

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6155419号
(P6155419)

(45) 発行日 平成29年7月5日(2017.7.5)

(24) 登録日 平成29年6月16日(2017.6.16)

(51) Int. Cl. F I
 GO 1 N 35/08 (2006.01) GO 1 N 35/08 B
 GO 1 N 35/10 (2006.01) GO 1 N 35/10 A

請求項の数 15 (全 31 頁)

(21) 出願番号	特願2013-501535 (P2013-501535)	(73) 特許権者	504121623
(86) (22) 出願日	平成23年3月25日 (2011. 3. 25)		バイオーラッド・ラボラトリーズ・インコーポレーテッド
(65) 公表番号	特表2013-524170 (P2013-524170A)		アメリカ合衆国カリフォルニア州、ハーキユレス、アルフレッド・ノーベル・ドライブ 1000
(43) 公表日	平成25年6月17日 (2013. 6. 17)	(74) 代理人	100108453
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/030097		弁理士 村山 靖彦
(87) 国際公開番号	W02011/120020	(74) 代理人	100110364
(87) 国際公開日	平成23年9月29日 (2011. 9. 29)		弁理士 実広 信哉
審査請求日	平成26年3月25日 (2014. 3. 25)	(74) 代理人	100133400
(31) 優先権主張番号	61/341, 065		弁理士 阿部 達彦
(32) 優先日	平成22年3月25日 (2010. 3. 25)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/467, 347		
(32) 優先日	平成23年3月24日 (2011. 3. 24)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 検出用の液滴輸送システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

検出のために液滴を輸送する方法であって、

外部チューブおよび内部チューブを備える先端部を、連続相内に配置された複数の液滴を含むエマルジョンに接触させて配置するステップであって、前記外部チューブが、第1の開口端を形成すると共に前記内部チューブの包囲部分を取り囲んでおり、前記内部チューブが、前記第1の開口端から外に延在して前記第1の開口端の下方に第2の開口端を形成する突出部分を作る、ステップと、

前記エマルジョンの液滴を、前記第2の開口端を介して前記内部チューブの中に取り込むステップと、

取り込まれた液滴を、前記内部チューブから試験領域に移動させるステップと、

流体を、前記外部チューブによって形成された前記第1の開口端から前記内部チューブの前記突出部分の表面上に計量分配するステップであって、前記流体が前記連続相に対して混和性である、ステップと、

を含む、検出のために液滴を輸送する方法。

【請求項 2】

前記配置するステップが、前記エマルジョンと前記外部チューブとの間の接触を引き起こさずに前記エマルジョンと前記内部チューブとの間の接触を引き起こすステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記内部チューブおよび前記外部チューブが、互いに同軸上にある、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

液滴を取り込む前記ステップが、前記外部チューブによって形成された前記第 1 の開口端から計量分配された前記流体の少なくとも一部を、前記内部チューブに導入するステップを含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記エマルジョンが容器によって保持され、前記配置するステップが、前記内部チューブの前記突出部分の少なくとも下部領域を前記容器内に配置するステップを含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 6】

前記内部チューブが、内部チャネルを形成しており、前記取り込むステップが、前記内部チャネルに陰圧をかけるステップを含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記配置するステップが、前記先端部が静止状態に保持されている間に前記エマルジョンを移動させるステップを含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

液滴が前記試験領域内を移動するとき、前記試験領域から受信された光を検出するステップをさらに含む、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 9】

前記試験領域で試験された液滴に関連したデータを収集するステップをさらに含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

連続相内に配置された複数の液滴を含むエマルジョンと接触するように構成されている先端部であって、前記先端部が外部チューブおよび内部チューブを備えており、前記外部チューブが、第 1 の開口端を形成すると共に前記内部チューブの包囲部分を取り囲んでおり、前記内部チューブが、前記第 1 の開口端から外に延在して前記第 1 の開口端の下方に第 2 の開口端を形成する突出部分を作る、先端部と、

試験領域と、

30

前記試験領域内を流れる流体からの光を検出するように構成されている検出器と、

前記エマルジョンの液滴を、前記第 2 の開口端を介して前記内部チューブの中に取り込んだり、流体を、前記外部チューブによって形成された前記第 1 の開口端から前記内部チューブの前記突出部分の表面上に計量分配したり、取り込まれた液滴を、前記内部チューブから前記試験領域に移動させたりするように作動することができる 1 つ又は複数のポンプであって、前記流体が前記連続相に対して混和性である、1 つ又は複数のポンプと、を備える、検出のために液滴を輸送するためのシステム。

【請求項 11】

前記外部チューブおよび前記内部チューブが、それぞれ、互いに同軸上にある、請求項 10 に記載のシステム。

40

【請求項 12】

前記外部チューブおよび前記内部チューブは、それぞれの異なるポンプに動作可能に接続される、請求項 10 又は 11 に記載のシステム。

【請求項 13】

前記 1 つ又は複数のポンプが、前記内部チューブに陰圧をかけるように構成されている第 1 のポンプと、前記外部チューブに陽圧をかけるように構成されている第 2 のポンプと、を含む、請求項 10 から 12 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 14】

前記検出器によって検出された光に基づいて、前記エマルジョンの液滴の特性を決定するように構成されているプロセッサをさらに含む、請求項 10 から 13 のいずれか一項に

50

記載のシステム。

【請求項15】

前記1つ又は複数のポンプが、各チューブが流体を計量分配するように前記内部チューブおよび前記外部チューブに陽圧をかけることによって、前記先端部を洗浄するように構成されている、請求項10から14のいずれか一項に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[優先権出願の相互参照]

本出願は、あらゆる目的でそのそれぞれの全体が参照により本明細書に組み込まれている下記米国仮特許出願、すなわち:2010年3月25日に出願した第61/341,218号;および2011年3月24日に出願した第61/467,347号の、米国特許法第119条第e項(35 U.S.C. § 119(e))による利益に基づくものでありかつその利益を主張するものである。

【0002】

[その他の資料の相互参照]

本出願は、下記の資料、すなわち:2006年5月9日に発行された米国特許第7,041,481号;2010年7月8日に公開された米国特許出願公開第2010/0173394 A1号;およびJoseph R.Lakowicz, PRINCIPLES OF FLUORESCENCE SPECTROSCOPY (第2版、1999)のそれぞれを、あらゆる目的で、その全体を参照により組み込む。

【背景技術】

【0003】

多くの生物医学的応用は、サンプルのハイスループットアッセイに依存する。例えば、研究および臨床の応用では、標的特異的な試薬を使用するハイスループット遺伝子検査によって、とりわけ、創薬、バイオマーカーの発見、および臨床診断に関するサンプルの高品質情報を、提供することができる。別の例として、感染性疾患の検出は、高信頼性の結果をもたらすように、多数の遺伝的標的に関するサンプルのスクリーニングをしばしば必要とする。

【0004】

エマルジョンには、ハイスループットアッセイを変革させるかなりの見込みがある。乳化技法は、生化学反応のための独立した反応チャンバとして機能する何十億もの水性液滴を作製することができる。例えば水性サンプル(例えば、200マイクロリットル)は、個々の小成分(例えば、細胞、核酸、タンパク質)を、大規模なハイスループットの手法で個別に処置し、加工し、かつ研究することが可能になるように、液滴(例えば、それぞれ50ピコリットルの4百万個の液滴)に分割することができる。

【0005】

水性液滴は、油中水エマルジョン(W/O)が作製されるように、油中に懸濁させることができる。エマルジョンは、加熱、冷却、および輸送中に液滴が合体するのを低減させまたは防止するように、界面活性剤で安定化させることができ、それによって熱サイクリングを行うことが可能になる。したがってエマルジョンは、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)を使用して液滴中で核酸標的分子の単一コピー増幅を行うのに使用されてきた。標的に対して陽性である液滴の画分は、サンプル中の標的の濃度を評価するのに使用することができる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

エマルジョンをベースにしたアッセイは、その魅力にも関わらず、ハイスループット試験に関する技術的課題を提示する。例として、液滴の配置および充填密度を、アッセイ中に実質的に変化させる必要がある。核酸増幅のバッチ形態では、エマルジョンが、このエマルジョンを保持する容器に対してほぼ静止状態にある間、エマルジョンの液滴(またはエマルジョンのアレイ)を、同時に反応させる(例えば、サーマルサイクラーで熱により

10

20

30

40

50

循環させる)ことができる。熱サイクリング後、液滴に関するデータを収集するために、液滴を、例えば流体の流れにより連続的に試験位置に輸送する必要がある。このように、液滴を流体の流れによって容器(または容器のレイ)から試験位置に輸送することが可能なシステムが、求められている。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の開示は、液滴を、先端部から検出用の試験位置に輸送するための方法および装置を含めたシステムを提供する。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】本発明の開示の態様による、液滴および液滴ベースのアッセイを使用してサンプル分析の方法で実施することができる、例示的なステップを列挙するフローチャートである。

【図2】本発明の開示の態様による、容器から液滴を拾い上げ、液滴を互いに引き離し、かつ切り離された液滴を試験領域内に連続的に通して検出するための、例示的な液滴輸送システムの、選択された態様の模式図である。

【図3】本発明の開示の態様による、図2の液滴輸送システムの第1の例示的な実施形態の選択された態様の模式図であって、このシステムが、チャンネルを洗浄するための2位置マルチポート弁および第3のポンプを備えている状態の、模式図である。

【図4】本発明の開示の態様による、図2の液滴輸送システムの第2の例示的な実施形態の選択された態様の模式図であって、このシステムが、チャンネルを洗浄するための2位置マルチポート弁および第3のポンプを備えている状態の、模式図である。

【図5】本発明の開示の態様による、図2の液滴輸送システムの第3の例示的な実施形態の選択された態様の模式図であって、このシステムが、液滴を拾い上げるための同軸先端部を含んでいる状態の、模式図である。

【図6】本発明の開示の態様による、図5の「6」で示される領域で一般に得られる図5の輸送システムの駆動アセンブリの部分図であって、同軸先端部、この先端部を支持する相互接続、およびこの相互接続を支持する駆動アセンブリのアームを示す、部分図である。

【図7】本発明の開示の態様による、図6の同軸先端部および相互接続の図であって、この先端部の端部領域が、マルチウェルプレートのウェルによって保持されたエマルジョンにまで及んでいる状態の図である。

【図8】本発明の開示の態様による、図7の線8-8に沿って一般に得られた図7の同軸先端部、エマルジョン、およびウェルの概略断面図であって、エマルジョンが先端部によって拾い上げられるときの状態の概略断面図である。

【図9】本発明の開示の態様による、図8の場合と同様に得られた図7の同軸先端部の概略断面図であるが、先端部が洗浄ステーションで洗浄されている状態の概略断面図である。

【図10】本発明の開示の態様による、図2の液滴輸送システムの第4の例示的な実施形態の模式図であって、このシステムが、同軸先端部および3つのポンプを含んでいる状態の模式図である。

【図11】本発明の開示の態様による、図2の液滴輸送システムの第5の例示的な実施形態の模式図であって、このシステムが、同軸先端部および3つのポンプを含んでいる状態の模式図である。

【図12】本発明の開示の態様による、図2の液滴輸送システムの第6の例示的な実施形態の模式図であって、このシステムが、液滴の取込みを行いつつこのシステムの先端部を通して反対方向に計量分配している状態の模式図である。

【発明を実施するための形態】

【0009】

本発明の開示は、液滴を、先端部から検出用の試験位置に輸送するための方法および装置を含むシステムを提供する。

【0010】

10

20

30

40

50

本明細書に開示される輸送システムは、液滴を、流体の流れによって反応槽などの容器から検出ユニットの試験領域に輸送するための、流体工学的レイアウトを含むことができる。これらのシステムでは、とりわけ、(A)分析用に、臨床または環境サンプルなどのサンプルを調製し、(B)このサンプルを、それぞれが核酸標的(DNAまたはRNA)またはその他の対象の分析物(例えば、タンパク質分子または複合体)のほぼ1またはそれ以下のコピーのみを任意選択で含有している液滴またはその他の分配物(partition)に分割することによって、サンプルの成分を分離し、(C)液滴内の増幅および/またはその他の反応を実施して生成物を発生させ、ただし各液滴での増幅またはその他の反応の首尾良い出現が、液滴中の標的または分析物のコピーの存在に依存するものであり、(D)生成物、またはその特性を検出し、かつ/または(E)得られたデータを分析することを含んでいてもよい。このように複合サンプルは、バックグラウンドおよびアッセイ時間が短縮されると共に、複数のより単純な、より容易に分析されるサンプルに変換することができる。

10

【0011】

検出のために液滴を輸送する方法が提供される。この方法では、先端部を、液滴を含むエマルジョンと接触させて配置することができる。先端部は、それぞれがチャンネルネットワークと流体連通して配置されている外部チャンネルおよび内部チャンネルを含むことができる。液滴は、エマルジョンから内部チャンネルを介してチャンネルネットワークに取り込むことができる。取り込まれた液滴は、チャンネルネットワークの試験領域に移動させることができる。

【0012】

20

検出のために液滴を輸送するためのシステムが提供される。システムは、エマルジョンと接触するように構成されており外部チャンネルおよび内部チャンネルを含む先端部を含むことができる。システムは、試験領域を含むチャンネルネットワークを含むことができ、1つまたは複数の圧力源、および検出器を含むことができる。1つまたは複数の圧力源は、チャンネルネットワークを介して外部チャンネルおよび内部チャンネルに独立して圧力を加えることが可能であってもよく、エマルジョンの液滴を、内部チャンネルを介してチャンネルネットワークに取り込み、取り込まれた液滴を試験領域までは運ぶように構成されていてもよい。検出器は、試験領域内を流れる流体からの光を検出するように構成されていてもよい。

【0013】

検出用に液滴を輸送する別の方法が提供される。この方法では、先端部を、連続相内に配置された水性液滴を含むエマルジョンと接触させて配置することができる。エマルジョンからの液滴は、先端部を介してチャンネルネットワークに取り込むことができる。取り込まれた液滴は、チャンネルネットワークの試験領域に移動させることができる。先端部に連続相よりも実質的に親水性の高い洗浄流体を通過させることができる。配置するステップ、取り込むステップ、移動させるステップを別のエマルジョンで繰り返すことができる。

30

【0014】

検出のために液滴を輸送するための別のシステムが提供される。このシステムは、先端部と、試験領域を含むチャンネルネットワークとを含むことができる。このシステムは、エマルジョンの液滴を、先端部を介してチャンネルネットワークに取り込み、取り込まれた液滴を試験領域まで運ぶように構成されている1つまたは複数の圧力源を含むことができる。このシステムはさらに、圧力源の少なくとも1つにそれぞれが動作可能に接続されている、第1の流体供給源および第2の流体供給源を含むことができる。第1の流体供給源は、第2の流体供給源によって提供される流体よりも実質的に親水性の高い洗浄流体を提供することができる。このシステムは、試験領域に動作可能に接続されている検出器を含むことができる。

40

【0015】

検出のために液滴を輸送するさらに別の方法が提供される。この方法では、先端部を、液滴を含むエマルジョンと接触させて配置することができる。液滴を、エマルジョンから先端部を介して、取り込まれた液滴と試験領域の間では開放しており試験流域の下流では閉じている流路に取り込むことができる。流路を試験領域の下流で開放することもできる

50

。試験領域に液滴を通過させることができる。

【0016】

検出用に液滴を輸送するさらに別の方法が提供される。この方法では、先端部を、液滴を含むエマルジョンと接触させて配置することができる。第1の圧力源からの圧力により、液滴を、エマルジョンから先端部を介して、合流領域および試験領域の上流にある保持チャンネルに取り込むことができる。第2の圧力源からの圧力により、合流領域に液滴を通過させることができる。第1および第2の圧力源の両方からの圧力により、試験領域に液滴を通過させることができる。

【0017】

検出用に液滴を輸送するためのさらにその他の別の方法が提供される。先端部を、液滴を含むエマルジョンと接触させて配置することができる。流体を第1の経路で流動させて第1の構成の弁に通して、液滴を、エマルジョンから先端部を介してチャンネルネットワークに取り込むことができる。第2の構成に弁を配置することができる。流体を少なくとも第2の経路および第3の経路で流動させて第2の構成の弁に通すことにより、液滴をチャンネルネットワークの試験領域を通して移動させることができる。光は、液滴が試験領域内を移動するとき、試験領域から検出することができる。

【0018】

検出のために液滴を輸送するためのさらに別のシステムが提供される。このシステムは、先端部およびチャンネルネットワークを含むことができる。チャンネルネットワークは、複数のポートを含みかつ第1の構成および第2の構成を有する弁を含むことができる。チャンネルネットワークは、弁のポートに接続されている複数のチャンネルを含むことができ、これらのチャンネルの少なくとも1つは、流路に沿って液滴の試験領域に延在している。このシステムはさらに、チャンネルネットワークに動作可能に接続されている少なくとも2つの圧力源を含むことができ、試験領域に動作可能に接続された検出器を含むことができる。第1の構成では、圧力源の少なくとも1つは、液滴が先端部を介してチャンネルネットワークに取り込まれるように、流体を流動させ、連通する一対のポートに通すように構成されていてもよい。第2の構成では、圧力源の少なくとも2つは、そのような液滴が試験領域内を移動する前に、取り込まれた液滴間の平均距離が増大するように、流体を流動させて別個の2対の連通ポートに通すように構成されていてもよい。

【0019】

1. 液滴ベースのアッセイの概観

図1は、液滴または分配率をベースにしたアッセイを実施するための例示的なシステム50を示す。手短に述べると、このシステムは、サンプル調製52、液滴発生54、反応56(例えば、増幅)、液滴取り込み58、液滴分離60、検出62、およびデータ処理および/または解析64を含むことができる。システムは、デジタルPCR(ポリメラーゼ連鎖反応)分析を実施するのに利用されてもよい。より具体的には、サンプル調製52は、臨床または環境サンプルなどのサンプルを収集するステップ、サンプルを処理して分析物(例えば、とりわけ核酸またはタンパク質、)を放出させるステップ、および分析物を含む反応混合物を形成するステップ(例えば、分析物でありまたは分析物に相当し、または分析物に応じて反応(例えば、連結反応)中に発生する、標的核酸の増幅のため)を含んでいてもよい。液滴発生54は、分析物および/または標的核酸を液滴にカプセル封入するステップを含んでいてもよく、例えば、1滴当たりの各分析物および/または標的核酸は平均して約1コピー以下であり、これらの液滴は、エマルジョンを形成するために油などの非混和性担体流体に懸濁されたものである。反応56は、液滴内に標的核酸が少しでもある場合には増幅された追加のコピーが形成されるように、熱サイクリングなどの適切な反応に液滴を供してPCRを誘発させるステップを含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、熱サイクリングは、バッチ形態で実施することができ、液滴は1つまたは複数の容器によって保持され、したがって正味の流量が不足している静止構成に一般に配置されている。液滴取り込み58は、液滴のエマルジョンを保持する1つまたは複数の容器から輸送システム内に、液滴を取り込むステップを含んでいてもよい。液滴分離60は、希釈流体を輸送システムの液滴に添加するス

10

20

30

40

50

テップ、液滴を単一ファイルに配置するステップ、および/または液滴間の平均距離を増大させるステップ(および/または、チャンネル内の液滴の線密度を減少させるステップ(すなわち、チャンネルの単位長当たりの液滴数を減少させるステップ))を含んでいてもよい。検出62は、増幅があるか否かを示す、液滴からのいくつかの信号を検出するステップを含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、検出は、単一ファイル内を流れるなど試験位置を流れかつ互いに切り離されている

液滴からの光を、検出するステップを含む。最後に、データ解析64は、増幅が生じる液滴のパーセンテージ(例えば、割合)に基づいて、サンプル中の分析物および/または標的核酸の濃度を評価するステップを含んでいてもよい。

【0020】

このシステムのこれらおよびその他の態様を、特に液滴輸送システムに関して以下にさらに詳細に記述し、相互参照の下で上記列挙されかつ参照により本明細書に組み込まれた特許文献において記述する。

【0021】

II. 液滴輸送の概観

このセクションは、1つまたは複数の容器から検出用の試験領域に液滴を搬送するための例示的な輸送システム80について記述する;図2を参照されたい。

【0022】

輸送システム80は、少なくとも1つの容器88によって保持されるエマルジョン86で液滴84を拾い上げるのに、先端部82を利用するように構成される。液滴は、液滴配列領域90で列を成し分離され、次いで試験領域92内を連続的に搬送されて、少なくとも1つの検出ユニット94で液滴の少なくとも1つの態様が検出される。検出ユニットは、試験領域92および/またはその中の流体/液滴を照明するための少なくとも1つの光源96と、照射された試験領域(および/またはその中の流体/液滴)から受信された光を検出するための少なくとも1つの検出器98とを含んでいてもよい。

【0023】

輸送システムは、先端部82に接続されたチャンネルネットワーク100を含んでいてもよい。輸送システムは、流体の流れを調節しかつ流体の流れがチャンネルネットワーク内に流入させ、流通させ、かつこのネットワークから流出させるために、チャンネル形成部材(例えば、チュービングおよび/または1つもしくは複数のチップ)および少なくとも1つの弁(例えば、弁アクチュエータを含んでいてもよい弁102~106)を含んでいてもよい。チャンネルネットワーク100の中、全体、および外への流体の流れは、サンプルポンプ108および希釈ポンプ110などの少なくとも1つのポンプによって駆動することができる。チャンネルネットワーク100内に導入された流体は、エマルジョン86と、リザーバ114によって形成されかつポンプの1つまたは複数に動作可能に接続された1つまたは複数の流体供給源112とによって供給することができる(洗浄流体を、先端部を介して導入してもよい)。各流体供給源は、システムのエマルジョンおよび/または担体相の連続相に対して混和性があってもよいが液滴の分散相ではない、疎水性流体(例えば、油)などの任意の適切な流体を提供することができる、または、チャンネルネットワークおよび/または先端部の洗浄部分に、比較的より親水性の高い流体を提供することができる。試験領域92内を移動する流体は、1つまたは複数の廃棄物受容器116に収集することができる。

【0024】

チャンネルネットワークは、複数のチャンネルを含む任意の流体工学アセンブリにすることができる。チャンネルネットワークは、チャンネル(例えば、チュービング、チップなどにより形成される)、1つまたは複数の弁、1つまたは複数のチャンバ、1つまたは複数の圧力源、流体供給源などの、任意の組合せを含むことができる。

【0025】

連続相、担体流体、および/または希釈流体は、水に対して非混和性である任意の液体(または液化可能な)化合物または液体化合物の混合物を含んでいてもよい、油または油相と呼ぶことができる。油は、合成されたものでも天然に生ずるものでもよい。油は、炭素

10

20

30

40

50

および/またはケイ素を含んでも含んでいなくてもよく、水素および/またはフッ素を含んでも含んでいなくてもよい。油は、親油性でも疎油性(lipophobic)であってもよい。言い換えれば、油は、有機溶媒に対して一般に混和性であっても非混和性であってもよい。例示的な油には、とりわけ、少なくとも1種のシリコン油、鉍油、フルオロカーボン油、植物油、またはこれらの組合せを含めることができる。例示的な実施形態において、油は、過フッ化有機溶媒であってもよいフルオロカーボン油などのフッ素化油である。フッ素化油は、典型的には水素の代わりに用いられるフッ素を含む。フッ素化油は、ポリフッ素化されていてもよく、すなわちこの油は、とりわけ、5個超または10個のフッ素など多くのフッ素を含むことを意味する。フッ素化油は、さらにまたは代替として過フッ化されていてもよく、すなわちほとんどのまたは全ての水素がフッ素で置換されていることを意味する。油相は、1種または複数の界面活性在を含んでいてもよい。

10

【0026】

各ポンプは、流体の流れを駆動することが可能な、任意の適切な構造を有することができる。ポンプはとりわけ、例えばシリンジポンプなどの容積式ポンプであってもよい。その他の例示的なポンプには、蠕動ポンプまたはロータリーポンプなどが含まれる。

【0027】

先端部82の位置は、この図示における3つの直交軸120など、1つまたは複数の軸に沿って、先端部および容器88の相対運動をもたらすことが可能な駆動アセンブリ118によって決定することができる。言い換えれば、駆動アセンブリは、とりわけ、容器を静止させたまま先端部を動かすことができ、先端部を静止させたまま容器を動かすことができ、または先端部および容器の両方を同時にまたは異なる時に動かすことができる。いくつかの実施形態では、駆動アセンブリは、各容器(例えば、マルチウェルプレートの各ウェル)に位置合わせした状態で先端部を動かす、容器内で流体に接触させた状態で先端部を低下させ、かつ容器の上方に先端部を上昇させて、先端部を別の容器に移動させることが可能である。駆動アセンブリは、先端部/容器の移動を駆動するための1つまたは複数のモータと、先端部および/または容器の現在位置を決定しかつ/または先端部/容器の位置を変更するための1つまたは複数の位置センサとを含むことができる。したがって、駆動アセンブリは、フィードバックループにおいて先端部の位置の制御を行うことができる。

20

【0028】

輸送システム80は、さらに、制御器122を含んでいてもよい。制御器は、とりわけ、検出ユニット94、弁102~106(例えば、それらのアクチュエータを介して)、ポンプ108および110、および駆動アセンブリ118などの輸送システムの、任意のその他の構成要素の操作を制御し、この構成要素からの入力を受け取り、かつ/またはその他の方法でこの構成要素と連絡することができる。例えば、制御器は、光源の動作を制御しかつ発生した光の強度をモニタし、検出器の感度を調節し(例えば、利得を調節することによって)、検出器から受信した信号を処理する(例えば、液滴を特定し標的濃度を評価するために)などすることができる。制御器は、さらにまたは代替として、弁の位置、先端部の動き(したがって、先端部の位置)、ポンプの動作(例えば、ポンプの選択、流れの方向(すなわち、陽圧または陰圧の発生)、流量、計量分配される体積など)を制御することができる。したがって制御器は、流体がチャンネルネットワーク100内をいつ、どこで、かつどのように移動するかを、制御することができる。制御器は、任意の適切な操作または操作の組合せの自動化を、提供することができる。したがって輸送システムは、使用者が支援または介入することなく、自動的に複数のエマルジョンを導入し試験するように構成することができる。

30

40

【0029】

制御器は、システム機能の統合的な動作および制御を実現するために、電子構成要素の任意の適切な組合せを含むことができる。電子構成要素は、1カ所に配置することができる、またはシステムの異なる領域に分布させることができる。制御器は、データ処理のために1つまたは複数のプロセッサ(例えば、中央/コンピュータ処理装置(CPU)とも呼ばれるデジタルプロセッサ)を含んでいてもよく、スイッチ、増幅器、フィルタ、アナログ-デジタル変換器、バス、1つまたは複数のデータ記憶装置など、プロセッサを支援しかつ/または

50

補うために追加の電子構成要素を含んでいてもよい。ある場合には、制御器は、複数の下位制御装置と連絡する少なくとも1つのマスター制御装置を含んでいてもよい。ある場合には、制御器は、デスクトップまたはラップトップコンピュータを含んでいてもよい。制御器は、ディスプレイ、キーボード、タッチスクリーン、マウスなどの任意の適切なユーザインターフェースに接続されていてもよい。

【0030】

チャンネルネットワーク100は、液滴が先端部82から廃棄物受容器116に移動するときに液滴を受容する、複数のチャンネルまたは領域を含んでいてもよい。「チャンネル」という用語は、下記の説明および実施例において、「ライン」という用語と同義に使用されることになる。

10

【0031】

先端部82は、先端部82からチャンネルネットワーク100内に延びる、吸込みチャンネルまたは取り込みチャンネル130の部分を形成することができる。液滴は、取りこみチャンネル130から、チャンネルネットワークのその他の領域に進入することができる。エマルジョン86中の液滴84は、任意の適切な能動的または受動的メカニズムによって、先端部82を介して(すなわち、先端部によって拾い上げられる。)取りこみチャンネル130内に取り込むことができる。例えばエマルジョン86は、とりわけ、ポンプによって作り出された陰圧によって、すなわち吸引(吸込みとも呼ばれる。)によって、取り込みチャンネル内に引き入れることができ、容器88内のエマルジョン86に加えられた陽圧によって導入チャンネル内に押し出すことができ、毛管作用によって取り込みチャンネル内に引き入れることができ、またはこれらの組合せが可能である。

20

【0032】

例示的な実施形態では、ポンプ108が、陰圧を加えることによってエマルジョンを取り込みチャンネル130に引き入れる。取り込みを実現するために、弁102を、132で仮想的に示した取り込み位置に配置して、先端部82とポンプ108との間を流体連通させることができる。次いでポンプは、先端部をエマルジョンに接触させた状態で、134の仮想液滴によって示されるエマルジョンを、先端部82を介して取り込みチャンネル130内に引き入れることができる。ポンプは、取り込まれた液滴を、弁102を介して保持チャンネル136内に引き入れることができる。

30

【0033】

取り込まれた液滴は、この液滴を保持チャンネル136から弁102を通して待機チャンネル138内に運ばれることにより、検出ユニット94に向かって移動することができる。待機チャンネルは、液滴を、140で示される単一ファイルに配置することができる。

【0034】

液滴は、待機チャンネル138から出現するときに、任意選択で単一ファイルとして合流領域または分離領域142に進入することができる。合流領域は、待機チャンネルと少なくとも1つの希釈チャンネル144との接合部に形成することができる。希釈チャンネルは、液滴および担体流体/連続相148が待機チャンネル138からの流れとして合流領域に進入するときに、合流領域142を通り抜けた希釈流体146の流れを供給することができる。希釈流体は、担体流体に対して混和性であってもよく、液滴が配置されたエマルジョンを局所的に希釈する働きをし、それによって、液滴間の平均距離を増大させることにより液滴が分離される。

40

【0035】

液滴は、合流領域142を離れた後、試験チャンネル150に進入することができる。試験チャンネルは、この試験チャンネルを照明することができかつ試験領域からの光を検出することができる、試験領域92を含んでいてもよい。

【0036】

先端部82は、一連のエマルジョンを異なる容器から取り込むのに、利用することができる。液滴が第1の容器から取り込まれた後、先端部を持ち上げて、存在する場合には容器内の残りの流体との接触を遮断することができる。ある体積の空気を先端部に引き入れて、何組かの取り込まれた液滴同士の間を障壁として働かせることができ、かつ/または液

50

滴がチャンネルネットワーク内を移動するとき、離された液滴が遅れないようにすることができる。いずれにしても、先端部は次に、洗浄ステーション152に移動することができる。先端部82を洗い流し、濯ぎ、および/または浸漬によって洗浄することができる。より具体的には、流体は、洗浄ステーションで先端部から計量分配することができかつ/または先端部に引き入れることができ、この先端部は、洗浄(例えば、汚染除去)中に洗浄ステーションで流体154と接触させて配置してもしなくてもよい。次いで洗浄された先端部を、別の容器と位置合わせしかつ別容器内まで低下させることにより、別のエマルジョンを取り込むことが可能になる。

【0037】

10 輸送システムは、とりわけ、少なくとも1種のエマルジョンを保持するための少なくとも1つの容器(すなわち、容器)(および/または、一揃いのエマルジョンを保持するための一組の容器)、エマルジョンに接触しこのエマルジョンから液滴を受容するための少なくとも1つのピックアップ先端部、陽圧および/または陰圧を発生させるための1つまたは複数の流体駆動メカニズム(すなわち、流体を先端部の内部に引き入れかつ/または先端部の外に押し出し、かつ/または流体を検出部位に通すための、1つまたは複数のポンプ)、先端部および/または容器の位置決めメカニズム(先端部を容器に対して移動させるため、またはその逆を行うため)、流路を選択し変更するための1つまたは複数の弁、検出用に液滴を受容するための少なくとも1つの試験領域、またはこれらの任意の組合せを含むことができる。

【0038】

20 静止/バッチ形態で容器内で行われる液滴反応、液滴輸送システム、および検出システムの、これらおよびその他の態様は、相互参照の下で上記列挙されかつ参照により本明細書に組み込まれる特許文献でさらに詳述される。

【0039】

(III. 実施例)

下記の実施例は、液滴を検出するための液滴輸送システムの、選択された態様および実施形態について記述する。これらの実施例は、単なる例示を目的とし、本発明の開示の全範囲を定義または制限すべきではない。

【0040】

(実施例1)

2状態マルチポート弁を備えた例示的な輸送システム

この実施例は、3つのポンプにより利用される二組のチャンネル接続間での切換えを可能にする、2状態(すなわち、2構成)マルチポート弁を備えた例示的な液滴輸送システムについて記述する;図3および4を参照されたい。

【0041】

図3は、図2の液滴輸送システム80の例示的な実施形態170を示す。輸送システム170は、その他の輸送システムに関して本明細書で開示される構成要素および特徴の、任意の組合せを含むことができる。

【0042】

40 輸送システム170は、輸送システム80に関して既に述べたように一般に動作し、以下に述べる場合を除いてシステム170の対応物要素は同様に機能し、これらにはシステム80の場合と同じ符号を割り当てる。

【0043】

エマルジョンは、個々のエマルジョン86に容器88(すなわち、ウェル)を提供するマルチウェルプレート172によって、保持することができる。各エマルジョンの液滴は、例えば、輸送システム170に取り込む前にバッチとして熱サイクルに供することができる。熱サイクリングは、エマルジョンをプレート172により保持した状態で行った可能性もあり、またはエマルジョンは、熱サイクリングまたはその他の適切なインキュベーションが行われた後に、プレートに輸送することができる。

【0044】

10

20

30

40

50

システム170には、マルチポート弁174を備えることができる。弁は、少なくとも4、6、8、または10個などの複数のポートを有し、そこにチャンネルネットワーク100のチャンネルを接続することができる。例えば、この場合、弁174は、1から10まで連続して標識された10個のポート176を有する。この図示におけるポート4および7などのポートのいくつかは栓が閉められる可能性があるが、システムに機能性を付加するために、必要に応じて追加のチャンネルの接続を行うことが可能である。

【0045】

弁174は、多重状態または多重構成の弁、少なくとも2状態/構成として記述することができる。各構成において、弁は、1対または複数対のチャンネルを、互いに対をなして流体連通するように配置することができる。この場合、弁174は、2つの構成が「A」および「B」として標識されている、2状態弁として構成される。構成Aでは、隣接する対のポート、すなわちポート2および3、4および5、6および7、8および9は、対ごとに流体連通している。ポートは、円形に配置することができ(例えば、実施例5参照)、したがってポート10および1も流体連通している。構成Bでは、対の形成が1つずれ、すなわちポートの下記の対が、流体連通している; 1および2、3および4、5および6、7および8、9および10。

【0046】

チャンネルネットワーク100のチャンネルは、チュービング176の小片によって実質的にまたは少なくとも優位に画定することができる。チュービングの各小片は、毛管チュービングであってもなくてもよい(すなわち、とりわけ約2または1mm未満の内径を有する。)。チュービングの2つ以上の端部178は、調節可能な構成にある弁174によって互いに接続することができ、またはコネクタ180を使用して固定構成に接続することができる(チャンネルが交わる場所を四角形として示す。)。各コネクタは、チュービングチャンネルに連絡するコネクタチャンネルを画定することができる。また、各コネクタは、各コネクタチャンネルに位置合わせされかつチュービングの端部を受容するようにサイズが決められた、カウンタポアを画定することもできる。継手は、チュービングの小片がコネクタに固定されるように、コネクタに係合させることができる。

【0047】

コネクタ180の少なくとも1つは、試験前にエマルジョンを希釈するために、セパレータまたはシングュレータ(singulator)とも呼ばれるスパーサ182を形成してもよい。この場合、スパーサ182は、2つの希釈チャンネル144と1つの待機チャンネル138とが合流領域142を形成して、分離した液滴を試験チャンネル150に供給する、十字形を有している。その他の場合には、スパーサは、ただ1つの希釈チャンネル(例えば、T字形スパーサ)または3つ以上の希釈チャンネルを有する。

【0048】

輸送システム170は、下記の通り動作することができる。弁174を構成Aに配置して、ポート1および10を接続し、取り込みチャンネル130と保持チャンネル136との間を流体連通させることができる。サンプルポンプ108を操作して陰圧を発生させることができ、それによってエマルジョン86を、ウェル88から先端部82および取り込みチャンネル130を通して保持チャンネル136内に引き入れる。次いで弁174を構成Bに配置してポート9および10を接続することができ、保持チャンネル136と待機チャンネル138との間が流体連通される。ポンプ108を再び操作するが、この場合は陽圧を発生させることができ、エマルジョン86を保持チャンネル136から待機チャンネル138に押し出す。

【0049】

エマルジョンの液滴がスパーサ182に到達する前に、希釈ポンプ110を操作して陽圧を発生させることができ、希釈流体146を希釈チャンネル144内に通してスパーサ182まで押し出す。その結果、エマルジョンは、液滴がスパーサの合流領域142に進入するときに、希釈流体によって希釈される。次いで分離された液滴は、試験チャンネル150に沿って移動し、検出用の試験領域92を通過して、廃棄物ライン184に進入する。

【0050】

廃棄物ライン184は、ポート5がポート6に接続されているので、弁174がその現行の構成

10

20

30

40

50

、すなわち構成Bにある場合、廃棄物受容器116に流体連通している。したがって、ポンプ108からの連続的な陽圧によって、液滴をウェルライン184から、弁174のポート5および6を通して、廃棄物受容器内に押し出す。

【0051】

システム170は、第3のポンプ、すなわち洗浄ポンプ190を含んでいてもよく、このポンプは、希釈流体146と同じであっても異なってもよい洗浄流体191で、チャンネルを洗い流すことにより、清浄能力を提供する。チャンネルネットワーク100は、弁174が取り込み構成(構成A)または試験構成(構成B)にある場合、ポンプ190によってバックフラッシングが可能になるよう構成することができる。この場合、ポンプ190は、構成Aの弁174でバックフラッシュすることができる。ポンプは、洗浄流体191を、第1のバックフラッシュチャンネル192、ポート2および3、第2のバックフラッシュチャンネル194に通し、試験チャンネル150および待機チャンネル138に通し、最後にポート8および9を介して廃棄物受容器に押し出す。このように洗浄ポンプ190は、流体の流れを、チャンネル138および150に通して逆向きに駆動する。この逆流は、異なるエマルジョンによる取り込みおよび試験の別のサイクルの前に、これらのチャンネルから残留する液滴を全て除去するよう働くことができ、かつ/または、スペーサ182の場合のように流路が最小直径を有する場合、収集または形成される可能性のある細片および/または詰まりを除去することができる。

【0052】

サンプルポンプ108は、構成Aの弁174で洗浄するために操作してもよい。ポンプは、油などのフラッシング流体を、保持チャンネル136、ポート10および1、取り込みチャンネル130、および先端部82に通して押し出すことができる。このバックフラッシングは、プレートの洗浄ステーションおよび/またはウェル上に配置された先端部82で行うことができる。

【0053】

図4は、図2の液滴輸送システム80の、別の例示的な実施形態210を示す。輸送システム210は、その他の輸送システムに関して本明細書で開示される構成要素と特徴との任意の組合せを含むことができる。

【0054】

輸送システム210は、輸送システム170に関して既に述べたように一般に動作し、以下に述べる場合を除いてシステム210の対応物要素は同様に機能し、これらにはシステム170の場合と同じ符号を割り当てる。しかし、システム210は、十字のスペーサ182(図3参照)の代わりにT字形スペーサ212によって形成された、液滴配置領域90を含む。

【0055】

システム210は、構成Aの弁174で、液滴を取り込みチャンネル130および保持チャンネル136内に引き入れるのに、サンプルポンプ108を使用することができる。弁174を構成Bに変えた後、サンプルポンプ108は、取り込まれたエマルジョンを待機チャンネル138に通してスペーサ212に押し出すことができる。希釈ポンプ110は、希釈流体146を一斉に押し出してスペーサに通し、検出ユニット94で検出するための、間隔を空けて配された一連の液滴を形成することができる。試験領域92通過後、液滴は、廃棄物ライン184に前進し、最後に弁ポート7および8を介して廃棄物受容器116に進むことができる。

【0056】

次いで弁174を、洗浄のため元の構成Aに配置することができる。サンプルポンプ108は、流体を取り込みチャンネル130に通して先端部82から押し出すことができ、洗浄ポンプ190は、流体を、チャンネル192、194、および150内に押し出すことができる。

【0057】

(実施例2)

同軸先端部を備えた例示的な輸送システム

この実施例は、同軸先端部を備えた例示的な液滴輸送システムについて記述する;図5~9を参照されたい。

【0058】

図5は、図2の液滴輸送システム80の、例示的な実施形態240を示す。輸送システム240は

10

20

30

40

50

、その他の輸送システムに関して本明細書で開示された構成要素および特徴の、任意の組合せを含むことができる。輸送システム240は、輸送システム80および170に関して既に述べたように一般に動作し、以下に述べる場合を除いて対応物要素は同様に機能し、これらには同じ符号を割り当てる。しかし、システム240は、同軸先端部242など、以下に記述されるいくつかの新しい構成要素および特徴を組み込むことができる。

【0059】

図6は、先端部242を含む流体力学アセンブリ244を示し、このアセンブリは、駆動アセンブリ118のアーム246によって支持されている。先端部242は、同軸上に配置された内部チューブ248および外部チューブ250を含んでいてもよい。内部チューブ248は、外部チューブ250の下端から突出して、ノーズ252を形成することができる。ノーズは、とりわけ約0.2から2cmなど、任意の適切な長さを有していてもよい。内部チューブ248および外部チューブ250は、それぞれ、同軸にある内部チャンネル254および外部チャンネル256を画定する。

10

【0060】

流体力学アセンブリ244は、先端部242の同軸チャンネル254、256と、チャンネルネットワークのそれぞれのチャンネル(図5参照)、すなわち計量分配チャンネル260および取り込みチャンネル130との間に個別の流体力学接続を形成する相互接続258を含んでいてもよい。チャンネル260および130は、それぞれのチュービング部材262、264によって画定することができる。各チュービング部材の端部は、相互接続258のボアに受容され、継手266で相互接続に固定することができる。先端部242の上端も、相互接続258のボアに受容され、所定位置に固定することができる。

20

【0061】

2つの個別の流体接続は、下記の通りである:先端部242の外部チャンネル256が、相互接続十字チャンネル268を介して計量分配チャンネル260に流体連通し、先端部の内部チャンネル254が取り込みチャンネル130に流体連通する。

【0062】

図7は、内部チューブ248のノーズ252の下部セクションがエマルジョン86に浸漬されている、流体力学アセンブリ244を示す。外部チューブ250は、エマルジョンに接触していない。したがってエマルジョンは、エマルジョンを外部チューブに接触させることなく(または汚染することなく)、内部チューブで拾い上げることができる。

30

【0063】

図8は、エマルジョン86が先端部によって拾い上げられるときの、先端部242のチャンネル254、256を通した流体の流れの例示的な方向を、概略的に示す。エマルジョンは、270の流れの矢印により示されるように、内部チューブ248内に引き入れることができる。対照的に、担体流体(または希釈流体)272は、274の対向する流れの矢印によって示されるように、外部チューブ250から計量分配することができる。担体流体は、エマルジョンの取込みに対して任意の適切な時間に計量分配することができる。例えば、担体流体は、エマルジョンの取込みと同時に計量分配ことができ、1つもしくは複数の重なり合った時間間隔の間に計量分配することができ、1つもしくは複数の重なり合っていない時間間隔の間に計量分配することができ(例えば、取込みの間交代で)、またはこれらの同様のことを行うことができる。

40

【0064】

図9は、先端部が洗浄ステーション152で洗浄されるときの、先端部242のチャンネル254、256を通した流体の流れの例示的な方向を、概略的に示す。この場合、流体は、276の流れの矢印によって示されるように、先端部の内部チューブ248および外部チューブ250内を同じ方向に流れる。

【0065】

内部チューブ内を流れる流体は、残留液滴を全てチューブから洗い流し、外部チューブ内を流れる流体は、278の流体によって示されるように、ノーズ252の外側を濯ぐ。ノーズは、この洗浄の手順中、洗浄ステーション内の流体全てと接触しなくてよい。あるいは、

50

先端部の任意の適切な部分は、洗い流し、濯ぎ、または浸漬操作中、洗浄流体に浸漬させることができる。

【 0 0 6 6 】

図5は、エマルジョンのピックアップおよび先端部の洗浄のために、同軸先端部242の使用を可能にした、流体工学レイアウトを示す。1対のポンプ290、292は、エマルジョンの取り込みおよび液滴の試験中、協働して機能することができる。ポンプのそれぞれは、ベントフィルタ298を備えた容器296によって保持された、油などの希釈流体246の同じ供給源294に、動作可能に接続することができる。第3のポンプ、すなわち洗浄ポンプ300は、洗浄流体302の供給源に動作可能に接続することができる。

【 0 0 6 7 】

ポンプ290、292は、構成Bの弁174と閉じた廃棄物チャンネル184とによって、エマルジョン86を取り込むことができる。廃棄物チャンネル内の流体の流れは、ソレノイド弁304などの任意の適切な弁、または弁174への適切な接続によって、遮断することができる。弁174および304によってまとめて提供された弁の構成によれば、ポンプ290は、エマルジョン86を、先端部242の内部チューブを介して取り込みチャンネル130内に、さらに弁174のポート1および2を通過して、保持チャンネル136内に引き入れることができる。ポンプ292は、計量分配チャンネル260および先端部242の外部チューブから流出させるため、ポート10および9を通して上流チャンネル306から圧力を加えることによりウェル88内の先端部242の内部チューブによる取込みが行われるように、希釈流体246を計量分配することができる。

【 0 0 6 8 】

ポンプ290、292は、液滴を分離するようにつか分離された液滴を試験領域92内に通すように、協働する。システム240の弁構成は、構成Bに弁174を切り換え、かつソレノイド弁304を開放することにより廃棄物ライン184を開放することによって、変更することができる。ポンプ292は、エマルジョンを保持チャンネル136からスパーサ182に押し通すことができ、一方ポンプ290は、希釈流体をスパーサ内に押し通す。したがって液滴は、別の弁を通過することなく保持チャンネル136から待機チャンネル138に移動し、試験領域を通る。弁は、液滴の完全性を崩壊させる可能性があるため、弁内の通過を減少させるためのシステム240での流体工学の革新的な使用は、アッセイ性能を改善することができる。いずれにせよ、ポンプ290、292からの陽圧により作り出された、組み合わされた流れは、試験チャンネル150、廃棄物チャンネル184、および廃棄物受容器116を通過して、分離された液滴を運ぶことができる。

【 0 0 6 9 】

取り込みチャンネル130、計量分配チャンネル260、および先端部242を、エマルジョンの取り込みおよび/または液滴の試験の後に、洗浄することができる。先端部は、洗浄前に洗浄ステーション152に移動してもよい。洗浄は、希釈流体246および/または洗浄流体302で行うことができる。例えば、チャンネル130、260、および先端部242は、希釈流体のみで、洗浄流体のみで、または希釈流体と洗浄流体との組合せで、連続してまたは交代でなどによって、洗浄することができる。希釈流体246による洗浄は、取り込みチャンネル136内へのエマルジョンの取り込みに関して既に述べたものと同じ弁構成を使用して、実現することができる。特に、弁174は構成Bに配置することができ、ソレノイド弁304は閉じ、希釈流体は、ポンプ290、292により加えられた陽圧にตอบสนองして、チャンネル130、260内と、先端部の内側チャンネル254および外部チャンネル256に押し通される(例えば、図9を参照されたい。)。対照的に、洗浄流体302による洗浄は、弁174を構成Aに配置し、洗浄ポンプ300で洗浄チャンネル308、310に陽圧を加えることによって、実現することができる。チャンネル308、310は、ポート2および3、ポート8および9をそれぞれ介してチャンネル130、260に接続する。その結果、洗浄ポンプ300によって加えられた陽圧は、チャンネル130、260が油またはその他の希釈流体でフラッシュされた後、チャンネル130、260に伝達され、洗浄流体を先端部の両チャンネル254、256から追い出す(例えば、図9参照)。

【 0 0 7 0 】

洗浄ステーション152で収集された廃棄物流体は、図5において概略的に示される蠕動ボ

10

20

30

40

50

ンプ314などのポンプによって、排出ライン312内を廃棄物受容器116に通り返けることができる。蠕動ポンプは、洗浄ステーションを空にするため連続的にまたは断続的に動作することができる。

【0071】

洗浄流体302は、希釈流体246とは異なる化学組成を有していてもよい。例えば、洗浄流体は、希釈流体よりも親水性および/または極性が高くてもよい。より親水性/極性の高い洗浄流体の使用は、残留液滴の除去でより効率的にすることができるが、それは液滴の分散相が、希釈流体よりも洗浄流体においてより可溶性があると考えられるからである。洗浄流体は、希釈流体において少なくとも部分的に可溶性があるとも考えられ、その逆も同様であるので、洗浄流体によって希釈流体をチャンネルから除去することが可能であり、またその逆も同様である。例示的な洗浄流体は、とりわけ、低分子量のものであってもよい(例えば、約500ダルトン未満の分子量)アルコールやケトンなどの有機溶媒を含んでいてもよい。適切なアルコールは、エタノールおよびイソプロパノールを含んでいてもよく、適切なケトンは、とりわけアセトンを含んでいてもよい。洗浄流体は、水を含んでいてもいなくてもよい。洗浄流体中の水の例示的な濃度には、とりわけ、約0から50%、5から40%、または10から30%が含まれる。洗浄流体の使用は、取り込みおよび計量分配チャンネル130、260、および先端部242を洗浄するのに必要な希釈流体の量を、低減することができる。例えば、いくつかの実施形態では、油の消費を1ウェル当たり約1.75mLから1ウェル当たり約0.4mLに低減させることができ、それと共にコストが節約される。あるいは、またはさらに、洗浄流体の使用は、その他のエマルジョンの後続の試験でキャリーオーバー(例えば、残留液滴による汚染)を低減させまたは事実上なくすることができる。洗浄流体は、同軸先端部で見出された汚染を除去することができ、かつ/または洗浄ステーションでの詰まりを溶解することができる。油の消費および汚染の低減は、サンプル処理効率を上昇させることができ、例えば、ピックアップ先端部の完全な洗浄によって、2相ピックアップからの汚染を低減させることができ、拾い上げることができかつ処理できる液滴の数が増加し、スルーブットは、液滴の分離および試験中に第3のポンプにより先端部を洗い流すことによって、増大させることができる。70%エタノールなどのいくつかの適切な洗浄流体は、標準的に蓄えられ、液滴アッセイを行う可能性のある生物学実験室などの実験室で利用可能である。やはり70%エタ

ノールなどのいくつかの洗浄流体は、出力ラインおよび廃棄物受容器での微生物増殖を軽減することができ、希釈油を、増殖を防止するのに必要なまたは望ましいと考えられる任意の追加の抗カビ剤から分離することができる。エタノールは、2相の問題および水溶性の汚染を低減させることができまたはなくすることができるHFEなどの様々なフルオロカーボン油に混和性であってもよい(HFEのみではそうではないと考えられる。)

【0072】

取り込みチャンネル136、待機チャンネル138、および試験チャンネル150は、エマルジョンからの一組の液滴を試験した後に洗浄してもよい。洗浄は、弁174を構成Aに配置し、ソレノイド弁304を開放し、ポンプ292で上流チャンネル306に陽圧を加えることによって、流体を取り込みチャンネル136から試験チャンネル150に通して廃棄物チャンネル184、および廃棄物受容器116まで運ぶことによって行うことができる。

【0073】

(実施例3)

液滴輸送システムを使用するための例示的な手順

この実施例は、とりわけ実施例2のシステムなどの液滴輸送システムの使用に関する、例示的な手順およびその他の課題について記述する。これらの手順は、下記の種類の操作、すなわち：(A)プリプレート(pre-plate)処理、(B)ウェル処理、(C)ポストプレート(post-plate)処理、および(D)特殊な操作を含むことができる。

【0074】

A. プリプレート処理

第1のウェル(または容器)が処理される前に、下記の操作を実行することができる：

10

20

30

40

50

【 0 0 7 5 】

検出器の起動。検出器の性能は、温度に敏感であると考えられる。例えば、検出器LEDの色のスペクトルは、温度と共に変わる可能性がある。LEDは、使用中に熱を放出し、安定な動作温度を実現するのに昇温期間を必要とする可能性がある。LEDは、ウェルを処理する前に温度および色のスペクトルが確実に安定になるように、ウェルの処理に先立って点灯することができる。

【 0 0 7 6 】

ポンプの初期化。このシステムは、始動時には未知の状態にある可能性があるため、ポンプを初期化してシステムを既知の状態にする。ポンプ(例えば、サンプルポンプ、油または希釈ポンプ、廃棄物または蠕動ポンプなど)は、初期化して定位置にすることができる。ポンプは、特定の体積の油が充填されるように初期化することができる。ポンプは、単一パッケージに統合された弁を有していてもよく;ポンプの弁は、既知の位置に初期化することができる。

10

【 0 0 7 7 】

試験領域およびスペーサフラッシュ。試験領域のチュービングおよびスペーサは、初期の使用による残留サンプルまたは碎片を除去するために、ある体積の油でフラッシュすることができる。試験領域のチュービングおよびスペーサをフラッシュするために、サンプルおよび油(例えば、希釈)ポンプにそれぞれ、油リザーバからのある体積の油を充填することができる。ポンプの充填後、検出器の排出(ソレノイド)弁を開位置に構成することができ、マルチポート弁を、サンプルポンプとスペーサとが接続されるように構成することができる。次いでサンプルおよび油のポンプは、油を放出して、試験領域のチュービングおよびスペーサをフラッシュし、廃棄することができる。試験領域のチュービングおよびスペーサは、多数回フラッシュしてもよい。

20

【 0 0 7 8 】

サンプルピックアップ(同軸)先端部のフラッシュおよび濯ぎ。サンプルピックアップ先端部は、初期の使用による残留サンプルまたは碎片を除去するために、ある体積の油でフラッシュ(内部洗浄)し濯ぐ(外部洗浄)ことができる。サンプルピックアップ先端部をフラッシュし濯ぐために、サンプルおよび油のポンプをそれぞれ、油リザーバからのある体積の油で充填することができる。ポンプの充填後、サンプルピックアップ先端部を、洗浄ステーション(または、廃棄物ウェル)上に位置決めすることができる。検出器排出弁は、閉位置に構成することができ、マルチポート弁は、サンプルポンプとピックアップ同軸チューブの外部チャンネルとが、かつ油ポンプとサンプルピックアップ先端部とが接続されるように構成することができる。次いでサンプルポンプは、ピックアップ同軸チューブの外部チャンネルを通して油を放出することにより、サンプルピックアップ先端部を濯ぐことができ、油ポンプは、サンプルピックアップ先端部を通して油を放出することにより、サンプルピックアップ先端部をフラッシュすることができる。洗い流しおよび濯ぎからの油は、洗浄ステーションに流入する。廃棄物(例えば、蠕動)ポンプは、油を洗浄ステーションから廃棄物リザーバに輸送して、洗浄ステーションから溢れるのを防止することができる。サンプルピックアップ先端部は、多数回フラッシュし濯いでもよい。

30

【 0 0 7 9 】

B. ウェル処理

サンプルウェル(例えば、マルチウェルプレートのウェル)中のサンプル(例えば、液滴)の処理中に、下記の操作を実行することができる:

40

【 0 0 8 0 】

ピックアップ先端部の予備湿潤。サンプルピックアップ先端部の外面を、油で予備的に湿潤させることができる。サンプルポンプに、油リザーバからのある体積の油を充填することができる。マルチポート弁は、サンプルポンプとピックアップ同軸チューブの外部チャンネルとが、かつ油ポンプとサンプルピックアップ先端部とが接続されるように、構成することができる。サンプルピックアップ先端部は、洗浄ステーション上に位置決めすることができる。次いでサンプルポンプは、油を洗浄ステーションに放出することができる。

50

廃棄物ポンプは、油を洗浄ステーションから廃棄物リザーバに輸送して、洗浄ステーションから溢れるのを防止することができる。サンプルピックアップ先端部は、多数回、予備的に湿潤させることができる。同様に、油ポンプは、サンプルピックアップ先端部の内面を予備的に湿潤させるのに、使用することができる。

【 0 0 8 1 】

サンプル油の添加。油をサンプルに添加することができる。サンプルポンプには、油リザーバからのある体積の油を充填することができる。マルチポート弁は、サンプルポンプとピックアップ同軸チューブの外部チャネルとが接続されるように構成することができる。サンプルピックアップ先端部は、サンプルを含有するサンプルウェル上に位置決めされてもよい。次いでサンプルポンプは、ピックアップ同軸チューブの外部チャネルを通して油をサンプルウェルに放出することができる。同様に、油ポンプは、サンプルピックアップ先端部を通してサンプルウェルに油を添加するのに使用してもよい。

10

【 0 0 8 2 】

サンプルウェルから保持チャネルへのサンプルの輸送。サンプルは、サンプルウェルから保持チャネル(例えば、サンプル保持ループ)に輸送することができる。サンプルの輸送前に、サンプルポンプもしくは油ポンプのいずれかまたはそれらの両方に、ある体積の油を予備的に取り込むことができる。ポンプに予備的に取り込まれた体積は、サンプル処理を容易にする任意の体積にすることができる。サンプルポンプおよび油ポンプに予備的に取り込まれた体積は、とりわけ、それぞれ5 μ Lおよび5 μ Lにすることができる。

20

【 0 0 8 3 】

サンプルピックアップ先端部は、サンプルウェルに進入することができ、そこでサンプルと流体連通している。サンプルピックアップ先端部は、サンプルのピックアップが効果的になるような、サンプルウェル内のある深さに位置決めしてもよい。サンプルピックアップ先端部は、サンプルウェルの底面から上方に、所定の高さ(例えば、500 μ m)で位置決めすることができる。

【 0 0 8 4 】

検出器排出弁は、その閉位置に構成することができ、マルチポート弁は、サンプルポンプとピックアップ同軸チューブの外部チャネルとが、かつスペースとサンプルピックアップ先端部とが、接続されるように構成することができる。油ポンプは、ある体積を吸引することができ、それによって、サンプルウェルからの流れを、サンプルピックアップ先端部、サンプルピックアップチュービング、マルチポート弁、保持チャネル、スペース、油チュービング(例えば、油分配チュービング、油分配T継手(tee)など)に通して油ポンプに向かわせる。吸引速度はサンプルピックアップに効果的な任意の速度にすることができる。サンプルピックアップ速度は、360 μ L/分であってもよい。油ポンプによって吸引される体積は、サンプルピックアップに有効な任意の体積であってもよい。吸引される体積は、サンプルを、サンプルウェルから中間チュービングに通して保持チャネルにまで移動させるのに十分な体積にすることができる。吸引される体積は、138 μ Lであってもよい。

30

【 0 0 8 5 】

油ポンプによるサンプルの吸引中、サンプルポンプは、サンプルウェルに追加の油を添加することができる。油は、収量(サンプルウェルから回収されたサンプルの量)を増加させるのに使用してもよい。余分な油は、サンプルピックアップに効果的な任意の速度でかつ任意の体積で添加することができる。追加の油は、一度に全てを添加してもよく、または連続的に添加してもよい。それぞれの添加は、独立して、任意の所望の速度および体積で行うことができる。

40

【 0 0 8 6 】

油ポンプによるサンプルの吸引中、空気は、サンプルピックアップ先端部に進入することが可能である。サンプルの後に続く空気は、チュービングの壁面に付着しているサンプルの量を減少させることによって、収量を増加させることができる。空気は、ウェル内の液体の体積よりも大きい体積を吸引することによって、サンプルピックアップ先端部に導入することができる。空気は、サンプルの代わりに空気と流体連通するようにサンプルピ

50

ックアップ先端部を位置決めすることによって、サンプルピックアップ先端部に導入することもできる。

【0087】

サンプルは、一度に全てが吸引されてもよく、または連続的な吸引ステップとして吸引されてもよい。吸引ステップ間には、時間遅延があってもよい。吸引ステップには、サンプルポンプからの油添加ステップおよび/または空気吸引ステップを挟み込んでよい。サンプル吸引ステップ、空気吸引ステップ、および油添加ステップの順序は、サンプルウェルから回収されたサンプルの量が増加するように構成することができる。

【0088】

サンプルピックアップ中に添加された油は、サンプルウェルに進入することなく、ピックアップ同軸チューブの外部チャンネルからサンプルピックアップ先端部に直接輸送することができる。添加された油は、サンプルピックアップ先端部の外側に沿って、シースフロー(sheath flow)で流れることが可能になる。この油がサンプルピックアップ先端部の端部に到達すると、油は、サンプルウェルに進入することなくサンプルピックアップ先端部に引き込まれる可能性がある。

10

【0089】

サンプル検出。サンプルは、保持チャンネルからスペーサ内および検出器内を通り輸送することができ、そこでサンプル中の分析物が検出される。マルチポート弁は、サンプルポンプと保持チャンネルとを接続するように構成することができる。検出器排出弁は、検出器の排出と廃棄とが接続されるように開放することができる。

20

【0090】

サンプルポンプおよび油ポンプはそれぞれ、サンプルを保持チャンネルからスペーサ内、検出器内を通して廃棄に至るまで、効果的に輸送するような体積の油を充填することができる。油ポンプおよびサンプルポンプは、同時に放出することができ、サンプルの流れは保持チャンネルから出てスペーサ内に入り、油はスペーサ内に入る。油およびサンプルは、スペーサ内で一緒に混合することができる。スペーサ内でのサンプルおよび油の混合は、サンプル内の液滴間の間隔を増大させることができる。

【0091】

スペーサおよび試験領域の洗い流し。サンプルを処理した後、スペーサおよび試験領域のチュービングを、フラッシュすることができる。先の記述を参照されたい。

30

【0092】

サンプルピックアップ先端部の濯ぎおよび洗い流し。サンプルを処理した後、サンプルピックアップ先端部を濯ぎ、フラッシュすることができる。先の記述を参照されたい。

【0093】

C. ポストプレート処理

一連のウェルを処理した後、下記の操作を実行することができる：

【0094】

スペーサおよび試験領域の洗い流し。サンプルを処理した後、スペーサおよび試験領域のチュービングを、フラッシュすることができる。先の記述を参照されたい。

【0095】

サンプルピックアップ先端部の濯ぎおよび洗い流し。サンプルを処理した後、サンプルピックアップ先端部を濯ぎ、フラッシュすることができる。先の記述を参照されたい。

40

【0096】

D. その他の操作

必要に応じて実行することができるその他の操作：

【0097】

流体工学プライミング。流体工学システムは、このシステム内にある気泡を除去するためにプライム処理することができる。プライミングは、ポンプに油リザーバからの油を充填し、次いでこの油を回路全体に計量分配する操作を交互に行うことによって、実現される。プライミングは、システムからの空気の除去に効果的な、任意の体積および流量を使

50

用して行うことができる。プライミングは、単一操作としてまたは一連のプライミング操作として、行うことができる。

【0098】

詰まりの除去。流体工学システムは、詰まり(例えば、液滴の凝集、異物などによって引き起こされる。)を除去するために、詰まりを除去する操作を受けることができる。詰まりの除去操作は、ポンプ流の開始および停止と、詰まりの除去に効果的な弁のトグル操作との、任意の組合せを含むことができる。

【0099】

(実施例4)

同軸先端部を備えた追加の例示的な輸送システム

10

この実施例は、同軸先端部を備えた追加の例示的な液滴輸送システムについて記述する;図10および11を参照されたい。これらのシステムは、その他の輸送システムに関して本明細書に開示された構成要素および特徴の、任意の組合せを含むことができる。

【0100】

図10は、システム240の同軸先端部242を含む、例示的な液滴輸送システム320を示す。輸送システム320は、3つのポンプおよび1つの10ポート弁を含むことができる。このレイアウトでは、下記の機能の全て、すなわち:とりわけ、液滴ピックアップ、ピックアップ中のピックアップ先端部および容器の濯ぎ、ピックアップ先端部の動作と平行した試験領域の洗い流し、試験領域への液滴導入中のピックアップ先端部の平行した準備/洗浄、流れの集束/液滴分離、回路の試験領域のバックフラッシング、またはこれらの任意の組合

20

せを統合することができる。

【0101】

輸送システム320は、エマルジョンを保持チャンネル136に取り込むためのサンプルポンプ108と共に使用される、計量分配ポンプ322を含むことができる。弁174は、構成Aに配置される。エマルジョンは、サンプルポンプ108で陰圧を加えることによって、取り込みチャンネル130内に引き込まれる。希釈流体246は、計量分配ポンプ322で陽圧を加えることにより、ウェル88に計量分配され、したがって希釈流体の少なくとも一部は、エマルジョンに吸収されてチャンネル130、136内に入るようになされている。希釈流体は、エマルジョンの取り込み効率を改善することができる。

【0102】

30

取り込まれたエマルジョンの液滴は、構成Bの弁174で、分離し試験をすることができる。サンプルポンプ108は、エマルジョンを保持チャンネル136から待機チャンネル138に運び、スペーサ212を通り、試験領域92を通り、さらに廃棄物チャンネル184および廃棄物受容器116にまで運ぶのに、陽圧を加えることができる。希釈ポンプ110は、液滴がスペーサを通過するときに、希釈流体246を流動させて希釈チャンネル144に通すことができ、その結果、液滴の分離を行うことができる。

【0103】

とりわけチャンネル130および260と、先端部242は、サンプルポンプ108と計量分配ポンプ322との操作によって洗浄することができる。例えば、両方のポンプは、構成Bの弁174で陽圧を加えることによって、チャンネル130、260、および先端部242を洗浄することができる。

40

【0104】

図11は、システム240の同軸先端部242を含む、さらに別の例示的な液滴輸送システム350を示す。このシステムは、サンプルポンプ108、希釈ポンプ110、および計量分配ポンプ352を含むことができる。サンプルポンプ108および計量分配ポンプ352は、構成Aの弁174と協働して使用することができる。その結果、エマルジョンが保持チャンネル136に取り込みされる。特に、サンプルポンプ108は、チャンネル130、136を介して先端部242の内部チャンネルに陰圧を加えて、エマルジョンを取り込みチャンネル136に引き込むことができる。輸送システム240に関して既に述べたように(例えば、図8参照)、計量分配ポンプ352は、計量分配チャンネル260に陽圧を加えることによって、希釈流体146を計量分配することができ、そ

50

の結果、エマルジョンの取り込み効率が改善する。

【0105】

弁174は、エマルジョンが待機チャンネル138に移動するように、サンプルポンプ108で保持チャンネル136に陽圧を加えることができるよう、構成Bに配置することができる。ポンプ108、110は、それぞれ待機チャンネル138および希釈チャンネル144に陽圧を加えることができ、それによってエマルジョンおよび希釈流体は、スパーサ212および試験チャンネル150を通過して廃棄物チャンネル184に至り、弁174のポート9および10を通過して、最終的には廃棄物受容器116に入る。

【0106】

チャンネルおよび先端部は、下記の通り洗浄することができる。サンプルポンプ108および計量分配ポンプ352は、チャンネル130、260、および先端部242を洗浄するのに利用することができる。ポンプはそれぞれ、構成Aの弁174で取り込みチャンネル136および洗浄チャンネル354に陽圧を加えて、システム240に関して既に述べたように(例えば、図9参照)、チャンネル130、260をフラッシュし、かつ先端部242の内部チューブをフラッシュし濯ぐことができる。チャンネル136、138、および150は、弁174を構成Bに配置し、ポンプ108で陽圧を加えることによって、流体をこれらのチャンネルから廃棄物ライン184および廃棄物受容器116に押し出すことによって、洗浄することができる。

【0107】

(実施例5)

液滴注入を行う例示的な輸送システム

この実施例は、液滴を先端部82から注入ポート内に注入する、例示的な液滴輸送システム380について記述する;図12を参照されたい。

【0108】

システム380は、先端部82で、エマルジョンをプレート172から拾い上げ、次いで先端部で拾い上げられたエマルジョンを、待機チャンネル382内に計量分配することができる。エマルジョンは、希釈ポンプ110によって流動する希釈流体146を使用して、液滴分離のために待機チャンネルからスパーサ212に運ばれ、さらに、検出ユニット94による検出のために検出チャンネル150に送ることができる。

【0109】

システム380のチャンネルネットワークは、弁174(例えば、図3参照)にデザインが類似しているマルチポート弁384を備えることができるが、より少ないポート、すなわちポート1から6を有する。弁384は、2つの構成を有する。構成Aでは、下記のポート、すなわち:ポート1および2、3および4、5および6が、互いに接続されている。構成Bでは、下記のポート、すなわち2および3、4および5、6および1が互いに接続されている。弁は、図12において構成Bで示されている。

【0110】

エマルジョンは、下記の通りプレート172から待機チャンネル382に輸送することができる。エマルジョンは、弁384が構成Bにある場合(図示されるように)、取り込みポンプ386で陰圧を加えることによって、保持チャンネル136に引き込むことができる。次いで駆動アセンブリ118は、仮想線388で示されるように、先端部82と、注入ポートを提供するシート390とを位置合わせし、この先端部を下げ、シートと流体耐密係合をとる状態にすることができる。次に、弁384を構成Aに配置することができ、ポート5および6、ポート1および2を接続する。次いで注入ポンプ392は、保持チャンネル136に陽圧を加えて、エマルジョンを取り込みチャンネルからシート390に通して待機チャンネル382に運ぶことができる。希釈ポンプ110からの陽圧に連結された注入ポンプからの追加の圧力は、エマルジョンの希釈、液滴の分離、および検出を行う。

【0111】

流体ラインおよび先端部は、下記の通り洗浄することができる。バックフラッシュポンプ394は、希釈流体146を、逆方向に、チャンネル150および382に通して、チャンネルをフラッシュすることができる。取り込みポンプ386は、先端部がシート390に係合したままの状態

10

20

30

40

50

のときに、陽圧を加えることによって、保持チャネル136および先端部82をフラッシュすることができる。流体は、先端部から流出して廃棄物ライン396、398に入り、さらに洗浄ステーション402の側方溜り部(basin)400に入る。次いで先端部は、シート390から切り離され、洗浄ステーションの中央溜り部404内に再度位置決めすることができる。洗浄液406は、溜り部404内に運ばれ、先端部を洗浄液中に浸漬することにより、先端部の外側を洗浄することができる。1つまたは複数のポンプ408は、汚染された洗浄溶液および/またはラインからフラッシュされた流体を、廃棄物受容器116に運ぶことができる。

【0112】

(実施例6)

液滴輸送システムのその他の態様

液滴は、多くのバイアルフォーマット、すなわち:個々のバイアル、ウェルストリップ、96ウェルプレートなどの1つから、流体輸送デバイスで拾い上げることができる。バイアルフォーマットは、温度制御および/または封止することができる(例えば、先端部で穿孔することができる封止材で)。一般に、流体輸送先端部またはバイアルフォーマットのいずれか(または両方)は、全てのウェル、専用の洗浄受容器、衛生または洗浄ステーションなどにアクセスさせるため、XYZステージを介して移動させることができる。流体輸送デバイス内の流体のピックアップおよび流体の移動は、圧力源(例えば、容積式ポンプ)などの任意の適切な駆動メカニズムによって、駆動することができる。駆動メカニズムは、バイアルからピックアップ先端部内へのエマルジョンの運動を駆動する。ある場合には、第1および第2の流体工学接続を、バイアルに対して行うことができる。第1の流体工学接続は、第1の圧力源からの陰圧で液滴を拾い上げるのに使用することができ、一方、第2の流体工学接続は、任意選択で液滴が第1の圧力源で拾い上げられる間、第2の圧力源からの陽圧でピックアップ先端部およびバイアルの濯ぎを可能にする。ある場合には、第2の流体工学接続は、陽圧でバイアルを加圧するのに使用することができ、液滴をチャネルネットワーク内に運ぶ。いくつかの実施形態では、液滴は、ポンプで、弁を介して保持チャネル内に引き入れることができ、次いで同じポンプ(ポンプの動作を逆にすることによって)または異なるポンプで、保持チャネルからスペースおよび/または試験領域に運ぶことができる。各システムにおいて、1つまたは複数のセンサおよび/または検出器を、精密な流体計量および位置決めのために導入することができる。

【0113】

いくつかの実施形態では、液滴を先端部から直接検出器内に導入するために、液滴を先端部(例えば、針)に引き入れることができ、次いで先端部が注入ポート(針のシート)に移動する間、先端部に留めることができる。

【0114】

各輸送システムは、流れ集束器(focuser)であってもよい液滴分離器を、ピックアップ先端部と検出器との間に含むことができ、これは液滴間の間隔を増大させるのに使用することができ、または流動する流れに液滴を位置合わせするのに使用することができるものである。一般に、これは別の圧力源の導入が必要である。

【0115】

各輸送システムは、流路の導入によって、小径チュービングから詰まりを除去するなど、流体光学ラインのバックフラッシュを可能にすることができる。一般に、このためには別の圧力源を導入する必要があるため、追加の弁動作に関する要件が課される可能性がある。

【0116】

(実施例7)

選択された実施形態

この実施例は、一連の番号が付されたパラグラフとして限定することなく示される、検出用の液滴輸送システムの、追加の態様および特徴について記述する。これらのパラグラフのそれぞれは、任意の適切な手法で、1つまたは複数のその他のパラグラフと、かつ/または本出願のその他の場所からの開示と組み合わせることができる。下記のパラグラフのいくつかは、適切な組合せのいくつかの実施例を限定することなく提供しながら、その他

10

20

30

40

50

のパラグラフを明確に指しかつさらに限定する。

1 (A)それぞれがチャンネルネットワークと流体連通して配置される外部チャンネルおよび内部チャンネルを備える先端部を、複数の液滴を含むエマルジョンに接触させて配置するステップと、(B)複数の液滴を、前記エマルジョンから前記内部チャンネルを介して前記チャンネルネットワークに取り込むステップと、(C)取り込まれた複数の液滴を、前記チャンネルネットワークの試験領域に移動させるステップと、を含む、検出のために液滴を輸送する方法。

2 前記外部チャンネルおよび前記内部チャンネルが、それぞれ外部チューブおよび内部チューブによって形成され、前記配置するステップが、前記エマルジョンと前記外部チューブとの間の接触を引き起こさずに前記エマルジョンと前記内部チューブとの間の接触を引き起こすステップを含む、パラグラフ1に記載の方法。

10

3 前記先端部は、前記先端部が前記エマルジョンに接触して配置されたときに前記外部チャンネルの下に突出する前記内部チャンネルの領域を形成するノーズを備える、パラグラフ1に記載の方法。

4 前記内部チャンネルおよび前記外部チャンネルが、互いに実質的に同軸上にある、パラグラフ1に記載の方法。

5 前記外部チャンネルから流体を計量分配して、前記エマルジョンの少なくとも一部と接触させるステップをさらに含む、パラグラフ1に記載の方法。

6 前記取り込むステップが、前記外部チャンネルから計量分配された前記流体の少なくとも一部を、前記内部チャンネルを介して前記チャンネルネットワークに導入するステップを含む、パラグラフ5に記載の方法。

20

7 前記エマルジョンが容器によって保持され、前記配置するステップが、前記内部チャンネルの少なくとも下部領域を前記容器内に配置するステップを含む、パラグラフ1に記載の方法。

8 前記容器がウェルである、パラグラフ7に記載の方法。

9 前記ウェルがマルチウェルプレートに含まれている、パラグラフ8に記載の方法。

10 前記取り込むステップが、前記チャンネルネットワークから前記内部チャンネルに陰圧をかけるステップを含む、パラグラフ1に記載の方法。

11 前記陰圧がシリンジポンプにより作り出される、パラグラフ10に記載の方法。

12 前記取り込むステップの後に、前記内部チャンネルおよび前記外部チャンネルから流体を計量分配することによって前記先端部を洗浄するステップをさらに含む、パラグラフ1に記載の方法。

30

13 前記洗浄するステップが、前記取り込まれた液滴を移動させるステップの実施中に、少なくとも部分的に実施される、パラグラフ12に記載の方法。

14 前記取り込まれたステップが、容器内に配置された前記先端部により実施され、前記洗浄するステップが、前記先端部を前記容器から洗浄ステーションに移動させた後に実施される、パラグラフ12に記載の方法。

15 前記配置するステップが、前記先端部が静止状態に保持されている間に前記エマルジョンを移動させるステップを含む、パラグラフ1に記載の方法。

16 液滴が前記試験領域内を移動するときに、前記試験領域から受信された光を検出するステップをさらに含む、パラグラフ1に記載の方法。

40

17 前記試験領域で試験された液滴に関連したデータを収集するステップをさらに含む、パラグラフ1に記載の方法。

18 (A)エマルジョンと接触するように構成されており外部チャンネルおよび内部チャンネルを備える先端部と、(B)試験領域を含むチャンネルネットワークと、(C)前記チャンネルネットワークを介して前記外部チャンネルおよび前記内部チャンネルに独立して圧力を加えることが可能であり、前記エマルジョンの液滴を、前記内部チャンネルを介して前記チャンネルネットワークに取り込み、取り込まれた液滴を前記試験領域まで運ぶように構成されている、1つまたは複数の圧力源と、(D)前記試験領域内を流れる流体からの光を検出するように構成された検出器と、を備える、検出のために液滴を輸送するためのシステム。

50

- 19 前記エマルジョンが前記チャンネルネットワークに取り込むときに、前記内部チャンネルが前記外部チャンネルよりも下に突出するように構成されている、パラグラフ18に記載のシステム。
- 20 前記先端部が前記エマルジョンと接触して配置されるときに、前記先端部は、前記外部チャンネルの下に突出する前記内部チャンネルの領域を形成するノーズを備える、パラグラフ18に記載のシステム。
- 21 前記外部チャンネルおよび前記内部チャンネルが、それぞれ、互いに実質的に同軸上にある外部チューブおよび内部チューブによって形成される、パラグラフ18に記載のシステム。
- 22 前記エマルジョンの前記液滴が前記チャンネルネットワークに取り込むときに、前記外部チャンネルおよび前記内部チャンネルは、それぞれの異なる圧力源に動作可能に接続されるように構成されている、パラグラフ18に記載のシステム。 10
- 23 前記液滴が取り込まれるときに前記外部チャンネルに動作可能に接続される前記圧力源は、前記外部チャンネルから流体を計量分配して、前記内部チャンネルを形成する内部チューブと接触するように構成されている、パラグラフ22に記載のシステム。
- 24 前記圧力源が、前記内部チャンネルに陰圧をかけて液滴を前記内部チャンネル内に引き入れるように構成されている第1の圧力源を含み、前記外部チャンネルに陽圧をかけて流体を前記外部チャンネルから計量分配するように構成されている第2の圧力源も含む、パラグラフ18に記載のシステム。
- 25 前記圧力源のそれぞれが、前記チャンネルネットワークに陽圧および陰圧をかけることが可能である、パラグラフ18に記載のシステム。 20
- 26 前記圧力源の少なくとも1つがシリンジポンプである、パラグラフ25に記載のシステム。
- 27 前記圧力源のそれぞれが流体供給源に動作可能に接続されている、パラグラフ18に記載のシステム。
- 28 前記検出器が発信する、検出される前記光を表示する信号に基づいて、前記エマルジョンの液滴の特性を決定するように構成されている制御器をさらに含む、パラグラフ18に記載のシステム。
- 29 前記圧力源の1つまたは複数、各チャンネルが流体を計量分配するように前記内部チャンネルおよび前記外部チャンネルに陽圧をかけることによって、前記先端部を洗浄するように構成されている、パラグラフ18に記載のシステム。 30
- 30 前記先端部に動作可能に接続されており、液滴を取り込んだ後に、流体を前記内部チャンネルおよび前記外部チャンネルから計量分配する前に前記先端部を洗浄ステーションに移動させるように構成されている駆動アセンブリをさらに含む、パラグラフ29に記載のシステム。
- 31 (A)先端部を、連続相内に配置された水性液滴を含むエマルジョンと接触させて配置するステップと、(B)液滴を、前記エマルジョンから前記先端部を介してチャンネルネットワークに取り込むステップと、(C)取り込まれた液滴を、前記チャンネルネットワークの試験領域に移動させるステップと、(D)前記先端部に前記連続相よりも実質的に親水性の高い洗浄流体を通過させるステップと、(E)前記配置するステップ、取り込むステップ、および移動させるステップを別のエマルジョンで繰り返すステップと、を含む、検出のために液滴を輸送する方法。 40
- 32 液滴が前記試験領域内を流れるときに、前記試験領域からの光を検出するステップをさらに含む、パラグラフ31に記載の方法。
- 33 前記連続相が、油を含む油相である、パラグラフ31に記載の方法。
- 34 前記連続相が界面活性剤を含む、パラグラフ33に記載の方法。
- 35 前記油がフッ素化油を含む、パラグラフ33に記載の方法。
- 36 前記連続相がフッ素化界面活性剤を含む、パラグラフ35に記載の方法。
- 37 前記水性液滴の熱サイクリングステップをさらに含む、パラグラフ31に記載の方法。
- 38 複数の液滴が前記試験領域まで移動されるときに、複数の液滴の間の平均距離を増大 50

させるステップをさらに含む、パラグラフ31に記載の方法。

39 前記平均距離を増大させるステップが、前記チャンネルネットワークの合流領域に液滴を通過させるステップを含む、パラグラフ31に記載の方法。

40 前記通過させるステップでは、前記先端部に形成されたチャンネルを通して前記洗浄流体を移動させており、前記通過させるステップの後であって繰り返す前記ステップの前に、前記先端部に形成された前記チャンネルを油で洗い流すステップをさらに含む、パラグラフ31に記載の方法。

41 前記洗浄流体が水に対して混和性である、パラグラフ31に記載の方法。

42 前記洗浄流体が、分子量が500未満の有機溶媒を含む、パラグラフ31に記載の方法。

43 前記洗浄流体が、アルコールまたはケトンを含む、パラグラフ31に記載の方法。

10

44 前記洗浄流体がエタノールを含む、パラグラフ43に記載の方法。

45 前記洗浄流体の少なくとも大部分がエタノールである、パラグラフ44に記載の方法。

46 前記洗浄流体が水を含む、パラグラフ31に記載の方法。

47 前記通過させるステップが、前記洗浄流体を前記先端部から計量分配するステップを含む、パラグラフ31に記載の方法。

48 前記洗浄流体が、前記連続相の流体と同じである、パラグラフ31に記載の方法。

49 前記洗浄流体がフッ素化界面活性剤を含む、パラグラフ48に記載の方法。

50 (A)先端部と、(B)試験領域を含むチャンネルネットワークと、(C)エマルジョンの液滴を、前記先端部を介して前記チャンネルネットワークに取り込み、取り込まれた液滴を前記試験領域まで運ぶように構成されている1つまたは複数の圧力源と、(D)前記圧力源の少なくとも1つにそれぞれ動作可能に接続されている、第1の流体供給源および第2の流体供給源であって、前記第1の流体供給源は、前記第2の流体供給源によって提供される流体よりも実質的に親水性の高い洗浄流体を提供する、供給源と、(E)前記試験領域に動作可能に接続されている検出器と、を備える、検出のために液滴を輸送するためのシステム。

20

51 前記検出器から受信した信号に基づいて、液滴データを処理するように構成されている制御器をさらに備える、パラグラフ50に記載のシステム。

52 (A)先端部を、液滴を含むエマルジョンと接触させて配置するステップと、(B)液滴を、前記エマルジョンから前記先端部を介して流路に取り込むステップであって、前記流路が、取り込まれた前記液滴と試験領域の間では開放しており前記試験領域の下流では閉じている、ステップと、(C)前記流路を前記試験領域の下流で開放するステップと、(D)前記試験領域に液滴を通過させるステップとを含む、検出のために液滴を輸送する方法。

30

53 前記取り込むステップが、第1の圧力源により実施されて前記液滴を合流領域の上流に配置し、前記液滴を通過させるステップが、第2の圧力源により前記液滴を前記合流領域まで運ぶステップを含む、パラグラフ52に記載の方法。

54 (A)先端部を、液滴を含むエマルジョンに接触させて配置するステップと、(B)第1の圧力源からの圧力により、液滴を、前記エマルジョンから前記先端部を介して、合流領域および試験領域の上流にある保持チャンネルに取り込むステップと、(C)第2の圧力源からの圧力により、液滴を前記合流領域まで運ぶステップと、(D)前記第1および第2の両方の圧力源からの圧力により、前記試験領域に液滴を通過させるステップと、を含む、検出のために液滴を輸送する方法。

40

55 (A)先端部を、液滴を含むエマルジョンと接触させて配置するステップと、(B)流体を、第1の経路で第1の構成の弁を通過するように流動させ、液滴を、前記エマルジョンから前記先端部を介してチャンネルネットワークに取り込むステップと、(C)第2の構成の弁を設置するステップと、(D)流体を、少なくとも第2の経路および第3の経路で前記第2の構成の弁を通過するように流動させることにより、液滴を前記チャンネルネットワークの試験領域を通して移動させるステップと、(E)液滴が前記試験領域を通過するときに、前記試験領域から受信された光を検出するステップと、を含む、検出のために液滴を輸送する方法。

56 前記弁が、少なくとも4つのポートを含むマルチポート弁であり、前記ポートの個々の対が、前記第1の構成と流体連通しており、前記ポートの異なる個々の対が、第2の構成と流体連通しており、前記弁を通るそれぞれの経路が、流体連通している1対の前記ポー

50

トによって形成される、パラグラフ55に記載の方法。

57 前記エマルジョンの前記液滴が、前記流路上で反対方向に運ばれることなく、前記先端部から前記試験領域までの流路を辿る、パラグラフ55に記載の方法。

58 前記第1の構成および第2の構成が一まとめになって、前記弁を通した前記チャンネルネットワークの少なくとも4つの異なる流路を提供する、パラグラフ55に記載の方法。

59 前記流体を第1の経路で流動させるステップおよび前記通過させるステップの後に、流体を第4の経路で前記弁を通過するように流動させるステップをさらに含む、パラグラフ58に記載の方法。

60 前記流体を第4の経路で流動させるステップが、前記先端部から流体を計量分配する、パラグラフ59に記載の方法。

10

61 前記先端部から流体を計量分配する第5の経路で流体を流動させるステップをさらに含む、パラグラフ60に記載の方法。

62 流体を前記第4の経路および第5の経路で流動させるステップが、同じ圧力源からの圧力によって駆動される、パラグラフ61に記載の方法。

63 前記チャンネルネットワークが、2つ以上の流体の流れが交わる合流領域を含み、前記移動させるステップが、前記合流領域に液滴を順方向に通過させるステップを含み、前記流体を第4の経路で流動させるステップが、前記合流領域に流体を逆方向に通過させるステップを含む、パラグラフ59に記載の方法。

64 (A)先端部と、(B)複数のポートを備え、第1の構成および第2の構成を有する弁、および前記弁のポートに接続されている複数のチャンネルであって、前記チャンネルの少なくとも1つが流路に沿って液滴の試験領域まで延在しているチャンネルを含むチャンネルネットワークと、(C)前記チャンネルネットワークに動作可能に接続されている少なくとも2つの圧力源と、(D)前記試験領域に動作可能に接続された検出器とを含み、前記第1の構成では、前記圧力源の少なくとも1つは、液滴が前記先端部を介して前記チャンネルネットワークに取り込まれるように、流体を流動させて連通する一対の前記ポートに通すように構成されており、前記第2の構成では、液滴が試験領域を移動する前に、取り込まれた複数の液滴の間の平均距離が増大するように、前記圧力源の少なくとも2つが、流体を駆動させて別個の2対の連通ポートに通すように構成されている、検出のために液滴を輸送するためのシステム。

20

65 ポートの対のみが、第1の構成および第2の構成の弁内で流体連通している、パラグラフ64に記載のシステム。

30

66 前記第1の構成の弁内で流体連通しているポートの対が、第2の構成の弁内で流体連通しているポートの対とは異なる、パラグラフ65に記載のシステム。

67 前記第1の構成の弁内で流体連通しているポートの対が、前記第2の構成の弁内では流体連通していない、パラグラフ66に記載のシステム。

68 前記少なくとも2つの圧力源が、第1の圧力源、第2の圧力源、および第3の圧力源を含む、パラグラフ64に記載のシステム。

69 前記第1および第2の圧力源が、前記第2の構成にある少なくとも4つのポートに流体を通過させるように構成されており、前記第3の圧力源が、前記チャンネルネットワークから前記先端部の外に流体を流動させるように構成されている、パラグラフ68に記載のシステム。

40

70 前記チャンネルネットワークが、前記試験領域から廃棄物受容器に延びる廃棄物チャンネルを含む、パラグラフ64に記載のシステム。

71 前記廃棄物チャンネルが、前記試験領域から前記廃棄物受容器への流路を閉じるように構成されている弁に動作可能に接続されている、パラグラフ70に記載のシステム。

72 前記チャンネルネットワークから流体を受容するように構成されている洗浄ステーションをさらに含む、前記洗浄ステーションから前記廃棄物受容器に流体を流動させるように構成された蠕動ポンプも含む、パラグラフ71に記載のシステム。

73 前記圧力源の少なくとも2つに動作可能に接続されている、同じ流体供給源をさらに含む、各圧力源は、前記流体供給源から前記チャンネルネットワークに流体を導入すること

50

が可能であるようになされている、パラグラフ64に記載のシステム。

74 前記流体供給源が、水に対して非混和性の希釈流体を含む、パラグラフ73に記載のシステム。

75 少なくとも1つの圧力源が、前記流体供給源から前記チャンネルネットワークに流体を導入することが可能になるように、前記圧力源の少なくとも1つに動作可能に接続されている流体供給源をさらに含み、前記流体供給源からの前記流体は親水性である、パラグラフ64に記載のシステム。

76 前記流体供給源からの前記流体が、水に対して混和性である、パラグラフ75に記載のシステム。

77 前記検出器から受信された信号に基づいて、液滴に関連したデータを処理するように構成されている制御器をさらに含む、パラグラフ64に記載のシステム。 10

【0117】

上述の開示は、独立した有用性を有する多数の全く異なる発明を包含することができる。これらの発明のそれぞれは、その好ましい形態で開示されてきたが、本明細書に開示され例示されてきたその特定の実施形態は、数多くの変更が可能であるので、限定を意味するものとは見なされない。本発明の対象は、本明細書に開示される様々な要素、特徴、機能、および/または性質の、全ての新規なかつ非自明の組合せおよび下位組合せを含む。下記の特許請求の範囲は、新規なかつ非自明と見なされる、ある組合せおよび下位組合せを特に指摘している。特徴、機能、要素、および/または性質のその他の組合せおよび下位組合せで具体化される本発明は、このまたは関連ある出願の優先権を主張する出願において、特許請求の範囲で主張することができる。そのような特許請求の範囲は、異なる発明を対象としても同じ発明を対象としても、また当初の特許請求の範囲よりも広く、狭く、均等であり、または異なっても、やはり本出願の開示の発明の対象の範囲内に、含まれると見なされる。 20

【符号の説明】

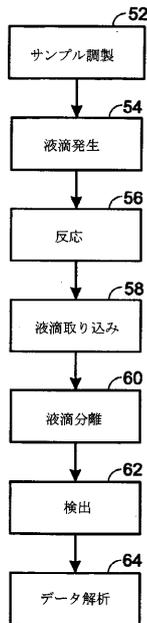
【0118】

80	輸送システム	
86	エマルジョン	
88	容器	
92	試験領域	30
94	検出ユニット	
100	チャンネルネットワーク	
116	廃棄物受容器	
130	チャンネル	
136	取り込みチャンネル	
138	待機チャンネル	
150	試験チャンネル	
152	洗浄ステーション	
172	マルチウェルプレート	
174	弁	40
182	スパーサ	
184	廃棄物チャンネル	
240	輸送システム	
242	先端部	
246	希釈流体	
252	ノーズ	
260	計量分配チャンネル	
290	ポンプ	
292	ポンプ	
294	供給源	50

- 296 容器
- 298 ベントフィルタ
- 300 洗浄ポンプ
- 302 洗浄流体
- 304 ソレノイド弁
- 306 上流チャネル
- 308 洗浄チャネル
- 310 洗浄チャネル
- 312 排出ライン
- 314 蠕動ポンプ

【図1】

Fig. 1



50

【図2】

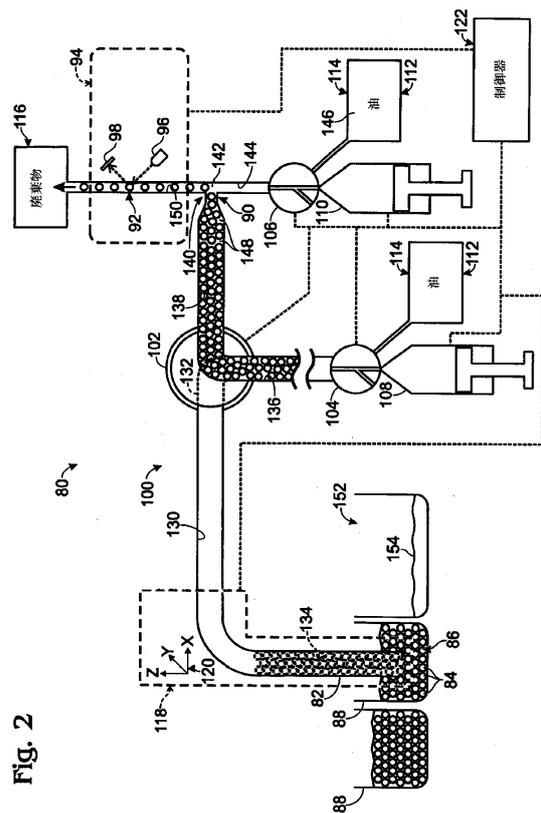


Fig. 2

【 図 3 】

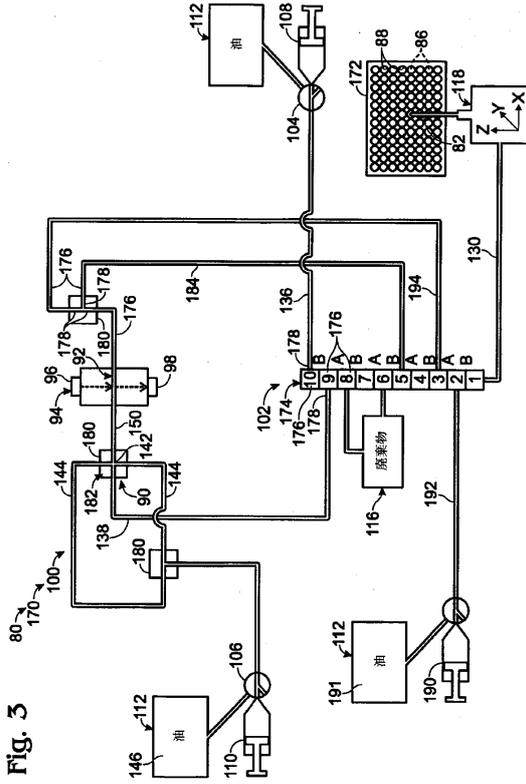


Fig. 3

【 図 4 】

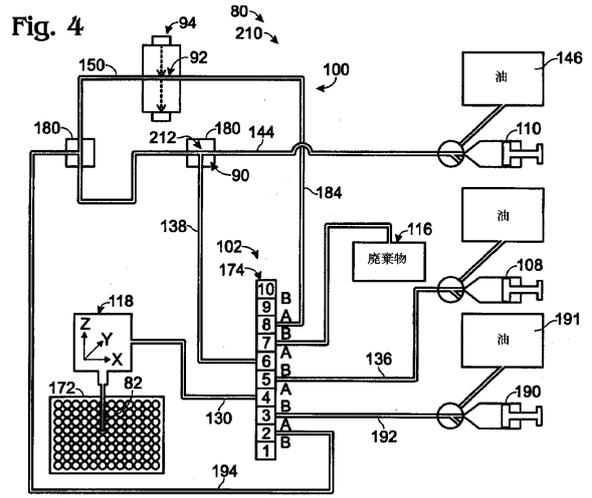


Fig. 4

【 図 5 】

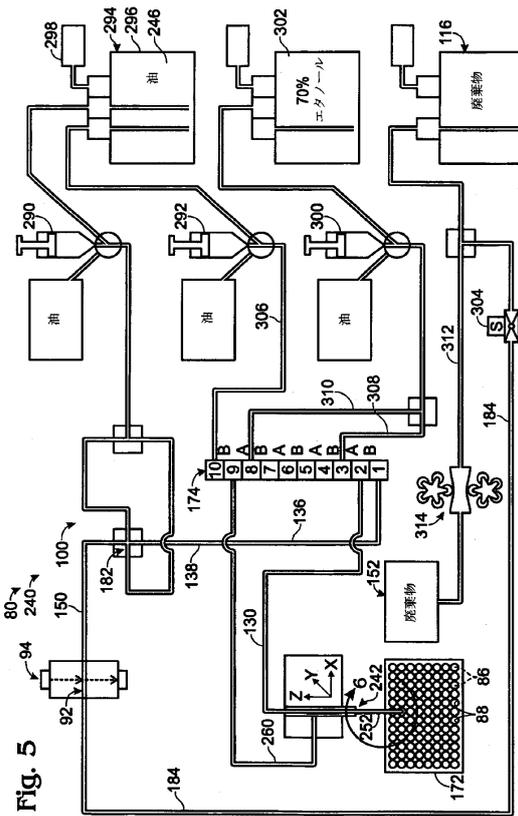


Fig. 5

【 図 6 】

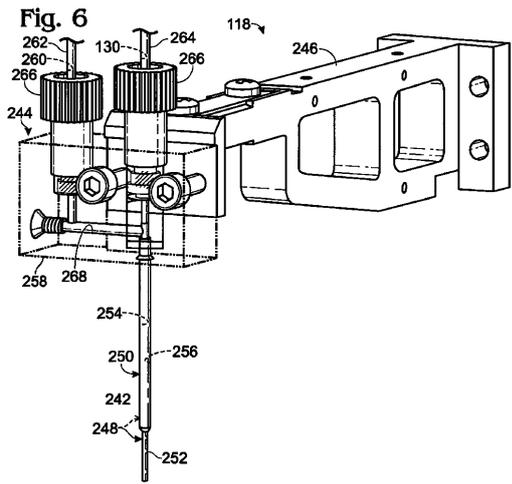
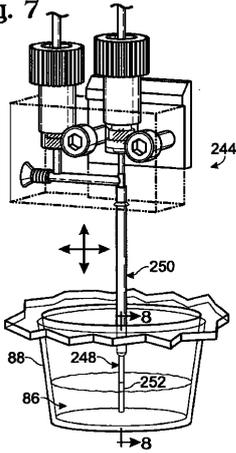


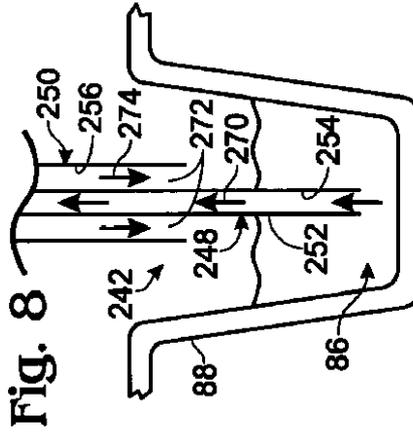
Fig. 6

【 図 7 】

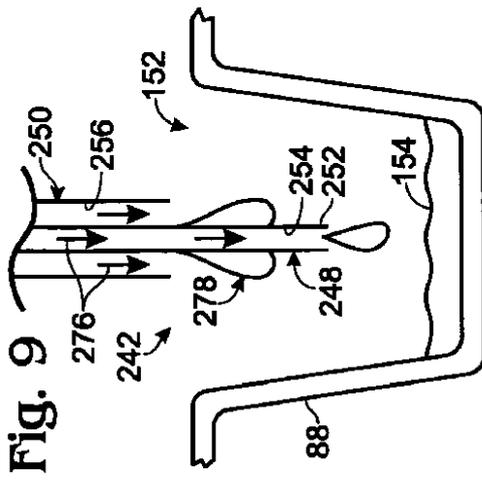
Fig. 7



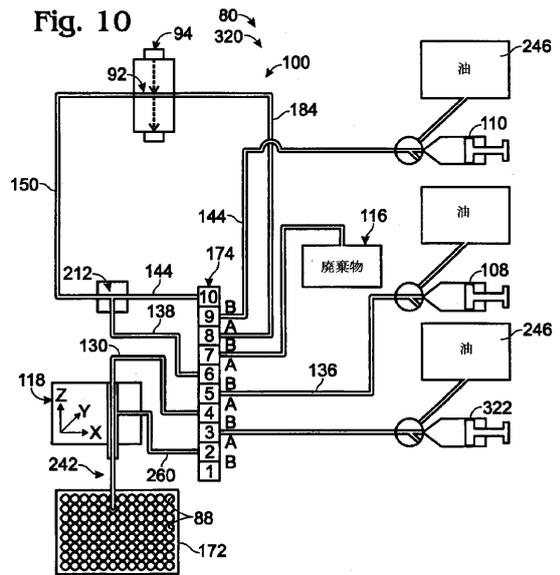
【 図 8 】



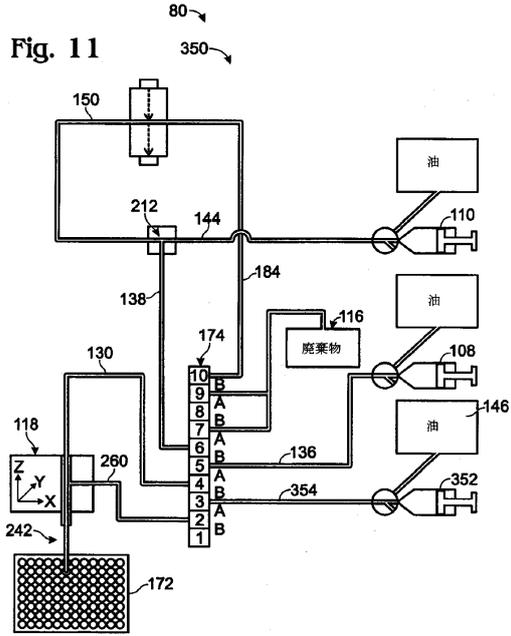
【 図 9 】



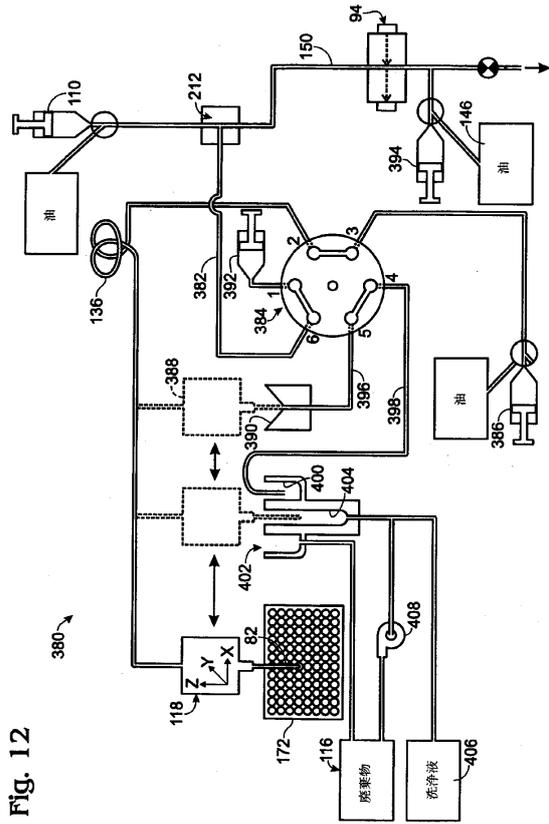
【 図 10 】



【図 11】



【図 12】



フロントページの続き

- (72)発明者 ケヴィン・ディ・ネス
アメリカ合衆国・94402・カリフォルニア・サン・マテオ・ベイツリー・ウェイ・24・#1
0
- (72)発明者 ベンジャミン・ジェイ・ヒンドソン
アメリカ合衆国・94551・カリフォルニア・リブモア・バンノック・ストリート・1039
- (72)発明者 アンソニー・ジェイ・マカレヴィッツ
アメリカ合衆国・94550・カリフォルニア・リブモア・ゲイル・ストリート・4439
- (72)発明者 エイミー・エル・ハイデセン
アメリカ合衆国・94568・カリフォルニア・ダブリン・ハシエンダ・ドライブ・5050

審査官 後藤 大思

- (56)参考文献 特開昭53-130090(JP,A)
特開2006-326419(JP,A)
特開平7-55817(JP,A)
特開2009-31174(JP,A)
特開昭54-16985(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G01N 35/00-37/00