

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 761**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/02 (2006.01)

C12M 1/00 (2006.01)

C12M 3/00 (2006.01)

C12Q 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2014** **PCT/JP2014/054299**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014** **WO14141861**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2014** **E 14763586 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018** **EP 2975133**

54 Título: **Dispositivo de microcanal y procedimiento relacionado con el mismo**

30 Prioridad:

13.03.2013 JP 2013050756

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.04.2018

73 Titular/es:

UNIVERSITY OF TSUKUBA (100.0%)
1-1-1, Tennodai
Tsukuba-shi, Ibaraki 305-8577, JP

72 Inventor/es:

FUKUDA, JUNJI;
SUZUKI, HIROAKI;
YAMAGISHI, ANNA;
ENOMOTO, JUNKO y
YOKOKAWA, MASATOSHI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 664 761 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo de microcanal y procedimiento relacionado con el mismo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un dispositivo de microcanal y a un procedimiento relacionado con el mismo, y más particularmente, a una manipulación efectiva de una pequeña cantidad de líquido en el dispositivo de microcanal.

Técnica antecedente

10 Hasta la fecha, por ejemplo, en la Literatura de patente 1, se describe un aparato de cultivo celular que incluye al menos dos cámaras de cultivo celular apiladas en él, cada una incluyendo una estructura de canal en la que las células se unen firmemente y se perfunden con un medio de cultivo. Además, en la Literatura no de patente 1 y la Literatura no de patente 2, se describe una tecnología para hacer que un tapón de líquido fluya a través de un canal de un dispositivo de microcanal.

Lista de citas.

Literatura de patente

15 [Literatura de patente 1] JP 2004-147555 A

Literatura no de patente

[Literatura no de patente 1] Fumihito Sassa et al., Anal. Chem. 2008, 80, 6206-6213

[Literatura no de patente 2] Fumihito Sassa et al., Anal. Chem. 2010, 82, 8725-8732

Sumario de la invención**20 Problema técnico**

Sin embargo, en los dispositivos de microcanal de la técnica relacionada, por ejemplo, es difícil cambiar el entorno de cultivo celular en el medio de cultivo a lo largo del tiempo (por ejemplo, para aumentar la concentración de una sustancia estimulante que estimula un cuerpo celular (como una célula animal y un microbio) en el medio de cultivo de una manera gradual) al añadir la sustancia estimulante a la cámara de cultivo celular mientras se mantiene constante un volumen del medio de cultivo que se almacena en la cámara de cultivo celular.

Además, por ejemplo, en los dispositivos de microcanal de la técnica relacionada, en un caso en el que la sustancia estimulante se pone en contacto con el cuerpo celular que se cultiva en una pequeña cantidad del medio de cultivo en la cámara de cultivo celular, es difícil muestrear de manera eficiente una parte de la pequeña cantidad del medio de cultivo en intervalos de tiempo cortos, una pluralidad de veces, para evaluar una respuesta del cuerpo celular a la sustancia estimulante.

La presente invención se ha realizado para resolver los problemas mencionados anteriormente, y uno de los objetivos es proporcionar un dispositivo de microcanal que logre una manipulación efectiva de una pequeña cantidad de líquido y un procedimiento relacionado con el mismo.

Solución al problema

35 Para resolver los problemas mencionados anteriormente, de acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento que incluye los siguientes (a) hasta (g): (a) proporcionar un dispositivo de microcanal que incluye una porción de canal corriente arriba, una porción de canal corriente abajo, una porción de retención de líquido que se proporciona entre una porción final corriente abajo de la porción de canal corriente arriba y una porción final corriente arriba de la porción de canal corriente abajo, y una porción de canal de derivación de gas que se proporciona para evitar la porción de retención de líquido desde la porción final corriente abajo de la porción de canal corriente arriba a la porción final corriente arriba de la porción de canal corriente abajo; (b) llenar la porción de canal de derivación de gas con un gas y mantener un tapón de líquido principal en la porción de retención de líquido; (c) hacer que un primer tapón de líquido corriente arriba y un segundo tapón de líquido corriente arriba fluyan secuencialmente a través de la porción de canal corriente arriba hacia la porción de retención de líquido; (d) hacer que el primer tapón de líquido corriente arriba fluya hacia la porción de retención de líquido para fusionar el primer tapón de líquido corriente arriba con el tapón de líquido principal, y empujar una parte del tapón de líquido principal, después de la fusión, a la porción de canal corriente abajo; (e) hacer que un gas que sigue al primer tapón de líquido corriente arriba fluya hacia la porción de canal de derivación de gas para expulsar una parte del gas en la porción de canal de derivación de gas a la porción final corriente arriba de la porción de canal corriente abajo, para cortar la parte del tapón de líquido principal, que se empuja en el ítem (d), para formar un primer tapón de líquido corriente abajo; (f) hacer que el segundo tapón de líquido corriente arriba fluya hacia la porción de retención de

líquido para fusionar el segundo tapón de líquido corriente arriba con el tapón de líquido principal y empujar una parte del tapón de líquido principal, después de la fusión, a la porción de canal corriente abajo; y (g) hacer que un gas que sigue al segundo tapón de líquido corriente arriba fluya hacia la porción de canal de derivación de gas para expulsar una parte del gas en la porción de canal de derivación de gas a la porción final corriente arriba de la porción de canal corriente abajo, para cortar parte del tapón de líquido principal, que se expulsa en el ítem (f), para formar un segundo tapón de líquido corriente abajo. De acuerdo con una realización de la presente invención, es posible proporcionar el procedimiento capaz de realizar una manipulación efectiva de una pequeña cantidad de líquido en el dispositivo de microcanal.

El procedimiento puede incluir además lo siguiente (h): (h) recuperar el primer tapón de líquido corriente abajo y el segundo tapón de líquido corriente abajo. El ítem (c) puede incluir hacer que fluya el primer tapón de líquido corriente arriba y el segundo tapón de líquido, de modo que el segundo tapón de líquido corriente abajo se forme en el ítem (g) en un tiempo inferior a 1 segundo después de la formación del primer tapón de líquido corriente abajo en el ítem (e). El ítem (c) puede incluir hacer que fluya el primer tapón de líquido corriente arriba y el segundo tapón de líquido, de manera que el segundo tapón de líquido corriente arriba se fusione con el tapón de líquido principal en el ítem (f) en un tiempo inferior a 1 segundo, después de que el primer tapón de líquido corriente arriba se fusiona con el tapón de líquido principal en el ítem (d). Un volumen de cada uno del primer tapón de líquido corriente arriba, del segundo tapón de líquido corriente arriba, del primer tapón de líquido corriente abajo, y del segundo tapón de líquido corriente abajo, puede ser más pequeño que 1 μ l.

El tapón de líquido principal que se mantiene en la porción de retención de líquido en el ítem (b) puede contener un primer factor y uno o ambos del primer tapón de líquido corriente arriba y del segundo tapón de líquido corriente arriba que se hacen fluir a través de la porción de canal corriente arriba en el ítem (c) pueden contener un segundo factor que actúa sobre el primer factor. En este caso, el primer factor puede ser un cuerpo celular, y el segundo factor puede ser una sustancia que actúa sobre el cuerpo celular.

Con el fin de resolver los problemas mencionados anteriormente, de acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un dispositivo de microcanal, que incluye: una porción de canal corriente arriba que se configura para permitir que un tapón de líquido corriente arriba y un gas fluya a través del mismo; una porción de canal corriente abajo que se configura para permitir que un tapón de líquido corriente abajo y un gas fluya a través del mismo; una porción de retención de líquido que se dispone entre una porción final corriente abajo de la porción de canal corriente arriba y una porción final corriente arriba de la porción de canal corriente abajo, configurando la porción de retención de líquido para contener un tapón de líquido principal en el mismo; y una porción de canal de derivación de gas que se proporciona para evitar la porción de retención de líquido desde la porción final corriente abajo de la porción de canal corriente arriba a la porción final corriente arriba de la porción de canal corriente abajo, configurando la porción de canal de derivación de gas para permitir que el gas fluya a través de la misma en un estado en el que la porción de retención de líquido contiene el tapón de líquido principal. De acuerdo con una realización de la presente invención, es posible proporcionar el dispositivo de microcanal capaz de realizar una manipulación efectiva de una pequeña cantidad de líquido.

En el dispositivo de microcanal, la porción de canal corriente arriba, la porción de retención de líquido y la porción de canal de derivación de gas se pueden proporcionar para que el tapón de líquido corriente arriba que fluye a través de la porción de canal corriente arriba hacia la porción de retención de líquido que contiene en ella el tapón de líquido principal, fluya en la porción de retención de líquido sin fluir en la porción de canal de derivación de gas y para que el gas que fluye a través de la porción de canal corriente arriba en la misma, fluya hacia la porción de canal de derivación de gas sin fluir dentro de la porción de retención de líquido.

En el dispositivo de microcanal, la porción de canal corriente arriba, la porción de retención de líquido y la porción de canal de derivación de gas se pueden proporcionar de modo que se produce un cambio en la energía libre cuando el tapón de líquido corriente arriba fluye desde la porción de canal corriente arriba a la porción de canal de derivación de gas que se vuelve más grande que un cambio en la energía libre que se produce cuando el tapón de líquido corriente arriba fluye desde la porción de canal corriente arriba hacia la porción de retención de líquido en un estado en el cual la porción de canal de derivación de gas se llena con el gas y el tapón de líquido principal se mantiene en la porción de retención de líquido.

Efectos ventajosos de la invención

De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona el dispositivo de microcanal que logra una manipulación efectiva de una pequeña cantidad de líquido y el procedimiento relacionado con el mismo.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista explicativa para ilustrar un ejemplo de un dispositivo de microcanal de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Figura 2A es una vista explicativa para ilustrar una parte de una manipulación que se implica en un ejemplo de un procedimiento de acuerdo con la realización de la presente invención.

La Figura 2B es una vista explicativa para ilustrar otra parte de la manipulación que se implica en el ejemplo del procedimiento de acuerdo con la realización de la presente invención.

La Figura 3A es una vista explicativa para ilustrar una parte de una manipulación que se implica en otro ejemplo del procedimiento de acuerdo con la realización de la presente invención.

- 5 La Figura 3B es una vista explicativa para ilustrar otra parte de la manipulación que se implica en el otro ejemplo del procedimiento de acuerdo con la realización de la presente invención.

La Figura 4 es una vista explicativa para ilustrar otro ejemplo del dispositivo de microcanal de acuerdo con la realización de la presente invención.

- 10 La Figura 5 es una vista explicativa para ilustrar otro ejemplo más del dispositivo de microcanal de acuerdo con la realización de la presente invención.

La Figura 6 es una vista explicativa para ilustrar un dispositivo de microcanal que se usa en el Ejemplo de acuerdo con la realización de la presente invención.

La Figura 7 es una vista explicativa para mostrar un ejemplo de resultados de observación de flujos de tapones de líquido en el dispositivo de microcanal, en el Ejemplo de acuerdo con la realización de la presente invención.

15 Descripción de la Realización

Se describirá a continuación una realización de la presente invención. Se debe observar que la presente invención no se limita a los ejemplos que se muestran en esta realización.

- 20 En la Fig. 1, se ilustra un ejemplo de un dispositivo 1 de microcanal de acuerdo con esta realización (que se denomina en lo sucesivo "el dispositivo 1"). En la Fig. 2A y la Fig. 2B, se ilustra una manipulación que se implica en un ejemplo de un procedimiento de acuerdo con esta realización (que se denomina en lo sucesivo "el procedimiento").

- 25 El dispositivo 1 incluye, como se ilustra en la Fig. 1, Fig. 2A, y Fig. 2B: una porción 10 de canal corriente arriba que se configura para permitir que los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 y los gases Gu1, Gu2 y Gu3 fluyan a través de la misma; una porción 20 de canal corriente abajo que se configura para permitir que los tapones de líquido corriente abajo PLd1 y PLd2 y los gases Gd1, Gd2 y Gd3 fluyan a través de la misma; una porción 30 de retención de líquido que se dispone entre una porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba y una porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo, configurando la porción de retención de líquido para contener un tapón de líquido principal PLm en la misma; y una porción 40 de canal de derivación de gas que se proporciona para evitar la porción 30 de retención de líquido desde la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba a la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo, configurando la porción de canal de derivación de gas para permitir que un gas Gb fluya a través de la misma en un estado en el que la porción 30 de retención de líquido mantiene el tapón de líquido principal PLm en la misma.

- 35 El procedimiento incluye, como se ilustra en la Fig. 2A y Fig. 2B, lo siguiente (a) hasta (g): (a) proporcionar el dispositivo 1 de microcanal (el dispositivo 1) que incluye la porción 10 de canal corriente arriba, la porción 20 de canal corriente abajo, la porción 30 de retención de líquido que se dispone entre la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba y la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo, y la porción 40 de canal de derivación de gas que se dispone para evitar la porción 30 de retención de líquido desde la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba a la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo; (b) llenar la porción 40 de canal de derivación de gas con el gas Gb y retener el tapón de líquido principal PLm en la porción 30 de retención de líquido; (c) hacer que el primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 y el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 fluyan secuencialmente a través de la porción 10 de canal corriente arriba hacia la porción 30 de retención de líquido; (d) hacer que el primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 fluya hacia la porción 30 de retención de líquido para fusionar el primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 con el tapón de líquido principal PLm y empujar una parte del tapón de líquido principal PLm, después de la fusión, a la porción 20 de canal corriente abajo; (e) hacer que el gas Gu2 que sigue al primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 fluya hacia la porción 40 de canal de derivación de gas para expulsar una parte del gas Gb en la porción 40 de canal de derivación de gas a la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo, para cortar de este modo la parte del tapón de líquido principal PLm, que se empuja en el ítem (d), para formar el primer tapón de líquido corriente abajo PLd1; (f) hacer que fluya el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 hacia la porción 30 de retención de líquido para fusionar el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 con el tapón de líquido principal PLm y expulsar una parte del tapón de líquido principal PLm, después de la fusión, hacia la porción 20 de canal corriente abajo; y (g) hacer que el gas Gu3 que sigue al segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 fluya hacia la porción 40 de canal de derivación de gas para expulsar una parte del gas Gb en la porción 40 de canal de derivación de gas a la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo, para cortar de este modo la parte del tapón de líquido principal PLm, que se empuja en el ítem (f), para formar el segundo tapón de líquido corriente abajo PLd2.

En la Fig. 1, la Fig. 2A, y la Fig. 2B, una dirección que se indica mediante la flecha X es una dirección en la que los líquidos y los gases fluyen en el dispositivo 1 (lo mismo se aplica a los otros dibujos). Específicamente, la dirección que se indica mediante la flecha X es una dirección corriente abajo, mientras que una dirección opuesta a la dirección que se indica mediante la flecha X es una dirección corriente arriba. La flecha Y que se ilustra en la Fig. 2A y la Fig. 2B indica un flujo de gas en la porción 40 de canal de derivación de gas (lo mismo se aplica a los otros dibujos).

En el ítem (a) del procedimiento mencionado anteriormente, se proporciona el dispositivo 1. La porción 10 de canal corriente arriba del dispositivo 1 es un canal a través del cual los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 que se hacen fluir en la porción 30 de retención de líquido, y los gases Gu1, Gu2 y Gu3 que se hacen fluir en la porción 40 de canal de derivación de gas, fluyen.

La porción 10 de canal corriente arriba se proporciona corriente arriba de la porción 30 de retención de líquido y se conecta a la porción 30 de retención de líquido en la porción 11 final corriente abajo. En la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba, se abre una porción 41 final corriente arriba de la porción 40 de canal de derivación de gas.

La porción 20 de canal corriente abajo es un canal a través del cual los tapones de líquido corriente abajo PLd1 y PLd2 se forman del tapón de líquido principal PLm que se mantiene en la porción 30 de retención de líquido, y los gases Gd1, Gd2 y Gd3 que fluyen fuera de la porción 40 de canal de derivación de gas, fluyen.

La porción 20 de canal corriente abajo se proporciona corriente abajo de la porción 30 de retención de líquido, y se conecta a la porción 30 de retención de líquido en la porción 21 final corriente arriba. En la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo, se abre una porción 42 final corriente abajo de la porción 40 de canal de derivación de gas.

La porción 30 de retención de líquido se dispone entre la porción 10 de canal corriente arriba y la porción 20 de canal corriente abajo. Específicamente, la porción 30 de retención de líquido se dispone entre la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba y la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo.

Más específicamente, la porción 30 de retención de líquido se proporciona corriente abajo de la porción 41 final corriente arriba de la porción 40 de canal de derivación de gas (más específicamente, una abertura de la porción 41 final corriente arriba de la porción 40 de canal de derivación de gas, que se sitúa en la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba 10), conectando la porción 41 final corriente arriba a la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba, y se proporciona corriente arriba de la porción 42 final corriente abajo de la porción 40 de canal de derivación de gas (más específicamente, una abertura de la porción 42 final corriente abajo de la porción 40 de canal de derivación de gas, que se sitúa en la porción final corriente arriba 21 de la porción de canal de corriente abajo 20), la porción 42 final corriente abajo se conecta a la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo. La porción 30 de retención de líquido se denomina también canal intermedio que conecta la porción 10 de canal corriente arriba y la porción 20 de canal corriente abajo 20 en un canal principal que incluye la porción 10 de canal corriente arriba y la porción 20 de canal corriente abajo.

Una forma de la porción 30 de retención de líquido no se limita particularmente. Por ejemplo, como se ilustra en la Fig. 1, la Fig. 2A, y la Fig. 2B, un área de sección de al menos una parte de la misma puede ser mayor que un área de sección de la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba y un área de sección de la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo.

La porción 40 de canal de derivación de gas es un canal para permitir que el gas que fluye a través de la porción 10 de canal corriente arriba fluya hacia la porción 30 de canal corriente abajo, sin permitir que el gas fluya hacia la porción 30 de retención de líquido en un estado en el que la porción 30 de retención de líquido mantiene el tapón de líquido principal PLm.

Específicamente, la porción 40 de canal de derivación de gas es un canal para permitir que el gas que fluye a través de la porción 10 de canal corriente arriba desvíe la porción 30 de retención de líquido para guiar el gas a la porción 20 de canal corriente abajo en un estado en el que la porción 30 de retención de líquido mantiene el tapón de líquido principal PLm. Por lo tanto, a diferencia de la porción 10 de canal corriente arriba y la porción 20 de canal corriente abajo, el líquido no fluye a través de la porción 40 de canal de derivación de gas.

Además, del ítem (c) mencionado anteriormente al ítem (g) mencionado anteriormente, la porción 40 de canal de derivación de gas se puede cerrar herméticamente excepto que la porción 41 final corriente arriba se abre a la porción 11 final corriente abajo de la porción 20 de canal corriente arriba y la porción 42 final corriente abajo se abre a la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo. Específicamente, en este caso, desde el ítem (c) mencionado anteriormente hasta el ítem (g) mencionado anteriormente, el gas Gb no fluye en la porción 40 de canal de derivación de gas excepto por el flujo del gas Gb desde la porción 41 final corriente arriba a la porción 42 final corriente abajo.

La porción 40 de canal de derivación de gas se puede proporcionar, como en el ejemplo que se ilustra en la Fig. 1, la Fig. 2A, y la Fig. 2B, a fin de no tener una abertura que no sea en la porción 41 final corriente arriba y la porción 42 final corriente abajo. Sin embargo, la porción 40 de canal de derivación de gas no se limita a la misma. Por ejemplo, aunque se forman otra(s) abertura(s) además de las aberturas en la porción 41 final corriente arriba y la porción 42 final corriente abajo, la(s) otra(s) abertura(s) se cierran en el ítem (c) mencionado anteriormente al ítem (g) mencionado anteriormente.

Además, en el ejemplo que se ilustra en la Fig. 1, la Fig. 2A, y la Fig. 2B, la porción 40 de canal de derivación de gas incluye la porción 41 final corriente arriba que es un canal agrandado. Específicamente, un área de sección de la porción 41 final corriente arriba de la porción 40 de canal de derivación de gas aumenta en una dirección corriente abajo de la porción 40 de canal de derivación de gas. Además, un área de sección de la abertura de la porción 41 final corriente arriba de la porción 40 de canal de derivación de gas, que se sitúa en la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba, es más pequeña que un área de sección de la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba.

Además, en el ejemplo que se ilustra en la Fig. 1, la Fig. 2A, y la Fig. 2B, la porción 41 final corriente arriba de la porción 40 de canal de derivación de gas se extiende desde la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba en una dirección aproximadamente ortogonal a una dirección de flujo en la porción 10 de canal corriente arriba.

Un procedimiento de fabricación del dispositivo 1 no se limita particularmente siempre y cuando el procedimiento sea para fabricar el dispositivo de microcanal incluyendo la porción 10 de canal corriente arriba, la porción 20 de canal corriente abajo, la porción 30 de retención de líquido y la porción 40 de canal de derivación de gas, que se describen anteriormente. El dispositivo 1 puede incluir también, por ejemplo, un sustrato, la porción 10 de canal corriente arriba, la porción 20 de canal corriente abajo, la porción 30 de retención de líquido y la porción 40 de canal de derivación de gas, que forma cada una de las porciones en una superficie del sustrato como un surco.

En este caso, un material que forma el sustrato no se limita particularmente, y puede ser, por ejemplo, una resina (por ejemplo, PDMS) o vidrio. La porción 10 de canal corriente arriba, la porción 20 de canal corriente abajo, la porción 30 de retención de líquido y la porción 40 de canal de derivación de gas se pueden formar en la superficie del sustrato mediante, por ejemplo, una tecnología de microfabricación tal como la fotolitografía.

El dispositivo 1 se usa preferiblemente, en particular, para manipular una pequeña cantidad de líquido y gas. Específicamente, un volumen de la porción 30 de retención de líquido (específicamente, un volumen del tapón de líquido principal PLm que se mantiene en la porción 30 de retención de líquido) se puede establecer, por ejemplo, en 0,1 μL a 1,000 μL , de 0,1 μL a 500 μL , ó 0,1 μL a 100 μL . Además, cada una de las áreas de sección de la porción 10 de canal corriente arriba, la porción 20 de canal corriente abajo, y la porción 40 de canal de derivación de gas se pueden ajustar a, por ejemplo, 0,01 mm^2 a 1,0 mm^2 , ó 0,01 mm^2 a 0,1 mm^2 .

En el dispositivo 1, la porción 10 de canal corriente arriba, la porción 30 de retención de líquido y la porción 40 de canal de derivación de gas se pueden proporcionar de manera que los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 fluyan a través de la porción 10 de canal corriente arriba hacia la porción 30 de retención de líquido que mantiene en la misma el tapón de líquido principal PLm, fluyen hacia la porción 30 de retención de líquido sin fluir hacia la porción 40 de canal de derivación de gas, y de manera que los gases Gu1, Gu2 y Gu3 fluyen a través de la porción 10 de canal corriente arriba hacia la porción 30 de retención de líquido que mantiene en la misma el tapón de líquido PLm fluyen hacia la porción 40 de canal de derivación de gas sin fluir hacia la porción 30 de retención de líquido.

Específicamente, en el dispositivo 1, por ejemplo, los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 fluyen a través de la porción 10 de canal corriente arriba hacia la porción 30 de retención de líquido que mantiene el tapón de líquido principal PLm en la porción 30 de retención de líquido sin fluir a la porción 40 de canal de derivación de gas en un estado en el que se abre la porción 42 final corriente arriba de la porción 40 del canal de derivación de gas, mientras que los gases Gu1, Gu2 y Gu3 fluyen a través de la porción 10 de canal corriente arriba hacia la porción 30 de retención de líquido que mantiene que el tapón de líquido principal PLm fluya a la porción 40 de canal de derivación de gas sin fluir hacia la porción 30 de retención de líquido en un estado en el que se abre la porción 32 final corriente abajo de la porción 30 de retención de líquido.

Un procedimiento para lograr el flujo selectivo de los tapones de líquido corriente arriba PLu1, PLu2 y PLu3 en la porción 30 de retención de líquido y el flujo selectivo de los gases Gu1, Gu2 y Gu3 en la porción 40 de canal de derivación de gas, no se limita particularmente. Por ejemplo, la porción 10 de canal corriente arriba, la porción 30 de retención de líquido y la porción 40 de canal de derivación de gas se pueden proporcionar de manera que se produce un cambio en la energía libre cuando los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 fluyen desde la porción 10 de canal corriente arriba en la porción 40 de canal de derivación de gas, se vuelve más grande que un cambio en energía libre que se produce cuando los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 fluyen desde la porción 10 de canal corriente arriba a la porción 30 de retención de líquido en un estado en el que la porción 40 de canal de derivación de gas se llena con el gas Gb y el tapón de líquido principal PLm se mantienen en la porción 30 de retención de líquido.

Específicamente, por ejemplo, cuando la porción 41 final corriente arriba de la porción 40 de canal de derivación de gas es el canal agrandado (específicamente, el área de sección de la porción 41 final corriente arriba aumenta en la dirección corriente abajo) como se ilustra en la Fig. 1, la Fig. 2A, y la Fig. 2B, la porción 10 de canal corriente arriba, la porción 30 de retención de líquido y la porción 40 de canal de derivación de gas se pueden proporcionar de modo que un ángulo de contacto de una superficie 41a interna de la porción 41 final corriente arriba con respecto al líquido que forma el tapón de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 en el gas (específicamente, los gases Gu1, Gu2 y Gu3 que fluyen a través de la porción 10 de canal corriente arriba y el gas Gb en la porción 40 de canal de derivación de gas) es de 90 grados o más, y un área de una interfaz gas-líquido, en el caso donde los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 fluyen desde la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba a la porción 40 de canal de derivación de gas, es mayor que una tasa de aumento del área de la interfaz gas-líquido en un caso en el que los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 fluyen desde la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba hacia la porción 30 de retención de líquidos.

En este caso, la tasa de aumento del área de la interfaz gas-líquido en el caso donde los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 fluyen desde la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba a la porción 30 de retención de líquido, es una relación del área de la interfaz gas-líquido en un estado en el que los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 se mantienen en la porción 31 final corriente arriba de la porción 30 de retención de líquido con respecto al área de la interfaz de gas-líquido en un estado en el cual los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 se mantienen en la porción 11 final corriente abajo.

Además, la tasa de aumento del área de la interfaz gas-líquido en el caso donde los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 fluyen desde la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba a la porción 40 de canal de derivación de gas, es una relación del área de la interfaz gas-líquido en un estado en el que los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 se mantienen en la porción 41 final corriente arriba de la porción 40 de canal de derivación de gas con respecto al área de la interfaz gas-líquido en un estado en el que los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 se mantienen en la porción 11 final corriente abajo.

En un caso donde la porción 41 final corriente arriba de la porción 40 de canal de derivación de gas no es el canal agrandado (por ejemplo, el área de sección de la porción 41 final corriente arriba es constante en la dirección corriente abajo), la porción 10 de canal corriente arriba, la porción 30 de retención de líquido, y la porción 40 de canal de derivación de gas se puede proporcionar de manera que el ángulo de contacto de la superficie 41a interna de la porción 41 final corriente arriba con respecto al líquido que forma los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 en el gas (específicamente los gases Gu1, Gu2 y Gu3 que fluyen a través de la porción 10 de canal corriente arriba y el gas Gb en la porción 40 de canal de derivación de gas) es de 90 grados o más, y una longitud lateral humedecida en un caso donde los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 desde la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba a la porción 30 de retención de líquidos es mayor que una longitud lateral humedecida en un caso en el que los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 fluyen desde la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal de corriente arriba en la porción 40 de canal de derivación de gas.

En este caso, la longitud lateral humedecida en el caso en que los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 fluyen desde la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba hacia la porción 30 de retención de líquido es $2XW1XH1$ (μm^2) cuando, por ejemplo, una forma de sección de una porción lateral de la corriente superior de la porción 31 final corriente arriba de la porción 30 de retención de líquido es rectangular con una anchura $W1$ (μm) y una altura $H1$ (μm).

Además, la longitud lateral humedecida en el caso en que los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 fluyen desde la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba a la porción 40 de canal de derivación de gas es $2XW2XH2$ (μm^2) cuando, por ejemplo, una forma de sección de una porción lateral de corriente superior de la porción 41 final corriente arriba de la porción 40 de canal de derivación de gas es rectangular con una anchura $W2$ (μm) y una altura $H2$ (μm).

Además, el ángulo de contacto mencionado anteriormente de la superficie 41a interior de la porción 41 final corriente arriba de la porción 40 de canal de derivación de gas con respecto al líquido que forma los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 no se limita particularmente siempre y cuando el ángulo de contacto es de 90 grados o más y menos de 180 grados, y puede ser, por ejemplo, 100 grados o más.

Un procedimiento para ajustar el ángulo de contacto de la superficie 41a interna de la porción 41 final corriente arriba de la porción 40 de canal de derivación de gas con respecto al líquido, no se limita particularmente. El ángulo de contacto se puede ajustar, por ejemplo, cambiando una combinación del líquido que forma los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2, los gases Gu1, Gu2 y Gu3 fluyen a través de la porción 10 de canal corriente arriba y el gas Gb en la porción 40 de canal de derivación de gas, y el material que forma la superficie 41a interna.

Específicamente, por ejemplo, en un caso donde la porción 40 de canal de derivación de gas se forma formando una ranura en la superficie del sustrato, el ángulo de contacto de la superficie 41a interna, con respecto al líquido se puede ajustar dentro del rango mencionado anteriormente mediante la selección del material que forma el sustrato

y/o un tratamiento de hidrofobización en la superficie 41a interna de la porción 41 final corriente arriba de la porción 40 de canal de derivación de gas.

En el ítem (b) del procedimiento mencionado anteriormente, la porción 40 de canal de derivación de gas se llena con el gas Gb, mientras que el tapón de líquido principal PLm se mantiene en la porción 30 de retención de líquido 30. Específicamente, como se ilustra en la parte (i) de la Fig. 2A, el gas se mantiene en la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba, la porción 40 de canal de derivación de gas y la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo, mientras que el líquido se mantiene en la porción 30 de retención de líquidos entre la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba y la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo. Específicamente, el tapón de líquido principal PLm es un tapón de líquido intercalado entre un gas que se mantiene en la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba y un gas que se mantiene en la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo.

En este caso, un procedimiento para llenar la porción 40 de canal de derivación de gas con el gas Gb y retener el tapón de líquido principal PLm en la porción 30 de retención de líquido, no se limita particularmente. Por ejemplo, se puede usar un procedimiento que incluye una manipulación que se ilustra en la Fig. 3A y la Fig. 3B.

Específicamente, como se ilustra en la Fig. 3A y la Fig. 3B, en el ítem (b) mencionado anteriormente, los siguientes (b1) hasta (b5) se pueden implementar secuencialmente para llenar la porción 40 de canal de derivación de gas con el gas Gb y retener el tapón de líquido principal PLm en la porción 30 de retención de líquido: (b1) llenar la porción 10 de canal corriente arriba, la porción 20 de canal corriente abajo, la porción 30 de retención de líquido, y la porción 40 de canal de derivación de gas con el gas (parte (i) de la Fig. 3A); (b2) hacer que un tapón de líquido PLo que tiene un volumen mayor a un volumen de la porción 30 de retención de líquido fluya a través de la porción 10 de canal corriente arriba hacia la porción 30 de retención de líquido (parte (ii) de la Fig. 3A); (b3) hacer que el tapón de líquido PLo fluya hacia la porción 30 de retención de líquido sin permitir que el tapón de líquido fluya hacia la porción 40 de canal de derivación de gas para retenerse en la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba, la porción 30 de retención de líquido, y la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo (parte (iii) de la Fig. 3A); (b4) hacer que un gas G1 que sigue el tapón de líquido PLo fluya desde la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba a la porción 40 de canal de derivación de gas sin permitir que el gas fluya hacia la porción 30 de retención de líquido para expulsar una parte del gas Gb en la porción 40 de canal de derivación de gas a la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo, para cortar de ese modo una porción del tapón de líquido PLo, que se mantiene en la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo, para formar un tapón de líquido corriente abajo PLd0 (parte (iv) de la Fig. 3A y parte (v) de la Fig. 3B); y (b5) hacer que el tapón de líquido corriente abajo PLd0 en la porción 20 de canal corriente abajo fluya adicionalmente en la dirección corriente abajo (parte (vi) de la Fig. 3B y parte (vii) de la Fig. 3B).

En el ítem (c) del procedimiento mencionado anteriormente, el primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 y el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 se hacen fluir secuencialmente a través de la porción 10 de canal corriente arriba hacia la porción 30 de retención de líquido. Específicamente, como se ilustra en la parte (ii) de la Fig. 2A, el primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 que se intercala entre el gas Gu1 en el lado corriente abajo y el gas Gu2 en el lado corriente arriba y el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 que se intercala entre el gas Gu2 en el lado corriente abajo y el gas Gu3 en el lado corriente arriba el lado corriente abajo del primer tapón de líquido corriente arriba PLu1, se hacen fluir secuencialmente.

Un volumen del primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 y un volumen del segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 no están particularmente limitados siempre y cuando que una parte del tapón de líquido principal PLm, que se empuja hacia la porción 20 de canal corriente abajo en el ítem (d) mencionado anteriormente y el ítem (f) mencionado anteriormente, llenan la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo (específicamente, la parte cierra la abertura de la porción 42 final corriente abajo de la porción 40 de canal de derivación de gas en la porción 21 final corriente arriba), y, por ejemplo, puede ser igual o menor que el volumen del tapón de líquido principal PL que se mantiene en la porción 30 de retención de líquido o puede ser más pequeño que el volumen del tapón de líquido principal PLm.

Además, cada uno de los volúmenes del primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 y del segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 puede ser, por ejemplo, más pequeño que 1 μ l, puede ser igual a o menor que 500 nL, o puede ser igual a o menor que 200 nL. Además, cada uno del volumen del primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 y del volumen del segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 se pueden ajustar a, por ejemplo, 1 nL o más.

Además, en el ítem (c) mencionado anteriormente, el primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 y el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 se pueden hacer fluir de manera que el segundo tapón de líquido corriente abajo PLd2 se forme en el ítem (g) mencionado anteriormente dentro de un tiempo más corto que 1 segundo después de la formación del primer tapón de líquido corriente abajo PLd1 en el ítem (e) mencionado anteriormente.

En este caso, se consigue una pluralidad de muestreos a intervalos de tiempo inferiores a 1 segundo. El intervalo de tiempo mencionado anteriormente se puede establecer, por ejemplo, en 500 milisegundos o menos. El intervalo de tiempo mencionado anteriormente se puede configurar, por ejemplo, en 1 milisegundo o más.

5 Los intervalos de tiempo para formar la pluralidad de tapones de líquido corriente abajo PLd1 y PLd2 se pueden ajustar dentro del rango mencionado anteriormente al ajustar uno o más seleccionados del grupo que consiste, por ejemplo, en el volumen del gas Gu2 que se intercala entre el primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 y el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2, el volumen del segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2, y una velocidad de flujo del segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2.

10 Además, en el ítem (c) mencionado anteriormente, el primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 y el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 pueden fluir de manera que el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 se fusione con el tapón de líquido principal PLm en el ítem (f) mencionado anteriormente dentro de un tiempo más corto que 1 segundo después de que el primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 se fusione con el tapón de líquido principal PLm en el ítem (d) mencionado anteriormente.

15 En este caso, se logra la fusión de la pluralidad de tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 y el tapón de líquido principal PLm dentro de los intervalos de tiempo más cortos que 1 segundo. El intervalo de tiempo se puede configurar, por ejemplo, en 500 milisegundos o menos. El intervalo de tiempo se puede configurar, por ejemplo, en 1 milisegundo o más.

20 Los intervalos de tiempo que permiten que la pluralidad de los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 y el tapón de líquido principal PLm se fusionen entre sí se pueden ajustar dentro del rango mencionado anteriormente al ajustar uno o más seleccionados del grupo que consiste, por ejemplo, en el volumen del primer tapón de líquido corriente arriba PLu1, el volumen del gas Gu2 que se intercala entre el primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 y el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2, y la velocidad de flujo de los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2.

25 Un procedimiento para hacer que el primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 y el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 fluyan a través de la porción 10 de canal corriente arriba, no se limita particularmente. El primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 y el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 se pueden hacer fluir, por ejemplo, al aplicar presión al primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 y al segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 en el lado corriente arriba, o se puede hacer que fluya al reducir la presión en el lado corriente abajo.

30 En el ítem (c) mencionado anteriormente, el número de tapones de líquido a hacer que fluyan a través de la porción 10 de canal corriente arriba, no se limita siempre y cuando que el número sea dos o mayor. Por lo tanto, tres o más tapones de líquido pueden fluir. Específicamente, en el ítem (c) mencionado anteriormente, se puede hacer que fluya una pluralidad de tapones de líquido corriente arriba que se disponen para separarse entre sí mediante un gas entre ellos.

35 En el ítem (d) del procedimiento mencionado anteriormente, se hace que el primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 fluya hacia la porción 30 de retención de líquido. De esta manera, el primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 se fusiona con el tapón de líquido principal PLm, mientras una parte del tapón de líquido principal PLm después de la fusión, se empuja hacia la porción 20 de canal corriente abajo.

40 Específicamente, en primer lugar, como se ilustra en la parte (iii) de la Fig. 2A, el primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 se hace fluir hacia la porción 30 de retención de líquido sin permitir que el primer tapón de líquido corriente arriba fluya hacia la porción 40 de canal de derivación de gas. De esta manera, el primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 se fusiona con el tapón de líquido principal PLm.

45 A continuación, como se ilustra en la parte (iv) de la Fig. 2A, el gas Gu2 que sigue al primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 fluye a la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba, al empujar así una parte del tapón de líquido principal PLm hacia un lado corriente abajo de la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo.

En este momento, un volumen de una parte del tapón de líquido principal PLm que se empuja hacia fuera desde la porción 30 de retención de líquido es el mismo que el volumen del primer tapón de líquido corriente arriba PLu1. Además, el volumen del tapón de líquido principal PLm después de la fusión es igual a la suma del volumen del tapón de líquido principal PLm antes de la fusión y el volumen del primer líquido corriente arriba PLu1.

50 El líquido que forma el primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 y el líquido que forma el tapón de líquido principal PLm se mezclan entre sí mediante la fusión del primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 y el tapón de líquido principal PLm.

55 En el ítem (e) del procedimiento mencionado anteriormente, se hace que el gas Gu2 que sigue al primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 fluya hacia la porción 40 de canal de derivación de gas para expulsar una parte del gas Gb en la porción 40 de canal de derivación de gas a la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal

corriente arriba. Como resultado, la parte del tapón de líquido principal PLm, que se expulsa en el ítem (d) mencionado anteriormente, se corta para formar el primer tapón de líquido corriente abajo PLd1.

5 Específicamente, como se ilustra en la parte (v) de la Fig. 2A, el gas Gu2 que sigue al primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 fluye hacia la porción 40 de canal de derivación de gas sin permitir que el gas Gu2 fluya hacia la porción 30 de retención de líquido, al empujar así la parte del gas Gb que se mantiene en la porción 40 de canal de derivación de gas a la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo.

Como resultado, la parte del tapón de líquido principal PLm (véase la parte (iv) de la Fig. 2A), que se ha expulsado a la porción 20 de canal corriente abajo en el ítem (d) mencionado anteriormente, se separa de la porción restante que se mantiene en la porción 30 de retención de líquido para formar el primer tapón de líquido corriente abajo PLd1.

10 Un volumen del primer tapón de líquido corriente abajo PLd1 es el mismo que el volumen del primer tapón de líquido corriente arriba PLu1. Específicamente, por ejemplo, cuando el volumen del primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 es más pequeño que 1 μ l como se describió anteriormente, el volumen del primer tapón de líquido corriente abajo PLd1 también es menor que 1 μ l y es el mismo que el volumen del primer tapón de líquido corriente arriba PLu1.

15 En el ítem (f) del procedimiento mencionado anteriormente, se hace fluir el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 hacia la porción 30 de retención de líquido. De esta manera, el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 se fusiona con el tapón de líquido principal PLm, mientras que una parte del tapón de líquido principal PLm después de la fusión se expulsa hacia la porción 20 de canal corriente abajo.

20 Específicamente, como en el caso del primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 que se describe anteriormente, en primer lugar, como se ilustra en la parte (vi) de la Fig. 2B, el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 se hace que fluya hacia la porción 30 de retención de líquido sin permitir que el segundo tapón de líquido corriente arriba fluya hacia la porción 40 de canal de derivación de gas. De esta manera, el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 se fusiona con el tapón de líquido principal PLm.

25 A continuación, como se ilustra en la parte (vii) de la Fig. 2B, el gas Gu3 que sigue al segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 fluye a la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba, al empujar así una parte del tapón de líquido principal PLm hacia un lado corriente abajo de la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal de corriente abajo.

30 En este momento, un volumen de una parte del tapón de líquido principal PLm que se expulsa de la porción 30 de retención de líquido, es el mismo que el volumen del segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2. Además, el volumen del tapón de líquido principal PLm después de la fusión es igual a la suma del volumen del tapón de líquido principal PLm antes de la fusión y el volumen del segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2.

El líquido que forma el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 y el líquido que forma el tapón de líquido principal PLm se mezclan entre sí mediante la fusión del segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 y el tapón de líquido principal PLm.

35 Específicamente, mediante la fusión del segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 y el tapón de líquido principal PLm, el líquido que forma el tapón de líquido principal PLm antes de fusionarse con el primer tapón de líquido corriente arriba PLu1, el líquido que forma el primer tapón de líquido corriente arriba PLu1, y el líquido que forma el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2, se mezclan entre sí.

40 Además, como se describió anteriormente, la fusión del segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 y el tapón de líquido principal PLm se puede llevar a cabo en un tiempo inferior a 1 segundo después de que el primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 se fusione con el tapón de líquido principal PLm en el ítem (d) mencionado anteriormente.

45 En el ítem (g) del procedimiento mencionado anteriormente, se hace que el gas Gu3 que sigue al segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 fluya hacia la porción 40 de canal de derivación de gas para expulsar una parte del gas Gb en la porción 40 de canal de derivación de gas a la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal descendente. Como resultado, la parte del tapón de líquido principal PLm, que se ha expulsado en el ítem (f) mencionado anteriormente, se corta para formar el segundo tapón de líquido corriente abajo PLd2.

50 Específicamente, como en el caso del primer tapón de líquido corriente abajo PLd1 que se describe anteriormente, como se ilustra en la parte (viii) de la Fig. 2B, el gas Gu3 que sigue al segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 fluye a la porción 40 de canal de derivación de gas sin permitir que el gas Gu3 fluya hacia la porción 30 de retención de líquido, al empujar así la parte del gas Gb que se mantiene en la porción 40 de canal de derivación de gas a la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo.

Como resultado, la parte del tapón de líquido principal PLm (véase la parte (vii) de la Fig. 2B), que se ha expulsado a la porción 20 de canal corriente abajo en el ítem (f) mencionado anteriormente, se separa lejos de la porción restante

que se mantiene en la porción 30 de retención de líquido para formar el segundo tapón de líquido corriente abajo PLd2.

Un volumen del segundo tapón de líquido corriente abajo PLd2 es el mismo que el volumen del segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2. Específicamente, por ejemplo, cuando el volumen del segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 es más pequeño que $1\ \mu\text{l}$ como se describió anteriormente, el volumen del segundo tapón de líquido corriente abajo PLd2 también es menor que $1\ \mu\text{l}$ y es el mismo que el volumen del segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2.

Además, como se describió anteriormente, el segundo tapón de líquido corriente abajo PLd2 se puede formar dentro de un tiempo más corto que 1 segundo después de la formación del primer tapón de líquido corriente abajo PLd1 en el ítem (e) mencionado anteriormente. En este caso, como se describió anteriormente, la formación de la pluralidad de tapones de líquido corriente abajo PLd1 y PLd2 se logra a intervalos de tiempo menores de 1 segundo.

De acuerdo con el dispositivo y el procedimiento que se describieron anteriormente, se logra una manipulación efectiva de la pequeña cantidad de líquido en el dispositivo de microcanal. Específicamente, en particular, el dispositivo 1 que incluye la porción 40 de canal de derivación de gas se usa para fusionar secuencialmente la pluralidad de tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 con el tapón de líquido principal PLm de manera intermitente, mientras que los gases Gu2 y Gu3 respectivamente que siguen la pluralidad de los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 se desvían de la porción 10 de canal corriente arriba a la porción 20 de canal corriente abajo sin fluir hacia la porción 30 de retención de líquido. Como resultado, la pluralidad de tapones de líquido corriente abajo PLd1 y PLd2 correspondientes a la pluralidad de los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 se forman secuencialmente de manera intermitente para mantener constante el volumen del tapón de líquido principal PLm.

Además, por ejemplo, al ajustar las condiciones para hacer que fluya la pluralidad de tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 en la porción 10 de canal corriente arriba como se describió anteriormente, el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 se fusiona también con el tapón de líquido principal PLm en el ítem (f) mencionado anteriormente dentro de un tiempo inferior a 1 segundo después de la fusión del primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 con el tapón de líquido principal PLm en el ítem (d) mencionado anteriormente.

En este caso, la fusión de los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 con el tapón de líquido principal PLm (específicamente, la mezcla del líquido que forma los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 y el líquido que forma el tapón de líquido principal PLm) la pluralidad de veces se realiza con una resolución temporal extremadamente alta.

Además, de acuerdo con el dispositivo 1 y el procedimiento que se describieron anteriormente, se logra un muestreo efectivo en el dispositivo de microcanal. Específicamente, en particular, el dispositivo 1 que incluye la porción 40 de canal de derivación de gas se usa para hacer que los gases Gu2 y Gu3 respectivamente sigan la pluralidad de tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 para desviarse de la porción 10 de canal corriente arriba a la porción 20 de canal corriente abajo, sin permitir que los gases Gu2 y Gu3 fluyan hacia la porción 30 de retención de líquido. Como resultado, la pluralidad de tapones de líquido corriente abajo PLd1 y PLd2 se forman como la pluralidad de muestreos intermitentes a intervalos de tiempo deseados.

Más específicamente, por ejemplo, el segundo tapón de líquido corriente abajo PLd2 se puede formar dentro de tiempo más corto que 1 segundo después de la formación del primer tapón de líquido corriente abajo PLd1 en el ítem (e) mencionado anteriormente, como se describió anteriormente. Específicamente, al ajustar las condiciones para hacer que fluya la pluralidad de tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 en la porción 10 de canal corriente arriba, se forma el segundo tapón de líquido corriente abajo PLd2 en el ítem (g) mencionado anteriormente en el tiempo inferior a 1 segundo después de la formación del primer tapón de líquido corriente abajo PLd1 en el ítem (e) mencionado anteriormente. En este caso, se logra la pluralidad de muestreos en los intervalos de tiempo menores que 1 segundo. En otras palabras, la pluralidad de muestreos se lleva a cabo con una resolución temporal extremadamente alta.

Además, por ejemplo, cuando cada uno de los volúmenes del primer tapón de líquido corriente arriba PLu1, el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2, el primer tapón de líquido corriente abajo PLd1, y el segundo tapón de líquido corriente abajo PLd2 es más pequeño que $1\ \mu\text{l}$ como se describió anteriormente, se logra una manipulación efectiva de una cantidad infinitesimal de líquido.

El procedimiento puede incluir además lo siguiente (h): (h) recuperar el primer tapón de líquido corriente abajo PLd1 y el segundo tapón de líquido corriente abajo PLd2. En este caso, en el ítem (h) del procedimiento mencionado anteriormente, se recuperan el primer tapón de líquido corriente abajo PLd1 y el segundo tapón de líquido corriente abajo PLd2. Específicamente, como se ilustra en la parte (ix) de la Fig. 2B y la parte (x) de la Fig. 2B, el primer tapón de líquido corriente abajo PLd1 y el segundo tapón de líquido corriente abajo PLd2 que se forman como se describió anteriormente se recuperan de la porción 20 de canal corriente arriba. Además, en el ítem (h) mencionado anteriormente, se puede analizar el primer tapón de líquido corriente abajo PLd1 que se recupera y el segundo tapón de líquido corriente abajo PLd2.

En el procedimiento, el tapón de líquido principal PLm que se mantiene en la porción 30 de retención de líquido en el ítem (b) puede contener un primer factor, y uno o ambos del primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 y el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 que se hacen fluir a través de la porción de canal corriente arriba en el ítem (d) pueden contener un segundo factor que actúa sobre el primer factor.

- 5 En este caso, los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 se fusionan con el tapón de líquido principal PLm en el ítem (d) mencionado anteriormente y/o el ítem (f) mencionado anteriormente. Como resultado, es posible que el segundo factor actúe sobre el primer factor. El primer factor se puede fijar a la porción 30 de retención de líquido.

Además, el segundo factor puede actuar directamente sobre el primer factor o puede actuar indirectamente sobre el primer factor en el tapón de líquido principal PLm. La acción indirecta del segundo factor sobre el primer factor se puede lograr, por ejemplo, primero por generación de un tercer factor a partir del segundo factor y luego por acción del tercer factor en el primer factor en el tapón principal líquido PLm.

Específicamente, por ejemplo, el primer factor puede ser un cuerpo celular, y el segundo factor puede ser una sustancia para actuar sobre el cuerpo celular (tal como una sustancia estimulante). En este caso, el cuerpo celular se puede fijar a la porción 30 de retención de líquido.

- 15 El cuerpo celular no se limita particularmente, y puede ser, por ejemplo, una célula animal. La célula animal puede ser, por ejemplo, una célula de mamífero. Específicamente, la célula animal puede ser, por ejemplo, una célula humana o una célula de un animal que no sea un humano (por ejemplo, mono, cerdo, perro, rata o ratón). Además, la célula animal puede ser una célula primaria que se obtiene de un ser humano o un animal que no sea un humano, o puede ser una línea celular establecida. Además, la célula animal puede ser una célula diferenciada o una célula indiferenciada. Además, la célula animal puede ser una célula madre embrionaria o una célula derivada de la misma, o puede ser una célula iPS (células madre pluripotentes inducidas) o una célula derivada de la misma. Además, el cuerpo celular puede ser una célula animal distinta de una célula de mamífero. Además, el cuerpo celular puede ser, por ejemplo, un microbio. Además, el cuerpo celular puede ser, por ejemplo, una célula vegetal.

- 25 El dispositivo 1 y el procedimiento manipulan la cantidad infinitesimal de líquido como se describió anteriormente. Por lo tanto, por ejemplo, la pluralidad de tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2, cada uno que se forma de una cantidad infinitesimal de líquido que contiene una escasa sustancia estimulante, se fusionan secuencialmente con la pequeña cantidad del tapón de líquido principal PLm que contiene unos pocos cuerpos celulares de manera intermitente, mientras que la pluralidad de los tapones de líquido corriente abajo PLd1 y PLd2 respectivamente que corresponden a la pluralidad de los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 se forman secuencialmente de manera intermitente. De esta manera, una concentración de la sustancia estimulante que se contiene en el tapón de líquido principal PLm aumenta de manera escalonada, mientras que el volumen del tapón de líquido principal PLm se mantiene constante. Como resultado, se controla con gran precisión un cambio en el entorno de cultivo para el cuerpo celular.

- 35 Además, el dispositivo 1 y el procedimiento logran la pluralidad de muestreos eficaces al formar secuencialmente la pluralidad de tapones de líquido corriente abajo PLd1 y PLd2 respectivamente que corresponden a la pluralidad de tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 de manera intermitente, como se describió anteriormente. Por lo tanto, por ejemplo, se evalúa eficazmente una respuesta a la sustancia estimulante de los pocos cuerpos celulares escasos que se contienen en el tapón de líquido principal PLm.

- 40 Específicamente, por ejemplo, el tapón de líquido principal PLm que se mantiene en la porción 30 de retención de líquido en el ítem (b) mencionado anteriormente puede contener el cuerpo celular, mientras que uno o ambos del primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 y el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 que se hacen fluir a través de la porción 10 de canal corriente arriba en el ítem (c) mencionado anteriormente, pueden contener la sustancia estimulante que cambia una cantidad de secreción del cuerpo celular (cantidad de una sustancia específica que se secreta del cuerpo celular) y/o la velocidad de la secreción (velocidad a la que el cuerpo celular secreta la sustancia específica).

- 45 Más específicamente, por ejemplo, el cuerpo celular que se contiene en el tapón de líquido principal PLm que se mantiene en la porción 30 de retención de líquido en el ítem (b) mencionado anteriormente es una célula de Langerhans, y uno o ambos del primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 y el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 que se hacen fluir a través de la porción 10 de canal corriente arriba pueden contener glucosa en el ítem (c) mencionado anteriormente.

En este caso, la sustancia específica que secreta la célula de Langerhans es la insulina, y la glucosa es una sustancia estimulante que cambia la cantidad de secreción y/o la velocidad de secreción de la insulina de la célula de Langerhans.

- 55 Luego, en un caso donde el tapón de líquido principal PLm que se mantiene en la porción 30 de retención de líquido contiene el cuerpo celular en el ítem (b) mencionado anteriormente y uno o ambos del primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 y el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 que se hacen fluir a través de la porción 10 de canal corriente arriba contienen la sustancia estimulante que cambia la cantidad y/o la velocidad de la secreción del cuerpo celular en el ítem (c) mencionado anteriormente, los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 se

fusionan con el tapón de líquido principal PLm en el ítem (d) mencionado anteriormente y/o el ítem (f) mencionado anteriormente para permitir que la sustancia estimulante actúe sobre el cuerpo celular en la porción 30 de retención de líquido. Como resultado, se forma en el ítem (e) mencionado anteriormente y/o en el ítem (g) mencionado anteriormente, el primer tapón corriente abajo PLd1 y/o el segundo tapón corriente abajo PLd2 que contiene la sustancia específica que se secreta del cuerpo celular en la cantidad y/o la velocidad que se cambia por la acción de la sustancia estimulante.

Por lo tanto, al recuperar y analizar el primer tapón de líquido corriente abajo PLd1 y/o el segundo tapón de líquido corriente abajo PLd2 en el ítem (h) mencionado anteriormente, la respuesta del cuerpo celular a la sustancia estimulante se evalúa con la alta resolución temporal como se describió anteriormente.

La respuesta del cuerpo celular a la sustancia estimulante se puede evaluar sin muestreo. Específicamente, por ejemplo, en el dispositivo 1 que se coloca en una etapa de muestreo de un microscopio, la pluralidad de tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 que contienen la sustancia estimulante se fusionan con el tapón de líquido principal PLm que contiene el cuerpo celular, mientras que se forman la pluralidad de tapones de líquido corriente abajo PLd1 y PLd2. Como resultado, la respuesta del cuerpo celular a la sustancia estimulante se observa bajo el microscopio y se evalúa.

Además, el primer factor no se limita al cuerpo celular. Específicamente, por ejemplo, el primer factor puede ser una primera sustancia, mientras que el segundo factor puede ser una segunda sustancia que genera una tercera sustancia a través de la interacción con la primera sustancia.

Específicamente, por ejemplo, el primer factor es una enzima que se fija a la porción 30 de retención de líquido, mientras que el segundo factor puede ser un sustrato para la enzima. En este caso, los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 que contienen el sustrato se fusionan con el tapón de líquido principal PLm que contiene la enzima en el ítem (d) mencionado anteriormente y/o el ítem (f) mencionado anteriormente para llevar el sustrato en contacto con la enzima en la porción 30 de retención de líquido para causar una reacción enzimática. En el ítem (e) mencionado anteriormente y/o el ítem (g) mencionado anteriormente, se forma el primer tapón de líquido corriente abajo PLd1 y/o el segundo tapón de líquido corriente abajo PLd2, que contiene cada uno un producto que se genera por la reacción enzimática.

Por lo tanto, al recuperar y analizar el primer tapón de líquido corriente abajo PLd1 y/o el segundo tapón de líquido corriente abajo PLd2 en el ítem (h) mencionado anteriormente, la cantidad de productos que se generan por la reacción enzimática y la velocidad de reacción enzimática se evalúan con la alta resolución temporal que se describió anteriormente.

En la Fig. 4, se ilustra otro ejemplo del dispositivo 1. En el ejemplo que se ilustra en la parte (i) de la Fig. 4, la porción 10 de canal aguas arriba del dispositivo 1 incluye una porción 12 de suministro de líquido para suministrar el líquido que forma los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 (véase la Fig. 2A), una porción 13 de suministro de gas para suministrar un gas para cortar el líquido para formar los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2, y una porción 14 de canal fusionado para permitir que los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 que se forman fluyan hacia la porción 30 de retención de líquido. La porción 10 de canal corriente arriba incluye la porción 12 de suministro de líquido y la porción 13 de suministro de gas. Como resultado, la pluralidad de tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 se forman eficientemente en la porción 10 de canal corriente arriba.

En el ejemplo que se ilustra en la parte (ii) de la Fig. 4, la porción 10 de canal aguas arriba del dispositivo 1 incluye la porción 12 de suministro de líquido, la porción 13 de suministro de gas, una porción 15 de ajuste de composición que se dispone corriente abajo de la porción 12 de suministro de líquido y la porción 13 de suministro de gas, para agregar el factor a los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 para ajustar una composición de los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2, y la porción 14 de canal fusionado para permitir que los tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 cuya composición se ajusta para fluir hacia la porción 30 de retención de líquido. La porción 10 de canal corriente arriba incluye además la porción 15 de ajuste de composición. Como resultado, la pluralidad de tapones de líquido corriente arriba PLu1 y PLu2 cuya composición se ajusta se forman eficientemente en la porción 10 de canal corriente arriba.

Específicamente, por ejemplo, en un caso donde el tapón de líquido principal PLm que se mantiene en la porción 30 de retención de líquido, contiene el cuerpo celular en el ítem (b) mencionado anteriormente como se describió anteriormente y uno o ambos del primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 y el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 que se hace fluir a través de la porción 10 de canal corriente arriba contiene la sustancia estimulante que cambia la cantidad y/o la velocidad de la secreción del cuerpo celular en el ítem (c) mencionado anteriormente, la porción 10 de canal corriente arriba incluye la porción 15 de ajuste de la composición para añadir la sustancia estimulante al primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 y/o al segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2. Como resultado, se forman eficientemente el primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 y el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 que contiene la sustancia estimulante a diferentes concentraciones.

En la Fig. 5, se ilustran ejemplos adicionales del dispositivo 1. En el ejemplo que se ilustra en la parte (i) de la Fig. 5, la porción 40 de canal de derivación de gas incluye la porción 41 final corriente arriba que no es el canal agrandado.

Específicamente, en este ejemplo, el área de sección de la porción 41 final corriente arriba de la porción 40 de canal de derivación de gas es constante en la dirección corriente abajo de la porción 40 de canal de derivación de gas. Además, el área de sección de la abertura de la porción 41 final corriente arriba de la porción 40 de canal de derivación de gas en la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba es más pequeña que el área de sección de la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba.

En el ejemplo que se ilustra en la parte (ii) de la Fig. 5, la porción 40 de canal de derivación de gas incluye la porción 41 final corriente arriba que incluye el canal agrandado que es más corto que el del ejemplo mencionado anteriormente, que se ilustra en la Fig. 1 a la Fig. 4. Específicamente, la porción 41 final corriente arriba incluye una porción de canal ampliada que se abre a la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba y se extiende desde la porción 11 final corriente abajo en una dirección aproximadamente ortogonal a la dirección de flujo y una porción que tiene un área de sección constante, que se extiende en la dirección corriente abajo de la porción de canal ampliada en la dirección aproximadamente ortogonal.

En el ejemplo que se ilustra en la parte (iii) de la Fig. 5, este dispositivo incluye las dos porciones 40, 50 de canal de derivación de gas. Específicamente, en este ejemplo, el dispositivo 1 incluye la primera porción de canal 40 de derivación de gas que se proporciona para derivar la porción 30 de retención de líquido de la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba a la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo en un lado de la porción 10 de canal corriente arriba, y una segunda porción 50 de canal de derivación de gas que proporciona para derivar la porción 30 de retención de líquidos de la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba a la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo en otro lado de la porción 10 de canal corriente arriba.

A continuación, se describe un Ejemplo específico de acuerdo con esta realización.

Ejemplo

Fabricación de Dispositivo de Microcanal

El dispositivo 1 como se ilustra en la Fig. 6 se fabricó mediante una tecnología de microfabricación. Específicamente, como se ilustra en la parte (i) de la Fig. 6, mediante moldeo de réplica al usar una fotorresistencia, se acanala para formar la porción 10 de canal aguas arriba que incluye la porción 12 de suministro de líquido, la porción 13 de suministro de gas, la porción 20 de canal corriente abajo, la porción 30 de retención de líquido y la porción 40 de canal de derivación de gas que tiene la porción 41 final corriente arriba que era el canal agrandado, se formaron sobre una superficie de un sustrato 100 producido de polidimetilsiloxano (PDMS) con un espesor de aproximadamente 4 mm. Luego, se laminó un sustrato (que no se muestra) producido de polidimetilsiloxano (PDMS) con un espesor de aproximadamente 2 mm y se unió al sustrato 100 producido de PDMS para obtener el dispositivo 1.

En la parte (ii) de la Fig. 6, se muestran las dimensiones de las porciones respectivas del dispositivo 1 que se fabricó. Específicamente, un ancho de la porción 14 de canal fusionado de la porción 10 de canal corriente arriba era de 600 μm , un ancho de la abertura (porción final distal del canal agrandado, que tiene el área de sección más pequeña) de la porción 41 final corriente arriba de la porción 40 de canal de derivación de gas en la porción 11 final corriente abajo de la porción 10 de canal corriente arriba, era de 120 μm , un ancho de la porción 42 final corriente abajo de la porción 40 de canal de derivación de gas era de 600 μm , un ancho de una porción 40 de canal de derivación de gas entre la porción 41 final corriente arriba y la porción 42 final corriente abajo era de 500 μm , y un ancho de la porción 20 de canal corriente abajo era de 600 μm .

La porción 30 de retención de líquido era circular con un diámetro de 2 mm. La altura de cada una de la porción 10 de canal corriente arriba, la porción 20 de canal corriente abajo, la porción 30 de retención de líquido y la porción 40 de canal de derivación de gas era de 150 μm . Además, las superficies internas de la porción 10 de canal corriente arriba, la porción 20 de canal corriente abajo, la porción 30 de retención de líquido y la porción 40 de canal de derivación de gas, se sometieron a un tratamiento de hidrofobización mediante recubrimiento de resina a base de flúor. Como resultado, el ángulo de contacto de las superficies interiores de los canales respectivos, que incluye la superficie 41a interna de la porción 41 final corriente arriba de la porción 40 de canal de derivación de gas con respecto al agua, era de 120 grados en el aire.

Implementación del Procedimiento al usar Dispositivo microcanal

El procedimiento se implementó usando el dispositivo 1 que se fabricó como se describió anteriormente. Como líquido que formaba los tapones líquidos, se usó agua que se añadió con un pigmento para aumentar la visibilidad. Como el gas, se usó el aire. Además, el líquido y el gas se hicieron fluir a través de los canales aplicando una presión en el lado corriente arriba.

En la Fig. 7, se muestran los resultados de la observación del flujo de los tapones de líquido en el dispositivo 1 de acuerdo con el procedimiento bajo un microscopio de contraste de fase. En primer lugar, como se muestra en la parte (i) de la Fig. 7 y parte (ii) de la Fig. 7, en un estado en el que la porción 40 de canal de derivación de gas se llenó con el gas Gb y el tapón de líquido principal PLm se mantuvo en la porción 30 de retención de líquido, los tres

tapones de líquido PLu1, PLu2 y PLu3 se hicieron fluir secuencialmente a través de la porción 10 de canal corriente arriba hacia la porción 30 de retención de líquido. El volumen del tapón de líquido principal PLm fue de aproximadamente 1,5 µl. El volumen de cada uno de los tres tapones de líquido corriente arriba PLu1, PLu2 y PLu3 era aproximadamente 100 nL.

5 A continuación, como se muestra en la parte (iii) de la Fig. 7, al hacer que el primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 fluya hacia la porción 30 de retención de líquido, el primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 se fusionó con el tapón de líquido principal PLm. A continuación, una parte del tapón de líquido principal PLm después de la fusión se expulsa hacia la porción 20 de canal corriente abajo.

10 Además, como se muestra en la parte (iv) de la Fig. 7, el gas Gu2 que sigue al primer tapón de líquido corriente arriba PLu1 se hizo que fluyera hacia la porción 40 de canal de derivación de gas para expulsar una parte del gas Gb en la porción 40 de canal de derivación de gas a la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo, cortando de este modo una parte del tapón de líquido principal PLm, que se había expulsado hacia la porción 20 de canal corriente abajo como se describió anteriormente, y así se formó el primer tapón de líquido corriente abajo PLd1.

15 A continuación, como se muestra en la parte (v) de la Fig. 7, al hacer que el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 fluya hacia la porción 30 de retención de líquido, el segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 se fusionó con el tapón de líquido principal PLm. A continuación, una parte del tapón de líquido principal PLm después de la fusión se expulsa hacia la porción 20 de canal corriente abajo.

20 Además, como se muestra en la parte (vi) de la Fig. 7, el gas Gu3 que sigue al segundo tapón de líquido corriente arriba PLu2 fluyó a la porción 40 de canal de derivación de gas para expulsar una parte del gas Gb en la porción 40 de canal de derivación de gas a la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo, cortando de este modo una parte del tapón de líquido principal PLm, que se había expulsado a la porción 20 de canal corriente abajo como se describió anteriormente, y por lo tanto se formó el segundo tapón de líquido corriente abajo PLd2.

25 A continuación, como se muestra en la parte (vii) de la Fig. 7, al hacer que el tercer tapón de líquido aguas arriba PLu3 fluya hacia la porción 30 de retención de líquido, el tercer tapón de líquido corriente arriba PLu3 se fusionó con el tapón de líquido principal PLm. A continuación, una parte del tapón de líquido principal PLm después de la fusión se expulsa hacia la porción 20 de canal corriente abajo.

30 Además, como se muestra en la parte (viii) de la Fig. 7, se hizo que fluyera el gas Gu4 que sigue al tercer tapón de líquido corriente arriba PLu3 hacia la porción 40 de canal de derivación de gas para expulsar una parte del gas Gb en la porción 40 de canal de derivación de gas a la porción 21 final corriente arriba de la porción 20 de canal corriente abajo, cortando de este modo una parte del tapón de líquido principal PLm, que se había expulsado hacia la porción 20 de canal corriente abajo como se describió anteriormente, y así se formó el tercer tapón de líquido corriente abajo PLd3. Entonces, los tres tapones de líquido corriente abajo PLd1, PLd2 y PLd3 se recuperaron de la
35 porción 20 de canal corriente abajo.

De acuerdo con el procedimiento que se describió anteriormente, los tres tapones de líquido corriente arriba PLu1, PLu2 y PLu3 se fusionaron con el tapón de líquido principal PLm en aproximadamente 640 milisegundos, mientras que los tres tapones de líquido corriente abajo PLd1, PLd2 y PLd3 se formaron en aproximadamente 640 milisegundos.

40 Específicamente, la fusión de la pluralidad de los tapones de líquido corriente arriba PLu1, PLu2 y PLu3, y el tapón de líquido principal PLm, y la formación (la pluralidad de los muestreos) de la pluralidad de los tapones de líquido corriente abajo PLd1, PLd2 y PLd3, se logró con éxito con la resolución temporal de alrededor de 200 milisegundos.

Lista de símbolos de referencia

45 1 dispositivo de microcanal, 10 porción de canal corriente arriba, 11 porción final corriente debajo de porción de canal corriente arriba, 12 porción de suministro de líquido, 13 porción de suministro de gas, 14 porción de canal fusionado, 15 porción de ajuste de composición, 20 porción de canal corriente abajo, 21 porción final corriente arriba de la porción de canal corriente abajo, 22 porción de suministro de líquido, 23 porción de suministro de gas, 24 porción de ajuste de la composición de tapón, 30 porción de retención de líquido, 31 porción final corriente arriba de la porción de retención de líquido, 32 porción final corriente abajo de la porción de retención de líquido, 40, 50
50 porción de canal de derivación de gas, 41, 51 porción final corriente arriba de la porción de canal de derivación de gas, 41a superficie interna de la porción final corriente arriba de la porción de canal de derivación de gas, 42 porción final corriente abajo de la porción de canal de derivación de gas, 100 sustrato.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento que comprende lo siguiente (a) a (g):

- 5 (a) proporcionar un dispositivo de microcanal que comprende una porción de canal corriente arriba, una porción de canal corriente abajo, una porción de retención de líquidos provista entre una porción final corriente abajo de la porción de canal corriente arriba y una porción final corriente arriba de la porción de canal corriente abajo, y una porción de canal de derivación de gas que se proporciona para derivar la porción de retención de líquido desde la porción final corriente abajo de la porción de canal corriente arriba a la porción final corriente arriba de la porción de canal corriente abajo;
- 10 (b) llenar la porción de canal de derivación de gas con un gas y mantener un tapón de líquido principal en la porción de retención de líquido;
- (c) hacer que un primer tapón de líquido corriente arriba y un segundo tapón de líquido corriente arriba fluyan secuencialmente a través de la porción de canal corriente arriba hacia la porción de retención de líquido;
- (d) hacer que el primer tapón de líquido corriente arriba fluya hacia la porción de retención de líquido para fusionar el primer tapón de líquido corriente arriba con el tapón de líquido principal, y empujar una parte del tapón de líquido principal después de la fusión a la porción de canal corriente abajo;
- 15 (e) hacer que un gas que sigue al primer tapón de líquido corriente arriba fluya hacia la porción de canal de derivación de gas para expulsar una parte del gas en la porción de canal de derivación de gas a la porción final corriente arriba de la porción de canal corriente abajo, para cortar la parte del tapón de líquido principal, que se empuja en el ítem (d), para formar un primer tapón de líquido corriente abajo;
- 20 (f) hacer que el segundo tapón de líquido corriente arriba fluya hacia la porción de retención de líquido para fusionar el segundo tapón de líquido corriente arriba con el tapón de líquido principal y empujar una parte del tapón de líquido principal, después de la fusión, a la porción de canal corriente abajo; y
- (g) hacer que un gas que sigue al segundo tapón de líquido corriente arriba fluya hacia la porción de canal de derivación de gas para expulsar una parte del gas en la porción de canal de derivación de gas a la porción final corriente arriba de la porción de canal corriente abajo, para cortar la parte del tapón de líquido principal, que se empuja en el ítem (f), para formar un segundo tapón de líquido corriente abajo.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además lo siguiente (h):

(h) recuperar el primer tapón de líquido corriente abajo y el segundo tapón de líquido corriente abajo.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el ítem (c) comprende hacer fluir el primer tapón de líquido corriente arriba y el segundo tapón de líquido corriente arriba, de manera que el segundo tapón de líquido corriente abajo se forme en el ítem (g) en un tiempo más corto que 1 segundo después de la formación del primer tapón de líquido corriente abajo en el ítem (e).

4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el ítem (c) comprende hacer fluir el primer tapón de líquido corriente arriba y el segundo tapón de líquido corriente arriba, de modo que el segundo tapón de líquido corriente arriba se fusione con el tapón de líquido principal en el ítem (f) dentro de un tiempo inferior a 1 segundo después de que el primer tapón de líquido corriente arriba se fusione con el tapón de líquido principal en el ítem (d).

5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que un volumen de cada uno del primer tapón de líquido corriente arriba, el segundo tapón de líquido corriente arriba, el primer tapón de líquido corriente abajo y el segundo tapón de líquido corriente abajo es menor que 1 μ l.

6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:

el tapón de líquido principal mantenido en la porción de retención de líquido en el ítem (b) contiene un primer factor; y uno o ambos del primer tapón de líquido corriente arriba y el segundo tapón de líquido corriente arriba que se hace fluir a través de la porción de canal corriente arriba en el ítem (c) contienen un segundo factor que actúa sobre el primer factor.

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que:

el primer factor es un cuerpo celular; y

el segundo factor es una sustancia que actúa sobre el cuerpo celular.

8. Un dispositivo de microcanal, que comprende:

una porción de canal corriente arriba configurada para permitir que un tapón de líquido corriente arriba y un gas fluyan a través de la misma;

una porción de canal corriente abajo configurada para permitir que un tapón de líquido corriente abajo y un gas fluyan a través de la misma;

- 5 una porción de retención de líquido dispuesta entre una porción final corriente abajo de la porción de canal corriente arriba y una porción final corriente arriba de la porción de canal corriente abajo, configurando la porción de retención de líquido para contener un tapón de líquido principal en la mismo; y

- 10 una porción de canal de derivación de gas provista para derivar la porción de retención de líquido desde la porción final corriente abajo de la porción de canal corriente arriba a la porción final corriente arriba de la porción de canal corriente abajo, configurando la porción de canal de derivación de gas para permitir que el gas fluya a través de la misma en un estado en el que la porción de retención de líquido contiene el tapón de líquido principal.

- 15 9. Dispositivo de microcanal de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la porción de canal corriente arriba, la porción de retención de líquido y la porción de canal de derivación de gas están dispuestas de modo que el tapón de líquido corriente arriba fluya a través de la porción de canal corriente arriba hacia la porción de retención de líquido que mantiene el tapón de líquido principal en la misma fluye hacia la porción de retención de líquido sin fluir hacia la porción de canal de derivación de gas, y el gas que fluye a través de la porción de canal corriente arriba hacia la porción de retención de líquido que contiene el tapón de líquido principal en la misma fluye hacia la porción de canal de derivación de gas sin fluir hacia la porción de retención de líquido.

- 20 10. El dispositivo de microcanal de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en el que la porción de canal corriente arriba, la porción de retención de líquido y la porción de canal de derivación de gas están provistas de modo que se produce un cambio en la energía libre cuando el tapón de líquido corriente arriba que fluye desde la porción de canal corriente arriba a la porción de canal de derivación de gas se vuelve más grande que un cambio en la energía libre que se produce cuando el tapón de líquido corriente arriba fluye desde la porción de canal corriente arriba a la porción de retención de líquido en un estado en el que la porción de canal de derivación de gas se llena con el gas y
25 el tapón de líquido principal se mantiene en la porción de retención de líquido.

FIG.1

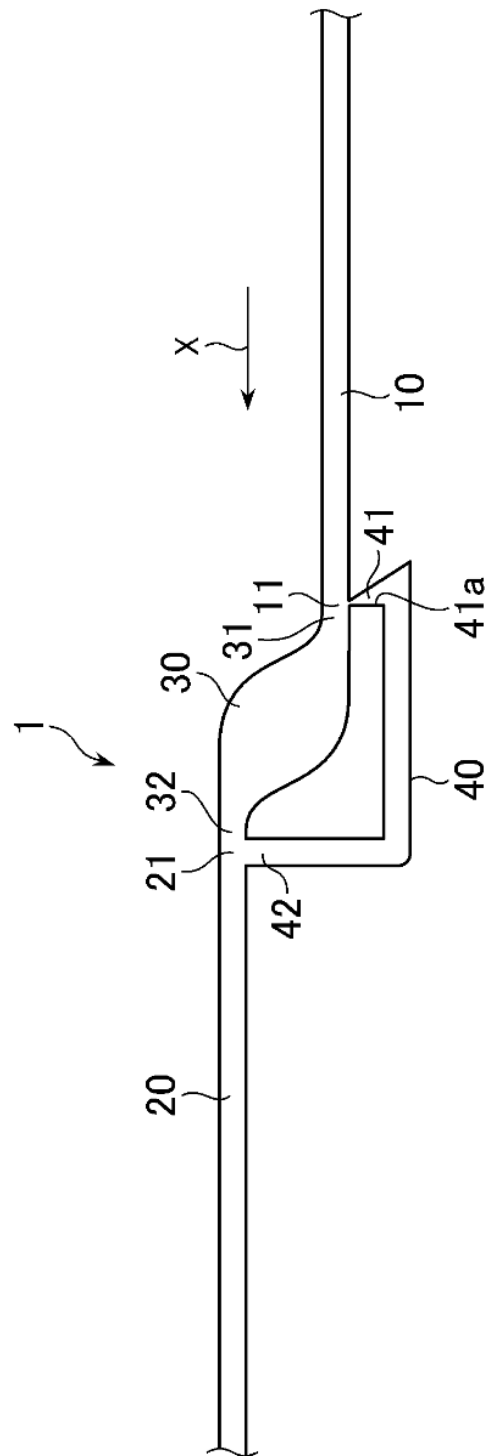


FIG.2A

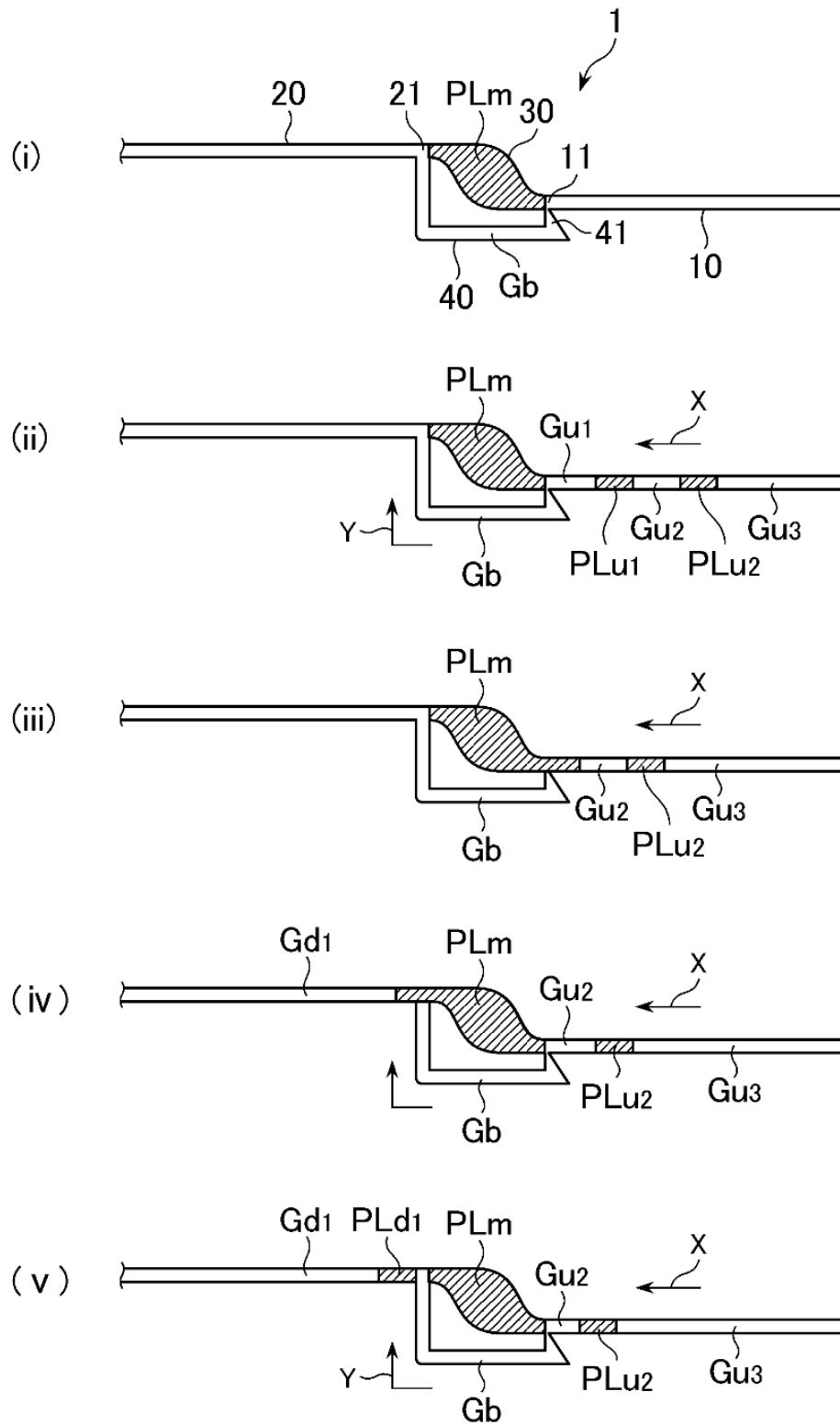


FIG.2B

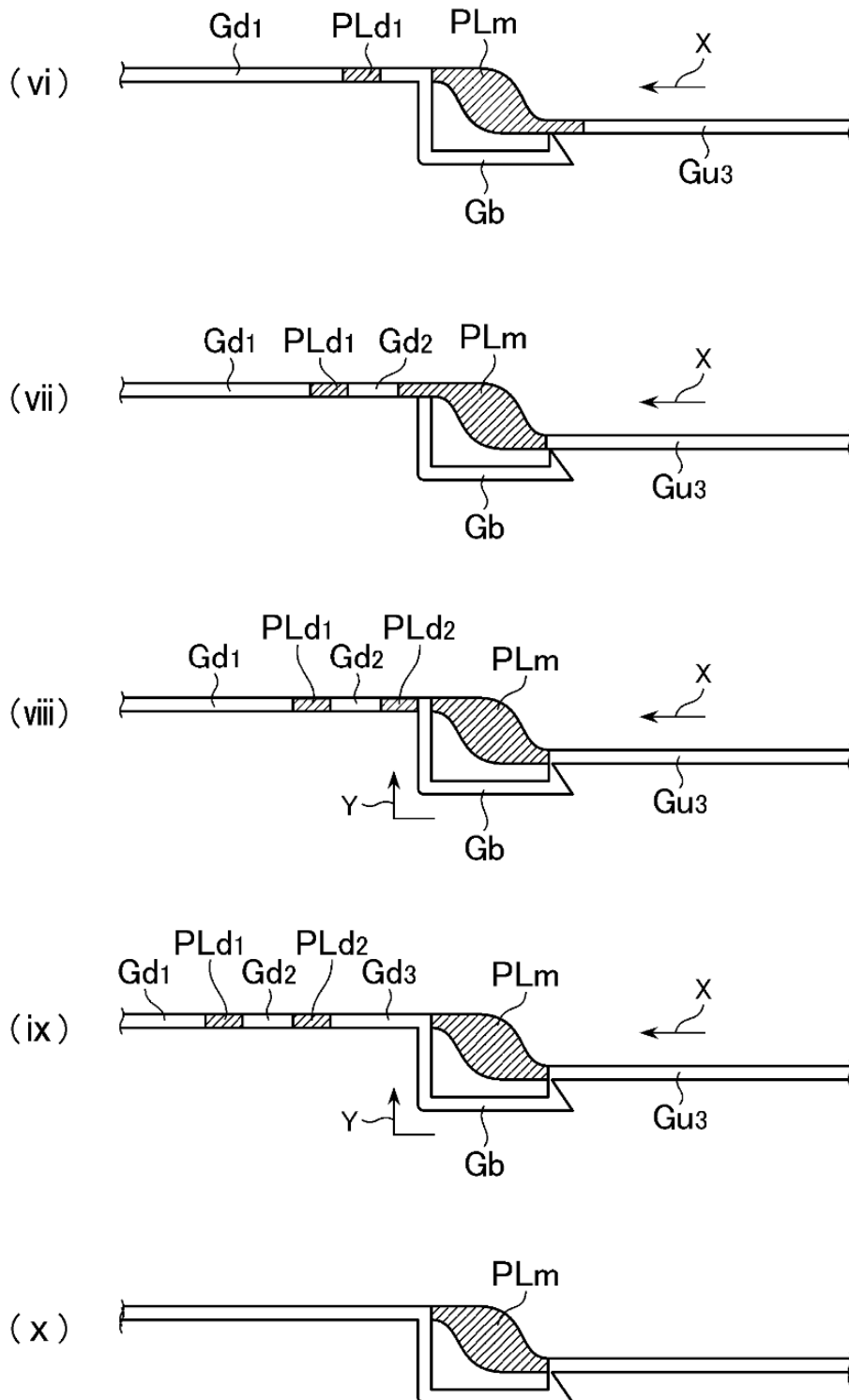


FIG.3A

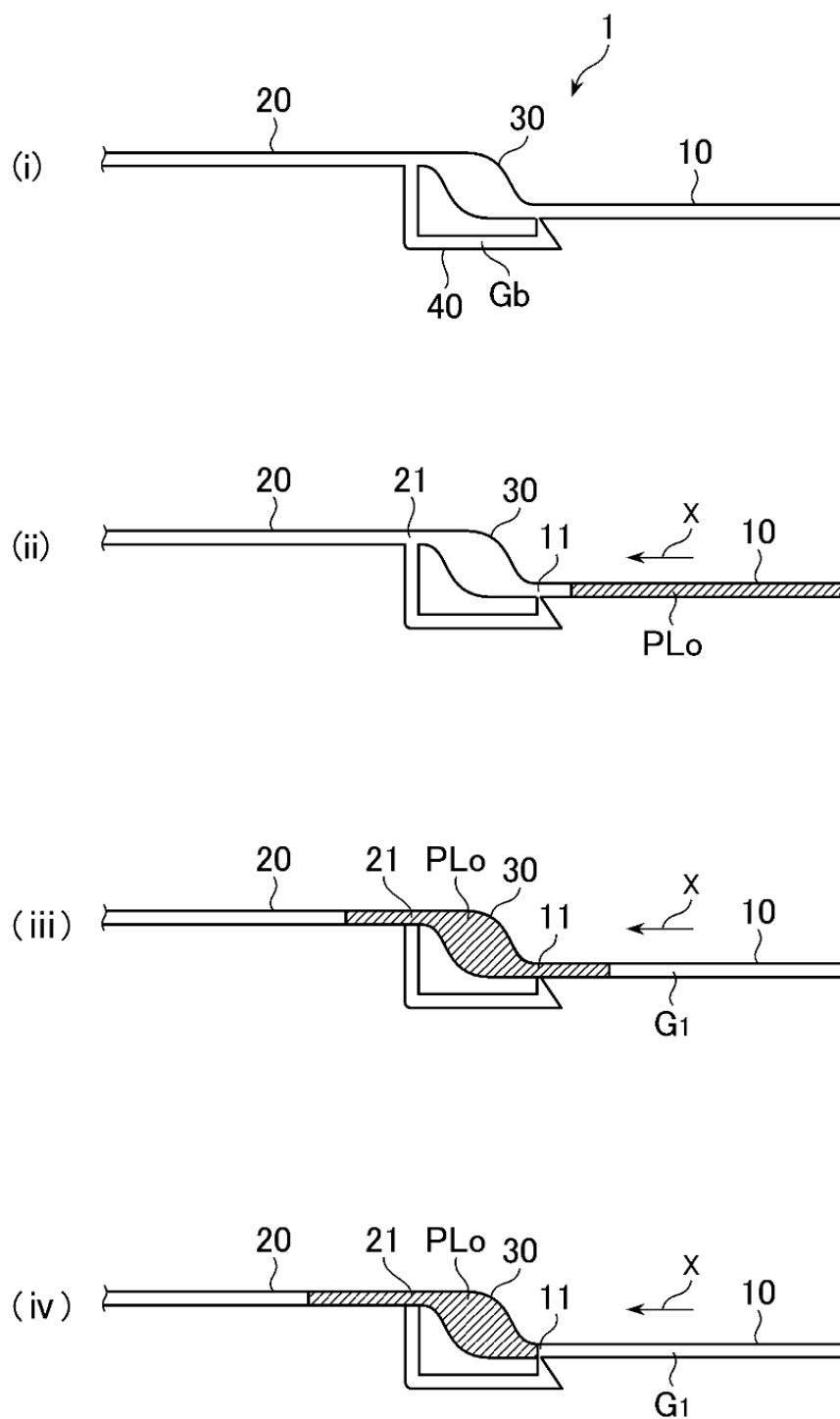


FIG.3B

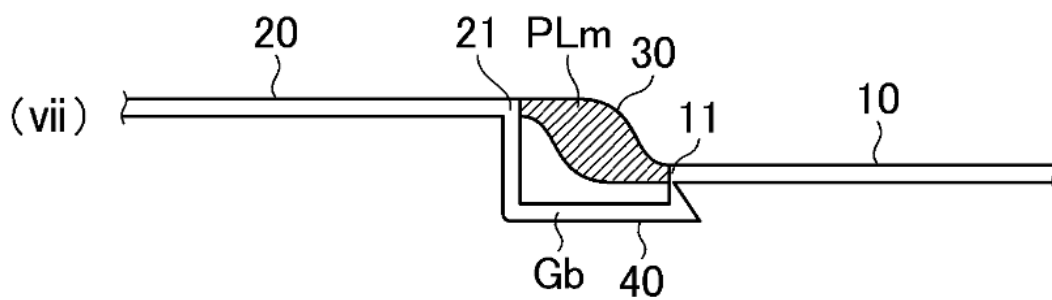
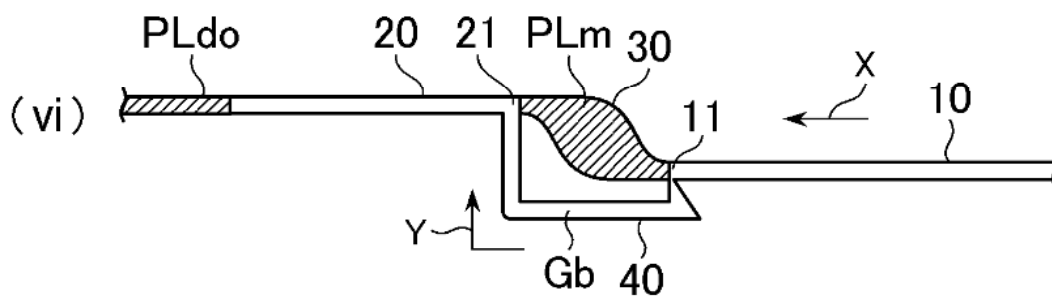
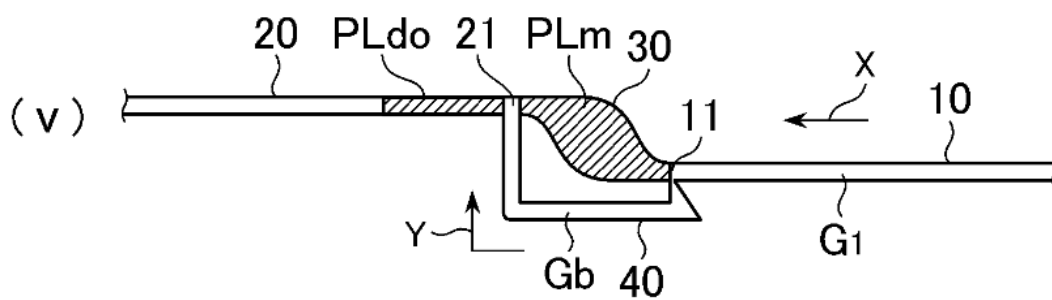


FIG.4

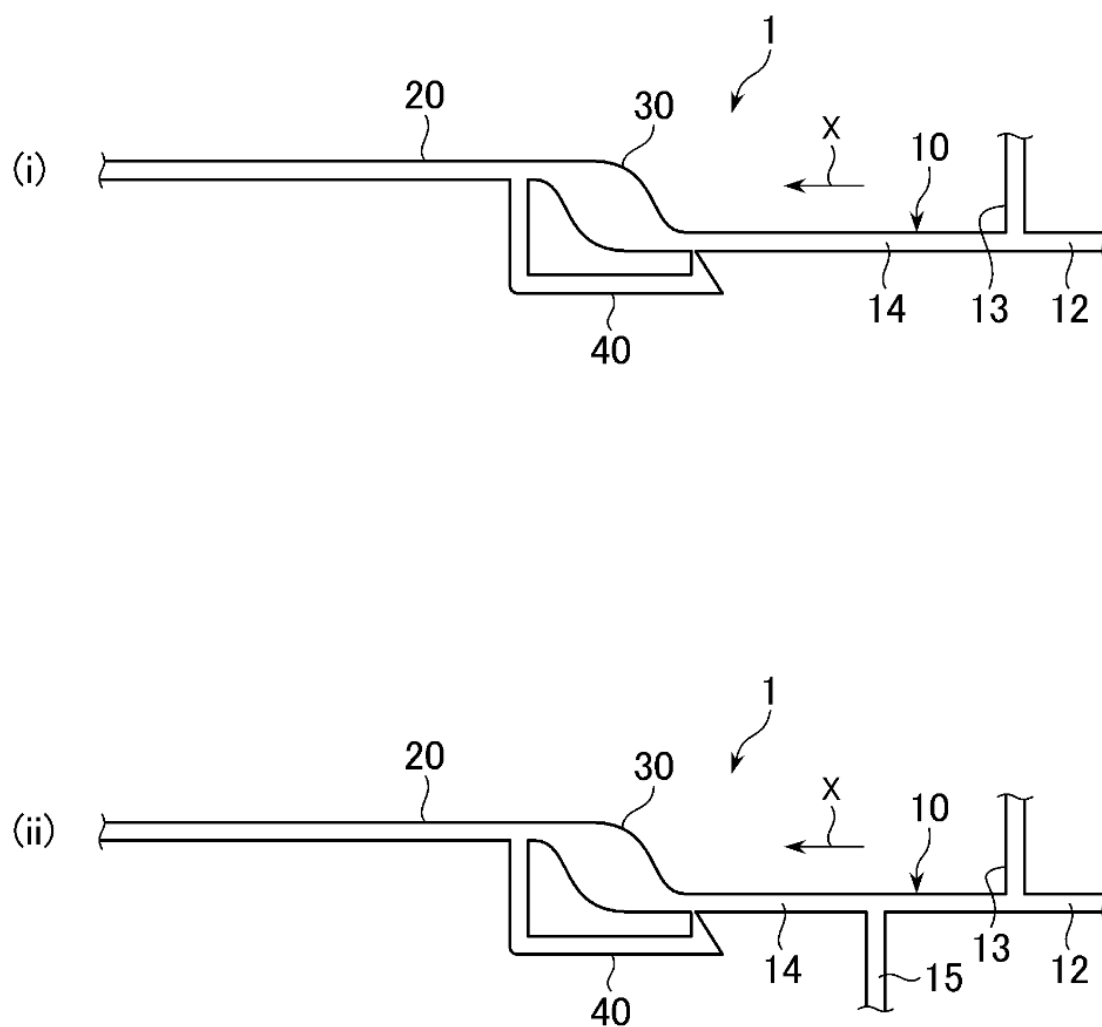


FIG.5

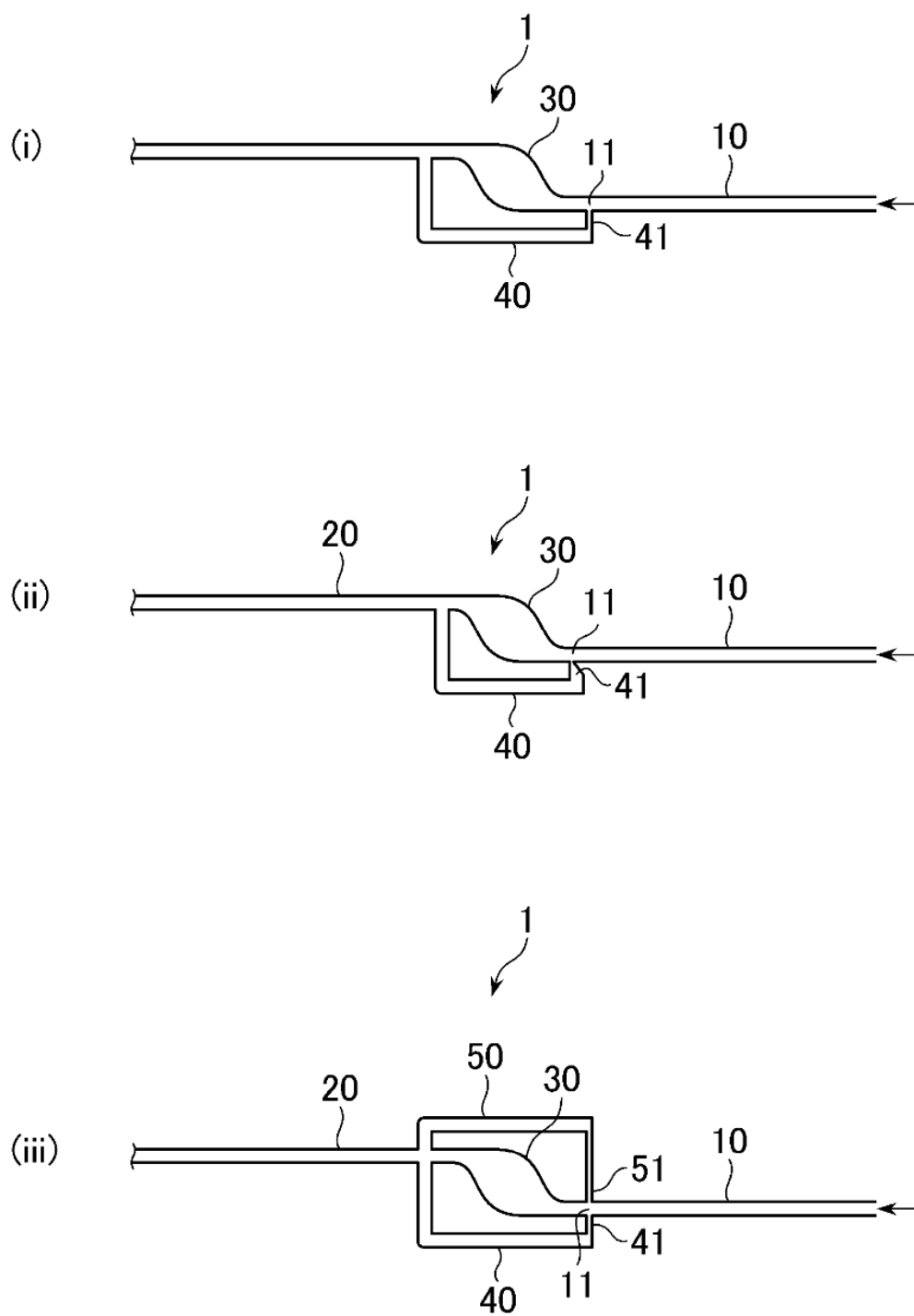


FIG.6

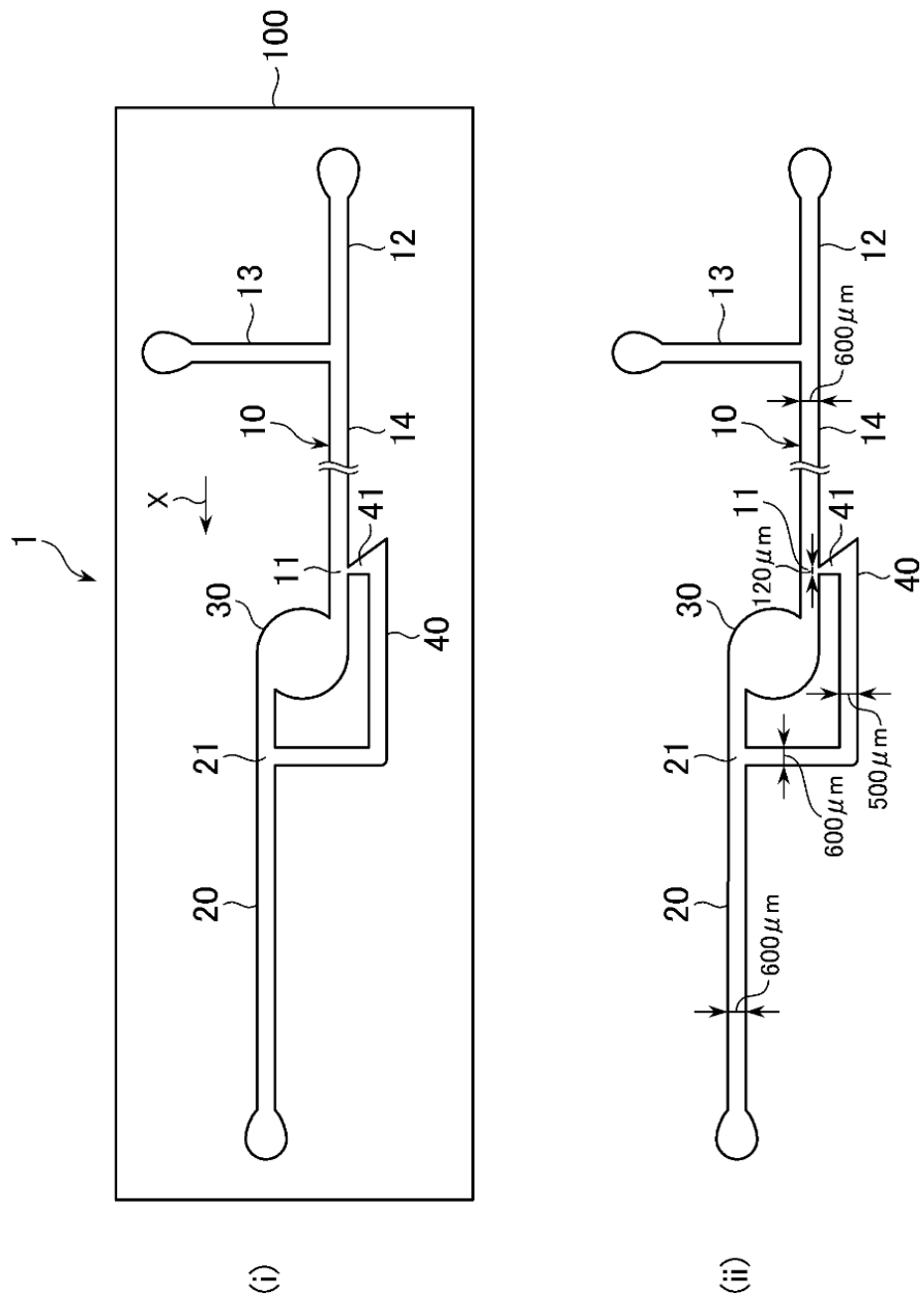


FIG. 7

