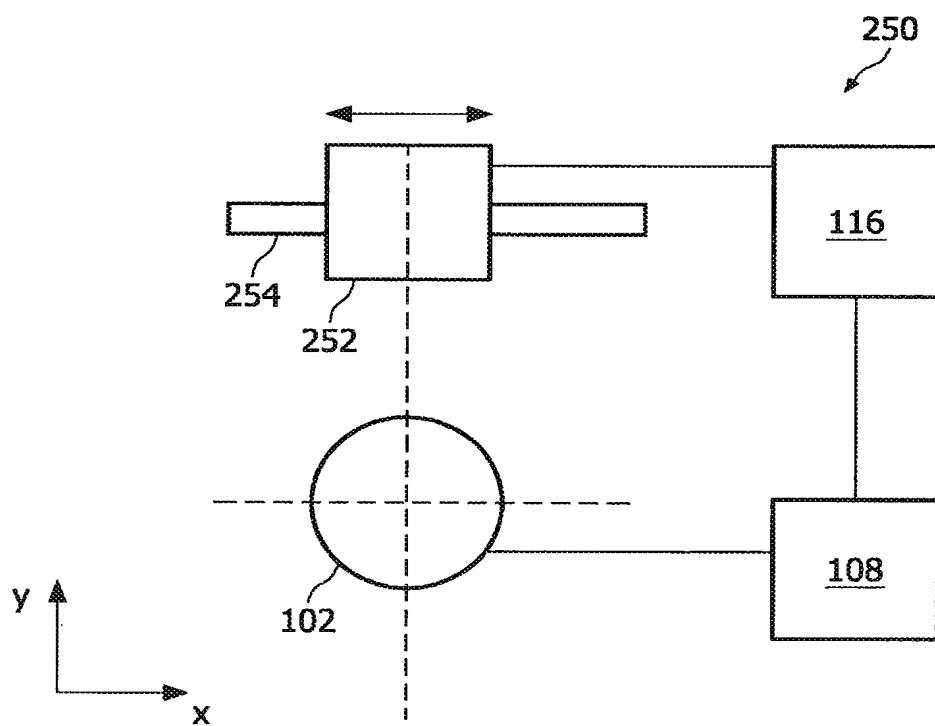


FIG. 8

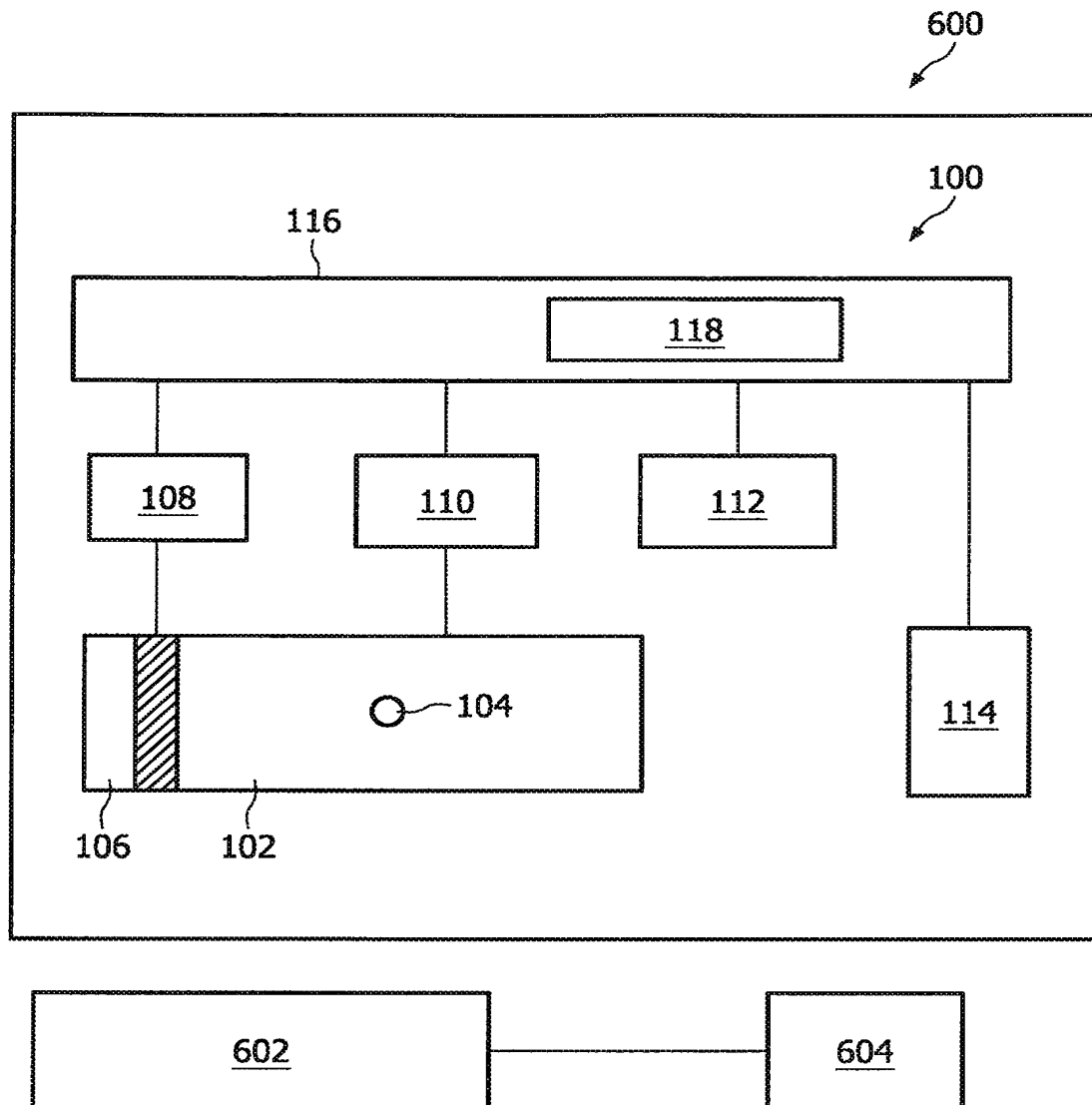


FIG. 9

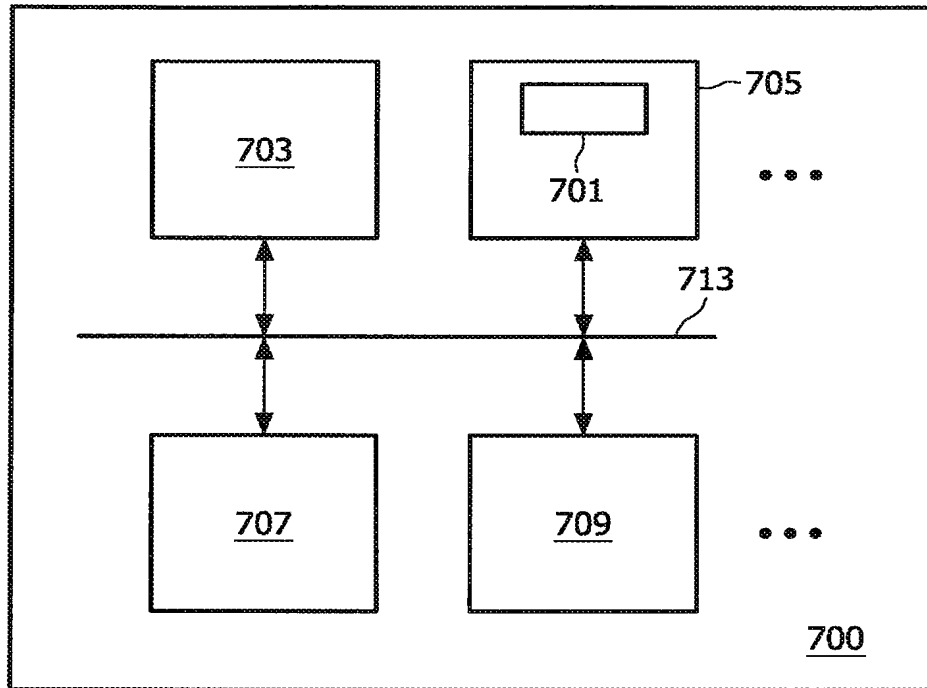


FIG. 10

RESUMO

“SISTEMA PARA MANIPULAR INDIVIDUALMENTE UMA  
PARTÍCULA EM UM FLUIDO, SISTEMA DE CARACTERIZAÇÃO  
PARA CARACTERIZAR UMA PARTÍCULA, MÉTODOS PARA  
5 MANIPULAR INDIVIDUALMENTE UMA PARTÍCULA EM UM  
FLUIDO E PARA CARACTERIZAR UMA PARTÍCULA EM UM  
FLUIDO, CONTROLADOR PARA USO EM UM SISTEMA, PRODUTO  
DE PROGRAMA DE COMPUTADOR, DISPOSITIVO DE  
ARMAZENAGEM DE DADOS LEGÍVEIS POR MÁQUINA, E,  
10 TRANSMISSÃO DOS PRODUTOS DE PROGRAMA DE  
COMPUTADOR”

Um sistema (100) é descrito para manipular individualmente,  
por exemplo, orientar uma partícula (104) em um fluido (106). O sistema de  
manipulação (100) compreende um sistema de captura de partícula (111)  
15 permitindo captura da partícula (111) em um canal de fluido (102), e um  
controlador para controlar gradientes de força de cisalhamento sobre a  
partícula. Gradientes de forças de cisalhamento sobre a partícula são 5  
controlados posicionando uma partícula fora do centro no canal de fluido  
(102), em um fluxo laminar, ou controlando o próprio fluxo laminar. O fluxo  
20 laminar deste modo é gerado usando um gerador de fluxo (108). O sistema  
(100) para manipulação pode ser usado em um sistema de caracterização de  
partícula ou pode ser usado para executar ações sobre a partícula (104) sob  
orientações pré-determinadas.