

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5166436号
(P5166436)

(45) 発行日 平成25年3月21日(2013.3.21)

(24) 登録日 平成24年12月28日(2012.12.28)

(51) Int. Cl.	F I		
BO1F 13/00 (2006.01)	BO1F 13/00		Z
GO1N 37/00 (2006.01)	GO1N 37/00	IO1	
GO1N 1/10 (2006.01)	GO1N 1/10		H
GO1N 1/38 (2006.01)	GO1N 1/28		Y
GO1N 35/08 (2006.01)	GO1N 35/08		A
請求項の数 30 (全 31 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2009-539723 (P2009-539723)
 (86) (22) 出願日 平成19年12月3日(2007.12.3)
 (65) 公表番号 特表2010-511506 (P2010-511506A)
 (43) 公表日 平成22年4月15日(2010.4.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/063178
 (87) 国際公開番号 W02008/068229
 (87) 国際公開日 平成20年6月12日(2008.6.12)
 審査請求日 平成22年11月25日(2010.11.25)
 (31) 優先権主張番号 0655327
 (32) 優先日 平成18年12月5日(2006.12.5)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 50212444
 コミッサリア ア レネルジー アトミー
 ク エ オ ゼネルジ ザルタナティヴ
 フランス国 エフー75015 パリ、
 バテイマン 「ル ポナン デー」、
 リュ ルブラン 25
 (73) 特許権者 500531141
 セントレ・ナショナル・デ・ラ・レシエル
 シュ・サイエンティフィック
 フランス F-75016 パリ セデッ
 クス16 リュ ミッシュェル アンジュ
 3
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 液体サンプルを処理するためのマイクロデバイス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

液体の液滴の表面で少なくとも一つの循環流またはボルテクスを形成するデバイスであって、

- 平面を有し、互いに向かい合う縁(14、16)を有する少なくとも二つの第1電極(4、6、24、26)であって、前記デバイス上に静止して堆積された液滴(2)の接触線(20)が、前記電極の前記平面上に投影されたとき、前記電極の互いに向かい合う縁との角度が厳密に0°から90°の間の角度を形成する接線を有している電極と、

- 電荷が前記液体の液滴と周囲媒体との間の界面に接線方向の運動量を生成し、液体の液滴に少なくとも一つの循環流またはボルテクスを形成することを可能にするために、前記界面に傾斜した電場を引き起こす電位差を前記二つの第1電極(4、6、24、26)の間に印加し、前記印加の間に前記液滴の液体、前記液体の液滴の前記周囲媒体、及び前記デバイスにより画定された前記液体の液滴の接触線を静止位置に保つ手段(11)と、を含んでいるデバイス。

【請求項 2】

前記角度が40°から50°の間の角度を備えている請求項1に記載のデバイス。

【請求項 3】

前記電極の縁がジグザグ形状を有して互いに面している請求項1または2に記載のデバイス。

【請求項 4】

前記電極の縁が対数スパイラルの形状を有して互いに面している請求項 1 または 2 に記載のデバイス。

【請求項 5】

前記電極は 2、4、または 8 個である請求項 1 ないし 4 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 6】

前記電極の縁は、前記接触線の前記投影と厳密に 0° から 90° の間の角度を形成し、交互に、前記電極の縁は、この同一の円の接触線の投影と 90° の角度を形成する請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 7】

100 Hz より上の高周波数で前記電極を連続的に活性化及び非活性化する手段をさらに含んでいる請求項 1 ないし 6 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 8】

互いに向かい合う電極の前記縁 (14、16) の分離空間は、第 1 の値と、第 1 の値より小さい第 2 の値を交互に有している請求項 1 ないし 7 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 9】

前記接触線 (20) を捉えるための手段 (30'、32'、34'、36'、80) を含んでおり、液滴がそれらを画定するデバイスの上に横たわっている請求項 1 ないし 8 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 10】

前記二つの第 1 の電極とは反対側に平行に配置された第 2 の一組の電極 (200) をさらに含んでいる請求項 1 ないし 9 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 11】

前記第 2 の一組の電極は、請求項 1 ないし 9 のいずれか一項に記載のデバイスを形成する請求項 10 に記載のデバイス。

【請求項 12】

チップ形状のカウンター電極をさらに含んでいる請求項 1 ないし 9 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 13】

請求項 1 ないし 9 のいずれか一項に記載のデバイス、及び第 2 の流体 (12') を前記デバイス上に位置された液体の液滴 (12) に接触させる手段を含んでいるポンプデバイス。

【請求項 14】

請求項 1 ないし 9 のいずれか一項に記載のデバイスを複数含んでいる請求項 13 に記載のデバイス。

【請求項 15】

絶縁層 (10) をさらに含んでいる請求項 1 ないし 14 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 16】

液体の液滴に対して異なる誘電特性及び/または抵抗率を有する周囲媒体中にある液体の液滴 (12) 内またはその表面において、少なくとも一つの循環流またはボルテクス (13、15) を形成するための方法であって、

- 互いに向かい合う縁 (14、16) を有している少なくとも二つの第 1 電極 (4、6、24、26) を含んでいるデバイス上に前記液滴を配置する段階であって、前記電極を含む平面上の前記液滴 (12) の接触線 (20) の投影線が、前記電極の互いに向かい合う縁との角度が厳密に 0° から 90° の間の角度を形成する接線を有するように配置する段階と、

- 前記二つの電極の間の電場を印加する段階であって、電荷が前記液体の液滴と前記周囲媒体との間の界面に接線方向の運動量を生成し、液体の液滴に少なくとも一つの循環流

10

20

30

40

50

またはボルテクスを形成することを可能にするために、前記界面に対して傾斜した電場を引き起こし、前記印加の間に前記液滴の液体、前記液体の液滴の前記周囲媒体、及び前記デバイスにより画定された前記液体の液滴の接触線を静止位置に保つ段階と、
を含んでいる方法。

【請求項 17】

前記二つの第 1 電極 (4、6、24、26) の間に印加された前記電場は、液体 / 周囲媒体の界面に対して相対的に傾斜した電場である請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記液滴の前記体積は、時間の関数として変化する請求項 16 または 17 に記載の方法。

10

【請求項 19】

単一の循環流または単一のボルテクスは前記液滴内で生成される請求項 16 ないし 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

とりわけ、抗体、または抗原、またはタンパク質、またはタンパク質複合体、または DNA または RNA を検出するために、液体の液滴を混合または遠心分離するマイクロ流体凝縮法であって、請求項 16 ないし 19 のいずれか一項に記載の方法に従って前記液体の液滴 (12) 内に少なくとも一つの循環流またはボルテクス (13、15) を形成するための方法の適用を含んでいる方法。

【請求項 21】

20

前記液滴の移動なしに、混合または遠心分離の後で、検出段階が実行される請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記液滴から液体を抽出するための段階をさらに含んでいる請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

抽出された液体を、検出領域に向かって移動させるための段階をさらに含んでいる請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記抽出段階は、エレクトロウェットティングまたはテイラーコーンから液滴の放出により実行される請求項 22 または 23 に記載の方法。

30

【請求項 25】

マイクロエマルジョンを形成する方法であって、
- 二つの液体の塊を互いに関連して移動させることによって、二つの液体の塊をより近づける段階と、

- 請求項 16 ないし 24 のいずれか一項に記載の方法を適用する段階と、
を備える方法。

【請求項 26】

移動によってより接近した二つの液体の塊を運ぶ段階は、エレクトロウェットティングによって実行される請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

40

第 1 の液体の液滴 (12) により、第 2 の液体 (12') をポンプする方法であって、請求項 16 ないし 24 のいずれか一項に記載の方法に従って、前記第 1 の液体の液滴 (12) 内に少なくとも一つの循環流またはボルテクス (13、15) を形成するための方法の適用を含んでいる方法。

【請求項 28】

液体の液滴から検体を抽出するための方法であって、
- 請求項 20 に記載のマイクロ流体凝縮法を適用する段階と、
- 前記少なくとも二つの第 1 の電極を非活性化し、及び前記第 1 の絶縁表面 (10) と少なくとも第 2 の電極 (200) を含むウォールとの間にキャピラリーブリッジ (110) を形成する段階と、

50

- 前記第 1 の電極及び前記第 2 の電極 (2 0 0) を電氣的に活性化し、及び前記キャピラリーブリッジを切断する段階と、
を含む方法。

【請求項 2 9】

粒子を抽出するための方法であって、請求項 1 6 ないし 2 8 のいずれか一項に記載の方法の適用と、前記二つの液体の前記界面上に前もって定着された粒子 (2 3) を含んでいる第 2 の液体よりなる周囲媒体と、及びそれから、前記粒子 (2 3) を含む側部と前記液滴 (2 2) の中心部との分離と、を含んでいる。

【請求項 3 0】

前記粒子 (2 3) を含んでいる前記側部と前記液滴 (2 2) の中心部との分離は、エレクトロウェットティングによる切断により起こる請求項 2 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は液体サンプルの処理の分野に関連しており、特に、液滴の遠心分離または混合による処理の分野に関連している。

【0002】

それは特に、生物学的及び化学的サンプルの前処理、精製に適用し、生物医学分析、分子生物学、廃液、場合によっては放射性廃液 (アクチニドの抽出) の再処理、の分野、より一般的には、液滴または液体のたまりとして用いられる液体サンプルから高分子、細胞小器官、アクチニド、コロイド、または固体粒子の選択的抽出を含む全ての化学的、技術的、及び産業的の分野に適用している。

【0003】

提案された本発明は同様に、流れを制限するために必要とされるポンプ、バルブ、ウォールを取り除くと同時に、(チャネルにおいて) 連続的なマイクロ流体の代わりに優先的に用いられる離散的なマイクロ流体工学の分野に関連している。

【背景技術】

【0004】

実際、全てのこれらの要素は、体腔壁の物理化学的汚染、及びポンプ (非常に強い圧力損失) に適用された強い出力にも関わらずキャピラリーの流れを本質的に遅らせることに寄与している。

【0005】

離散的な (デジタルな) マイクロ流体は、ラボチップ (l a b s - o n - c h i p s) のような新しいマイクロシステムの発達に大きな役割を果たし、及び多くの分析段階が離散的なマイクロ流体の補助と共に連鎖的に実行されうる。

【0006】

生物学的または医学的に興味のある分子は、例えば、生化学的機能化、非均質性混合 (液滴合体) による生分子の注入、ピペット操作、局所的液滴分解などのような様々な分析段階の間を通過する液滴の内部に運ばれる。

【0007】

提案された本発明は、生物学的ターゲットの検出、マイクロ流体ポンプ、マイクロ流体の運動の伝送、液滴またはゲルのような流体サンプルの流動学的特徴、が後に続く小スケールの遠心分離、濃縮による小スケールの混合、小スケールの抽出、分離、または精製において多くの応用を見つけている。

【0008】

本発明は、生物学的サンプルの精製、及び生物学的構成要素の抽出の分野にも関連している。

【0009】

生物学において最も広く認められた精製技術は、クロマトグラフィー、電気泳動法、及び遠心分離であり、これらは、巨視的規模 (数センチメートルから数メートル) で大部分

10

20

30

40

50

において実施されている。

【0010】

検出器の実行と一体となって、クロマトグラフィーは、生物学的サンプルにおける物質を化学分析するために現在存在する最も高感度な分析技術である。

【0011】

この分析技術は、最も高感度のうちの一つであるが、その小型化プローブは、特に適用される多孔質媒体のために応用には非常に細心の注意を要し、これは主な障害となる。クロマトグラフィーを統合したマイクロシステムの製造は不確実であり、前記液体サンプルの開始時の前処理は未解決のままである。

【0012】

電気泳動法において、生物学的分子の選択的分離は、それらの電荷に基づいて得られる。

【0013】

しかし、分析される構成物質の移動を可能にしている媒体は、非常に粘度のあるゲルであるため、電気泳動法の小型化は最新の注意が残っている。ラボチップ型の連鎖分析において、ゲルの挿入と処理は適応には難しい。

【0014】

生物学、生物化学、または構成物質の分離または生物学的サンプルの精製のための医療診断、における現在の遠心分離機については、それらは回転軸ベアリングの特殊ローターからなり、そのアセンブリは強力なモーターによって駆動される。前記ローターは、前記軸のどちらか一側に対称的に位置された位置を有しており、その位置は、分析または精製される生物学的調合液を含んでいる小さな試験管を受ける。前記アセンブリは、安全の理由のために、回転の間は密封されたタンク内に密閉される。

【0015】

提案された発明は、現在の遠心分離機によってもたらされた二つの問題を解決する。

- 連続的に補償される必要のあるローターの不安定性
- 遠心加速度は旋回の半径に比例することによる小型化の困難性

【0016】

非特許文献1は、電気流体力学(EHD)を応用することによる運動内に流体を設けることの可能性を図示している。それから、エレクトロウエット型構成要素上の活性液滴上に静電気起源を生み出すために、電気力が利用される。

【0017】

このタイプのデバイスにおいて、前記液滴は、内部対流運動が観測される間、固定され、及び三重線(triple line)は移動しない。

【0018】

前記問題は、適切な電極の構成によるこの挙動の最適化の可能性、及び、他方では、異なる応用のためのこの現象の適用を提示している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0019】

【特許文献1】国際公開第2006/005880号パンフレット

【特許文献2】仏国特許発明第2841063号明細書

【特許文献3】仏国特許出願公開第0111883号明細書

【特許文献4】国際公開第2003/080209号パンフレット

【非特許文献】

【0020】

【非特許文献1】Y. Fouillet et al., "EWOD digital microfluidics for a lab on a chip", Proceedings of the ASME, 4th Int. Conf. On Nanochannels, Microchannels and Minichanne

10

20

30

40

50

- ls, June 19 - 21, 2006, Limerick, Ireland
- 【非特許文献2】M.G.Pollack et al. "Electrowetting based actuation of droplets for integrated microfluidics", Lab Chip, 2002, Vol. 2, p. 96 - 101
- 【非特許文献3】A.Klingner et al., "Self Excited Oscillatory dynamics of capillary bridges in Electric Fields", Applied physics Letters, Vol. 82, 2003, p. 4187 - 4189
- 【非特許文献4】Taylor, G.I., 1964, Disintegration of water drops in an electric field, Proc. R. Soc. A, 280, pp. 383 - 397 10
- 【非特許文献5】Ramos, A. & Castellanos, A., 1994, Conical points in liquid-liquid interfaces subjected to electric fields, Phys. Letters A, 184, pp. 268 - 272
- 【非特許文献6】Ganan-Calvo, A., 1997, Cone-jet analytical extension of Taylor's electrostatic solution and the asymptotic universal scaling laws in electrospraying, Phys. Rev. Letters, 79, 2, pp. 217 - 220 20
- 【非特許文献7】Juang, Yi-Je, 2006, Electrokinetics-based Micro Four-Roll Mill, <http://www.chbmeng.ohio-state.edu/facultypages/leereseaarch/154RollMill.htm>
- 【非特許文献8】Kopp-MU; de-Mello-AJ; Manz-A, 1998, Chemical amplification: continuous-flow PCR on a chip, Science, 280, 5366, pp. 1046 - 1048
- 【非特許文献9】Zhan-Z; Dafu-C; Zhongyao-Y; Li-W. Biochip for PCR amplification in silicon, 2000, 1st Annual International IEEE-EMBS Special Topic Conference on Microtechnologies in Medicine and Biology. Proceedings (Cat. No. 00EX451). IEEE, Piscataway, NJ, USA, pp. 25 - 28 30
- 【非特許文献10】Marrazza, G., Chianella, I. and Mascini, M., 1999, Disposable DNA electrochemical sensor for the hybridization detection, Biosensors & Bioelectronics, 14, 1, pp. 43 - 45 40
- 【非特許文献11】Lenigk, R, Carles, M., Ip, N.Y. & Sucher, NJ., 2001, Surface Characterization of a silicon-chip-based DNA microarray, Langmuir, 17, 8, pp. 2497 - 2501
- 【非特許文献12】Ginot, F., Achard, J-L., Drazek, L. & Pham, P., 12 September 2001, Method and device for isolation and/or determination of an analyte
- 【非特許文献13】Picard, C. & Davoust, L., 2005, 50

Optical investigation of a wavy ageing interface, Colloids & Surfaces A: Physic hem. Eng. Aspects, 270-271, pp. 176-181

【非特許文献14】Picard, C. & Davoust, L., 2006, Dilational rheology of an air-water interface functionalized by biomolecules: the role of surface diffusion, Rheologica Acta, 45, pp. 1435-1528

【非特許文献15】Berthier, J. & Davoust, L., 2003, Method of concentrating macromolecules or agglomerates of molecules or particles

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0021】

本発明は、それ自身が静止している液滴内に流体の運動の設定を使用する。

【0022】

提案した発明は、エレクトロウェットング法のような動きではなく、静止して（固定の位置で）液体含有物に適用する。液体含有物は、同様に本発明の課題でもあるEHD（電気流体力学）上に中心を置く。後者に関して、前記液滴の内部に、または任意的に外部に集中した、及び組織化された運動または混合運動を生成することが可能であり、前記液滴の外部の流体において、例えば、後者及びEHDチップが粘性の流体で被覆されている場合、前記液滴は安定位置にあり、変形しない。特に、前記液体含有物の全体的な移動またはいかなる界面の変形はない。混合操作の前、または後で、前記液滴または前記液体含有物を前記混合位置に移動させるため、または混合の後にそこから移動させるために、運動または移動が起こる。

20

【0023】

前記移動だけは、前記液滴及び前記外部媒体の界面に起因する。この界面を形成する粒子が、それを変形しないように、前記後者に接線方向に移動する（前記界面に沿って走査移動がある）。

30

【0024】

前記液滴の前記形状は、それ故、固定されたままであり、前記界面に沿って生成された移動は、内部流体相に、及び任意的にこれらの流体相に対して特定の粘性による前記液滴の外部に伝えられる。

【0025】

電気泳動ゲル及び多孔質媒体は適用されない。マイクロ流体の小型化は、本発明による遠心分離で得られうる。

【0026】

しかしながら、マイクロシステムに対して、達成されるべきGナンバー（下記式に等しい。重量またな重力に対して相対的な遠心分離を測定する数であり、 u は遠心分離速度である）の問題がある。

40

【0027】

【数1】

$$\frac{u_{\phi}^2}{R} / g$$

【0028】

ひと目で、（マイクロシステムに対して）前記液体サンプルの長さスケールがより小さくなると、より大きな遠心分離強度を達成することがより困難になる。本発明に関して、

50

この困難性は克服され、及び本質的に分析技術、とりわけ生物学的技術としての遠心分離に関する全ての利点がある小型化を可能にすると同時に保たれる。関連する利点とは、

小さな生物学的サンプルの処理

試薬の小さな体積の含有

携帯可能性

オンチップでの研究における実装またはデジタルマイクロ流体に基づくマイクロシステム

【0029】

課題が本発明を生物学的ターゲットの検出に適用された液滴としてマイクロ流体凝縮に適用している場合、これらの利点は同様に保有される。

10

【課題を解決するための手段】

【0030】

本発明によるデバイスは、液体の液滴の表面で少なくとも一つの循環流またはボルテクスを形成するデバイスであって、平面を有し、互いに向かい合う縁を有する少なくとも二つの第1電極であって、前記デバイス上に静止して堆積された液滴の接触線が、前記電極の前記平面上に投影されたとき、前記電極の互いに向かい合う縁との角度が厳密に0°から90°の間の角度を形成する接線を有している電極を含んでいる。

【0031】

本発明によると、前記電極の形状に関して、流体の循環の存在を促進することを可能にし、前記電極に向かい合う曲線は、前記三重線に完全に接線方向でも、完全に垂直でもない。

20

【0032】

本発明によると、電極の前記界面領域より上に位置された領域内で、接線方向の界面移動は電場によって、前記液体サンプルの小ささにも関わらず、液体サンプルの前記界面で接線方向の電気応力を適用することにより、誘導される。単一のエネルギー散逸の源は、前記液体含有物とその三重線の取り付け及び/またはエレクトロウエットングにより安定位置に安定されたときから、バルク粘性率から生じる(三重線移動によるエネルギーの散逸はない)。前記液体含有物が堆積される固体壁、または含有物が挟まれる二つの固体壁の近い存在は、電気基点の界面駆動条件のバランスを保つ消散的な粘性せん断を生み出す。

30

【0033】

前記三重線(またはその投影)の接線と前記電極が互いに向かい合う縁との間で、厳密に0°から90°の間の角度は、有利的には40°から50°の間であり、例えば実質的に45°に近い。

【0034】

互いに向かい合う前記電極の前記縁は、例えば、ジグザグ形状か、または対数スパイラルの形状を有する。

【0035】

前記電極は例えば、2、4、または8個である。

【0036】

優先的に、前記接触線の投影と厳密に0°から90°の間の角度を形成する前記電極の縁は、この同一の投影と90°の角度を形成する電極の縁と交互する。

40

【0037】

前記電極を連続的に活性化または非活性化するための手段が提供されうる。特定の実施形態により、時間と共にこの連続的な活性化及び非活性化は、100Hzより上の高周波数で起こる。

【0038】

互いに向かい合う前記電極の縁の分離空間は、(時計回りまたは反時計回りのどちらか一方で、それらの平面内での前記電極を覆うことにより)第1の値、及び第1の値より小さい第2の値を交互に有する。

50

【 0 0 3 9 】

三重線を定義する前記デバイス上に、液滴が横たわる前記三重線を取り込むための手段がさらに提供されうる。

【 0 0 4 0 】

一組の第2の電極が、前記第1の電極と反対に、平行に位置されうる。例えば、この一組の第2の電極は、それ自身が本発明によるデバイスを形成する。

【 0 0 4 1 】

それ故、キャピラリーブリッジの下部及び上部で二つのEHDチップを利用することが可能である。

【 0 0 4 2 】

本発明によるデバイスは、チップ形状のカウンター電極をさらに含んでいる。

【 0 0 4 3 】

本発明に関して、上述したように、本発明による少なくとも一つのデバイスを含むポンプデバイスを作ることが可能であり、及び、第2の流体を前記デバイス上に位置された液体の液滴と接触させる手段を作ることが可能である。

【 0 0 4 4 】

そのようなデバイスは、本発明による複数のデバイスを含みうる。

【 0 0 4 5 】

本発明に関して、それ故、第2の及び連続的な液相により囲まれた一つ（またはそれ以上）の液体含有物よりなる一つ（またはそれ以上）のマイクロギアを位置することにより第2の流体のマイクロポンプ、または同様にマイクロ流体流動の加速を達成することを可能にする。「マイクロポンプ」の応用において、本発明は、界面基点の接線方向の移動の開始を引き起こす流体界面の利用により区別される。それによって得られた流率は、ほとんどの現在のマイクロポンプよりも顕著に優れており、及びウォールの存在に起因する予想外の物理化学的汚染物質が避けられる。

【 0 0 4 6 】

提案された本発明に関して、小型ミキサー、または分析用遠心分離機、または小型乳化機、またはマイクロ遠心分離機、または小型血流計のような器具を作ることがさらに可能である。小型血流計に関して、流速場を測定または観測することにより粘性または弾性を測定することが可能である。

【 0 0 4 7 】

本発明により、挿入された流体界面及び電極のネットワークを有する流動を生成する利点において、以下が述べられうる。

（マイクロ力学マイクロポンプとは違って）駆動される前記流体はイオン流体である必要ない。提案された本発明において、駆動機構は界面及び誘電基点の粘性せん断である。

提案された本発明において、熱的、化学的、またはイオン勾配があってもなくても、流体はポンプされうる。

一つまたは二つの水平壁は（機械的、圧電的、または電気力学的マイクロポンプと比較して）十分であり、物理化学的汚染物質の源は高く減少される。

【 0 0 4 8 】

提案された本発明は、以下の利点をさらに有している。

非破壊的及び等温特性：含有された液体含有物は、それ故、もろい構成要素、温度を含みうり、またはイオン力の効果にある。

素早さ：本発明に関して、数秒または数分は、前記混合または遠心分離が構成要素の沈殿または浮遊を生み出すことに十分である。

適用の広い単純性及びサーボ制御

一般的なミリメートルサイズの液体含有物内部で激しい回転または混合運動を生み出すことの可能性。本発明による最適化チップではなく実施された実験で達成されるGナンバーは、10または100のオーダーである。

10

20

30

40

50

本発明により提案された前記チップ及び前記液体含有物の前記頂点で適用された分離技術は、構成要素が、抽出、分析、または検出後の目的として、マイクロ流体凝縮の後に明確に選択されることを可能にしている。

【0049】

本発明は同様に、液体の液滴に対して異なる誘電特性、及び/または抵抗率を有している周囲媒体中にある液滴内において、少なくとも一つの循環流またはボルテクスを形成するための方法であって、

互いに向かい合う縁を有している少なくとも二つの第1の電極上または一面に液滴を配置する段階であって、前記電極を含む平面上の前記液滴の前記円形接触線の投影線が、これらの電極の縁と厳密に0°から90°の間の角度を形成する接線を有するように配置する段階と、

両電極の間に電場を印加する段階と、
を含んでいる。

【0050】

印加された場合は、前記液滴/周囲媒体の境界に対して相対的に傾斜している。

【0051】

前記液滴の体積は、時間とともに変化する。

【0052】

一つ以上の循環流または単一またはいくつかのボルテクスは前記液滴内で生成されうる。

【0053】

本発明は同様に、液体の液滴、とりわけ、抗体、または抗原、またはタンパク質、またはタンパク質複合体、またはDNAまたはRNAを混合または遠心分離によりマイクロ流体凝縮に関しており、本発明による方法に従って、前記液滴における少なくとも一つの循環流またはボルテクスを形成するための方法の応用を含んでいる。

【0054】

前記液滴を移動させることなく、混合または遠心分離の後で、検出段階が実行されうる。

【0055】

前記液滴から液体を抽出する段階がさらに提供されうる。その後、前記抽出された液体を検出領域の方向に移動させることが可能である。前記抽出段階は、エレクトロウエットティングまたはテイラーコーンから液滴を放出することにより達成されうる。

【0056】

本発明は同様に、マイクロエマルジョンの形成に関しており、

前記エマルジョンを形成することを目的とした二つの体積の液体を、例えばエレクトロウエットティングにより互いに相対的にそれらを移動させることにより、より近くに運ぶための段階と、

上で述べたような、本発明による方法を適用する段階と、
を含んでいる。

【0057】

第1の流体の液滴により本発明による第2の流体をポンプする方法であって、上で述べたような方法により、第1の流体の前記液滴において少なくとも一つの循環流またはボルテクスを形成するための方法の適用、及び、前記第1の流体との接触により前記第2の流体のポンプ含んでおり、前記第1の流体/第2の流体の界面で存在する力は、前記第2の流体に駆動を提供する。

【0058】

本発明により液体の液滴から検体を抽出するための方法であって、

本発明によるマイクロ流体凝縮法を適用する段階と、

前記(少なくとも)二つの第1の電極を非活性化し、及び前記第1の絶縁表面と少なくとも一つの他の電極を含むウォールとの間のキャピラリーブリッジを形成する段階と、

10

20

30

40

50

前記第 1 の電極及び前記第 2 の電極の電氣的活性化、及び前記キャピラリーブリッジを切除する段階と、
を含んでいる。

【 0 0 5 9 】

本発明により粒子を抽出するための方法は、上で述べたような本発明による方法の適用と、二つの液体の界面上に前もって定着された粒子を含んでいる第 2 の液体よりなる周囲媒体と、及びそれから、前記粒子を含む側部、及び前記液滴の中心部の分離と、を含む。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 6 0 】

【図 1 A】電位差を入れ替えることによって活性化した電極の場合における E H D システムの形状を図示している。 10

【図 1 B】電位差を入れ替えることによって活性化した電極の場合における E H D システムの形状を図示している。

【図 2】区分した境界を有し、二つの電極を有する E H D チップを図示している。

【図 3】区分した境界を有し、四つの電極を有する E H D チップを図示している。

【図 4】区分した境界を有し、二つの電極を有する E H D チップを図示している。

【図 5】区分した境界を有し、四つの電極を有する E H D チップを図示している。

【図 6】± 4 5 ° で二つの区分した電極を有している E H D チップ上に置かれた水滴を図示している。

【図 7】電極を有し、対数スパイラルの内部境界を有する E H D チップを図示している。 20

【図 8】電極を有し、対数スパイラルの内部境界を有する E H D チップを図示している。

【図 9】電極を有し、対数スパイラルの内部境界を有する E H D チップを図示している。

【図 1 0】電極を有し、直線区分または対数スパイラルのどちらかの内部境界を有する E H D チップを表している。

【図 1 1】電極を有し、直線区分または対数スパイラルのどちらかの内部境界を有する E H D チップを表している。

【図 1 2 A】本発明による方法で、垂直方向の抽出の段階を図示している。

【図 1 2 B】本発明による方法で、垂直方向の抽出の段階を図示している。

【図 1 2 C】本発明による方法で、垂直方向の抽出の段階を図示している。

【図 1 3】本発明によるデバイスの応用を図示している。 30

【図 1 4】本発明によるデバイスの応用を図示している。

【図 1 5 A】本発明による他の方法の抽出の段階を図示している。

【図 1 5 B】本発明による他の方法の抽出の段階を図示している。

【図 1 5 C】本発明による他の方法の抽出の段階を図示している。

【図 1 5 D】本発明による他の方法の抽出の段階を図示している。

【図 1 6 A】本発明によるトラッピングパッドが提供されたデバイスを図示している。

【図 1 6 B】本発明によるトラッピングパッドが提供されたデバイスを図示している。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 6 1 】

以下の考察において、本発明の課題である全ての潜在種（高分子、細胞小器官、アクチニド、コロイド、または固体粒子）は、構成要素の属名により指名される。 40

【 0 0 6 2 】

本発明は、とりわけ、例えばサイズが 1 0 マイクロメートル及び 1 センチメートルの間で変化する相互リンクされた液体含有物に適用しうる。

【 0 0 6 3 】

本発明によると、液体含有物 1 2 は固定位置にあり、二つの電極 4、6（またはより多く；偶数または奇数である）と重複するように対称的に配置され、これは異なる直流または交流電位に設置されうる（図 1 A、1 B）。これらは例えば、絶対値が同じで、符号が反対の電位である。

【 0 0 6 4 】

エレクトロウェットティング移動技術（E W O D技術）に適合させるために、液滴は絶縁層 10 によって、場合によっては疎水性層 8 によって前記電極から分離されうる。しかし、前記デバイスは同様に、本発明により、これらの層 8、10 を連続に、または交互になくして操作しうる。

【0065】

前記液体 - 層 8（または層 10） - 周囲媒体 20 の接触線 20 は三重線と呼ばれる。円形状（しかし必須ではない）を有するこの接触線は、混合または遠心分離の実施に関して変形をせず、これは非常に大きな寄与となる。

【0066】

手段 11 は、二つの電極 4、6 の間に、電位差を印加することを可能にしており、これは液体 12 / 液体 22 または液体 12 / 気体 22 の界面へ相対的に傾斜した電場を引き起こす。この傾斜した電場、すなわち液体混合物 12 の表面に完全に接線方法でもなく、完全に垂直方向でもない電場は、電荷が界面で増加することを可能にし、及び 12 / 22 の界面に接線方法に運動が生じることを可能にする。運動は、前記液滴の内部で順番に流れ 13、15 を駆動させるが、前記活性化液滴を移動させない。これらの流れは、明確さの目的のために図 1A の平面内に示されているが、それらは、むしろ電極 4、6、または前記層 8、10 の平面に平行な平面内で指向される。前記電場の傾きは、後に説明するように、互いに向かい合う電極の縁の形状に起因する。前記電極間の空間領域の間で、前記電場は見かけ上ゼロである。

【0067】

本発明による E H D チップは、エレクトロウェットティングによる液滴の物理的移動を経由せず、前記液滴の内部の流動、及び場合によっては前記液滴の外部の流動における運動 13、15 を発生することによって混合、または遠心分離を可能にしている。これらの運動は、関連のある含有物の表面に接線方向な粘性摩擦により生じられる。

【0068】

前記運動だけは界面に起因し、前記界面を形成する前記粒子は、それが変形しないように、後者に接線方向に移動する（前記界面に沿った全体的な運動）。

【0069】

それ故本発明に関して、制御された強度を有するマイクロフロー 13、15 または排水、または混合（または攪拌）、または遠心分離は、電気流体力学（E H D）により液体含有物 12 内部に生み出されうる。

【0070】

後で説明するように、単一のボルテクス、言い換えると、単一の遠心分離を生み出すことは可能である。これは特に、生物学的サンプルの前処理、サンプルの精製、または要素（高分子、（DNA、RNA、タンパク質など）、検体、コロイド、固体粒子など）のさらなる抽出、のようなターゲットとする応用に対して興味のあるものとなるだろう。

【0071】

層 8、10 の性質、厚さ、技術的応用は、例えば、上で引用した非特許文献 1 または同様に特許文献 1 または特許文献 2 で述べられたような E W O D 技術のそれらと類似している。

【0072】

本発明は、水 / 空気、水 / 油、水 / クロロホルムの組などのような流体 12 / 22 の様々な組と共に操作される。周囲媒体は好ましくは、いくらか絶縁性である（空気、油など）。

【0073】

前記液滴 12 及び前記周囲媒体 22（気体または液体）は、異なる誘電性及び抵抗特性；異なる誘電体の誘電率及び / または異なる電氣的導電率；を有しており、例として水 / 空気または水 / 油の組が述べられうる。それらの誘電体の誘電率及び / または電氣的導電率は所望の差異を有している。例えば、水 / 油の組、または水 / 空気の組について、水は非常に強い極性であるので、誘電率及び導電率における差は、十分なものである（相対誘

10

20

30

40

50

電率は 80)。

【 0074 】

前記二つの電極 4、6 の間に電圧が印加されるとき、前記液滴 12 の拡散がエレクトロウェットニングに関連した力の存在により、第 1 段階において観測される。

【 0075 】

所定の交流または直流電圧に対して、前記液滴は拡散し、その形状はもはや変化しない。この電圧は、例えば 0.1 V から 100 V または数百 V、例えば 500 V まで変化しうる。

【 0076 】

エレクトロウェットニングにより、前記液滴は、中心に維持され、または前記異なる電極の上に重なる。後で説明するようにホールディングパッドが使用されうる。

10

【 0077 】

前記液滴 12 / 媒体 22 の界面で、粘性応力における差と接線方向の電気応力の差の間でベクトル固有性がある。この固有性は、前記界面の如何なる点で平衡を示しており、平衡は三つの要素を有しており、前記界面に垂直な単位ベクトル n 、及びこの界面に接線方向のベクトル t_1 及び t_2 に沿って作られる。

【 0078 】

(法線運動量バランスとも呼ばれる) 前記界面に垂直な要素は、安定した場所に含有物を位置調整する。

【 0079 】

20

混合または遠心分離は特に、前記平衡の接線方向の要素(接線運動量バランス)、より具体的には、接線 t_1 に沿って、前記関連する液体含有物 12 の接線 20 に対して接線方向の要素に起因する。

【 0080 】

前記内部の流れ 13、15 に起因する前記混合の性質及び強度は、前記液体含有物の内部で生じたマイクロボルテクスまたはミニボルテクスの渦度、数、及びサイズのレベルを調整することによって制御されうる。

【 0081 】

再循環流(またはボルテクス)はそれ故、電気流体力学チップ上に固定された位置において堆積された液体含有物 12 の内、及び周りで、制御された数、及び強度において生み出される。

30

【 0082 】

電気流体力学により本発明による混合は、空気の下での水の液滴 12、及び前記界面の選択的トレーサー(30 mm 直径)ビーズが前記顕微鏡の下で観測された。前記液滴は、薄膜誘電体膜 10 (図 1A の図)により水の液滴から絶縁された二つの電極 4、6 を対照的に重複するように位置している。

【 0083 】

空気において実施された実験において、前記流動運動の基点での接線要素は、前記液滴の周りの空気 22 が、第 1 の近似において中性であると考慮されるため単純化される。この要素は、以下の式のように前記界面で明確に記載される。

40

【 0084 】

【 数 2 】

$$\varepsilon^{water} E_r E_\phi = \eta^{water} \left(r \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{u_\phi}{r} \right) \right) \quad (1)$$

【 0085 】

水 12 の前記液滴の前記形状は、切断された球体に近く、法線 n は前記動径座標 r に沿って配向され、前記接線 t_1 及び t_2 は、経度 及び 余経度 に沿ってそれぞれ配向され

50

る。水 1 2 の前記液滴内の前記誘電体の誘電率 ϵ^{water} 、同様に、力学的粘度 η^{water} は、前記液滴の周りの空気 2 2 における同等物よりはるかに大きい。速度 u の方位角要素で表記された混合運動量は、前記液体混合物の表面に接線方向のままであり、それ故、その移動もその界面の変形も生み出さない。

【 0 0 8 6 】

式 (1) により、前記界面に接線方向である電気的ストレスは以下の式で書かれる。

【 0 0 8 7 】

【数 3】

$$\tau_{r\phi} = \epsilon^{water} E_r E_\phi \quad (2)$$

10

【 0 0 8 8 】

この応力は、前記液滴、または前記液体含有物の内部及び外部の流動における混合の駆動力である。それは、前記接線の近辺における界面での前記電場の二つの主要要素：法線及び接線方向の要素、 E_r 及び E_ϕ 、の大きさに比例する。それ故、電極 4、6 の間で利用可能な電場 $E = E_r n + E_\phi t_1$ に対して、前記二つの含まれた要素 (E_r 、 E_ϕ ；以下の式) の間に固有性がある場合、前記混合または遠心分離の駆動力は最大化される。

【 0 0 8 9 】

【数 4】

$$E_r = E_\phi = E/\sqrt{2}$$

20

【 0 0 9 0 】

それ故、前記電極間空間 1 4、1 6 により輪郭が描かれた境界と、前記円形の接触線に対する接線 t_1 (または、この接触線の前記電極の前記平面上の前記射影) の間の角度は 45° の近くで選択されることが好ましい。

【 0 0 9 1 】

前記電極の実施形態により、電極は、ジグザグ形状を有する電気的に絶縁な輪郭 1 6 により互いに分離される。前記区分は、図 1 B、2 または 3 で図示されるように、水の液滴に対して約 45° で交互に入れ替わる。

30

【 0 0 9 2 】

前記交互の (空間の) 周期性は、最適化されうる。好ましくは、次の式のように仮定される。ここで、 R は前記液滴の半径である。

【 0 0 9 3 】

【数 5】

$$R/10 < \lambda < R, \quad (3)$$

【 0 0 9 4 】

一般的に、 R は例えば 0.1 mm と 10 mm の間で変化しうる。

【 0 0 9 5 】

はそれ故、例えば 0.01 mm と 1 mm の間で備えられる。

40

【 0 0 9 6 】

より一般的には、図 1 B で示されたように、前記三重線 2 0 の法線または前記電極の前記平面上へのその射影と、前記電極の縁 1 4、1 6 との間に形成された角度を θ とする。

θ の絶対値は、 0° と 90° の間に厳密に備えられる。最適な構成は 45° に近い角度に相当する。

【 0 0 9 7 】

以下で述べられるように、前記角度のこの制限は、例えばジグザグまたはスパイラル形状のような形状を有する電極の縁に適應する。

【 0 0 9 8 】

50

エンベロープ計算は、角度制限 θ が対数スパイラル（等角スパイラル）の形状を有する電極境界 1 4、1 6 を考慮、または導くことを可能にする。前記電極をその平面、または前記 E H D チップの平面で分離する前記メジアン線は、以下の式の極座標で述べられる。ここで、記号 a は相似のスケールファクターである。

【 0 0 9 9 】

【 数 6 】

$$\rho = a \cdot \exp\left(\frac{\theta}{\tan \alpha}\right)$$

10

【 0 1 0 0 】

図 1 B において、極座標 ρ 及び θ は前記電極 4、6 により画定された前記平面に平行な平面において図示される。

【 0 1 0 1 】

空気（または真空）に囲まれた及びこの方法で最適化された E H D チップ上に置かれた水の水滴の場合、前記最適な角度 θ は $\pm 45^\circ$ （図 2、3）であることが示されうる。

【 0 1 0 2 】

前記電極の数が具数であるときの特別な場合において、前記液滴は前記電極を重複するように配置される。局所的に、すなわち、二つの近接する電極に対して、前記電極の縁が（ジグザグまたはスパイラルで）振動し、または前記電極の縁の平均位置を示している方向 θ のどちらか一側上にそれが置かれる（図 1 B、2、7 において方向 θ 、及び図 3 において方向 θ' を参照）。

20

【 0 1 0 3 】

前記液体含有物の静止位置の可能な不安程度は、前記サンプルと相互作用する前記電極 4、6 の連続的な活性化及び負活性化によって得られた十分早く入れ替わる（100 Hz より大きい）電場によって相殺される。実際、前記液体サンプルはそれから、その周囲を一掃する駆動電気応力を受ける（前記三重線に沿って分布され、前記電極間空間を電氣的基点とする応力の連続的な印加は、前記三重線の近辺における界面を一層する可動性応力によってモデル化される）。それ故、活性化及び不活性化の割合が十分早い場合、言い換

30

- G の数が増加する。

- 前記エレクトロウェットिंगの効果の下での前記液体サンプルの静的な不均衡は、前記電場の入れ替わりの周期が、エレクトロウェットिंगにより生み出された界面の変形に関連したタイムスケールより非常に大きいとき、前記運動から抑制されうる。

【 0 1 0 4 】

本発明は安定した体積 1 2 のために利用されるだけでなく、以下の様々な状況においても利用されうる。

- 混合または遠心分離を目的とする前記液体含有物 1 2 が、一定でない体積を有する（直径が 100 μm から 10 mm まで変化する）

40

- 前記液滴 1 2 が相転移の効果の下で縮小または成長する（界面の物質移動：蒸発 / 液状化）

- 遠心分離の後、液体サンプルを精製するために前記液体サンプルの体積割合を取り出すことは、化学的要素または検体などの抽出に対して有効でありうる（ペレットまたは浮遊物の抽出）。この場合、抽出の後で前記液滴の収縮がある。

【 0 1 0 5 】

それ故、前記液体サンプル 1 2 の体積がランダムであるか、あるいは、それが一つ以上の抽出の効果の下、または例えば蒸発の効果の下で時間とともに変化する場合、本発明は有効である。

50

【 0 1 0 6 】

本発明は、液体含有物の移動に基づいて、チップまたはマイクロシステム上での実験の統合を容易にする。抽出技術は本発明において提案され、これは例えば、特許文献1または非特許文献2で述べられたような、E W O D型のエレクトロウエットングによる液滴の移動のための手段を適用しうる。

【 0 1 0 7 】

遠心分離のような本発明により得られうるGナンバーが評価されうる。駆動電気応力(2)の式により、空気における水の液滴に対する速度場の典型的なオーダの大きさが次の式で書かれる。

【 0 1 0 8 】

【数7】

$$u_{\phi} \sim \frac{\varepsilon^{\text{water}} E^2}{2\eta^{\text{water}}} \delta \quad (4)$$

10

【 0 1 0 9 】

前記電氣的応力によって引き起こされる運動が失われる前記流体の厚さは、 δ によって指定され、これは以下の式で示される。

【 0 1 1 0 】

【数8】

$$\delta \sim \frac{2\eta^{\text{water}} u_{\phi}}{\varepsilon^{\text{water}} E^2} \quad (5)$$

20

【 0 1 1 1 】

20 μm に等しい電極間の空間eが考慮されうる。顕微鏡の下で導かれた実験において、前記電極4、6の間の電位差は一般的に70Vにセットされる。前記液体含有物の表面が、前記電極間の空間から十分に離れている場合(eに対して被覆8、10の厚さが非常に大きい場合)、非常に近い二つの電極により放出された電場線は線対称形状、及び以下の式を導入する。ここで、 ρ は前記電極間の空間のメジアン軸と前記液滴の表面の如何なる位置との間の距離を示す。

30

【 0 1 1 2 】

【数9】

$$E(\rho) = \frac{V}{\pi\rho} \quad (6)$$

【 0 1 1 3 】

力学的粘度 η^{water} が 10^{-3} に等しく、及び相対的な誘電体の誘電率が7.85 (真空の誘電率: 8.85 pF) を特徴とするミリメートルの水の液滴 ($R = 1\text{mm}$) の例を考慮する。接触線 ($r = 0.1\text{mm}$) と液滴の頂部 ($r = 1\text{mm}$) との間で、前記電場は係数10で割られる。

40

【 0 1 1 4 】

CCDカメラによって導入された表示の間に、前記ビーズの完全な回転に相当する前記粒子のスパン、または残留しているトレース効果は以下の式のオーダの閉鎖時間に対応している。

【 0 1 1 5 】

【数 1 0】

$$\tilde{t} \approx 0.01s$$

【0 1 1 6】

それ故、この実験に含まれたミリメートルの液滴に対して、速度場の大きさのオーダーは、以下の式で実験的に評価される。

【0 1 1 7】

【数 1 1】

$$u_{\phi} \sim \frac{2\pi R}{\tilde{t}} \approx 0.6 m/s$$

10

【0 1 1 8】

最終的に、式(5)及び(6)により、粘性の効果の下で誘発された運動が拡散する典型的な長さのスケールは、前記接触線の近辺における $\delta = 0.35 \text{ mm}$ と前記液滴の頂部での $\delta = 3.5 \text{ mm}$ の間で変化する。

【0 1 1 9】

二つの電極で生成されたGナンバー(下記式に等しく、上で既に定義されている)は、粘性ゲルに対する1と水に対する100との間で変化しうる。これは、とりわけ水と等しい相対的な誘電体の誘電率を有している液体サンプルの場合である。

20

【0 1 2 0】

【数 1 2】

$$\frac{u_{\phi}^2}{R} / g$$

【0 1 2 1】

前記液体運動の性質及び強度は、いくつかのパラメータで制御されうる。いくつかの応用が、混合から遠心分離にかけて達成されうる。

【0 1 2 2】

第1の制御パラメータは、電極の数である。

30

【0 1 2 3】

相互に向かい合う二つの電極4、6に関して(図1Bまたは2のように)、駆動電気応力の二つの源が利用可能であり、それらの効果において、誘発された運動の方向と反対である。それ故、二つの相互のロータリーの再循環が、後で述べるように、図4で図示されたように生じる。

【0 1 2 4】

四つの電極に関して、類似の物理的理由のため、四つの再循環が形成される。

【0 1 2 5】

電極の数は、特に、これが化学的または生物学的試薬を混合している場合、再循環のカスケードを作り出し、及びいっそう早く及び効果的な混合を制御するために増大されうる。前記電極の数の増加は、電極間の空間の数を増加させ、及びそれ故、傾斜した電場、及びそれによる前記液滴に対する駆動力を提供する領域の数を増加させる。

40

【0 1 2 6】

この場合において、運動を作り出すことに関する正味の結果が増大する。これはとりわけ、図11の8つの電極を有する前記チップの場合である。

【0 1 2 7】

第2のパラメータは前記接触線と前記電極の境界との間の角度である。

【0 1 2 8】

電極の数が偶数または奇数であろうとも、目的が遠心分離であるとき、どのようにして

50

単一の回転流を作り出すことが可能であるかとの問題があがる。このために、第1の可能性は(図11)、局所的に前記駆動応力 $r = w a t e r E_r E$ は相殺するように、前記電場Eの方位角要素の制御されたキャンセルに基づいている(前記接触線は、局所的に強制電場に直交する(以下の式))。

【0129】

【数13】

$$t_1 \perp E$$

【0130】

前記電極の前記境界と前記接触線の法線との間の角度が90°及び45°に等しい場合(これは、図11の円70が一つの方向、または他の方向に及んでいるときの場合であり、これは、図10の場合でもある)、それから非ゼロ電気応力の全てが同じ方向に作動する(図10、11)。前記角度を変えることにより、式(2)で定義された前記駆動応力 r は変えられ、及びそれ故、遠心分離の強度となる。

10

【0131】

第2の可能性は、他の制御パラメータ、電極間の空間に基づく。前記液滴の周りでその表面での全ての強制的な駆動電気応力の非ゼロの正味の結果を得るために、図9に関連して後で述べられるように、一般的に係数10による、前のまたは次のものより広い電極間の空間が課されうる。

【0132】

20

上記式から、前記駆動応力は、強制的な電位差に比例し、前記絶縁フィルムの下に埋められた前記電極を分離する距離eに反比例し、及び前記誘電性及び疎水性のフィルム8、10の厚さに反比例する、前記強制的な電場の二乗として変化する。

【0133】

図2から5において、前記電極の境界は、上面図にて前記液滴の前記三重線20の接線と45°のジグザグ形状で図示されている(特に、図2及び三重線20''を参照)。

【0134】

図2及び3において、点線における円20、20'、20''は、前記液体サンプルと前記EHDチップの前記表面との間の前記ウェットング領域を区切る前記三重線20を図示している。それらは、様々なインスタントt、t+dt、t+n・dt(n>1)で、液体サンプルの体積の可能な変動性を図示している。様々な電極に印加された電場(-)及び(+)はその反対の信号によって区別される。記号は、区別の周期性を示しており、(空気の下での水の液滴で)各セグメントは±45°まで傾けられる。

30

【0135】

図2は、本発明によるEHDチップの例であり、セグメント境界を有する二つの電極4、6を有し、及び図3は、セグメント境界を有する四つの電極4、6、24、26を有する本発明によるEHDチップの例である。

【0136】

図4及び5において、前記円(太線)は前記液体サンプル12の前記接触線20を区切る。前記記号E、E_t及びq_sはそれぞれ、前記電極間の空間における電場、前記三重線に接線方向である場の要素、及び前記電場の法線差及び前記電気的特性の効果の下での前記流体サンプルの前記表面での堆積した電荷(導電率、誘電体の誘電率)、を指定している。

40

【0137】

図4は、セグメント境界を有する二つの電極4、6を有している本発明によるEHDチップの例である。二つの相互の回転ボルテクス13、16(点線)は電位的に生成される。

【0138】

図5において、本発明によるEHDチップは、セグメント境界を有する四つの電極4、6、24、26を有している。四つの相互の回転ボルテクス(点線)は、電位的に生み出

50

される。

【 0 1 3 9 】

図 6 は、 $\pm 45^\circ$ の二つのセグメント電極を有する、本発明による EHD チップ 2 上に置かれた水の液滴 1 2 を図示している (図 2 の構造) 。実効密度 $= 0.3$ の中空のマイクロビーズは、前記界面においてトレーサーとして使用される。両ボルテックスの中心で、求心性効果により凝集されたマイクロビーズの二つのポケット 2 3、2 5 の存在は、実質的に再び見られる。

【 0 1 4 0 】

この実験により図示されたように、本発明による混合を受ける水の液滴の表面での前記ボルテックスの中心で、機能化されていようといまいと、ビーズを孤立することはより一般的に可能である。提案された発明は、より精巧な混合を取り扱う場合、単一のボルテックスまたはいくつかのボルテックスの中心、あるいは周辺でのマイクロ流体凝縮により、生物学的または医学用サンプルの前処理、または分析目的または精製のための検体の孤立に応用されうる。

10

【 0 1 4 1 】

さらにボルテックス内での孤立された構成物質は、それらを取り除くか、またはそれらに続く生物化学的特性化または検出の観点から抽出される。

【 0 1 4 2 】

供与側の液相から受容側の液相または気相まで要素 (抽出体) の抽出において、提案された本発明は、供与側の液相において混合を作り出すことにより抽出体の界面移動を加速させることを可能にさせうる。これは、後者が横たえた液滴の形状を仮定する場合である。

20

【 0 1 4 3 】

図 7 及び 8 において、前記液体サンプルの体積変動性を考慮するために最適化された二つまたは四つの電極 4、6、2 4、2 6 をそれぞれ有する本発明によるチップが図示される。前記電極の内部境界 3 0、3 0'、3 2、3 2' は対数スパイラルである。前記接触線 2 0 (点線) は円形である。前記電位 (-) (+) はそれらの反対符号によって区別される。二つの隣接する電極には反対の符号が印加される (遠心分離に対して、奇数の電極を除くが、これは回転場を除く) 。

【 0 1 4 4 】

図 9 の EHD チップは、以下の目的のために最適化された 8 つの電極を有している。

前記液体サンプルの前記体積変動性を考慮する。前記電極の内部境界 3 0、3 0'、3 2、3 2'、3 4、3 4'、3 6、3 6' は対数スパイラルである。

遠心分離を目的として単一のボルテックスの存在を強いる。

【 0 1 4 5 】

太線のスパイラル 3 0'、3 2'、3 4'、3 6' は、前記スパイラル 3 0、3 2、3 4、3 6 より幅広い電極境界の分離ギャップを示している。前記接触線 2 0 (点線) は円形である。電位 (-) 及び (+) は、二つの隣接する電極の反対の符号によって区別される。前記電極境界によって区切られた前記電極は、正電位及び負電位で交互となる。

【 0 1 4 6 】

一般的に、交互に起こるより幅広い電極間領域及びより幅の狭い電極間領域は、より幅広い領域において、最小の幅の電極間領域により生み出された駆動電気応力とは別に反対となる前記電気応力のレベルの非常に大きな減少を可能にする。

【 0 1 4 7 】

図 1 0 及び 1 1 において、EHD チップはそれぞれ、以下の目的のために最適化された四つの電極 4、6、2 4、2 6 及び 8 つの電極 4、6、2 4、2 6、4 4、4 6、6 4、6 6 をそれぞれ有している。

- 前記液体サンプルの前記体積変動性を考慮する。前記電極の内部境界は、交互に直線セグメントと対数スパイラルである。

- 遠心分離を目的として単一のボルテックスの存在を強いる。

40

50

【 0 1 4 8 】

前記電位 (-) 及び (+) は反対符号によって区別される。太線の円は、固定された位置に接触線を安定させるために前記電極を切り離すことを提案している。

【 0 1 4 9 】

実際、所定の電位に運ばれた各電極は、円形曲線に沿って局所的に切り離しを受けうる (区分された電極) 。この切り離しと共に、前記液滴の接触線の固定を容易にする人工の荒さを生み出すことを可能にする。

【 0 1 5 0 】

さらに、前記接触線 2 0 の外側に位置された前記電極の一部は、非活性化され、これは、非ウェットングにより前記三重線の安定化を導きうる。

10

【 0 1 5 1 】

図 1 1 において、図 1 0 とは違って、前記スパイラルは、中心の方向に向かって延長しており、これは最も小さい液体含有物のための逆の遠心分離方向により表現されている。前記逆の境界は、点線で円 7 0 によって記号で示される。

【 0 1 5 2 】

図 1 0 及び 1 1 より上で述べられた構造と共に、前記三重線は、前記電極の前記円形の切り離しにより取り込まれる。あるいは、円形の荒いパッチ、または前記三重線の周りに垂直に埋め込まれたマイクロメトリックパッドのための準備がなされうる。このパッド技術は、さらに図 1 0 及び 1 1 のもの以外の構造、特に、本願で説明されるように本発明による前記デバイスの他の構造の全てに適用可能である。

20

【 0 1 5 3 】

他の関心のある代替は、前記三重線で局所化された湿潤性の差により前記液体サンプルの位置の安定化より成る。このために、前記発想は、前記内面積が、もともと、または E W O D 活性化により、または前記親水性フィルムの堆積により浸水性となる間に、 (もともと、または親水性フィルムで被覆することによるどちらかにより) 前記三重線の外部となる領域を親水性とすることを可能にする。

【 0 1 5 4 】

図 1 6 A 及び 1 6 B は、例えば樹脂の、パッド 8 0 を図示している。好ましくは、それらはできる限り前記電極間の空間から離れて、または前記要素 E_t の抑制が望まれる前記電極間の空間内に配置される。これらは、隣接する空間よりも幅広い電極間の空間であるか、または前記三重線に局所的に直角な前記電極間の空間でもある。

30

【 0 1 5 5 】

前記パッド 8 0 は、例えば厚い樹脂の層のフォトリソグラフィにより作られる (例えば、 $10\ \mu\text{m}$ と $100\ \mu\text{m}$ の間で備えられた厚さ) 。

【 0 1 5 6 】

図 1 6 A の場合において、パッド 8 0 を有して、前記液滴を前記スパイラルの前記中心で自動的に中心に置くことを可能にしている。

【 0 1 5 7 】

図 1 6 B の場合において、それらは前記スパイラルの中心で前記液滴の自動的な中心化を可能にし、及び各々は、前記電気流体力学の応力が局所的に抑制された両電極と重なるように位置される。

40

【 0 1 5 8 】

前記三重線を取り込むことにより、前記接触線 2 0 の平衡を保証し、及び分析または処理される前記液体サンプル 1 2 の凝集力を無秩序とさせうるいかなる効果を避ける。それは前記液滴 1 2 の前記安定位置の前記安定性の強化を提供する。

【 0 1 5 9 】

本発明によるチップは、例えば本願の序論ですでに引用したような非特許文献 1、または特許文献 1、または特許文献 2 で述べられたように、既知の技術で作られる。

【 0 1 6 0 】

二つ以上の電極を適用する実施形態において、前記液滴は、前記電極の内部の縁の交点

50

上で中心を置かれる（図3、5、8 - 11における点“O”）。対数スパイラルとして縁を有する二つの電極の場合（図7）、前記液滴は前記二つのスパイラルの交点Oに中心を置かれる。

【0161】

単一のチップ上に横たえた液体含有物を考慮する代わりに、重なる水平壁に結合された二つのチップの間に挟まれた液体含有物を考慮することが可能である。電極の数が増大するときの場合のように、作動容量は二倍になる。しかしながら、境界の電気応力は、数ミリメートルの流動厚さを超えた運動を誘導する。粘性のある摩擦の増大は前記二つの水平壁を分離する距離に反比例する。

【0162】

本発明は、遠心性のまたは求心性の力の効果の下で液体含有物12の頂部で濃縮された検体を抽出するために適用されうる。

【0163】

図12aから12cは、三つの段階における二つの重なる水平壁を有する抽出を図示している。下部の水平壁は、（本願において述べられた実施形態の一つによる）本発明によりEHDチップ2に取り付けられ、及び上部の水平壁は、場合により本発明によるEHDチップである電極200に取り付けられる。

【0164】

前記実装の段階は以下の通りである。

【0165】

i) 前記EHDチップ2（図12a）に取り付けられた下部水平壁上での、このチップの活性化、及び前記上部壁の前記電極の非活性化による遠心分離段階。この結果は、ボルテクス13、15の生成と共に、前記チップ上に横たわる前記液体含有物12における遠心分離である。この第1の段階と共に、液体サンプル（ペレット）の周辺上で、それらが求心力が遠心力のどちらに敏感であるかの依存に関わらず、頂部で、または底部で、構成要素の濃縮を促進することが可能である。

【0166】

ii) それから、非活性化される電極200に取り付けられた上部壁と共にキャピラリーブリッジ110の形成を導く時間間隔に対して、前記下部壁2上に電気的な不活性化がある（図12b）。それから、前記下部壁2で比較的反湿潤がある。

【0167】

iii) 前の段階は、後に、エレクトロウエットティング及び（上部液滴122における）浮遊物及び（下部液滴120における）ペレットの特定の抽出を適用することに対して、前記EHDチップ2及び前記上部電極200（図12c）の再活性化が続く。前記キャピラリーブリッジ110は、（非特許文献3で述べられた技術で）二つの独立な含有物に切り分けられ、それぞれは前記下部及び上部壁に連結される。次の二つの状況がそれから起こる。前記構成要素123の密度が前記サンプルの液体より低い場合、前記上部の含有物は分析される浮遊物を含む（図12cの場合）。及び前記構成要素123の密度が前記サンプルの液体より高い場合、それは分析されるペレットを含む下部の含有物である。

【0168】

前記電場線の収束の効果の下で、液体含有物の頂部でコーンの形成が非特許文献4、非特許文献5及び非特許文献6から知られている。テイラーコーンの発生は、本発明による混合または遠心分離に続いて液体サンプルの頂部で孤立した検体を抽出することに対して役立つことが分かる。この場合、前記液体サンプルは、本発明において提案されたようなEHDチップ上に横たわっている。関連したキャピラリーの長さに近く、十分に近い距離で、チップ形状のカウンター電極は本段落において上で引用した文献で述べたように、対立する壁で局所化される。

【0169】

操作は以下の三つの段階で行われうる。

【0170】

10

20

30

40

50

第1の段階は、ターゲットの構成要素のマイクロ流体凝縮を起こすために前記液体サンプルを遠心分離することからなる。

【0171】

第2の段階は、前記上部のチップ形状電極が非常に差のある電位に設置されている間、前記下部チップの全ての電極を同一の電位に設置することにより、短い瞬間でこの活性化を修正することからなる。

【0172】

前記液体サンプルの伸長と、前記電場線の影響の下でのテイラーコーンの連続的な形成の結果として、二つの状況が起こりうる。

- 一方では、キャピラリーブリッジが前記上部壁と共に形成され、及びこの場合において、キャピラリーブリッジの不安定化は、前記上部壁で電極の幅広い領域を活性化することにより促進されうる。それ故、これは要約すると前の技術ということになる。

- または、一つ以上の液滴の排出がある（上で引用した非特許文献4、非特許文献5及び非特許文献6で述べたような電気スプレイ）。この場合、前記構成要素は安定し、そして再び前記残りの下部の液滴においてペレットとして濃縮されたことがわかるか、またはそれらは浮遊し、そしてテイラーコーンによって排出された液滴に含まれるかどちらかである。これらの液滴がすぐに融合しない場合（それらは類似の電荷を有している）、それらの結合は、その後、前記上部壁に沿ってエレクトロウエットングにより促進される。

【0173】

図13は、例えば四つの電極と共にEHDチップを適用したマイクロポンプを図示している（例えば図10のように、しかし、別の電極の数が可能である）。

【0174】

流体入口72を通して、第2の流体12'は、本発明によるEHDデバイスを含むキャピティまたはリアクター74内に入れられる。ここでは四つの電極を有する。第1の液体含有物12は、既に上述したように、いかなる全体の移動なしに処理を受ける。表面力は、本発明により、上で述べたような粘性により第2の流体12'に運動を設ける。

【0175】

本発明によるマイクロポンプは、マイクロエレクトロニクスにおける冷却手段、または少ない医薬の量の調剤（薬理学、生薬）、または課題のマイクロ推進力（宇宙開発）に適用されうる。

【0176】

本発明により適用された物理的機構により（電気流体力学）、混合を可能にする粘度の範囲は、従来のマイクロポンプと比較して顕著に拡大されている。本発明と共に、少なくとも0.1 m/sまたは1 m/sに等しい速さに達成することが可能である。

【0177】

(p)及び(s)が第1の流体12及び第2の流体12'を示す場合、関係式(1)が満たされ、以下の式のように書かれる。

【0178】

【数14】

$$[E_\phi]_i (\epsilon^p [E_r]_{p,i} - \epsilon^s [E_r]_{s,i}) = \eta^p \left[r \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{u_\phi}{r} \right) \right]_{p,i} - \eta^s \left[r \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{u_\phi}{r} \right) \right]_{s,i} \quad (7)$$

【0179】

インデックスiは、第1の流体(p)または第2の流体(s)側で、界面で評価された量を示している。前記第2の流体の駆動はそれ故、いっそう効果的である。何故なら、その粘度は低い、第1の流体よりは高いからである（ $\eta^p < \eta^s$ ）。

【0180】

10

20

30

40

50

第1の液滴12から始めて、たとえそれが外部媒体を構成する連続的な液相のそれと類似の誘電体の誘電率と電気導電率を有していても、粘性駆動により他の液滴内での混合と遠心分離を生み出すことは可能である。特に、連続的な液相及び最低限でも二つの液滴によりマイクロギアを生み出すことが可能である。そのようなマイクロギアにおいて、減少または増幅の割合は、連続的な液相と前記液滴の間の粘度または直径の割合に影響を与えることによりプログラム制御できる。

【0181】

図14において、マイクロ流体ギアは、それぞれの液体含有物12、112を有し、一方の特徴が直径 d_1 及び粘度 μ_1 、及び他方の特徴が直径 d_3 及び粘度 μ_3 を有しており、好ましくは最適化された（例えば四つの電極を有するタイプ：図10）二つのEHDチップ200、202を含んで図示される。さらなるEHDチップと液体含有物が適用される。粘度 μ_2 の第2の液相212が、その一方は時計回りに、他方はそれとは反対の方向の運動を有している第1の液体含有物12、112の間を流れる。

10

【0182】

この技術は、本発明により提案されたものと類似するチップ2、202によりそれぞれ活性化されたいくつかの液体サンプル12、112に基づく連続的な液相212の利用と結びつけることにより、前記液体サンプルの内部で混合または遠心分離の強度の増加を導く。

【0183】

同じように、第1の流体相(p)から第3の流体相(t)へ粘性のある第2の相(s)を経て運動を誘導することが可能である。この場合、第3の流体相は、その誘電体の誘電率がそれを取り囲む界面で電気応力の駆動の発生を許さない場合を含み、混合されるか遠心分離されうる。

20

【0184】

例えば第1の相は、本発明によりチップ上に横たわった液体サンプルである。第2の流体で取りかこまれ、粘性を経て第2の液体内部に広まる電気基点の運動がp/s界面で生まれる。

【0185】

それ故、s/t界面で二つの場合が起こる。

一方では、前記第3の含有物内部で生成された内部混合が、純粹に粘性の基点である場合に、電気応力の駆動を生み出すことは不可能である。式(7)は以下の式のように単純化される。

30

【0186】

【数15】

$$\eta^p \left[r \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{u_\phi}{r} \right) \right]_{p,i} = \eta^s \left[r \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{u_\phi}{r} \right) \right]_{s,i}$$

40

【0187】

または、後者がEHDチップの上に横たわり、及び内部の混合が電気応力の駆動だけでなく、界面での粘性駆動により生成される場合に、電気駆動応力により、第3の液体含有物内部の内部混合を生成することは可能である。何故なら、第2の流体の流れが、第1の液体含有物の駆動の役割に起因しているからである。

【0188】

本発明によるマイクロ型のデバイスが一連の含有物を含み、その各々はEHDチップ上に横たわり、及び第2の液体を経て共に接続される。この場合において、内部及び外部の流れを前記含有物へ増幅させるこのようなマイクロ流体のマイクロギアは、増幅システムに近似している。第2の流体及び前記液滴または含有物の各々の流体は、異なる誘電体

50

の誘電率、及び/または異なる電気導電率を有している。

【0189】

連続的に適用されたこの実施形態に関して、連続的に含まれた含有物の一つの内部で大きなGナンバーを達成することは可能である(図14)。前記流体の粘性割合、前記異なる含有物の直径割合、前記異なる界面に印加された駆動電気応力の数及びレベルは、前記流体の広範囲の増幅において含まれ、及び前記システムを最適化するために調整されうる多くのパラメータとしてなる。

【0190】

本発明に関して、それ故、その表面に与える一つ(またはそれ以上)の電気応力を経て十分な粘性の液体サンプルの内部に、バルクの運動を生成することを可能にする。前記液体サンプル12が他の同様の粘性液体22によって囲まれる場合、電氣的表面応力により誘発された前記運動が、前記液体サンプル12の内部の液体だけでなく、外部流体22の内部にも拡散される。それ故、次の形態を導入している第1の流体により、第2の流体に運動を駆動させることが可能である。

一つ以上の液滴が一つ以上のチップに横たわる(図13または14)か、

または、二つのチップの間に取り込まれたキャピラリーブリッジのどちらかである(図12a-12c)。

【0191】

本発明はそれ故、連続的なマイクロ流体の形体の内部で、第2の流体に運動を設けるために使用されうる。本発明によるマイクロポンプは、第2の流体(図13)において組み込まれた単一の液体含有物、または、第2の流体(図14)において組み込まれたいくつかの液体含有物を含みうる。後者は、界面の粘性摩擦と共にマイクロ流体ギアとして述べられうるギア機構によって動かされうる。

【0192】

本発明による方法の別の実施形態は、

遠心分離またはマイクロ流体凝縮する段階と

前の段階の終わりで、局所的に凝縮された要素を選択し、及びそれから処理または除去するために、前記液体含有物の一部を分解、または分離する段階とを含む(例えば、液体含有物の頂部での求心効果により凝縮された浮遊物)。

【0193】

この方法の具体的な実施形態は、図15Aから15Dで図示される。これらの図において、周囲媒体22は、粒子を含んでおり、第1と共に非混和性である第2の流体、例えば第2の液滴からなる。これらの粒子23は、界面12/22上で一般的に安定される(図15c)。本発明により、それ故上で既に説明されたような特徴を有する電極によって、前記液滴12の移動無しに、この界面を可動させることは、界面12/22に沿って粒子23の移動、及び前記液滴12の前記録でのそれらのグループ化をもたらす。

【0194】

最後に(図15D)、前記粒子23を含んでいる一側部は、例えば、エレクトロウエットティングによりそれらを切り離しすることにより、前記液滴22の中心部分から分離され、一つ以上の前記電極は前記側部の間に位置され、及び前記中心電極は非活性化されている。

【0195】

図15Aから15Dにおいて、両液滴は、一方では、本発明によるデバイスが形成される基板3と、他方では限定基板3'との間に図示されている。

【0196】

マイクロスケールの流動学的な器具の使用は、本発明による応用の領域である。動電学に基づくマイクロ血流計は現在、開発段階にある(非特許文献7)。

【0197】

電気力学に基づいている提案された本発明は、純粹に引き伸ばされ、または純粹にせん断された流体を得るために、例えば液体またはゲルサンプル内部で四つまたは二つのボル

10

20

30

40

50

テクスを生成することを許している。非弾性パラメータ測定が、例えば取得のためのビデオにより実施された速度測定により本発明と共に実施されうる。

【0198】

本発明によるデバイスは、他の分析段階の前に生物学的サンプルを準備する目的で、チップ上の新しいマイクロシステムまたは研究において含まれうる。

【0199】

本発明のこの生物学的分野への応用が今述べられる。

【0200】

生物学的ターゲットを検出するためのもっとも知られた技術は重大な欠点を有している。全ては、事前の精製、及びより一般的に、分析される前記生物学的サンプルの事前の処理を必要とする。

10

【0201】

DNA断片の抽出による病原性ウイルスの検出に関して、標準的な技術はPCRである：これは、液体サンプル内に存在するDNAストランドの増幅のための工程よりなる。PCRは、マイクロシステムにおいて現在発達している（非特許文献8、非特許文献9）。比較的多数のこれらの熱サイクルの後、DNA濃縮は検出を可能にするために十分となる。PCRの欠点において、i)増幅工程に関連した持続期間、ii)ポリメラーゼが前記液体サンプル内に存在する明らかでないDNA断片を増幅させうる事実に関連したバックグラウンドノイズであり、これはPCRの第2の主な欠点を表す。そして特に、iii)最も多くの検出技術に関しては、PCRは生物学的サンプルの処理や精製を必要とする。

20

【0202】

ELISA試験は、免疫分析タイプ、または流体の生物学的サンプルに存在する抗原の検出及び/または分析を対象とした核酸分析によるウイルス負荷の決定のためのタイプの非常に広範囲に及ぶ検出技術である。均質または非均質相で実施された前記ELISA試験は、早くて安価という利点を有している。しかし、前記生物学的サンプルは、最小の精製段階を事前に受ける必要がある。

【0203】

PCRに代わるものの発達を目的としている技術のうちで、如何なる増幅もない検出が見出され、これは検出時間を減らすことを可能にすると同時に高感度な技術である。増幅のない検出の原理は、それらと同じくらい多数のターゲットのDNA断片の捕獲に基づいている。

30

【0204】

第1の技術は、検出目的のために機能化された固体界面に向かって、これらの断片をベクトル化することに関与する機能化された常磁性体ナノビーズを有するターゲットのDNA断片の混成よりなる。この濃縮工程は、磁性手段に基づき、前記ターゲットDNAは、溶出され（50 を超える温度の増加による）、前記検出段階の前に前記機能化された固体面上で混成しうる（非特許文献10、非特許文献11）。前記ビーズの濃度は、液滴の表面での熱マランゴニ効果により加速されうる（非特許文献12、特許文献3）。しかしながら、これらの方法は、固体壁で特定の磁性ビーズの明らかでない吸収の問題に直面する。達成した感度は、考慮されたものではない。

40

【0205】

本発明はハイブリダイゼーション動力学が、小型化の制限に適合している一方で、加速されることを可能にしている。機能化されたビーズがより高感度な検出に対して遠心分離により濃縮されることも同様に可能である。それから、特許文献3で述べられる方法にも応用される。

【0206】

他の可能性は、プローブによって機能化された液体/ガスまたは液体/液体界面でのターゲットDNAストランドの混成（非特許文献13、非特許文献14）、及び必要な場合、前記ターゲット複合体/ハイブリッドプローブの局所的な緻密化の増加、及びそれによって、より多くの高感度な局所検出（非特許文献15、特許文献4）を可能にするための

50

マイクロ流体凝縮の利用よりなる。前記ハイブリダイゼーション工程の間に前記流体界面の流動学的性質の修正に基づくマイクロ化学型の検出も可能である（上で述べた非特許文献12）。前と似たこの技術は、ラボチップ内部でのマイクロインテグレイションの困難性、及び前記生物学的サンプルの事前の処理の必要性に直面する。

【0207】

本発明は二つの段階に適用される：それは、液体の生物学的サンプルの精製／調合のために使用され、それからマイクロ流体型の凝縮を可能にすることによる最大の時間を使用する。

【0208】

実際、本発明に関して、液体サンプル12（図1A）の内部での遠心分離を可能にすることにより、前記検出性能のさらなる増加のために、複合体（レセプターに結合された検体）を局所的に及び選択的に濃縮することを可能にしている。

10

【0209】

それ故、本発明の応用は、とりわけ抗体、抗原、タンパク質、またはタンパク質複合体、DNAまたはRNAの検出を容易にするための、混合または遠心分離によるマイクロ流体凝縮である。この場合において、利用される前記流体は水性溶液に基づいている。周囲媒体は空気または純粋な油であってもよい。検出は、凝縮位置でそのまま直接導かれうるか、または前記凝縮領域の選択的な分離による抽出の後の次の段階を受けうる。

【0210】

本発明に関して、DNAまたはタンパク質の検出の観点からPCRまたはPMCAの性能を増大させることはさらに可能である。マイクロ流体凝縮段階の後で、本発明によるデバイスにより、または前記液体含有物（水溶液の液滴）の前記機能化された界面で直接吸収されたターゲットDNA断片か、または機能化されたマイクロビーズのどちらか一方に適用された遠心分離法に関連して、上で既に説明したようなエレクトロウェットティング、またはテイラーコーンからの液滴の放出による前記凝縮領域の具体的なサンプリングを可能にする。

20

【0211】

PCR無しで実施、及び連続的に抽出された液体含有物に、数回連続して本発明によるEHD遠心分離を適用することによる超高感度検出を達成することも可能である。実際、本発明によるEHDチップは、（図7から11で図示されたように、対数スパイラルの形態を有する電極を有するチップによる）サンプルの体積の変動性を考慮するために最適化されうる。

30

【0212】

マイクロエマルジョンは同様に、エレクトロウェットティングによりそれらを移動させ、及びそれから本発明による混合を作り出すことにより、二つの含有物の併合を促進することによりなされる。前記エマルジョンは、生物学的な精製を目的として前記界面で吸収による特定の不必要な構成要素の除外を可能とする。

【0213】

別の応用例は、次のようである。二つの非混和性の液体含有物は、上で既に述べたような非特許文献1において述べられたエレクトロウェットティングにより互いに混合されうる。本発明に関して、連続性を容易にするために、泡またはエマルジョン（マイクロフォーム、マイクロエマルジョン）のような二相性混合、または生物分子の精製、または同様に液体／気体（泡）または液体／液体（エマルジョン）界面での捕獲によるコロイドの抽出、の生成を可能にしている。

40

【符号の説明】

【0214】

4、6、24、26 電極

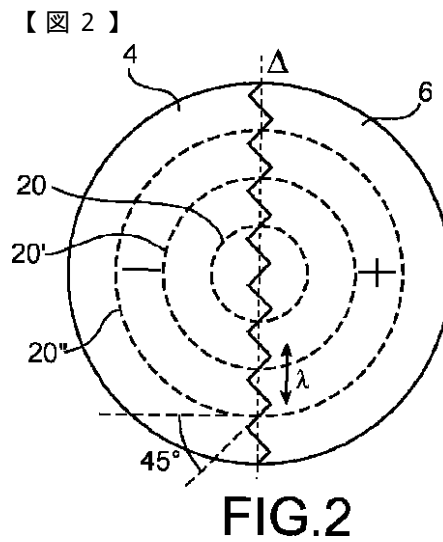
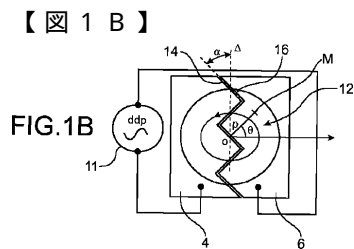
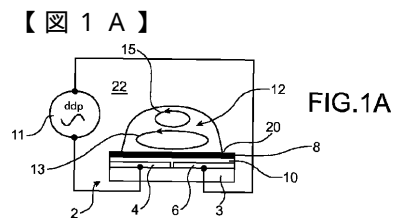
8 疎水性層

10 絶縁層

11 手段

50

- 1 2 液体含有物
- 1 3、1 5 流れ
- 1 4、1 6 電極間空間
- 2 0、2 0'、2 0'' 三重線
- 2 2 周囲媒体
- 2 3、2 5 パケット
- 3 0、3 0'、3 2、3 2'、3 4、3 4'、3 6、3 6' 内部境界
- 7 2 流体入口
- 7 4 リアクター
- 1 1 0 キャピラリーブリッジ
- 2 0 0 電極



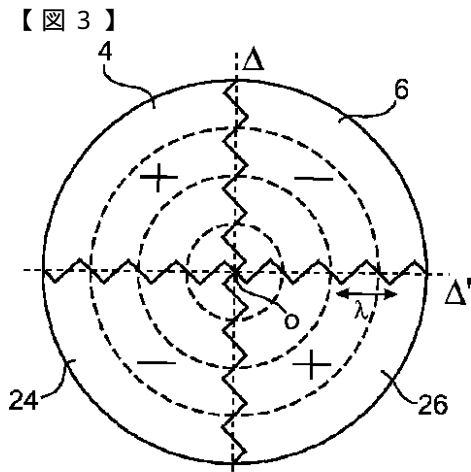


FIG. 3

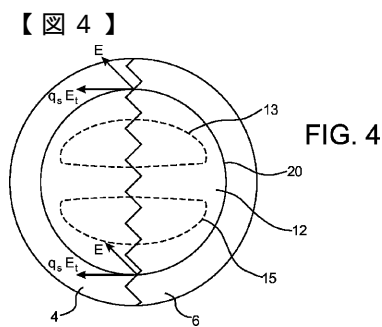


FIG. 4

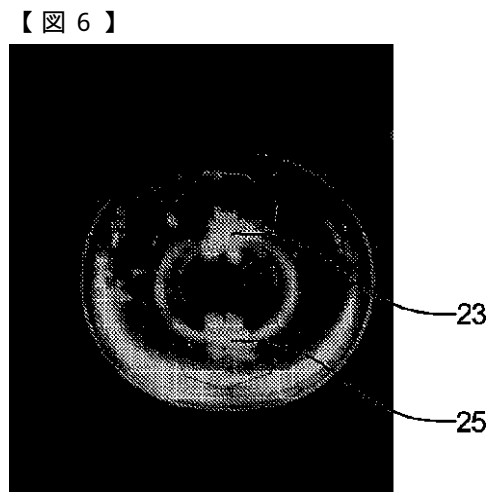
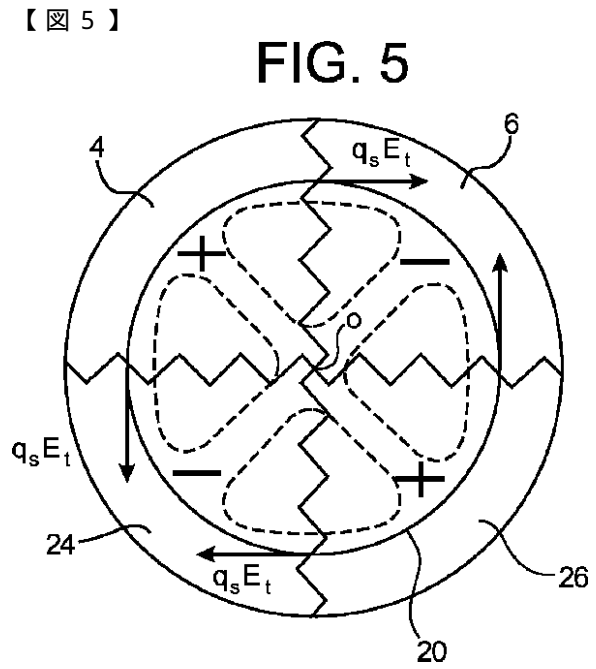


FIG. 6

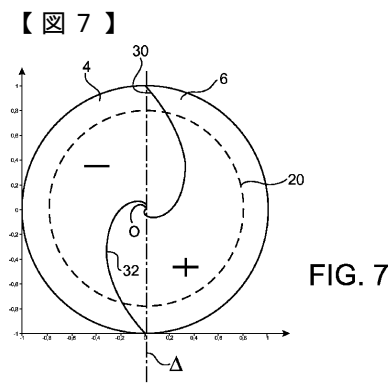
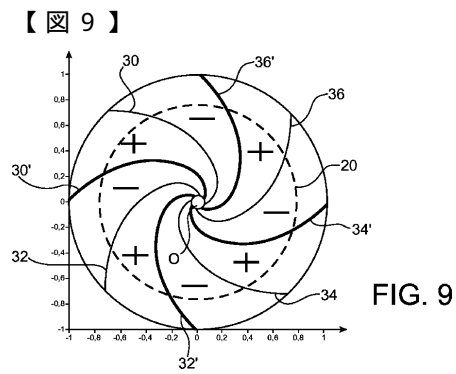
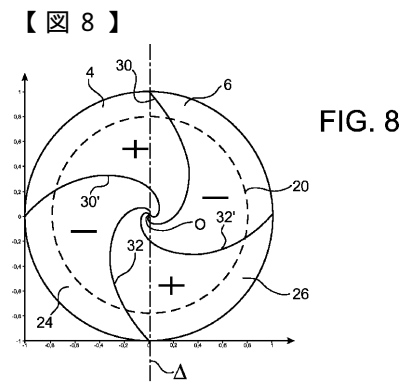
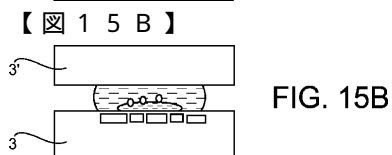
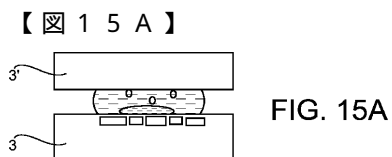
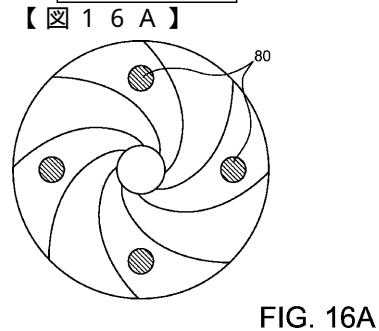
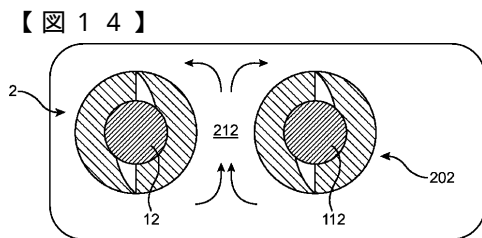
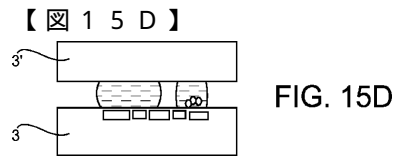
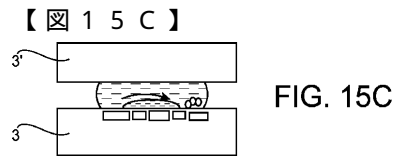
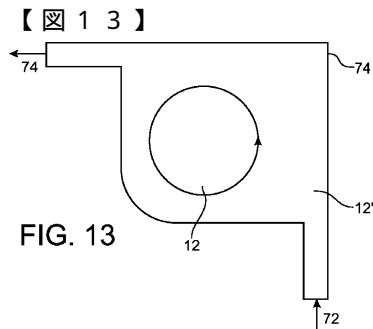
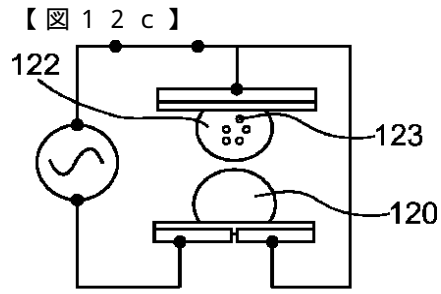
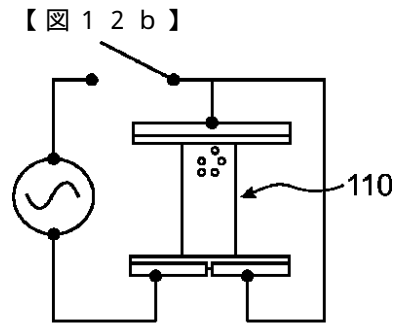
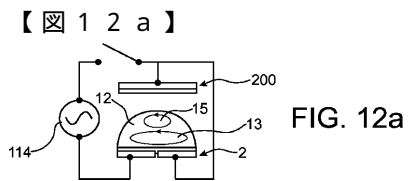
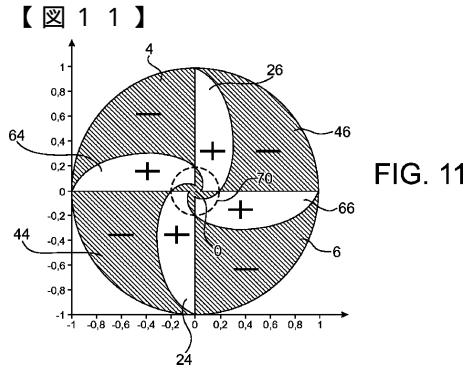
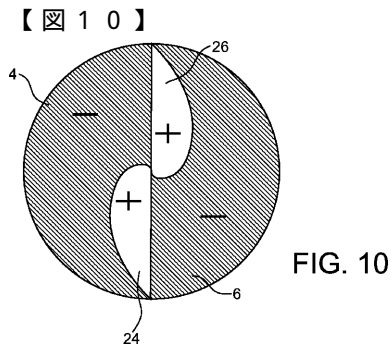



FIG. 7





【 16 B】

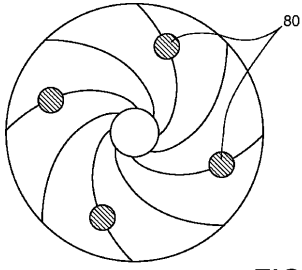


FIG. 16B

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
G 0 1 N	1/00	(2006.01)
B 8 1 B	1/00	(2006.01)
B 0 1 D	21/26	(2006.01)
B 0 1 D	17/038	(2006.01)

G 0 1 N	1/00	1 0 1 F
B 8 1 B	1/00	
B 0 1 D	21/26	
B 0 1 D	17/038	

(74)代理人 100064908

弁理士 志賀 正武

(74)代理人 100089037

弁理士 渡邊 隆

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(72)発明者 イヴ・ファイエ

フランス・F - 3 8 3 4 0 ・ヴォレップ・シュマン・デ・カリエール・1 7

(72)発明者 ローラン・ダヴォース

フランス・F - 7 2 5 1 0 ・レケイル・リュ・ジュール・フェリー・3 0

審査官 マキロイ 寛済

(56)参考文献 米国特許出願公開第2006/0132542(US, A1)

特開2004-000935(JP, A)

米国特許第06565727(US, B1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

B01F 13/00

B01D 17/038

B01D 21/26

B81B 1/00

G01N 1/00

G01N 1/10

G01N 1/38

G01N 35/08

G01N 37/00