



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104169708 B

(45) 授权公告日 2016. 08. 24

(21) 申请号 201380015497. 8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 11. 19

G01N 15/14(2006. 01)

(30) 优先权数据

2013-013801 2013. 01. 28 JP

2013-124209 2013. 06. 12 JP

(56) 对比文件

CN 1950690 A, 2007. 04. 18,

US 6372506 B1, 2002. 04. 16,

CN 1950690 A, 2007. 04. 18,

US 2004/0086159 A1, 2004. 05. 06,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 09. 19

审查员 戴瑞烜

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2013/081152 2013. 11. 19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/115409 JA 2014. 07. 31

(73) 专利权人 索尼公司

地址 日本东京

(72) 发明人 大塚史高 村木洋介

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 余刚 吴孟秋

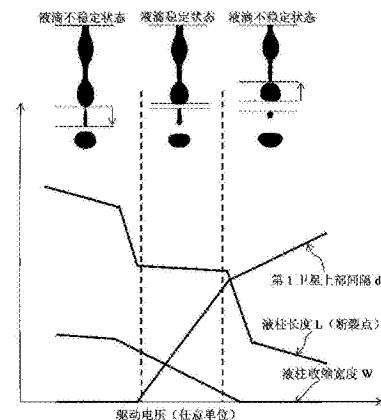
权利要求书2页 说明书12页 附图12页

(54) 发明名称

微粒分选装置和微粒分选方法

(57) 摘要

提供了可以长时间稳定分选性能的微粒分选装置、微粒分选方法及程序。在这个微粒分选装置中,获取流体和液滴的图像的成像元件被设置在其中从用于生成流体流的孔排出的流体被液滴化的位置上,并且还设置了控制部,该控制部基于图像中的流体的状态或者存在于流体被液滴化的位置与最接近于流体被液滴化的位置的含微粒的液滴之间并且不包括微粒的卫星液滴的状态,来控制使孔振动的振动元件的驱动电压和/或成像元件的位置。



1. 一种微粒分选装置,包括:

成像元件,被配置为在从生成流体流的孔排出的流体被液滴化的位置上获取所述流体和液滴的图像;以及

控制部,被配置为基于所述图像中的所述流体的状态和/或不包括微粒的卫星液滴的状态,来控制给予所述孔振动的振动元件的驱动电压和/或所述成像元件的位置,所述卫星液滴存在于所述流体被液滴化的位置与包括微粒的液滴之中最接近所述流体被液滴化的位置的液滴之间,

其中,所述控制部控制所述成像元件的位置,使得所述图像中的所述流体被液滴化的位置变得恒定。

2. 根据权利要求1所述的微粒分选装置,其中,所述控制部控制所述驱动电压,使得从所述流体被液滴化的位置至所述卫星液滴的距离和/或在所述流体即将被液滴化之前的所述流体的收缩区域的状态变得恒定。

3. 根据权利要求2所述的微粒分选装置,其中,所述控制部控制所述驱动电压,使得所述收缩区域的宽度变得恒定。

4. 根据权利要求1所述的微粒分选装置,其中,所述控制部控制所述驱动电压,使得从所述流体被液滴化的位置至所述流体即将被液滴化之前的所述流体的收缩区域的最狭窄部分的距离变得恒定。

5. 根据权利要求1所述的微粒分选装置,其中,所述控制部计算从所述图像的上端部至所述流体被液滴化的位置的距离,并且控制所述成像元件的位置使得该距离变得恒定。

6. 根据权利要求1所述的微粒分选装置,包括:

鞘液存储槽,被配置为存储被包括在所述流体流中的鞘液;

第一水深检测部,被配置为检测存储在所述鞘液存储槽中的鞘液的水深;

第一压力检测部,被配置为检测所述鞘液存储槽内部的气压;以及

第一压力控制部,被配置为控制所述鞘液存储槽内部的气压,使得根据由所述第一水深检测部检测到的水深计算出的液压和由所述第一压力检测部检测到的气压的总和变得恒定。

7. 根据权利要求1所述的微粒分选装置,包括:

样品液存储槽,被配置为存储包括微粒并且被包括在所述流体流中的样品液;

第二水深检测部,被配置为检测存储在所述样品液存储槽中的样品液的水深;

第二压力检测部,被配置为检测所述样品液存储槽内部的气压;以及

第二压力控制部,被配置为控制所述样品液存储槽内部的气压,使得根据由所述第二水深检测部检测到的水深计算出的液压和由所述第二压力检测部检测到的气压的总和变得恒定。

8. 一种微粒分选方法,包括:

基于在从生成流体流的孔排出的流体被液滴化的位置上拍摄的图像中的流体的状态和/或不包括微粒的卫星液滴的状态,来控制给予所述孔振动的振动元件的驱动电压和/或获得所述图像的成像元件的位置,所述卫星液滴存在于所述流体被液滴化的位置与包括微粒的液滴之中最接近所述流体被液滴化的位置的液滴之间,其中,控制所述成像元件的位置,使得所述图像中的所述流体被液滴化的位置变得恒定。

9. 根据权利要求8所述的微粒分选方法,其中,控制所述驱动电压,使得从所述流体被液滴化的位置至所述卫星液滴的距离和/或在所述流体即将被液滴化之前的所述流体的收缩区域的状态变得恒定。

10. 根据权利要求9所述的微粒分选方法,其中,控制所述驱动电压,使得所述收缩区域的宽度变得恒定。

11. 根据权利要求8所述的微粒分选方法,其中,控制所述驱动电压,使得从所述流体被液滴化的位置至所述流体即将被液滴化之前的所述流体的收缩区域的最狭窄部分的距离变得恒定。

12. 根据权利要求8所述的微粒分选方法,其中,计算从所述图像的上端部至所述流体被液滴化的位置的距离,并且控制所述成像元件的位置使得该距离变得恒定。

微粒分选装置和微粒分选方法

技术领域

[0001] 本技术涉及一种微粒分选装置、微粒分选方法和程序。更具体地，本技术涉及基于通过光学方法等分析的结果分选和回收微粒的技术。

背景技术

[0002] 在现有技术中，采用利用流式细胞仪(流式细胞仪)的光学测量方法分析细胞、微生物和生物相关微粒，例如，脂质体。流式细胞仪是一种利用光对流经布置在流槽(flow cell)或微芯片中的流动路径的微粒进行照射的装置。流式细胞仪还检测单个微粒发出的荧光或散射光，并对荧光或散射光进行分析。

[0003] 流式细胞仪的示例包括具有基于分析结果仅分选和回收具有特定特性的微粒的功能的装置。具体地，将细胞作为待分选对象的装置被称为“细胞分选仪”。一般来说，在这种细胞分选仪中，通过利用振动元件等对流槽或微芯片给予振动而将从流动路径排出的流体的液滴化(参见专利文件1、2)。对与流体隔离的液滴施加正(+)电荷或负(-)电荷。随后，通过偏转板改变液滴的移动方向。此后，将液滴回收并装入预定容器等之内。

[0004] 进一步地，现有技术中还提出了用于稳定分选性能的技术的方法(参见专利文件3)。在该方法中，拍摄从流槽的出口喷嘴排出的流体或液滴的图像。其中，根据在图像中计算的偏差对包括鞘压的压力和晶体激励等条件进行调整。

[0005] 引用列表

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1：日本PCT国家公开第2007-532874号

[0008] 专利文献2：日本专利申请公开第2010-190680号

[0009] 专利文献3：日本PCT国家公开第2006-504970号

发明内容

[0010] 本发明要解决的问题

[0011] 但是，在上文所述的相关技术中的微粒分选装置中，存在由于温度、液压和鞘压的变化造成的压力差异影响而使分选性能不稳定的问题。在专利文件3所述的技术中，可通过拍摄流体或液滴的图像，并基于图像调整各种条件而在某种程度上改善这个问题。但是，在这种情况下，工艺变得复杂，同时，每个工艺中可能容易发生误差。这种误差包括例如感应误差和设定压力变化时产生的误差。

[0012] 因此，本发明的主要目的在于提供一种能长时间的稳定分选性能的微粒分选装置以及微粒分选方法和程序。

[0013] 问题的解决方案

[0014] 根据本公开的微粒分选装置包括：成像元件，被配置为在从生成流体流的孔排出的流体被液滴化的位置上获取流体和液滴的图像；以及控制部，被配置为基于图像中的流体的状态和/或存在于流体被液滴化的位置与包括微粒的液滴之中最接近流体被液滴化的

位置的液滴之间并且不包括微粒的卫星液滴的状态,来控制向孔给予振动的振动元件的驱动电压和/或成像元件的位置。

[0015] 控制部控制例如驱动电压,使得从流体被液滴化的位置至卫星液滴的距离和/或在流体被液滴化之前流体的收缩区域的状态变得恒定。

[0016] 在收缩区域的状态在控制下变得恒定的情况下,控制部可控制驱动电压,使得收缩区域的宽度变得恒定。

[0017] 控制部可进一步控制驱动电压,控制部控制驱动电压,使得从流体被液滴化的位置至将流体液滴化之前流体的收缩区域的最狭窄部分的距离变得恒定。

[0018] 另外,控制部还可控制成像元件的位置,使得在图像中流体被液滴化的位置变得恒定。

[0019] 在这种情理下,控制部可计算从图像的上端部至流体被液滴化的位置的距离,并且控制成像元件的位置使得该距离变得恒定。

[0020] 另一方面,该微粒分选装置可包括鞘液存储槽,被配置为存储被包括在流体流中的鞘液;第一水深检测部,被配置为检测存储在鞘液存储槽中的鞘液的水深;第一压力检测部,被配置为检测鞘液存储槽内部的气压;以及第一压力控制部,被配置为控制鞘液存储槽内部的气压,使得根据由第一水深检测部检测到的水深计算出的液压和由第一压力检测部检测到的气压的总和变得恒定。

[0021] 本文中的微粒分选装置可进一步包括样品液存储槽,被配置为存储包括微粒并且被包括在流体流中的样品液;第二水深检测部,被配置为检测存储在样品液存储槽中的样品液的水深;第二压力检测部,被配置为检测样品液存储槽内部的气压;以及第二压力控制部,被配置为控制样品液存储槽内部的气压,使得根据由第二水深检测部检测到的水深计算出的液压和由第二压力检测部检测到的气压的总和变得恒定。

[0022] 在根据本公开的微粒分选方法中,基于在从生成流体流的孔排出的流体被液滴化的位置上拍摄的图像中的流体的状态和/或存在于流体被液滴化的位置与包括微粒的液滴之中最接近流体被液滴化的位置的液滴之间并且不包括微粒的卫星液滴的状态,来控制向孔给予振动的振动元件的驱动电压和/或获得图像的成像元件的位置。

[0023] 根据本公开的程序使微粒分选装置的控制部执行以下功能:基于在从生成流体流的孔排出的流体被液滴化的位置上拍摄的图像中的流体的状态和/或存在于流体被液滴化的位置与包括微粒的液滴之中最接近流体被液滴化的位置的液滴之间并且不包括微粒的卫星液滴的状态,来控制向孔给予振动的振动元件的驱动电压和/或获得图像的成像元件的位置。

[0024] 发明效果

[0025] 根据本公开,可维持长时间的稳定分选性能。

附图说明

[0026] [图1]是示出了根据本公开第一实施例的微粒分选装置的配置示意图。

[0027] [图2]是示出了在图1中所示的照相机7拍摄的示例性图像的示意图。

[0028] [图3]是示出了流体和液滴之间的关系以及每个参数的视图。

[0029] [图4]的A和B是示出了振动元件3的驱动电压与液柱长度之间的关系的视图。

- [0030] [图5]的A~C是示出了振动元件3的驱动电压与第一卫星上部间隔d和液柱收缩宽度w之间的关系的视图。
- [0031] [图6]是示出了流体的状态与每个参数之间的关系视图。
- [0032] [图7]的A~C为示出了振动元件3的驱动电压和液柱中的最终液滴长度m之间的关系示意图。
- [0033] [图8]的A和B为基于液柱长度L的异常检测方法的示意图。
- [0034] [图9]的A和B是示出了环境温度的变化对液体流造成的状态变化的视图。
- [0035] [图10]的A和B是示出了断裂点的位置变化时照相机7的位置移动方法的视图。
- [0036] [图11]是示出了保持断裂点的恒定位置的其它方法的视图。
- [0037] [图12]是示出了根据本发明第二实施例的微粒分选装置的整体配置的视图。
- [0038] [图13]的A和B是示出了鞘压与流体和液滴状态之间的关系的视图。
- [0039] [图14]是示出了鞘容器10内部的气压和水压的视图。
- [0040] [图15]是示出了鞘液231的水深 $D_{鞘}$ 的测量方法的视图。
- [0041] [图16]是示出了样品液221的水深 $D_{样}$ 的测量方法的视图。
- [0042] [图17]的A和B是示出了鞘压的控制方法的视图。

具体实施方式

[0043] 下文中,将参照附图对用于实施本公开的模式进行详细说明。应注意的是,本公开并不限于本文所述的每个实施例。进一步,实施例将按以下顺序进行说明。

[0044] 1. 第一实施例

[0045] (基于流体和液滴的状态的控制振动元件和成像元件的分选装置的示例)

[0046] 2. 第二实施例

[0047] (具有稳压功能的分选装置的示例)

[0048] <1. 第一实施例>

[0049] 首先,将描述根据本发明第一实施例的微粒分选装置。图1是示出了根据本发明第一实施例的微粒分选装置的配置的视图。

[0050] [装置的整体配置]

[0051] 该实施例的微粒分选装置1基于光学方法分析的结果进行分选和回收微粒。本文中的微粒分选装置1包括微芯片2、振动元件3、充电电极4、偏转板5a, 5b、回收容器6a~6c等,如图1中所示。进一步地,微粒分选装置1包括成像元件(照相机7)和控制部8。照相机7拍摄流体和液滴的图像。控制部8基于通过照相机7拍摄的图像来控制振动元件3的驱动电压和/或照相机7的位置。

[0052] [微粒]

[0053] 通过本实施例的微粒分选装置1分析和分选的微粒,其大致包括细胞、微生物和诸如核糖体的生物相关微粒,或包括合成粒子,诸如乳胶粒、凝胶粒和工业粒子。

[0054] 生物相关微粒的示例包括各种细胞内包括的染色体、核糖体、线粒体和细胞器。进一步,细胞的示例包括植物细胞、动物细胞和血细胞。另外,微生物的示例包括诸如E.coli的细菌、诸如烟草花叶病毒的病毒和诸如酵母细胞的真菌。这些生物相关微粒可包括诸如核酸的生物相关聚合物、蛋白质及其络合物。

[0055] 另一方面,工业粒子的示例包括有机聚合物材料、无机材料或金属材料。有机聚合物材料可采用例如聚苯乙烯、苯乙烯二乙烯基苯和聚甲基丙烯酸甲酯。无机材料可采用例如玻璃、硅石和磁性材料。金属材料可采用例如金胶体和铝。应注意的是,这些微粒一般为球形,但也为非球形。进一步地,其尺寸和质量并没有特别限制。

[0056] [微芯片2]

[0057] 微芯片2包括样品入口22、鞘入口23、抽吸出口24等。将包括待分选微粒的液体(样品液)引入至样品入口22,将鞘液引入鞘入口23。抽吸出口24用于清除障碍物和气泡。在该微芯片2中,样品液被引入样品入口22,并且与引入鞘入口23的鞘液汇合。随后,将样品液输送到样品流动路径中,并从布置在样品流动路径一端的孔21排出。

[0058] 与抽吸出口24连通的抽吸流动路径与样品流动路径连接。样品流动路径中出现障碍物和气泡时,该抽吸流动路径在样品流动路径的内侧施加负压,以使样品流动路径中的流向临时反转,以消除障碍物和气泡。负压源,例如,真空泵与抽吸出口24连接。

[0059] 微芯片2可由玻璃或各种塑料制成(例如,PP、PC、COP和PDMS)。微芯片2的优选材料为能传输光检测部发出的测量光,由于波长色散小而具有较少自发荧光和光学误差的材料。

[0060] 微芯片2可通过对玻璃衬底进行湿法蚀刻或干法蚀刻,或对塑料衬底进行纳米压印、注塑或机械加工而形成。微芯片2可通过(例如)将形成有样品流动路径等的衬底与包括相似或不同材料的衬底密封在一起而形成。

[0061] [振动元件3]

[0062] 振动元件3邻接在微芯片2的一部分上,或布置为微芯片2的内部组成。振动元件3通过以预定频率对微芯片2进行振动而对鞘液进行一分钟振动。随后,振动元件3将孔21排出的流体(样品液和鞘液)被液滴化,以形成液体流(液滴流)S。振动元件3可采用压电单元等。

[0063] [电压供应部31]

[0064] 电压供应部31向振动元件3提供驱动电压。根据正弦波提供振动元件3的驱动电压以形成稳定的液滴,并通过频率(时钟值)和振幅(驱动值)进行控制。

[0065] [带电部]

[0066] 带电部对孔21排出的液滴施加正电荷或负电荷。本文中的带电部包括例如用于充电的电极4和对该电极4施加预定电压的电压源。设置用于充电的电极4以与流经流动路径的鞘液和/或样品液相接触。本文中用于充电的电极4进一步对鞘液和/或样品液进行充电,并插入例如微芯片2的带电电极入口中。

[0067] 在图1中,设置用于充电的电极4以与样品液接触。但是,本公开并不限于此,可以设置用于充电的电极4以与鞘液或样品液和鞘液接。但是,应注意的是,考虑到对待分选细胞的影响,用于充电的电极4优选地与鞘液接触。

[0068] 这样,通过对预期液滴施加正电荷或负电荷,并对液滴进行充电,可通过电动力将包括微粒的随机液滴进行隔离。此外,带电部的充电时间与对振动元件3提供电压的时间同步时,仅可对随机液滴进行充电。

[0069] [偏转板5a,5b]

[0070] 偏转板5a,5b通过作用于偏转板与施加在液滴上的电荷之间的电动力来改变液体

流S内的每个液滴的移动方向。本文的偏转板5a,5b将每个液滴的移动方向引导到预定回收容器内,以跨过液体流S互相相对的方式布置。这些偏转板5a,5b可采用例如通常使用的电极。

[0071] 正电压和负电压分别被施加在偏转板5a和5b上。带电液滴经过通过施加上述电压而形成的电场时,产生电动力(库仑力),将每个液滴在偏转板5a和5b的方向上拉动。微粒分选装置1可通过改变施加于液滴的极性(正极或负极)或电荷量而控制拉向电场的液滴流(支流)的方向。因此,可同时分选多个互不相同的微粒。

[0072] [回收容器6a~6c]

[0073] 回收容器6a~6c对经过偏转板5a与5b之间的液滴进行回收。用于试验的回收容器6a~6c可采用通用塑料管或玻璃管。优选地,应将这些回收容器6a~6c以可交换地布置在装置内。进一步地,在这些回收容器6a~6c中,容纳不是待分选的微粒的回收容器可耦接至用于回收液滴的排放路径。

[0074] 应注意的是,布置在微粒分选装置1中的回收容器的数量没有特别限制。例如,在布置三个以上回收容器的情况下,可将每个液滴引导到任何一个回收容器中,并可根据偏转板5a和5b之间是否存在电动力和电动力的幅度进行回收。

[0075] [成像元件(照相机)7]

[0076] 成像元件(照相机)7在将孔21排出的样品液和鞘液的层流被液滴化的位置(断裂点BP)拍摄流体被液滴化之前流体的图像和液滴的图像。应注意的是,除CCD照相机和CMOS照相机之外,还可通过使用各种成像元件,例如,光电转换单元拍摄流体和液滴的图像。

[0077] 进一步地,照相机7优选地包括位置调整机构70以改变照相机7的位置。因此,照相机7的位置可易于基于(下文文中所述的)控制部8发出的命令进行控制。根据该实施例的微粒分选装置1不仅可包括照相机7,还可包括对成像区域进行照明的光源(未示出)。

[0078] [控制部8]

[0079] 控制部8基于照相机7拍摄的图像来控制振动元件3的驱动电力和/或照相机7的位置。更具体地,控制部8基于将流体被液滴化之前图像中流体的状态和/或基于断裂点与包括微粒的液滴之间存在的卫星液滴的状态控制电压供应部31和位置调整机构70。

[0080] 控制部8可包括例如信息处理装置,包括通用处理器、主存储器、辅助存储器等。在这种情况下,可通过将照相机7等成像元件拍摄的图像数据输入到控制部8中并执行已编程的控制算法而自动控制电压供应部31和位置调整机构70。这种计算机程序可存储于例如,诸如磁盘、光盘、磁光盘和闪存的记录介质中或可通过网络传输。

[0081] [光检测部]

[0082] 此外,根据该实施例的微粒分选装置1包括例如光检测部(未示出),光检测部利用光(测量光)照射样品流动路径的预定部分,并检测经过样品流动路径的微粒发出的光(待测量的光)。本文中的光检测部可以与现有技术中的流式细胞仪相似的方式配置。更具体地,本文中的光检测部包括激光源、照射系统和检测系统。照射系统包括例如聚集激光束并用激光束照射微粒的聚光透镜、二向色镜和带通滤波器。检测系统检测由于激光束的照射而由微粒发出的待测量光。

[0083] 检测系统包括例如光电倍增管(PMT)和区域成像元件(例如,CCD)以及CMOS单元。应注意的是,照射系统和检测系统可包括同一单个光路,或可分别包括单独光路。进一步

地,光检测部的检测系统检测的待测量光为微粒由于测量光的照射而发出的光。例如,待测量光可为散射光,例如,前向散射光、侧向散射光、瑞利散射光和米氏散射光,或荧光。将待测量光转换为电信号。基于电信号检测微粒的光学特性。

[0084] [动作]

[0085] 接下来,将对根据本实施例的微粒分选装置1的动作进行说明。根据本实施例的微粒分选装置1对微粒进行分选时,将包括待分选微粒的样品液引入样品入口22,将鞘液引入鞘入口23。此外,同时使用例如光检测部对微粒的光学特性以及微粒的流速(流动速度)和微粒的间隔进行检测。将检测的微粒的光学特性、流速和间隔等转换为电信号,并输出给装置的整体的控制部(未示出)。

[0086] 样品液和鞘液的层流经过样品流动路径中将用光照射的部分。随后,将层流从孔21排放到微芯片2外部的空间。此时用振动元件3对孔21进行振动,将待排放流体被液滴化。偏转板5a,5b基于光检测部的检测结果改变在样品流动路径中充电的每个液滴的移动方向。随后,将每个液滴引导到预定回收容器6a~6c中,并进行回收。

[0087] 在这一系列过程中,根据该实施例的微粒分选装置1利用照相机7在断裂点拍摄流体和液滴的图像。随后,微粒分选装置1基于图像利用控制部8控制振动元件3和照相机7。更具体地,控制部8基于图像中流体的状态和/或卫星液滴的状态控制电压供应部31提供的驱动电压和/或照相机7的位置。

[0088] (成像过程)

[0089] 图2为照相机7拍摄的示例性图像的示意图。如图2中所示,照相机7拍摄的图像71至少包括断裂点BP和第一卫星SD₁。在本文中,“断裂点BP”为将孔21排出的流体被液滴化的位置。此外,在本文中,“第一卫星SD₁”为不包括微粒,存在于断裂点BP与包括微粒的液滴D中的液滴D₁之间的卫星液滴SD,其最靠近断裂点BP。

[0090] (控制驱动电压)

[0091] 在其中通过控制部8控制振动元件3的驱动电压的情况下,例如,其中预先准备将流体和液滴调整为最优选状态的图像(参考图像)。随后,调整驱动电压,使分选期间的图像与参考图像匹配。可基于例如从断裂点BP到第一卫星SD₁的距离d(第一卫星上部间隔d),并基于将流体被液滴化之前流体的收缩区域的宽度w(液柱收缩宽度)比较参考图像与分选期间的图像。图3是示出了液体流S的状态与每个参数之间的关系的关系的视图。

[0092] 当第一卫星上部间隔d比液滴稳定时窄时,这种状态表示断裂点BP和第一卫星SD₁较为靠近。在其中第一卫星上部间隔d的值变小,或变为零时,这种状态表示断裂点BP的位置下降的幅度为第一卫星SD₁的量(图3所示的液滴不稳定状态)。

[0093] 在液柱收缩宽度w较窄时,这种状态表示液柱将要中断。在液柱收缩宽度w的值变小或变为零时,液柱完全中断形成一个新的液滴D。这种状态表示断裂点BP上升的幅度为新形成的液滴D的量(图3所示的液滴不稳定状态)。

[0094] 第一卫星上部间隔d、液柱收缩宽度w和液柱长度L(断裂点BP的位置)的相互关系紧密。液柱长度L、第一卫星上部间隔d和液柱收缩宽度w为直接显示断裂点BP的稳定性的指标。基于第一卫星上部间隔d的值或液柱收缩宽度w的值,可通过控制振动元件3的驱动电压而稳定液体流S的液滴形状。

[0095] 图4A和图4B为振动元件3的驱动电压与液柱长度L之间的关系示意图。图5的A~C

为振动元件3的驱动电压、第一卫星上部间隔 d 和液柱收缩宽度 w 之间的关系示意图。例如，在将图2中所示的图像71作为参考图像的情况下，振动元件3的驱动电压被控制部8控制，使分选期间图像72中的液柱长度 L 变为 $L_{ref} \pm 1$ （1代表随机数量的像素）。因此，将流体被液滴化之前的流体中包括的，液柱内的液滴FD的数量变得恒定。此处的“液柱内的液滴”指将流体被液滴化之前流体中包括的分离之前的液滴。

[0096] 如图4A和图4B中所示，在其中振动元件3的驱动电压增加的情况下，液柱中断，液柱内最靠近断裂点BP的液滴FD被液滴化。因此，断裂点BP的位置上升，液柱长度 L 的值减小。相反，在振动元件3的驱动电压下降的情况下，第一卫星 SD_1 变大，转换为液柱并转换为液柱内的液滴FD。因此，断裂点BP的位置下降，液柱长度 L 的值增加。

[0097] 控制部8利用该关系控制振动元件3的驱动电压。应注意的是，在鞘流速恒定的状态下，液滴间隔不会发生变化。此外，也不会由于液滴间隔的变化而产生断裂点BP位置的变化。因此，可易于将振动元件3的驱动电压控制到满足预期条件的值。

[0098] 接下来，控制振动元件3的驱动电压，使分选期间图像72中的第一卫星上部间隔 d 与图2中所示的参考图像71中的第一卫星上部间隔 d_{ref} 相似。如图5的A~C所示，在振动元件3的驱动电压增加的情况下，第一卫星上部间隔 d 的值增加。相反，在振动元件3的驱动电压下降的情况下，第一卫星上部间隔 d 的值减小。控制部8利用该关系控制振动元件3的驱动电压。

[0099] 第一卫星上部间隔 d 对液体流S的液滴形状的变化较为敏感。因此，可通过不断调整第一卫星上部间隔 d ，使其与参考图像71的第一卫星上部间隔 d_{ref} 匹配，从而使分选期间的液滴形状保持与参考图像相似的稳定状态。

[0100] 进一步，可利用液柱收缩宽度 w 而不是上述第一卫星上部间隔 d_{ref} 控制振动元件3的驱动电压。更具体地，控制振动元件3的驱动电压，使分选期间图像72中的液柱收缩宽度 w 的值与图2所示的参考图像71中的液柱收缩宽度 w_{ref} 相似。如图5的A~C中所示，在振动元件3的驱动电压增加的情况下，液柱收缩宽度 w 的值减小。在振动元件3的驱动电压下降的情况下，液柱收缩宽度 w 的值增加。控制部8利用该关系控制振动元件3的驱动电压。

[0101] 与上述第一卫星上部间隔 d_{ref} 相似，液柱收缩宽度 w 会灵敏地随着液体流S的液滴形状变化而变化。因此，可通过调整液柱收缩宽度 w ，使其与参考图像71的液柱收缩宽度 w_{ref} 匹配，从而将液体流S保持在稳定状态，并稳定断裂点BP的位置。

[0102] 应注意的是，在控制部8控制振动元件3的驱动电压的过程中，可将第一卫星上部间隔 d 或液柱收缩宽度 w 作为指标。但是，也可将两者均作为指标而进一步稳定液体流S的液滴形状。

[0103] 可替代地，可仅基于流体的状态，而非卫星液滴的状态控制振动元件3的驱动电压。图6为示出了流体状态与液柱长度 L 和液柱中的最终液滴长度 m 之间的关系的视图。图7的A~C为示出了振动元件3的驱动电压和液柱中的最终液滴长度 m 之间的关系的视图。

[0104] 如图6中所示，从液柱收缩宽度 w 变为最小值（收缩区域的最窄部分）的位置到断裂点的距离 m （液柱中的最终液滴长度）与液柱长度 L （断裂点BP的位置）具有紧密的关系。因此，液柱中的最终液滴长度 m 是直接显示断裂点BP稳定性的指标。基于液柱中最终液滴长度 m 的值，可通过控制振动元件3的驱动电压而稳定液体流S的液滴形状。

[0105] 更具体地，控制振动元件3的驱动电压，使分选期间图像72中的液柱中最终液滴长

度 m 的值与图2中所示的参考图像71中的液柱中最终液滴长度 m_{ref} 相似。如图7的A~C所示,在振动元件3的驱动电压增加的情况下,液柱中最终液滴长度 m 的值减小。另一方面,在振动元件3的驱动电压下降的情况下,液柱中最终液滴长度 m 的值增加。控制部8利用该关系控制振动元件3的驱动电压。

[0106] 这样,即使在形成微型液滴或孔半径较大的情况下,也可以将液柱中的最终液滴长度 m 作为指标通过控制振动元件3的驱动电压来稳定液体流S的液滴形状。此外,液柱中的最终液滴长度 m 对液体流S的液滴形状变化敏感。因此,可通过不断调整液柱中的最终液滴长度 m ,使其与参考图像71的液柱中的最终液滴长度 m_{ref} 匹配,从而使分选期间的液滴构造保持与参考图像相似的稳定状态。

[0107] 应注意的是,例如,在将流体被液滴化之前流体的收缩区域内存在多个最窄部分(液柱收缩宽度 w 变为最小值的位置)的情况下,可将任意点,例如,收缩区域的中心点或最靠近断裂点BP的点视为最窄部分。随后,可确定液柱中的最终液滴长度 m 。进一步,可将液柱中的最终液滴长度 m 独立作为控制振动元件3的驱动电压的指标。但是,也可基于上述第一卫星上部间隔 d 和液柱收缩宽度 w 两者控制振动元件3的驱动电压。

[0108] 另一方面,在分选期间,存在这种情况:由于驱动路径的阻塞和气泡的混入,液滴构造无法保持稳定,断裂点BP急剧下降。但是,可基于液柱长度 L 对这种情况进行检测。图8A和图8B为示出了基于液柱长度 L 的异常检测方法的示意图。在发生流动路径阻塞和气泡混入等异常的情况下,液柱长度 L 急剧增加。因此,例如,除图8A中所示的液柱长度 L_{ref} 之外,还设置了用于检测异常的液柱长度 $L_{警告}$ 。如图8B中所示,液柱长度 L 超过该值时,则确定为“发生异常”。

[0109] 液体流S的液滴构造变得不稳定时,无法保持分选性能。因此,在检测到异常的情况下,液滴充电和对偏转板施加电压的过程暂停。进一步,在这种情况下,停止分选,并对用户发出通知。同时,从布置在微芯片2中的抽吸出口24进行抽吸。因此,可获得流动路径(层流)的稳定性。在液柱长度 L 再次下降到用于检测异常的液柱长度 $L_{警告}$ 以下的情况下,假定流动路径(层流)已稳定,进行上述控制过程。

[0110] (控制照相机位置)

[0111] 图9A和图9B为示出了环境温度的变化对液体流造成的状态变化的视图。如图9A和图9B中所示,分选期间由于环境温度的变化而造成鞘液温度变化时,液体流S的液滴间隔由于粘度变化造成的流速变化而变化。进一步,断裂点BP的位置,即,液柱长度 L 也会变化。因此,图像72中液柱内的液滴FD的数量也会变化。同时,也存在无法稳定检测或区分断裂点BP的可能性。

[0112] 在液体流S的液滴形状和压力稳定的情况下,可认为对液柱长度 L 的影响是由于温度变化造成的液滴间隔变化而造成的。由此,在根据该实施例的微粒分选装置1中,根据图像中液柱长度 L 的变化用控制部8移动照相机7的位置。因此,可将图像中断裂点BP的位置和液柱内液滴FD的数量保持在恒定水平。因此,也可将跌落延迟时间保持在恒定值。

[0113] 图10A和图10B为示出了用于随着断裂点的位置变化而移动照相机7的位置的方法的视图。例如,在该方法中,可从图2中所示的从参考图像中拍摄液柱长度 L_{ref} 。此外,如图10A和图10B所示,分选期间图像72中的液柱长度 L 超过 $L_{ref} \pm m$ (m 代表随机数量的像素)的范围时,由控制部8控制照相机7的位置 P ,以抵消液柱长度 L 的变化。

[0114] 在由于温度的增加造成流速增加,使液滴间隔变宽,断裂点BP下降时,液柱长度L的值增加。由此,照相机7的位置下降($P \rightarrow P'$)。进一步,在液滴间隔变窄的情况下,照相机7的位置根据液柱长度L的减小而上升($P' \rightarrow P$)。

[0115] 这样,照相机7的位置随着断裂点BP的位置变化而变化时,图像中液柱长度L的值可保持恒定。因此,在分选图像中,可将断裂点BP稳定保持在于参考图像对应的预定位置。因此,液柱内液滴FD的数量可保持恒定,可长时间保持预先调整的跌落延迟时间。

[0116] 除移动照相机7本身的方法之外,保持图像中断裂点BP位置恒定的方法还包括改变图像切割位置的方法。图11为保持断裂点位置恒定的其它方法的示意图。例如,用广角照相机拍摄流体和液滴的图像,如图11中所示。从图像中,切掉包括断裂点BP的图像73以由控制部8进行控制。

[0117] 这种情况下,断裂点BP的位置变化时,图像切割位置也会变化,以控制液柱长度L的值的变化的变化。因此,可模拟断裂点BP移动时对成像位置的控制过程。

[0118] 根据该实施例的微粒分选装置基于液体流S的状态控制振动元件3的驱动电压和/或成像元件的位置。因此,可长时间稳定液滴形状并保持断裂点BP的高准确度。根据该实施例的微粒分选装置通过使用对液滴形状变化起灵敏反应的参数而进行控制。因此,可以高稳定性、快速响应性和鲁棒性对液滴形状进行控制。

[0119] 进一步,在根据该实施例的微粒分选装置中,可通过在分选期间立即检测流动路径中的阻碍物和气泡的混入,并紧急停止分选和流动路径内的自动抽吸而获得流动路径的稳定性。进一步,在根据该实施例的微粒分选装置中,照相机7的位置可随着环境温度的变化造成的鞘流速度的变化,以及鞘流速度的变化造成的断裂点BP的变化而变化。由此,液柱内到断裂点BP的液滴FD的数量可保持恒定,可长时间保持预先调整的跌落延迟时间,还可保持分选性能。

[0120] 因此,根据该实施例的微粒分选装置,可对环境温度的变化造成的影响、鞘液/样品液的减少、障碍物和气泡的混入或液滴形状的变化进行控制。因此,可实现长时间的高精度稳定分选。

[0121] 上述第一实施例对使用微芯片2的示例进行了说明。但是,本发明并不限于此。即使在使用流槽代替微芯片2的情况下,也可获得相似效果。进一步,可用电或磁性检测单元代替本发明的光检测部。

[0122] <2. 第二实施例>

[0123] 接下来将对根据本发明第二实施例的微粒分选装置进行说明。图12是根据本发明第二实施例的微粒分选装置的整体配置的示意图。如图12中所示,除上述第一实施例的配置之外,根据该实施例的微粒分选装置进一步包括稳压的功能。

[0124] 从孔21排出的液体流S的液滴构造状态随着鞘压的变化而变化。图13A和图13B为鞘压与流体和液滴状态之间的关系示意图。如图13A和图13B中所示,鞘压低时,断裂点BP的位置上升。另一方面,鞘压高时,由于流速增加,断裂点BP的位置下降。

[0125] 对于样品流,样品压力低时,事件率(每单位时间的检测次数)下降。另一方面,样品压力高时,事件率上升。除压缩机13,18控制的气压之外,还将根据水深增加液压而获得压力施加在布置在鞘容器10或样品容器15底部的入口上。在根据该实施例的微粒分选装置中,为了稳定压力,根据分选之后水深的下降造成的液压的变化控制气压的设置值。

[0126] 图14是示出了鞘容器10内部的气压和水压的示意图。图15是示出了鞘液的水深 $D_{鞘}$ 的测量方法的视图。图16是示出了样品液221的水深 $D_{样品}$ 的测量方法的视图。图17A和图17B是示出了鞘压的控制方法的视图。在根据该实施例的微粒分选装置中,测量鞘液231的水深 $D_{鞘}$ 和/或样品液221的水深 $D_{样品}$ 。

[0127] 如图14和图15中所示,可根据鞘容器10的已知质量和断面面积和鞘液231的密度,通过用天平11测量包括鞘容器10的整体质量来计算鞘液231的水深 $D_{鞘}$ 。另一方面,如图16中所示,可通过基于照相机16拍摄的图像检测样品容器15的底部和样品液221的液体表面,并将图像中两点之间的像素距离转换为实际距离来计算样品液221的水深 $D_{样品}$ 。

[0128] 随后,基于鞘液231的水深 $D_{鞘}$ 和样品液221的水深 $D_{样品}$ 分别计算鞘液231的液压 $FP_{鞘}$ 和样品液221的液压 $FP_{样品}$ 。这种情况下,可易于根据已知密度计算鞘液231的密度。此外,样品液221的密度与鞘液231的密度几乎相似,可根据鞘液231的密度进行计算。

[0129] 如图17A和图17B所示,压力控制部14设置气压 $AP_{鞘}$,并对压缩机13发出指令,以抵消由于水深 $D_{鞘}$ 的减小而造成的液压 $FP_{鞘}$ 的变化使鞘压 $P_{鞘}$ 变得恒定。此处的鞘压 $P_{鞘}$ 等于气压 $AP_{鞘}$ 和液压 $FP_{鞘}$ 的总和($P_{鞘}=AP_{鞘}+FP_{鞘}$)。因此,可通过周期性地计算液压 $FP_{鞘}$ 并根据计算的液压 $FP_{鞘}$ 设置气压 $AP_{鞘}$ 而长时间稳定鞘压 $P_{鞘}$ 使其不产生任何变化。

[0130] 此外,压力控制部14可控制样品压力 $P_{样品}$ 而非控制上述鞘压 $P_{鞘}$,或将样品压力 $P_{样品}$ 与鞘压 $P_{鞘}$ 两者一起控制。即使在这种情况下,与上述鞘压 $P_{鞘}$ 相似,压力控制部也可根据液压 $FP_{样品}$ 来设置气压 $AP_{样品}$,并对压缩机18发出指令。因此,可长时间稳定样品压力 $P_{样品}$ 。

[0131] 在根据该实施例的微粒分选装置中,调整气压,使鞘液中气压和液压的总和变得恒定。因此,控制了鞘液水深的下降对液压造成的变化,可获得长时间恒定和稳定的鞘。进一步,在根据该实施例的微粒分选装置中,对样品液中气压和液压的变化的控制与对鞘压的控制一起进行,或仅对样品液中气压和液压的变化进行控制,但不对鞘压进行控制。因此,可实现长时间保持恒定事件率的分选。

[0132] 应注意的是,上文所述的根据该实施例的微粒分选装置的配置和效果与上述第一实施例中的配置和效果相似。

[0133] 进一步,本发明可具有下文所述的配置。

[0134] (1)一种微粒分选装置,包括:

[0135] 成像元件,被配置为在从生成流体流的孔排出的流体被液滴化的位置上获取所述流体和液滴的图像;以及

[0136] 控制部,被配置为基于所述图像中的所述流体的状态和/或存在于所述流体被液滴化的位置与包括微粒的液滴之中最接近所述流体被液滴化的位置的液滴之间并且不包括微粒的卫星液滴的状态,来控制向所述孔给予振动的振动元件的驱动电压和/或所述成像元件的位置。

[0137] (2)根据(1)所述的微粒分选装置,其中,所述控制部控制所述驱动电压,使得从所述流体被液滴化的位置至所述卫星液滴的距离和/或在所述流体即将被液滴化之前的所述流体的收缩区域的状态变得恒定。

[0138] (3)根据(2)所述的微粒分选装置,其中,所述控制部控制所述驱动电压,使得所述收缩区域的宽度变得恒定。

[0139] (4)根据(1)所述的微粒分选装置,其中,所述控制部控制所述驱动电压,使得从所

述流体被液滴化的位置至所述流体即将被液滴化之前的所述流体的收缩区域的最狭窄部分的距离变得恒定。

[0140] (5)根据(1)~(4)中任一项所述的微粒分选装置,其中,所述控制部控制所述成像元件的位置,使得在所述图像中所述流体被液滴化的位置变得恒定。

[0141] (6)根据(5)所述的微粒分选装置,其中,其中,所述控制部计算从所述图像的上端部至所述流体被液滴化的位置的距离,并且控制所述成像元件的位置使得该距离变得恒定。

[0142] (7)根据上述(1)~(6)中任一项所述的微粒分选装置,包括:

[0143] 鞘液存储槽,被配置为存储被包括在所述流体流中的鞘液;

[0144] 第一水深检测部,被配置为检测存储在所述鞘液存储槽中的鞘液的水深;

[0145] 第一压力检测部,被配置为检测所述鞘液存储槽内部的气压;以及

[0146] 第一压力控制部,被配置为控制所述鞘液存储槽内部的气压,使得根据由所述第一水深检测部检测到的水深计算出的液压和由所述第一压力检测部检测到的气压的总和变得恒定。

[0147] (8)根据上述(1)~(7)中任一项所述的微粒分选装置,包括:

[0148] 样品液存储槽,被配置为存储包括微粒并且被包括在所述流体流中的样品液;

[0149] 第二水深检测部,被配置为检测存储在所述样品液存储槽中的样品液的水深;

[0150] 第二压力检测部,被配置为检测所述样品液存储槽内部的气压;以及

[0151] 第二压力控制部,被配置为控制所述样品液存储槽内部的气压,使得根据由所述第二水深检测部检测到的水深计算出的液压和由所述第二压力检测部检测到的气压的总和变得恒定。

[0152] (9)一种微粒分选方法,包括:

[0153] 基于在从生成流体流的孔排出的流体被液滴化的位置上拍摄的图像中的流体的状态和/或存在于所述流体被液滴化的位置与包括微粒的液滴之中最接近所述流体被液滴化的位置的液滴之间并且不包括微粒的卫星液滴的状态,来控制向所述孔给予振动的振动元件的驱动电压和/或获得所述图像的成像元件的位置。

[0154] (10)根据(9)所述的微粒分选方法,其中,控制所述驱动电压,使得从所述流体被液滴化的位置至所述卫星液滴的距离和/或在所述流体被即将液滴化之前的所述流体的收缩区域的状态变得恒定。

[0155] (11)根据(10)所述的微粒分选方法,其中,控制所述驱动电压,使得所述收缩区域的宽度变得恒定。

[0156] (12)根据(9)所述的微粒分选方法,其中,控制所述驱动电压,使得从所述流体被液滴化的位置至所述流体即将被液滴化之前的所述流体的收缩区域的最狭窄部分的距离变得恒定。

[0157] (13)根据(9)~(12)中任一项所述的微粒分选方法,其中,控制所述成像元件的位置,使得在所述图像中所述流体被液滴化的位置变得恒定。。

[0158] (14)根据(13)所述的微粒分选方法,其中,计算从所述图像的上端部至所述流体被液滴化的位置的距离,并且控制所述成像元件的位置使得该距离变得恒定。

[0159] (15)一种使微粒分选装置的控制部执行以下功能的程序:基于在从生成流体流的

孔排出的流体被液滴化的位置上拍摄的图像中的流体的状态和/或存在于所述流体被液滴化的位置与包括微粒的液滴之中最接近所述流体被液滴化的位置的液滴之间并且不包括微粒的卫星液滴的状态,来控制向所述孔给予振动的振动元件的驱动电压和/或获得所述图像的成像元件的位置。

- [0160] 参考符号列表
- [0161] 1 微粒分选装置
- [0162] 2 微芯片
- [0163] 3 振动元件
- [0164] 4 用于充电的电极
- [0165] 5a,5b 偏转板
- [0166] 6a~6c 回收容器
- [0167] 7 成像元件(照相机)
- [0168] 8 控制部
- [0169] 10 鞘容器
- [0170] 11 天平
- [0171] 12,17 气压传感器
- [0172] 13,18 压缩机
- [0173] 14 压力控制部
- [0174] 15 样品容器
- [0175] 16 照相机
- [0176] 21 孔
- [0177] 22 样品入口
- [0178] 23 鞘入口
- [0179] 24 抽吸出口
- [0180] 31 电压供应部
- [0181] 70 位置调整机构
- [0182] 71~73 图像
- [0183] 221 样品液
- [0184] 231 鞘液
- [0185] BP 断裂点
- [0186] D 液滴
- [0187] S 流体流
- [0188] SD 卫星液滴
- [0189] FD 液柱中的液滴
- [0190] L 液柱长度
- [0191] m 液柱中最终液滴长度
- [0192] w 液柱收缩宽度

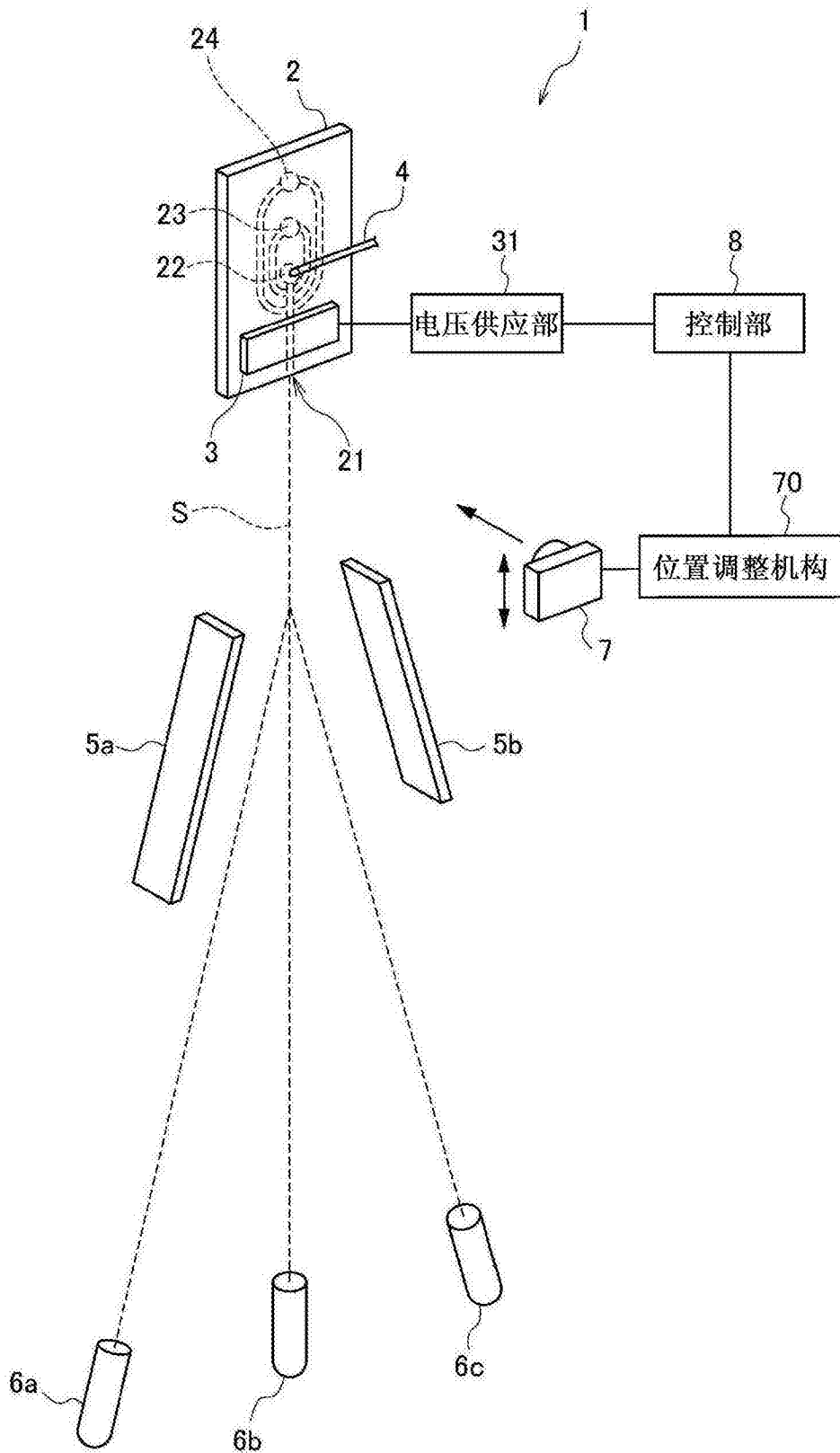


图1

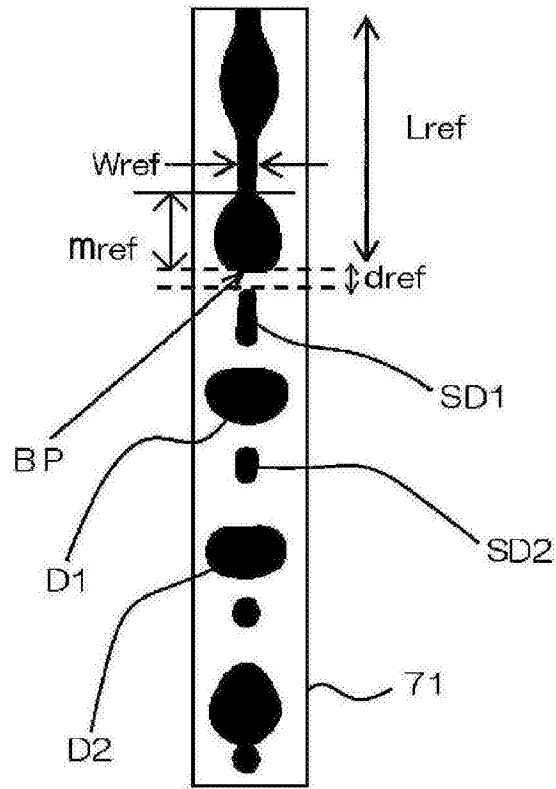


图2

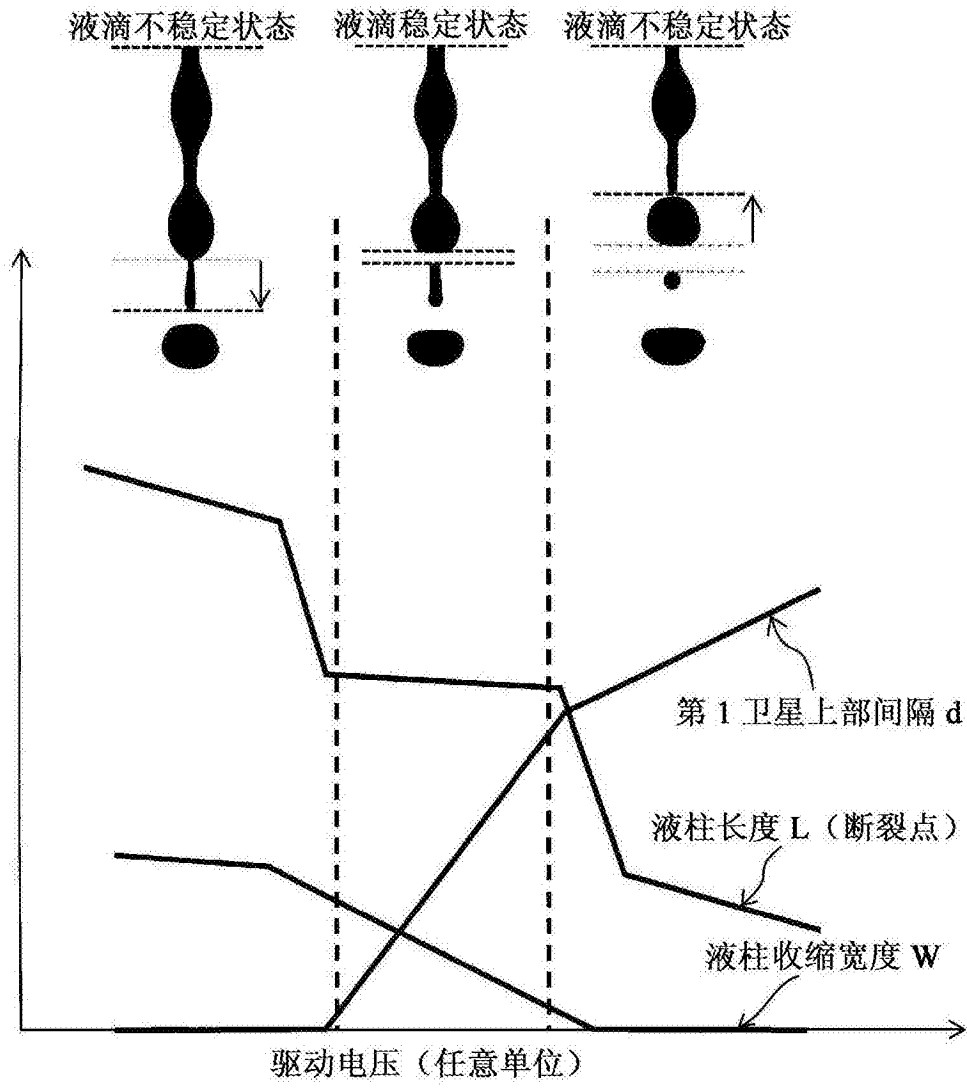


图3

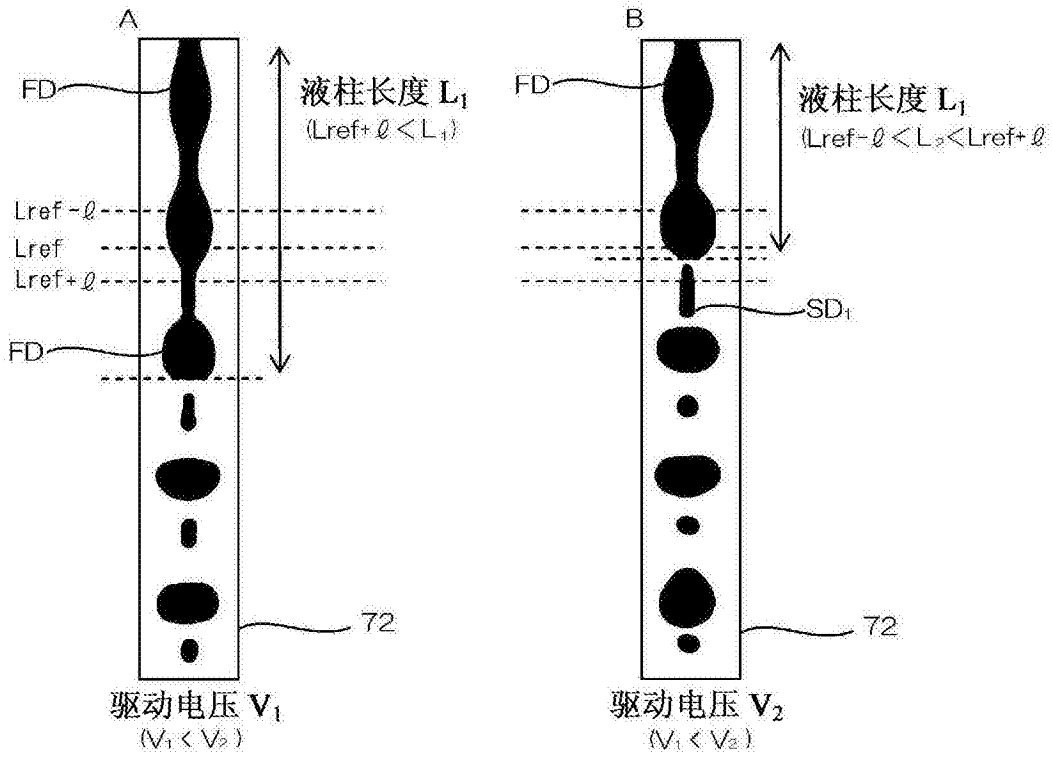


图4

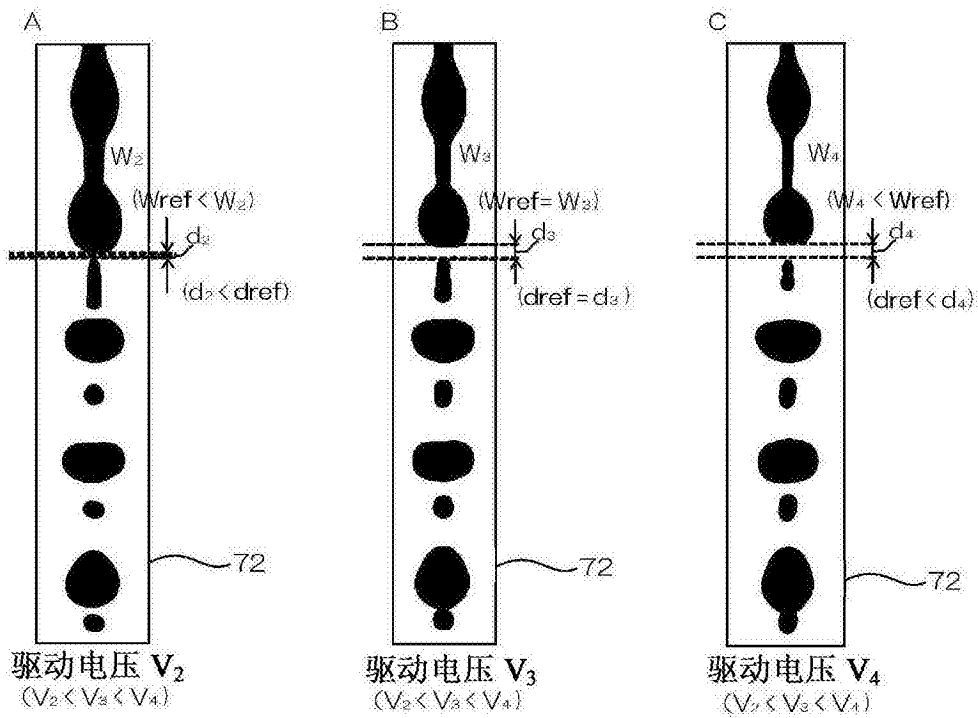


图5

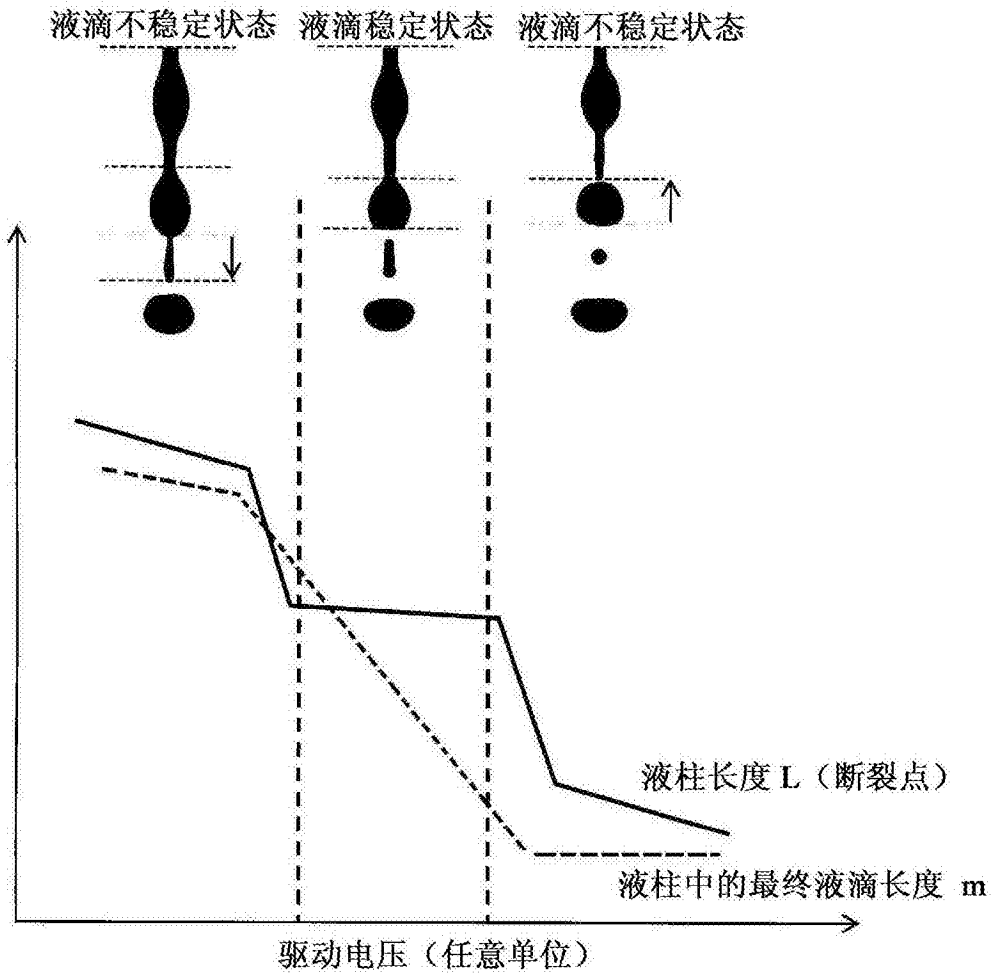


图6

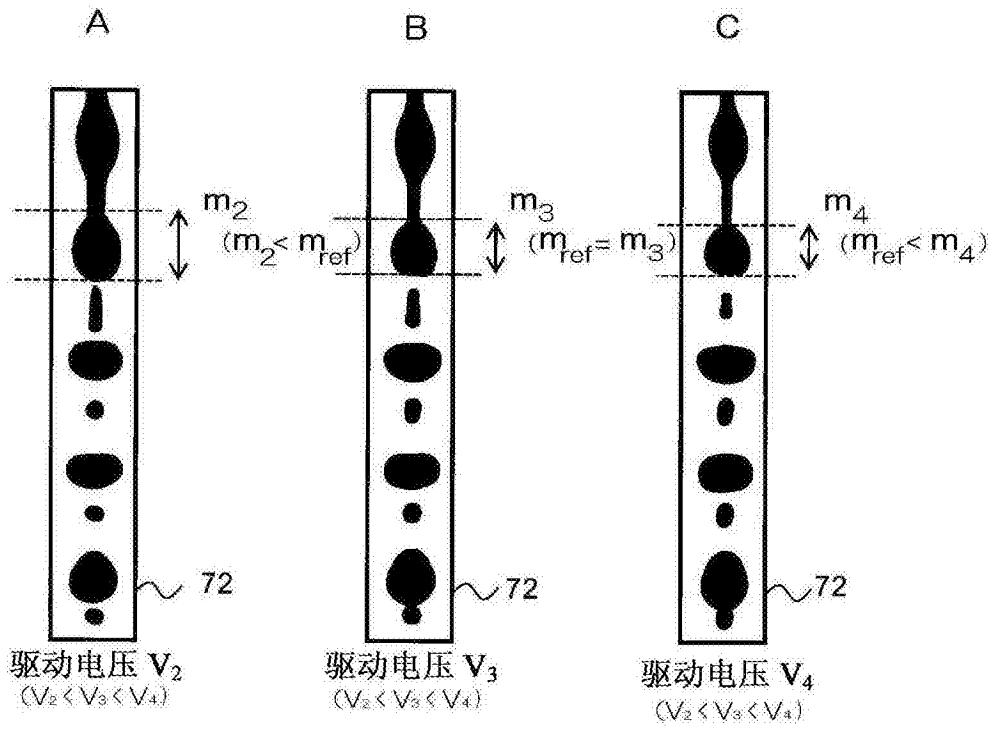


图7

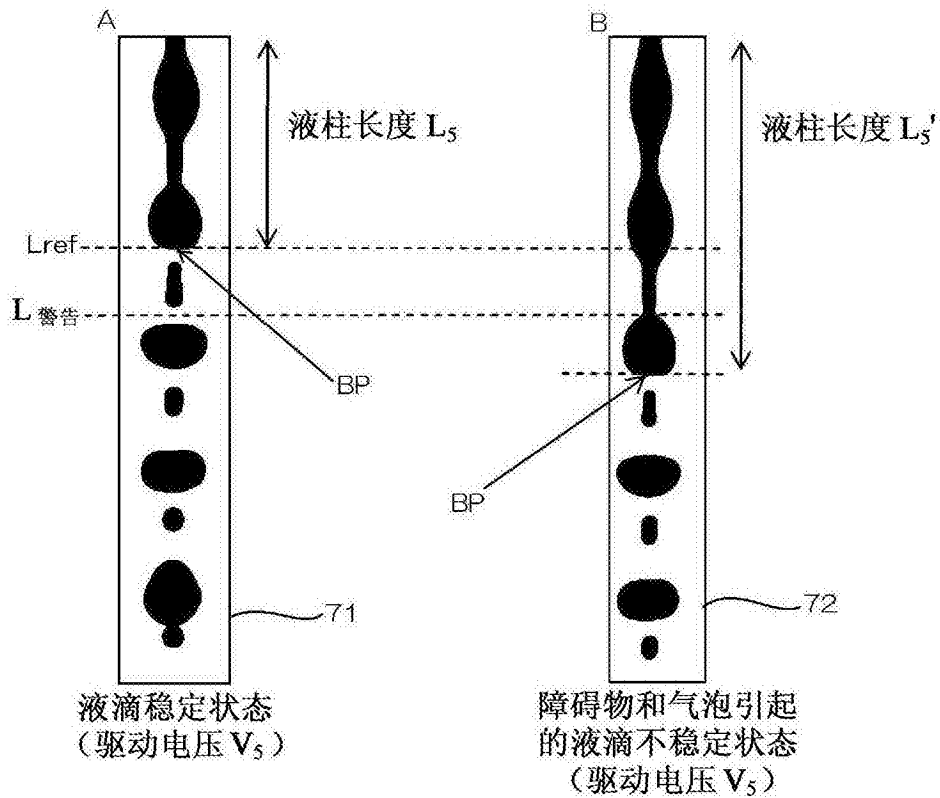


图8

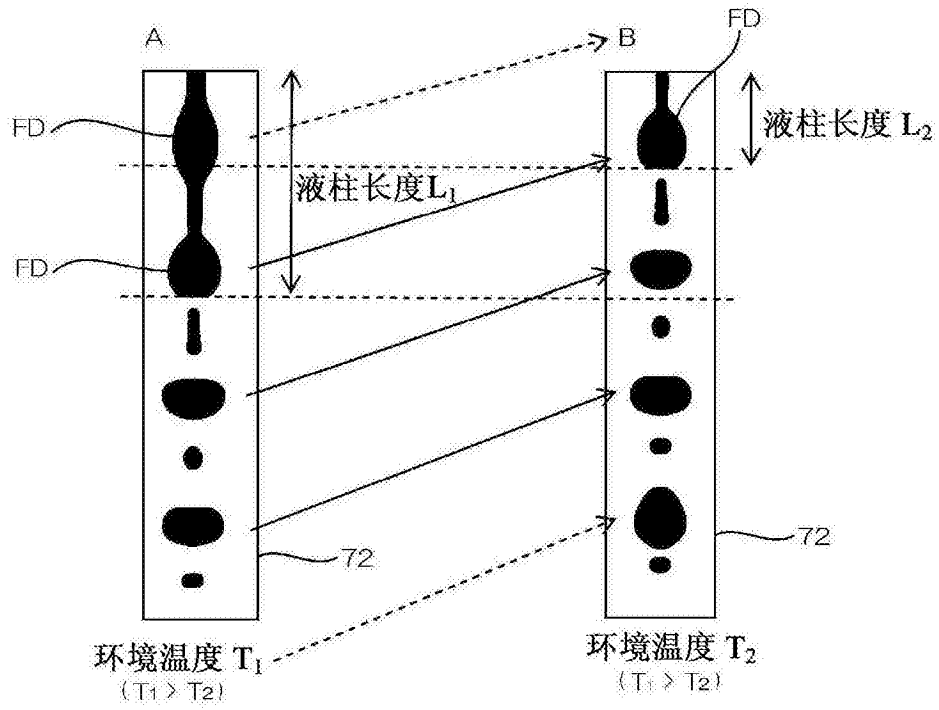


图9

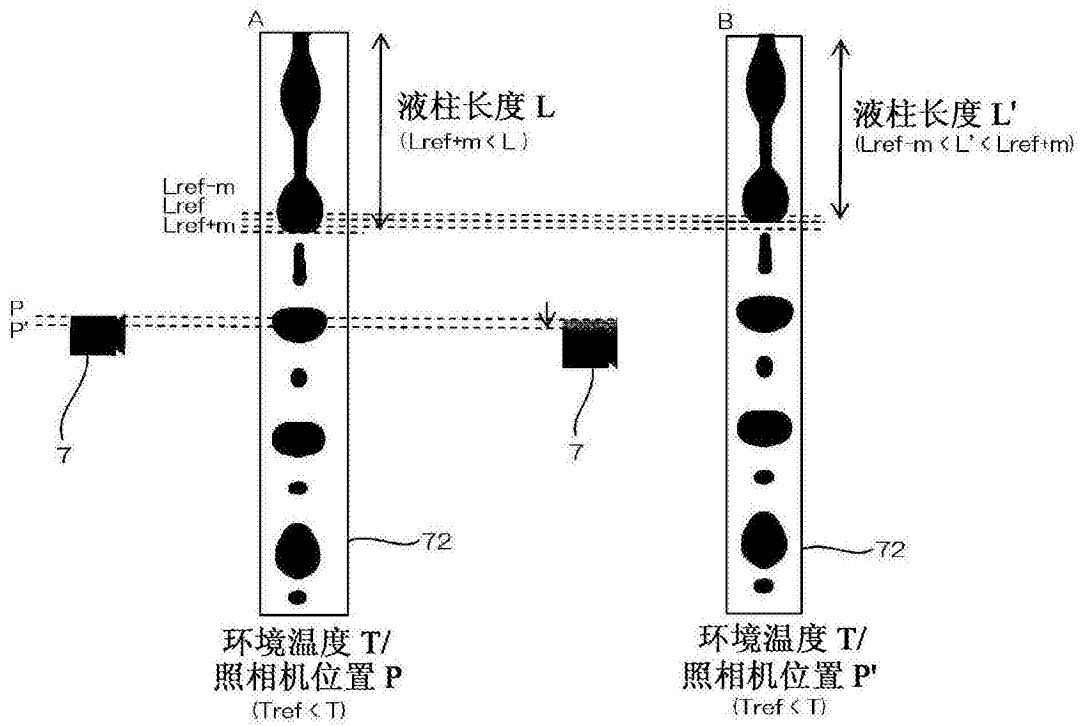


图10

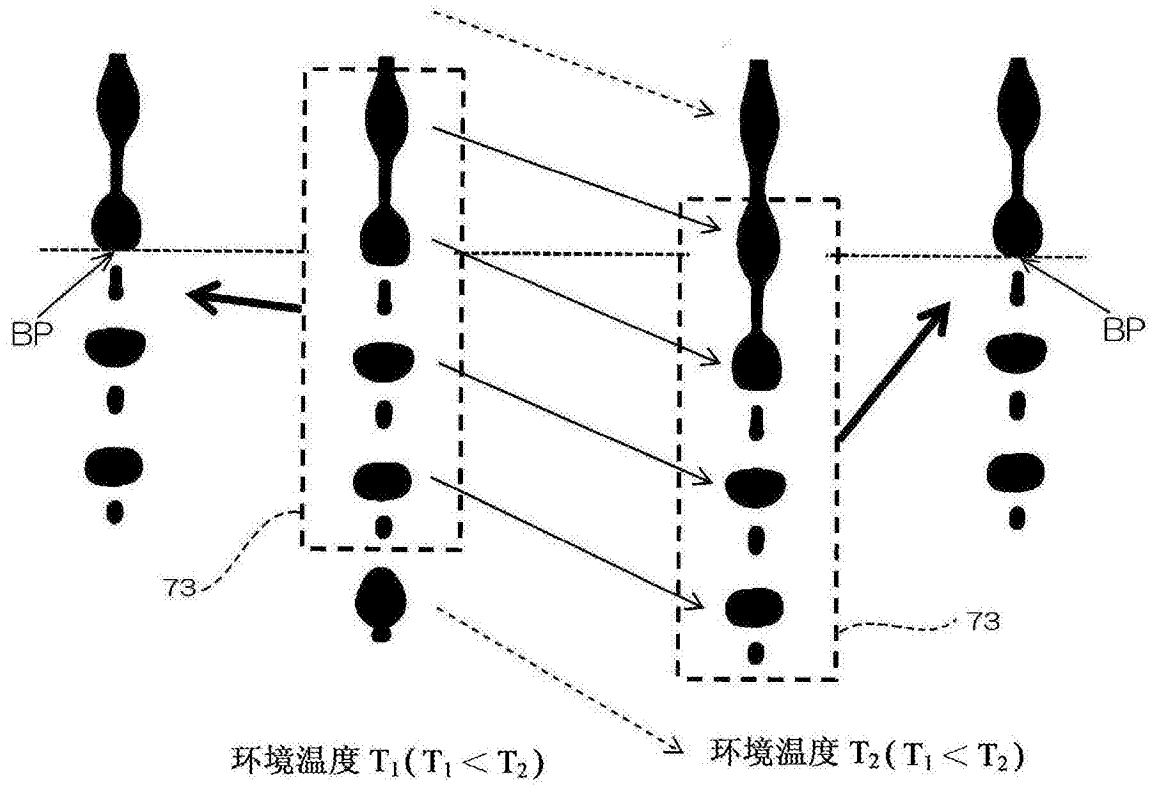


图11

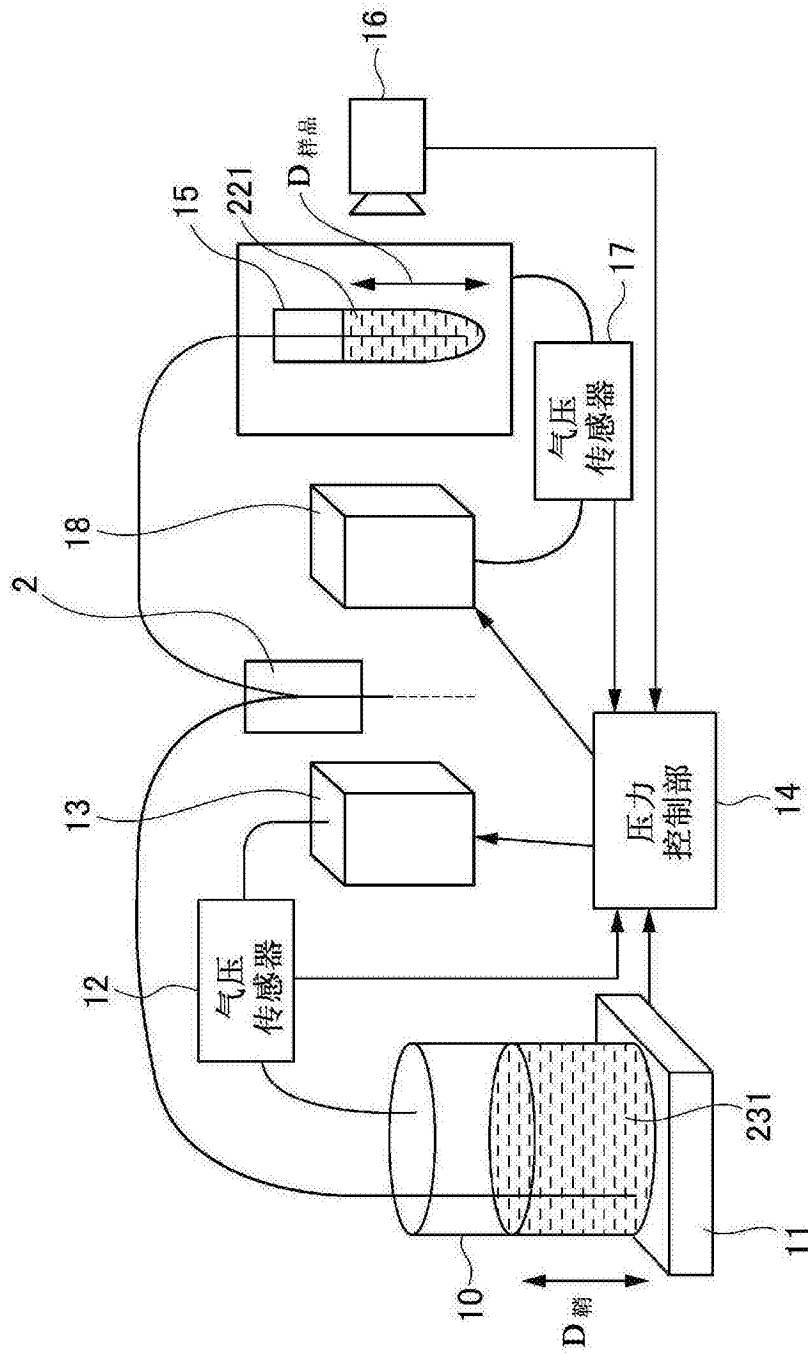


图12

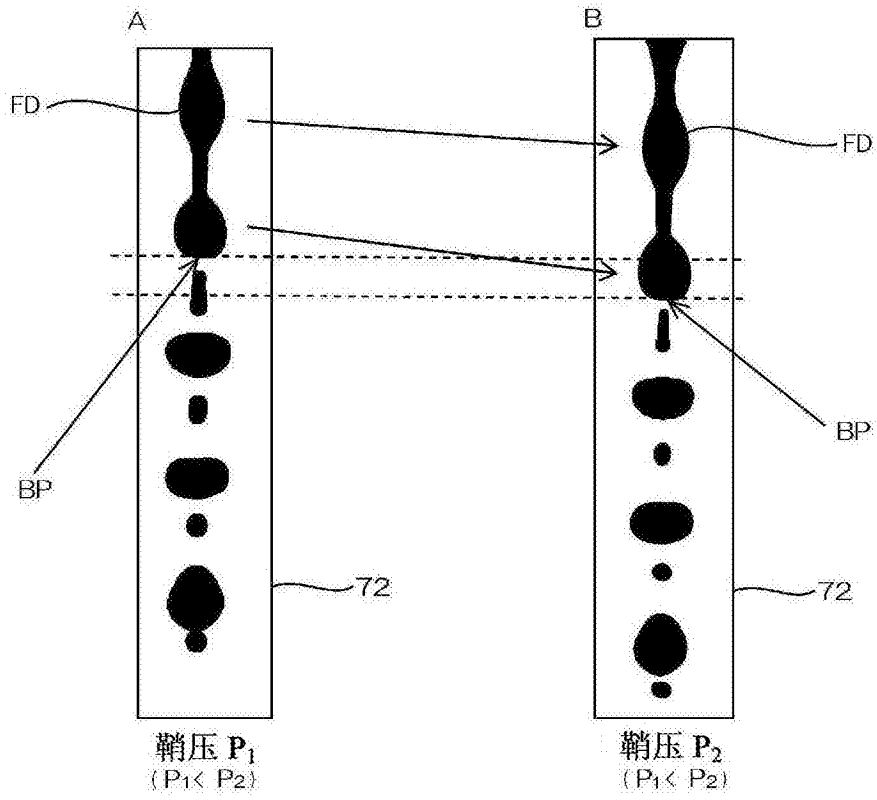


图13

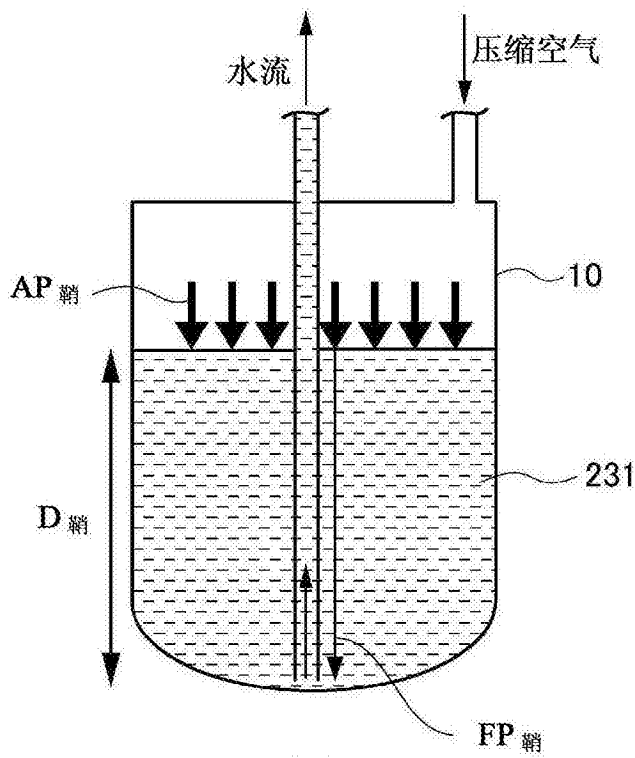


图14

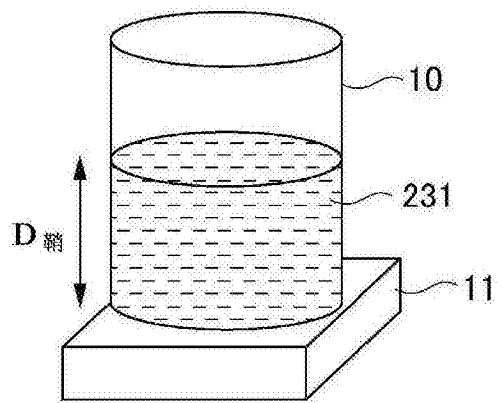


图15

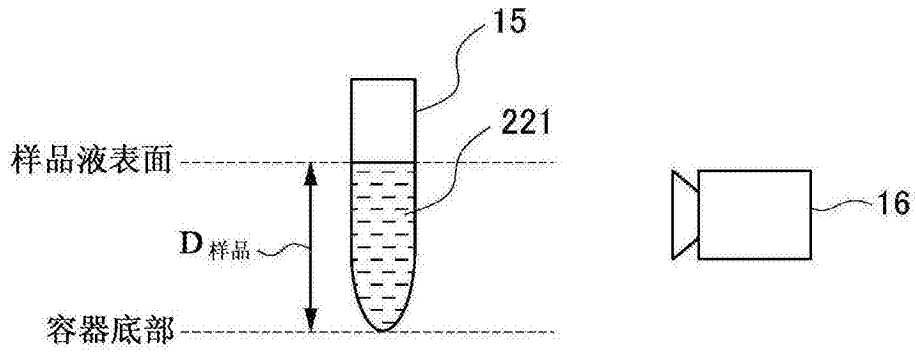


图16

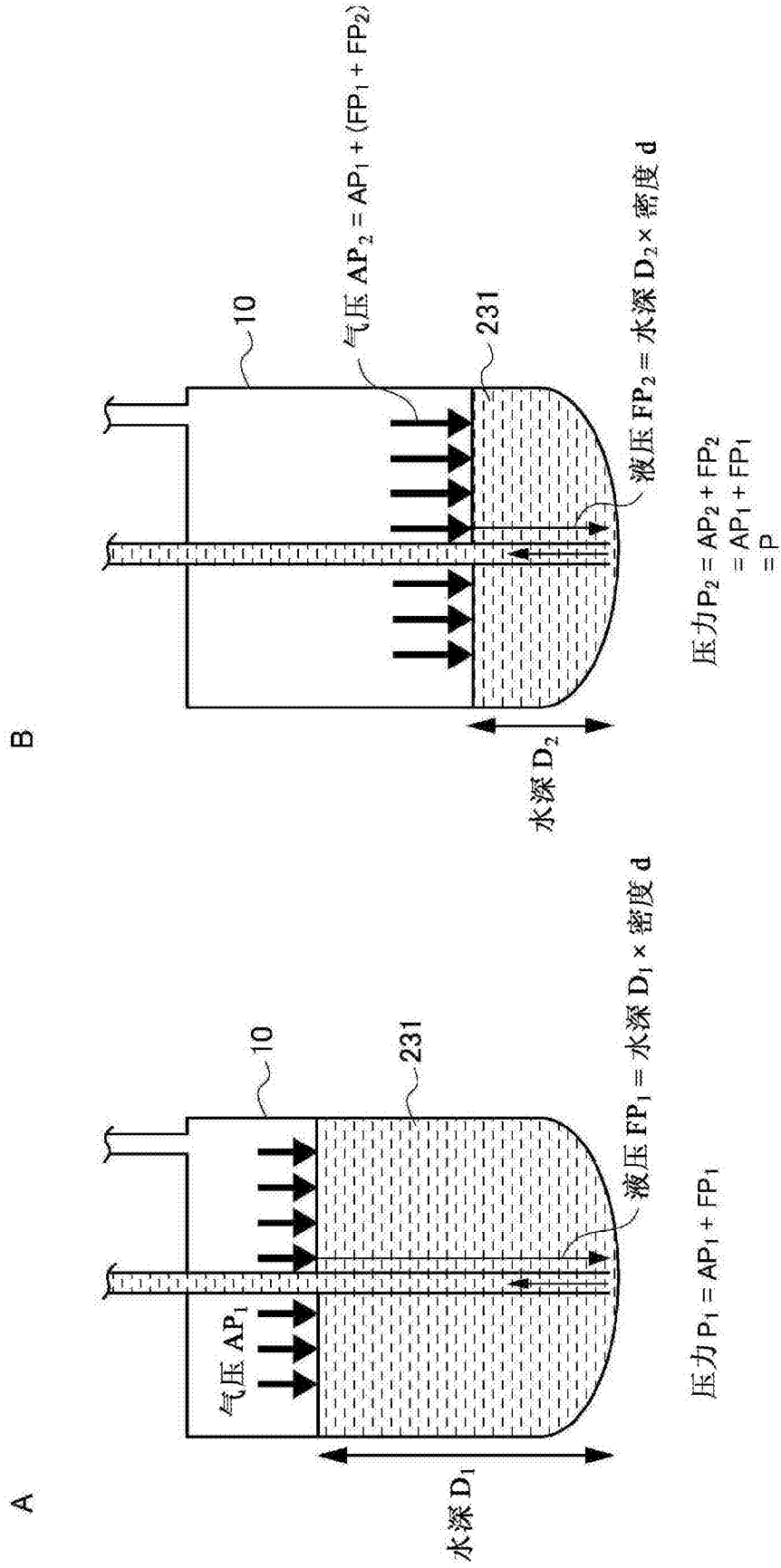


图17