



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0016929
(43) 공개일자 2015년02월13일

- (51) 국제특허분류(Int. C1.)
G05D 11/00 (2006.01) *G01J 3/44* (2006.01)
B05B 7/00 (2006.01) *G01N 35/08* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7025295
- (22) 출원일자(국제) 2013년02월08일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2014년09월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/025434
- (87) 국제공개번호 WO 2013/120016
국제공개일자 2013년08월15일
- (30) 우선권주장
13/370,196 2012년02월09일 미국(US)

- (71) 출원인
더 리전트 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아
미국 94607-5200 캘리포니아주 오클랜드 플랭크린
스트리트 1111 12층
- (72) 발명자
치우 페이-유
미국 90025 캘리포니아주 로스엔젤레스 말콤 애비
뉴 1921 아파트먼트 101
우 텅-샹 에스
미국 90230 캘리포니아주 컬버 시티 세풀베다 불
러바드 5215 넘버4비
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인코리아나

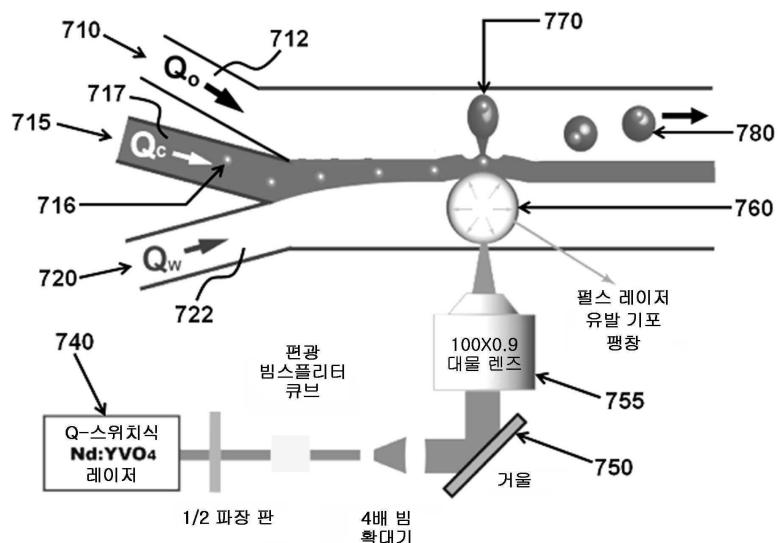
전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 유발된 캐비테이션에 의해 추진된 고속 온디맨드 액적 생성 및 단세포 캡슐화

(57) 요약

제 2 유체 내의 제 1 유체의 액적들의 형성과 이러한 액적들 내의 입자들 또는 세포들의 캡슐화를 위한 방법들 및 디바이스들이 개시된다. 액적 형성을 위한 추진력이 펄스 레이저를 사용하여 유발될 수도 있는 일시적인 기포의 생성에 의해 제공된다. 액적들이 형성되는 액적 블룸 및 주파수는 펄스 레이저의 조절에 의해 제어될 수 있다. 개시된 방법들 및 디바이스들은 미소유체 디바이스들에서 사용하기에 특히 적합하다.

대 표 도 - 도7



(72) 발명자

박 성용

미국 91362 캘리포니아주 사우전드 오크스 코네조
캐년 코트 2681 아파트먼트 22

테이렐 마이클 에이

미국 91356 캘리포니아주 타르자나 백포드 애비뉴
5945

특허청구의 범위

청구항 1

유체의 제어된 양을 이동시키는 방법으로서,

제 1 유체에서 캐비테이션 기포를 생성하는 단계를 포함하며,

상기 캐비테이션 기포가 상기 제 1 유체의 부분에 충분한 속도를 부여하여 상기 제 1 유체에 작동적으로 연결되는 제 2 유체의 제어된 볼륨을 이동시키며,

상기 제 2 유체의 상기 제어된 볼륨은 약 1 마이크로리터 이하이며; 그리고

상기 캐비테이션 기포는 약 1 밀리초 이하의 지속기간을 가지는, 유체의 제어된 양을 이동시키는 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 제 1 유체 및 상기 제 2 유체는 유체 연통하는, 유체의 제어된 양을 이동시키는 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

가요성 멤브레인이 상기 제 1 유체 및 상기 제 2 유체 사이에 개재되는, 유체의 제어된 양을 이동시키는 방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서

상기 제 1 및 제 2 유체들은 혼합되지 않는, 유체의 제어된 양을 이동시키는 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 캐비테이션 기포는 펄스 레이저를 이용한 상기 제 1 유체의 볼륨의 조사 (irradiation)에 의해 생성되는, 유체의 제어된 양을 이동시키는 방법.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 펄스 레이저에 의해 방출된 펄스들의 발생 타이밍, 상기 펄스 레이저에 의해 방출된 펄스들의 발생 주파수, 상기 펄스 레이저에 의해 방출된 펄스들의 파장, 상기 펄스 레이저에 의해 방출된 펄스들의 에너지, 및 상기 펄스 레이저에 의해 방출된 펄스들의 표적 (aiming) 또는 로케이션 중 적어도 하나를 조정하는 제어기를 사용하여 상기 제 2 유체의 상기 제어된 볼륨을 제어하는 단계를 더 포함하는, 유체의 제어된 양을 이동시키는 방법.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

적어도 1000 Hz의 주파수에서 복수의 별개의 부가적인 캐비테이션 기포들을 생성하는 단계를 더 포함하는, 유체의 제어된 양을 이동시키는 방법.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 제 2 유체의 상기 제어된 볼륨은 약 500 나노리터 이하인, 유체의 제어된 양을 이동시키는 방법.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 제 2 유체의 상기 제어된 볼륨은 약 200 pL 이하인, 유체의 제어된 양을 이동시키는 방법.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

상기 방법은 1 kHz 이상의 주파수에서 반복되는, 유체의 제어된 양을 이동시키는 방법.

청구항 11

디바이스에서 액적들을 생성하는 방법으로서,

제 1 유체를 포함하는 제 1 유체 경로;

제 2 유체를 포함하는 제 2 유체 경로; 및

상기 제 1 유체 경로를 상기 제 2 유체 경로에 유체적으로 연결하는 개구부를 제공하는 단계; 및

상기 제 1 유체의 액적을 상기 개구부를 가로질러 그리고 상기 제 2 유체 경로 내부로 압출하기 위해서 상기 제 1 유체의 부분에 충분한 속도를 부여하는 캐비테이션 기포를 상기 제 1 유체 경로에서 생성하는 단계를 포함하는, 디바이스에서 액적들을 생성하는 방법.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 제 1 유체 및 상기 제 2 유체는 혼합되지 않는 유체들인, 디바이스에서 액적들을 생성하는 방법.

청구항 13

제 11 항에 있어서,

상기 개구부는 노즐로서 구성되는, 디바이스에서 액적들을 생성하는 방법.

청구항 14

제 11 항에 있어서,

상기 캐비테이션 기포는 펠스 레이저를 이용한 상기 제 1 유체의 볼륨의 조사에 의해 생성되는, 디바이스에서 액적들을 생성하는 방법.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

레이저 펠스의 세기, 지속기간, 파장, 및 포지션 중 적어도 하나를 선택하여 상기 액적의 소망의 볼륨을 생성하는 단계를 더 포함하는, 디바이스에서 액적들을 생성하는 방법.

청구항 16

디바이스에서 액적들을 생성하는 방법으로서,

제 1 유체를 포함하는 제 1 유체 경로;

제 2 유체를 포함하며 상기 제 1 유체 경로와는 유체 연통하는 제 2 유체 경로; 및

제 3 유체를 포함하는 제 3 유체 경로;

상기 제 2 유체 경로를 상기 제 3 유체 경로에 유체적으로 연결하는 개구부를 제공하는 단계; 및

상기 제 2 유체의 액적을 상기 개구부를 가로질러 그리고 상기 제 3 유체 경로 내부로 압출하는 충분한 속도를 상기 제 2 유체의 부분에 부여하는 캐비테이션 기포를 상기 제 1 유체 경로에서 생성하는 단계를 포함하는, 디

바이스에서 액적들을 생성하는 방법.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

상기 제 2 유체 및 상기 제 3 유체는 혼합되지 않는 유체들인, 디바이스에서 액적들을 생성하는 방법.

청구항 18

제 16 항에 있어서,

상기 제 2 유체 경로를 모니터링하는 단계 및 이러한 모니터링에 의해 생성된 데이터를 제어기로 송신하는 단계를 더 포함하는, 디바이스에서 액적들을 생성하는 방법.

청구항 19

제 16 항에 있어서,

상기 제 2 유체는 입자를 더 포함하는, 디바이스에서 액적들을 생성하는 방법.

청구항 20

제 16 항에 있어서,

상기 제 2 유체는 세포를 더 포함하는, 디바이스에서 액적들을 생성하는 방법.

청구항 21

제 16 항에 있어서,

상기 개구부는 노즐로서 구성되는, 디바이스에서 액적들을 생성하는 방법.

청구항 22

제 16 항에 있어서,

상기 캐비테이션 기포는 상기 제 1 유체의 볼륨의 조사에 의해 생성되는, 디바이스에서 액적들을 생성하는 방법.

청구항 23

제 22 항에 있어서,

상기 조사는 제어기에 의해 개시되는, 디바이스에서 액적들을 생성하는 방법.

청구항 24

제 23 항에 있어서,

상기 조사는 레이저 펄스인, 디바이스에서 액적들을 생성하는 방법.

청구항 25

제 24 항에 있어서,

상기 펄스 레이저에 의해 방출된 펄스들의 발생 타이밍, 상기 펄스 레이저에 의해 방출된 펄스들의 발생 주파수, 상기 펄스 레이저에 의해 방출된 펄스들의 파장, 상기 펄스 레이저에 의해 방출된 펄스들의 에너지, 및 상기 펄스 레이저에 의해 방출된 펄스들의 표적 또는 로케이션 중 적어도 하나를 선택하는 단계를 더 포함하는, 디바이스에서 액적들을 생성하는 방법.

청구항 26

디바이스에서 액적들을 생성하는 방법으로서,

제 1 유체를 포함하는 제 1 유체 경로,
제 2 유체를 포함하는 제 2 유체 경로,
제 3 유체를 포함하는 제 3 유체 경로,
상기 제 1 유체 경로 및 상기 제 2 유체 경로 사이에 개재된 가요성 멤브레인, 및
상기 제 2 유체 경로 및 상기 제 3 유체 경로 사이의 개구부를 제공하는 단계; 및
상기 가요성 멤브레인의 부분을 상기 제 2 유체 경로 내부로 탄성적으로 변형시키는 캐비테이션 기포를 상기 제 1 유체 경로에서 생성하는 단계를 포함하며,
상기 가요성 멤브레인의 상기 부분의 탄성 변형은 상기 제 2 유체의 액적을 상기 개구부를 가로질러 그리고 상기 제 3 유체 경로 내부로 압출시키는 충분한 속도를 상기 제 2 유체의 부분에 부여하는, 디바이스에서 액적들을 생성하는 방법.

청구항 27

제 26 항에 있어서,
상기 제 2 유체 및 상기 제 3 유체는 혼합되지 않는 유체들인, 디바이스에서 액적들을 생성하는 방법.

청구항 28

제 26 항에 있어서,
상기 제 2 유체 경로에서 유체를 모니터링하는 단계 및 이러한 모니터링에 의해 생성된 데이터를 제어기로 송신하는 단계를 더 포함하는, 디바이스에서 액적들을 생성하는 방법.

청구항 29

제 28 항에 있어서,
상기 제어기는 펠스 레이저에 의해 방출된 펠스들의 발생 타이밍, 상기 펠스 레이저에 의해 방출된 펠스들의 발생 주파수, 상기 펠스 레이저에 의해 방출된 펠스들의 파장, 상기 펠스 레이저에 의해 방출된 펠스들의 에너지, 및 상기 펠스 레이저에 의해 방출된 펠스들의 표적 또는 로케이션 중 적어도 하나를 조정하는, 디바이스에서 액적들을 생성하는 방법.

청구항 30

액적들을 생성하는 디바이스로서,
제 1 유체 경로;
제 2 유체 경로;
상기 제 1 유체 경로 및 상기 제 2 유체 경로 사이의 개구부로서, 상기 제 1 유체 경로에서의 유체 내의 기포의 형성이 상기 유체의 액적을 상기 제 1 유체 경로로부터 상기 개구부를 통해 상기 제 2 유체 경로 내부로 압출하는데 효과적인 양으로 힘을 유발하도록 배치된, 상기 개구부; 및
에너지 소스에 연결되고, 상기 에너지 소스로 하여금 상기 제 1 유체 경로에서의 하나 이상의 기포들의 일시적인 형성을 유발하는 에너지를 지향하도록 작동적으로 구성되는 제어기를 포함하는, 액적들을 생성하는 디바이스.

청구항 31

제 30 항에 있어서,
상기 기포는 캐비테이션 기포인, 액적들을 생성하는 디바이스.

청구항 32

제 30 항에 있어서,

상기 개구부는 노즐로서 구성되는, 액적들을 생성하는 디바이스.

청구항 33

제 30 항에 있어서,

상기 에너지 소스는 펠스 레이저인, 액적들을 생성하는 디바이스.

청구항 34

제 30 항에 있어서,

상기 제어기는 펠스 레이저에 의해 방출된 펠스들의 발생 타이밍, 상기 펠스 레이저에 의해 방출된 펠스들의 발생 주파수, 상기 펠스 레이저에 의해 방출된 펠스들의 파장, 상기 펠스 레이저에 의해 방출된 펠스들의 에너지, 및 상기 펠스 레이저에 의해 방출된 펠스들의 표적 또는 로케이션 중 적어도 하나의 함수로서 상기 액적의 볼륨을 조정하도록 구성되는, 액적들을 생성하는 디바이스.

청구항 35

액적들을 생성하는 디바이스로서,

제 1 유체 경로;

제 2 유체 경로;

제 3 유체 경로;

상기 제 1 유체 경로 및 상기 제 2 유체 경로 사이에 개재된 가요성 멤브레인로서, 상기 제 1 유체 경로에서의 유체 내의 기포의 형성이 상기 가요성 멤브레인의 부분을 탄성적으로 변형시키는 힘을 유발하도록 배치된, 상기 가요성 멤브레인;

상기 제 2 유체 경로 및 상기 제 3 유체 경로 사이의 개구부로서, 상기 가요성 멤브레인의 부분의 탄성 변형이 제 2 유체에 대해 힘을 유발하여 상기 제 2 유체의 액적이 상기 제 2 유체 경로로부터 상기 개구부를 통해 상기 제 3 유체 경로 내부로 압출하도록 배치된, 상기 개구부; 및

상기 제 1 유체 경로에서의 상기 유체에서 상기 기포의 일시적인 형성을 유발하는 에너지를 지향하도록 작동적으로 구성된 제어기를 포함하는, 액적들을 생성하는 디바이스.

청구항 36

제 35 항에 있어서,

상기 제어기는 상기 에너지가 프로그램가능 타이밍에서 지향되는 것을 허용하는, 액적들을 생성하는 디바이스.

청구항 37

제 35 항에 있어서,

상기 제어기는 펠스 레이저에 의해 방출된 펠스들의 발생 타이밍, 상기 펠스 레이저에 의해 방출된 펠스들의 발생 주파수, 상기 펠스 레이저에 의해 방출된 펠스들의 파장, 상기 펠스 레이저에 의해 방출된 펠스들의 에너지, 및 상기 펠스 레이저에 의해 방출된 펠스들의 표적 또는 로케이션 중 적어도 하나를 조정하는, 액적들을 생성하는 디바이스.

청구항 38

제 35 항에 있어서,

상기 기포는 캐비테이션 기포인, 액적들을 생성하는 디바이스.

청구항 39

제 35 항에 있어서,

상기 제 2 또는 제 3 유체 경로를 모니터링하도록 구성된 모니터를 더 포함하고,
상기 모니터로부터의 데이터를 상기 제어기로 전송하도록 더 구성되는, 액적들을 생성하는 디바이스.

청구항 40

제 39 항에 있어서,

상기 제어기는 상기 제 3 유체 경로 내부로의 상기 제 2 유체의 지정된 볼륨을 제어하도록 추가로 구성되며, 상기 지정된 볼륨은 적어도 부분적으로는 상기 모니터로부터의 데이터에 의해 결정되는, 액적들을 생성하는 디바이스.

명세서

기술 분야

관련 출원들에 대한 상호참조

[0001] 본 출원은 2012년 2월 9일자로 출원된 미국 가출원 제13/370,196호를 우선권 주장하며, 그것 전부가 모든 면에서 참조로 본원에 통합된다.

정부 지원 진술문

[0004] 본 발명은 미국 국립 항공 우주국에 의해 선정된 과제 번호 NCC2-1364; 미국 국립 보건원에 의해 선정된 과제 번호 Y018228; 및 미국 국립 과학 재단에 의해 선정된 과제 번호 0747950, 0852701 및 0901154 하에 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 특정한 권리를 가진다.

분야

[0006] 본 발명은 미세유체공학 (microfluidics) 의 분야에 관한 것이다. 특정한 실시형태들에서 방법들 및 디바이스들이 액적들의 고속 형성 및/또는 액적들, 입자들, 및/또는 세포들의 캡슐화를 위해 제공된다.

배경 기술

[0007] 미소유체 디바이스들은, 유체의 극히 작은 볼륨들에 대해 분석들을 수행하는 플랫폼을 제공하고 포토리소그래피 기법들을 이용하여 생산되는 경우 저렴하게 제조될 수도 있기 때문에 큰 관심을 받고 있다. 이들 디바이스들은, 예를 들어, 샘플 준비, 중합효소 연쇄 반응을 지원하는 열 순환, 및 흡수도 또는 형광 모니터링을 포함하는 다수의 기능들을 통합한 "랩 온 어 칩 (lab on a chip)"으로서 역할을 하는 잠재력을 가진다. 그것들의 소형 사이즈는 그것들을 휴대용 디바이스들에서 사용하기에 특히 적합하게 하여, 임상의 (clinician) 의 사무실에서 또는 현장에서 복잡한 분석들의 수행을 잠재적으로 허용한다. 그러나, 다수의 샘플들의 분석에서 미소유체 디바이스들을 사용하는 것과 함께하는 도전과제들 중 하나가 샘플 구획화이다. 기존의 실험 분석기가 일련의 큐벳 (cuvette) 들 또는 유사한 리셉터들들을 이용하여 샘플들 사이의 오염을 방지할 수도 있지만, 이 접근법은 디바이스 표면들과의 상호작용들이 벌크 흐름 속성을 대체할 수 있는 유체의 작은 볼륨들을 사용하여 구현하기가 어렵다.

[0008] 전형적인 미소유체 디바이스들은 디바이스를 통해 지속적으로 흐르는 단일 유체 상 (phase) 을 이용한다. 이러한 디바이스 내부로의 유체 테스트 샘플 또는 시약의 개별 볼륨의 도입은 장치의 채널들을 통해 이동하는 유체 세그먼트의 형성을 이끈다. 유감스럽게도, 이러한 유체 세그먼트는 흐름 채널내의 확산 및 난류 (turbulence) 와 같은 힘들로 인해 분산되는 경향이 있을 것이다. 덧붙여서 미소유체 디바이스의 채널들의 벽들과 상호작용하는 유체 세그먼트의 성분들만이 나중에 방출되는 것이 가능하다. 이러한 현상은, 유체 세그먼트들 사이에 오염을 야기할 수 있고, 이러한 미소유체 칩들을 유체 채널들 내의 난류를 줄이는 특징들을 가지게 설계할 그리고 샘플들 사이의 내부 볼륨의 시간 소비적인 세정 또는 플러싱 (flushing) 을 통합하는 테스트 프로토콜들을 설계할 필요를 야기시킨다. 덧붙여서, 유체 세그먼트들의 분산은 유체 세그먼트 내용물들의 재현 가능한 볼륨들 및 농도들을 특성화 반응들에 제공하는 것을 어렵게 한다.

[0009] 이 문제를 해결하는 하나의 접근법은, 분석 또는 다른 처리를 위한 샘플 유체들이 디바이스의 채널들 내부에 개별적이고 낮은 볼륨 액적들의 형태로 도입되는 디지털 미소유체 디바이스들을 도입하는 것이었다. 예를 들어, 혼합되지 않는 오일 매체를 포함하는 채널 내에서 이동하는 수성 액적들로서 생화학적 또는 생물학적 내용물들을 갖는 수성 샘플들을 도입하는 것은, 채널 벽과의 상호작용을 감소시키고 분산을 방지하여, 액적들 사이

의 오염을 최소화한다. 이러한 샘플들의 특성화에 사용되는 시약들은 유사하게 처리될 수도 있다. 그러나, 효과적이기 위해서, 디지털 미소유체 디바이스는, 정확하고 높은 스루풋 분석을 완벽하게 실현하기 위하여 정밀한 볼륨 제어를 갖는 고속 액적 생성을 위한 메커니즘을 필요로 한다.

[0010] 수동형 메커니즘이 이러한 디바이스를 통한 흐름의 함수로서 빠르고 연속적인 액적 생성을 위해 사용될 수도 있다. 고도로 균일한 액적들이 이 형태로 초당 수천 개 액적의 레이트로 생성될 수도 있다 (Yobas et al. (2006) Lab on a Chip, 6:1073-1079). US 7,759,111은 액적들이 혼합되지 않는 오일의 흐름에 의해 수성 매체들의 스트림으로부터 전단되는 디바이스를 개시한다. 유체 채널 내부로 침입한 장애물이 채널의 유체 및 흐름 특성들과 조합하여 액적 형성을 추진하는 압력에서의 주기적 변동을 제공하는 와류들을 형성하는 수동형 디바이스의 다른 예가 WO 2010/110843A1에 개시되어 있다. 그러나, 이러한 디바이스들은 샘플 유체의 구체적으로 지정된 볼륨 (예를 들어, 관심있는 특정 세포를 포함하는 볼륨) 을 포함하는 액적의 온디랜드 생성을 제공하지 않으며, 그것들 스스로에게 상이한 볼륨들을 갖는 개개의 액적들의 생성에 적합하지 않다. 이는 상이한 샘플들 볼륨들의 특성화에 대해 그리고 다양한 테스팅 프로토콜들의 구현에서 그것들의 효용을 제한한다.

[0011] 액적 형성을 추진하는 인가된 힘의 사용에 의존하는 액적 생성을 위한 능동형 방법들은, 이 문제들을 해결할 수 있다. 이러한 디바이스들은 디바이스를 통한 흐름을 조절하는 물리적 컴포넌트들을 통합할 수도 있다. 이것의 하나의 예는 미소유체 디바이스에 통합된 공기압으로 추진되는 마이크로밸브들의 사용이며 (Zeng et al. (2009) Lab on a Chip 9:134-1343), 이는 초당 100 개 액적 정도의 높은 레이트들에서의 제어된 액적 형성을 허용했다. 이 접근법의 다른 예는 분산을 제공하기 위하여 유체 상의 흐름을 주기적으로 인터럽트하는 미소유체 칩에 통합되고 공기 압력에 의해 추진되는 가요성 재료 (PDMS) 의 가동 벽의 사용이며 (Hsiung et al. (2006) J. Micromechanics and Microengineering, 16: 2403-2410), 이는 초당 20 정도의 액적 형성의 레이트들을 입증하였다. 또 다른 예인 US 2010/0059120은, 개구부에 의해 연결된 2 개의 채널들의 사용을 개시하는데, 하나의 채널에서의 유체 인터럽터가 유체 흐름을 차단하고 그 내용물들의 부분을 제2 채널 내부로 강제 하도록 트리거될 수 있다. 이러한 디바이스의 다른 예가, 액적 형성을 위한 압력을 생성하기 위해 삽입된 압전 디바이스에 의해 간단히 압축되는 가요성 유체 저장용기 (reservoir) 를 통합한 디바이스를 개시하는 US 2010/0163412에서 기재되어 있다. 이러한 특징들은 이를 미소유체 디바이스들의 설계에 복잡도를 상당히 추가하여, 제조 프로세스를 더 복잡하게 한다. 이런 접근법들의 기계적 성질은 액적들이 생성될 수 있는 주파수를 제한하고 시간이 지남에 따른 성능의 변화를 보여줄 수도 있다. 덧붙여서, 이들 접근법들은 수동형 디바이스들을 사용하여 생성된 액적 개체들보다 큰 액적 사이즈에서의 변동을 갖는 액적 개체들을 생성하는 경향이 있다.

[0012] 능동형 액적 생성에 대한 다른 접근법들은 기계적 컴포넌트들의 단점들을 피하기 위하여 디바이스에 적용된 질량없는 또는 본질적으로 질량없는 에너지들의 사용에 의존하고 있다. 이것들 중 일부는 디바이스로의 전기장들의 인가를 사용하여, 액적 형성을 용이하게 하기 위하여 2 개의 유체들 사이의 유체 흐름을 변경시키거나 또는 그것들 사이의 계면의 속성을 바꾼다. 이는 관련된 유체들 사이의 전도성에서 큰 차이들을 요구할 수도 있으며, 이는 이러한 디바이스들의 효용을 제한한다. 예를 들어, US 2006/0231398은, 기준의 흐름 패턴이 액적들을 생성하는데 충분하기까지 유체들 사이의 계면에서 표면 장력을 일시적으로 낮추도록 전위차를 이용하는 전기습윤에 의해, 혼합되지 않는 저 저항 유체 및 고 저항 유체 사이에서 액적들을 이동시키는 전위차들의 사용을 개시한다. 전위차가 2 개의 혼합되지 않는 유체들 사이의 계면에서 동전기적 (electrokinetic) 흐름과 교란 (interference) 을 포함하는 효과들의 조합을 이용해 내어 액적들을 생성하는 유사한 접근법이 WO 2010/151776에서 기재되어 있다. 액적 형성을 추진하는 전위차들의 사용의 또 다른 예는, 도전성 유체의 액적들을 유체 유전체 내부로 전기분무하는 노즐 구조 및 전위차의 화학의 조합을 개시하는 WO 2011/023405A1에서 발견된다. 액적 형성에 수반되는 유체들 사이에서 큰 도전율 차이들을 요구하지 않는 접근법이, 내부에 저장된 유체의 부분이 증발되기까지 저항 히터를 사용하여 디바이스 내의 용기의 부분을 가열하는 것을 개시하는 US 2005/0031657에 개시되어 있다. 증발된 유체로부터의 압력은 남아있는 유체의 부분을 노즐을 통해 혼합되지 않는 유체 내부로 푸시한다. 이 접근법에서의 액적 생성은 비교적 느리지만, 초당 노즐 당 대략 15 내지 25 개 액적들만을 생성한다. 이들 접근법들이 기계적 컴포넌트들의 사용을 회피하지만, 그것들은 전극들, 저항 히터들, 또는 유사한 컴포넌트들의 디바이스로의 통합을 필요로 한다. 이는 디바이스의 설계에 복잡도를 더하고 전류를 신뢰성 있게 공급하는 지원 쪼ヶ들의 사용을 추가로 요구한다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0013]

다양한 실시형태들에서 제 1 유체의 액적들을 제 2 유체에서 빼르고 재현가능하게 생성하는 신규한 방법들 및 디바이스들이 본원에서 설명된다. 유체들은 혼합되지 않을 수도 있는데, 혼합되지 않는 유체들은, 서로 상당히 녹기 쉽지 않은 유체들, 밀도 또는 점도와 같은 물리적 속성들로 인해 일정 기간 혼합되지 않는 유체들, 및 층류 (laminar flow)로 인해 일정 기간 혼합되지 않는 유체들을 포함할 수 있다. 액적 형성은 제 1 유체 내의 일시적인 기포들 (이를테면 캐비테이션 기포들)의 팽창과 후속하는 수축에 의해 추진된다. 대안으로, 제 1 유체 내의 기포 형성은 제 1 유체가 제 2 유체에 작용하여 제 3 유체에서의 제 2 유체의 액적들의 생성을 추진할 수도 있다. 캐비테이션 기포들은 지향성 (directed) 에너지 소스를 사용하여 생성되며, 이로써 본 발명을 통합한 디바이스들에 전극들, 히터들, 또는 유사한 컨포넌트들을 통합할 필요가 없게 할 수 있다. 적합한 지향성 에너지 소스들은, 펄스 레이저를 포함하지만 그것으로 제한되지 않으며, 그것의 사용은 초당 1 미만부터 100,000 개 액적까지의 속도로 고도로 재현가능한 액적들의 온디맨드 형성을 허용한다. 액적 볼륨은 제어될 수 있어, 액적 볼륨들은, 특정한 실시형태들에서 약 1부터 약 150 피코리터까지의 범위에 있다. 특정한 실시형태들에서 생 세포들은 이러한 액적들 내에 캡처될 수 있으며, 특정한 실시형태들에서 92.07%까지 되는 높은 세포 활력을 가진다. 기계적 벨브들 또는 펌프들이 필요하지 않으므로 이들 방법들 및 디바이스들은 미소유체 디바이스들에서 사용하기에 특히 적합하다.

[0014]

하나의 실시형태에서, 혼합되지 않을 수도 있는 제 1 유체 및 제 2 유체는, 작동적으로 연결될 수도 있다. 특정한 실시형태들에서 작동적 연결은 유체 연통의 형태를 취할 수 있다. 다른 실시형태들에서 가요성 멤브레인이 제 1 유체 및 제 2 유체 사이에 개재될 수도 있다. 제 1 유체 내의 캐비테이션 기포의 생성은 제 1 유체에 충분한 속도 및/또는 충격 (impulse) 및/또는 변위를 발생하여 제 2 유체의 제어된 볼륨을 이동시킨다. 특정한 실시형태들에서 이러한 캐비테이션 기포는 1 밀리초 내에 팽창하고 수축하며, 약 1 마이크로리터 이하의 제어된 볼륨을 이동시킬 수 있다. 이러한 캐비테이션 기포들은 조사에 의해, 예를 들어 펄스 레이저에 의해 생성될 수도 있다. 일부 실시형태들에서 제 2 유체의 제어된 볼륨의 체적은 펄스 레이저의 에너지 및/또는 펄스 주파수, 및/또는 파장에 의해 제어될 수 있으며, 이것들은 결국 제어기에 의해 조절될 수도 있다.

[0015]

다른 실시형태에서 제 1 유체 경로 및 제 2 유체 경로는 개구부를 통해 연결된다. 일부 실시형태들에서 제 1 및 제 2 유체 경로들에서의 유체들은 혼합되지 않는다. 제 1 유체 경로 내의 캐비테이션 기포의 생성은, 제 1 유체의 액적으로 하여금 개구부를 가로질러 그리고 제 2 유체 경로 내부로 이동하게 하는 충분한 속도를 제 1 유체의 부분에 부여한다. 특정한 실시형태들에서 개구부는 포트, 채널, 또는 노즐로서 구성될 수도 있다. 이러한 캐비테이션 기포들은 조사에 의해, 예를 들어 펄스 레이저에 의해 생성될 수도 있다. 일부 실시형태들에서 레이저 조사의 세기, 지속기간, 및/또는 포지션은 액적의 볼륨을 조절할 수 있다.

[0016]

본 발명의 다른 실시형태에서 제 1 유체 경로 및 제 2 유체 경로는 유체 연통되고, 제 2 유체 경로는 개구부를 통해 제 3 유체 경로에 연결된다. 일부 실시형태들에서 제 2 및 제 3 유체 경로들에서의 유체들은 혼합되지 않는다. 제 1 유체 경로 내의 캐비테이션 기포의 생성은 제 2 유체의 액적으로 하여금 개구부를 통해 그리고 제 3 유체 경로 내부로 이동하게 하는 충분한 속도를 제 2 유체의 부분에 부여한다. 특정한 실시형태들에서 개구부는 포트, 채널, 또는 노즐로서 구성될 수도 있다. 일부 실시형태들에서 제 2 유체는 입자들 및/또는 세포들을 포함할 수도 있다. 제 2 유체 경로는 모니터링될 수도 있어, 이러한 모니터링에 의해 생성된 데이터는 제어기로 송신된다. 일부 실시형태들에서 캐비테이션 기포들은 제어기에 의해 개시될 수도 있는 조사에 의해 생성된다. 조사는 레이저 펄스의 형태일 수도 있고, 일부 실시형태들에서 액적의 볼륨은 레이저 펄스의 세기, 지속기간, 및 포지션을 사용하여 조정될 수도 있다.

[0017]

다른 실시형태에서 가요성 멤브레인이 제 1 유체 경로 및 제 2 유체 경로 사이에 개재되고, 제 2 유체 경로는 개구부를 통해 제 3 유체 경로에 연결된다. 일부 실시형태들에서 제 2 및 제 3 유체 경로들에서의 유체들은 혼합되지 않는다. 제 1 유체 경로 내의 캐비테이션 기포의 생성은 제 2 유체 경로 내부로의 가요성 멤브레인의 부분의 탄성 변형이 야기되게 한다. 이 탄성 변형은 제 2 유체의 액적으로 하여금 개구부를 통해 그리고 제 3 유체 경로 내부로 이동하게 하는 충분한 속도를 제 2 유체의 부분에 부여한다. 개구부는 제어기로서 구성될 수도 있다. 일부 실시형태들에서 제 2 유체는 입자들 및/또는 세포들을 포함할 수도 있다. 제 2 유체 경로는 모니터링될 수도 있어, 이러한 모니터링에 의해 생성된 데이터는 제어기로 송신된다. 일부 실시형태들에서 캐비테이션 기포들은 제어기에 의해 개시될 수도 있는 조사에 의해 생성된다. 조사는 레이저 펄스의 형태일 수도 있고, 일부 실시형태들에서 액적의 볼륨은 레이저 펄스의 세기, 지속기간, 및 포지션을 사용하여 조정될 수도 있다.

[0018]

본 발명의 다른 실시형태에서 제 1 유체 경로 및 제 2 유체 경로는 개구부에 의해 연결되는데, 그 개구부는 제 1 유체 경로에서의 기포의 형성이 제 1 유체의 액적으로 하여금 개구부를 통해 그리고 제 2 유체 경로 내부로 이동하게 하는 힘을 유발하도록 위치된다. 특정한 실시형태들에서 개구부는 포트, 채널, 또는 노즐로서 구성될 수도 있다. 일부 실시형태들에서 개구부는 노즐로서 구성된다. 제어기는, 에너지를 제 1 유체 경로 내부로 지향하여 하나 이상의 기포들의 형성을 초래할 수 있는 에너지 소스 (예를 들어, 펄스 레이저와 같음)에 연결된다. 일부 실시형태들에서 기포는 캐비테이션 기포일 수 있다. 또 다른 실시형태들에서 에너지 소스는 펄스 레이저이며; 제어기는 펄스 레이저에 의해 생성된 레이저 펄스의 세기, 지속기간, 및/또는 포지션을 조절함으로써 액적의 볼륨을 조정하도록 구성될 수도 있다.

[0019]

또 다른 실시형태에서 제 1 유체 경로 및 제 2 유체 경로는 가요성 멤브레인이 그 경로들 사이에 개재되도록 위치된다. 가요성 멤브레인은 결국 제 1 유체 경로 내의 기포의 형성이 가요성 멤브레인의 부분의 탄성 변형을 초래되도록 위치되며, 이 탄성 변형은 결국 제 2 유체 경로에 포함된 유체에 힘을 유발한다. 제 2 유체 경로 및 제 3 유체 경로는 개구부에 의해 연결되는데, 그 개구부는 이러한 힘이 제 2 유체 경로의 유체에 발휘되는 경우 그 유체의 액적이 개구부를 통해 제 3 유체 경로 내부로 압출되도록 배치된다. 제어기는 기포의 일시적인 형성을 초래하는 에너지를 제 1 유체 경로로 지향하도록 구성된다. 이 일시적인 기포는 캐비테이션 기포일 수 있다. 특정한 실시형태들에서 개구부는 포트, 채널, 또는 노즐로서 구성될 수도 있다. 일부 실시형태들에서 개구부는 노즐로서 구성된다. 다양한 실시형태들에서 모니터가 제 2 유체 경로 또는 제 3 유체 경로를 모니터링하도록 구성될 수도 있는데, 그 모니터는 수집된 데이터를 제어기로 송신한다. 특정한 실시형태들에서 제어기는 제 2 유체 경로에서의 유체의 지정된 볼륨의 제 3 유체 경로 내부로의 전송을 제어하도록 구성될 수도 있는데, 그 지정된 볼륨은 모니터로부터의 데이터를 사용하여 결정된다.

[0020]

일부 실시형태들에서 유체 경로는 다른 유체 경로 내부로 압출되는 주변 유체의 액적들에 의해 캡슐화되는 입자들 또는 세포들을 포함할 수도 있다. 모니터는, 일부 실시형태들에서, 제어기와 연결되는 경우, 특정 액적 내의 특정 입자들 또는 세포들의 제어된 캡슐화를 허용할 수도 있는 그런 입자들 또는 세포들을 특정화하기 위해 포함될 수도 있다.

[0021]

다양한 실시형태들에서 액적들의 생성을 위한 디바이스들이 제공된다. 특정한 실시형태들에서 디바이스는 제 2 유체를 포함하는 제 2 유체 스트림 (예컨대, 미세유체 스트림)에 인접한 제 1 유체를 포함하는 제 1 유체 스트림 (예컨대, 미세유체 스트림)을 포함하며, 제 2 유체는 제 1 유체에 혼합되지 않는다. 특정한 실시형태들에서 디바이스는 제 1 유체 스트림을 포함하며, 함유하고 및/또는 지향시키는 제 1 미소유체 채널; 및 제 2 유체 스트림을 포함하며, 함유하고 및/또는 지향시키는 제 2 미소유체 채널을 포함하는데, 제 1 미소유체 채널은 제 1 미소유체 채널에 인접하거나 또는 그 근처에 있고, 제 2 채널과는 (예컨대, 포트 또는 채널을 통해) 유체 연통하고 있다. 특정한 실시형태들에서 제 2 유체는 수성 유체를 포함한다. 특정한 실시형태들에서 제 1 유체는 오일 또는 유기 용매를 포함한다. 특정한 실시형태들에서 제 1 유체는, 사염화탄소, 클로로포름, 시클로헥산, 1,2-디클로로에탄, 디클로로메탄, 디에틸 에테르, 디메틸 포름아미드, 아세트산 에틸, 햄탄, 헥산, 메틸-터트-부틸 에테르, 웬탄, 톨루엔, 및 2,2,4-트리메틸웬탄으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 용매를 포함한다. 특정한 실시형태들에서 제 1 유체는 오일을 포함한다. 특정한 실시형태들에서 디바이스는 제 1 미세유체 스트림 및 제 2 미세유체 스트림 사이에 배치된 제 3 유체 스트림을 포함한다. 특정한 실시형태들에서 디바이스는 제 2 유체와 포트 또는 채널 사이에 배치된 제 3 유체 스트림을 포함한다. 특정한 실시형태들에서 디바이스는 포트 및 제 2 유체 사이의 제 2 미소유체 채널에 배치된 제 3 유체 스트림을 더 포함한다. 특정한 실시형태들에서 제 3 유체 스트림은 캡슐화되는 액적들, 세포들, 또는 입자들을 포함한다. 특정한 실시형태들에서 포트 또는 채널은 노즐을 포함한다. 특정한 실시형태들에서 제 1 및/또는 제 2 미소유체 채널은 유리, 금속, 세라믹, 미네랄, 플라스틱, 및 폴리머로 이루어진 그룹으로부터 선택된 재료로 형성된다. 특정한 실시형태들에서 제 1 및/또는 제 2 미소유체 채널은 탄성중합체 재료 (예컨대, 폴리디메틸실록산 (PDMS), 폴리올레핀 플라스토머들 (POP들), 퍼플루오로폴리에틸렌 (a-PFPE), 폴리우레тан, 폴리이미드들, 및 가교 NOVOLAC® (페놀 포름알데히드 폴리머) 수지 등)로 형성된다.

[0022]

특정한 실시형태들에서 디바이스는 약 0.1 fL 또는 약 1 fL, 또는 약 10 fL 또는 약 50 fL, 또는 약 100 fL, 또는 약 500 fL부터 약 1 μL, 또는 약 500 nL, 또는 약 1 nL, 또는 약 500 pL, 또는 약 400 pL 또는 약 300 pL 또는 약 200 pL 또는 약 150 pL에 이르기까지의 범위의 액적의 실질적으로 연속적인 볼륨 튜닝을 이루어낸다. 특정한 실시형태들에서 디바이스는 약 0.1 fL부터 약 1 μL까지, 또는 약 0.1 fL 내지 약 500 nL, 또는 약 1 fL 내지 약 1 nL, 또는 약 1 fL 내지 약 500 pL, 또는 약 500 fL 내지 약 500 pL 또는 약 1 pL 내지 약 150 pL의 범위의 액적의 실질적으로 연속적인 볼륨 튜닝을 이루어낸다. 특정한 실시형태들에서 디

바이스는 약 1,000을 초과하는, 더 바람직하게는 약 2,000 액적/초를 초과하는, 더 바람직하게는 약 4,000 액적/초를 초과하는, 더 바람직하게는 약 6,000 액적/초를 초과하는, 또는 더 바람직하게는 약 8,000 액적/초를 초과하는 속력으로 온디맨드 액적 생성을 제공할 수 있다. 특정한 실시형태들에서 디바이스는 0 액적/초, 1 액적/초, 2 액적/초, 약 5 액적/초, 약 10 액적/초, 약 20 액적/초, 약 50 액적/초, 약 100 액적/초, 약 500 액적/초, 또는 약 1000 액적/초부터 약 1,500 액적/초, 약 2,000 액적/초, 약 4,000 액적/초, 약 6,000 액적/초, 약 8,000 액적/초, 약 10,000 액적/초, 약 20,000 액적/초, 약 50,000 액적/초, 또는 약 100,000 액적/초에 이르기까지의 범위의 속력으로 온디맨드 액적 생성을 제공할 수 있다. 특정한 실시형태들에서 디바이스는 약 1,000을 초과하는, 더 바람직하게는 약 10,000을 초과하는, 더 바람직하게는 약 20,000 액적/초를 초과하는, 더 바람직하게는 약 40,000을 초과하는, 더 바람직하게는 약 50,000 액적/초를 초과하는, 더 바람직하게는 약 80,000을 초과하는, 또는 더 바람직하게는 약 100,000 액적/초를 초과하는 범위의 속력으로 온디맨드 액적 생성을 제공할 수 있다. 특정한 실시형태들에서 디바이스는 유체 스트림 또는 마이크로채널에서 기포를 형성할 수 있는 에너지 소스를 포함하는 시스템 (또는 그것의 컴포넌트)에 존재한다. 특정한 실시형태들에서 에너지 소스는 광학적 에너지 소스 또는 마이크로파 방출체를 포함한다. 특정한 실시형태들에서 에너지 소스는 레이저 (예컨대, 펄스 레이저)를 포함한다. 특정한 실시형태들에서 디바이스 및/또는 시스템은 제 2 미소유체 스트림에서 증기 기포들을 여기시키도록 구성된다. 특정한 실시형태들에서 디바이스 및/또는 시스템은 포트 또는 채널 근처의 제 2 미소유체 채널에서 증기 기포들을 여기시키도록 구성된다. 특정한 실시형태들에서 디바이스 및/또는 시스템은 제 1 또는 제 2 미소유체 스트림과는 유체 연통하지 않는 제 3 미소유체 채널 또는 챔버에서 증기 기포들을 여기시키도록 구성된다. 특정한 실시형태들에서 증기 기포들은 액체 또는 젤 매체에서 여기된다. 특정한 실시형태들에서 증기 기포들은 오일 또는 비-수성 매체에서 여기된다. 특정한 실시형태들에서 증기 기포들은 흡광 나노/마이크로입자들 (예컨대 염료 분자들, 금속 나노입자들 등)을 포함하는 매체에서 여기된다. 특정한 실시형태들에서 디바이스는, 폴리머, 플라스틱, 유리, 석영, 유전체 재료, 반도체, 실리콘, 게르마늄, 세라믹, 및 금속 또는 금속 합금으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 재료를 포함하는 기판 상에 배치된다. 특정한 실시형태들에서 디바이스는 다른 미소유체 컴포넌트들 (예컨대, 미소유체 컴포넌트들 이를테면 PDMS 채널들, 우물들, 벨브들 등)과 통합된다. 특정한 실시형태들에서 디바이스는 랩 온 어 칩의 컴포넌트이다.

[0023] 다양한 실시형태들에서 시스템들이 액적들의 생성 및/또는 입자들 또는 세포들의 캡슐화를 위해 제공된다. 특정한 실시형태들에서 시스템들은 위에서 (또는 아래에서) 설명된 바와 같은 디바이스, 및 유체에서 가스 기포들을 형성하는 여기 소스를 포함한다. 특정한 실시형태들에서 여기 소스는 레이저, 마이크로파 소스, 또는 초음파 에너지 소스이다. 특정한 실시형태들에서 시스템은 그 시스템에서 입자들 또는 세포들을 검출하는 컴포넌트들 (예컨대, 광학적 검출 시스템, 전기적 검출 시스템, 자기적 검출 시스템, 음향파 검출 시스템, 전기화학적 검출 시스템 등)을 더 포함한다. 특정한 실시형태들에서 그 컴포넌트들은 산란, 형광, 또는 s 라만 분광 신호를 검출하는 광학적 검출 시스템을 포함한다.

[0024] 다양한 실시형태들에서 액적들을 생성하는 방법들이 제공된다. 특정한 실시형태들에서 그 방법들은 위에서 (및 본원의 아래에서) 설명된 바와 같은 디바이스를 제공하는 것; 및 액적들을 제 1 미소유체 스트림 또는 채널 내부로 주입하기 위해 제 2 미소유체 스트림 또는 제 2 미소유체 채널에서 또는 제 3 미소유체 채널 또는 챔버에서 기포들을 형성하도록 에너지 소스를 이용하는 것을 수반한다. 특정한 실시형태들에서 에너지 소스를 이용하는 것은 제 2 미소유체 스트림 또는 채널에서 또는 제 3 미소유체 채널 또는 챔버에서 캐비테이션 기포들을 여기시키기 위해 펄스 레이저를 이용하는 것을 포함한다.

[0025] 다양한 실시형태들에서 유체의 제어된 양을 이동시키는 방법들이 제공된다. 특정한 실시형태들에서 이러한 방법들은 하기를 포함한다: 제 1 유체에서 캐비테이션 기포를 생성하는 단계인데, 이 단계에서 캐비테이션 기포는 제 1 유체의 부분에 충분한 속도를 부여하여, 제 1 유체에 작동적으로 연결되는 제 2 유체의 제어된 볼륨을 이동시킨다. 특정한 실시형태들에서 제 2 유체의 제어된 볼륨은 약 10 μL 이하, 또는 약 5 μL 이하, 또는 약 1 μL 이하, 또는 약 500 nL 이하, 또는 약 100 nL 이하, 또는 약 1 nL 이하, 또는 약 500 pL 이하, 또는 약 200 pL 이하이다. 특정한 실시형태들에서 캐비테이션 기포는 약 100 ms 이하, 또는 약 50 ms 이하, 또는 약 1 ms 이하, 또는 약 0.5 ms 이하, 또는 약 1 ms 이하 또는 약 0.5 ms 이하, 또는 약 0.1 ms 이하, 또는 약 0.05 ms 이하의 지속기간을 가진다. 특정한 실시형태들에서 제 2 유체의 제어된 볼륨은 1 μL 이하이고 캐비테이션 기포의 지속기간은 약 1 ms 이하이다. 특정한 실시형태들에서 제 1 유체 및 제 2 유체는 유체 연통하고 있다. 특정한 실시형태들에서 가요성 멤브레인이 제 1 유체 및 제 2 유체 사이에 개재된다. 특정한 실시형태들에서 제 1 및 제 2 유체들은 혼합되지 않는다. 특정한 실시형태들에서 캐비테이션 기포는 펄스 레이저를 이용한 제 1 유체의 볼륨의 조사에 의해 생성된다. 특정한 실시형태들에서 그 방법은 펄스

레이저의 에너지 및/또는 펄스 주파수, 및/또는 파장 중 적어도 하나를 조정하는 제어기를 사용하여 제 2 유체의 제어된 볼륨을 제어하는 단계를 더 포함한다. 특정한 실시형태들에서 그 방법은 적어도 약 1000 Hz, 또는 적어도 약 5,000 Hz, 또는 적어도 약 10,000 Hz의 주파수에서 복수의 별개의 부가적인 캐비테이션 기포들을 생성하는 단계를 포함한다. 특정한 실시형태들에서 제 2 유체의 제어된 볼륨은 약 500 나노리터 이하이다.

특정한 실시형태들에서 제 2 유체의 제어된 볼륨은 약 200 pL 이하이다. 특정한 실시형태들에서 그 방법은 약 1 kHz 이상의 주파수에서, 또는 약 5 kHz 이상의 주파수에서, 또는 약 10 kHz 이상의 주파수에서 반복된다.

[0026] 다양한 실시형태들에서 디바이스에서 액적들을 생성하는 방법들이 제공된다. 특정한 실시형태들에서 그 방법들은, 제 1 유체를 포함하는 제 1 유체 경로; 제 2 유체를 포함하는 제 2 유체 경로; 및 제 1 유체 경로를 제 2 유체 경로에 유체적으로 연결하는 개구부를 제공하는 단계; 및 제 1 유체의 액적을 개구부를 가로질러 그리고 제 2 유체 경로 내부로 압출하기 위해서 충분한 속도 및/또는 충격 및/또는 변위를 제 1 유체의 부분에 부여하는 캐비테이션 기포를 제 1 유체 경로에서 생성하는 단계를 포함한다. 특정한 실시형태들에서 제 1 유체 및 제 2 유체는 혼합되지 않는 유체들이다. 특정한 실시형태들에서 제 1 유체는 수성 유체이고 제 2 유체는 유기 용매 또는 오일이다. 특정한 실시형태들에서 제 2 유체는 수성 유체이고 제 1 유체는 유기 용매 또는 오일이다. 특정한 실시형태들에서 개구부는 노즐로서 구성된다. 특정한 실시형태들에서 캐비테이션 기포는 펄스 레이저를 이용한 제 1 유체의 볼륨의 조사에 의해 생성된다. 특정한 실시형태들에서 그 방법은 레이저 펄스의 세기, 지속기간, 파장 및 포지션 중 적어도 하나를 선택하여, 액적의 소망의 볼륨을 생성하는 단계를 수반한다.

[0027] 특정한 실시형태들에서, 제 1 유체를 포함하는 제 1 유체 경로; 제 2 유체를 포함하며 제 1 유체 경로와 유체 연통하고 있는 제 2 유체 경로; 제 3 유체를 포함하는 제 3 유체 경로; 및 제 2 유체 경로를 제 3 유체 경로에 유체적으로 연결하는 개구부를 제공하는 단계; 및 제 2 유체의 액적을 개구부를 가로질러 그리고 제 3 유체 경로 내부로 압출하는 충분한 속도를 제 2 유체의 부분에 부여하는 캐비테이션 기포를 제 1 유체 경로에서 생성하는 단계를 포함하는, 디바이스에서 액적들을 생성하는 방법들이 제공된다. 특정한 실시형태들에서 제 2 유체 및 제 3 유체는 혼합되지 않는 유체들이다. 특정한 실시형태들에서 제 2 유체는 수성 유체이고 제 3 유체는 유기 용매 또는 오일이다. 특정한 실시형태들에서 제 2 유체는 수성 유체이고 제 3 유체는 유기 용매 또는 오일이다. 특정한 실시형태들에서 그 방법은 제 2 유체 경로를 모니터링하는 단계 및 이러한 모니터링에 의해 생성된 데이터를 제어기로 송신하는 단계를 더 포함한다. 특정한 실시형태들에서 제 2 유체는 입자 를 더 포함한다. 특정한 실시형태들에서 제 2 유체는 세포를 더 포함한다. 특정한 실시형태들에서 개구부는 노즐로서 구성된다. 특정한 실시형태들에서 캐비테이션 기포는 제 1 유체의 볼륨의 조사에 의해 생성된다. 특정한 실시형태들에서 조사는 제어기에 의해 개시된다. 특정한 실시형태들에서 조사는 레이저 펄스이다. 특정한 실시형태들에서 그 방법은 레이저 펄스의 세기, 지속기간, 파장, 및 포지션 중 적어도 하나를 선택하며 이에 의해 액적의 소망의 볼륨을 생성하는 단계를 더 포함한다.

[0028] 특정한 실시형태들에서, 제 1 유체를 포함하는 제 1 유체 경로, 제 2 유체를 포함하는 제 2 유체 경로, 제 3 유체를 포함하는 제 3 유체 경로, 제 1 유체 경로 및 제 2 유체 경로 사이에 개재된 가요성 멤브레인, 그리고 제 2 유체 경로 및 제 3 유체 경로 사이의 개구부를 제공하는 단계; 및 가요성 멤브레인 (예컨대, 탄성중합체 재료 (예컨대 폴리디메틸실록산 (PDMS), 폴리올레핀 플라스토머들 (POP들), 폐플루오로폴리에틸렌 (a-PFPE), 폴리우레탄, 폴리이미드들, 및 가교 NOVOLAC® (페놀 포름알데히드 폴리머) 수지 등)로 제작된 멤브레인)의 부분을 제 2 유체 경로 내부로 탄성적으로 변형하는 캐비테이션 기포를 제 1 유체 경로에서 생성하는 단계를 포함하며, 가요성 멤브레인의 부분의 탄성 변형이 제 2 유체의 액적을 개구부를 가로질러 그리고 제 3 유체 경로 내부로 압출하는 충분한 속도 및/또는 충격, 및/또는 변위를 제 2 유체의 부분에 부여하는, 디바이스에서 액적들을 생성하는 방법들이 제공된다. 특정한 실시형태들에서 제 2 유체 및 제 3 유체는 혼합되지 않는 유체들이다.

특정한 실시형태들에서 제 2 유체는 수성 유체이고 제 3 유체는 유기 용매 또는 오일이다. 특정한 실시형태들에서 제 2 유체는 수성 유체이고 제 3 유체는 유기 용매 또는 오일이다. 특정한 실시형태들에서 그 방법은 제 2 유체 경로에서 유체를 모니터링하는 단계 및 이러한 모니터링에 의해 생성된 데이터를 제어기로 송신하는 단계를 더 포함한다.

[0029] 다양한 실시형태들에서 액적들을 생성하는 디바이스들이 제공된다. 특정한 실시형태들에서 그 디바이스들은, 제 1 유체 경로; 제 2 유체 경로; 제 1 유체 경로 및 제 2 유체 경로 사이의 개구부로서, 제 1 유체 경로에서의 유체 내의 기포의 형성이 유체의 액적을 제 1 유체 경로로부터 개구부를 통해 제 2 유체 경로 내부로 압출하는데 효과적인 양으로 힘을 유발하도록 배치된 개구부; 및 에너지 소스에 연결되고, 에너지 소스

로 하여금 제 1 유체 경로에서의 하나 이상의 기포들의 일시적인 형성을 유발하는 에너지를 지향하도록 작동적으로 구성된 제어기를 포함한다. 특정한 실시형태들에서 기포는 캐비테이션 기포이다. 특정한 실시형태들에서 개구부는 노즐로서 구성된다. 특정한 실시형태들에서 에너지 소스는 펠스 레이저이다. 특정한 실시형태들에서 제어기는 제 1 유체 채널 내의 레이저 펠스의 세기, 레이저 펠스의 지속기간, 레이저 펠스의 파장, 및 레이저 펠스의 포지션 중 적어도 하나의 함수로서 액적의 볼륨을 조정하도록 구성된다.

[0030] 다양한 실시형태들에서 액적들을 생성하는 디바이스들이 제공된다. 특정한 실시형태들에서 그 디바이스들은, 제 1 유체 경로; 제 2 유체 경로; 제 3 유체 경로; 제 1 유체 경로 및 제 2 유체 경로 사이에 개재된 가요성 멤브레인으로서, 제 1 유체 경로에서의 유체 내의 기포의 형성이 가요성 멤브레인의 부분을 탄성적으로 변형시키는 힘을 유발하도록 배치된 가요성 멤브레인; 제 2 유체 경로 및 제 3 유체 경로 사이의 개구부로서, 가요성 멤브레인의 부분의 탄성 변형이 제 2 유체에 대해 힘을 유발하여 제 2 유체의 액적이 제 2 유체 경로로부터 개구부를 통해 제 3 유체 경로 내부로 압출하도록 배치된 개구부; 및 제 1 유체 경로에서의 유체에서 기포의 일시적인 형성을 유발하는 에너지를 지향하도록 작동적으로 구성된 제어기를 포함한다. 특정한 실시형태들에서 기포는 캐비테이션 기포이다. 특정한 실시형태들에서 그 디바이스는 제 2 또는 제 3 유체 경로를 모니터링하도록 구성된 모니터를 더 포함하고, 모니터로부터의 데이터를 제어기로 전송하도록 더 구성된다. 특정한 실시형태들에서 제어기는 제 3 유체 경로 내부로의 제 2 유체의 지정된 볼륨을 제어하도록 추가로 구성되며, 지정된 볼륨은 적어도 부분적으로는 모니터로부터의 데이터에 의해 결정된다.

[0031] 전술한 방법들 및 디바이스들 중 임의의 것의 특정한 실시형태들에서, 액적들은 약 1kHz부터 약 10 kHz에 이르기까지의 범위의 반복 레이트들에서 약 10% 이하, 바람직하게는 약 5% 이하, 더 바람직하게는 약 3% 이하, 또는 약 2% 이하, 또는 약 1% 이하의 액적 볼륨 변동으로 생성된다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도 1a 및 도 1b는 펠스 레이저를 사용하여 캐비테이션 기포를 발생하는 프로세스를 묘사한다. 도 1a는 포커싱된 레이저 펠스를 이용한 조사, 뒤따르는 충격파의 발생과 캐비테이션 기포 팽창 및 후속하는 붕괴의 결과로서 유체의 볼륨 내의 플라즈마 발생을 도시한다. 도 1b는 캐비테이션 기포의 팽창 및 후속하는 붕괴에 대한 전형적인 시간 경과의 그래프를 도시한다.

도 2는 펠스 레이저를 사용하여 생성된 캐비테이션 기포의 형성 및 후속하는 붕괴의 시간 경과를 예시한다.

도 3은 본 발명의 하나의 실시형태에 따른 유체 채널 내의 액적들의 생성을 개략적으로 예시한다.

도 4는 본 발명의 다른 실시형태에 따른 유체 채널 내에서 입자들 또는 세포들을 통합하는 액적들의 생성을 개략적으로 예시한다.

도 5는 본 발명의 다른 실시형태에 따른 유체 채널 내의 액적들의 생성을 개략적으로 예시한다.

도 6은 본 발명의 다른 실시형태에 따른 유체 채널 내의 액적들의 생성을 개략적으로 예시한다.

도 7은 본 발명의 다른 실시형태에 따른 유체 채널 내에서 입자들 또는 세포들을 통합하는 액적들의 생성을 개략적으로 예시한다.

도 8의 패널 (a) 내지 패널 (i)는, 온디멘드 액적 생성의 시간 분해 이미지 시리즈들을 도시한다.

도 9는 레이저 펠스의 에너지를 가변하는 것에 의한 그리고 레이저 펠스의 로케이션을 가변하는 것에 의한 생성된 액적의 볼륨의 조정을 묘사한다.

도 10의 패널 (a) 내지 패널 (d)는, 상이한 간격들로 반복되는 일련의 레이저 펠스들을 사용한 유체 채널 내의 액적들의 연속적인 생성을 예시한다. 기준자 (scale bar)는 100 마이크론의 길이를 가진다. 패널 (a)는 2 밀리초 간격을 예시하며, 패널 (b)는 1 밀리초 간격을 예시하며, 패널 (c)는 500 마이크로초 간격을 예시하고, 패널 (d)는 100 마이크로초 간격을 예시한다.

도 11의 패널 (a) 및 패널 (b)는, 상이한 레이저 펠스 주파수들에서 생성된 수집된 액적들을 예시한다. 기준자는 100 마이크론의 길이를 가진다. 패널 (a)는 1 kHz의 레이저 펠스 주파수에 의해 생성된 액적들을 예시한다. 패널 (b)는 10 kHz의 레이저 펠스 주파수에 의해 생성된 액적들을 예시한다.

도 12의, 패널 (a) 내지 패널 (d)는, 상이한 간격들로 반복되는 일련의 레이저 펠스들을 사용한 유체 채널 내의 액적들의 연속적인 생성을 예시한다. 패널 (a)는 2 밀리초 간격을 예시하며, 패널 (b)는 1 밀리초 간

격을 예시하며, 패널 (c) 는 500 마이크로초 간격을 예시하고, 패널 (d) 는 100 마이크로초 간격을 예시한다.

도 13의 패널 (a) 내지 패널 (c) 는, 캐비테이션 기포에 의해 생성된 액적 내의 입자 또는 세포의 캡슐화를 묘사한다. 패널 (a) 는 유체 채널 내의 입자들을 도시한다. 패널 (b) 는 캐비테이션 기포의 유발 및 액적의 후속하는 생성 전 및 그것을 따라가는 상이한 시간 간격들에서 백색 화살표에 의해 나타낸 세포의 포지션을 도시한다. 패널 (c) 는 각각이 세포를 캡슐화하는 일련의 액적들의 연속적인 생성을 예시한다.

도 14는 1 Hz의 주파수의 레이저 펄스들을 사용한 유체 채널 내의 액적들의 연속적인 생성을 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 다양한 실시형태들에서 디바이스들 및 방법들이 미세유체공학의 분야에서 특정 응용을 가지는 제어된 볼륨의 액적들의 온디맨드 고속 액적 생성을 위해 제공된다. 다양한 실시형태들에서, 그 방법들 및 디바이스들은 또한 세포들 및/또는 입자들, 및/또는 다른 유체 액적들을 캡슐화하는데 사용될 수 있다.

[0034] 다양한 실시형태들에서 본원에서 설명되는 디바이스들 및 방법들은, 단명하는 캐비테이션 기포들을 유발하는 지향성 (directed) 에너지를 이용하는 신규한 제어가능 작동 메커니즘을 이용한다. 일부 실시형태들에서 이 에너지는 제어될 수 있는 광학적 에너지, 세기, 지속기간, 파장, 및/또는 포지션의 베스트들을 제공하는 펄스 레이저의 형태이다.

[0035] 도 1a는 수성 매체들에서의 캐비테이션 기포 형성을 유발하는 레이저 펄스의 근본적인 메커니즘을 예시한다. 레이저 펄스가 수성 매체의 특정 볼륨 상에 포커싱된다. 이 광 에너지의 흡수는 초점의 영역 내에서 물 분자들의 절연파괴를 초래하여, 초점 근처에서 플라즈마 기포를 생성시킨다. 플라즈마의 성분들은 수 나노초 안에 재결합하여, 방출된 에너지의 충격파와 빠른 붕괴가 뒤따르는 초 당 100 미터 정도로 빠르게 팽창하는 폭발성 증기 기포 (또한 캐비테이션 기포라고도 지칭됨) 를 생성한다. 도 1b는 기포 형성 및 붕괴에 대한 전형적인 시간 경과를 도시한다. 기포 반경은 개시 이후 대략 1 마이크로초에 이르기까지 빠르게 증가하여, 빠른 붕괴로 이어지는 것을 볼 수 있다.

[0036] 도 2는 이 작동 메커니즘을 이용한 기포 형성의 일련의 현미경 사진들을 도시한다. 충격파가 개시 이후 22 나노초에서 플라즈마 발생 포인트로부터 바깥쪽으로 팽창하는 것을 볼 수 있다. 빠르게 팽창하는 캐비테이션 기포가 72 나노초에서 쉽게 관측가능하며, 그 기포는 55 마이크로초 가까이에서 프레임 바깥으로 팽창한다. 이 뒤에는 개시 후의 152 마이크로초 가까이에서 본질적으로 완전한 기포의 빠른 붕괴가 이어진다. 이러한 기포 내부의 압력은 기포가 팽창하므로 수십 메가파스칼 이상으로 높을 수 있다. 다수의 고유 속성들, 이를테면 추진력 (driving force) 의 빠른 발동 (actuation) (레이저 펄스 지속기간에 따라, 펨토초 내지 나노초), 지향성 에너지의 기계적 파워로의 빠른 전환, 결과적인 힘들의 큰 크기, 캐비테이션 기포에 의해 생성된 비교적 큰 변위, 및 수반되는 힘들의 극히 일시적인 성질은, 초고속 마이크로 유체 및 나노 유체 발동을 위한 고유 메커니즘을 제공한다. 이 작동 메커니즘을 이용하여, 스위치들, 밸브들, 및 펌프들과 같은 마이크로 유체 및 나노 유체 컴포넌트들은 마이크로 및 나노 유체 스케일들에서 전례 없는 속력 및 정확도로 유체 흐름들을 안내, 추진, 및 조절하도록 실현되며, 이에 의해 신규한 기능들을 가능하게 할 수 있다.

[0037] 본 발명의 하나의 예시적인 실시형태가 도 3에서 개략적으로 도시된다. 그 도면은, 제 1 유체 (312) 를 포함하는 제 1 유체 채널 (320) (예컨대, 마이크로채널) 과 제 2 유체 (322) 를 포함하는 제 2 유체 채널 (310) (예컨대, 마이크로채널) 을 포함하는, 미소유체 디바이스일 수 있는 디바이스를 도시하는데, 제 2 유체는 제 1 유체에 혼합되지 않고 그 유체 채널들은 개구부 (330) 를 통해 서로 유체 연통하고 있다. 일부 실시형태들에서 이 개구부는 노즐의 형태이다. 지향성 에너지 소스 (340), 예를 들어 펄스 레이저는, 제 1 유체 채널 (320) 쪽으로 향하고 있다. 특정한 실시형태들에서, 레이저는, 예를 들어, 거울 (350) 을 사용하여 지향되고 렌즈 (355) 를 사용하여 제 1 유체 채널 (320) 의 볼륨 내부로 포커싱된다. 일부 실시형태들에서 거울 및/또는 렌즈는 제 1 유체 채널 (320) 내의 상이한 포지션들에서 지향성 에너지 소스의 포커싱을 허용하도록 구성된다. 지향성 에너지 소스 (340) 는 제 1 유체 채널 (320) 내의 일시적인 기포 (360) (예컨대, 캐비테이션 기포) 의 형성을 개시하여, 제 1 유체의 액적 (370) 을 제 2 유체 채널 (310) 내부로 드라이빙한다. 기포의 붕괴는 암출된 제 1 유체의 역류를 초래하여, 좁은 "목 (neck)"의 형성을 야기하고 액적 (380) 을 제 2 유체 채널 (310) 내부로 빠르게 방출되게 한다.

[0038] 이러한 디바이스에서의 액적의 형성 및 방출을 보여주는 일련의 사진들은 도 8에 도시되어 있다. 도 8의 패널 (a) 는, 개구부에 의해 연결된 병렬 유체 채널들의 세트를 도시한다. 캐비테이션 기포의 유발은 도 8 패널 (b) 에서 보이는데, 그 기포는 도 8 패널 (c) 내지 패널 (e) 에서 알 수 있듯이 하나의 채널의 내용물의 부

분을 다른 부분 내부로 압출한다. 기포가 봉괴하므로, 도 8의 패널 (f) 및 패널 (g)에서 알 수 있듯이, 유체를 연결하는 좁은 "목"이 형성된다. 마지막으로, 이 목은 오그라들고 액적은 도 8의 패널 (h) 및 패널 (i)에 도시된 바와 같이 방출된다.

[0039] 본 발명의 다른 실시형태가 도 4에 도시되어 있다. 그 도면은 제 1 유체를 포함하는 제 1 유체 채널 (420) (예컨대, 마이크로채널), 제 2 유체 (417)를 포함하는 제 2 유체 채널 (415) (예컨대, 마이크로채널), 및 제 3 유체 (412)를 포함하는 제 3 유체 채널 (410) (예컨대, 마이크로채널)을 포함하는, 미소유체 디바이스일 수 있는 디바이스를 도시하는데, 제 2 유체는 제 3 유체에 혼합되지 않고 제 2 유체 채널 및 제 3 유체 채널은 개구부 (430)를 통해 서로 유체 연통하고 있다. 일부 실시형태들에서 이 개구부는 노즐의 형태이다. 특정한 실시형태들에서 제 2 유체는 입자들 또는 세포들 (416)을 포함할 수도 있고, 층류 덕분에 및/또는 화학적 비혼화성 (immiscibility) 덕분에 제 1 유체에 혼합되지 않을 수 있다. 지향성 에너지 소스 (440), 예를 들어 펠스 레이저는, 선택사항으로 거울 (450)을 사용하여 제 1 유체 채널 (420) 쪽으로 지향되고, 예를 들어, 렌즈 (455)를 사용하여 제 1 유체 채널 (420)의 볼륨 내부로 지향되고, 선택사항으로 포커싱된다. 일부 실시형태들에서 거울 및/또는 렌즈는 제 1 유체 채널 (420) 내의 상이한 포지션들에서 지향성 에너지 소스의 포커싱을 허용하도록 구성된다. 지향성 에너지 소스 (440)는 제 1 유체 채널 (420) 내의 일시적인 기포 (460) (예컨대, 캐비테이션 기포)의 형성을 개시하여, 제 2 유체의 액적 (470)을 제 3 유체 채널 (410) 내부로 드라이빙한다. 기포의 봉괴는 압출된 제 2 유체의 역류를 초래하여, 좁은 "목"의 형성을 야기하고 액적 (480)을 제 3 유체 채널 (410) 내부로 빠르게 방출되게 한다.

[0040] 다른 구체적인 실시형태가 도 5에 도시되어 있다. 그 도면은 제 1 유체 (522)를 포함하는 제 1 유체 채널 (520) (예컨대, 마이크로채널), 제 2 유체 (517)를 포함하는 제 2 유체 채널 (515) (예컨대, 마이크로채널), 및 제 3 유체 (512)를 포함하는 제 3 유체 채널 (510) (예컨대, 마이크로채널)을 포함하는, 미소유체 디바이스일 수 있는 디바이스를 도시하는데, 제 2 유체는 제 3 유체에 혼합되지 않고 제 2 유체 채널 및 제 3 유체 채널은 개구부 (530)를 통해 서로 유체 연통하고 있다. 일부 실시형태들에서 이 개구부는 노즐의 형태이다. 제 2 유체는 생성된 유체 액적으로 나중에 캡슐화될 수도 있는 입자들 또는 세포들 (516)을 포함할 수도 있고, 제 1 유체 채널 (520)과는 개구부 (535) 또는 유사한 구조를 통해 유체 연통할 수 있다. 지향성 에너지 소스 (540), 예를 들어 펠스 레이저는, 선택사항으로 거울 (550)을 사용하여 제 1 유체 채널 (520) 쪽으로 지향되고, 예를 들어, 렌즈 (555)를 사용하여 제 1 유체 채널 (520)의 볼륨 내부로 지향 (되고, 선택사항으로 포커싱) 된다. 일부 실시형태들에서 거울 및/또는 렌즈는 제 1 유체 채널 (520) 내의 상이한 포지션들에서 지향성 에너지 소스의 포커싱을 허용하도록 구성된다. 지향성 에너지 소스 (540)는 제 1 유체 채널 (520) 내의 일시적인 기포 (560) (예컨대, 캐비테이션 기포)의 형성을 개시하여, 제 2 유체의 액적 (570)을 제 3 유체 채널 (510) 내부로 드라이빙한다. 기포의 봉괴는 압출된 제 2 유체의 역류를 초래하여, 좁은 "목"의 형성을 야기하고 액적 (580)을 제 3 유체 채널 (510) 내부로 빠르게 방출되게 한다.

[0041] 본 발명의 다른 실시형태가 도 6에 도시되어 있다. 그 도면은 제 1 유체 (622)를 포함하는 제 1 유체 채널 (620) (예컨대, 마이크로채널), 제 2 유체 (617)를 포함하는 제 2 유체 채널 (615) (예컨대, 마이크로채널), 및 제 3 유체 (612)를 포함하는 제 3 유체 채널 (610) (예컨대, 마이크로채널)을 포함하는, 미소유체 디바이스일 수 있는 디바이스를 도시하는데, 제 2 유체는 제 3 유체에 혼합되지 않고 제 2 유체 채널 및 제 3 유체 채널은 개구부 (630)를 통해 서로 유체 연통하고 있다. 일부 실시형태들에서 이 개구부는 노즐의 형태이다. 가요성 멤브레인 (635)이 제 1 유체 채널 (620) 및 제 2 유체 채널 (615) 사이에 개재된다. 지향성 에너지 소스 (640), 예를 들어 펠스 레이저는, 선택사항으로 거울 (650)을 사용하여 제 1 유체 채널 (520) 쪽으로 지향되고, 선택사항으로 렌즈 (655)를 사용하여 제 1 유체 채널 (620)의 볼륨 내부로 포커싱된다. 일부 실시형태들에서 거울 및/또는 렌즈는 제 1 유체 채널 (620) 내의 상이한 포지션들에서 지향성 에너지 소스의 포커싱을 허용하도록 구성된다. 지향성 에너지 소스 (640)는 제 1 유체 채널 (620) 내의 일시적인 기포 (660) (예컨대, 캐비테이션 기포)의 형성을 개시하는데, 이는 가요성 멤브레인 (635)의 탄성 변형을 초래한다. 이 탄성 변형은 제 2 유체의 액적 (670)을 제 3 유체 채널 (610) 내부로 드라이빙한다. 기포 (660)의 봉괴를 뒤따르는 탄성 변형의 역전은 압출된 제 2 유체의 역류를 초래하여, 좁은 "목"의 형성을 야기하고 액적 (680)을 제 3 유체 채널 (610) 내부로 빠르게 방출되게 한다. 이 구성의 응답 시간은 위에서 논의된 다른 파라미터들 이외에 탄성 멤브레인의 강성도에 의해 제어될 수 있다.

[0042] 본 발명의 또 다른 실시형태가 도 7에 도시되어 있다. 그 도면은 제 1 유체 (720)를 포함하는 제 1 유체 채널 (720) (예컨대, 마이크로채널), 제 2 유체 (717)를 포함하는 제 2 유체 채널 (715) (예컨대, 마이크로채널), 및 제 3 유체 (712)를 포함하는 제 3 유체 채널 (710) (예컨대, 마이크로채널)을 포함하는, 미소유체 디

바이스일 수 있는 디바이스를 도시하는데, 제 1, 제 2, 및 제 3 유체들은 (예컨대, 충류 및/또는 화학적 비혼화성 덕분에) 혼합되지 않는다. 제 2 유체는 생성된 유체 액적으로 나중에 캡슐화될 수도 있는 입자들 또는 세포들 (716) 을 포함할 수도 있다. 지향성 에너지 소스 (740), 예를 들어 펠스 레이저는, 선택사항으로 거울 (750) 을 사용하여 제 1 유체 채널 (720) 쪽으로 지향되고, 선택사항으로 렌즈 (755) 를 사용하여 제 1 유체 채널 (720) 의 불륨 내부로 포커싱된다. 일부 실시형태들에서 거울 및/또는 렌즈는 제 1 유체 채널 (720) 내의 상이한 포지션들에서 지향성 에너지 소스의 포커싱을 허용하도록 구성된다. 지향성 에너지 소스 (740) 는 제 1 유체 채널 (720) 내의 일시적인 기포 (760) (예컨대, 캐비테이션 기포) 의 형성을 개시하여, 제 2 유체의 액적 (770) 을 제 3 유체 채널 (710) 내부로 드라이빙한다. 기포의 봉괴는 압출된 제 2 유체의 역류를 초래하여, 좁은 "목"의 형성을 야기하고 액적 (780) 을 제 3 유체 채널 (710) 내부로 빠르게 방출되게 한다.

[0043]

지향성 에너지 소스로서의 펠스 레이저의 사용이 위에서 언급되었지만, 다른 에너지 소스들이 본 발명과 함께 사용하기에 적합하다는 것에 주의해야 한다. 대안적인 지향성 에너지 소스들은 비-레이저, 고출력 광원들 (예컨대 집광 아크 램프들), 마이크로파 조사, 유도 가열, 및 음향 에너지 (예컨대 초음파) 를 포함한다.

[0044]

특정한 실시형태들에서, 펠스 레이저들이 바람직한 에너지 소스들이다. 레이저들은 에너지를 전달하기 위해 임의의 전기 또는 기계적 배선 또는 상호접속을 필요로 하지 않는다는 점에서 유익하다. 레이저 빔은 투명 기판 전체에 걸쳐 어떠한 임의의 3D 로케이션에 포커싱될 수 있다. 이는 인터페이싱 문제들을 제거하고 표준 파운드리 미소유체 칩들 상의 통합을 용이하게 한다.

[0045]

예시적인 레이저들은 파장, 예를 들어, 532 nm의 파장을 갖는 나노초 펠스 레이저를 포함하지만 그것들로 제한되지 않는다. 마이크로초, 피코초 또는 펨토초 펠스 레이저들 등이 또한 적용될 수 있다. 특정한 실시 형태들에서 레이저의 파장은 또한 UV, 가시광선, 또는 근적외선일 수 있다.

[0046]

특정한 실시형태들에서 디바이스들 또는 디바이스들을 포함하는 시스템들은 유체 채널들 중 하나 이상의 유체 채널들의 내용물들을 특징화하는 모니터링 디바이스를 통합할 수 있다. 이 모니터링 디바이스로부터의 데이터는 제어기로 송신될 수 있어, 그 제어기는 결국 모니터로부터 수신된 데이터에 기초하여 지향성 에너지 소스를 트리거하도록 구성될 수도 있다. 예를 들어, 형광 모니터는 형광으로 라벨링된 세포들 또는 입자들을 포함하는 유체 채널과 정렬될 수도 있다. 소망의 형광 라벨을 포함하는 세포가 액적 생성 메커니즘과 정렬됨을 모니터로부터의 데이터가 나타내는 경우, 제어기는 소망의 세포를 캡슐화하는 액적의 형성을 초래하는 레이저 펠스를 개시할 수 있다. 마찬가지로, 흡광도가 모니터링된 유체 스트림의 내용물을 구별하는데 사용될 수도 있다. 이 배열은 유익하게는 디바이스의 다른 기능적 영역으로의 수집 또는 분배를 위해 제 2 유체 채널로의 전송을 위한 고유한 또는 바람직한 내용물을 가질 수도 있는 특정 불륨들을 유체 채널 내에서 선택하는 것을 허용한다. 모니터들은 형광 또는 흡광도 모니터들로 제한되지 않는다. 예를 들어, 자기적 모니터들, 커퍼시턴스 모니터들, 인덕턴스 모니터들, 전기화학적 모니터들이 유익하게 하는데 유사하게 사용될 수 있다.

[0047]

특정한 실시형태들에서, 유체 스트림들 (예컨대, 유체 경로들) 중 하나 이상이 물리 채널들 (예컨대, 마이크로 채널들) 내로 국한될 수도 있지만, 유체 스트림들은 또는 물리적 장애물/채널 벽에 의해 제약되거나 또는 분리될 필요는 없다는 것에 주목할 것이다. 특정한 실시형태들에서 유체 스트림들은, 그것들이 배치되는 표면의 극성/소수성 (hydrophobicity) /표면 자유 에너지에서의 변동 (예컨대, 『Zhao et al. (2002) Anal. Chem., 74 (16): 4259-4268』 참조) 에 의해, 전기습윤 기법들 (예컨대, 『Cheng and Hsiung (2004) Biomedical Microdevices, 6 (5): 341-347』 참조) 의 사용에 의해, 동전기적 수단에 의해, 지향성 충류의 사용에 의해 (예컨대, 유속들, 및/또는 스트림 단면적, 및/또는 스트림 점성도의 조정에 의해) 서와 같이 미리 결정된 경로들을 따라 국한되며, 및/또는 분리되며, 및/또는 지향될 수 있다.

[0048]

특정한 실시형태들에서, 유체 스트림들은 미세유체 스트림들이다. "미세유체 스트림"은, 상기 유체 스트림의 풀력스 또는 질량의 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%가 1,000 μm 미만, 더 바람직하게는 약 900 μm 미만, 또는 약 800 μm 미만, 또는 약 700 μm 미만, 또는 약 600 μm 미만, 또는 약 500 μm 미만, 또는 약 400 μm 미만, 또는 약 300 μm 미만, 또는 약 250 μm 미만, 또는 약 200 μm 미만, 또는 약 150 μm 미만, 또는 약 100 μm 미만, 또는 약 75 μm 미만, 또는 약 50 μm 미만, 또는 약 40 μm 미만, 또는 약 30 μm 미만, 또는 약 20 μm 미만, 또는 약 10 μm 미만, 또는 약 1 μm 미만의 적어도 하나의 특성 치수 (예컨대, 폭 또는 직경) 를 갖는 단면 영역을 통과하는 스트림을 말한다. 특정한 실시형태들에서 "미세유체 스트림"은 미소유체 채널 내에 포함된 유체 스트림을 말한다.

[0049] 특정한 실시형태들에서 유체 스트림들 중 하나 이상은 채널 또는 마이크로채널 내에 배치된다. 용어들인 "미소유체 채널" 또는 "마이크로채널"은 교환적으로 사용되고, 1,000 μm 미만, 더 바람직하게는 약 900 μm 미만, 또는 약 800 μm 미만, 또는 약 700 μm 미만, 또는 약 600 μm 미만, 또는 약 500 μm 미만, 또는 약 400 μm 미만, 또는 약 300 μm 미만, 또는 약 250 μm 미만, 또는 약 200 μm 미만, 또는 약 150 μm 미만, 또는 약 100 μm 미만, 또는 약 75 μm 미만, 또는 약 50 μm 미만, 또는 약 40 μm 미만, 또는 약 30 μm 미만, 또는 약 20 μm 미만의 적어도 하나의 특성 치수 (예컨대, 폭 또는 직경) 를 갖는 채널을 지칭한다.

[0050] 특정한 실시형태들에서 본원에서 설명되는 방법들 및 디바이스들은 혼합되지 않는 유체들을 이용할 수도 있다. 이 맥락에서, 2 개의 유체들에 관해 사용되는 경우의 용어 "혼합되지 않는 (immiscible)"은 어떤 비율로 혼합된 경우의 유체들이 용액을 형성하지 않는다는 것을 나타낸다. 대표적인 혼합되지 않는 재료들은 물 및 오일이다. 혼합되지 않는 유체들은, 본원에서 사용되는 바와 같이, 어떤 비율로 조합될 때 용액을 실질적으로 형성하지 않는 유체들을 또한 포함한다. 보통 재료들은 그것들이 동일한 비율들로 조합되면 용액을 형성하지 않는 경우 실질적으로 혼합되지 않는다. 특정한 실시형태들에서 혼합되지 않는 유체들은, 서로 상당히 농기 쉽지는 않은 유체들, 밀도 또는 점도와 같은 물리적 속성들로 인해 일정 기간 혼합되지 않는 유체들, 및 종류로 인해 일정 기간 혼합되지 않는 유체들을 포함한다.

[0051] 덧붙여서, 이러한 유체들은 액체들로 제한되지 않고 액체들 및 기체들을 포함할 수도 있다. 따라서, 예를 들어, 수성 용매 (이를테면 물) 를 포함하는 액적들이 형성되는 경우, 사염화탄소, 클로로포름, 시클로헥산, 1,2-디클로로에탄, 디클로로메탄, 디에틸 에테르, 디메틸 포름아미드, 아세트산 에틸, 헵탄, 헥산, 메틸-터트-부틸 에테르 펜탄, 툴루엔, 2,2,4-트리메틸펜탄 등과 같은 임의의 수의 유기 화합물들이 고려된다. 다양한 상호 불용성 용매 시스템들이 당업자들에게 잘 알려져 있다 (예컨대 표 1 참조). 다른 예에서, 용질의 생리학적으로 정상적인 양들을 포함하는 수성 완충액의 액적들은 높은 농도들의 자당 (sucrose) 을 포함하는 고밀도 수성 완충액으로 생성될 수도 있다. 또 다른 예에서, 용질의 생리학적으로 정상적인 양들을 포함하는 수성 완충액의 액적들은, 용질의 생리학적으로 정상적인 양들을 포함하는 제 2 수성 완충액으로, 2 개의 완충액들이 충류에 의해 분리된 경우, 생성될 수도 있다. 또 다른 예에서, 유체의 액적들은 질소 또는 대기와 같은 가스에서 생성될 수도 있다.

[0052] 표 1은 서로 혼합되거나 또는 혼합되지 않는 다양한 용매들을 예시한다. 좌측 열의 용매는 달리 언급되지 않는 한 우측 열의 용매들과 혼합되지 않는다.

표 1

용매들	비혼화성
아세톤	좌측 열에 열거된 용매들 중 임의의 것과 혼합될 수 있다
아세토니트릴	시클로헥산, 헵탄, 헥산, 펜탄, 2,2,4-트리메틸펜탄
사염화탄소	물을 제외한 좌측 열에 열거된 용매들 중 임의의 것과 혼합될 수 있다
클로로포름	물을 제외한 좌측 열에 열거된 용매들 중 임의의 것과 혼합될 수 있다
시클로헥산	아세토니트릴, 디메틸 포름아미드, 디메틸 술폭시드, 메탄올, 물
1,2-디클로로에탄	물을 제외한 좌측 열에 열거된 용매들 중 임의의 것과 혼합될 수 있다
디클로로메탄	물을 제외한 좌측 열에 열거된 용매들 중 임의의 것과 혼합될 수 있다
디에틸 에테르	디메틸 술폭시드, 물
디메틸 포름아미드	시클로헥산, 헵탄, 헥산, 펜탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, 물
디메틸 술폭시드	시클로헥산, 헵탄, 헥산, 펜탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, 디에틸 에테르
1,4-디옥산	좌측 열에 열거된 용매들 중 임의의 것과 혼합될 수 있다
에탄올	좌측 열에 열거된 용매들 중 임의의 것과 혼합될 수 있다
아세트산 에틸	물을 제외한 좌측 열에 열거된 용매들 중 임의의 것과 혼합될 수 있다
헵탄	아세토니트릴, 디메틸 포름아미드, 디메틸 술폭시드, 메탄올, 물
헥산	아세토니트릴, 디메틸 포름아미드, 디메틸 술폭시드, 메탄올, 아세트산, 물
메탄올	시클로헥산, 헵탄, 헥산, 펜탄, 2,2,4-트리메틸펜탄
메틸-터트-부틸 에테르	물을 제외한 좌측 열에 열거된 용매들 중 임의의 것과 혼합될 수 있다
펜탄	아세토니트릴, 디메틸 포름아미드, 디메틸 술폭시드, 메탄올, 물, 아세트산
1-프로판올	좌측 열에 열거된 용매들 중 임의의 것과 혼합될 수 있다
2-프로판올	좌측 열에 열거된 용매들 중 임의의 것과 혼합될 수 있다
테트라하이드로퓨란	물을 제외한 좌측 열에 열거된 용매들 중 임의의 것과 혼합될 수 있다
툴루엔	물을 제외한 좌측 열에 열거된 용매들 중 임의의 것과 혼합될 수 있다
2,2,4-트리메틸펜탄	아세토니트릴, 디메틸 포름아미드, 디메틸 술폭시드, 메탄올, 물

물	사염화탄소, 클로로포름, 시클로헥산, 1,2-디클로로에탄, 디클로로메탄, 디에틸 에테르, 디메틸 포ーム아미드, 아세트산 에틸, 헵탄, 헥сан, 메틸-터트-부틸 에테르, 펜tan, 톨루엔, 2,2,4-트리메틸펜tan
---	--

[0054] 특정한 실시형태들에서 제 1 유체 및 제 2 유체는 서로 비혼화성일 필요는 없다. 이러한 실시형태들에서, 주입된 액적들은, 마이크로채널들에서의 유속들 및 기포 형성의 레이트를 단순히 조정하여 분리된 기포들을 형성함으로써 서로로부터 분리되게 유지될 수 있다.

[0055] 다양한 실시형태들에서 본원에서 설명되는 디바이스들 및 방법들에 의해 생성된 액적들은 매우 다양한 재료들을 포함하거나 또는 캡슐화할 수 있다. 일부 실시형태들에서 액적들은, 테스트 샘플들, 세포들, 세포소기관들, 단백질들, 헥산들, 효소들, PCR 또는 다른 테스팅 시약들, 생화학제들, 염료들, 또는 미립자들 (예를 들어 고분자 미립구들 (polymeric microspheres), 금속성 극미립자들, 또는 안료들)을 포함할 수도 있다. 또 다른 실시형태들에서 액적은 하나 이상의 이전에 생성된 액적들을 캡슐화할 수도 있다. 덧붙여서, 본 발명은 수성 액적 시스템들로 제한될 필요는 없다. 예를 들어, 이러한 액적 생성 방법들 및 디바이스들은, 유기 용매들에서의 재료들이 충돌을 퇴적하거나 또는 나노입자들을 캡슐화하는데 사용될 수 있는 나노입자 코팅에서 사용될 수도 있다.

[0056] 위에서 지적했듯이, 일부 실시형태들에서 유체 채널에서의 개구부는 노즐로서 구성될 수 있다. 이러한 노즐의 깊이, 내부 직경, 및 외부 직경은 액적 사이즈, 액적 균일도, 유체 계면에서의 혼합, 또는 이것들의 조합을 제어하기 위해 최적화될 수 있다.

[0057] 본원에서 설명되는 액적 생성 디바이스들은 유체 채널들을 포함하는 재료와는 상이한 기판 상에 제공될 수도 있다. 예를 들어, 유체 채널들은 경질 표면에 배치된 탄성중합체 재료를 사용하여 제작될 수도 있다. 적합한 유체 채널 재료들은 PDMS, 플라스틱들, 및 유사한 재료들과 같은 가요성 중합체들을 포함하지만 그것들로 제한되지 않는다. 유체 채널들은 또한 경질의 플라스틱들, 유리, 실리콘, 석영, 금속들, 및 유사한 재료와 같은 비가요성 재료들로 이루어질 수도 있다. 적합한 기관들은 중합체들, 플라스틱, 유리, 석영, 또는 다른 유전체 재료들과 같은 투명 기관들을 포함하지만 그것들로 제한되지 않는다. 다른 적합한 기관 재료들은 불투명 또는 반투명 플라스틱들, 실리콘, 금속, 세라믹, 및 유사한 재료들과 같은 투명하지 않은 재료들을 포함하지만 그것들로 제한되지 않는다.

[0058] 위에서 및 예들에서 설명된 파라미터들 (예컨대, 유속(들), 레이저 세기, 레이저 주파수/파장, 채널 치수들, 포트/노즐 치수들, 채널 벽 강성도, 캐비테이션 기포 형성의 로케이션 등)은 특정 소망의 응용을 위해 액적 형성 및/또는 액적/입자/세포 캡슐화를 최적화하도록 가변될 수 있다.

[0059] 본원에서 설명되는 액적 생성 디바이스들의 구성에서 그리고 그것들을 통합할 수도 있는 미소유체 디바이스들에서 사용될 수도 있는 다수의 포맷들, 재료들, 및 사이즈 스케일들이 있다. 일부 실시형태들에서 액적 생성 디바이스들 및 연결하는 유체 채널들은 PDMS (또는 다른 중합체들)로 이루어지고, 소프트 리소그래피를 사용하여 제작된다. PDMS는, 낮은 단가, 광학적 투명도, 물당의 용이함, 및 탄성중합체 특징을 포함하지만 그것들로 한정되지 않는 다양한 이유들로 매력적인 재료이다. PDMS는 또한 기존의 실록산 화학물질들 및 세포 배양의 요건들 (예컨대 낮은 독성, 가스 투과성) 양쪽 모두와의 호환성을 포함하는 바람직한 화학적 특성들을 가진다. 예시적인 소프트 리소그래피 방법에서, 마스터 몰드가 유체 채널 시스템을 형성하기 위해 준비된다. 이 마스터 몰드는 마이크로머시닝 공정, 포토리소그래피 공정에 의해, 또는 당업자에게 알려진 임의의 수의 방법들에 의해 생산될 수도 있다. 이러한 방법들은, 습식 예칭, 전자빔 진공 증착, 포토리소그래피, 플라즈마 강화 화학 기상 증착, 분자빔 예피택시, 반응성 이온 예칭, 및/또는 화학적 보조 이온 빔 밀링 (Choudhury (1997) The Handbook of Microlithography, Micromachining, and Microfabrication, Soc. Photo-Optical Instru. Engineer.; Bard & Faulkner, Fundamentals of Microfabrication)을 포함하지만 그것들로 제한되지 않는다.

[0060] 일단 준비되면 마스터 몰드는 프로-폴리머 (pro-polymer)에 노출되며, 그 프로-폴리머는 PDMS에서 폐터닝된 복제물을 형성하기 위해 경화된다. 복제물은 마스터 몰드로부터 제거되고, 트리밍되고, 유체 입구들이 필요한 경우 추가된다. 폴리머 복제물은 선택사항으로 플라즈마 (예컨대 O₂ 플라즈마)로 처리되고 적합한 기관, 이를테면 유리에 본딩될 수도 있다. O₂ 플라즈마를 이용한 PDMS의 처리는 적합한 기관과 등각 접촉하게 되는 경우 타이트하게 그리고 비가역적으로 밀봉하는 표면을 생성하고, 수성 용액들과 연계하여 사용되는 경우 음으로 대전되는 유체 채널 벽들을 생성하는 장점을 가진다. 이를 정착된 전하들은 디바이스를 통해 유체를

이동시키는데 사용될 수도 있는 동전기적 펌핑을 지원한다. 액적 생성 디바이스의 위에서 설명된 제작이 PDMS를 사용하였지만, 수많은 다른 재료들이 대신 사용될 수 있거나 또는 이 폴리머에 연계하여 사용될 수 있다 는 것이 인식되어야 한다. 예들이, 폴리울레핀 플라스토머들, 퍼플루오로폴리에틸렌, 폴리우레탄, 폴리이미 드들, 및 가교 폐놀/포름알데히드 폴리머 수지들을 포함하지만 그것들로 제한되지 않는다.

[0061] 일부 실시형태들에서 단일 층 디바이스들이 고려된다. 다른 실시형태들에서 다층 디바이스들이 고려된다.

예를 들어, 유체 채널들의 다층 네트워크가 상용 CAD 프로그램을 사용하여 설계될 수도 있다. 이 설계는 마스터 몰드를 생성하기 위한 포토리소그래피 마스크로서 후속하여 사용되는 일련의 투명물체들로 변환될 수도 있다. 이 마스터 몰드에 대한 PDMS 캐스트는 유체 채널들의 다층 네트워크를 포함하는 중합성 복제물들을 산출한다. 이 PDMS 캐스트는 위에서 설명된 바와 같이 플라즈마로 처리되고 기판에 부착될 수 있다.

[0062] 위에서 지적했듯이, 본원에서 설명되는 방법들 및 디바이스들은 미소유체 디바이스들에서 사용하기에 특히 적합 하다. 그러므로, 일부 실시형태들에서 유체 채널들은 마이크로채널들이다. 이러한 마이크로채널들은 약 100 나노미터 내지 1 미크론부터 약 500 미크론에 이르기까지의 범위의 특성 치수들을 가진다. 다양한 실시 형태들에서 특성 치수는 약 1, 5, 10, 15, 20, 25, 35, 50 또는 100 미크론부터 약 150, 200, 250, 300, 또는 400 미크론에 이르기까지의 범위이다. 일부 실시형태들에서 특성 치수는 약 20, 40, 또는 약 50 미크론부터 약 100, 125, 150, 175, 또는 200 미크론에 이르기까지의 범위이다. 다양한 실시형태들에서 인접한 유체 채 널들 사이의 벽 두께는 약 0.1 미크론부터 약 50 미크론까지, 또는 약 1 미크론부터 약 50 미크론까지, 더 전형 적으로는 약 5 미크론부터 약 40 미크론까지의 범위이다. 특정한 실시형태들에서 인접한 유체 채널들 사이의 벽 두께는 약 5 미크론부터 약 10, 15, 20, 또는 25 미크론까지의 범위이다.

[0063] 다양한 실시형태들에서 유체 채널의 깊이는 5, 10, 15, 20 미크론부터 약 1mm, 800 미크론, 600 미크론, 500 미크론, 400 미크론, 300 미크론, 200 미크론, 150 미크론, 100 미크론, 80 미크론, 70 미크론, 60 미크론, 50 미크론, 40 미크론, 또는 약 30 미크론까지의 범위이다. 특정한 실시형태들에서 유체 채널의 깊이는 약 10 미크론부터 약 60 미크론까지, 더 바람직하게는 약 20 미크론부터 약 40 또는 50 미크론까지의 범위이다. 일부 실시형태들에서 유체 채널들은 개방될 수 있으며; 다른 실시형태들에서 유체 채널들은 커버될 수도 있다.

[0064] 위에서 지적했듯이, 본 발명의 일부 실시형태들은 노즐을 포함한다. 노즐이 존재하는 경우, 노즐 직경은 약 0.1 미크론, 또는 약 1 미크론부터 약 300 미크론, 200 미크론, 또는 약 100 미크론에 이르기까지의 범위일 수 있다. 특정한 실시형태들에서 노즐 직경은 약 5, 10, 15, 또는 20 미크론부터 약 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 또는 약 80 미크론에 이르기까지의 범위일 수 있다. 일부 실시형태들에서 노즐 직경은 약 1, 5, 10, 15, 또는 20 미크론부터 약 25, 35, 또는 40 미크론까지의 범위이다.

[0065] 일부 실시형태들에서 본원에서 설명되는 방법들 및 디바이스들은 0 액적/초, 약 2 액적/초, 약 5 액적/초, 약 10 액적/초, 약 20 액적/초, 약 50 액적/초, 약 100 액적/초, 약 500 액적/초, 또는 약 1,000 액적/초부터, 약 1,500 액적/초, 약 2,000 액적/초, 약 4,000 액적/초, 약 6,000 액적/초, 약 8,000 액적/초, 약 10,000 액적/초, 약 20,000 액적/초, 약 50,000 액적/초, 및 약 100,000 액적/초에 이르기까지의 범위의 레이트로 액적들을 생성할 수 있다.

[0066] 다양한 실시형태들에서 본원에서 설명되는 디바이스들 및 방법들은 실질적으로 연속적인 볼륨을 갖는 액적들을 생성할 수 있다. 액적 볼륨은 약 0.1fL, 약 1fL, 약 10 fL, 및 약 100 fL부터 약 1 마이크로리터, 약 500 nL, 약 100nL, 약 1 nL, 약 500 pL 또는 약 200 pL까지의 범위의 볼륨들을 제공하도록 제어될 수 있다. 특정한 실시형태들에서 액적의 볼륨 제어는 약 1 pL부터 약 150 pL, 약 200 pL, 약 250 pL, 또는 약 300 pL까지의 범위이다.

[0067] 위에서 나타낸 바와 같이, 본원에서 설명되는 마이크로채널 액적 형성/주입 디바이스들은, 극미립자 코팅, 극미 립자 약물 운반체 제제 등을 위한 제작 시스템들을 통해 흐름에서 또는 미소유체 "칩" 상에서 다른 프로세싱 모듈들과 통합된 시스템을 제공할 수 있다. 그러나, 이것들은 단지 예시적이고 비제한적이다.

[0068] 다양한 실시형태들에서 본원에서 설명되는 방법들을 수행하는 컴포넌트들/모듈들/디바이스들을 포함하는 미소유체는 1 내지 수 나노리터 정도의 볼륨들을 조작할 수 있다. 미소유체 반응 볼륨이 단일 포유류 세포들의 사 이즈에 가깝기 때문에, 이를 디바이스들을 이용한 단세포 mRNA 분석에서 재료 손실은 최소화된다. 미소유체 디바이스들 내부의 생 세포들을 처리하는 능력은 단세포 전사체 (transcriptome) 들의 연구에 큰 장점을 제공하는데, 이는 mRNA가 세포 사멸로 빠르게 퇴화되기 때문이다. 단일 인간 배아 줄기 세포들 (hESC) 에서 유전자 발현의 연구를 위한 26 개의 병렬 10 nL 반응기들을 갖는 하나의 예시적인 고도로 통합된 미소유체 디바이스

가 보고되어 있고 (Zhong et al. (2008) Lab on a Chip, 8: 68-74; Zhong et al. (2008) Curr. Med. Chem., 15: 2897-2900) 본원에서 설명되는 디바이스들을 통합시키도록 쉽게 수정될 수 있다. 특정한 예시적인 미소 유체 디바이스들은 디바이스 내부에서 수행되는 단세포 cDNA 포함 세포 포획, mRNA 포획/정제 (purification), cDNA 합성/정제를 획득하는 시스템들을 포함한다. 본원의 디바이스들 및 방법들은 이러한 디바이스들에서, 예컨대, 추가의 프로세싱을 위해 개개의 세포들을 캡슐화하고 및/또는 분리하는 효과적인 수단을 제공한다.

[0069] 다수의 접근법들 중 임의의 것이 유체들, 또는 액적들, 입자들, 세포들 등의 혼합물들을 본원에서 설명되는 디바이스들의 흐름 경로들 및/또는 채널들을 따라 운반하는데 사용될 수 있다. 이러한 접근법들은 중력 흐름, 주사기 펌프들, 연동 펌프들, 동전기적 펌프들, 기포 추진 펌프들, 및 공기압 추진 펌프들을 포함하지만 그것들로 제한되지 않는다.

[0070] 예들

[0071] 다음의 예들은 예시를 위해 제공되지만 청구된 발명을 제한하지 않는다.

[0072] 예 1

[0073] 펄스 레이저 유발 캐비테이션에 의해 추진된 액적 생성

[0074] 도 3에 도시된 바와 같은 펄스 레이저 추진 액적 생성 (pulse laser-driven droplet generation; PLDG) 디바이스는 표준 소프트 리소그래피 기법들을 사용하여 구성된다. PLDG 디바이스는, 하나의 유체 채널은 물로 채우고 다른 유체 채널은 오일로 채운 2 개의 유체 채널들을 가졌다. 양쪽 모두의 유체 채널들은 폭이 100 미크론이고 높이는 100 미크론이었다. 유체 채널들은 폭이 30 미크론이었던 목을 갖는 노즐로서 구성된 개구부와 연결되었다. 채널들에서의 유속들은 안정한 오일/물 계면을 생성하도록 조정되었다.

[0075] 이 PLDG 디바이스의 발동은, 강한 레이저 펄스가 유체 채널을 포함하는 물 내부로 포커싱되는 경우에 생성된 레이저 펄스 유발 캐비테이션 기포에 기초하였다. 레이저 펄스의 초점에서의 플라즈마 형성은, 위에서 설명된 바와 같이, 빠르게 확장하는 캐비테이션 기포를 생성한다. 이는 오일/물 계면을 교란시키고 물의 액적을 이웃하는 오일 충전 유체 채널 내부로 푸시하여 안정한 물 액적들을 형성한다. 이 캐비테이션 기포의 수명은 이를 연구들에서 수십 내지 수백 마이크로초의 범위에 있다.

[0076] 캐비테이션 기포들을 유발하기 위해, 532nm의 파장, 15 nsec 폭, 및 100kHz의 최대 반복 주파수를 갖는 Q-스위치식 Nd:YVO₄ 펄스 레이저 범이 100X 대물 렌즈를 통해 PLDG 디바이스 내부로 포커싱되었다. 다른 파장들, 이를테면 UV, 가시, 및 적외선이 또한 적합할 수도 있다. 액적 생성은 시간 분해 이미징 시스템을 사용하여 포착되었다. 도 8은 액적 생성 동안에 획득된 일련의 이러한 이미지들을 도시한다. 연속하는 오일 상을 위한 옥수수 기름과 수상 (aqueous phase) 을 위한 인산 완충 식염수 (phosphate buffered saline; PBS) 를 사용하여, 옥수수 기름 및 PBS 유속들이 노즐 개구부에서 안정한 계면을 형성하도록 조정되었다 (도 8의 패널 (a)). 캐비테이션 기포 형성은 개시하는 레이저 펄스의 1 마이크로초 내에 개시되고 (도 8 패널 (b)) 3 마이크로초 내에 최대 사이즈에 도달하여, PBS를 옥수수 기름 채널 내부로 푸시하였 (도 8 패널 (c)). 기포는 5 마이크로초 후에 붕괴하기 시작한다 (도 8 패널 (d)). 캐비테이션 기포가 붕괴할 때 좁은 폭이 PBS 유체 채널 및 압출된 액적 사이에 형성된다 (도 8의 패널 (d) 내지 패널 (f)). 이 연결은 유체역학적 불안정성으로 인해 끊어진다 (도 8 패널 (g)). 그 결과 137 pL 액적이 약 500 마이크로초에서 100 마이크로줄 레이저 펄스를 사용하여 생성되었고, 그 다음에 옥수수 기름 채널을 통한 흐름에 의해 멀어지게 운반되었다 (도 8의 패널 (h) 및 패널 (i)).

[0077] 예 2

[0078] PLDG에 의해 생성된 액적들의 볼륨 제어

[0079] 제어될 수 있는 PLDG의 볼륨은 레이저 세기 및 펄스 지속기간, 레이저 여기의 로케이션, 또는 위의 것들의 조합의 함수인 펄스 레이저에 의해 전달되는 에너지를 조정함으로써 제어될 수 있다. 대안으로, 펄스 레이저의 에너지는 범 편광기를 사용하여 조정될 수도 있다.

[0080] 도 9는 이를 파라미터들을 조정함으로써 PLDG에 의해 생성된 액적들의 볼륨의 제어를 예시한다. 도 9의 패널 (a) 내지 패널 (d)에 의해 나타낸 액적들은, 노즐들로부터 47 미크론의 고정된 거리에서 레이저 에너지를 가변하는 효과를 보여준다 (도 9의 패널 (a) = 100 마이크로줄, 패널 (b) = 90 마이크로줄, 패널 (c) = 80 마이

크로줄, 패널 (d) = 70 마이크로줄). 이는 약 55 부터 약 5 미크론까지의 범위에서 제어된 액적 사이즈들을 생성하며, 레이저 에너지의 감소에 따라 감소한다.

[0081] 액적 사이즈의 제어는 도 9에서 패널 (e) 내지 패널 (g)에서 도시되는데, 여기서 레이저 에너지는 100 마이크로줄에서 일정하게 유지되고 노즐로의 초점의 거리는 약 40 미크론 및 약 80 미크론 사이에서 조정된다. 초점이 옥수수 기름/PBS 계면으로부터 멀어지게 이동될 때 액적 사이즈는 약 60 미크론부터 약 25 미크론까지 감소한다. 레이저 에너지 및 유체 계면으로부터의 초점 거리의 조합을 사용하여 액적 볼륨은 1 pL 내지 150 pL 사이에서 제어될 수 있다.

예 3

PLDG에 의해 생성된 액적들의 사이즈의 일관성

[0084] PLDG는 온디맨드 수법이므로, 레이저 펄스들 사이의 간격을 제어함으로써 상이한 주파수들에서 액적들을 생성할 수 있다. 도 10은 2 msec (도 10 패널 (a)) 부터 100 마이크로초 (도 10 패널 (d)) 까지의 상이한 여기 간격에서의 연속적인 액적 생성의 결과들을 도시한다. 액적들을 수용하는 유체 채널의 유속은 액적들이 높은 액적 생성 레이트들에서 분산되는 것을 유지하도록 조정되었다.

[0085] 도 11은 1kHz (패널 (a)) 및 10 kHz (패널 (b))의 액적 생성 주파수에서의 예시적인 액적들을 도시한다. 액적들이 형성되는 레이트에서의 10 배의 차이에도 불구하고 액적 사이즈는 일관되었다. 도 12는 레이저 여기들 사이의 간격이 2 msec (패널 (a)), 500 마이크로초 (패널 (b)), 및 100 마이크로초 (패널 (c))로 설정되었던 유사한 연구로부터의 결과를 보여준다. 500 마이크로초 간격 (2kHz)에서 생성된 액적들로부터 수집된 데이터는 0.689%의 볼륨 변동을 보여주었다.

[0086] 상이한 레이저 여기 간격에서의 액적들의 연속적인 생성이 도 14에서 2 msec (패널 (a)), 500 마이크로초 (패널 (b)), 및 100 마이크로초 (패널 (c))의 여기 간격에 대해 보여지고 있다. 100 마이크로초의 펄스 간격 및 90 마이크로줄의 레이저 파워를 사용하여 10kHz의 일관된 액적 생성 레이트가 달성될 수 있다.

예 4

PLDG에 의한 액적들에서의 캡슐화

[0089] PLDG는 액적 볼륨 제어 또한 허용하는 온디맨드 수법이므로, 제 2 유체 채널에서의 액적들로서 유체 채널의 특정 내용물들의 캡슐화를 허용한다. 이러한 응용의 일 예는, 모니터로부터 수신된 데이터에 기초하여 제어기에 의해 지시되는 바와 같이, PLDG 디바이스를 통과하는 입자들 또는 세포들의 스트림으로부터 지정된 단일 입자 또는 세포의 캡슐화이다. 이러한 입자 또는 세포는 성장 배지의 액적 내에서 고립되고 추가의 특성화를 위해 제 2 유체 채널에 의해 운반될 수 있다.

[0090] 이것은 도 13에 도시되어 있다. 도 13 패널 (a)에서, 입자들 (백색 화살표들에 의해 나타내어짐)은 PLDG 디바이스의 유체 채널에 도시되어 있다. 캡슐화하는 액적의 생성은 도 13 패널 (b)에 도시되어 있다. 캐비테이션 기포의 도입으로부터 250 마이크로초에서 노즐을 통해 압출하는 것으로 보인 액적은 입자를 둘러싸는 것으로 보일 수 있다. 도 13 패널 (c)는, 세포들의 연속적인 포착을 이용하여, 유사한 연구의 결과들을 보여준다. 살아있는 HeLa 세포들의 이 형태의 캡슐화는 높은 생존율들 (92.07%)을 보여준다. PLDG 디바이스 신뢰성은 디바이스에 대한 관측가능한 손상 없이 3.6 백만 캐비테이션 기포 생성률들의 생성에 대응하는 레이저 펄스들을 1 시간 동안 10 kHz의 레이트로 지속적으로 인가함으로써 테스트되었다.

[0091] 미소유체 디바이스들에서 사용하기에 특히 적합한 액적 생성 방법들 및 디바이스들이 개시되어 있다. 이것들은 100 kHz 정도의 레이트들에서의 빠른 온디맨드 액적 생성을 제공한다. 액적 볼륨은 조정될 수 있고 1% 미만의 볼륨 차이들로 고도로 재현가능한 것임이 보여졌다. 개시된 디바이스들은 기계적 부품들을 이용하지 않고, 외부에 위치된 지향성 에너지 소스 (예를 들어 펄스 레이저)의 사용은 디바이스 및 지원 장비 양쪽 모두의 설계를 크게 단순화시킨다. PLDG 접근법의 효율 및 고유의 단순성은 미세유체공학의 분야의 바깥쪽을 이용할 수도 있다는 것에 또한 주의해야 한다. 액적 생성의 높은 레이트와 결과적인 액적들의 협소한 사이즈 분포는, 액적 사이즈의 일관성이 다른 무엇보다도 중요한 경우의 예열전들의 준비에서 활용할 수도 있다는 것을 나타낸다. 예들은 백신 조성물을 포함하는 제약을 포함하지만 그것들로 제한되지 않는다. 액적들이 압출될 때 액적 생성의 높은 레이트와 액적들의 볼륨을 제어하는 능력은, 이러한 방법들 및 디바이스들이 유체/가스 계면을 가로지르는 그리고 고체 표면들 상의 생성된 액적들의 퇴적에서 효용을 가지며, 이에 의해 비휘발성 액적 내용물들을 퇴적하고 국소화할 수도 있다는 것을 나타낸다. 이러한 사용들의 예들은 고 해상도 인쇄와

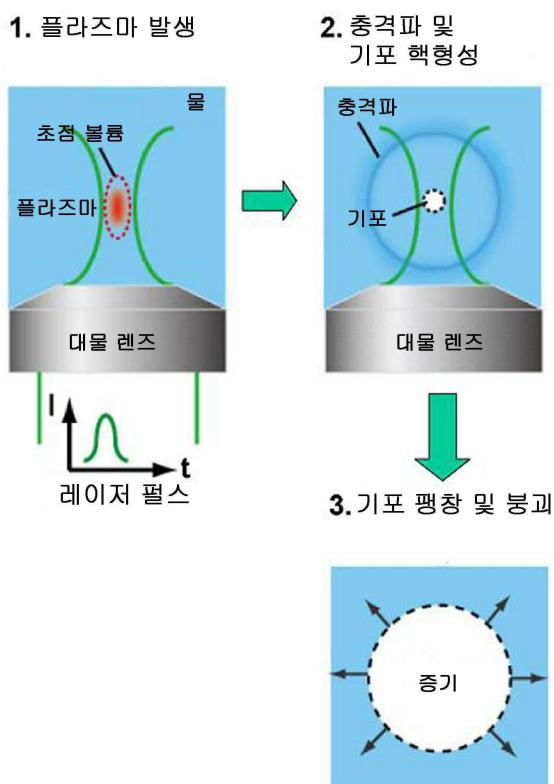
마이크로어레이들의 생성을 포함하지만 그것들로 제한되지 않는다. 그러나, 이미 설명된 것들 외에도 더 많은 변형예들이 본원의 발명 개념으로부터 벗어남 없이 가능하다는 것이 당업자들에게는 명백하다.

[0092]

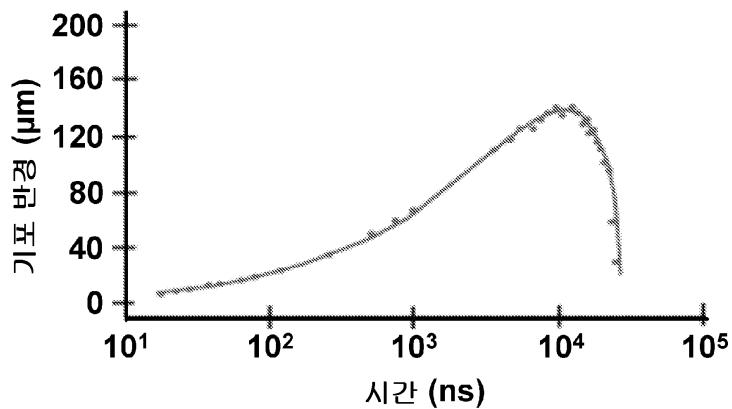
본원에서 설명되는 예들 및 실시형태들은 단지 예시 목적을 위한 것이라는 것과 그것을 참고한 다양한 수정들 또는 변경들이 당업자들에게 제안될 것이고 본 출원의 사상 및 범위와 첨부의 청구항들의 범위 내에 포함될 것이라는 것이 이해된다. 본원에서 인용되는 모든 간행물들, 특허들, 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그것들의 전부가 참조로 본원에 통합된다. 그러나, 본원에 참조로 통합되는 참고문헌에서의 용어들의 정의 또는 사용이, 본원에서 제공된 당해 용어의 정의와 일치하지 않거나 또는 반대인 경우, 본원에서 제공된 당해 용어의 정의가 적용되고 참고문헌에서의 당해 용어의 정의는 적용되지 않는다. 용어들인 "포함한다" 및 "포함하는"은, 참조된 엘리먼트들, 컴포넌트들, 또는 단계들이 명시적으로 참조되지 않은 다른 엘리먼트들, 컴포넌트들, 또는 단계들과 함께 제시, 또는 이용, 또는 조합된다는 것을 나타내는, 엘리먼트들, 컴포넌트들, 또는 단계들을 비례타적인 방식으로 언급하는 것으로서 이해되어야 한다.

도면

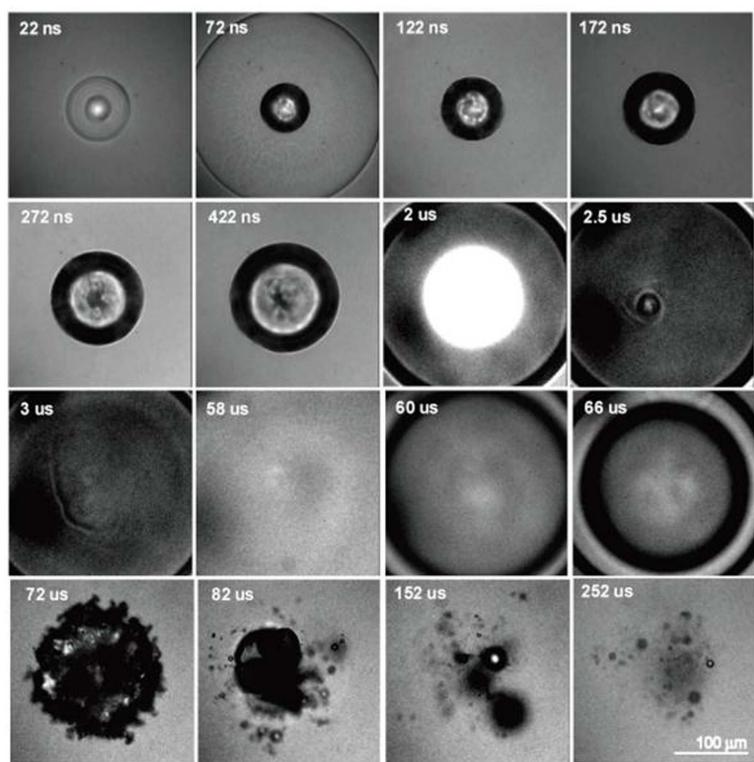
도면 1a



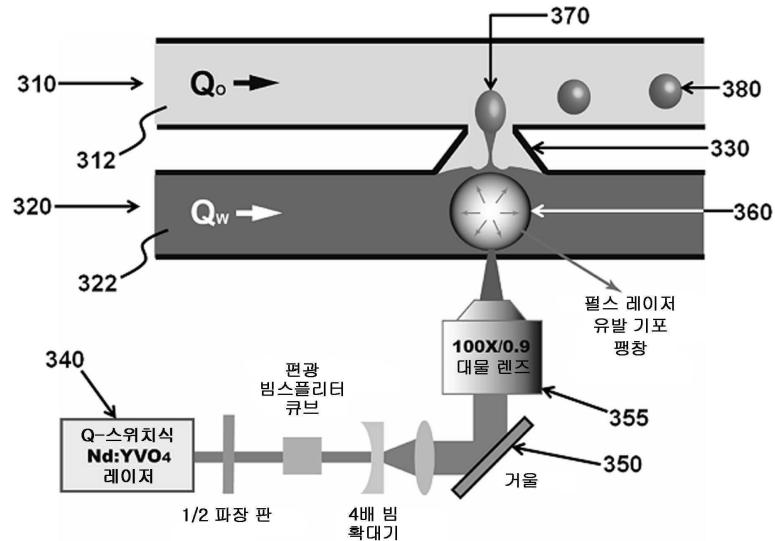
도면1b



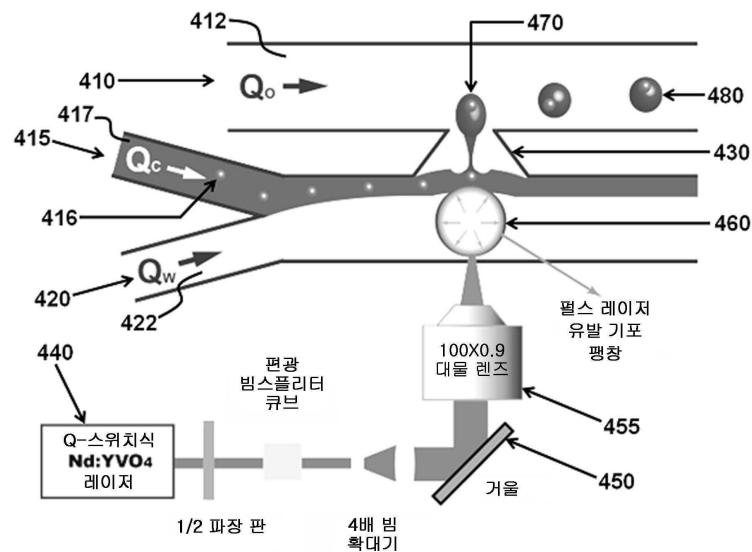
도면2



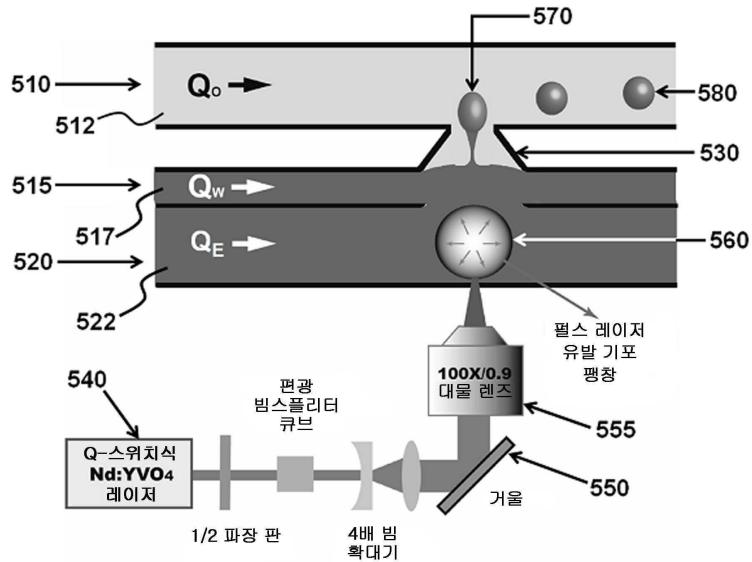
도면3



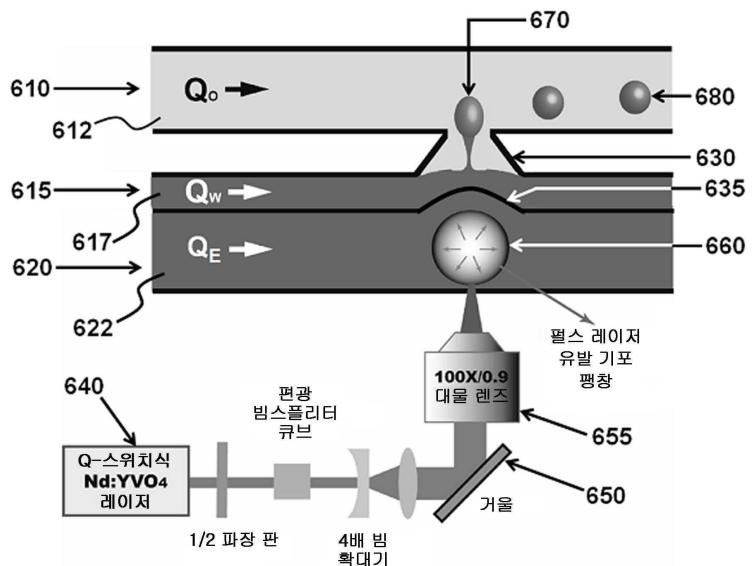
도면4



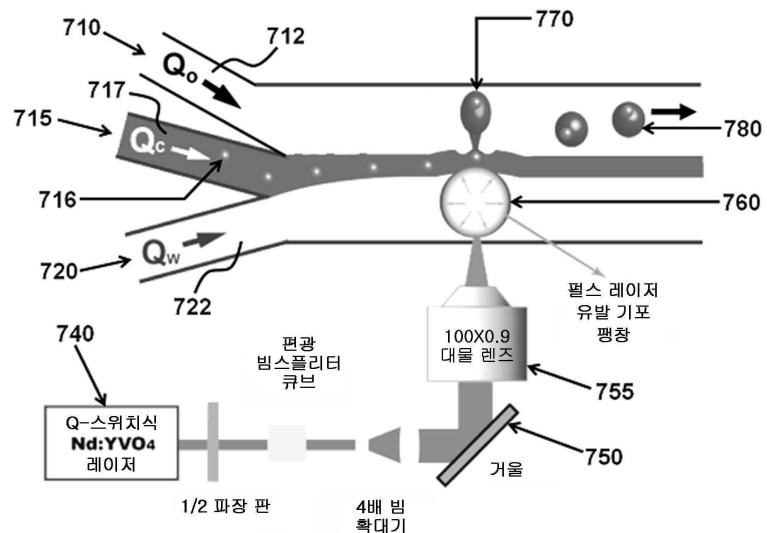
도면5



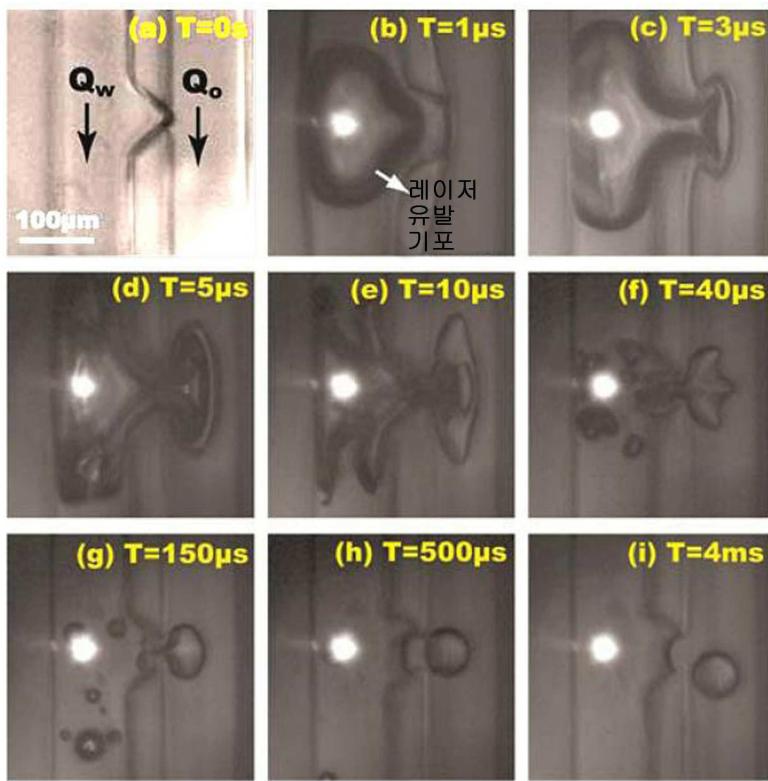
도면6



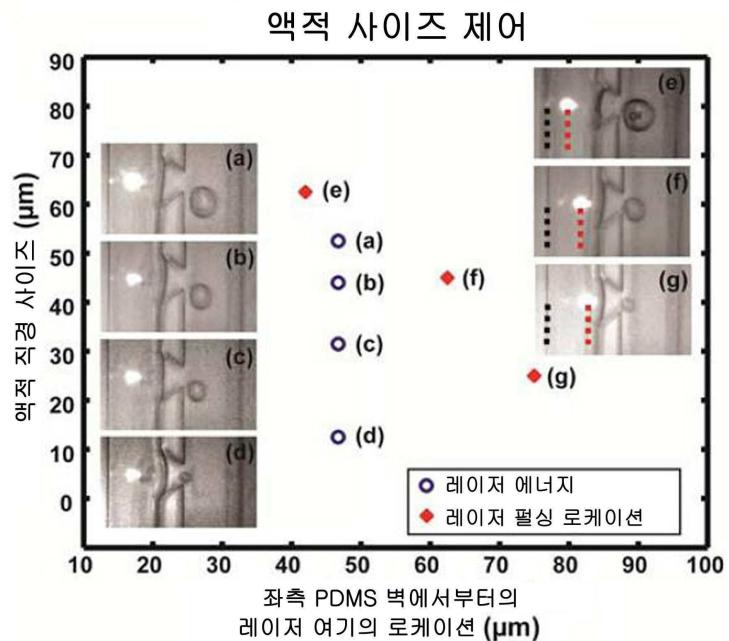
도면7



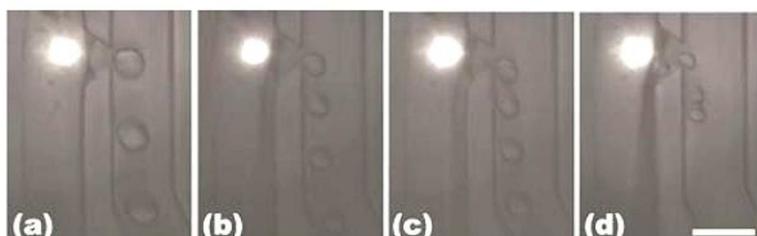
도면8



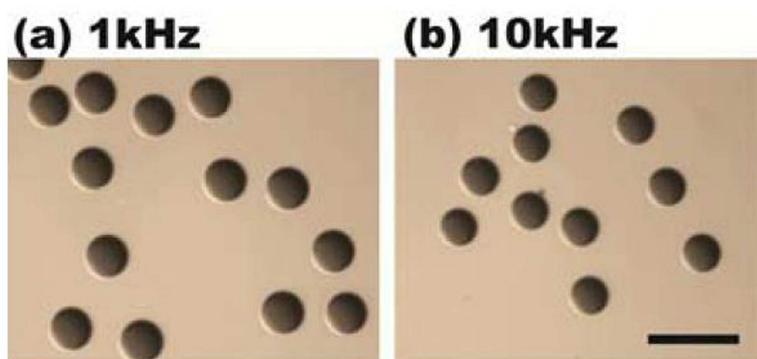
도면9



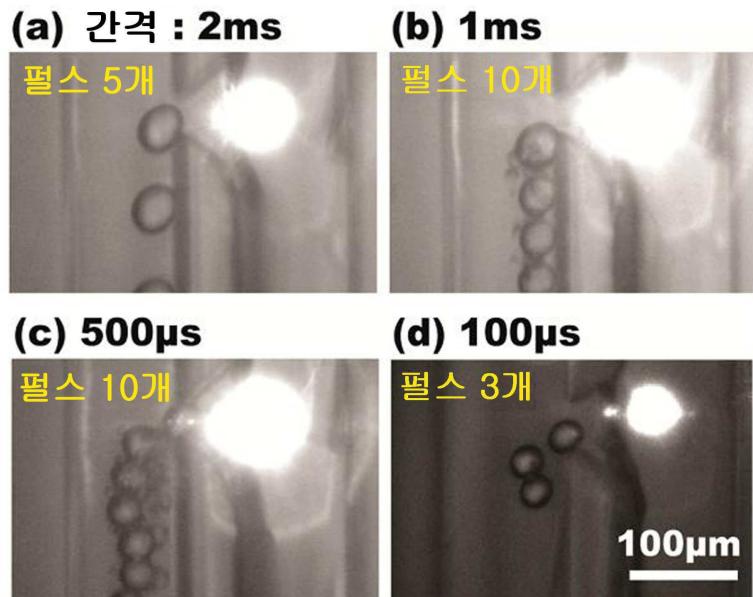
도면10



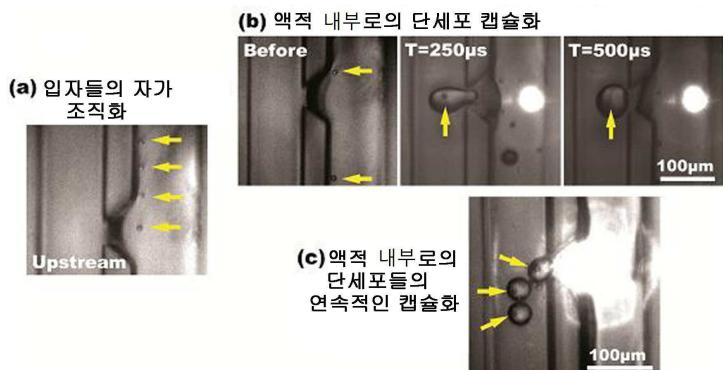
도면11



도면12



도면13



도면14

