

República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia, Ministério  
do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0808400-9 A2



\* B R P I 0 8 0 8 4 0 0 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 13/03/2008  
(43) Data da Publicação: 08/07/2014  
(RPI 2270)

(51) Int.Cl.:  
G01N 21/00

(54) Título: DISPOSITIVOS ATUADORES DE GOTÍCULAS, CONFIGURAÇÕES, E MÉTODOS PARA APERFEIÇOAR A DETECÇÃO DA ABSORBÂNCIA.

(30) Prioridade Unionista: 13/03/2007 US 60/894,506,  
16/10/2007 US 60/980,363

(73) Titular(es): Advanced Liquid Logic, Inc

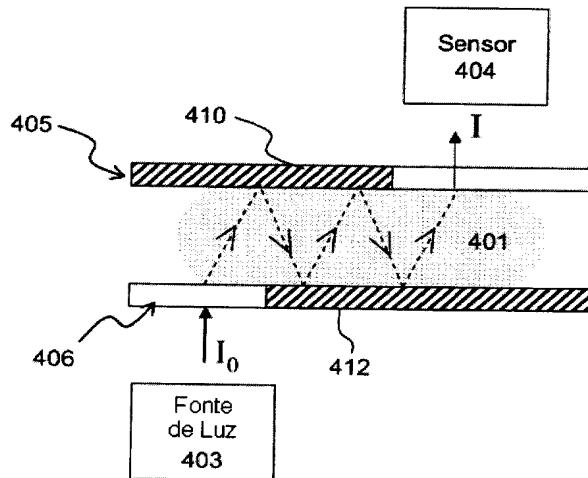
(72) Inventor(es): Michael G. Pollack, Tih-Hong Wang, Vamsee  
K. Pamula, Vijay Srinivasan

(74) Procurador(es): Tavares Propriedade Intelectual  
Ltda

(86) Pedido Internacional: PCT US2008056797 de  
13/03/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/112856 de  
18/09/2008

(57) Resumo:



Relatório Descritivo da Patente de Invenção  
para “**DISPOSITIVOS ATUADORES DE GOTÍCULAS,  
CONFIGURAÇÕES, E MÉTODOS PARA APERFEIÇOAR  
A DETECÇÃO DA ABSORBÂNCIA**”.

5

### **Informações de Concessão**

A presente invenção foi elaborada com suporte do governo sob a DK066956-02 e a GM072155-02, concedidas pelo National Institutes of Health dos Estados Unidos. O Governo  
10 dos Estados Unidos detém certos direitos sobre a invenção.

### **Pedidos Relacionados**

O presente pedido de patente reivindica prioridade ao Pedido de Patente U.S. Nº 60/894,506, depositado em 13 de março de 2007, e 60/980,363, depositado em 16 de  
15 outubro de 2007, ambos intitulados "Droplet actuator with improved absorbance detection", cujas revelações são incorporadas aqui na íntegra para fins de referência.

### **Campo da Invenção**

A invenção se refere a dispositivos atuadores de  
20 gotículas, configurações e métodos para aperfeiçoar a detecção da absorbância de uma gotícula no atuador de gotículas.

### **Antecedentes da Invenção**

Os atuadores de gotículas são usados para desempenhar uma grande variedade de operações com gotículas.  
25 Um atuador de gotículas geralmente inclui um substrato associado a eletrodos configurados para realizar operações com gotículas

em uma superfície de operações de gotículas do mesmo, e também pode incluir um segundo substrato disposto geralmente de forma paralela em relação à superfície de operações de gotículas para formar uma lacuna na qual as operações com gotículas são efetuadas. A lacuna é normalmente preenchida com um fluido de enchimento que é imiscível com o fluido que será submetido às operações com gotículas no atuador de gotículas. Em algumas aplicações, é útil detectar a absorbância de uma gotícula ou de outro fluido, e em certos casos, o fluido está localizado em um atuador de gotículas. Existe na técnica a necessidade de dispositivos atuadores de gotículas aperfeiçoados e métodos para esse fim.

### **Breve Descrição da Invenção**

A invenção se refere a um dispositivo para determinar a absorbância de uma gotícula. O dispositivo pode ser um dispositivo atuador de gotículas. A invenção também se refere a métodos de produção e uso do dispositivo.

A invenção pode fazer uso de um atuador de gotículas. O atuador de gotículas pode incluir dois substratos separados para formar uma lacuna. Uma gotícula posicionada na lacuna terá uma altura de gotícula estabelecida pelas superfícies dos dois substratos. Uma fonte de luz pode ser configurada para transmitir luz através da gotícula. Um sensor pode ser configurado para detectar a luz emitida pela gotícula. Dessa maneira, estabelece-se uma trajetória de luz a partir da fonte de luz, através da gotícula, até o sensor. Em operação, o método da

invenção envolve direcionar a luz a partir da fonte de luz, através da gotícula e para o sensor; detectar a energia da luz no sensor; e determinar, com base na energia da luz detectada, uma propriedade óptica da gotícula.

5 Em algumas concretizações, a trajetória de luz através da gotícula é maior do que a altura da gotícula. A trajetória de luz pode, por exemplo, ser substancialmente paralela às superfícies dos substratos. A trajetória de luz através da gotícula pode, em certos casos, ser substancialmente 10 perpendicular à altura da gotícula. Em outros casos, a trajetória de luz através da gotícula pode ser estabelecida em um ângulo substancialmente agudo em relação a uma das superfícies que estabelecem a altura da gotícula.

15 Nas várias concretizações, a fonte de luz e o sensor são desviados de um eixo geométrico vertical central da gotícula. A fonte de luz e o sensor podem ser dispostos no mesmo lado, ou em lados opostos, de um atuador de gotículas. Em algumas concretizações, a trajetória de luz através da gotícula é pelo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou mais vezes maior do que a 20 altura da gotícula.

Em certas concretizações, um ou mais dos substratos compreendem uma região rebaixada, de modo que uma gotícula localizada na região rebaixada tenha uma altura de gotícula maior do que uma gotícula localizada em uma região que 25 não é tão rebaixada. Em outros casos, um ou mais dos substratos compreendem uma abertura configurada de modo que uma

gotícula em contato com a abertura entre na abertura, conferindo assim à gotícula uma altura de gotícula maior do que uma gotícula localizada na lacuna.

As operações de gotículas podem ser usadas para alongar ou aumentar a altura da gotícula ao longo da direção da trajetória de luz. As operações de gotículas podem, em certos casos, ser mediadas por eletrodos. A gotícula pode ser posicionada dentro de uma abertura de um substrato, aumentando assim a altura ou comprimento da gotícula.

Um ou mais eletrodos podem ser dispostos em um ou mais dos substratos e configurados para realizar uma ou mais operações de gotícula, alongando a gotícula de uma forma que aumenta a distância da trajetória de luz através da gotícula.

Vários elementos ópticos podem ser dispostos entre a fonte de luz e a gotícula e/ou entre a gotícula e o sensor. Pode-se usar um material difrativo para direcionar a luz a partir da fonte de luz através da gotícula e para o sensor. Por exemplo, a trajetória de luz pode ser direcionada através do material difrativo antes ou depois da gotícula. Como exemplos, um prisma ou guia de ondas pode ser empregado como o material difrativo.

Em outras concretizações, a trajetória de luz pode se refletir de uma superfície de um dos substratos ou de ambos. Em alguns casos, um ou mais dos substratos podem incluir um material com um índice refrativo inferior ao da gotícula.

Nas várias concretizações, as gotículas sujeitas à detecção podem incluir esferas. A propriedade óptica da gotícula pode indicar uma propriedade óptica das esferas. Em outras concretizações, a gotícula pode incluir células biológicas, e a 5 propriedade óptica da gotícula pode indicar uma propriedade óptica das células biológicas.

Além disso, nas várias concretizações, a gotícula sujeita à detecção pode ser parcial ou completamente circundada pelo fluido de enchimento. O fluido de enchimento 10 pode, em alguns casos, ter características de refração de luz diferentes das características de refração de luz da gotícula. Por exemplo, o fluido de enchimento pode ser selecionado de modo que certos comprimentos de onda da luz incidente no fluido de enchimento não cheguem ao sensor. Como outro exemplo, a luz 15 em um comprimento de onda de interesse pode passar através da gotícula para o sensor, mas não pode passar através do fluido de enchimento para o sensor.

Várias outras concretizações da invenção ficarão claras na descrição detalhada, nas definições, nas 20 reivindicações e nas figuras.

## **Definições**

Os seguintes termos, conforme utilizados na presente invenção, carregam os significados indicados.

"Ativar", com referência a um ou mais 25 eletrodos, significa efetuar uma alteração no estado elétrico de um ou mais eletrodos, resultando em uma operação de gotícula.

"Esfera", em relação às esferas em um atuador de gotículas, significa qualquer esfera ou partícula que seja capaz de interagir com uma gotícula em um atuador de gotículas ou em proximidade deste. As esferas podem ter qualquer um dentre uma grande variedade de formatos, como esférico, largamente esférico, em forma de ovo, em forma de disco, cúbico e outras formas tridimensionais. A esfera pode, por exemplo, ser capaz de ser transportada em uma gotícula em um atuador de gotículas ou de alguma outra forma configurada em relação a um atuador de gotículas de maneira que permita que uma gotícula no atuador de gotículas seja colocada em contato com a esfera, no atuador de gotículas e/ou fora do atuador de gotículas. As esferas podem ser fabricadas usando uma grande variedade de materiais, inclusive, por exemplo, resinas e polímeros. As esferas podem ter qualquer tamanho adequado, incluindo, por exemplo, microesferas, micropartículas, nanoesferas e nanopartículas. Em alguns casos, as esferas são reativas à força magnética; em outros casos, as esferas não são significativamente reativas à força magnética.

Para as esferas reativas à força magnética, o material reativo à força magnética pode constituir substancialmente toda uma esfera ou apenas um componente de uma esfera. O restante da esfera pode incluir, dentre outras coisas, material polimérico, camadas e grupamentos que permitem a ligação de um reagente de ensaio. Exemplos de esferas reativas à força magnética adequadas são descritos na Publicação de Patente U.S. Nº 2005-0260686, intitulada "Multiplex flow assays preferably with magnetic

particles as solid phase", publicada em 24 de novembro de 2005, cuja revelação na íntegra é incorporada aqui para fins de referência por seu ensinamento sobre os materiais e esferas reativos à força magnética. As esferas podem incluir uma ou mais 5 populações de células biológicas aderidas a elas. Em alguns casos, as células biológicas são uma população substancialmente pura. Em outros casos, as células biológicas incluem diferentes populações de células, por exemplo, populações de células que interagem entre si.

10 "Gotícula" significa um volume de líquido em um atuador de gotículas que é pelo menos parcialmente ligado a um fluido de enchimento. Por exemplo, uma gotícula pode ser completamente circundada por fluido de enchimento ou pode ser delimitada pelo fluido de enchimento e uma ou mais superfícies 15 do atuador de gotículas. As gotículas podem assumir uma grande variedade de formatos; exemplos não-restritivos incluem geralmente em forma de disco, em forma de lama, esfera truncada, elipsóide, esférica, esfera parcialmente comprimida, hemisférica, ovóide, cilíndrica e vários formatos formados 20 durante as operações com gotículas, tal como fusão ou divisão, ou formadas em decorrência do contato de tais formas com uma ou mais superfícies de um atuador de gotículas.

25 "Operação de gotícula" significa qualquer manipulação de uma gotícula em um atuador de gotículas. Uma operação de gotícula pode incluir, por exemplo: carregar uma gotícula em um atuador de gotículas; dispensar uma ou mais

gotículas a partir de uma gotícula de origem; dissociar, separar ou dividir uma gotícula em duas ou mais gotículas; transportar uma gotícula de um local para outro em qualquer direção; unir ou combinar duas ou mais gotículas em uma única gotícula; diluir 5 uma gotícula; misturar uma gotícula; agitar uma gotícula; deformar uma gotícula; reter uma gotícula numa posição; incubar uma gotícula; aquecer uma gotícula; vaporizar uma gotícula; resfriar uma gotícula; descartar uma gotícula; transportar uma gotícula para fora de um atuador de gotículas; outras operações 10 com gotículas descritas na presente invenção; e/ou qualquer combinação das operações mencionadas. O termo "unir", "união", "combinar", "combinação", e similares, são usados para descrever a criação de uma gotícula a partir de duas ou mais gotículas. Deve-se entender que, quando tal termo for usado em referência a 15 duas ou mais gotículas, qualquer combinação de operações de gotículas suficiente para resultar na combinação das duas ou mais gotículas em uma gotícula pode ser utilizada. Por exemplo, a "união da gotícula A com a gotícula B" pode ser obtida transportando a gotícula A para entrar em contato com uma gotícula fixa B, transportando a gotícula B para entrar em contato 20 com uma gotícula fixa A, ou transportando as gotículas A e B para entrar em contato uma com a outra. Os termos "dissociação", "separação" e "divisão" não pretendem implicar um resultado específico em relação ao tamanho das gotículas resultantes (isto é, o tamanho das gotículas resultantes pode ser igual ou diferente) 25 ou ao número de gotículas resultantes (o número de gotículas

resultantes pode ser 2, 3, 4, 5 ou mais). O termo "mistura" se refere a operações de gotículas que resultam na distribuição mais homogênea de um ou mais componentes dentro de uma gotícula. Exemplos de operações de "carregamento" de gotículas incluem 5 carregamento por microdiálise, carregamento auxiliado por pressão, carregamento robótico, carregamento passivo, e carregamento por pipeta.

Os termos "superior" e "inferior" são usados em toda a descrição com referência aos substratos superior e inferior 10 do atuador de gotículas apenas por conveniência, uma vez que o atuador de gotículas é funcional, seja qual for sua posição no espaço.

Quando um dado componente, tal como uma camada, região ou substrato, é tido aqui como sendo disposto ou 15 formado "em" outro componente, esse dado componente pode estar diretamente no outro componente, ou, como alternativa, componentes intermediários (por exemplo, um ou mais revestimentos, camadas, intercamadas, eletrodos ou contatos) também podem estar presentes. Será entendido também que os 20 termos "disposto no" e "formado no" são usados intercambiavelmente para descrever como um determinado componente é posicionado ou situado em relação a outro componente. Portanto, os termos "disposto no" e "formado no" não têm a intenção de introduzir quaisquer limitações em relação 25 aos métodos específicos de transporte, deposição ou fabricação de material.

Quando um líquido em qualquer forma (por exemplo, uma gotícula ou um corpo contínuo, seja ele móvel ou fixo) for descrito como estando "no", "em" ou "sobre" um eletrodo, arranjo, matriz ou superfície, tal líquido poderia estar ou 5 em contato direto com o eletrodo / arranjo / matriz / superfície, ou poderia estar em contato com uma ou mais camadas ou filmes dispostos entre o líquido e o eletrodo / arranjo / matriz / superfície.

Quando uma gotícula for descrita como estando 10 "em" ou "carregada em" um atuador de gotículas, deve-se entender que a gotícula é disposta no atuador de gotículas de uma forma que facilita o uso do atuador de gotículas para realizar uma ou mais operações de gotículas sobre a gotícula, a gotícula é disposta no atuador de gotículas de uma forma que facilita a 15 medição de uma propriedade ou de um sinal da gotícula e/ou a gotícula foi submetida a uma operação de gotícula no atuador de gotículas.

### **Breve Descrição dos Desenhos**

A Figura 1 ilustra um dispositivo ou 20 configuração de detecção de absorbância da invenção no qual a transmissão de luz horizontal é ilustrada;

As Figuras 2A e 2B ilustram configurações de um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da invenção em que a fonte de luz e o detector estão localizados em 25 lados opostos do atuador de gotículas em uma disposição desviada verticalmente;

A Figura 3 ilustra um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da invenção, em que uma região refletiva é utilizada em um substrato;

As Figuras 4A-4C ilustram várias configurações 5 de um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da invenção, em que regiões refletivas são utilizadas nos dois substratos;

A Figura 5 ilustra um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da invenção, em que a 10 gotícula tem um índice refrativo superior se comparado às superfícies internas dos substratos;

A Figura 6 ilustra um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da invenção, em que o caminho óptico da luz é aumentado devido à presença de um 15 rebaixo ou lacuna;

A Figura 7 ilustra um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da invenção, em que uma abertura é disposta em um substrato de modo a aumentar o caminho óptico da luz;

20 A Figura 8 ilustra uma vista de cima de um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da invenção, em que uma região transparente é proporcionada em um substrato para permitir a passagem direta da luz;

As Figuras 9A e 9B ilustram as configurações 25 de um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da

invenção, em que uma gotícula é alongada para proporcionar uma trajetória de luz alongada para detecção;

As Figuras 10A-10C ilustram configurações de um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da invenção, em que elementos ópticos são utilizados para transmitir 5 luz; e

A Figura 11 ilustra um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da invenção, em que corantes ou aditivos são usados para absorver a luz de interesse.

**10 DESCRIÇÃO DETALHADA DA  
INVENÇÃO**

Os atuadores de gotículas podem ser acoplados a e/ou configurados com uma fonte de luz e um detector. A luz proveniente da fonte de luz pode passar através de uma gotícula 15 no atuador de gotículas até o detector. As características da energia da luz emitida pela gotícula podem ser detectadas e analisadas. Por exemplo, é possível calcular a concentração de uma solução baseado na luz incidente e na intensidade da luz detectada usando a lei de Beer. No entanto, para caminhos ópticos 20 menores do que 1 cm, o efeito das pequenas imprecisões na medição da luz detectada é amplificado. A sensibilidade é de extrema importância, logo, deseja-se que a modificação no sinal seja muitas vezes maior do que o ruído na solução. Nos atuadores 25 de gotículas, caminhos ópticos menores do que 1 cm são observados com frequência sob condições padrão de ensaio e colocação do dispositivo. Por exemplo, o tamanho do atuador de

gotículas pode ser de centenas de micra. Sendo assim, a presente invenção proporciona um dispositivo, configuração do dispositivo e/ou método em que o caminho óptico é aumentado em relação à altura da gotícula no atuador de gotículas. A invenção 5 proporciona um atuador de gotículas configurado para aperfeiçoar a detecção da absorbância de uma gotícula ou fluido no atuador de gotículas.

Em uma disposição convencional, a gotícula é posicionada entre a fonte de luz e um detector, sendo que a fonte 10 de luz está na parte inferior, a amostra está no meio, e o detector está na parte superior. No entanto, no atuador de gotículas, o caminho óptico nessa disposição convencional seria de centenas de micra, o que, como descrito acima, não é o ideal. As Figuras 1 a 11 ilustram aperfeiçoamentos da invenção na disposição 15 convencional.

A Figura 1 ilustra um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da invenção. A Figura 1 mostra o substrato superior 100 separado do substrato inferior 102 pela lacuna 105. A lacuna 105 contém a gotícula 101. A lacuna 20 105 normalmente pode ter uma altura de lacuna variando de cerca de 100 a cerca de 200  $\mu\text{m}$ . Em outros casos, a altura da lacuna pode variar de alguns micra a vários milímetros. A gotícula 101 tem um diâmetro horizontal, que pode tipicamente variar de cerca de 500 a cerca de 1000  $\mu\text{m}$ . Em outros casos, o diâmetro 25 horizontal pode variar de alguns micra a vários milímetros. Na concretização ilustrada, o caminho óptico da luz a partir da fonte

de luz 103 à medida que passa através da gotícula 101 para o detector ou sensor 104 é aumentado em relação à altura da lacuna. Em vez de a luz ser transmitida através da dimensão vertical mais curta da gotícula 101, ela é transmitida através do diâmetro horizontal maior. O diâmetro horizontal maior resulta da relação de aspecto da gotícula em forma de disco 101, em que a altura da gotícula é estabelecida pela altura da lacuna. A disposição horizontal da fonte 103 e do detector 104 ilustrado nessa figura pode resultar em um aumento de aproximadamente 4,5X ou 5X no caminho óptico para uma única gotícula em relação a uma típica configuração vertical em um típico atuador de gotículas. O comprimento horizontal da gotícula pode, em alguns casos, ser estendido, por exemplo, forçando a gotícula 101 em uma lacuna mais estreita e/ou forçando a gotícula 101 entre as barreiras laterais e/ou forçando a gotícula 101 em um capilar

A Figura 2A ilustra um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da invenção. O substrato superior 200 é separado do substrato inferior 202 pela lacuna 209. A lacuna 209 pode conter a gotícula 201. A fonte de luz 204 e o detector ou sensor 203 estão em lados opostos do atuador de gotículas. Eles também estão desviados, ou seja, não estão no mesmo eixo geométrico vertical. Em alguns casos, eles podem estar em lados opostos do mesmo eixo geométrico vertical, que passa verticalmente através do centro da gotícula 201. Em algumas concretizações, eles são desviados por uma distância que substancialmente maximiza o caminho óptico da luz através da

gotícula 201. Dessa forma, a luz é transmitida em uma direção geralmente diagonal através da gotícula 201. O caminho óptico diagonal é um caminho óptico maior se comparado à altura. O caminho óptico da luz através da gotícula pode, em alguns casos, 5 variar de cerca de 500 a cerca de 1000 µm.

A Figura 2B ilustra uma concretização da Figura 2A. Geralmente, as fontes de luz são muito maiores do que o tamanho da gotícula. Uma abertura ou máscara pode ser empregada para ajudar a assegurar que toda a luz da fonte 204 10 que é detectada pelo sensor 203 seja transmitida através da gotícula 201. Em outras palavras, essa abordagem minimiza ou substancialmente impede que a luz da fonte de luz 204 chegue ao sensor 203 por uma trajetória que exclui a gotícula 201. A fonte 204 pode ser mascarada, os substratos do atuador de gotícula 15 podem ser mascarados, ou uma fibra óptica com um pequeno diâmetro pode ser usada para direcionar a luz para a gotícula. No exemplo ilustrado, a máscara é proporcionada pelo eletrodo 206. A abertura 205 é disposta no eletrodo 206. A abertura 205 direciona a luz através da gotícula 201. A parte superior da Figura 20 2B representa uma vista de cima do eletrodo 206 mostrando a abertura 205. A abertura 205 pode, em alguns casos, estar localizada em uma posição próxima a uma borda externa da gotícula 201. A parte inferior da Figura 2B representa uma vista lateral do atuador de gotículas. A luz da fonte de luz 204 é 25 transmitida, através da abertura 205 no eletrodo 206, através da gotícula, para o sensor.

A Figura 3 ilustra um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da invenção. A superfície superior 300 pode incluir a região refletiva 301, ou, em alguns casos, toda a superfície superior pode ser refletiva. A fonte 5 de luz 303 e o detector ou sensor 304 estão localizados no mesmo lado da gotícula 301. Eles podem, em alguns casos, estar localizados substancialmente no mesmo plano no mesmo lado da gotícula 301. O substrato superior 300 inclui uma região refletiva 301 e é separado do substrato inferior 302 por uma lacuna 305. 10 Como alternativa, a região refletiva 301 pode ser a superfície inferior. A lacuna 305 pode conter a gotícula 301. A fonte de luz 303 está no mesmo lado da gotícula 301 que o sensor 304 e pode, em alguns casos, estar substancialmente no mesmo plano que o sensor 304. A região refletiva 301 pode se tornar refletiva pelo 15 uso de materiais refletivos e/ou pelo recobrimento com materiais refletivos, tal como alumínio, ouro, cromo refletivo ou qualquer outro revestimento refletivo. A luz transmitida pela fonte de luz 303 é refletida para fora da região refletiva 301, efetivamente duplicando o caminho óptico da luz através da gotícula. A região refletiva 301 pode ser substancialmente 100% refletiva ou pode 20 refletir apenas determinadas larguras de banda da luz.

A Figura 4A ilustra um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da invenção. Tanto o substrato superior 400 quanto o substrato inferior 402 incluem as 25 regiões refletivas 410 e 412, respectivamente. A fonte de luz 403 e o detector ou sensor 404 estão localizados no mesmo lado da

gotícula 401. A superfície refletiva 412 deixa abertura suficiente para a luz entrar na gotícula em uma região da mesma e sair da gotícula em outra região dela. De preferência, a distância entre os pontos de entrada e saída é substancialmente maximizada. A 5 superfície refletiva 410 sobre substancialmente a gotícula de modo a minimizar a perda de luz via o substrato superior. A luz transmitida pela fonte de luz 403 entra na gotícula 401 através do substrato inferior 402. A luz é refletida para fora das superfícies refletivas 410 e 412 através da gotícula 401, e sai da gotícula 401 10 para o sensor 404. Os substratos superior e inferior podem ser invertidos neste exemplo.

A Figura 4B ilustra um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da invenção. Tanto o substrato superior 405 quanto o substrato inferior 406 incluem as 15 regiões refletivas 410 e 412, respectivamente. A fonte de luz 403 e o sensor 404 estão localizados no lado oposto da gotícula 401. A superfície refletiva 412 deixa abertura suficiente para a luz entrar na gotícula em uma região. A superfície refletiva 410 deixa abertura suficiente para a luz entrar na gotícula em uma região. 20 De preferência, a distância entre os pontos de entrada e saída é substancialmente maximizado. A luz transmitida pela fonte de luz 403 entra na gotícula 401 através do substrato inferior 406. A luz é refletida para fora das superfícies refletivas 410 e 412 através da gotícula 401, e sai da gotícula 401 através do substrato superior 25 405 para o sensor 404. Os substratos superior e inferior podem ser invertidos neste exemplo.

A Figura 4C ilustra um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da invenção. A superfície inferior 402 é pelo menos parcialmente transmissiva e/ou inclui regiões pelo menos parcialmente transmissivas para 5 entrada e saída de luz para e a partir da gotícula 401. A superfície superior 400 pode ou não ser transmissiva. Em algumas concretizações, tal como a ilustrada, a distância entre o substrato superior 400 e o substrato inferior 402 é escolhida em relação ao tamanho e às propriedades da gotícula e do eletrodo (caso esteja 10 presente) para fazer com que a gotícula 401 assuma um formato substancialmente cupular ou semi-esférico. Dessa maneira, a luz proveniente da fonte de luz 403 entrando em uma região da gotícula 401 através do substrato inferior 402 passa pela reflexão interna total (TIR), refletindo-se para fora das superfícies internas 15 ao longo da curvatura da gotícula, e sai em outra região da gotícula 401 através do substrato inferior 402 até o detector ou sensor 404. Neste caso, o índice refrativo da gotícula deve ser maior do que o do meio circundante para que a TIR ocorra e resulte um caminho óptico aumentado. Embora a Figura 4C 20 ilustra uma concretização em que o formato da gotícula é alterado simetricamente para suportar a TIR, também deve ser observado que a gotícula pode ser alterada assimetricamente. Por exemplo, quando a gotícula está sendo controlada por eletroumectação, um lado da gotícula pode ter um ângulo de contato agudo (umectante) 25 enquanto o outro lado é obtuso (não-umectante). Nesta configuração, a fonte 403 e o detector 404 podem ser ortogonais.

Por exemplo, essa fonte de luz pode estar localizada no lado inferior da gotícula, enquanto que o sensor está localizado no lado oposto da gotícula.

A Figura 5 ilustra um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da invenção. Nesta concretização, a luz transmitida da fonte de luz 503 passa através da gotícula 501 para o sensor 504. A gotícula 501, que tem um índice refrativo superior comparado à superfície interna do substrato superior 500 e do substrato inferior 502 e/ou comparado ao fluido de enchimento. A gotícula 501 opera como um guia de ondas utilizando o fenômeno de reflexão interna total, resultando em um caminho óptico consideravelmente aumentado. O índice refrativo  $n_2$  da gotícula 501 é suficientemente maior do que o índice refrativo das superfícies superior e inferior  $n_1$  e o índice refrativo do fluido de enchimento  $n_3$  para fazer com que a gotícula funcione como um guia de ondas. Em outras palavras,  $n_2 > \{n_3, n_1\}$ .

Em um aspecto dessa concretização, o comprimento da gotícula 501 é significativamente aumentado (por exemplo, para 10 ou 20 gotículas), e a luz transmitida pela fonte de luz 503 passa através da gotícula 501, que funciona como um guia de ondas transmitindo luz para o sensor 504.

Em outro aspecto da concretização, várias gotículas, tal como cerca de 1 a 30 gotículas ou cerca de 10 a 20 gotículas, podem ser adicionadas à gotícula para modificar a faixa dinâmica do detector. Se uma gotícula for muito densa ou se a

absorção precisar ser diminuída, por exemplo, pode-se adicionar um diluente, tampão ou mistura de reação usando operações de gotículas para unir a gotícula a uma ou mais gotículas adicionais. A adição das gotículas pode ajudar a obter um sinal discernível. A 5 adição das gotículas pode ocorrer em tempo real. Por exemplo, se, em tempo real, for medida a saída, e for determinado que a adição de uma gotícula ou gotículas melhoraria a saída, então mais gotículas podem ser adicionadas para obter uma saída suficiente. Por outro lado, se a absorção na gotícula precisar ser aumentada, 10 então a produção de espécies absorventes pode ser concentrada no atuador de gotículas em um pequeno número de gotículas usando métodos para pré-concentração.

Embora a Figura 5 ilustre uma concretização não-restritiva em que a fonte de luz 503 encontra-se lateral à 15 gotícula 501, a luz poderia ser transmitida de cima, de baixo ou em um ângulo. Se a luz for transmitida de cima ou de baixo, o ângulo deve estar abaixo do ângulo crítico para permitir que a luz passe através do guia de ondas.

Materiais com baixo índice de refração 20 poderiam ser usados para revestir o substrato superior 500 ou o substrato inferior 502, por exemplo, ou o substrato superior 500 e o substrato inferior 502 podem ser feitos de um material com baixo índice de refração. Reflon e Cytop são exemplos de materiais compatíveis com baixo índice de refração úteis na 25 invenção. Um fluido de enchimento também pode ser selecionado com um índice de refração menor do que o da gotícula.

As concretizações ilustradas nas Figuras 1 a 5 estão focadas na alteração do posicionamento da fonte de luz e do detector, e/ou na alteração da refração da superfície superior ou inferior. As concretizações subsequentes irão se focar na 5 alteração do tamanho da gotícula, ou na combinação das concretizações, em que tanto o tamanho de gotícula quanto o posicionamento da fonte, o posicionamento do detector e/ou a refração da superfície superior e inferior são alterados.

A Figura 6 ilustra um dispositivo ou 10 configuração de detecção de absorbância da invenção. O caminho óptico da luz, a partir da fonte de luz 607, à medida que passa através da gotícula AB para o detector ou sensor 608, é aumentado verticalmente graças à presença de rebaixos ou lacunas de diferentes alturas no atuador de gotículas. O atuador de 15 gotículas tem uma primeira lacuna 604 com uma altura determinada (tal como cerca de 100  $\mu\text{m}$ ) e uma segunda lacuna 605 de altura maior (tal como cerca de 500  $\mu\text{m}$ ). As gotículas A e B são primeiro posicionadas na lacuna 604 de altura menor. Uma ou mais gotículas tendo volume suficiente podem ser 20 transportadas para a lacuna 605. No exemplo ilustrado aqui, as gotículas A e B são unidas usando operações de gotículas na lacuna 605 para produzir a gotícula Ab tendo uma altura de gotícula aumentada em relação às gotículas iniciais. A fonte 607 e o detector 608 estão localizados abaixo e acima da lacuna 605 de 25 maior altura. O caminho óptico da luz a partir da fonte de luz 607

à medida que passa através da gotícula Ab na lacuna 605 de altura maior para o sensor 608 é aumentado verticalmente.

A Figura 7 ilustra um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da invenção. Nesta concretização, o caminho óptico da luz a partir da fonte de luz 705 à medida que ela passa através da gotícula 703, na abertura 706, para o detector ou sensor 704, é aumentado verticalmente em relação à altura da gotícula, conforme estabelecido pela altura da lacuna 709. A parte superior da Figura 7 mostra a vista lateral da concretização ilustrando o substrato superior 700 separado do substrato inferior 702 pela lacuna 709. A lacuna 709 pode conter a gotícula 701. O substrato superior 700 inclui uma abertura 706. A abertura 706 pode ter uma capacidade de volume similar ou maior do que o tamanho da gotícula 701. A abertura 706 pode ser um capilar. O substrato inferior 702 pode incluir uma região transparente que está sob a abertura 706 em alinhamento com a trajetória de luz a partir da fonte de luz 705 para o sensor 704. A parte inferior da Figura 7 mostra uma vista superior da concretização, ilustrando a abertura 706 no substrato superior 700. Embora a abertura 706 seja ilustrada, neste exemplo, no substrato superior, deve-se observar que ela pode estar no substrato inferior ou até mesmo em uma parede lateral ou outra estrutura do atuador de gotículas.

Uma gotícula 701 é colocada no atuador de gotículas. A gotícula 701 pode ser posicionada na abertura 706 e forçada a entrar 706, por exemplo, por ação capilar, por meios

eletrostáticos, mecânicos ou outros meios. A abertura 706 tem um diâmetro selecionado em relação à altura da lacuna 709 e ao tamanho da gotícula 701 para fazer com que a gotícula 701 entre passivamente na abertura 706. Se D na figura for menor do que H,  
5 a gotícula 704 irá entrar passivamente na abertura 706 (note que a figura não é proporcional às dimensões reais). A luz da fonte de luz 705 é transmitida, através da gotícula 703 na abertura 706, para o sensor 704.

A Figura 8 ilustra um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da invenção (vista superior). Nesta concretização, uma região transparente 801 é proporcionada no substrato 800 de modo que substancialmente toda a luz que chega ao sensor (não ilustrada) seja transmitida através da gotícula 802. O eletrodo 803 é formado usando um material opaco, tal como alumínio, cromo, cobre ou outros materiais usados para formar eletrodos. Como alternativa, um material opaco pode ser revestido no eletrodo ou no substrato ao qual o eletrodo está associado. O material opaco pode estar na mesma superfície que o eletrodo 803, ou embaixo do atuador de gotículas, por exemplo. Além disso, como ilustrado, a região opaca pode se estender para regiões do substrato além do eletrodo 803, à medida que necessário, para bloquear totalmente a luz que não passa pela região transparente 801. A região transparente 801 pode ser dimensionada para transmitir a quantidade de luz desejada a partir de uma fonte de luz (não ilustrada). A região transparente 801 pode incluir uma ou mais regiões transparentes,

e pode ser um arranjo de regiões transparentes. A região transparente 801 pode conter uma rede de difração ou outro elemento óptico. O eletrodo em si pode ser uma rede de difração. Elementos ópticos difrativos, ou outros elementos ópticos, tais 5 como lentes, podem ser padronizados no metal ou na primeira camada condutora na região transparente 801. A região transparente 801 pode ser semi-transparente ou pode incluir ou ser compreendida de um filtro que transmite um conjunto de comprimentos de onda desejado. De maneira similar, as regiões 10 opacas podem ser semi-opacas ou podem incluir um filtro que exclui um conjunto de comprimentos de onda desejado. Tais elementos ópticos difrativos também podem ser úteis em outras formas de detecção óptica, tal como na fluorescência e na luminescência, em que filtros ópticos também podem ser 15 construídos.

A Figura 9A ilustra um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da invenção. Nesta concretização, uma única gotícula 901 é alongada para proporcionar uma trajetória de luz alongada para detecção. Uma 20 única gotícula pode ser alongada pela adição de várias gotículas ou pela redução do tamanho do eletrodo unitário. No aspecto específico ilustrado, cada eletrodo 910 é constituído de vários eletrodos menores 911. Ao ativar esses eletrodos menores em uma sequência, a gotícula 901 pode ser alongada para formar a 25 gotícula alongada 902. O caminho óptico da luz, a partir da fonte de luz 902 à medida que passa através da gotícula 902 para o

detector ou sensor 904, é, desse forma, aumentado. Diferentes eletrodos podem ser ativados para alongar a gotícula lateralmente. A fonte 903 e o detector 904 estão, nesta concretização, localizados lateralmente em relação à gotícula. Sem dúvidas, uma configuração similar pode ser disposta verticalmente para alongar uma gotícula na direção vertical, ou em qualquer outra orientação espacial.

A Figura 9B ilustra um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da invenção. Como ilustrado, a gotícula 905 é alongada na presença do campo elétrico para formar uma gotícula alongada 907. O caminho óptico da luz, a partir da fonte de luz 902 à medida que passa através da gotícula 907 para o detector ou sensor 904, é, desse forma, aumentado. A fonte de luz 903 e o sensor 904 são colocados horizontalmente ao longo da direção de alongamento da gotícula. O eletrodo alongado ou em forma de fio 906 alimenta o campo que faz com que a gotícula geralmente se conforme ao formato do eletrodo 906, formando assim a gotícula alongada 907.

A Figura 10A ilustra um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da invenção. Nesta concretização, a fonte de luz 1005 e o detector ou sensor 1006 estão no mesmo lado do atuador de gotículas, e podem estar substancialmente no mesmo plano, mas não no mesmo plano que a gotícula 1003. O substrato superior 1000 é separado do substrato inferior 1002 pela lacuna 1010. A gotícula 1003 pode estar presente na lacuna 1010. A luz proveniente da fonte de luz

1005 é redirecionada pelo prisma 1001a através da gotícula 1003. A luz proveniente da gotícula 1003 é redirecionada pelo prisma 1001b ao sensor 1006. Qualquer elemento óptico usado para redirecionar a luz, por exemplo, espelhos, pode ser usado nesta 5 configuração. Além disso, a fonte de luz e o sensor podem estar localizados em qualquer orientação espacial em relação à gotícula, contanto que os elementos ópticos usados para redirecionar a luz façam com que a luz seja direcionada substancialmente em uma direção através da gotícula que 10 proporcione uma trajetória de luz aumentada em relação às outras direções possíveis através da gotícula pelas quais a luz poderia ser direcionada.

A Figura 10B ilustra um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da invenção. Nesta 15 concretização, a luz proveniente da fonte de luz 1005 é transmitida para a gotícula 1003 usando uma fibra óptica 1004a e da gotícula 1003 para o detector ou sensor 1006 usando a fibra óptica 1004b.

Na Figura 10C, diferentes configurações da 20 fibra óptica 1004 e do atuador de gotículas são ilustradas. Por exemplo, pode-se construir um atuador de gotículas que tem uma extensão dentro do qual a gotícula 1003 é posicionada. As fibras ópticas podem ser configuradas em qualquer um dos lados do aspecto de extensão.

25 A Figura 11 ilustra um dispositivo ou configuração de detecção de absorbância da invenção. Nesta

concretização, o fluido de enchimento 1105 inclui corantes que absorvem a luz de interesse. A luz proveniente da fonte de luz 1104 direciona a luz através da gotícula 1102 para o detector ou sensor 1100. Certa parte de toda a luz que não passa através da gotícula 1102 é absorvida ou refletida pelo fluido de enchimento 1105. Esta concretização é particularmente adequada para configurações em que a fonte de luz 1104 e/ou o detector 1100 é maior do que a gotícula 1102. A área circundando a gotícula 1102 pode ser mascarada com o fluido de enchimento 1105. O fluido de enchimento 1105 pode conter um corante ou um filtro de cor inversa, o fluido de enchimento 1105 pode ser opaco e/ou o fluido de enchimento 1105 pode ter um índice de refração para desviar a luz para fora do sensor 1100 e não através da gotícula 1102.

Em uma concretização relacionada, o fluido de  
15 enchimento pode ser um óleo, tal como um óleo de silicone,  
dopado com partículas solúveis em óleo para dispersar a luz  
proveniente de uma gotícula emissora de luz (por exemplo,  
gotícula fluorescente), de modo que a luz da gotícula não se dirija  
a outra gotícula.

20 Diversos corantes podem ser usados nesta  
concretização. A Keystone Aniline produz corantes solúveis em  
óleo (e também corantes fluorescentes) que poderiam ser  
utilizados. Pode-se usar um corante negro, tal como negro de  
carvão. O óleo de silicone colorido também é disponibilizado  
25 pela Gelest, por exemplo, DMS-T21BLU e DMS-T21RED.

Outros exemplos de corantes adequados incluem: Sandoplast Red BB, magenta, sudan I, sudan II, sudan III e sudan IV, oil red O e Nile red.

Em uma concretização, o corante solúvel em óleo também funciona como um surfactante.

### **8.1 Fonte de Luz e Detectores**

Nas concretizações acima, qualquer fonte de luz monocromática pode ser usada com um filtro. LEDs que são sintonizados para o comprimento de onda do corante medida na gotícula são úteis. Os lasers podem ser úteis. Os detectores ou sensores podem ser silício, fotodiodo, vários fotodiodos, arranjos de fotodiodos, sensores individuais, ou CCD adicional, fotodiodos de avalanche, PMT (tubo fotomultiplicador), PMTs de contagem de fótons ou quaisquer outros detectores de baixo ruído, por exemplo. Exemplos de fontes de luz, detectores e configurações são apresentados no Pedido de Patente Internacional Nº PCT/US2006/47486, intitulado "Droplet-Based Biochemistry", depositado em 11 de dezembro 2006, cuja revelação é incorporada aqui por referência. Será apreciado que, embora a revelação esteja focada na detecção da absorbância de uma gotícula, muitas das configurações também serão adequadas para aperfeiçoar a detecção da fluorescência e/ou luminescência de uma gotícula.

### **8.2 Atuador de Gotículas**

Para exemplos de arquiteturas de atuador de gotículas adequadas para uso com a presente invenção, consulte a

Patente U.S. 6,911,132, intitulada, "Apparatus for Manipulating Droplets by Electrowetting-Based Techniques," depositada em 28 de junho de 2005 em nome de Pamula e col.; Pedido de Patente U.S. Nº 11/343,284, intitulado, "Apparatuses and Methods for Manipulating Droplets on a Printed Circuit Board," depositado em 30 de janeiro de 2006; Patente U.S. 6,773,566, intitulada, "Electrostatic Actuators for Microfluidics and Methods for Using Same," expedida em 10 de agosto de 2004 e 6,565,727, intitulada, "Actuators for Microfluidics Without Moving Parts," expedida em 24 de janeiro de 2000, ambas de Shenderov e col.; e o Pedido de Patente Internacional Nº PCT/US2006/47486 de Pollack e col., intitulado, "Droplet-Based Biochemistry," depositado em 11 de dezembro de 2006, cujas revelações são incorporadas ao presente para fins de referência. As alturas de lacuna são, de preferência, na faixa de 10 µm a 1 µm, e, mais preferencialmente, de 100 µm a 10 mm, e ainda mais preferencialmente, na faixa de 100 µm a 1 mm. As dimensões do eletrodo estão de preferência na faixa de 10 µm, mais preferencialmente, na faixa de 100 µm, ainda mais preferencialmente, na faixa de 10 µm a 1000 µm.

20

### **8.3 Fluidos**

Para exemplo de fluidos de amostra úteis de acordo com a abordagem da invenção, consulte as patentes listadas na seção 8.2, em especial o Pedido de Patente Internacional Nº PCT/US 2006/47486, intitulado "Droplet-Based Biochemistry", depositado em 11 de dezembro de 2006.

Em algumas concretizações, o fluido inclui uma amostra biológica, tal como sangue inteiro, fluido linfático, soro, plasma,, suor, saliva, escarro, fluido cerebroespinhal, fluido amniótico, fluido seminal, excreção vaginal, fluido seroso, fluido 5 sinovial, fluido pericardial, fluido peritonial, fluido pleural, transudatos, exudatos, fluido cístico, bile, urina, fluido gástrico, fluido intestinal, amostras fecais, tecidos fluidizados, organismos fluidizados, esfregaços biológicos e lavagens biológicas.

#### **8.4 Fluidos de Enchimento**

10 A lacuna será normalmente preenchida com um fluido de enchimento. O fluido de enchimento pode, por exemplo, ser um óleo de baixa viscosidade, tal como óleo de silicone; ou um gás, tal como ar ou um gás inerte. Outros exemplos de fluidos de enchimento são apresentados no Pedido de Patente 15 Internacional Nº PCT/US2006/47486, intitulado "Droplet-Based Biochemistry", depositado em 11 de dezembro 2006, cuja revelação é incorporada aqui por referência.

#### **Comentários Conclusivos**

A descrição detalhada anterior das 20 concretizações se refere aos desenhos em anexo, os quais ilustram concretizações específicas da invenção. Outras concretizações com estruturas e operações diferentes não divergem do âmbito da presente invenção.

O presente relatório descritivo está dividido em 25 seções apenas visando a conveniência do leitor. Os títulos não devem ser interpretados como limitações ao âmbito da invenção.

Deve-se entender que vários detalhes da presente invenção podem sofrer modificações sem divergir do âmbito da presente invenção. Além do mais, a descrição anterior serve apenas para fins de ilustração, e não de limitação, uma vez que a presente invenção é definida pelas reivindicações apresentadas adiante.

## **REIVINDICAÇÕES**

1. – Método para determinar a absorbância de uma gotícula, o método sendo caracterizado por compreender:

5        (a) proporcionar um atuador de gotículas,  
compreendendo:

(i) dois substratos separados para formar uma lacuna; e

10      (ii) uma gotícula posicionada na lacuna e tendo uma altura de gotícula estabelecida pelas superfícies dos dois substratos.

15      (b) proporcionar uma fonte de luz configurada para transmitir luz através da gotícula e um sensor configurado para detectar a luz a partir da gotícula, criando assim uma trajetória de luz através da gotícula e substancialmente paralela às superfícies dos substratos, sendo que a trajetória de luz através da gotícula é maior do que a altura da gotícula;

20      (c) direcionar a luz a partir da fonte de luz, através da gotícula e para o sensor;

          (d) detectar a energia da luz no sensor; e

          (e) determinar, com base na energia da luz detectada, uma propriedade óptica da gotícula.

2. – Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a trajetória através da gotícula é menor do que 1 cm.

3. – Método para determinar a absorbância de uma gotícula, o método sendo caracterizado por compreender: (a) proporcionar um atuador de gotículas, compreendendo:

5        (i) dois substratos separados para formar uma lacuna; e

          (ii) uma gotícula posicionada na lacuna e tendo uma altura de gotícula estabelecida pelas superfícies dos dois substratos.

10      (b) proporcionar uma fonte de luz configurada para transmitir luz através da gotícula e um sensor configurado para detectar a luz proveniente da gotícula, criando assim uma trajetória de luz através da gotícula, sendo que a trajetória de luz através da gotícula é maior do que a altura da gotícula;

15      (c) realizar operações de gotícula para alongar a gotícula ao longo da trajetória de luz através da gotícula; e

          (d) direcionar a luz a partir da fonte de luz, através da gotícula e para o sensor;

          (e) detectar a energia da luz no sensor; e

20      (f) determinar, a partir da energia de luz detectada, uma propriedade óptica da gotícula.

4. – Método, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a trajetória através da gotícula é menor do que 1 cm.

25      5. – Método, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por adicionalmente compreender posicionar a

gotícula dentro de uma abertura de um substrato, aumentando assim a altura da gotícula.

6. – Método, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por adicionalmente compreender alongar a gotícula 5 ao longo de um eixo geométrico vertical central da gotícula definido pela trajetória da luz usando um eletrodo.

7. – Método, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato a trajetória de luz através da gotícula é substancialmente perpendicular à altura da gotícula e/ou às 10 superfícies dos substratos.

8. – Método, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a trajetória de luz através da gotícula pode ser estabelecida em um ângulo que é substancialmente agudo em relação a uma das superfícies que 15 estabelecem a altura da gotícula.

9. – Método, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por adicionalmente compreender realizar uma operação de gotícula e/ou adicionar uma gotícula adicional à gotícula de modo a aumentar a altura da gotícula.

20 10. – Método, de acordo com a reivindicação 3, adicionalmente compreendendo uma gotícula disposta na lacuna em uma trajetória da fonte de luz, caracterizado pelo fato de que:

(a) a gotícula compreende esferas; e

(b) a propriedade óptica da gotícula indica uma

25 propriedade óptica das esferas.

11. – Método, de acordo com a reivindicação 3, adicionalmente compreendendo uma gotícula disposta na lacuna em uma trajetória da fonte de luz, caracterizado pelo fato de que:

- (a) a gotícula comprehende esferas biológicas; e
  - (b) a propriedade óptica da gotícula indica uma  
ca das células biológicas.

12. – Método, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por adicionalmente compreender:

- 10 (a) uma gotícula na lacuna em uma trajetória da  
fonte de luz; e

(b) fluido de enchimento circundando a  
gotícula.

13. – Método, de acordo com a reivindicação 3,  
caracterizado pelo fato de que a gotícula compreende esferas, e a  
15 propriedade óptica da esfera indica uma propriedade óptica das  
esferas.

14. – Método, de acordo com a reivindicação 3,  
caracterizado pelo fato de que a gotícula compreende células  
biológicas, e a propriedade óptica da gotícula indica uma  
20 propriedade óptica das células biológicas.

15. – Método, de acordo com a reivindicação 3,  
caracterizado por adicionalmente compreender proporcionar a  
gotícula em um fluido de enchimento tendo características de  
refração de luz diferentes das características de refração de luz da  
gotícula, sendo que a luz incidente no fluido de enchimento não  
chega ao sensor.

16. – Método, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por adicionalmente compreender proporcionar a gotícula em um fluido de enchimento tendo características de absorção de luz diferentes das características de absorção de luz da gotícula, sendo que a luz em um comprimento de onda de interesse passa através da gotícula para o sensor, mas não passa através do fluido de enchimento para o sensor.

17. – Método para determinar a absorbância de uma gotícula, o método sendo caracterizado por compreender:

10 (a) proporcionar um atuador de gotículas, compreendendo:

(i) dois substratos separados para formar uma lacuna; e

15 (ii) uma gotícula posicionada na lacuna e tendo uma altura de gotícula estabelecida pelas superfícies dos dois substratos.

20 (b) proporcionar uma fonte de luz configurada para transmitir luz através da gotícula e um sensor configurado para detectar a luz a partir da gotícula, criando assim uma trajetória de luz através da gotícula, sendo que a trajetória de luz através da gotícula é maior do que a altura da gotícula, e que a fonte e o sensor são afastados de um eixo geométrico vertical central da gotícula e a fonte e o sensor são dispostos em lados opostos do atuador de gotículas;

25 (c) direcionar a luz a partir da fonte de luz, através da gotícula e para o sensor;

(d) detectar a energia da luz no sensor; e  
(e) determinar, com base na energia da luz detectada, uma propriedade óptica da gotícula.

18. – Método, de acordo com a reivindicação 5 17, caracterizado pelo fato de que a trajetória através da gotícula é menor do que 1 cm.

19. – Método, de acordo com a reivindicação 10 17, caracterizado por adicionalmente compreender proporcionar a fonte de luz e o sensor afastados um do outro em relação a um eixo geométrico vertical central da gotícula.

20. – Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a trajetória de luz através da gotícula é pelo menos duas vezes maior do que a altura da gotícula.

15 21. – Método para determinar a absorbância de uma gotícula, o método sendo caracterizado por compreender:

(a) proporcionar um atuador de gotículas, compreendendo:

20 (i) dois substratos separados para formar uma lacuna; e

(ii) uma gotícula posicionada na lacuna e tendo uma altura de gotícula estabelecida pelas superfícies dos dois substratos.

25 (b) proporcionar uma fonte de luz configurada para transmitir luz através da gotícula e um sensor configurado para detectar a luz proveniente da gotícula, criando assim uma

trajetória de luz através da gotícula, sendo que a trajetória de luz através da gotícula é maior do que a altura da gotícula;

(c) usar um material difrativo para direcionar a luz a partir da fonte de luz, através da gotícula e para o sensor;

5 (d) detectar a energia da luz no sensor; e

(e) determinar, com base na energia da luz detectada, uma propriedade óptica da gotícula.

22. – Método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a trajetória da luz através da 10 gotícula é menor do que 1 cm.

23. – Método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que direcionar a trajetória de luz adicionalmente compreende direcionar a trajetória de luz através de um material difrativo antes de direcionar a trajetória de luz 15 através da gotícula.

24. – Método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que direcionar a trajetória de luz adicionalmente compreende direcionar a trajetória de luz através de uma abertura óptica compreendendo o material difrativo antes 20 de direcionar a trajetória de luz através da gotícula.

25. – Método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que direcionar a trajetória da luz adicionalmente compreende direcionar a trajetória usando um elemento óptico.

26. – Método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que direcionar a trajetória da luz

adicionalmente compreende direcionar a trajetória usando uma fibra óptica compreendendo o material difrativo.

27. – Dispositivo, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por adicionalmente compreender 5 uma fibra óptica configurada para direcionar a luz a partir da fonte de luz para a gotícula e/ou uma fibra óptica compreendendo o material difrativo e configurada para receber a luz a partir da gotícula.

28. – Dispositivo, de acordo com a 10 reivindicação 21, caracterizado por adicionalmente compreender um ou mais elementos ópticos compreendendo o material difrativo disposto entre a fonte de luz e a gotícula e/ou um ou mais elementos ópticos dispostos entre a gotícula e o sensor.

29. – Método, de acordo com a reivindicação 15 21, caracterizado pelo fato de que direcionar a trajetória de luz adicionalmente compreende direcionar a trajetória para refletir-se para fora de uma superfície de um dos dois substratos ou de ambos.

30. – Método para determinar a absorbância de 20 uma gotícula, o método sendo caracterizado por compreender:

(a) proporcionar um atuador de gotículas, compreendendo:

(i) dois substratos separados para formar uma lacuna; e

25 (ii) uma gotícula posicionada na lacuna e tendo uma altura de gotícula estabelecida pelas superfícies dos dois

substratos, sendo que a gotícula é misturada com um reagente em uma localização afastada do substrato;

(b) proporcionar uma fonte de luz configurada para transmitir luz através da gotícula e um sensor configurado 5 para detectar a luz a partir da gotícula, criando assim uma trajetória de luz através da gotícula, sendo que a trajetória de luz através da gotícula é maior do que a altura da gotícula.

(c) direcionar a luz a partir da fonte de luz, através da gotícula e para o sensor;

10 (d) detectar a energia da luz no sensor; e

(e) determinar, com base na energia da luz detectada, uma propriedade óptica da gotícula.

31. – Método, de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que a trajetória da luz através da 15 gotícula é menor do que 1 cm.

32. – Método para determinar a absorbância de uma gotícula, o método sendo caracterizado por compreender:

(a) proporcionar um atuador de gotículas, compreendendo:

20 (i) dois substratos separados para formar uma lacuna; e

(ii) uma gotícula posicionada na lacuna e tendo uma altura de gotícula estabelecida pelas superfícies dos dois substratos, sendo que um ou mais dos substratos compreendem 25 um material tendo um índice de refração menor do que o da gotícula;

- (b) proporcionar uma fonte de luz configurada para transmitir luz através da gotícula e um sensor configurado para detectar a luz a partir da gotícula, criando assim uma trajetória de luz através da gotícula, sendo que a trajetória de luz 5 através da gotícula é maior do que a altura da gotícula;
- (c) direcionar a luz a partir da fonte de luz, através da gotícula e para o sensor;
- (d) detectar a energia da luz no sensor; e
- (e) determinar, com base na energia da luz 10 detectada, uma propriedade óptica da gotícula.

33. – Método, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que a trajetória da luz através da gotícula é menor do que 1 cm.

34. – Dispositivo atuador de gotículas, 15 caracterizado por compreender:

(a) dois substratos separados para formar uma lacuna, um ou ambos os substratos compreendendo eletrodos configurados para realizar uma ou mais operações de gotículas, sendo que uma gotícula posicionada na lacuna tem uma altura de 20 gotícula estabelecida pelas superfícies dos dois substratos;

(b) uma fonte de luz configurada para transmitir luz através da gotícula; e

(c) um sensor configurado para detectar a luz a partir da gotícula;

25 sendo que a fonte de luz e o sensor são configurados para criar uma trajetória de luz através da gotícula, e

que a trajetória de luz através da gotícula é maior do que a altura da gotícula, e a trajetória de luz através da gotícula é substancialmente paralela às superfícies dos substratos.

35. – Método, de acordo com a reivindicação 5 34, caracterizado pelo fato de que a trajetória da luz através da gotícula é menor do que 1 cm.

36. – Dispositivo atuador de gotículas, caracterizado por compreender:

10 (a) dois substratos separados para formar uma lacuna, um ou ambos os substratos compreendendo eletrodos configurados para realizar uma ou mais operações de gotículas, sendo que uma gotícula posicionada na lacuna tem uma altura de gotícula estabelecida pelas superfícies dos dois substratos;

15 (b) uma fonte de luz configurada para transmitir luz através da gotícula; e

(c) um sensor configurado para detectar a luz a partir da gotícula;

sendo que a fonte de luz e o sensor são configurados para criar uma trajetória de luz através da gotícula, e 20 que a trajetória de luz através da gotícula é maior do que a altura da gotícula, e que um ou mais dos eletrodos são configurados para realizar uma ou mais operações de gotículas alongando a gotícula de uma forma que aumente a distância da trajetória de luz através da gotícula.

37. – Dispositivo, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que a trajetória da luz através da gotícula é menor do que 1 cm.

38. – Dispositivo, de acordo com a  
5 reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que a fonte de luz e o sensor são configurados de modo que a trajetória de luz através da gotícula seja substancialmente perpendicular à altura da gotícula.

39. – Dispositivo, de acordo com a  
reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que a fonte de luz e o  
10 sensor são dispostos de modo que a trajetória de luz através da gotícula esteja em um ângulo substancialmente agudo em relação a uma das superfícies que estabelecem a altura da gotícula.

40. – Dispositivo, de acordo com a  
reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que a fonte de luz e o  
15 sensor são configurados de modo que a trajetória de luz através da gotícula seja pelo menos duas vezes maior do que a altura da gotícula.

41. – Dispositivo, de acordo com a  
reivindicação 35, caracterizado por compreender uma gotícula  
20 posicionada na lacuna na trajetória da fonte de luz, sendo que a gotícula compreende esferas, e a propriedade óptica da gotícula indica uma propriedade óptica das esferas.

42. – Dispositivo, de acordo com a  
reivindicação 35, caracterizado por compreender uma gotícula  
25 posicionada na lacuna na trajetória da fonte de luz, sendo que a

gotícula compreende células biológicas, e a propriedade óptica da gotícula indica uma propriedade óptica das células biológicas.

43. – Dispositivo atuador de gotículas, caracterizado por compreender:

5 (a) dois substratos separados para formar uma lacuna, um ou ambos os substratos compreendendo eletrodos configurados para realizar uma ou mais operações de gotículas, sendo que uma gotícula posicionada na lacuna tem uma altura de gotícula estabelecida pelas superfícies dos dois substratos;

10 (b) uma fonte de luz configurada para transmitir luz através da gotícula; e

(c) um sensor configurado para detectar a luz a partir da gotícula;

sendo que a fonte de luz e o sensor são  
15 configurados para criar uma trajetória de luz através da gotícula, e que a trajetória de luz através da gotícula é maior do que a altura da gotícula, e em que a fonte de luz e o sensor são afastados de um eixo geométrico vertical central da gotícula, e a fonte e o sensor são dispostos em lados opostos do atuador de gotículas.

20 44. – Dispositivo, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a trajetória da luz através da gotícula é menor do que 1 cm.

45. – Dispositivo, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a fonte de luz e o sensor são dispostos em uma relação afastada em relação a um eixo geométrico vertical central da gotícula.

46. – Dispositivo atuador de gotículas, caracterizado por compreender:

(a) dois substratos separados para formar uma lacuna, um ou ambos os substratos compreendendo eletrodos configurados para realizar uma ou mais operações de gotículas, sendo que uma gotícula posicionada na lacuna tem uma altura de gotícula estabelecida pelas superfícies dos dois substratos;

(b) uma fonte de luz configurada para transmitir luz;

(c) um material difrativo configurado para direcionar a luz através da gotícula; e

(d) um sensor configurado para detectar a luz a partir da gotícula;

sendo que a fonte de luz e o sensor são configurados para criar uma trajetória de luz através da gotícula e que a trajetória de luz através da gotícula é maior do que a altura da gotícula.

47. – Dispositivo, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que a trajetória da luz através da gotícula é menor do que 1 cm.

48. – Dispositivo, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que o material difrativo compreende uma abertura óptica entre a fonte de luz e a gotícula configurada para transmitir luz através da gotícula.

49. – Dispositivo, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que o material difrativo é posicionado entre a fonte de luz e a gotícula.

5 50. – Dispositivo, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que o material difrativo compreende uma superfície refletiva configurada para refletir a luz saindo da gotícula de volta através da gotícula.

51. – Dispositivo atuador de gotículas, caracterizado por compreender:

10 (a) dois substratos separados para formar uma lacuna, um ou ambos os substratos compreendendo eletrodos configurados para realizar uma ou mais operações de gotículas, sendo que uma gotícula posicionada na lacuna tem uma altura de gotícula estabelecida pelas superfícies dos dois substratos, e sendo  
15 que um ou mais dos substratos compreende um material tendo um índice de refração menor do que o da gotícula;

(b) uma fonte de luz configurada para transmitir luz através da gotícula; e

20 (c) um sensor configurado para detectar a luz a partir da gotícula;

sendo que a fonte de luz e o sensor são configurados para criar uma trajetória de luz através da gotícula e que a trajetória de luz através da gotícula é maior do que a altura da gotícula.

52. – Dispositivo, de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato de que a trajetória da luz através da gotícula é menor do que 1 cm.

53. – Dispositivo atuador de gotículas, caracterizado por compreender dois substratos separados para formar uma lacuna, um ou ambos os substratos compreendendo eletrodos configurados para realizar uma ou mais operações de gotícula, em que:

10 (a) uma gotícula posicionada na lacuna tem uma altura de gotícula estabelecida pelas superfícies dos dois substratos; e

15 (b) um ou mais dos substratos compreendem uma região rebaixada, de modo que uma gotícula localizada na região rebaixada tenha uma altura de gotícula maior do que uma gotícula localizada em uma região que não é tão rebaixada.

54. – Atuador de gotículas, de acordo com a reivindicação 53, caracterizado por adicionalmente compreender:

(a) uma fonte de luz configurada para transmitir luz de forma substancialmente vertical através da gotícula; e

20 (b) um sensor configurado para detectar a luz a partir da gotícula.

55. – Dispositivo, de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de que a trajetória da luz através da gotícula é menor do que 1 cm.

25 56. – Dispositivo atuador de gotículas, caracterizado por compreender:

(a) dois substratos separados para formar uma lacuna, um ou ambos os substratos compreendendo eletrodos configurados para realizar uma ou mais operações de gotícula, em que:

5 (i) uma gotícula posicionada na lacuna tem uma altura de gotícula estabelecida pelas superfícies dos dois substratos; e

10 (ii) um ou mais dos substratos compreendem uma abertura configurada de modo que uma gotícula em contato com a abertura entre na abertura, conferindo assim à gotícula uma altura de gotícula maior do que uma gotícula localizada na lacuna;

(b) uma fonte de luz configurada para transmitir luz de forma substancialmente vertical através da gotícula; e

15 (c) um sensor configurado para detectar a luz a partir da gotícula.

57. – Dispositivo, de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo fato de que a trajetória da luz através da gotícula é menor do que 1 cm.

58. – Dispositivo, de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo fato de que o fluido de enchimento bloqueia parte ou toda a luz, emitida pela fonte de luz e tendo uma faixa de comprimento de onda alvo, impedindo-a de passar através do fluido de enchimento sem passar através da gotícula, de modo que a luz bloqueada pelo fluido de enchimento não seja detectada pelo sensor.

59. – Dispositivo, de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo fato de que o fluido de enchimento compreende um corante.

60. – Dispositivo atuador de gotículas,  
5 caracterizado por compreender:

(a) dois substratos separados para formar uma lacuna, um ou ambos os substratos compreendendo eletrodos configurados para realizar uma ou mais operações de gotícula;

10 (b) uma gotícula posicionada na lacuna tendo uma altura de gotícula estabelecida pelas superfícies dos dois substratos; e

(c) um fluido de enchimento compreendendo um aditivo que reduz ou elimina a transmissão de uma faixa de luz predeterminada.

15 61. – Dispositivo atuador de gotículas, de acordo com a reivindicação 60, caracterizado pelo fato de que o aditivo compreende uma partícula e/ou um corante.

20 62. – Dispositivo atuador de gotículas, de acordo com a reivindicação 60, caracterizado pelo fato de que o aditivo compreende um corante que também funciona como surfactante.

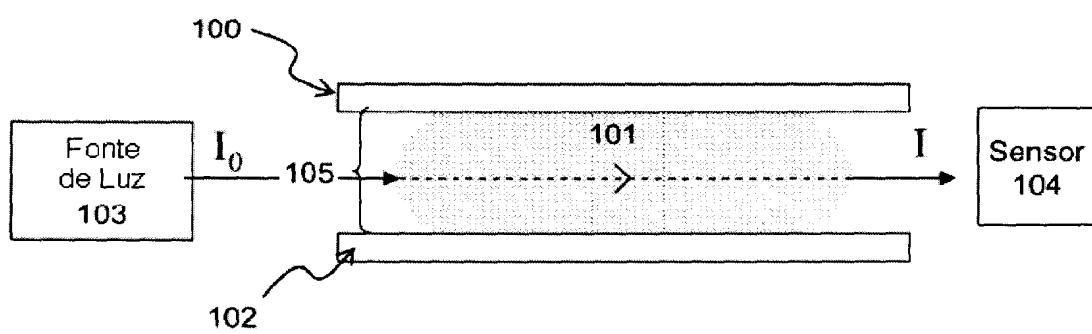


Figura 1

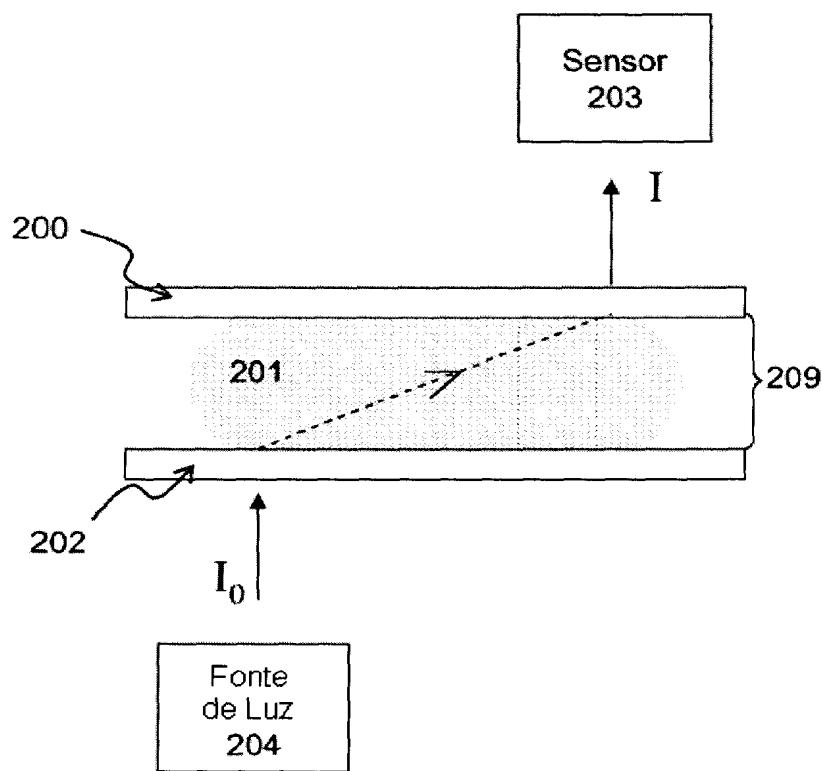


Figura 2A

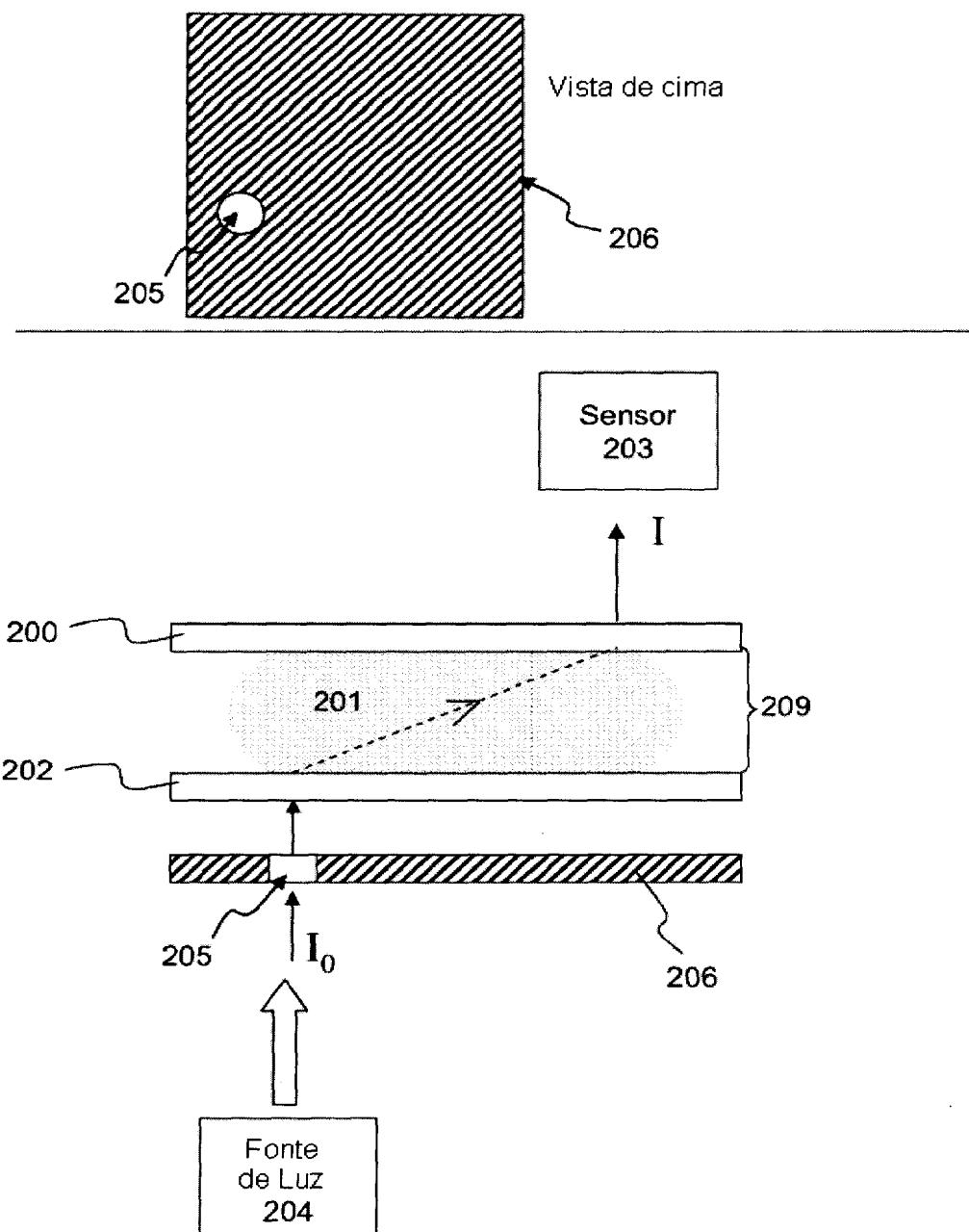


Figura 2B

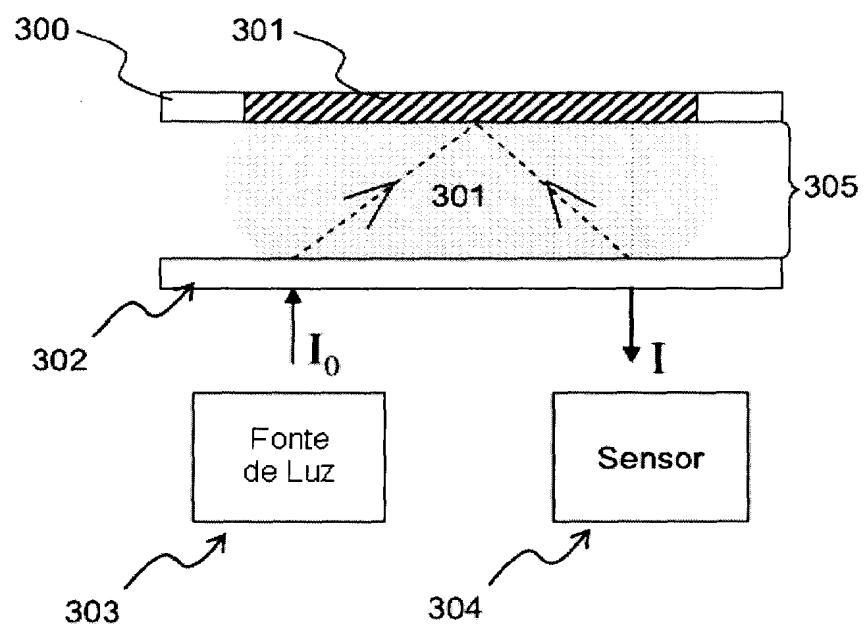


Figura 3

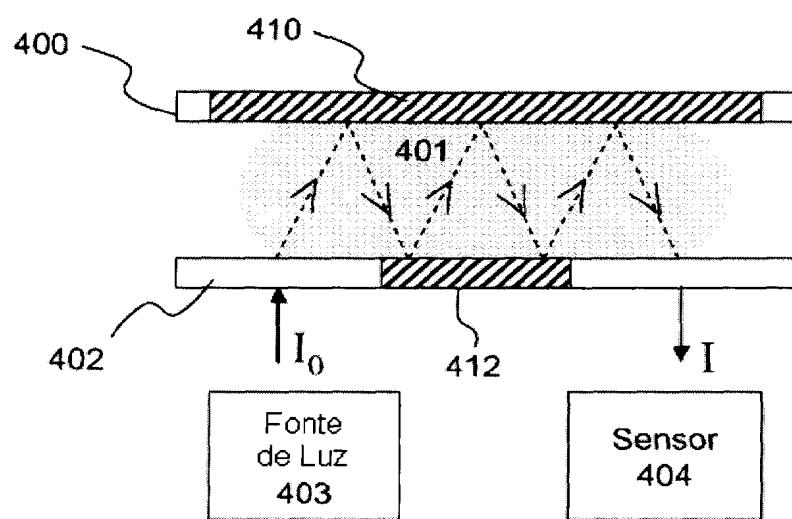


Figura 4A

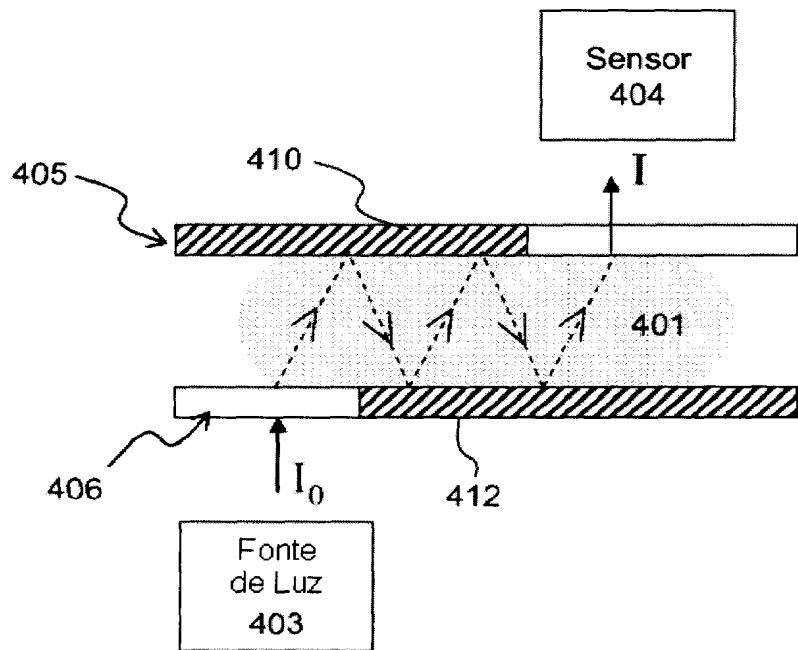


Figura 4B

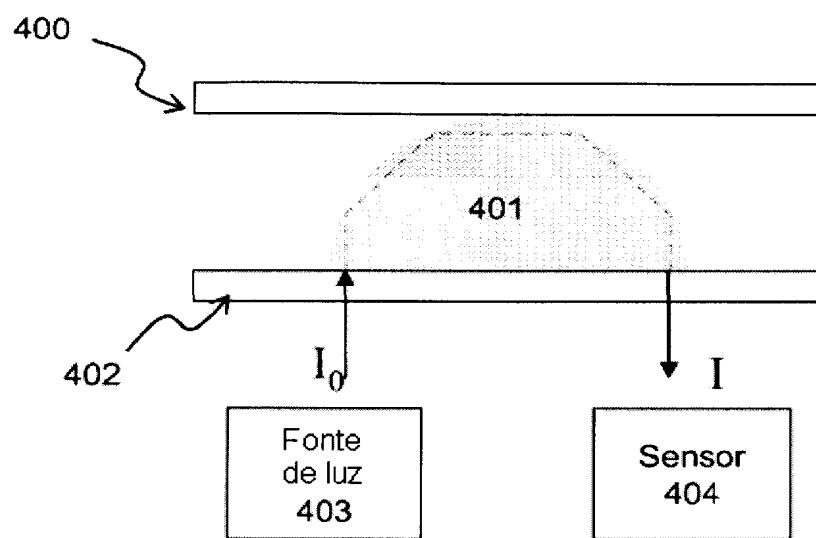


Figura 4C

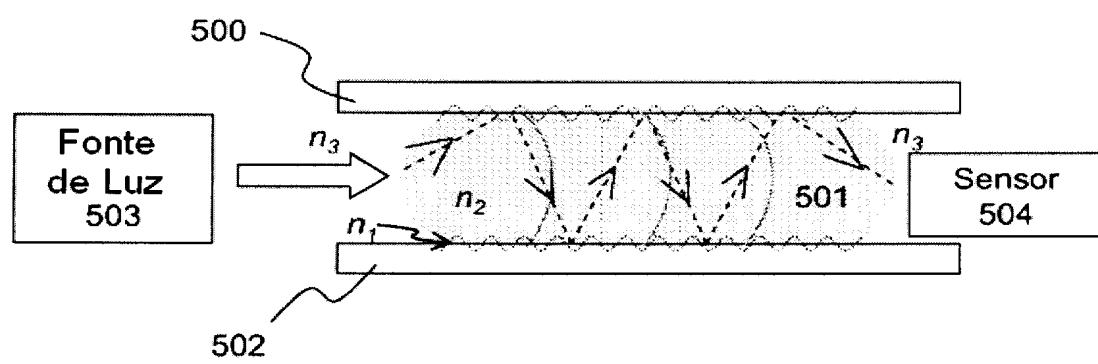


Figura 5

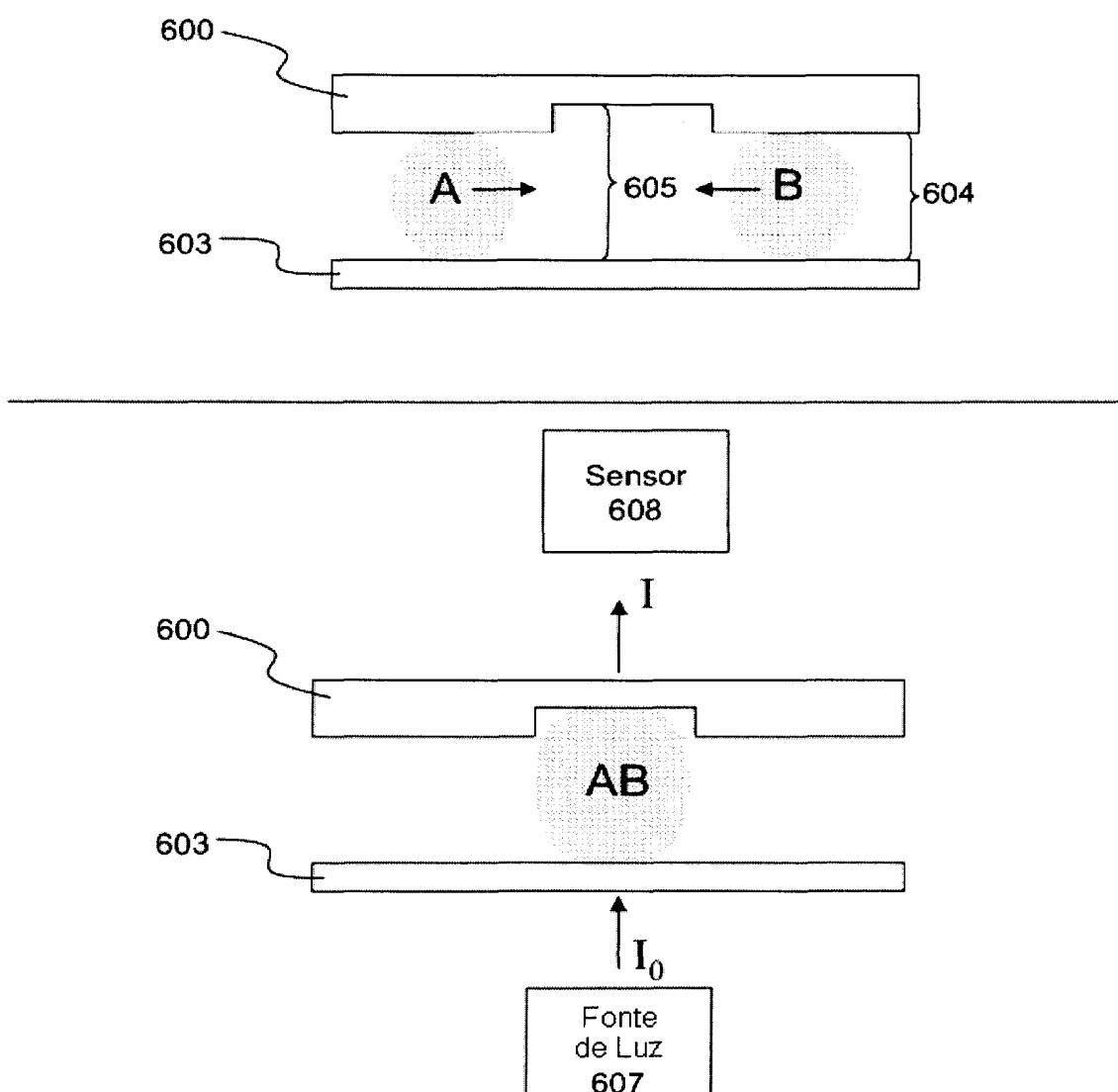


Figura 6

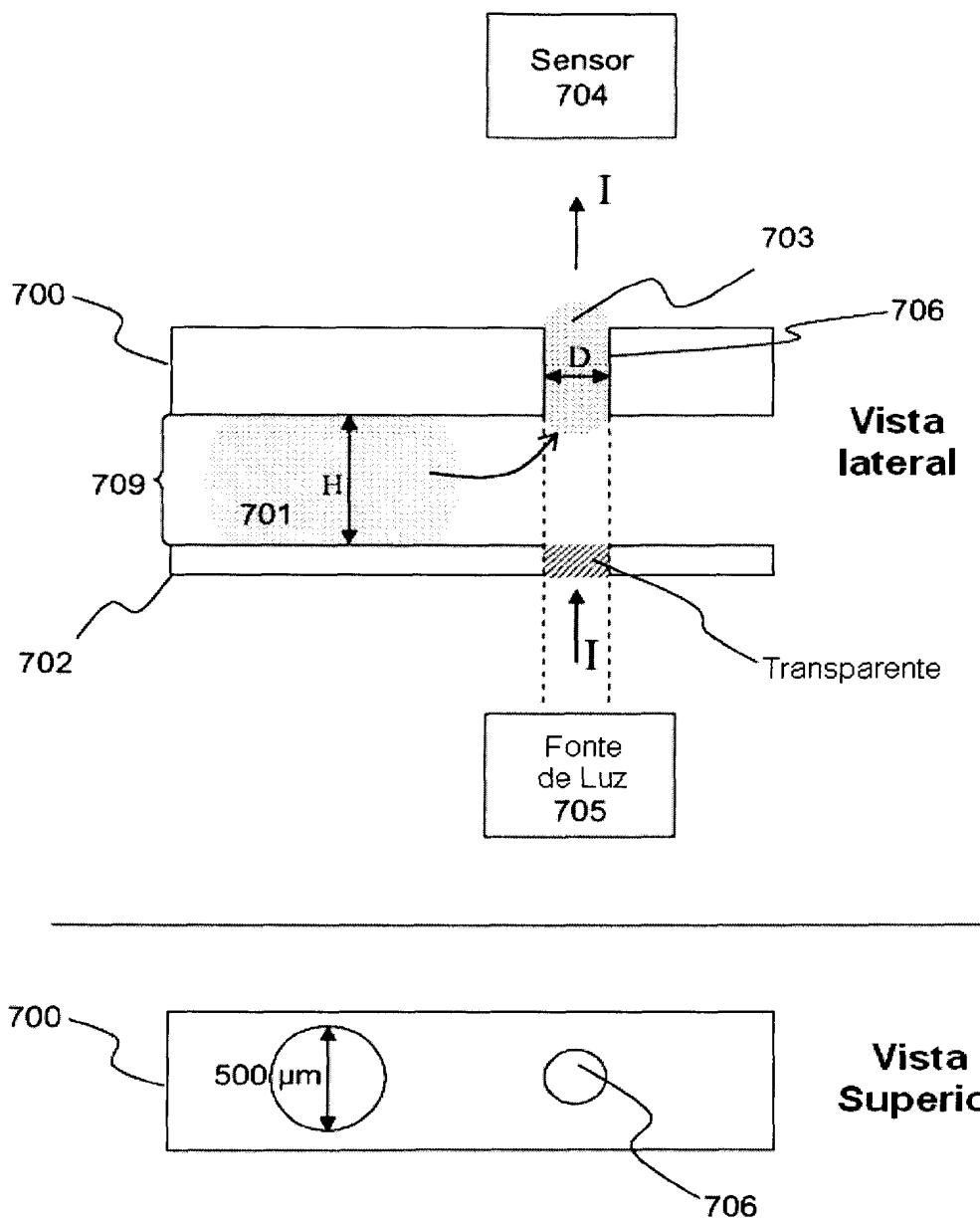


Figura 7

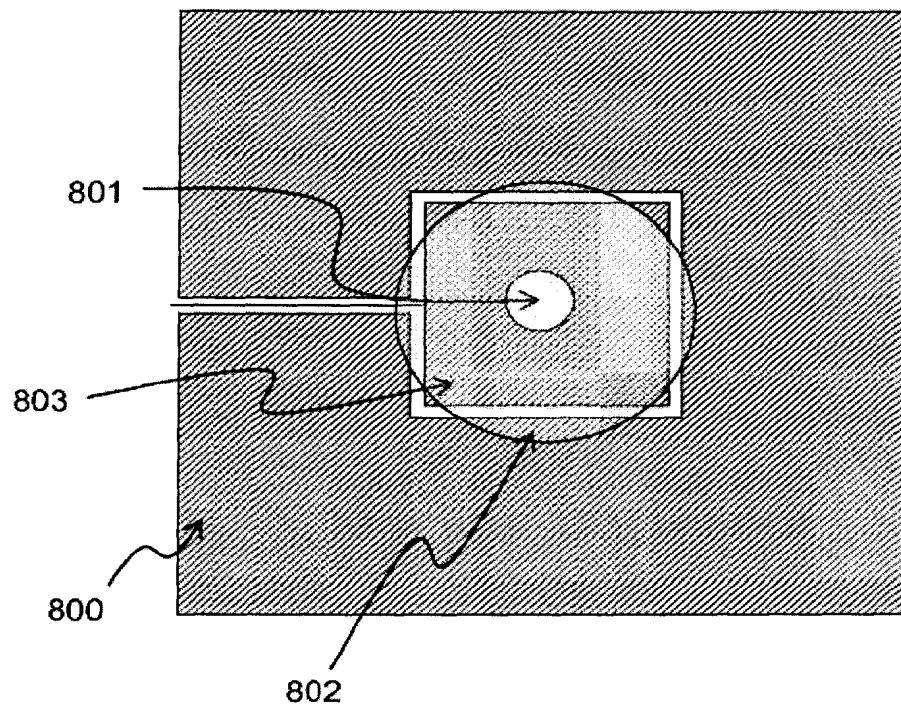


Figura 8

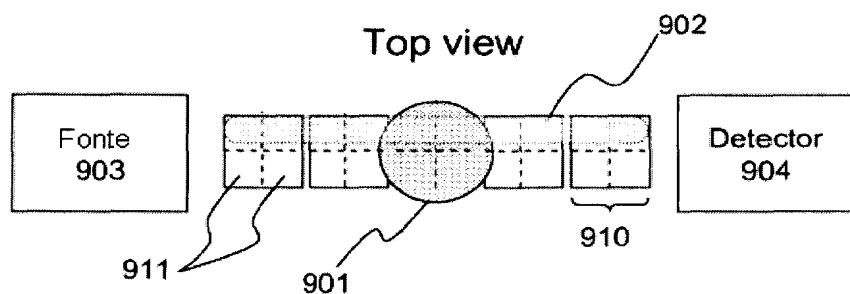


Figura 9A

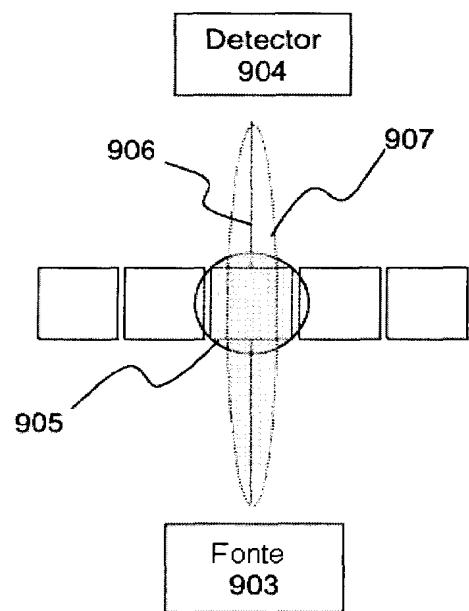


Figura 9B

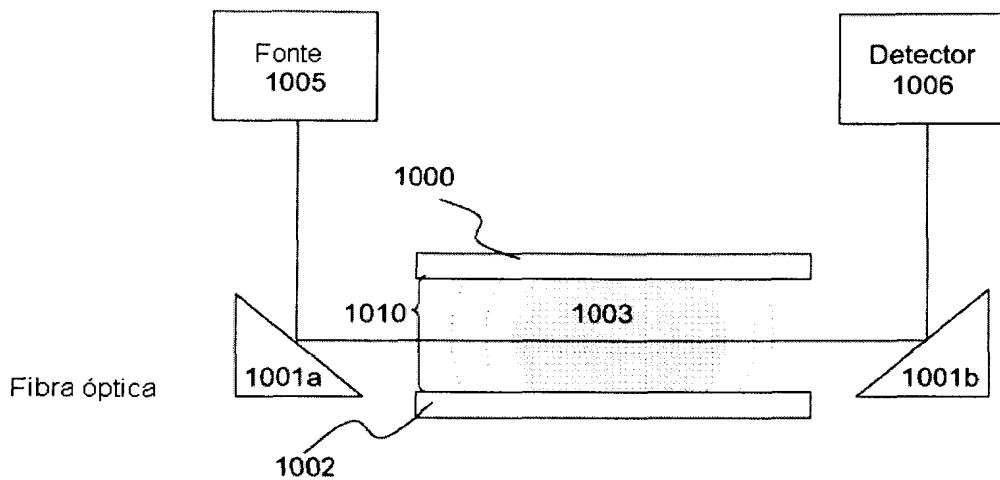


Figura 10A

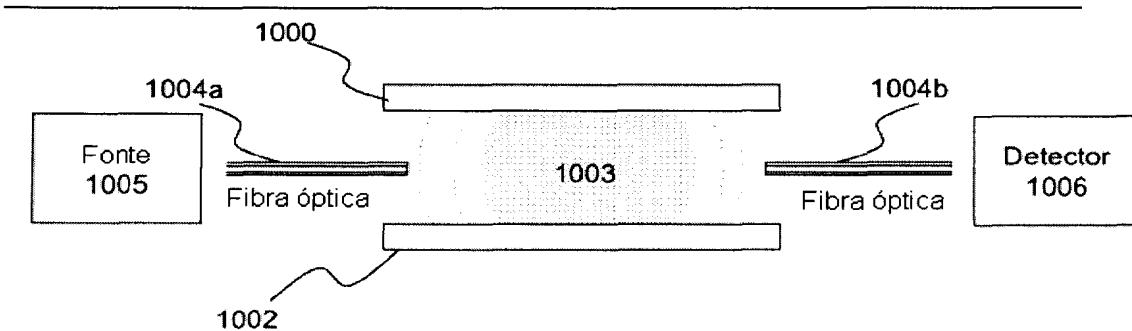


Figura 10B

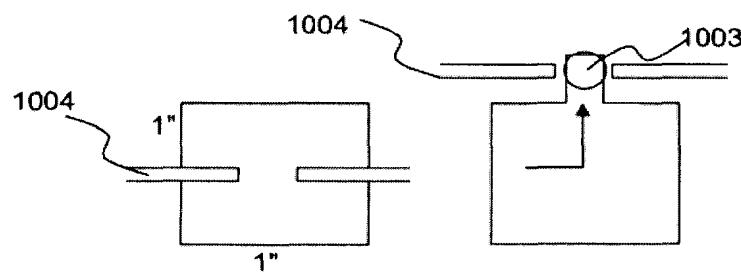


Figura 10C

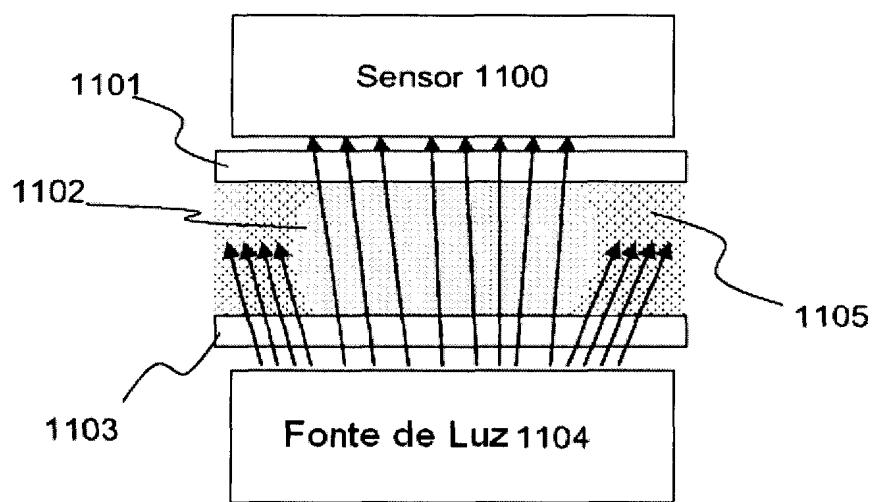


Figura 11

## **RESUMO**

Patente de Invenção para “**DISPOSITIVOS ATUADORES DE GOTÍCULAS, CONFIGURAÇÕES, E MÉTODOS PARA APERFEIÇOAR A DETECÇÃO DA 5 ABSORBÂNCIA**”.

São revelados dispositivos, configurações e métodos para aperfeiçoar a detecção da absorbância. Por exemplo, são revelados métodos e dispositivos para determinar a absorbância de uma gotícula, por exemplo, uma gotícula em um 10 atuador de gotículas, mediante a provisão de uma trajetória de luz alongada através da gotícula.