

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024 年 2 月 1 日 (01.02.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/021748 A1

(51) 国际专利分类号:
B01L 3/00 (2006.01) **C12Q 1/686** (2018.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/092550

(22) 国际申请日: 2023 年 5 月 6 日 (06.05.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202210895822.5 2022 年 7 月 27 日 (27.07.2022) CN

(71) 申请人: 领航基因科技(杭州)有限公司 (**PILOT GENE TECHNOLOGY (HANGZHOU) CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市萧山区南阳街道横蓬园区红山工业区, Zhejiang 310000 (CN)。

(72) 发明人: 夏江 (**XIA, Jiang**); 中国浙江省杭州市萧山区南阳街道横蓬园区红山工业区, Zhejiang 310000 (CN)。王铸海 (**WANG, Zhuhai**); 中国浙江省杭州市萧山区南阳街道横蓬园区红山工业区, Zhejiang 310000 (CN)。

(74) 代理人: 北京维正专利代理有限公司 (**BEIJING WEIZHENG PATENT AGENCY CO., LTD.**); 中国北京市西城区莲花池东路天莲大厦 1101 室, Beijing 100000 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN,

(54) **Title:** DROPLET PREPARATION DEVICE AND METHOD

(54) 发明名称: 液滴制备装置及方法

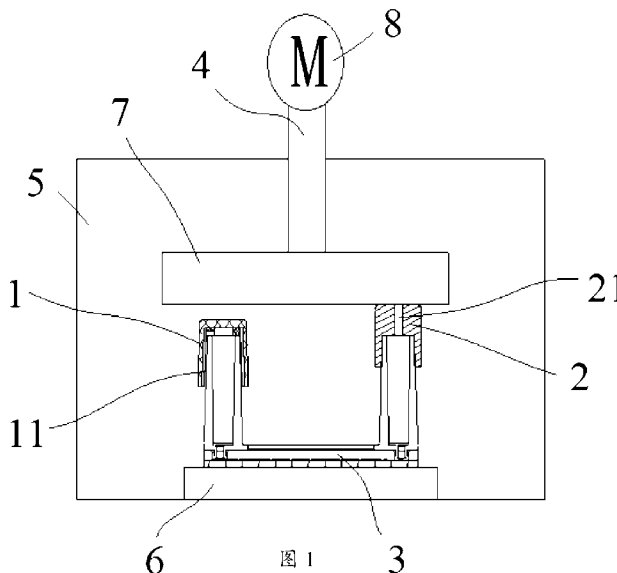


图 1

(57) **Abstract:** A droplet preparation device and a method. A chip (3) and a temperature control module (6) are both arranged in a chamber (5); the temperature control module (6) is used for regulating the temperature value of the interior of the chip (3); a pressure measurement unit (9) is used for measuring pressure data in the chamber (5); the top of the chip (3) is provided with a sample inlet port (31) and an oil storage port (32); a small hole cap (2) is provided with a vent hole (21) passing through same in the vertical direction; the small hole cap (2) can be elastically deformed up and down under an action of downward pressure, so as to change the volume of the vent hole (21). In the state in which the small hole cap (2) is directly connected to the oil storage port (32), the vent hole (21) is

[见续页]

MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

- (84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

communicated with the oil storage port (32), and a downward pressing assembly (4) moves upward or downward to open or seal the top end of the vent hole (21); in the state in which the downward pressing assembly (4) seals the oil storage port (32), the chamber (5) can apply a positive pressure to the interior of the chip (3) by means of the sample inlet port (31), so that a pressure difference is formed in the chip (3). By controlling the temperature control module (6) and/or the downward pressing assembly (4), the generation speed and the size of a droplet can be regulated, and the droplet generation quality can be improved.

(57) 摘要: 一种液滴制备装置及方法, 芯片(3)、温控模块(6)均设于腔体(5)内, 温控模块(6)用于调节芯片(3)内的温度值, 压力检测单元(9)用于检测腔体(5)内的压力数据; 芯片(3)的顶部具有进样口(31)和储油口(32)两个端口; 小孔帽(2)具有沿上下方向贯穿的通气孔(21), 小孔帽(2)在下压力的作用下可上下弹性形变, 以改变通气孔(21)的体积。在小孔帽(2)直接连接于储油口(32)的状态下, 通气孔(21)与储油口(32)连通, 下压组件(4)通过升降运动以打开或封盖通气孔(21)的顶端, 在下压组件(4)封盖储油口(32)的状态下, 腔体(5)可经进样口(31)向芯片(3)内施加正压力, 以使芯片(3)内形成压力差。通过控制温控模块(6)和/或下压组件(4), 可调节液滴生成的速度、大小, 并可改善液滴生成质量。

液滴制备装置及方法

技术领域

本申请涉及生物芯片技术领域，特别涉及一种液滴制备装置及方法。

背景技术

现有的一种数字 PCR（聚合酶链式反应）液滴制备技术中，采用液滴生成装置生成液滴，该液滴生成装置中，包括芯片，芯片设置在腔体内，通过腔体向芯片内施加的压力变化，以使得芯片内形成液滴。但是，由于仅通过压力调节控制液滴的生成，会产生压力波动问题，液滴生成质量不理想，存在液滴大小不均一等问题。

因此，如何改善液滴生成质量，是本领域技术人员目前需要解决的技术问题。

发明内容

有鉴于此，本申请的目的是提供一种液滴制备装置及方法，能够改善液滴生成质量。

为实现上述目的，本申请提供如下技术方案：

一种液滴制备装置，包括腔体、芯片、压力检测单元、温控模块、下压组件和小孔帽；所述芯片、所述温控模块和所述压力检测单元均设于所述腔体内，所述温控模块用于调节所述芯片内的温度值，所述压力检测单元用于检测所述腔体内的压力数据；所述芯片的顶部具有进样口和储油口两个芯片端口；所述小孔帽具有沿上下方向贯穿的通气孔，且所述小孔帽在下压力的作用下可上下弹性形变，以改变所述通气孔的体积；

在所述小孔帽直接连接于所述储油口的状态下，所述通气孔与所述储油口连通，所述下压组件通过升降运动以打开或封盖所述通气孔的顶端，从而对应打开或封盖所述储油口，且在所述下压组件封盖所述储油口的状态下，所述腔体可经所述进样口向所述芯片内施加正压力，以使所述芯片内形成压力差。

优选地，还包括通气帽，所述通气帽在直接连接于所述进样口的状态下，所述通气帽的内侧面与所述芯片上靠近所述进样口部分的外侧面之间形成进气通道，所述进气通道的底端为进口端且顶端与所述进样口连通。

优选地，所述通气帽与所述小孔帽可在两个所述芯片端口之间切换连接；在所述通气帽与所述小孔帽分别连接于两个所述芯片端口的状态下，所述小孔帽的顶面高于所述通气帽的顶面，所述下压组件通过下压封盖所述通气孔的顶面，以封盖所述小孔帽所直接连接的所述芯片端口，而另一个所述芯片端口与所述腔体连通；

其中，在所述通气帽直接连接于所述通气帽的状态下，所述通气帽的内侧面与所述芯片上靠

近所述储油口部分的外侧面之间形成出气通道，所述出气通道的底端为出口端且顶端与所述储油口连通。

优选地，在所述小孔帽所直接连接的所述芯片端口的顶面上，部分面积被所述小孔帽覆盖，其余面积与所述通气孔对齐连通。

优选地，所述芯片包括进口臂、出口臂和设于所述进口臂的底端、所述出口臂的底端之间的底臂，以使进口臂、出口臂和所述底臂形成 U 形结构，所述进口臂的顶端为所述进样口，所述出口臂的顶端为所述储油口。

优选地，所述芯片贴合压在所述温控模块的顶面上。

一种液滴制备方法，应用如上液滴制备装置，所述方法包括：

实时接收所述压力检测单元检测的压力数据；

判断所述压力数据是否超过预设压力范围，若是，执行选定的调节步骤，以使所述芯片中的实际液滴大小等于所述预设压力值下的液滴大小；

其中，至少一个所述调节步骤为第一调节步骤，所述第一调节步骤为：仅控制所述温控模块调节温度值。

优选地，在所述小孔帽直接连接于所述储油口且所述下压组件封盖所述通气孔的状态下，至少一个所述调节步骤为第二调节步骤，所述第二调节步骤为：仅调节所述下压组件对所述小孔帽的下压力。

优选地，在所述小孔帽直接连接于所述储油口且所述下压组件封盖所述通气孔的状态下，至少一个所述调节步骤为第三调节步骤，所述第三调节步骤为：控制所述温控模块调节温度值，同时调节所述下压组件对所述小孔帽的下压力。

优选地，在所述小孔帽直接连接于所述进样口的状态下，在进行所述实时接收所述压力检测单元检测的压力数据之前，还包括：

控制所述下压组件封盖所述通气孔以封盖所述进样口，通过所述腔体向所述储油口提供负压，以使所述芯片内形成压力差。

本申请提供的液滴制备装置，包括腔体、芯片、压力检测单元、温控模块、下压组件和小孔帽；芯片、温控模块和压力检测单元均设于腔体内，温控模块用于调节芯片内的温度值，压力检测单元用于检测腔体内的压力数据；芯片的顶部具有进样口和储油口两个芯片端口；小孔帽具有沿上下方向贯穿的通气孔，且小孔帽在下压力的作用下可上下弹性形变，以改变通气孔的体积。

在小孔帽直接连接于储油口的状态下，通气孔与储油口连通，下压组件通过升降运动以

打开或封盖通气孔的顶端，从而对应打开或封盖储油口，且在下压组件封盖储油口的状态下，腔体可经进样口向芯片内施加正压力，以使芯片内形成压力差。

该液滴制备装置中，压力检测单元可实时检测压力数据，可以控制温控模块调节温度值和/或调节下压组件的下压情况，以调节液滴制备过程中液滴生成的速度、大小，以抵消当前压力数据不同于预设压力数据对液滴进行的影响，可改善液滴生成质量。之后，通过下压组件的缓慢上升，直至离开小孔帽，使得进样口和储油口的压差处于平衡状态，此时，液滴停止制备及移动，再通过腔体内的排气孔放气后，使腔体内压差与外界平衡。此时大量液滴会均一快速制备完成。

为了实现上述目的，本申请还提供了一个技术方案：

第一方面，一种液滴制备装置，包括壳体和设置在壳体内部的芯片、下压组件和温控模块；所述温控模块设置在壳体底部，所述芯片设置在所述温控模块上，所述下压组件设置在壳体顶部，所述温控模块与下压组件配合用于调节液滴形成的大小。

优选地，所述壳体还外接有压力源，所述壳体和压力源之间安装有压力检测单元。

优选地，所述芯片开有进样口和储油口，所述芯片的储油口处安装有小孔帽，所述小孔帽沿竖直方向开设有贯穿的通气孔，所述小孔帽与下压组件配合用于调节芯片内的压力大小。

优选地，所述小孔帽套设在芯片上，所述小孔帽为弹性件。

优选地，在芯片所在的平面内，所述通气孔的投影落入储油口的投影范围内。

优选地，所述下压组件包括下压电机和压板，所述下压电机与壳体固定连接，所述下压电机与所述压板滑动连接，在芯片所在的平面内，所述小孔帽的投影落在所述压板的投影范围内。

优选地，所述芯片的进样口处安装通气帽，所述通气帽套设在芯片上，所述通气帽开有开口朝向芯片的进气通道，所述进气通道与芯片连通。

优选地，所述芯片包括进口臂和出口臂，所述进口臂与芯片固定连接并朝压板方向延伸，所述出口臂与芯片固定连接并朝压板方向延伸，所述进样口设置在所述进口臂下端，所述储油口设置在所述出口臂下端。

第二方面，一种液滴制备方法，包括如下步骤：

通过压力检测单元预设压力值；

通过所述温控模块调节芯片的温度；

通过所述下压组件调节芯片内压力；

通过压力检测单元检测芯片内压力，判断芯片内压力是否落在预设压力范围内；若是，停止温控调节和压力调节；若否，进行压力调节和/或温控调节步骤，直至芯片内压力落在预设压力范围内。

综上所述，本申请包括以下至少一种有益技术效果：

1.采用温控模块和压力检测单元分别对芯片内的温度和压力进行检测，并通过预设压力值，通过温控模块和下压组件调控芯片内的环境参数，令生成的液滴质量合适，大小更均一。

附图说明

为了更清楚地说明本申请实施方案或现有技术中的技术方案，下面将对实施方案或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍，显而易见地，下面描述中的附图仅仅是本申请的实施方案，对于本领域普通技术人员来讲，在不付出创造性劳动的前提下，还可以根据提供的附图获得其他的附图。

图1为本申请所提供的液滴制备装置的一种具体实施方式的结构示意图；

图2为本申请所提供的液滴制备装置中芯片的一种具体实施方式中液滴存储腔的俯视图；

图3为理想状态下的腔体压力控制曲线；

图4为实际腔体压力控制曲线。

图5为根据本申请一个实施方案的液滴制备装置的一种具体实施方式的结构示意图。

图6是根据本申请一个实施方案的液滴制备装置内部结构示意图。

图7是芯片和温控模块的爆炸结构示意图，主要用于展示芯片的连接方式。

图8是根据本申请一个实施方案的液滴制备装置的剖面示意图。

图9是根据本申请一个实施方案的液滴制备装置的剖面示意图。

附图标记：

通气帽 1，进气通道 11，小孔帽 2，通气孔 21，芯片 3，进样口 31，储油口 32，出口臂 33，进口臂 34，下压组件 4，腔体 5，温控模块 6，压板 7，下压电机 8，压力检测单元 9，压力源 10。

具体实施方式

下面将结合本申请实施方案中的附图，对本申请实施方案中的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施方案仅仅是本申请一部分实施方案，而不是全部的实施方案。基于本申请中的实施方案，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施方案，都属于本申请保护的范围。

本申请的核心是提供一种液滴制备装置及方法，能够改善液滴生成质量。

参考图 1 和图 2，根据本申请一个实施方案提供的一种液滴制备装置包括腔体 5、芯片 3、压力检测单元 9、温控模块 6、下压组件 4 和小孔帽 2。

腔体 5 连接有压力源 10，密闭的腔体 5 内的压力可以变化，压力源 10 可以是正压或负压装置，用于给密闭腔体 5 内加压或泄压，也可以在密闭腔体 5 上设置电磁泄压阀，结合压力源 10，从而精确控制密闭腔体 5 内的压力。芯片 3、温控模块 6 和压力检测单元 9 均设于腔体 5 内，具体地，温控模块 6、压力检测单元 9 位于芯片 3 外侧。

芯片 3 具体为微流体芯片。芯片 3 的顶部具有进样口 31 和储油口 32 两个芯片端口。腔体 5 内部形成压力工作腔，压力工作腔可通过其连通的芯片端口向芯片 3 内部提供压力。生成液滴时，芯片 3 的内部先充满油相。样品从进样口 31 加入，在压力的作用下，样品通过芯片 3 内部的微流道生成液滴，分散在油相中，同时部分油相进入储油口 32。

压力检测单元 9 用于检测腔体 5 内的压力数据。通常理想状态下的腔体 5 压力控制曲线如图 3 所示，压力是平稳的，上升过程中也圆滑上升，实际上，腔体 5 压力控制曲线会如图 4 所示，在某一具体压力数据上是上下波动的，具有不确定性。基于检测结果，可以对应调节相应腔体 5 内的压力，或者其他影响液滴生成的参数，以改善液滴质量，控制液滴快速、稳定地生成，解决压力波动带来的液滴大小不均一的问题。

温控模块 6 用于调节芯片 3 内的温度值，主要用来平衡腔内压力波动时带来的液滴大小变化，通过联合压力控制来达到控制液滴大小均一的目的。具体地，温控模块 6 可以只制冷，也可以是只制热，也可以是又能制冷又能制热。可选地，温控模块 6 可以在液滴生成时进行 20℃~55℃ 的温度控制处理，一方面可增加油性流动性，促进液滴向前平铺，小孔帽 2 具有沿上下方向贯穿的通气孔 21，且小孔帽 2 在下压力的作用下可上下弹性形变，以改变通气孔 21 的体积。可选地，小孔帽 2 采用橡胶、例如硅橡胶，聚氨酯等弹性材料制成。在一些实施方案中，小孔帽 2 直接连接于储油口 32。

下压组件 4 包括驱动源和连接于驱动源底端的压板 7，驱动源具体为下压电机 8。驱动源通过驱动压板 7 上下移动，来对小孔帽 2 进行离开或密封小孔帽 2。具体地，压板 7 向下移动可压紧小孔帽 2 上的通气孔 21，达到密封效果，使得进样口 31 和储油口 32 之间产生压力差；压板 7 向上移动，可离开通气孔 21，解除密封，使得进样口 31 和储油口 32 之间消除压力差。其中，在下压组件 4 离开小孔帽 2 时，进样口 31 和储油口 32 可瞬间保持平衡。

在使用时，小孔帽 2 直接连接于储油口 32，通气孔 21 与储油口 32 连通，下压组件 4 通过下移封盖通气孔 21 的顶端，从而封盖储油口 32，封盖后，通过压力源 10 向腔体 5 内

施加正压力，进而腔体 5 可经进样口 31 向芯片 3 内施加正压力，以使芯片 3 内形成压力差，从而使芯片 3 内快速形成大量液滴。

在液滴生成过程中，通过压力检测单元 9 实时检测腔体 5 内的压力数据，当检测到的压力数据与预设压力数据不符时，可以通过温控模块 6 改变芯片 3 内的温度值，通过温度和压力联控的模式来保证液滴大小均一化。

另外，由于小孔帽 2 在压板 7 的压力下是可变形的，从而导致通气孔 21 的体积发生变化，使储油口 32 一端的压力发生变化。压板 7 与通气孔 21 密封接触后，进一步通过控制压板 7 下压的距离，可以精确控制储油口 32 一端的压力。压板 7 下压距离越大，则储油口 32 内的压力越大，反之，则储油口 32 内的压力越小。基于小孔帽 2 的以上特征，可以通过下压组件 4 的升降和压力联控的模式来保证液滴大小均一化。

当然，还可以通过温度、压力、下压组件 4 的升降三者联控来的模式（即同时调节温控模块 6、下压组件 4）来保证液滴大小均一化。

在一些实施方案，压力检测单元 9 可实时检测压力数据，可以控制温控模块 6 调节温度值和/或调节下压组件 4 的下压情况，以调节液滴制备过程中液滴生成的速度、大小，以抵消当前压力数据不同于预设压力数据对液滴进行的影响，可改善液滴生成质量。之后，通过下压组件 4 的缓慢上升，直至离开小孔帽 2，使得进样口 31 和储油口 32 的压差处于平衡状态，此时，液滴停止制备及移动，再通过腔体 5 内的排气孔放气后，使腔体 5 内压差与外界平衡。此时大量液滴会均一快速制备完成。

进一步地，该液滴制备装置还包括通气帽 1。如图 1 所示，通气帽 1 的内侧面与芯片 3 上靠近进样口 31 部分的外侧面之间形成进气通道 11，进气通道 11 的底端为进口端且顶端与进样口 31 连通。可选地，通气帽 1 可以为弹性体，也可以为硬质物体，可以为塑料件，也可以为金属件。

在一些实施方案中，腔体 5 内的空气可以通过进气通道 11 底端进入，再从进气通道 11 顶端进入进样口 31，驱动样品进入芯片 3 内部。通气帽 1 确保了腔体 5 内压力可以通过其进气通道 11 进入进样口 31，同时，通气帽 1 限定了腔体 5 的气体经位于进气通道 11 位于下方的进口端进入，能够避免大量非期望的物质从上方掉入进样口 31、影响液滴制备及污染芯片 3，可达到防尘防污染的目的。

进一步地，在通气帽 1 与小孔帽 2 分别连接于两个芯片端口的状态下，小孔帽 2 的顶面高于通气帽 1 的顶面，下压组件 4 通过下压封盖通气孔 21 的顶面，以封盖小孔帽 2 所直接连接的芯片端口，而另一个芯片端口与腔体 5 连通。由于通气帽 1 比小孔帽 2 高度要低，方

便下压组件 4 下压后,只密封通气孔 21 以及其直接连接的芯片端口,而另一芯片端口和腔体 5 之间处于通气状态。

进一步地,在小孔帽 2 所直接连接的芯片端口的顶面上,部分面积被小孔帽 2 覆盖,其余面积与通气孔 21 对齐连通。

其中,通气孔 21 为圆柱孔且直径优选在 0.5~3mm 之间,直径太小加工不易,容易堵塞,太大在芯片 3 从两个芯片端口泄压时容易造成液滴回流。

在一些实施方案中,通气孔 21 的面积小于储油口 32,可以防止大颗粒物质掉入芯片 3,对液滴制备产生影响。同时,通气孔 21 还可以防止在下压组件 4 上升过程中,储油口 32 空腔体 5 积变化过大带来的液滴融合。

进一步地,芯片 3 包括进口臂 33、出口臂 34 和设于进口臂 33 的底端、出口臂 34 的底端之间的底臂,以使进口臂 33、出口臂 34 和底臂形成 U 形结构,进口臂 33 的顶端为进样口 31,出口臂 34 的顶端为储油口 32,结构简单。具体地,进口臂 33、出口臂 34 的顶端高度相同。

进一步地,芯片 3 贴合压在温控模块 6 的顶面上,以避免干涉下压组件 4 的运动,且可以保证温控模块 6 对芯片 3 的温控效果。

在一些实施方案中,在腔体 5 给芯片 3 增压之前,通过下压组件 4 对小孔帽 2 的通气孔 21 进行密封,腔体 5 内增压后,腔体 5 内部形成的压力可为进样口 31 向芯片 3 内提供压力,通过芯片 3 两端形成压力差的方式,在压力的作用下,芯片 3 内可快速形成大量液滴,通过调节腔体 5 内的压力数据,温控模块 6 的温度值,及下压组件 4 的下压距离等,可调节液滴生成速度,可在短时间内形成大量均一、稳定的液滴。

根据本申请的液滴制备装置,能够有效提高液滴生成速度,在短时间内生成大量的液滴,满足高通量试验需求,有效降低回流现象发生,能够使装置本身对微流体芯片的结构要求降低,更易实现微流体芯片的低成本化和易加工性,同时,能够使液滴通过动态平衡控制,保证压力的平稳上升和下降,生成的液滴大小更加均一,检测结果更加可靠。

在本申请的另一实施方案中,通气帽 1 与小孔帽 2 可在两个芯片端口之间切换连接。具体地,通气帽 1 直接连接于储油口 32、小孔帽 2 直接连接于进样口 31。在此情况下,通气帽 1 的内侧面与芯片 3 上靠近储油口 32 部分的外侧面之间形成出气通道,出气通道的底端为出口端且顶端与储油口 32 连通,小孔帽 2 连通进样口 31。另外,小孔帽 2 的顶面高于通气帽 1 的顶面,下压组件 4 通过下压封盖通气孔 21 的顶面,以封盖进样口 31。

液滴生成时,下压组件 4 通过下压封盖通气孔 21,腔体 5 内的压力先变为负压,储油

口 32 压力降低，以使进样口 31 和储油口 32 之间形成压差，样品从进样口 31 进入微流道形成液滴，油相进入储油口 32，然后进样口 31 端进行泄压，完成液滴生成过程。

在本申请的另一实施方案中，参照图 5 和图 6，液滴制备装置设置在壳体内，其包括基座、芯片 3、下压组件 4、压力检测单元 9、温控模块 6。其中，壳体内形成一个密闭的腔体 5，壳体开有气密开口，壳体在气密开口处固定连接有压力管道，压力管道与压力源 10 固定连接，密闭的腔体 5 内的压力可以通过压力源 10 控制变化，压力源 10 用于给密闭腔体 5 内加压或泄压，也可以在密闭腔体 5 上设置电磁泄压阀，结合压力源 10，从而精确控制密闭腔体 5 内的压力，本实施方案中，压力源 10 向腔体 5 内提供正压。下压组件 4、芯片 3、温控模块 6 和基座沿竖直方向，从上到下依次安装在壳体内，压力检测单元 9 安装在压力管道内。压力检测单元 9 与操作系统电连接，温控模块 6 与操作系统电连接。在一些实施方案中，压力检测单元 9 可以为压力传感器或其他用于检测压力改变的组件；在一些实施方案中，温控模块 6 可以为加热膜或半导体等组件。

参照图 7 和 8，芯片 3 包括芯片本体和芯片盖板。芯片本体和芯片盖板按竖直方向叠加，芯片盖板和芯片本体的连接处密封，芯片本体和芯片盖板形成一个微流通道。芯片本体沿远离基座的方向延伸有进口臂 34 和出口臂 33。本实施方案中，进口臂 34 与出口臂 33 靠近下压组件 4 一端的高度齐平。进口臂 34 内开设有沿竖直方向贯通的进口腔，进口臂 34 靠近基座的一端开有进样口 31，进样口 31 位于进口腔的底端，进口臂 34 远离芯片 3 本体的一端开有第一连通口，第一连通口位于进口腔的顶端，第一连通口的面积大于进样口 31，进口臂 34 与芯片本体连通。进口臂 34 远离基座的一端套设有通气帽 1，通气帽 1 与进口臂 34 可拆卸连接，可拆卸连接的方式可以为螺纹、卡槽等方式，通气帽 1 开口朝下。通气帽 1 内侧壁沿竖直方向向下开有进气通道 11，进气通道 11 与进口腔连通。出口臂 33 内开设有沿竖直方向贯通的储油腔，出口臂 33 远离地面的一端开有储油口 32，储油口 32 位于储油腔的底端。出口臂 33 靠近芯片本体的一端开有第二连通口，第二连通口位于储油腔的顶端，第二连通口的面积大于储油口 32，出口臂 33 与芯片本体连通。出口臂 33 远离基座的一端可拆卸连接有小孔帽 2，可拆卸连接的方式可以为螺纹、卡槽等方式。在一些实施方案中，小孔帽 2 为弹性件。小孔帽 2 沿竖直方向开设有贯穿的通气孔 21，小孔帽 2 与出口臂 33 连通，小孔帽 2 竖直方向上的投影落入储油腔的投影内。多个小孔帽 2 之间还可以固定连接加强筋，以减少不同小孔帽 2 的形变量差。

参照图 6 和图 8，下压组件 4 包括驱动源、固定板和压板 7。固定板与壳体固定连接。在一些实施方式中，驱动源为下压电机 8，下压电机 8 与控制装置电连接。本实施方案中，

控制装置可以是 PLC 系统等操控系统。下压电机 8 固定安装在壳体顶部，下压电机 8 与压板 7 通过丝杆滑动连接。压板 7 一体成型有下压块，下压块朝向基座设置。下压电机 8 驱动压板 7 朝向芯片 3 滑移的过程中，下压块与小孔帽 2 抵接并堵住小孔帽 2 的通气孔 21，这样在进样口 31 通气过程中，芯片 3 内形成压力差，从而令微流通道内的液体形成液滴。下压块与小孔帽 2 抵接后，压板 7 朝向芯片 3 继续滑移，小孔帽 2 在压力的作用下变形，从而改变通气孔 21 的体积，使得储油口 32 处的压力发生变化，进而调节微液通道内的压力差大小，调节液滴形成的大小。

本实施方案的原理如下。驱动下压电机 8 带动压板 7 下降，直至下压块与小孔帽 2 抵紧，封闭通气孔 21。然后调控压力源 10，使腔体 5 内形成正压力，进而使微流通道内的液体快速形成大量均一的液滴，并且油相从储油口 32 流出。另外，在液体生成的过程中，可以在通气孔 21 被关闭后，继续驱动压板 7 下降或上升，使小孔帽 2 在压力下产生形变，通气孔 21 的体积发生变化，进而改变储油口 32 一端的压力。此外，通过压力检测单元 9 检测腔体 5 内的压力数据，当检测到的压力数据与预设压力数据不符时，可以通过温控模块 6 改变芯片 3 内的温度值同时控制下压组件 4 改变芯片 3 内的压力大小，来保证液滴大小的均一化。液滴生成后，可以通过驱动压板 7 缓慢上升，直至压板 7 离开小孔帽 2，通气孔 21 重新与腔体 5 连通，使得进样口 31 和储油口 32 的压差处于平衡状态，此时，液滴停止制备及移动。再将腔体 5 进行放气后，使腔体 5 内压差与外界平衡。此时大量液滴会均一快速制备完成。

在另一些实施方案中，腔体 5 内的压力源 10 提供的压力为负压，参考图 9，小孔帽 2 套设在进口臂 34 上，通气帽 1 套设在出口臂 33 上。其实验原理如下。液滴生成时，下压组件 4 通过驱动压板 7 封盖通气孔 21，同时控制压力源 10 使腔体 5 内的压力变为负压，使得储油口 32 压力降低，以使进样口 31 和储油口 32 之间形成压差。样品从进样口 31 进入微流通道，并在压力差和温度的作用下形成液滴，同时油相进入储油口 32。然后控制腔体 5 压力恢复，进样口 31 端进行泄压，完成液滴生成过程。

除了上述液滴制备装置，本申请还提供了一种液滴制备方法，该液滴制备方法应用液滴制备装置，液滴制备装置具体可以为以上任一实施方案中提供的液滴制备装置，有益效果可以相应参考以上各个实施方案。

该液滴制备方法包括：

实时接收压力检测单元 9 检测的压力数据；

判断压力数据是否超过预设压力范围，若是，执行选定的调节步骤，以使芯片 3 中的实际液

滴大小等于预设压力值下的液滴大小；

其中，至少一个调节步骤为第一调节步骤，第一调节步骤为：仅控制温控模块 6 调节温度值。

具体地，在选定第一调节步骤时，执行第一调节步骤具体包括：

当实时测得的腔体 5 内的实际压力数据比压力偏离最大设置值高的时候，降低温控模块 6 的温度，使液滴流动变慢，达到使液滴大小与预设压力数据一致时的大小的目的；

当实时测得实际腔体 5 内压力数据比压力偏离最小设置值低的时候，会通过升高温控模块 6 的温度，使液滴流动变快，达到使液滴大小与预设压力数据一致时的大小的目的。

其中，预设压力数据为预设压力范围内的一个值，压力偏离最大设置值为预设压力范围的最大值，压力偏离最小设置值为预设压力范围的最小值，压力偏离最小设置值 < 预设压力数据 < 压力偏离最大设置值。另外，每个时刻预设压力数据、预设压力范围可以根据需要进行设置，可以是相同的，也可以是不同的。

进一步地，在小孔帽 2 直接连接于储油口 32 且下压组件 4 封盖通气孔 21 的状态下，至少一个调节步骤为第二调节步骤。第二调节步骤为：仅调节下压组件 4 对小孔帽 2 的下压力。

具体地，在选定第二调节步骤时，通过调节压板 7 的下压距离来改善液滴生成质量。

执行第二调节步骤具体包括：

在实时测得实际压力数据比压力偏离最大设置值高的时候，下降压板 7，小孔帽 2 被压缩，使通气孔 21 的空气体积变小压强增大，进而芯片 3 的进出口两端的压力差变小，从而使液滴流动变慢，达到使液滴大小与预设压力数据一致时的大小的目的；

在实时测得实际压力数据比压力偏离最小设置值低的时候，上升压板 7，使通气孔 21 的空气体积变大压强减小，使得芯片 3 的进出口两端的压力差变大，从而使液滴流动变快，达到使液滴大小与预设压力数据一致时的大小的目的。

进一步地，在小孔帽 2 直接连接于储油口 32 且下压组件 4 封盖通气孔 21 的状态下，至少一个调节步骤为第三调节步骤。第三调节步骤为：控制温控模块 6 调节温度值，同时调节下压组件 4 对小孔帽 2 的下压力。

具体地，在选定第三调节步骤时，通过同时控制温控模块 6 的温度值和调节压板 7 的下压距离来改善液滴生成质量。

执行第三调节步骤具体包括：

在实时测得实际压力数据比压力偏离最大设置值高的时候，下降压板 7，使通气孔 21 的空

气体积变小，同时降低温控模块 6 的温度，使液滴流动变慢，达到使液滴大小与预设压力数据一致时的大小的目的；

在实时测得实际压力数据比压力偏离最小设置值低的时候，上升压板 7，使通气孔 21 的的气体体积变大，同时升高温控模块 6 的温度，使液滴流动变快，达到使液滴大小与预设压力数据一致时的大小的目的。

其中，温控模块 6 和压板 7 控制方法可以根据实际的液滴生成条件进行测试获得。具体地，温控模块 6 的温度调节方法可以根据不同的芯片 3 结构、油相组成等因素实际测试得到，下降压板 7 相对小孔帽 2 的下降距离压缩量，可以根据不同小孔帽 2 结构等因素实际测试得到。

进一步地，在小孔帽 2 直接连接于进样口 31 的状态下，在进行实时接收压力检测单元 9 检测的压力数据之前，该方法还包括：控制下压组件 4 封盖通气孔 21 以封盖进样口 31，通过腔体 5 向储油口 32 提供负压，以使芯片 3 内形成压力差。

在以上各个实施方案的基础上，针对液滴大小，可以参照以下可多参数控制液滴生成的模型的经验公式进行精确控制。在液滴生成的升压阶段，尽可能保证实际液滴尺寸等于液滴理论值，并让实际液滴大小均一性；在液滴生成的泄压阶段，有效控制已生成的液滴在芯片 3 中平均分布，最大程度降低液滴回流、空气过充入，导致液滴总数量变异性大，影响结果的精准。

公式为：

$$r = R \cdot A \cdot \eta t = \eta t_0 \cdot \ln(1 + \frac{p - p_0}{B \cdot \eta t - \eta t_0 \cdot C \cdot \Delta d})$$

式中，

r 为液滴实际半径；

R 为液滴理论半径=（芯片 3 的微流道出口结构设计尺寸在整个液滴生成装置反应过程中的理论预期值）；

ηt 为芯片 3 中的油在温控模块 6 升降温度时的黏度；

ηt_0 为芯片 3 中的油在熔点温度时的黏度；

p 为压力检测单元 9 在腔体 5 中的压力实测值（atm）；

p_0 为 1 标准大气压；

Δd 以压板 7 与小孔帽 2 密封接触时为下压原点 0 值，再继续向下压距离为正值；

A、B 和 C 为常数。

该公式应用在液滴生成的升压阶段：压板 7 与小孔帽 2 密封接触后， $\Delta d \geq 0$ 时，腔体 5

压力开始上升，并透过压力检测单元 9，测得 $p \geq 1$ ），液滴方开始生成，并透过不断监控 p 的数值，同时控制 Δd 的向下压或向上升，与温控模块 6 的温度下降与上升来取得液滴实际半径 r 能与液滴理论半径 R 一致且平均。

该公式应用在液滴生成的泄压阶段：腔体 5 压力开始下降，并透过压力检测单元 9，测得 p 值的下降状况，为确保腔体 5 内的液滴质量与分布平均，经过 p 值的动态监控，控制 Δd 的上升或下降，与与温控模块 6 的温度下降与上升，来维持已生成的液滴能在芯片 3 中平均分布，减少液滴回流或空气过充入的情况，导致液滴总数量变异性大，影响结果的精准。

以上对本申请所提供的液滴制备装置及方法进行了详细介绍。本文中应用了具体个例对本申请的原理及实施方式进行了阐述，以上实施方案的说明只是用于帮助理解本申请的方法及其核心思想。应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本申请原理的前提下，还可以对本申请进行若干改进和修饰，这些改进和修饰也落入本申请权利要求的保护范围内。

1. 一种液滴制备装置，其特征在于，包括腔体（5）、芯片（3）、压力检测单元（9）、温控模块（6）、下压装置（4）和小孔帽（2）；所述芯片（3）、所述温控模块（6）和所述压力检测单元（9）均设于所述腔体（5）内，所述温控模块（6）用于调节所述芯片（3）内的温度值，所述压力检测单元（9）用于检测所述腔体（5）内的压力数据；所述芯片（3）的顶部具有进样口（31）和储油口（32）两个芯片端口；所述小孔帽（2）具有沿上下方向贯穿的通气孔（21），且所述小孔帽（2）在下压力的作用下可上下弹性形变，以改变所述通气孔（21）的体积；

在所述小孔帽（2）直接连接于所述储油口（32）的状态下，所述通气孔（21）与所述储油口（32）连通，所述下压装置（4）通过升降运动以打开或封盖所述通气孔（21）的顶端，从而对应打开或封盖所述储油口（32），且在所述下压装置（4）封盖所述储油口（32）的状态下，经所述进样口（31）向所述芯片（3）内施加正压力，以使所述芯片（3）内形成压力差。

2. 一种液滴制备装置，其特征在于，包括壳体和设置在壳体内的芯片（3）、下压组件（4）和温控模块（6）；所述温控模块（6）设置在壳体底部，所述芯片（3）设置在所述温控模块（6）上，所述下压组件（4）设置在壳体顶部，所述温控模块（6）与下压组件（4）配合用于调节液滴形成的大小。

3. 根据权利要求2所述的液滴制备装置，其特征在于，所述壳体还外接有压力源（10），所述壳体和压力源（10）之间安装有压力检测单元（9）。

4. 根据权利要求2所述的液滴制备装置，其特征在于，所述芯片（3）开有进样口（31）和储油口（32），所述芯片（3）的储油口（32）处安装有小孔帽（2），所述小孔帽（2）沿竖直方向开设有贯穿的通气孔（21），所述小孔帽（2）与下压组件（4）配合用于调节芯片（3）内的压力大小。

5. 根据权利要求4所述的液滴制备装置，其特征在于，所述小孔帽（2）套设在芯片（3）上，所述小孔帽（2）为弹性件。

6. 根据权利要求5所述的液滴制备装置，其特征在于，在芯片（3）所在的平面内，所述通气孔（21）的投影落入储油口（32）的投影范围内。

7. 根据权利要求4所述的液滴制备装置，其特征在于，所述下压组件（4）包括下压电机（8）和压板（7），所述下压电机（8）与壳体固定连接，所述下压电机（8）与所述压板（7）滑动连接，在芯片（3）所在的平面内，所述小孔帽（2）的投影落在所述压板（7）的投影范围内。

8. 根据权利要求 7 所述的液滴制备装置，其特征在于，所述芯片（3）的进样口（31）处安装通气帽（1），所述通气帽（1）套设在芯片（3）上，所述通气帽（1）开有开口朝向芯片（3）的进气通道（11），所述进气通道（11）与芯片（3）连通。
9. 根据权利要求 8 所述的液滴制备装置，其特征在于，所述芯片（3）包括进口臂（34）和出口臂（33），所述进口臂（34）与芯片（3）固定连接并朝压板（7）方向延伸，所述出口臂（33）与芯片（3）固定连接并朝压板（7）方向延伸，所述进样口（31）设置在所述进口臂（34）下端，所述储油口（32）设置在所述出口臂（33）下端。
10. 利用权利要求 1-9 任一项所述的液滴制备装置进行的液滴制备方法，其特征在于，
通过压力检测单元（9）预设压力值；
通过所述温控模块（6）调节芯片（3）的温度；
通过所述下压组件（4）调节芯片（3）内压力；
通过压力检测单元（9）检测芯片（3）内压力，判断芯片（3）内压力是否落在预设压力范围内；若是，停止温控调节和压力调节；若否，进行压力调节和/或温控调节步骤，直至芯片（3）内压力落在预设压力范围内。

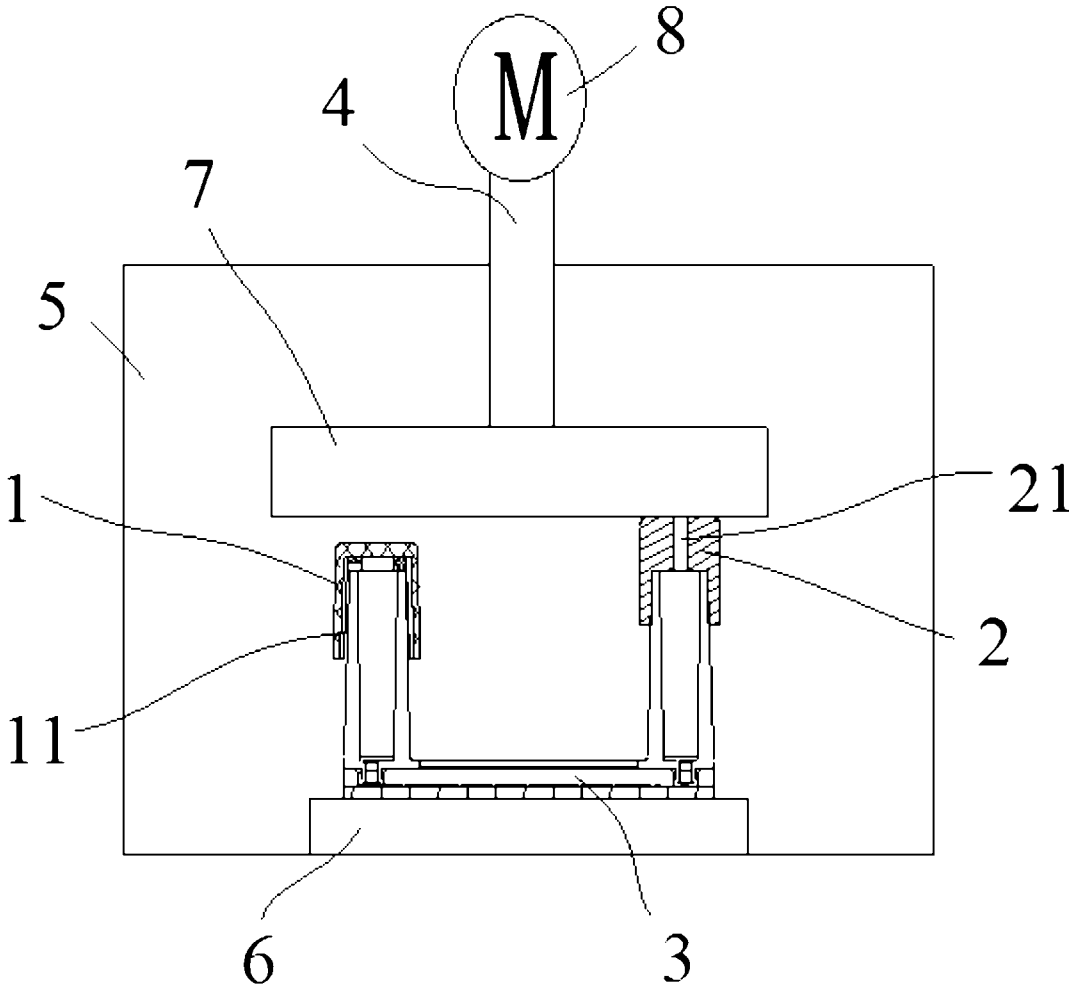


图 1

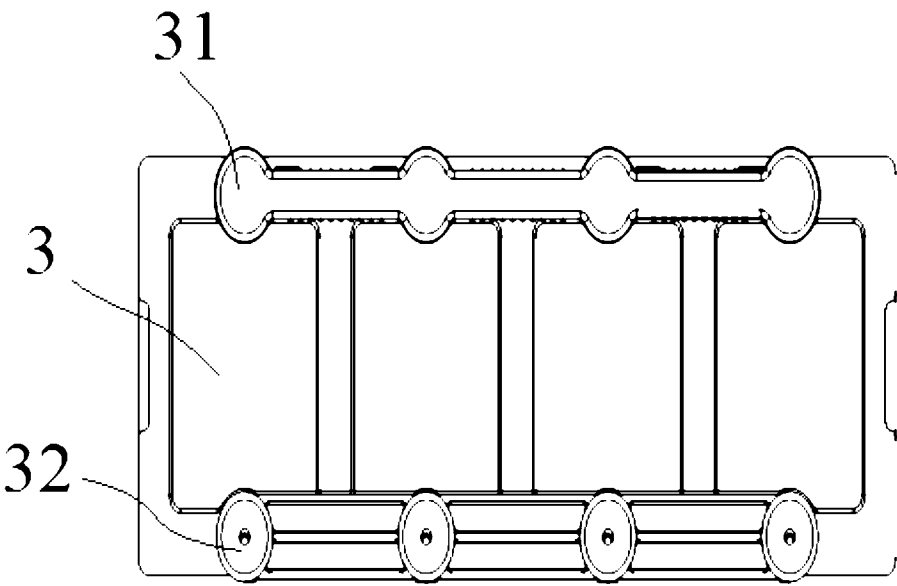


图 2

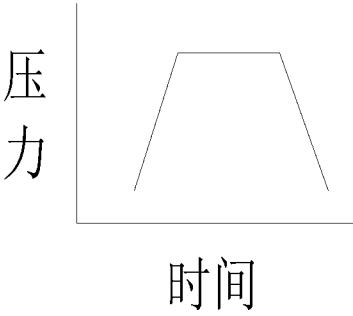


图 3

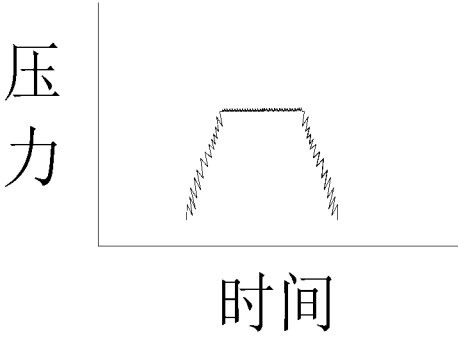


图 4

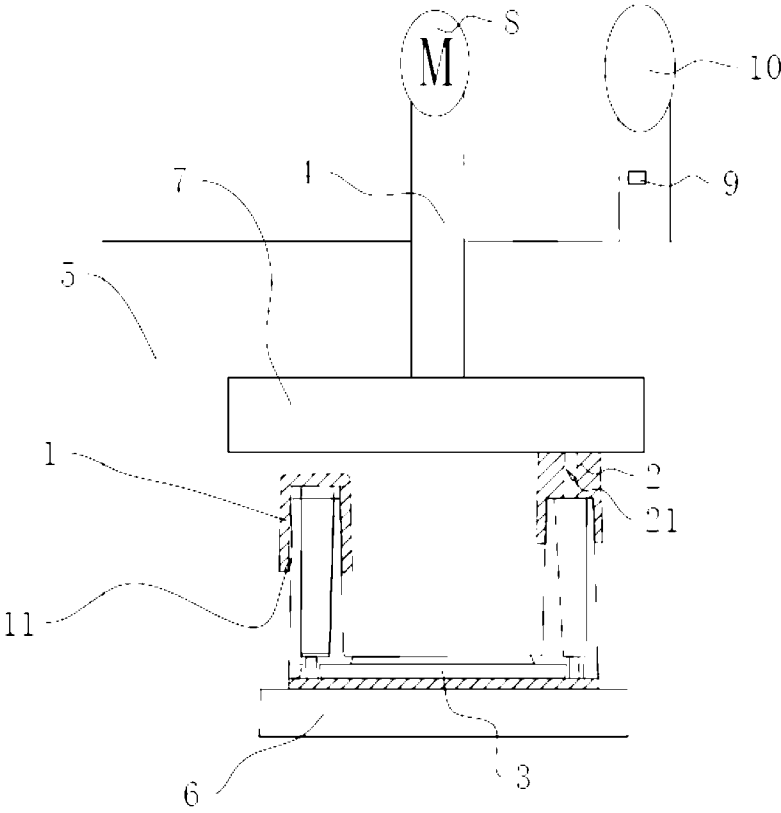


图 5

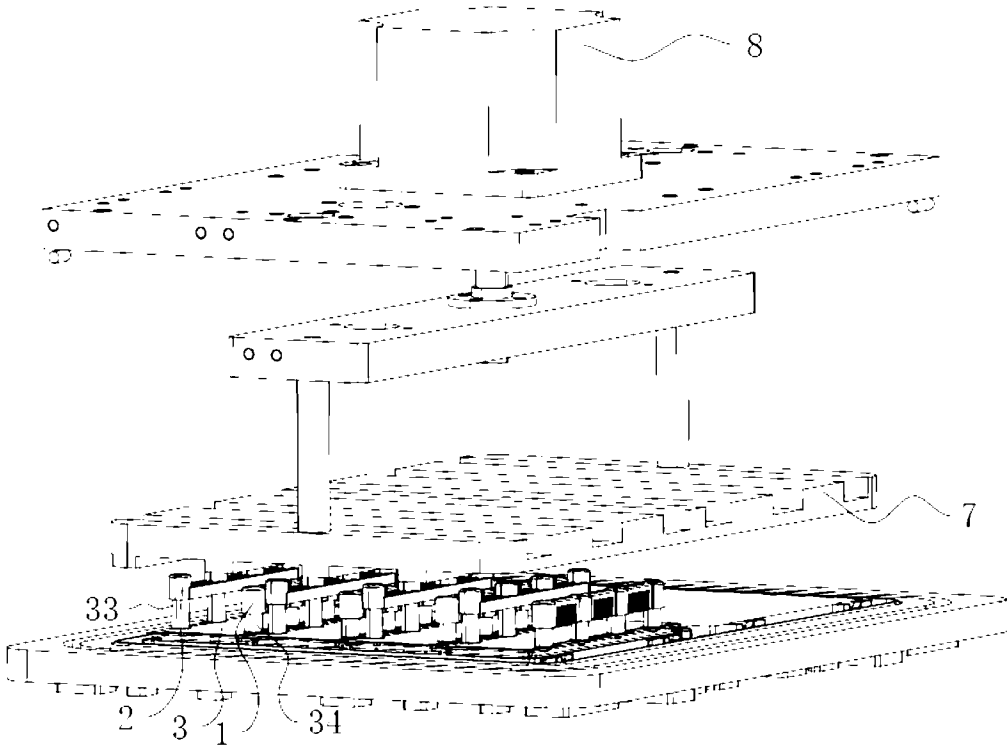


图 6

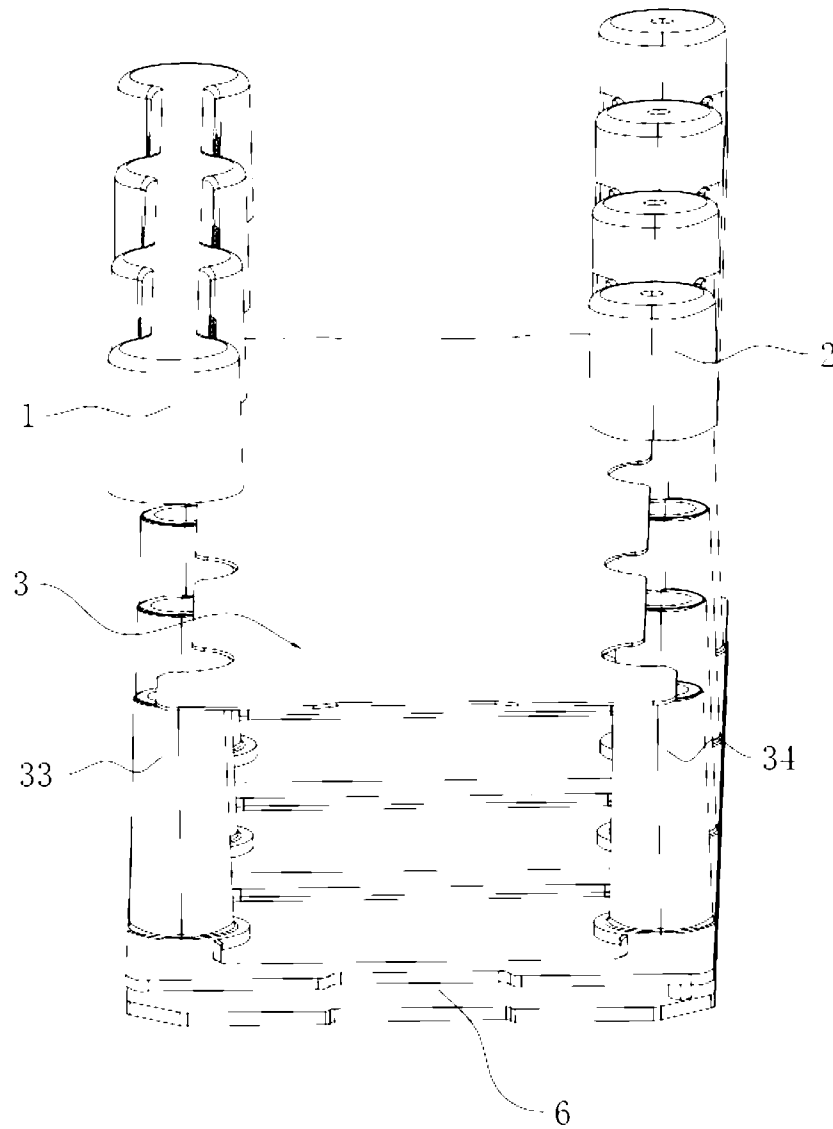


图 7

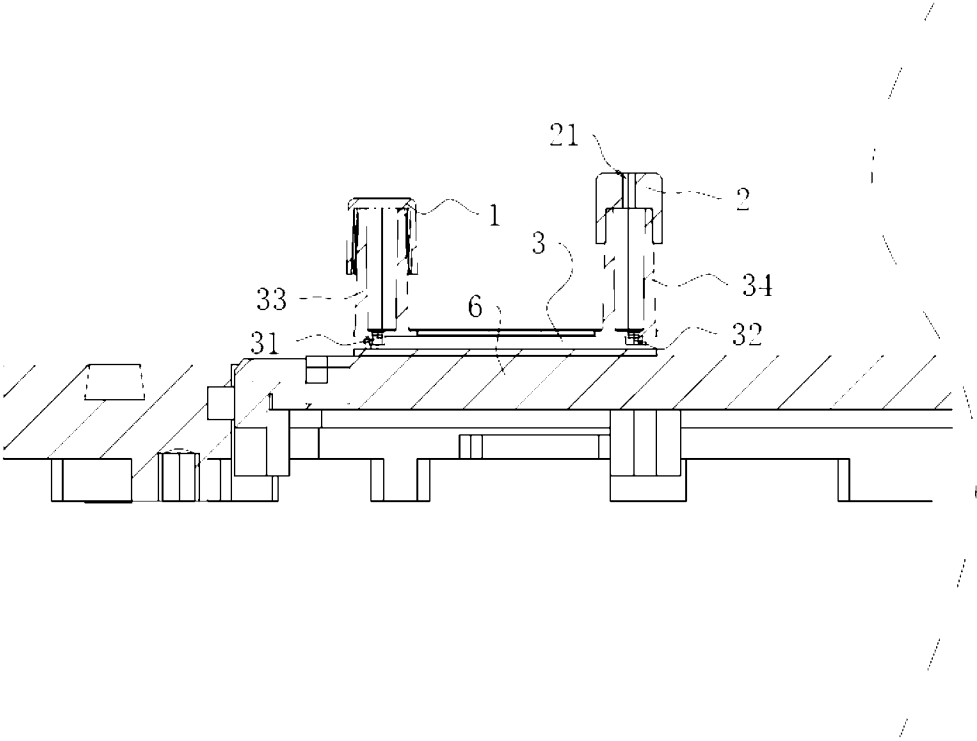


图 8

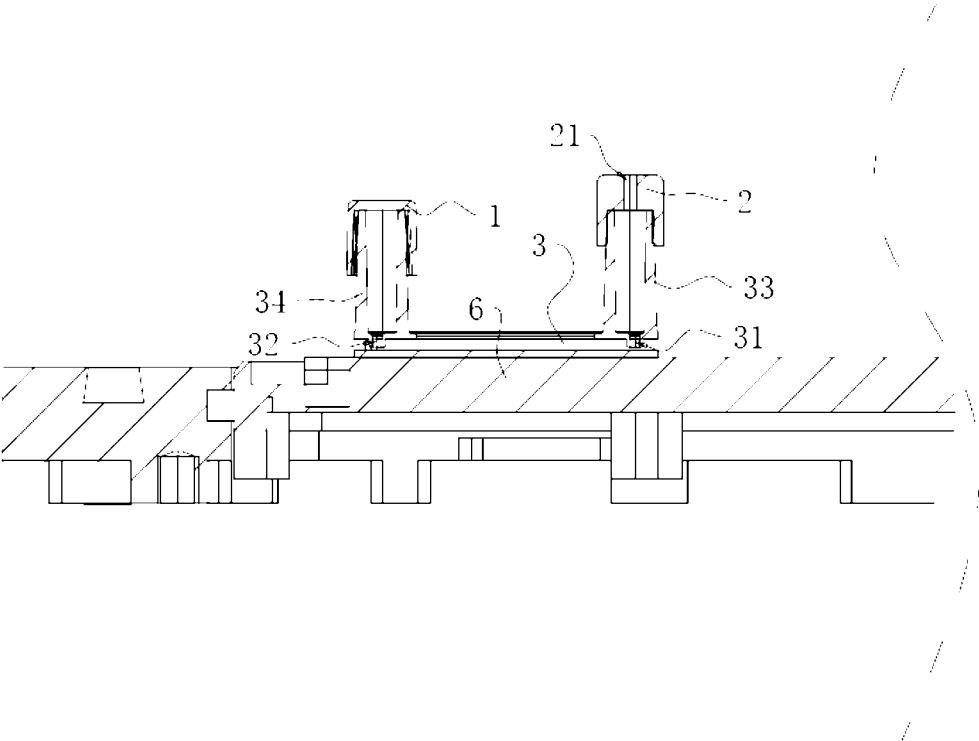


图 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/092550

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

B01L3/00(2006.01)i; C12Q1/686(2018.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

B01L; C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT, DWPL, WPABS, ENTXT, JPTXT, WOTXT, CNKI, ISI Web of Science: 领航基因, 夏江, 王铸海, 液滴, 弹性, 挠性, 调节, 压力, 温度, 芯片, 微流, 体积, 变化, fluid drop, elasticity, flexibility, adjust, pressure, temperature, microfluid, chip, volume, change

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 115254217 A (PILOT GENE TECHNOLOGIES (HANGZHOU) CO., LTD.) 01 November 2022 (2022-11-01) description, paragraphs 4-24, and figures 1-4	1-10
Y	CN 212222935 U (PILOT GENE TECHNOLOGIES (HANGZHOU) CO., LTD.) 25 December 2020 (2020-12-25) description, specific embodiments, and figures 1-3	1-10
Y	CN 103092222 A (SUN XIAOJUN) 08 May 2013 (2013-05-08) description, specific embodiments, and figure 3B	1-10
Y	CN 102679039 A (CAPITALBIO CORP. et al.) 19 September 2012 (2012-09-19) description, specific embodiments, and figures 1 and 2	1-10
Y	CN 108707536 A (GUANGDONG SHUNDE MORSCI BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 26 October 2018 (2018-10-26) description, specific embodiments	1-10
A	US 2018071739 A1 (NORTHEASTERN UNIVERSITY) 15 March 2018 (2018-03-15) entire document	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“D” document cited by the applicant in the international application

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 July 2023

Date of mailing of the international search report

01 August 2023

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/092550

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	115254217	A	01 November 2022	None			
CN	212222935	U	25 December 2020	None			
CN	103092222	A	08 May 2013	CA	2837786	A1	30 June 2014
				WO	2014101728	A1	03 July 2014
				CN	103092222	B	27 January 2016
CN	102679039	A	19 September 2012	None			
CN	108707536	A	26 October 2018	None			
US	2018071739	A1	15 March 2018	US	10654040	B2	19 May 2020

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2023/092550

A. 主题的分类

B01L3/00(2006.01)i; C12Q1/686(2018.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

B01L; C12Q

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNTXT, DWPI, WPABS, ENTXT, JPTXT, WOTXT, CNKI, ISI Web of Science: 领航基因, 夏江, 王铸海, 液滴, 弹性, 挠性, 调节, 压力, 温度, 芯片, 微流, 体积, 变化, fluid drop, elasticity, flexibility, adjust, pressure, temperature, microfluid, chip, volume, change

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 115254217 A (领航基因科技(杭州)有限公司) 2022年11月1日 (2022 - 11 - 01) 说明书第4-24段, 附图1-4	1-10
Y	CN 212222935 U (领航基因科技(杭州)有限公司) 2020年12月25日 (2020 - 12 - 25) 说明书具体实施方式, 附图 1-3	1-10
Y	CN 103092222 A (孙晓君) 2013年5月8日 (2013 - 05 - 08) 说明书具体实施方式, 附图3B	1-10
Y	CN 102679039 A (博奥生物有限公司等) 2012年9月19日 (2012 - 09 - 19) 说明书具体实施方式, 附图1-2	1-10
Y	CN 108707536 A (广东顺德墨赛生物科技有限公司) 2018年10月26日 (2018 - 10 - 26) 说明书具体实施方式	1-10
A	US 2018071739 A1 (UNIV. NORTHEASTERN) 2018年3月15日 (2018 - 03 - 15) 全文	1-10

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2023年7月25日

国际检索报告邮寄日期

2023年8月1日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

邹帅

电话号码 (+86) 010-53962730

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/092550

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	115254217	A	2022年11月1日	无			
CN	212222935	U	2020年12月25日	无			
CN	103092222	A	2013年5月8日	CA	2837786	A1	2014年6月30日
				WO	2014101728	A1	2014年7月3日
				CN	103092222	B	2016年1月27日
CN	102679039	A	2012年9月19日	无			
CN	108707536	A	2018年10月26日	无			
US	2018071739	A1	2018年3月15日	US	10654040	B2	2020年5月19日