



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103649759 A

(43) 申请公布日 2014. 03. 19

(21) 申请号 201280024948. X

地址 美国康涅狄格州

(22) 申请日 2012. 03. 22

(72) 发明人 M. A. 普特纳姆 J. T. 布兰奇富特

C. O. 斯坦伍德

(30) 优先权数据

61/465, 688 2011. 03. 22 US

61/608, 570 2012. 03. 08 US

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 李建新 谭祐祥

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 11. 22

(51) Int. Cl.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/030216 2012. 03. 22

G01N 35/08 (2006. 01)

G01N 21/64 (2006. 01)

G01N 21/47 (2006. 01)

G01N 33/53 (2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/129455 EN 2012. 09. 27

权利要求书4页 说明书23页 附图36页

按照条约第19条修改的权利要求书7页

(71) 申请人 西维克公司

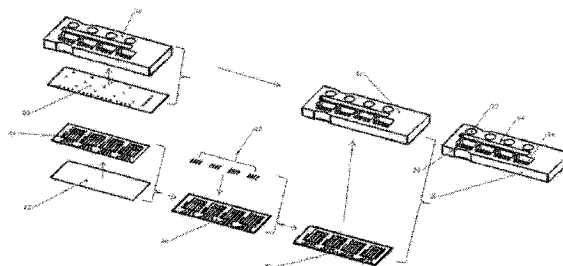
(54) 发明名称

微流体装置以及制造方法和用途

(57) 摘要

本发明提供一种用于进行例如生物化验等流体化验的微流体装置,其具有以紧凑、有效和低成本的方式使流体移动穿过多通道和通路移动的能力。具有优选地小于700微米的长度、优选地小于500微米的长度并且优选地在大约50+/-25微米之间的内直径的优选地为极短的空心流元件的分离的流探测元件提供有捕获剂,并且通过钳或真空拾取和放置机构将元件插入微流体通道中的固定位置处,元件在该位置有效地暴露于流体来进行化验。使用近场的静电吸引以限定元件的位置并且实现放置仪器的迅速抽回。低成本来准确制作的微流体装置特征流元件、通道、阀和板载泵最小限度地侵害流路并且当为该目的而实施时,可在具有低变差系数的单个便携化验暗盒(芯片)上引起多元化验。呈现了这些特征的结构、组装和使用的新颖方法,包括表面可激活可结合材料的面面所选区域的共价键结合,例如聚二甲基硅氧烷(PDMS)至聚二甲基硅氧烷以及聚二甲基硅氧烷至玻璃,同时一片柔韧片的接触部分完成并密封流通道,固定插入的分析探测元件在通道中的位置,尤其是样本和试剂流从其中流过的短的空心流元件的位置,而其他部分形成柔韧阀隔膜和

泵隔膜。重复的使接触和打破接触制造步骤防止这种结合阻挠整个阀隔膜部分从它们的由接合柔韧片材料的相对的片构件限定的阀座移动。示出了两个子组件的准备,它们各自具有相对硬质材料的背衬,随后它们永久结合地面对面组装。空心探测流元件被示出为固定的。



1. 一种用于进行诸如生物化验等流体化验的微流体装置,其具有流通道,在所述流通道中插入至少一个分离的流探测元件,其优选地为在固定位置中的极短的空心流元件,具有小于大约 700 微米的长度,优选地小于大约 500 微米,并且内直径在大约 75 ± 50 微米之间,在许多例子中优选地为 50 ± 25 微米,所述分离的流探测元件提供有捕获剂,所述流元件被定位以暴露于在所述装置内流动的流体来进行化验。

2. 根据权利要求 1 所述的装置,其中所述探测元件通过拾取和放置机构插入其微流体通道中,优选地,使用近场的静电吸引以限定所述元件的位置并且实现所述放置仪器的迅速抽回。

3. 根据权利要求 2 所述的装置,其中所述探测元件包括短的空心流元件,其长度小于 700 微米,优选地小于大约 500 微米,具有相对定向的平坦端面和在那些所述端面之间延伸的圆柱形外表面,并且优选地定位在所述流通道中使得允许流穿过所述元件并允许沿所述固定元件外侧的至少相等量的旁通流。

4. 根据权利要求 2 或 3 所述的装置,其中所述拾取和放置机构通过与所述流元件的相对定向部分接合的自动钳指来起作用,优选地接合相对定向的平行平坦表面。

5. 根据权利要求 2 或 3 所述的装置,其中所述拾取和放置机构通过自动真空拾取器来起作用。

6. 根据权利要求 5 所述的装置,其中所述真空拾取装置接合所述流元件的外圆柱表面。

7. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中流通道封闭、用于流体促动阀的柔韧隔膜或板载泵隔膜优选地三者全都由柔韧片的各自部分提供,在大部分区域的其他地方中,所述柔韧片通过结合至相对的表面而连接。

8. 根据权利要求 7 所述的装置,其中所述柔韧隔膜片由非弹性的、非透气的柔韧片组成,优选地为聚酯膜。

9. 根据权利要求 8 所述的装置,其中所述柔韧片经过金属处理,优选地用铝处理以相对光探测器反射入射或荧光光线。

10. 根据权利要求 9 所述的装置,其中所述探测器是落射荧光类型的,并且定位所述金属处理膜以反射与所期望的分析物的存在有关的入射激发光线和荧光光线。

11. 根据权利要求 8、9 或 10 所述的装置,其中所述柔韧非透气片面对面地与暴露以用于与流体样本接触的弹性膜结合。

12. 根据权利要求 7 所述的装置,其中所述柔韧片由弹性体构成,优选地为聚二甲基硅氧烷。

13. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中所述装置构造成在单个便携化验暗盒(芯片)上进行多元化验。

14. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中所述装置的至少一些部分由可结合材料的激活表面的共价键结合而连接,所述相同的片的接触部分固定所述探测元件在其流通道中的位置。

15. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中所述装置的至少一些部分由可结合材料的激活表面的共价键结合而连接,所述相同的片的接触部分形成柔韧泵隔膜。

16. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中所述装置的至少一些部分由可结

合材料的激活表面的共价键结合而连接,所述相同的片的接触部分形成柔韧阀隔膜。

17. 根据权利要求 16 所述的装置,其中所述柔韧阀隔膜部分接合阀座,所述阀座初始由表面激活的可结合材料形成,所述表面激活的可结合材料遭受打断所述阀隔膜部分和其相对的座的共价键结合的一系列的使接触和打破接触。

18. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中所述装置的至少一些部分由可结合材料的激活表面的共价键结合而连接,并且所述相同片的各自的接触部分密封流通道的敞开侧,固定所述探测元件在其流通道中的位置,形成柔韧泵隔膜或形成柔韧阀隔膜,优选地所述片的各自部分执行所有的这些功能。

19. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中通过表面激活可结合材料的面的所选的区域的共价键结合,所述装置的部分被永久紧固。

20. 根据权利要求 19 所述的装置,其中所述激活的形式是氧化。

21. 根据权利要求 21 所述的装置,其中至少一个所述部分包括表面可激活弹性体。

22. 根据权利要求 21 所述的装置,其中所述弹性体是聚二甲基硅氧烷。

23. 根据权利要求 21 或 22 所述的装置,其中所述结合由表面激活聚二甲基硅氧烷的相对表面形成。

24. 根据权利要求 22 所述的装置,其中所述结合由表面激活聚二甲基硅氧烷的一个相对表面形成并且另一个表面是表面激活玻璃或除聚二甲基硅氧烷之外的聚合物。

25. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中所述装置通过准备两个子组件形成,所述两个子组件各自具有相对硬质材料的背衬和相对定向面,所述相对定向面适合于结合至另一子组件的匹配面,随后面对面地结合所述组件。

26. 根据权利要求 25 所述的装置,其中所述结合产生永久结合,优选地,在例如聚二甲基硅氧烷的相似表面的情况中,在表面激活表面的结合中,匹配表面的初始结构基本通过分子扩散而消除。

27. 根据权利要求 25 所述的装置,其中所述结合是可分隔的,例如用于使所述装置能再使用。

28. 根据权利要求 27 所述的装置,其中所述结合基本由静电吸引形成。

29. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中所述探测元件包括圆柱形、空心流元件,其长度不大于 700 微米,优选地小于大约 500 微米,最优选地大约 200 微米,并且其内直径大约 50 微米 $\pm$ 25 微米,所述元件在其内表面上用捕获剂基本均匀地涂覆以用于所选的流体化验。

30. 根据权利要求 29 所述的装置,其中所述捕获剂是用于进行酶联免疫吸附测定的抗体。

31. 根据权利要求 29 或 30 所述的装置,其中在所述元件的所有外表面上基本都不存在捕获剂,并且所述探测元件相对于其所插入的所述通道来定尺寸,以限定穿过所述元件的基本流路和沿所述元件外部的基本旁通流路。

32. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中所述探测元件具有大于其所插入的敞开通道深度的深度,并且捕获层关闭并且密封所述通道,从而所述捕获层通过其与所述流元件的接触而弹性地变形并且向其施加力以固定所述通道中所述元件的位置。

33. 根据权利要求 31 所述的装置,其中所述捕获层是共价键结合至限定敞开通道的物

质。

34. 根据权利要求 32 所述的装置,其中所述捕获层和所述物质两者都包括聚二甲基硅氧烷。

35. 根据权利要求 32 所述的装置,其中所述捕获层的一部分形成阀隔膜,所述阀隔膜适于接合由相对材料形成的座,所述部分已遭受重复的使座接触和打破座接触的制造步骤,所述制造步骤阻挠所述匹配阀表面的共价键结合。

36. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中所述装置构造成执行酶联免疫吸附测定生物化验。

37. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中一系列大约 3 到 10 个之间的间隔开的分离的流元件被固定在给定通道中,所述分离的流元件的长度小于 700 微米,优选地小于大约 500 微米。

38. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中所述装置包含向捕获分析物提供荧光标签的工具,并且所述流元件暴露于对外透明的窗口使用于探测的荧光射线行进。

39. 根据权利要求 38 所述的装置,其中所述窗口是对产生刺激光射线的外部透明的以实现落射荧光探测。

40. 一种用于进行例如生物化验的流体化验的微流体装置,其具有流通道,被提供有捕获剂的至少一个分离的流探测元件被插入所述流通道中,定位所述流元件以用于暴露于在所述装置内流动的流体来进行化验,所述装置通过准备两个子组件形成,所述两个子组件各自具有相对硬质材料的背衬和相对定向的面,所述相对定向的面适用于结合至另一个子组件的匹配面,随后面对面地结合所述组件。

41. 根据权利要求 40 所述的装置,其中例如静电结合等所述结合是可破坏的,使得能够拆开所述两个子组件。

42. 根据权利要求 40 所述的装置,其中所述结合是永久的,由将两个表面激活表面结合在一起而形成。

43. 根据权利要求 41 或 42 所述的装置,其中限定所述表面之一的所述构件具有固定所述探测元件在其流通道中的位置的部分,形成柔韧泵隔膜或形成柔韧阀隔膜,优选地所述片的各自部分执行所有这些所述功能。

44. 根据权利要求 43 所述的装置,其中柔韧阀隔膜部分接合初始由表面激活的可结合材料形成的阀座,所述表面激活可结合材料已遭受打断所述阀隔膜部分与其相对的座的共价键结合的一系列使接触和打破接触。

45. 根据权利要求 42、43 或 44 所述的装置,其中所述表面两者都是聚二甲基硅氧烷。

46. 一种用于进行例如生物化验等流体化验的微流体装置,其具有流通道,被提供有捕获剂的至少一个分离的流探测元件被插入所述通道中的固定位置中,所述探测元件包括极短的空心流元件,其长度小于大约 700 微米,优选地小于大约 500 微米,并且其内直径在大约 50+/-25 微米之间,定位所述流元件以暴露于在所述装置内流动的流体来进行化验,所述流元件通过材料的覆盖层被紧固在固定位置中,所述材料的覆盖层是表面激活的并且在邻近区域中通过分子结合与相对的构件结合。

47. 一种用于进行例如生物化验等流体化验的微流体装置,其具有流通道,至少一个分离的流探测元件被插入所述通道中(优选地为在固定的位置中的极短的空心流元件,其长

度小于大约 700 微米,优选地小于大约 500 微米,并且其内直径在大约 75+/-50 微米之间,在许多例子中优选地为在 50+/-25 微米之间),所述探测元件仅在其内部提供有捕获剂,定位所述流元件以暴露于在所述装置内流动的流体来进行化验,所述流通道的横截面为矩形,所述元件外部的横截面为圆柱形,并且沿所述元件的外部限定旁通流路。

48. 采用极短的空心流元件形式的一种分离探测元件,所述极短的空心流元件的长度小于大约 700 微米,优选地小于大约 500 微米,并且其内直径在大约 50+/-25 微米之间,所述流元件提供有捕获剂,所述流元件构造成固定就位以暴露于在所述装置内流动的流体来进行化验。

49. 根据权利要求 48 所述的空心流元件,其中捕获剂仅存在于所述元件的内表面上。

50. 一种空心流元件,在其内表面而非其外表面上载有化验捕获剂,所述元件以一种方式在流体通道中固定就位,使得提供相对于穿过所述元件的流量的至少大约 50% 的旁通流量。

51. 根据权利要求 50 所述的空心元件,其中所述旁通流量是相对于穿过所述元件的流量的大约 75% 或更多。

52. 根据权利要求 50 所述的空心元件,其中所述旁通流量是相对于穿过所述元件的流量的大约 100% 或更多。

53. 一种制造前述权利要求中任意一项的所述装置或元件的方法。

54. 一种前述权利要求 1-52 中任意一项的所述装置或元件的使用方法。

55. 一种准备用于化验的探测元件的方法,包括通过混合入溶液并脱水来批量涂覆优选地为空心流元件的所述探测元件,并且此后拾取并将所述元件放置到微流体装置的流通道中,并且优选地通过结合两个相对层来捕获所述流元件,所述两个相对层捕获所述元件同时密封所述流通道。

微流体装置以及制造方法和用途

[0001] 相关申请的交叉引用

本申请要求 2011 年 3 月 22 日提交的序列号为 61/465,688 以及 2012 年 3 月 8 日提交的序列号为 61/608570 的美国申请的优先权,各个申请由此通过引用在适用法律所允许的程度上整体地并入本文。

技术领域

[0002] 本发明涉及流体化验,例如生物化验,并且涉及用于进行多元化验的微盒体(microcassette)或“芯片”。

背景技术

[0003] 尽管做出大量创新尝试来制作多元化验盒体(multiplex assay cassettes),例如用于用体液样本的蛋白质化验,制造的成本仍然昂贵且该装置缺乏所期望的基本小于 10 的变差系数以将它们当作实用定量装置来替换普通血液测试,但是由于更佳的成本效益,长久以来都被预见为研发活动和个人医疗的未来。对于存在的许多其他化验,低成本、实用多元化验盒体的优点将是很大的优点。

发明内容

[0004] 提供一种用于进行例如生物化验等流体化验的微流体装置,其具有以紧凑、有效和低成本的方式使流体穿过多通道和通路移动的能力。具有优选地小于 700 微米、更优选地小于 500 微米的长度以及优选地在大约 50+/-25 微米之间的内直径的优选地为极短的空心流元件的分离的流探测元件提供有捕获剂,并且通过钳或真空拾取和放置机构将元件插入微流体通道中的固定位置处,在该位置元件有效地暴露于流体来进行化验。使用近场的静电吸引以限定元件的位置并且实现放置仪器的迅速抽回。低成本来准确制作的微流体装置特征流元件、通道、阀和板载泵最小限度地侵害流路并且当为该目的而实施时,可在具有低变差系数的单个便携化验暗盒(芯片)上做多元化验。呈现了这些特征的结构、组装和使用的新颖方法,包括表面可激活可结合材料的面所选区域的共价键结合,例如聚二甲基硅氧烷(PDMS)至聚二甲基硅氧烷以及聚二甲基硅氧烷至玻璃;同时一片柔韧片的接触部分完成并密封流通道,固定特别是样本和试剂流从其中通过的短的空心流元件的插入的分析探测元件在通道中的位置,并且其他部分形成柔韧阀隔膜和泵隔膜。重复的使接触和打破接触制造步骤防止这种结合阻挠整个阀隔膜部分从由它们的接合柔韧片材料的相对的片构件限定的阀座移动。准备两个子组件,各自具有相对硬质材料的背衬,示出随后它们永久结合地面对面组装。示出空心探测流元件固定在通道中,这提供了旁通流路,其具有穿过元件的流量的至少 50%,在优选实施例中,等于或大于 100%。示出以非永久结合结构的金属处理的聚合物膜具有很多构造和优点。

[0005] 在一个方面中,描绘一种用于进行诸如生物化验等流体化验的微流体装置的特征,其具有流通道,在流通道中插入至少一个分离的流探测元件(优选地为在固定位置中

的极短的空心流元件,其具有小于大约 700 微米的长度,优选地小于大约 500 微米并且其内直径在大约 75+/-50 微米之间,在许多例子中优选地为 50+/-25 微米),空心流元件提供有捕获剂,定位流元件以暴露于在装置内流动的流体来进行化验。如权利要求所指示,该特征的附加方面包括一个或更多以下特征。

[0006] 该装置,其中探测元件通过拾取和放置机构插入其微流体通道中。

[0007] 该装置,其中探测元件包括短的空心流元件,其长度小于 700 微米,优选地小于大约 500 微米,具有相对定向的平坦端面和在那些端面之间延伸的圆柱形外表面,并且优选地定位在流通道中使得允许流穿过元件并允许沿固定元件外侧的至少相等量的旁通流。

[0008] 该装置,其中拾取和放置机构通过与流元件的相对定向部分接合的自动钳指来起作用,优选地接合相对定向的平行平坦表面。

[0009] 该装置,其中拾取和放置机构通过自动真空拾取器来起作用。

[0010] 该装置,其中真空拾取装置接合流元件的外圆柱表面。

[0011] 该装置,其中流通道封闭、用于流体促动阀的柔韧隔膜或板载泵隔膜优选地三者全都由柔韧片的各自部分提供,柔韧片在大部分区域的其他地方通过与相对的表面结合而连接。

[0012] 该装置,其中柔韧隔膜片由非弹性的非透气柔韧片构成,优选地为聚酯膜。

[0013] 该装置,其中柔韧片经过金属处理,优选地用铝处理以相对光探测器反射入射或荧光光线。

[0014] 该装置,其中探测器是落射荧光类型的,并且定位金属处理膜以反射与所期望的分析物的存在有关的入射激发光线和荧光光线。

[0015] 该装置,其中柔韧非透气片面对面地与暴露以用于与流体样本接触的弹性膜结合。

[0016] 该装置,其中柔韧片由弹性体构成,优选地为聚二甲基硅氧烷。

[0017] 该装置,其中装置构造成在单个便携化验暗盒(芯片)上进行多元化验。

[0018] 该装置,其中装置的至少一些部分由可结合材料的激活表面的共价键结合而连接,相同的片的接触部分固定所述探测元件在其流通道中的位置。

[0019] 该装置,其中装置的至少一些部分由可结合材料的激活表面的共价键结合而连接,相同的片的接触部分形成柔韧泵隔膜。

[0020] 该装置,其中装置的至少一些部分由可结合材料的激活表面的共价键结合而连接,相同的片的接触部分形成柔韧阀隔膜。

[0021] 该装置,其中柔韧阀隔膜部分接合阀座,阀座初始由表面激活的可结合材料形成,表面激活的可结合材料已遭受打断阀隔膜部分和其相对的座的共价键结合的一系列使接触和打破接触。

[0022] 该装置,其中装置的至少一些部分由可结合材料的激活表面的共价键结合而连接,并且相同片的各自的接触部分密封流通道的敞开侧,固定所述探测元件在其流通道中的位置,形成柔韧泵隔膜或形成柔韧阀隔膜,优选地片的各自部分执行所有的这些功能。

[0023] 该装置,其中通过表面激活可结合材料的面的所选的区域的共价键结合,装置的部分被永久紧固。

[0024] 该装置,其中激活的形式是氧化。

- [0025] 该装置,其中的至少一个部分包括表面可激活弹性体。
- [0026] 该装置,其中弹性体是聚二甲基硅氧烷。
- [0027] 该装置,其中结合由表面激活聚二甲基硅氧烷的相对表面形成。
- [0028] 该装置,其中结合由表面激活聚二甲基硅氧烷的一个相对表面形成并且另一个表面是表面激活玻璃或除聚二甲基硅氧烷之外的聚合物。
- [0029] 该装置通过准备的两个子组件形成,两个子组件各自具有相对硬质材料的背衬和相对定向面,相对定向面适合于结合至另一子组件的匹配面,随后面对面地结合组件。
- [0030] 该装置,其中结合产生永久结合,优选地,在例如聚二甲基硅氧烷的相似表面的情况中,匹配表面的初始结构在表面激活表面的结合中基本通过分子扩散而消除。
- [0031] 该装置,其中结合是可分隔的,例如用于使装置能再使用。
- [0032] 该装置,其中结合基本由静电吸引形成。
- [0033] 该装置,其中探测元件包括圆柱形、空心流元件,其长度不大于 700 微米,优选地小于大约 500 微米,最优选地大约 200 微米,并且其内直径大约 75 ± 50 微米,在许多例子中优选地 50 ± 25 微米,元件在其内表面上用捕获剂基本均匀地涂覆以用于所选的流体化验。
- [0034] 该装置,其中捕获剂是用于进行酶联免疫吸附测定 (ELISA) 的抗体。
- [0035] 该装置,其中在元件的所有外表面上基本都不存在捕获剂,并且探测元件相对于其所插入的通道来定尺寸,以限定穿过元件的基本流路和沿元件外部的的基本旁通流路。
- [0036] 该装置,其中探测元件具有大于其所插入的敞开通道深度的深度,并且捕获层关闭并且密封通道,从而捕获层通过其与流元件的接触而弹性地变形并且向其施加力以固定通道中元件的位置。
- [0037] 该装置,其中捕获层是共价键结合至限定敞开通道的基体。
- [0038] 该装置,其中捕获层和基体两者都包括聚二甲基硅氧烷。
- [0039] 该装置,其中捕获层的一部分形成阀隔膜,其适于接合由相对材料形成的阀座,该部分已遭受重复的使接触和打破接触的制造步骤,该制造步骤阻挠匹配阀表面的共价键结合。
- [0040] 该装置构造成执行酶联免疫吸附测定生物化验。
- [0041] 该装置,其中一系列的大约 3 到 10 个之间的间隔开的分离的流元件被固定在给定通道中,分离的流元件的长度小于 700 微米,优选地小于大约 500 微米。
- [0042] 该装置,其中荧光标签捕获分析物并且流元件暴露于对外透明的窗口使得用于探测的荧光射线行进。
- [0043] 该装置窗口是对产生刺激光射线的外部透明的以实现落射荧光探测。
- [0044] 在另一个方面中,提供一种用于进行例如生物化验等流体化验的微流体装置,其具有流通道,提供有捕获剂的至少一个分离的流探测元件插入其中,定位流元件以暴露于在装置内流动的流体来进行化验,装置通过准备两个子组件形成,两个子组件各自具有相对硬质材料的背衬和相对定向的面,相对定向的面适用于结合至另一个子组件的匹配面,随后面对面地结合组件。
- [0045] 如权利要求所指示,优选实施例具有进一步的特征。
- [0046] 在装置中,例如静电结合的结合是可破坏的,使得能够拆开两个子组件。

[0047] 在装置中,结合是永久的,由将两个表面激活表面结合在一起而形成。

[0048] 在装置中,限定表面之一的构件具有固定所述探测元件在其流通道中的位置的部分,形成柔韧泵隔膜或形成柔韧阀隔膜,优选地片的各自部分执行所有这些功能。

[0049] 在装置中,柔韧阀隔膜部分接合初始由表面激活的可结合材料形成的阀座,表面激活可结合材料已遭受打断阀隔膜部分与其相对的座的共价键结合的一系列使接触和打破接触。

[0050] 在装置中,匹配表面两者都是聚二甲基硅氧烷。

[0051] 在另一个方面中,提供一种用于进行例如生物化验等流体化验的微流体装置,其具有流通道,提供有捕获剂的至少一个分离的流探测元件被插入其中的固定位置中,该探测元件包括极短的空心流元件,其长度小于大约 700 微米,优选地小于大约 500 微米,并且其内直径在大约 75 ± 50 微米之间,在许多例子中优选地为 50 ± 25 微米,定位流元件以暴露于装置内流动的流体来进行化验,流元件通过材料的覆盖层被紧固在固定位置中,材料的覆盖层是表面激活的并且在邻近区域中通过分子结合与相对的构件结合。

[0052] 在另一个方面中,提供一种进行例如生物化验等流体化验的微流体装置,其具有流通道,至少一个分离的流探测元件被插入其中(优选地为在固定的位置中的极短的空心流元件,其长度小于大约 700 微米,优选地小于大约 500 微米,并且其内直径在大约 75 ± 50 微米之间,在许多例子中优选地为在 50 ± 25 微米之间),探测元件仅在其内部提供有捕获剂,定位流元件以暴露于装置内流动的流体来进行化验,流通道的横截面为矩形,元件外部的横截面为圆柱形,并且沿元件的外部限定旁通流路。

[0053] 在另一个方面中,提供采用极短的空心流元件形式的分离探测元件,极短的空心流元件的长度小于大约 700 微米,优选地小于大约 500 微米,并且其内直径在大约 75 ± 50 微米之间,在许多例子中优选地为在 50 ± 25 微米之间,流元件提供有捕获剂,流元件构造成固定就位以暴露于在装置内流动的流体来进行化验。在一些实施例中,捕获剂仅存在于元件的内表面上。

[0054] 在另一个方面中,提供采用空心流元件形式的分离探测元件,空心流元件在其内表面而非其外表面上载有化验捕获剂,在流体通道中元件以一种方式固定就位,使得提供相对于穿过元件的流量的至少大约 50% 的流量的旁通流。在某些实施例中,旁通流量是相对于穿过元件的流量的大约 75% 或更多,同时其他实施例中,旁通流量是相对于穿过元件的流量的大约 100% 或更多。

[0055] 另一个特征是一种制造以上的各个装置或元件的方法。

[0056] 另一个特征是以上任何装置或元件的使用方法。

[0057] 另一个特征是一种准备用于化验的探测元件的方法,包括通过混合入溶液并脱水来批量涂覆优选地为空心流元件的探测元件,并且此后拾取并将元件放置到微流体装置的流通道中,并且优选地通过两个相对层的结合来捕获流元件,两个相对层捕获元件的同时密封流通道。

[0058] 其他重要的特征包括所公开的制造各个前述装置的方法。

[0059] 其他重要的特征包括所公开的任何各个前述装置的使用方法。

[0060] 各个发明的一个或更多实施例的细节在附图和下文描述中阐述。本发明的其他特征、目的和优点将由于描述和附图并由于权利要求而变得明显。

附图说明

[0061] 图 1- 气动 / 流体交界层 (a) ;

图 2- 通道封闭层 (b) ;

图 3- 流体 / 反应容器层 (c) ;

图 4- 完全组装微流体装置 ;

图 5- 带有反射涂层的迈拉 (Mylar) 膜 ;

图 6- 微流体阀 ;

图 7- 微流体活塞 ;

图 8- 微流体装置运行 ;

图 9- 用于另一种微流体化验装置的组装步骤的透视示意图 ;

图 9a- 图 9 的装置的分解透视图 ;

图 10a- 图 9 和 10 的流体通道的透视图 ;

图 10b- 图 10a 的一部分的放大视图, 示出流通道、空心流元件、阀座和泵室 ;

图 10c- 布置在图 10a 和 b 的通道中的单个极小的空心流元件的更大的放大视图 ;

图 11- 通道结构的一部分的放大平面图, 示出具有布置在每个通道中的四个空心流元件的两个通道 ;

图 12- 单个通道的平面图, 具有板载泵和阀的示意图示, 并且示出穿过空心流元件和沿着空心流元件的流路 ;

图 12a- 图 12 的阀的视图 ;

图 13- 概略的横截面图, 其中装置的通道的部分被去除, 并且描绘穿过流元件和在流元件外侧的流的路线 ;

图 13a- 与图 143 相似的视图, 其中两个层已通过共价键结合而融合来关闭通道并且紧固空心流元件 ;

图 14- 以放大比例的图 9 的流体子组件的平面图 ;

图 15- 图 9 的气动子组件的部分在一起时的透视图 ;

图 16- 透过气动子组件的透明隔膜向上看气动子组件的底侧的平面图 ;

图 17- 气动子组件的底侧的另一平面图以及匹配流体子组件的上表面的平面图 ;

图 18- 概略地图示出两个子组件的匹配动作的透视图 ;

图 18a- 图示出用微小的压力压到一起的两个子组件的匹配表面的侧视图 ;

图 18b- 图 18a 的一部分的放大视图 ;

图 18c- 从上方观察的完整的组件的透视图 ;

图 18d- 从下方观察的完整的组件的透视图 ;

图 19- 完整的组件的顶视图 ;

图 20- 用于图 9-19 的装置的组装过程的步骤的图解 ;

图 20a、b、c 和 d- 图示在使用共价键结合以形成对液体紧密通道和紧固极小的空心流元件在通道中就位的步骤 ;

图 21- 定位在 X、Y 位移工作台上的拾取和放置仪器、用于分离的极小的空心流元件的传送盘以及前述图中的多元微流体化验装置的接纳通道的图解 ;

图 22、23- 分别地, 钳型拾取和放置装置及其支撑塔的概略前视图和侧视图;

图 24 和 25- 分别地, 图 22 和 23 的装置的拾取和放置视图;

图 26、27 和 28- 在流元件的放置期间的位置的顺序, 非顺序地 (ns) 概略图示出在通道壁和被传送的元件之间的紧密间隔静电吸引的使用;

图 29 和 30- 分别地, 真空拾取装置的拾取和放置视图;

图 31、32 和 33- 用真空装置的流元件放置期间的位置的顺序, 非顺序地概略图示出在通道壁和被传送的元件之间的紧密间隔静电吸引的使用;

图 34 和 35- 图示在图 9 等装置的组装期间出现的元件紧固和通道密封动作。

[0062] 图 36 是概略图, 示出由在各侧结合至相对结构的聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 层的覆盖部分形成的隔膜阀的重复循环, 该阀重复以 3 磅 / 平方英寸 (psi) 的正压力关闭和以 8 磅 / 平方英寸的负压力 (真空) 打开, 被发现克服形成在隔膜和阀座之间的分子结合, 从而一段时间后抵消对将在接触表面和激活表面之间形成的永久共价键结合的趋势, 从而使因此形成的阀能够适当运行;

图 37- 概略地绘出泵送和阀的状态的顺序, 通过该泵送和阀的状态顺序, 液体流可从左边吸入活塞并且排出至右边以产生期望的定向脉冲流。

[0063] 图 1- 气动 / 流体交界层 (a);

图 1 包括图 1a 和 1b 并且描绘了气动 / 流体层 (a), 其由例如显微镜载片 (a2) 等玻璃片构成, 在其上附接着大约 $150\ \mu\text{m}$ 厚的具有穿透通过 (through cut) 的通道的柔韧聚合物膜 (a1), 使得它们形成敞开通道或渠道 (a3), 其在一侧由玻璃片 (a2) 封闭而在另一侧敞开。

[0064] 图 2- 通道封闭层 (b)

图 2 包括图 2a、2b 和 2c, 并且描绘通道封闭层 (b), 通道封闭层 (b) 通过将大约 $12\ \mu\text{m}$ 厚的具有预穿透的经由通孔 (b6) (through-hole vias) 和诸如铝的反射涂层的迈拉片 (b4) 附接至大约 $150\ \mu\text{m}$ 厚的具有对应预穿透的通孔 (b6) 的柔韧聚合物片 (b5) 而形成。注意: 在备选实施例中, 例如, 如图 2c 中所示, 可设想通道封闭层 (b) 可仅由带有或不带有反射涂层的迈拉片 (b4) 构成, 且没有柔韧聚合物片。通道封闭层 (b) 永久地结合至气动 / 流体层 (a), 使气动 / 流体层 (a) 中的通道的顶部封闭且从而形成封闭通道。除了充当用于在气动 / 流体层 (a) 中的通道的顶部封闭物之外, 通道封闭层 (b) 还提供以下功能:

- 经由通孔 (b6) 以允许从气动 / 流体层 (a) 至流体 / 反应容器层 (c) 的流体和气动通过。

[0065] • 通道封闭层 (b) 由作为阀和泵促动的部分弯曲的柔软材料构成。

[0066] • 迈拉膜 (b4) 提供不透气层, 其是在此文献中稍后描述的泵和活塞的必要部件。

[0067] • 在迈拉层 (b4) 上的反射涂层在激发能到达迈拉前将其反射, 从而防止自荧光 (见图 5)

- 反射涂层将激发能反射回到反应容器上, 这导致乘以 2 倍的入射荧光和在发射荧光中的 2 倍增加, 从而发射射线的捕获增强近 2 倍。这导致未反射荧光信号相对于反射信号近 4 倍的总增加, 从而产生探测信号中的近 4 倍的增加。

[0068] 图 3- 流体 / 反应容器层 (c)

图 3 包括图 3a 和 3b 且描绘了流体 / 反应容器层 (c), 其由如下构成: 薄玻璃片 (c6),

例如 200 μm 厚的盖玻片,在其上附接着大约 150 μm 厚的具有穿透通过的通道的柔韧聚合物膜 (c7),使得它们形成敞开通道或渠道 (c8),其在一侧上由玻璃片 (c6) 封闭而在另一侧敞开。这些通道提供用于流体 (c9) 的路线、为容纳反应容器 (c10) 的一个通道 (多个通道) 以及提供用于板载阀和活塞 (c11) 的特征。反应容器插入流体 / 反应容器层 (c) 并且其随后附接到通道封闭层 (b) (未被气动 / 流体层占据的侧面),从而使流体 / 反应容器层 (c) 中的通道的顶部封闭并且形成如图 4 中描绘的封闭通道。

[0069] 图 4- 完全组装的微流体装置

图 5- 具有反射涂层的迈拉膜

此微流体装置包含用于驱动、控制和调整流体流的目的的板载的、气动促动的活塞和阀。为了在反应容器中进行的化验,这将包括引入和测量生物样本、试剂、稀释液和清洗缓冲剂的流,以及控制流速率和培育时间。

[0070] 图 6- 微流体阀

这些阀由向包含在气动 / 流体层 (c) 中的气动通道 (12) 施加负压力而促动,从而使柔软的通道封闭层 (b) 弯曲并且将其从聚合物壁 (14) 升起,以允许流体流过 (见图 b)。为了当负压力释放且柔软层被允许松弛时保持紧密的密封,有必要施加正压力 (见图 6a)。柔软的通道封闭层 (b) 包含不透气的迈拉片 (b4),从而防止气体进入流体通道 (15) 的渗透。

[0071] 图 7- 微流体活塞

活塞由向包含在气动 / 流体交界层 (a) 中的气动通道 (12) 施加负压力 (图 7a) 和正压力 (图 7b) 而促动,从而使柔软的通道封闭层 (b) 弯曲并且在流体通道 (15) 内产生正压力和负压力。由一个在任一侧上具有微流体阀的微流体活塞组成的装置可以顺序促动,其将在两个方向上驱动流体。柔软的通道封闭层包含迈拉片 (b4),其为不透气的,从而防止气体进入流体通道 (15) 的渗透。

[0072] 图 8- 微流体装置的运行

作为范例,以下是微流体装置的一种可能的构造的运行的描述。这作为范例示出,且本发明并非意在受限于以下列出的此具体构造,而意在包括其他构造,不仅包括目前已知的还包括在未来稍后研发的。设想具有多个样本入口、试剂井、缓冲剂以及用于反应容器的多个隔离的通道 (28) 的构造,例如,图 8a 描绘了微流体装置,其具有四个试剂井和四条用于反应容器的隔离的通道。

[0073] 1. 样本添加至样本入口 (16),试剂添加至试剂入口 (17),并且缓冲剂添加到缓冲剂入口 (18)。

[0074] 2. 阀 1 (23) 与阀 5 (27) 和活塞 (22) 一起打开和关闭以将样本 (16) 吸入反应容器 (20)。

[0075] 3. 阀 1、2、3 和 4 关闭,而阀 5 (27) 和活塞 (22) 打开和关闭以驱动样本 (16) 进入废液出口。注意此工序序号 (id) 对于试剂 (步骤 4) 和缓冲剂 (步骤 5) 重复。

[0076] 4. 阀 2 (24) 与阀 5 (27) 和活塞 (22) 一起打开和关闭以将试剂 (17) 吸入反应容器 (20)。

[0077] 5. 阀 3 (25) 与阀 5 (27) 和活塞 (22) 一起打开和关闭以将缓冲剂 (18) 吸入反应容器 (20)。

[0078] 在不同的图中,相同的参考标号指示相同的元件。

具体实施方式

[0079] 本发明的目的是提供一种用于进行生物化验的微流体装置,其具有以紧凑、有效且低成本的方式使流体移动穿过多通道和多通路的能力。

[0080] 在大多数实施例中,化验装置将由堆叠在一起以形成三个主要层的多个基底构成:(a) 气动/流体交界层、(b) 通道封闭层和 (c) 流体/反应容器层。此外,该装置将包含用于驱动、控制和调整流体流的微流体阀和活塞。关于流体/气动通道结构,阀、活塞和入口端口的布置,参考图 1-8 的以下描述涵盖了微流体装置的一种具体构造,然而本发明的范围并非意在受限于此具体构造,而意在包括其他构造:不仅包括目前已知的,例如稍后的实施例呈现的,还包括在未来稍后研发出的。

[0081] 图 1- 气动/流体交界层 (a);

图 1 包括图 1a 和 1b 并且描绘了气动/流体层 (a),其由例如显微镜载片 (a2) 等玻璃片构成,在其上附接着大约 $150\ \mu\text{m}$ 厚的具有穿透通过的通道的柔韧聚合物膜 (a1),使得它们形成敞开的通道或渠道 (a3),其在一侧由玻璃片 (a2) 封闭而在另一侧敞开。

[0082] 图 2- 通道封闭层 (b)

图 2 包括图 2a、2b 和 2c,并且描绘通道封闭层 (b),通道封闭层 (b) 通过将大约 $12\ \mu\text{m}$ 厚的具有预穿透的通孔 (b6) 和诸如铝的反射涂层的迈拉片 (b4) 附接至大约 $150\ \mu\text{m}$ 厚的具有对应预穿透的通孔 (b6) 的柔韧聚合物片 (b5) 而形成。注意:在备选实施例中,例如,如图 2c 中所示,可设想通道封闭层 (b) 可仅由带有或不带有反射涂层的迈拉片 (b4) 构成,且没有柔韧聚合物片。通道封闭层 (b) 永久地与气动/流体层 (a) 结合,使气动/流体层 (a) 中的通道的顶部封闭且从而形成封闭通道。除了充当用于在气动/流体层 (a) 中的通道的顶部封闭物之外,通道封闭层 (b) 还提供以下功能:

- 经由通孔 (b6) 以允许从气动/流体层 (a) 向流体/反应容器层 (c) 的流体和气动通过。

[0083] • 通道封闭层 (b) 由作为阀和泵促动的部分弯曲的柔软的材料构成。

[0084] • 聚合物膜 (迈拉,来自杜邦的商标) (b4) 提供不透气层,其是在此文献中稍后描述的泵和活塞的必要部件。

[0085] • 在迈拉层 (b4) 上的反射涂层在激发能到达迈拉前将其反射,从而防止自荧光 (见图 5)

- 反射涂层将激发能反射回到反应容器上,这导致乘以 2 倍的入射荧光和发射荧光的 2 倍增加,从而射线的捕获增强近 2 倍。这导致未反射荧光信号相对于反射信号近 4 倍的总增加,从而产生探测信号的近 4 倍的增加。

[0086] 图 3- 流体/反应容器层 (c)

图 3 包括图 3a 和 3b 且描绘了流体/反应容器层 (c),其由如下构成:薄玻璃片 (c6),例如 $200\ \mu\text{m}$ 厚的盖玻片,在其上附接着大约 $150\ \mu\text{m}$ 厚、具有穿透通过的通道的柔韧聚合物膜 (c7),使得它们形成敞开的通道或渠道 (c8),其在一侧上由玻璃片 (c6) 封闭而在另一侧敞开。这些通道提供用于流体 (c9) 的路线、为容纳反应容器 (c10) 的一个通道 (多个通道) 以及提供用于板载阀和活塞 (c11) 的特征。反应容器插入流体/反应容器层 (c) 并且其随后附接到通道封闭层 (b) (未被气动/流体层占据的侧面),从而使流体/反应容器层

(c) 中的通道的顶部封闭并且形成如图 4 中描绘的封闭通道。

[0087] 图 4- 完全组装的微流体装置

图 5- 具有反射涂层的迈拉膜

出于驱动、控制和调整流体流的目的,此微流体装置包含板载的、气动促动的活塞和阀。这将包括引入和测量生物样本、试剂、稀释液和清洗缓冲剂的流以及控制流速率和用于在反应容器中进行化验的培育时间。

[0088] 图 6- 微流体阀

阀由向包含在气动 / 流体层 (c) 中的气动通道 (12) 施加负压力而促动,从而使柔软的通道封闭层 (b) 弯曲并且将其从聚合物壁 (14) 升起,以允许流体流过 (见图 b)。为了当负压力释放且柔软层被允许松弛时保持紧密的密封,有必要施加正压力 (见图 6a)。柔软的通道封闭层 (b) 包含迈拉片 (b4),其为不透气的,从而防止气体进入流体通道 (15) 的渗透。

[0089] 图 7- 微流体活塞

活塞由向包含在气动 / 流体交界层 (a) 中的气动通道 (12) 施加负压力 (图 7a) 和正压力 (图 7b) 而促动,从而使柔软的通道封闭层 (b) 弯曲并且在流体通道 (15) 内产生正压力和负压力。由一个具有在任一侧上的微流体阀的微流体活塞组成的布置可以顺序促动,那将在两个方向上驱动流体。柔软的通道封闭层包含迈拉片 (b4),其为不透气的,从而防止气体进入流体通道 (15) 的渗透。

[0090] 图 8- 微流体装置的运行

作为范例,以下是微流体装置的一种可能的构造的运行的描述。这作为范例示出,且本发明并非意在受限于以下列出的此具体构造,并且意在包括其他构造,不仅包括目前已知的还包括在未来稍后研发的。设想具有多个样本入口、试剂井、缓冲剂以及用于反应容器的多个隔离的通道 (28) 的构造,例如,图 8a 描绘了微流体装置,其具有四个试剂井和四个用于反应容器的隔离通道 (28)。

[0091] 1. 样本添加至样本入口 (16),试剂添加至试剂入口 (17),并且缓冲剂添加到缓冲剂入口 (18)。

[0092] 2. 阀 1 (23) 与阀 5 (27) 和活塞 (22) 一起打开和关闭以将样本 (16) 吸入反应容器 (20)。

[0093] 3. 阀 1、2、3 和 4 关闭,而阀 5 (27) 和活塞 (22) 打开和关闭以驱动样本 (16) 进入废液出口。注意此工序序号 (id) 对于试剂 (步骤 4) 和缓冲剂 (步骤 5) 重复。

[0094] 4. 阀 2 (24) 与阀 5 (27) 和活塞 (22) 一起打开和关闭以将试剂 (17) 吸入反应容器 (20)。

[0095] 5. 阀 3 (25) 与阀 5 (27) 和活塞 (22) 一起打开和关闭以将缓冲剂 (18) 吸入反应容器 (20)。

[0096] 图 1b、2b 和 5-- 相应的小反应容器插入其中的浅通道 (渠道)。

[0097] 示出流体 / 反应容器层 (a) 由如下限定:在范例中为玻璃的显微镜载片以及附接的聚合物层的硬质材料基底,有如在聚合物层中穿透的槽形成的敞开通道 (a3)。通道 (a3) 的深度因此由附接到基底的聚合物膜的厚度限定。如图 5 中所示,采用短的空心流管形式的插入的反应容器横跨该深度。在范例中,玻璃基底为 200 μm 厚,聚合物膜为大约 150 μm 厚,并且如图 5 中所示,容器具有为其外直径数倍的分离的短的长度。通道在空心流元件周

围由通道封闭层 (b) 以非永久结合封闭。

[0098] 图 2b 和 2c, 4b 和 5— 聚酯膜 (迈拉, 杜邦的商标) 作为通道封闭层 (b) — 优点

材料的三种不同的组合提供各自的优点。最简单的结构是使用薄聚酯 (迈拉, 商标) 膜, 独自地作为柔韧隔膜, 代替如在微流体装置中常用的柔韧弹性隔膜。聚酯膜具有低透气性的有利优点。使用弹性隔膜的一个具体问题是, 为促动阀和活塞, 正压力施加在隔膜的空气侧以关闭阀而真空压力施加以打开阀。当使用正压力保持阀关闭时, 弹性隔膜的透气性允许隔膜的压力侧上的任何气体通过渗透穿过隔膜并且那可导致不利的气泡形成在流体通道中。如果源泡 (seed bubble) 早已存在于流体侧上, 当出现时, 在流体通道中的泡形成是具体问题。可是如果流体通道在阀区中被完全填充且没有泡, 则气体渗透非常少且对化验不成问题。然而, 如果在该阀座上有预先存在的泡, 那么从气压侧至流体侧的气体渗透将出现并导致早先在那的小泡变大而影响化验的准确性。当流体暴露于捕获剂时, 泡可干扰捕获的均匀性。在那个区域, 它们可改变流体力学, 即导致流体围绕泡流动, 并且改变结合运动学等。总而言之, 它们是不被期望的因为它们被察觉到会在化验过程中产生变化性。

[0099] 已意识到, 尤其在高压系统中, 通过使用非弹性、不透气的隔膜 (极佳的选择是聚酯 (迈拉, 商标)) 来防止来自阀和活塞的促动的气泡的产生是有利的。为了使聚酯膜和例如聚二甲基硅氧烷的通道限定层结合, 化学预处理和暴露于氧化等离子使结合能形成于这些层之间以在化验期间关闭通道。

[0100] 众所周知, 聚酯膜 (迈拉, 商标) 呈数量级地比诸如聚二甲基硅氧烷的弹性体更坚硬, 但可意识到: 有可能增加横截面积、阀和活塞的占用空间, 以取得与从例如弹性体等非常柔韧的隔膜所得到的一样的促动运动。有许多情况, 在其中网络的密集度不需要太高, 使得隔膜的扩大的促动区可被容纳。

[0101] 当然, 存在其他情况, 其中非常期望增加网络中元件的密集度, 使得可在更小的占用空间中实现更多功能。以下所描述的实施例实现了这点, 即, 在更小的占用空间中进行更多化验、进行更多不同的化验、更多样本、更多分析物、更多任何东西的能力。尽管如此, 聚酯膜 (迈拉, 商标) 的使用被认为是对于某些化验的显著的进步。

[0102] 在许多情况中, 通常已期望使用例如注射泵或蠕动泵等外部泵, 在微流体装置中利用高流体压力驱动流体流。当需要高的流速率时以及在其他情况中, 当有必要产生高流速率穿过非常小的通道 (其需要高外部压力) 时, 这是必要的。这种装置中当然需要阀。在太多的情况中, 当期望用在阀上的非常高的背压来抵住穿过阀的流时, 有必要具有非常高的气动促动压力以保持该阀座关闭。我们意识到施加至隔膜的此高压促使空气穿过隔膜的不利扩散, 这可通过提供非弹性不透气的隔膜例如聚酯膜来避免, 以产生更低的化验的变差系数。

[0103] 可能认为聚酯膜存在阻止其使用的特性, 即高的自荧光, 尤其当存在绿激光时。但存在其他探测技术, 例如, 化学发光、电化学发光和光致变色过程, 它们经常用于免疫化验, 在其中自荧光不成问题。

[0104] 存在其他情况, 其中期望使用落射荧光 (epifluorescence) (光激发荧光发射) 作为探测模式, 其中光必须穿过的隔膜的自荧光是潜在的问题, 但这里呈现的独特的解决方案来解决该问题。

[0105] 如这里所提供的, 该问题的一个解决方案是使用带有反射涂层的聚酯膜 (迈拉,

商标),例如在隔膜面向激发源的一侧上的铝蒸汽涂层。因而阻止在落射荧光探测系统中激发激光受聚酯中的自荧光干扰,因为入射在隔膜上的光仅通过反射涂层反射且不到达自荧光物质,在这种情况下,如图5中所示,产生了附加的益处,在于可取得增加的信号的捕获,两者都从如下角度:激发光束有机会激发感兴趣的荧光目标两次,一次在其穿入的路径上而另一次在其回归的路径上。荧光发射遭受到两次捕获,即,探测器探测直接的荧光发射以及反射的荧光发射。所以在使用反射涂层时,存在信号益处。

[0106] 使用聚酯膜(迈拉,商标)的第三种有利的结构在上文图4-7中和有关的文本中示出,其中避免了金属表面与在通道中的样本和试剂流体的接触。对于在微流体通道中的任何种类的金属处理表面,接触流体不总是期望的,由于与化学药剂反应的顾虑。

[0107] 而且使金属处理的表面遭受潮湿环境可不利地影响金属与聚酯膜(迈拉,商标)的粘附的稳定性。在图4-7中示出,具有弹性体层与聚酯膜结合并且限定暴露于流体的表面的混合隔膜结构解决了此问题。

[0108] 对于以上的实施例,关于此特征,无论通道以诸如聚二甲基硅氧烷的弹性结构形成还是以注射模塑或压花塑料部件或以玻璃或陶瓷蚀刻形成都不重要。阀的工作端是柔韧隔膜。也就是其将包括诸如聚酯(迈拉,商标)等一层非弹性不透汽(vapor impermeable)的膜和诸如聚二甲基硅氧烷或包括一层带有铝在其上的聚酯膜或包括一层不带有反射涂层的聚酯膜的一层弹性膜。

[0109] 在此实施例中,不存在用注射泵或蠕动泵来外部驱动的流。所有流通过由隔膜的区域形成的板载活塞和板载阀产生,而在其他区域中的隔膜使流体通道完整并密封流体通道。当基本通过在装置的液体侧上的大气压排出时,那些活塞和阀的状态的任何组合产生任何所需方向上的流。由于此结构,优选地为聚二甲基硅氧烷的弹性隔膜被使用。

[0110] 活塞构造成以类似于阀的方式被促动。在隔膜的气动侧上,其使用压力和真空两者以产生此柔韧隔膜的偏移。施加在隔膜气动侧上的压力推动活塞向下进入流体通道中的腔(泵室),该动作使流体移动并推动流体流出该腔。流体将向最低压力的方向流动。所以如果流体通道在活塞的一侧上由阀堵塞,那么流向通风区在其他方向出现。

[0111] 用于使用气动和真空促动活塞使试剂和流体在微流体通道内流动的作用过程被称为蠕动过程。活塞偏移入流体室或偏移出流体室分别使流体从流体侧上的活塞室移动出或将流体吸入该室。在活塞由真空促动的情况中,其被吸起离开或吸出流体活塞室区域,这在该位置产生负压压力并且驱动流体向其进入。所以通过从任何期望的储液器或位置吸入流体实现泵送,而其通过实质地关闭所有阀(除了将通向所期望的流体源的位置的那个阀之外)实现。

[0112] 在优选的实施例中,具有固定尺寸的活塞由从给定低压力到给定真空可控切换促动。低压力和真空来自于外部源,并且该活塞结构的移动的几何形状确定内部流体体积的移动。因此提供每个行程分离的、固定的体积的移动。对于活塞的一个给定行程,固定的体积被移动,被吸入或推出泵室。在典型实施例中,体积被选择成在选定数值的几个百分点内可控的每个活塞每行程大约300-600纳升的范围内。典型的尺寸是大约1毫米长,1.5毫米宽,呈椭圆形,具有大约 ± 100 微米的偏移范围。

[0113] 装置的运行涉及类蠕动地从通风入口储液器源泵送试剂和流体。所有源和池都与大气压通风。例如,缓冲剂入口储液器、探测剂入口储液器和样本入口储液器都是敞开于大

气压的储液器。废液也与大气压通风。流是由总是使用阀和一个活塞以产生定向流的阀和活塞状态的组合产生的。例如向废液方向的流是通过打开活塞下游向废液的阀,堵塞任何上游的流,并且使用活塞向废液室的方向推动流体而实现。由于所描述的通风,所以不存在背压。

[0114] 回向任何入口的流也可通过关闭下游或在废液侧上的阀、打开入口侧上的阀并且使用活塞以推动流体回退而产生。

[0115] 举一种流程的例子,可调整阀和泵以使缓冲剂液体从缓冲剂入口阀向废液移动,并且备选地,回入探测剂储液器以使用缓冲剂在各自储液器中的诸如探测抗体的脱水的捕获剂再水化。使用阀和活塞状态的组合,系统能实现流从任何入口移动至任何其他入口或从任何入口移动至出口而从没有背压。

[0116] 本质上,活塞运行于更少背压的流体网络,因为在那些阀中流所期望移动的任何方向都敞开于任何入口或出口,这些入口或出口都是与大气通风的。

[0117] 对于活塞和活塞室,椭圆形状在侧面尺寸中提供紧凑性,布置椭圆使得椭圆长轴线与对应于所示的微盒体的长轴线的直通通道呈一线。椭圆几何形状的另一个益处主要是其提供如下通道的区域:通道的区域逐步从正常流体通道扩张,向外扩张成此椭圆形状,并且随后其再收缩回正常通道尺寸,与紧随的层流流势线一致。例如,典型的通道尺寸可为 150 到 250 微米宽,直到活塞室位于的点处,并且随后以此椭圆形状扩张超过 1 毫米的长度尺寸和扩张至大约 500 微米宽,随后以类似的方式变窄至 200 微米的通道宽度。使椭圆狭窄但仍足够大以实现用于化验的所需体积的移动,例如 300 或 600 纳升。由于因为总的内部体积增加,穿过活塞的速率降低,因此保持其这样狭窄帮助减少凹处,在这些凹处中流体可变为困住或到达非常低的速率。当需要混合或一种试剂由另一种试剂替换有必要时,期望保持流体流过该通道,以可行的程度限制该通道的宽度,使得穿过泵的速率可保持至足够高以冲灌通道并且无任何残留,同时不需要大量的流体以完成其移动。在本实施例中,期望使用在大约 400 微米和 800 微米之间的宽度和在大约 600 微米和 1200 微米之间的长度,更小的尺寸对应于所描述的更低的泵送量。

[0118] 在此具体实施例中,泵和阀的功能是执行化验,一种涉及填充多种不同含水试剂液体的免疫化验,这些含水试剂液体穿过包含具有例如抗体等固化的捕获剂的空心流元件的通道。目的是将例如具体种类的抗原的分析物捕获到表面上。

[0119] 有用的捕获剂包括抗体、抗原、低聚物、DNA、自然 DNA 或甚至用于化验的小分子。

[0120] 以下描述是关于根据所描述的特征的装置中执行的具体的免疫化验。捕获剂以对将在含水样本内流动的例如人类血浆、人类血清、尿或脑流体等具体分析物具有高亲和力的方式来选择。随着感兴趣的分析物由如所描述的活塞促动而流过通道,部分的分析物粘合在空心流元件的内表面上或几个系列的该元件上,一系列的元件在例如 3 个到 10 个元件之间,优选地 4 到 6 个。由于该粘合的出现,在空心元件中和空心元件附近的流体体积中的该具体分析物的浓度降低,所以期望用新溶剂替换该小部分(slug)体积。出于此目的,流体通过活塞和阀的循环促动泵送穿过系统。通过打开接近于入口的阀且随后施加真空压力至活塞,能够从储液器吸入样本。如先前所提及,吸入 75 和 600 纳升之间;在目前优选的实施例中,200 纳升。在目前的实施例中,选择每活塞行程 200 纳升,系统中有四个活塞,并且由于每一个移动 200 纳升,所以所有四个活塞的一个完整行程提供每循环 800 纳升。

[0121] 每个通道中有一个活塞,并且在所描述具体装置中,如图中所描绘,装置通过四个独立通道运行,结果将导致4倍的每活塞200纳升。800纳升从任何此时被使用的储液器吸出。如果使样本流过装置,那么每循环将消耗800纳升的样本,无论是血清还是血浆或者每循环其他所选的样本。如果使缓冲剂和探测抗体流过,同样的情况也是正确的。其总是以这些每循环800纳升的分离的量的移动,这是由所选的活塞的几何设计形状决定的。流以类脉动方式出现,因为如果期望单向流,活塞将吸入800纳升,随后其将推出800纳升,并且随后其将吸入800纳升,随后其将推出800纳升,以此类推。在典型的酶联免疫吸附测定(ELISA)步骤期间,在其中有时期望使800纳升流体震荡以每通道200纳升部分体积后退和前进同时在通道内,而在净流量中并不实际地用新部分取代该部分。那仅是通过使除一个之外的所有阀关闭并随后使活塞震荡后退和前进而执行的。没有净流量被允许穿过通道。流进入通道,并且随后其移动回上游,并且随后其以此循环方式被向下吸回并被推回上游。在具体化验中,在部分被排出而新部分被引入前,这样做大约60次。在免疫化验中这样做60次以便实质地使用分析物并尽可能使其与空心流元件的粘合。

[0122] 关于微流体装置的结构,图4A示出多子组件结构,其中创建两个独特的子组件作为独立、单独的装置,其具有硬质基体支撑该装置。在它们形成后,将它们引到一起以创建完整的组件。描述于图4B左侧,气动流体交界层A包括两个部件,在此情况中,玻璃基底和结合至玻璃基底的聚合物膜形成气动通道和至外部领域的流体交界通道。其也可完整地构造为注射模塑塑料或压花塑料构件。该构想使用带有形成在一侧上的通道的固体硬质基底。通道封闭层B结合在其之上,其也称为隔膜或阀和活塞促动隔膜。其以永久结合机制结合,使用先前描述的工序-等离子结合、聚二甲基硅氧烷至聚二甲基硅氧烷或更复杂但实质类似的迈拉至聚二甲基硅氧烷结合。那将构成被称为气动流体层的完整子组件。第二子组件也包括玻璃固体基底和聚二甲基硅氧烷片,其在PMDS片与玻璃基底结合的地方具有穿透入其中的通道,以形成图4B中我们所称的流体反应层C。此处的理念是创建这两个子组件,并且在机械意义上他们是单独的。这提供了在将流体子组件引入与气动子组件接触前,将空心流元件定位入敞开流体通道的机会。这在先前已完成,通过将那两层引入与彼此接触,使得在流体装置上的聚二甲基硅氧烷通道层与以非永久结合方式结合到气动装置的聚二甲基硅氧烷隔膜层进行接触,如图1-8所示。该结合在那些表面之间具有静电粘附的特性以保持两个装置在一起。该方式中,指望粘附足够强以防止通道的泄漏,但不过于强以至于克服在阀处的可能使用背压的那个力。阀因此能够由真空促动而促动脱离阀座,隔膜和阀座之间的粘附使得真空克服非永久静电粘附。此构造过程从而涉及两个子组件的非永久附接,其凭借被引入彼此紧密接触的聚二甲基硅氧烷与聚二甲基硅氧烷之间的自粘附。装置运行良好并且允许使用者嵌入空心流元件或任何其他元件,这些元件为圆形或球形元件或任何其他类型的装置,其适合于在通过组装两个子组件彼此接触而完成通道前,定位入流体通道。该装置工作良好。该装置的优点之一是装置的可再使用构造过程,使得在已运行具体化验后,可能拆开装置,移除在上一次运行中用过的或消耗的元件并且用新元件替换它们-从而保存流体装置,但却替换消耗性的空心元件。这产生了优点:用最少数量的装置非常快速地运行化验作业测试,并给出成本效益。其对于例如在研究环境中的用于研究的实验室有用,其中实验室兴趣在于将试剂或目标分配或安置或放置入通道内并且随后运行化验并且通过再使用微流体装置而重复该过程。

[0123] 图 1-8 的微流体装置的结构呈现刚描述的阀和活塞以及子组件的连接的构想。

[0124] 参考图 9 以及后面的图,完成两个预构造子组件之间的组装的另一个有用的技术具有相当大的优点,相比于使用非永久结合过程,其形成永久结合。

[0125] 发现由刚描述的一般机构和设计所允许的低压力运行可如此减小空气上的驱动压力以渗透隔膜,使得泡问题减小到一定程度,以至于例如聚二甲基硅氧烷等弹性隔膜可使用,其相比于现有技术的设计,具有显著降低的空气渗透和泡的危险。这具有低成本和制造简单的优点,并且使能够实现极其一致且灵敏的化验。

[0126] 现在将描述的实施例中的区别是由真空或压力促动以运行阀和活塞的隔膜或柔韧层是由弹性材料制成的并且使用不同的有利技术以制作该装置。

[0127] 通过批量处理工序生产的特殊空心流元件的描述

所解决问题的之一涉及与如上文已描述的和已描绘的空心流元件关联的表面面积,即,元件具有小于 700 微米的长度,优选地小于 500 微米,并且在许多情况下,大约 200 微米,并且孔直径在大约 75 ± 50 微米之间,其固定在流通道中且暴露于液体样本流(基于其上的这种空心流元件和化验装置可从 CyVek 公司, Wallingford CT 获得,其以商标“Micro-Tube™”、“u-Tube™”及“Mu-Tube™”注册)。这种装置由被无限拉拔的微孔丝高效地制造,微孔丝例如用以形成毛细管,但在这种情况下,丝在长度上被精细地切割以形成分离的、极短的空心流元件,而不是毛细管。意识到通过沉浸技术施加的固定在这种装置表面上的捕获剂可引起显著的耗尽问题。例如,当尝试表征在低级别的分析物浓度时,例如期望的是每毫升几微克时,耗尽出现。称为“耗尽”的该现象出现,其中被测试的样本中的分析物浓度体积的不利耗尽,导致与流元件的更大的有效面积结合。这导致化验的灵敏度以及从而其有用性的降低。为了进一步解释,在酶联免疫吸附测定或夹层型氨基酸抗原化验中的任何分析物将以一种方式结合以捕获抗体,该方式由动力反作用(一种动态过程)支配。当例如抗原等分析物与诸如抗体等捕获剂结合时,反转也出现,结合的分析物分子与捕获剂脱结合。动力学涉及被捕获的分析物的“捕获率”和被释放的分析物的“释放率”。捕获反应将继续,耗尽周围体积中的分析物,并降低其净捕获率,直到系统达到平衡,其中结合率和脱结合率相等。该渐进行为基本依照指数曲线而发生。

[0128] 平衡条件的绝对值取决于被化验的样本量中分析物的原始浓度。浓度的增加导致更高的信号,浓度降低导致更低的信号。万一其中化验耗尽出现,在一段时间后分析物在样本中的浓度不利地降低。意识到:在元件所暴露于的液体样本量中,固定在流通道中的空心流元件可存在过多的捕获剂,降低了分析物的有效浓度。相对于企图测试的初始的开始点浓度,浓度以过快速率降低。虽然对于此的校准努力是有帮助的,但是这种耗尽最终降低化验的灵敏度,因为随着信号降低,其接近噪音水平,并导致更低的信噪比,即化验的有效性的固有的降低。(早已存在显著的噪音贡献者,即,外来杂音(background)、捕获抗体的非特定结合、荧光噪音、电子噪音等。)因此,尤其对于探测小浓度,期望不耗尽分析物的初始体积,以不必然对化验测试起作用的方式。做这的有效方式,如通过以某种方式限制暴露表面的量,并非已显而易见。这可视为伴随各种描述的小探测元件的使用的内在问题,小探测元件通过沉浸等涂覆并且用于免疫化验或夹层化验或甚至分子诊断式化验。一个典型的愿望是将元件沉浸在捕获剂中,例如抗体或用于待感测或探测的分析物的捕获分子的某些类型的组分,以均匀地涂覆元件的所有表面。发明的一个目的是克服这个问题,关于空心流元

件,其特征在于具有内表面和外表面或通常还具有两个端表面。总计遍布其上涂覆有密集的捕获分子的所有表面面积可总计达到大约超过 100000 平方毫米的表面面积。这是由小孔丝形成的空心流元件优选形式的情况。元件具有大约小于 700 毫米的长度,优选地大约 500 毫米或更少,并且在目前优选的实施例案中为 200 毫米。同样的,发现内孔期望在 50 微米 $\pm$ 25 微米的范围内,用于通过沉浸和搅动实现均匀的涂层。在一个优选的情况中,元件具有 125 微米的外直径或宽度以及 70 微米的内直径或宽度。此处所解决的具体问题是寻找用于总体上准确降低沉浸-涂覆流化元件的有效表面面积的实践路线,且具体地、空心流元件的有效表面面积,且具体地,所提及尺寸的元件的有效表面面积。

[0129] 此处所解决的进一步的问题涉及在通道中固定位置处的处理过的空心流元件,其用于暴露于样本流。期望呈批量地暴露元件,在游离状态中到用于施加捕获剂或抗体至元件表面的固定工序,以及随后将各个元件机械地传输至其在通道中的固定位置处,例如在多元微流体“芯片”(或“箱体”)中。期望使用快和准确的定位工序,例如,安装在准确的 X、Y 级上的拾取和放置装置。出于此目的,期望物理接触微小元件,用于从表面拾取它并且将它放置在随后关闭以形成微流体路线的敞开通道中。期望使用抓手,例如接触装置的外表面的钳仪器或真空拾取器。拾取和放置行为通过用自动拾取-和-放置仪器预对准为接纳空心流元件的开口通道和游离元件在其上供应的表面而成为可能。这使抓手能够从供应凹处向它们将被固定的期望的流通道位置准确地拾取并且放置空心流元件。由于真空拾取,在供应槽中可能端对端地邻接关系地提供空心元件,并且用真空拾取接合外圆柱表面。我们意识到,随着具有例如固定在元件的外表面上的抗体等有效捕获剂,而产生了一个问题。由于操作工序,此种涂层易于机械损坏。微流元件的外表面与 (a) 供给表面,例如对准凹处或槽, (b) 传输抓手或真空拾取装置和 (c) 其沉放至其中的通道的表面接触。所有这些接触机会对脆弱的涂覆的捕获剂造成可能的损坏,涂覆的捕获剂典型地为吸附在流元件的表面的抗体等的非常薄的层。此涂层通常仅为几个分子厚,厚度大约为纳米数量级或纳米的十倍数量级,并且很脆弱。损坏放置空心流元件的捕获表面的最终结果在读取化验报告期间被看到。如果表面以任何方式被刮伤或干扰,那可造成捕获的分析物的不规则的浓度或呈现,信号可为不规则的,并且导致化验的不可再现的或拙劣的表现。

[0130] 因此,我们认识到期望在空心探测元件,并且尤其是由微孔丝形成的细孔元件的外表面上,没有固定的有效捕获剂,该外表面是易于损坏的且该外表面导致捕获剂或抗体的总表面面积的增加,这导致了耗尽。

[0131] 权利要求中和下文描述的特征解决了这些和其他重要的问题。

[0132] 分离的空心流元件沉浸在包含诸如抗体或抗原等捕获剂的液体中,并且在通过液体涂覆后,被拾取和放置在用于流穿过化验的通道中。空心流元件采用的优选形式是:分离元件,其长度小于大约 700 微米,并且孔直径为 70 ± 50 微米,优选地为 50 ± 25 微米。流元件是表面处理的,使得诸如捕获抗体等有效捕获剂不在外侧上或在受限的外侧区域中。为了此效果,将空心流元件放置于有效药剂的溶液中并且激烈搅动,造成受保护的 inner 表面的涂覆,但由于极端的剪切力,造成外表面上的干净区域,例如,圆横截分离元件的整个外圆柱表面为干净区域。代替或除此剪切工序之外,构思特别的丝制造工序,造成阻止用预先确定的捕获剂涂覆流元件的外表面。在所选择的涂覆区域上的捕获剂用精确定位激光束来融化或失效,例如可通过用于大量元件的同时处理的遮挡片生产,留下在空心流元件的内表

面上的限定区域的剩余有效药剂。在元件的内侧上的剩余捕获剂自身有效地限定与期望的化验相关的可读的编码。流通道形状相对于固定在通道中的流元件定尺寸,万一第一元件堵塞,以允许 (a) 沿空心流元件的暴露的外侧的旁通通道流到达并流过在通道中的稍后的元件,连同 (b) 样本和化验液体流过空心流元件使表面暴露于捕获剂和其他化验液体。不需要尝试密封外侧,可如通过压靠该元件的弹性片来简单地抓起元件。使用流元件和通道壁之间的静电吸引以将元件固定在适当的位置,克服当仪器在元件的传递后被拉走时的放置仪器的任何干扰力。在化验后,在使用落射荧光探测的情况中,荧光被激发并由限定成空心流元件几何形状的专用扫描读取。定位器接种于记录数据中,并且用于在探测荧光数据中定位感兴趣的区域,例如从该元件中。用在空心元件内侧的捕获剂物质记录的编码通过元件的透明壁读取。多个特征是或将被发现是有用于其他空心元件的,例如,更长的元件。

[0133] 关于扫描,本发明的目的是提供一种用于执行包含在微流体芯片中的多个固定元件的荧光测量的方法。此方法提供在扫描、以及适当的聚焦和相机的曝光期间将遵循的路线的确定。该方法基于已知的通常芯片布置。提供的方法导致有能力能将待测量的芯片放置入扫描器并且随后开始扫描而不需要任何额外的手工设置。该方法不停歇并且产生期望的荧光测量作为结果。

[0134] 发明的某些方面涉及排除或防止有效药剂在空心流元件的外表面出现,例如延伸外圆柱表面和 / 或端表面,同时使有效捕获剂留在内表面上而不被干扰,或留在期望区域或图案。解决此方面的特征包括有选择地限制在内表面上的捕获剂的技术和与外表面和内表面结合起作用的步骤以实现期望的结果。

[0135] 对于降低总捕获表面面积的特殊优点,将描述发明的两个方面,以及它们的组合的效果。使用第一技术以排除或防止诸如抗体等捕获剂固定至空心流元件的外表面。这是在批量涂覆工序期间完成的,并且涉及将分离的空心元件悬挂在带有感兴趣的捕获剂的艾本德 (Eppendorf) 管或其他实验室管中,并且激烈地搅动流体以向元件外表面施加分裂剪切力。优选地,这是通过使流体高速涡旋来实现的,例如使用仪器使容器绕行,绕行器以大约 2000 转 / 分,围绕绕行路线,其具有大约 0.5cm 的支撑平台的总侧向行程,总侧向行程是横跨绕行器的旋转中心测量的。空心流元件放置有一定量的,例如一毫升的诸如抗体的捕获剂。适当的涡旋速度取决于例如悬挂的特性、例如选择的液体的粘性以及可通过实验容易地确定。其通过观察捕获剂是否有效地在不存在于外侧上来设置,外侧指空心流元件的长表面,例如在主体为圆横截面的情况中的外圆柱表面。有关的物理原理涉及在元件的外表面上的剪切力,其作用以防止捕获剂与表面通过吸附工序的结合。任何人可观察到有力的搅动是否足够以剪切下已经被结合至该表面的任何捕获剂,例如抗体。同时,内表面凭借管型的几何形状和管的微孔被包围地保护而免受该剪切影响。这防止涡旋在元件内引起任何扰动出现。仅层叠流情况存在。由于微孔元件,雷诺数总是足够低以保证那种层流情况存在于内表面上。在这些情况下,在空心元件中内壁交界处穿过的流体的速率确实为零。所以那里不涉及剪切力。同时外侧处于高扰动、高剪切力环境中。元件的长度短使内表面的涂层能够基本均匀,而通过沉浸涂覆的更长的元件易于遭受不利的非均匀涂层。所观察到的诸如涡旋等激烈搅动的结果是通过执行夹层化验而观察到的荧光完全不存在于空心元件的外圆柱表面或其他形状,而其却以可观察的方式出现于内表面上。在正方形边缘的空心流元件的情况中,荧光还出现在元件的端面上。

[0136] 涡旋是目前用于产生剪切力的优选技术。这里示出的情况使用以非常快速的方式、以小的圆周、以大约每分钟几千转的速度、并以大约 25mm 的振幅向后和向前绕行旋转涂覆的元件。

[0137] 然而,产生高度扰动的任何类型的快速震荡都可使用,所以向后和向前的运动、圆周的转动、将非常快速混合流体并且产生高剪切力的任何运动都可适用。

[0138] 总结而言,在激烈搅动面前的空心流元件导致诸如抗体等捕获剂从元件外表面移除,并且防止它们涂覆有捕获剂,但使元件内表面有条件固定捕获剂,例如,捕获抗体,以用于随后与样本的分析物相互作用。

[0139] 作为高剪切技术的备选,我们构思备选工序,其中在小孔管的原始拉拔期间,并且在沿拉拔路线的点之前,将通常可移除的保护聚合物涂层施加至丝,将诸如喷涂金、银或石墨等不粘涂层施加至丝,例如通过经由喷涂室来实现。硅烷或类似涂层必须在例如抗体等捕获剂将附接前施加至接纳表面。然而,由于喷涂涂层等的特性,表面将不接纳硅烷或等同物,随后同样的,也不接纳有效捕获剂。

[0140] 发明的另一个特征涉及实现如下期望和技术:从流元件的选择的端面和内表面的边缘部分或其他部分移除涂覆的捕获剂。优选地,在激烈搅动工序之后,元件进一步使用激光排除工序加工,移除或使诸如抗体等捕获剂失效,该捕获剂来自未通过高剪切工序从其移除药剂的表面。那些表面包括横向端面和内表面的所选部分,仅留下在内表面上的环形带,其尺寸定为足够进行化验,但足够小以降低来自样本的分析物的耗尽。

[0141] 在优选形式中,将融化激光横向布置于空心元件延长轴线,其具有作用:通过平行于端面到来的能量对于在那些端面上的捕获剂具有使失效或移除作用,作为基本平行的射线入射的结果,但还作为通过限定那些端面的透明物质的射线的内在的反射散射的结果。

[0142] 如果以新颖结合使用,描述的两个新颖工序的实际结果是仅留下所选尺寸的可为狭窄的固定在空心元件内表面上的捕获剂的带。这可以一种方式完成,使得留下由无捕获剂的间隔分隔开的一个或更多带。因此任何人可制造在中间的单个带或更接近一端的单个带或沿元件的长度分布的多个带。这些带可具有不同宽度并且可具有不同的间隔并且可具有编码形式,例如条形码,这对于为具体流元件编码有用。

[0143] 此外是具有重大新颖特征的制作技术的描述。

[0144] 短的空心元件是首先由先前供应的连续小孔丝形成(即切割成)为短的分离元件。随后,以批方式地处理它们。

[0145] 大量空心元件随后在艾本德管中暴露于清洗缓冲剂。在执行清洗工序后,缓冲剂被移除,并且由硅烷替代。通过使用此简单的、低成本的沉浸步骤,硅烷被允许结合至元件的所有表面。多余的硅烷在一段时期后用缓冲剂中的水清洗掉。随后溶解的诸如抗体等捕获剂的被添加入具有大量空心元件的艾本德管并且允许整夜的培育。在绕行涡旋器上以每分钟 2000 转执行培育大约 16 个小时,通过绕行运动的直径向移动大约 0.5 厘米。包含大量 Eppendorif 管的绕行盘直径大约 6 英寸,但是绕行运动是逆时针并且随后顺时针运动的环形图案,例如,导致从侧到侧大约 0.5 厘米的移动的绕行。

[0146] 在涡旋工序完成后,最终结果是捕获剂已固定在空心元件的内表面上,并且还固定在端面上,但其不出现在空心元件的外圆柱表面上。捕获剂溶液从艾本德管移除,其由清洗缓冲剂(一种清洗缓冲剂溶液)替代,并且清洗缓冲剂溶液随后进一步由稳定化缓冲剂替

代,我们称之为堵塞缓冲剂。在优选的实施例中,称为稳定涂层 (STABLE COAT) 的商业材料的溶液被使用。

[0147] 稳定涂层堵塞溶液被引入艾本德管与空心流元件,随后那些元件的一部分与一些稳定涂层一起被吸入吸管,并且分配到对准盘上。为了用钳拾取,对准盘包括一系列矩形凹处,每个设计成在小空间内容纳并且定位单个元件,优选地具有公差大小为微米的间隙,元件和凹处的壁之间的间隔为 10 到 50 微米。在允许元件在板上活动后,它们落入其中仍然存在缓冲溶液的那些凹处。多余的缓冲溶液从包含元件的对准盘移除,其通过将具有元件的它们的盘放置入离心机或离心容纳机并以大约 2000rpm(转 / 分钟)离心过滤 30 秒,从而从盘和元件移除所有多余的稳定涂层溶液。此工序通过盘的新颖设计而促进,其中排放通道从凹处径向延伸。

[0148] (在真空拾取器的情况中,使用连续的槽以接纳处理过的元件,由于元件可端对端地紧密在一起,槽比凹处所能达到的密集度更大,由于如用钳的情况,将接合圆柱表面而非端面来拾取。)

当空心元件仍然在盘中时,进一步用激光加工,优选地紫外线激光器,其可为准分子激光器、氟化物激光器或氟化氦激光器,激光具有两个间隔的光束,使得元件的端部和端部边缘部分或区域通过激光束以一种方式垂直于元件轴线暴露,使得来自元件的端部以及元件内表面的区域的诸如抗体的捕获剂融化或使其特性改变。激光器构造的一个特征是两个激光束以固定距离间隔开,其限定捕获抗体表面的剩余的带的期望宽度。可允许在对准盘的那些凹处内的空心元件以一定自由度向后和向前移动,与此同时,激光仍然在加工元件的大致端部并在元件的中心附近留下固定宽度图案,增加或减少合理的公差范围(window)。

[0149] 可能代替以限定具有间隔的一系列的三条或更多激光光束,使得激光束之间的不同间隔中的不同宽度的激光束产生的图案限定暴露在空心元件中的图案,其看起来像并且用作条形码。

[0150] 另外,认识到具有在空心元件外侧的通道中的显著的旁通流与穿过元件的流同样有用。一个优点是制造的简单,由于元件可被保持但不被密封并且不尝试使用累赘的粘合剂以将元件粘附至通道壁。另一个优点是完全搞砸化验的风险的避免,因为当在液体流路中布置成串联时,微粒可能会阻塞空心流元件之一的内部流。具有在外侧上的显著的旁通流,至少有 50% 那么大,在许多情况中达到 75% 或更大,并且在某些优选的例子中达到 100% 或更多是很有用的。至少在一定程度上,这能使元件“短路”,确保就算一个元件被堵塞或阻塞并且流停止,其他元件也将接纳流并且化验将仅部分地被堵塞微粒影响。此外还意识到由于此处呈现的构想,能够避免在外部上具有有效药剂从而不导致耗尽问题,外部即对于圆柱形元件而言,在空心元件的圆柱外部或在其端面上。先前描述的技术关于避免有效捕获剂粘合至空心元件的外部圆柱表面以及激光处理端部,从而促成所描述的使用旁通流的实用性。

[0151] 空心流元件的定尺寸

从理论观点而言,长久以来接受的知识是诸如抗体等捕获剂表面面积越小,则化验越敏感。因此总是期望使空心元件的内直径保持尽可能小,以最小化该表面面积。但是现在已经根据经验确定,在范围内,当直径增加一定程度时,化验的表现改善。相信这是由期望使用的批量处理产生的非均匀涂层的直接结果,也可能是化验期间出现的一些作用的直接结

果,因为万一管元件直径相比于 75 微米的内直径的元件更小,可能存在体积量的干扰,即实际流过空心元件的总体积的干扰。我们已发现内直径应当为大约 75 ± 50 ,并且在优选情况中,为 50 ± 25 。

[0152] 优选地,外直径具有在 1.2 至 4 倍的内直径或宽度的范围内的直径或宽度。

[0153] 对于空心流元件的长度,当长度小于约 700 微米时,并且在许多情况中,小于 500 微米时取得最佳结果。在目前优选的形式中,长度为 $250 \mu\text{m}$ 。

[0154] 100. 当我们讨论时我将检查那个。在较早的申请中,将 20 比 1 的比率设置为内直径,20 比 1 的长度比内直径被认为是优选的。

[0155] 当通过本文描述的批量处理涂覆时,已发现更短的空心元件导致捕获剂涂层的更好的均匀性,并且同样发现在拾取和放置行动期间,更短的空心元件更经得起承受轴向钳力的检验。

[0156] 如同先前提到的,提供两个各自制作在其各自的固体基底或载体上的子组件存在显著优点,其为尺寸上地稳定,尽管允许柔韧。极小的空心流元件(或将在盒体内固定就位的其他探测元件)在对准之前,被放置在子组件之一的匹配表面上的打开位置中。一旦子组件对准,两个子组件在结合条件下引到一起以形成一个完整组件,并且固定元件的嵌入位置。随后两个子组件被引到一起以使流体通道完整。使它们一起形成环状完成了阀和活塞装置的同时嵌入探测元件。这些特征出现于先前参考图 1-8 描述的非永久结合的实施例。

[0157] 现在将描述广泛的组装构想的另一个实施例,其使用永久结合的特征。我们现在将参考从图 9 开始的附图。以下是在图 9 及其后的图中的部件称谓的列表。

[0158] 20 完整暗盒

22 样本入口井

24 缓冲剂入口井

26 废液井储液器

28 储液器井 - 探测抗体试剂 - 优选实施例 - 干燥

30 微流体通道

32 极小的空心流元件(“元件”)

34 微流体阀座

35 微流体阀气动室

36 活塞流体室

37 活塞气动室

38 弹性隔膜

39 等离子结合交界面

40 箭头描绘流

41 旁通流路

42 玻璃基底

43 本体材料

44 微流体通道井

46 控制储液器层

- 48 流体层子组件 – 无元件
- 50 流体层子组件 – 带有元件
- 52 单样本四分析物微流体网络
- 54 微流体阀 – 全组件
- 55 活塞 – 全组件
- 56 储液器 / 控制塑料构件
- 58 气动交界口
- 60 活塞控制线
- 62 阀控制线
- 64 手臂工具端 (钳或真空探头)
- 66 拾取和放置臂 (向上和向下移动)
- 68 源 / 目标 X、Y 台 (以 X 和 Y 坐标移动)
- 70 空心流元件源 (槽和井盘)
- 72 目标微流体装置
- 74 臂工具端 – 真空
- 76 臂工具端 – 钳
- 78 有效表面

在图 9 中, 从上侧开始, 子组件 46, 即控制 / 储液器层 46, 由两个元件组成, 上注射模塑或机械加工塑料部件 56 和结合至其下表面的聚二甲基硅氧烷隔膜片 38。

[0159] 底部流体层或子组件 50 具有探测元件, 例如空心短圆柱流元件 32。流体子组件包括薄玻璃片 42, 其具有面朝着永久地结合至其上表面的聚二甲基硅氧烷衬垫或片 38。片 38 具有限定通道壁 44 之间流体通道的透孔, 通道到达玻璃片 42 的底部上, 如图 10C 所示。在所示的实施例中, 在那两个子组件被引到一起前, 探测元件通过拾取和放置动作分配入流体层 48 的通道中的固定位置中。两个子组件 46 和 50 被引到一起并且以一种方式结合, 这提供对流体紧密并无泄漏的运行, 而且使得通过隔膜的部分实现阀和活塞的促动。此构造的一个新颖特征是如所描述的使用聚二甲基硅氧烷衬垫的两个子组件使探测元件能够捕获或嵌入通道中, 此处为极短的空心流元件 (微管商标元件)。将那两个子元件结合成单个组件提供具有包含空心流元件以及功能阀和活塞的微流体通道的功能性。在流体上稳固并且无泄漏的微流体结构中, 使用本质上已知的等离子体结合工序, 以执行多个描述的功能, 紧固探测元件就位并且以完全密封通道的方式形成阀和泵的隔膜, 连同将描述的工序, 其使由聚二甲基硅氧烷隔膜接触的暴露阀座处的等离子体结合失效。

[0160] 流体子组件通过将聚二甲基硅氧烷共价键结合至玻璃组装, 随后上组件 (即储液器组件) 由将聚二甲基硅氧烷共价键结合至塑料形成。主要优点是在组装前, 将分离的小探测元件 (即空心流元件) 放置入敞开通道中。

[0161] 技术的重点还涉及以有效的批量处理使诸如抗体等捕获剂能够固定在固体基底上, 从而允许数千的该元件以非常简单的批量处理制作, 其具有高成本效益并且高可复制性。处理自身不存在将导致损坏生物内容的处理参数, 并且可为室温处理。

[0162] 因此构想的特征包括将子组件引到一起以在固定位置处捕获元件, 捕获 (或探测) 元件已经以批量处理预先准备好, 由于使用结合工序的最终组装, 尤其是永久等离子

结合工序以结合子组件,并且以可选方式在阀座处通过重复地、局部地偏移阀表面和引来接触阀表面来做到它,现在将描述这些。

[0163] 阀打破工作过程

将气动控制输入口连接至外部控制气动线。

[0164] 使用真空 (5-14 磅 / 平方英尺) 促动所有阀以便将隔膜向上吸引入气动阀室。

[0165] 将表面激活的 (例如等离子激活) 储液器 / 控制层引入与流体层保形接触。

[0166] 向阀控制线短暂地施加压力 (1-10 磅 / 平方英尺) 以便迫使聚二甲基硅氧烷隔膜与流体层的聚二甲基硅氧烷表面密切接触。在控制线中切换回真空压力前,允许接触持续大约 1-3 秒。

[0167] 在 1-2 分钟的时间段内,通过迅速执行真空和压力之间的顺序的促动大约 20 个循环来执行初始的阀打破。

[0168] 取决于聚二甲基硅氧烷表面的表面活性和受热历程,在 5-20 分钟的时段内继续使用真空和压力来使阀循环。一旦执行完初始打破循环,优选地使用更缓慢且更延长的促动顺序以防止聚二甲基硅氧烷表面的缓慢的不可阻挠的结合,直到所有用于结合的倾向都被阻止,其可通过用压力促动阀持续多达 1 分钟,随后用真空间歇促动以便打破任何新形成的结合来实现。继续此工序持续多达 20 分钟已表现出完全地防止在阀构件和阀座之间的未来的永久结合。

[0169] 当类似表面被引到一起,时具有分子结合能力的其他材料也可使用,并且以相似的方式破坏在阀座处的分子结合。

[0170] 阀打破过程的描述

主要由重复 $-O-Si(CH_3)_2-$ 组构成的天然聚二甲基硅氧烷本质上是疏水的,并且在特殊处理的情况下,具有粘附的趋势,但不永久地结合至其他类似表面,例如聚二甲基硅氧烷,玻璃和硅。然而,当用氧化等离子等处理时,甲基组 (CH_3) 由硅组 ($SiOH$) 组替代,从而形成高表面能量,疏水表面能够不可逆地与包含高密集度的硅烷醇组的其他类似表面结合。此不可逆结合过程通过 OH 组之间的聚合反应出现在各个表面上,导致了共价键 $Si-O-Si$ 结合并伴随水 (H_2O) 的析出。

[0171] 氧化等离子和类似技术具有例如压力、功率和时间等控制参数,这些参数全部都决定表面 OH 组的浓度。更高的 OH 组浓度导致两个表面之间的更多共价键结合,并从而导致更高的机械结合。在氧化等离子或类似处理后,被留下暴露于大气,通过从本体至表面的短的可移动的聚合物链的迁移,亲水表面将经历“回复”回到其天然疏水状态。在室温下,完全“回复”出现在几小时的时间段内,并且可通过增加温度加速和通过在真空中和 / 或低温中储存而减速。在结合前,通过在 $-50^\circ C$ 的真空袋中储存活性基底持续几天以锁定亲水表面处理而使适应这点。

[0172] 由于结合机制在相当缓慢的聚合反应之后,在完全消耗可得的 OH 位置前,聚合反应在几分钟到几小时的时段内涉及水的析出,在完成前可能打断此过程。一旦完成,在交接面之间的结合强度是可与本体的撕裂强度相比,导致两种材料的不可逆的附接。在这个阶段,尝试分隔开层将导致一个或两个层的本体的损坏。然而,在结合循环的初期阶段期间通过机械地分隔开表面而打断结合过程被发现仅仅不可逆地损坏两个表面之间的少量形成的结合。本体的撕裂强度相比交界结合高出很多,因此分隔不会对本体产生不可逆的损坏。

并且,如果足够早地打断结合过程(典型在开始几秒内),随后需要分隔层的力稍稍大于分隔未处理层所需要的粘附力。将层引回入接触一小段持续时间(典型地再多几秒)将再次开始和打断结合。每次都重复该循环,潜在的结合逐渐被排除,直到所有这样的结合位置被消耗掉并且材料回复到具有未处理材料的特性。

[0173] 在优选的新颖技术中,微阀通过例如等离子激活等表面激活聚二甲基硅氧烷或类似表面而形成在 PMDS 层之间,将它们引入接触并且随后激活阀以这样一种方式打开和关闭,使得永久破坏柔韧隔膜和阀座之间的结合,但导致在宽阔的表面的其他地方的完全和稳固的结合,以保持装置在一起。

[0174] 装置制造

参考图 9,使用所描述的构想的产品是消耗性的微流体暗盒,其用于确定在人类血浆样本的抗体浓度数量的目的。如图 9 中所示的暗盒包含用于样本入口的板载装置,换言之,包含将接纳例如血浆或血清样本等待分析的样本的储液器。

[0175] 完整的暗盒 20 包含样本入口井 22,其用于接纳患者的血浆或血清样本或其他类型的体液(bodily fluid),包括脑髓流体或尿;其还将包含缓冲剂入口井,缓冲剂为在化验的处理期间使用的试剂;废液储液器井 26 设计成包含流过微流体通道和在微流体暗盒上不再需要全部独立(self-contained)的所有试剂和样本;还包含储液器井 28,其具有包含在其中的具有荧光标签的探测抗体。在优选实施例中,探测抗体在通道中或在储液器中脱水保存,而在运行期间,使用包含在缓冲剂井 24 中的缓冲剂再水化。

[0176] 现在参考图 10、11 和 12。图 10 示出包含四个独立微流体通道组的微流体通道,独立微流体通道组包含极小的空心流体流元件,后文称为元件。图 10 示出那 4 个通道组各自包含 6 个通道 30。存在极小的空心流元件 32、微流体阀座 34 和活塞 36。极小的空心流体元件在批量处理中形成,其具有提供在元件内表面上的捕获抗体,并且那些元件定位在通道 32 中。

[0177] 空心元件的尺寸的范例:优选实施例的长度大约为 250 微米,内直径大约为 75 微米而外直径大约为 125 微米。图 11 为在两个范例通道平行的范例通道中示出的空心元件的放大示意图。

[0178] 在目前优选的实践中,通道比元件更宽,并且元件由附近的静电力吸引而粘附至一个通道壁,限定了在其他侧的旁通流路。

[0179] 图 13 示出了在通道 30 中的空心流元件的横截面图,其中在元件外侧上具有围绕空心元件的间隔。图 13 描绘了在微流体通道 30 中的空心元件 32,其中带有描绘的流动箭头 40,空心元件由上表面弹性隔膜 38 捕获并且在底部表面由玻璃基底元件 42 捕获。

[0180] 对于玻璃基底层 42 的典型的尺寸是 200 微米厚度的硼硅酸盐玻璃而弹性隔膜层元件 38 具有 100-200 微米的典型的厚度。同样提供通道为弹性聚二甲基硅氧烷材料,其典型地为 100-150 微米高,从而形成微流体通道。在图 13 中还示出,弹性隔膜层不仅向左而且向右延续,同样地玻璃基底不仅向左而且向右延续,并且在任一侧上都包含一个或更多也包含了空心玻璃元件的平行微流体通道,玻璃层元件 42 结合至弹性壁,即微流体通道壁 44,弹性壁先前在使用涉及聚二甲基硅氧烷表面的等离子激活的共价键结合技术的子组件工序中形成,并且随后接触并且从而结合至玻璃层,空心元件被插入该通道。

[0181] 存在额外的平行通道 30。平行通道的目的是使不同抗体彼此隔离,以用于防止交

叉反应。

[0182] 通道深度小于被拾取并抵靠通道壁之一放置的空心元件的直径,使得元件和通道壁之间的静电力从元件放开诸如钳或真空拾取器等放置装置。在此过程中,通过在端处侧向以“L”形运动移动,增加静电吸引并且允许钳从与元件接合到被释放并且钳被移开。通道 30 通过将控制 / 储液器 46 的弹性隔膜的两端引到接触而关闭。元件定位在弹性体 38 和玻璃 42 之间的通道 30 中。

[0183] 图 11 示意地示出两个范例通道,通道包含一系列四个间隔开的元件 32 和旁通流动间隔 41。

[0184] 图 14 是带有在通道 30 中的元件 32 的流体层子组件 48 的顶视图。组件 50 包含该元件。

[0185] 在图 14 中示出四组微流体单独样本,即四个分析物网络 52,每个网络设计成用其自己各自的样本执行化验。

[0186] 图 12 是包含四个元件 32 和微流体活塞室 36 以及具有座 34 的阀 54(图 10)的单根通道 30 的放大示意图。

[0187] 图 12 通过箭头描绘穿过围绕空心元件 32 的旁通流路 41 并且穿过元件的流。

[0188] 参考图 9 和 14,通道 30 由玻璃基底 42 和微流体通道壁形成,微流体通道壁通过小刀穿透 110 微米厚度的聚二甲基硅氧烷片 32 形成。

[0189] 图 9 示出通过将玻璃片 42 引到一起而形成流体区域 48 以及使用已知技术的独特的穿透图案聚二甲基硅氧烷片 42。

[0190] 储液器 / 控制塑料构件 56(包含用于样本 22、化验缓冲剂 24 和试剂废液 26 的流体储液器)结合至聚二甲基硅氧烷隔膜 38 以形成控制 / 储液器层 46。

[0191] 参考图 15 的透视图,层 46 和隔膜 38 准备通过等离子激活的分子结合而组装。图 16 是描绘最终组件 46 的顶视图。气动交界口 58 适于与计算机控制气动控制线匹配,计算机控制气动控制线提供压力和真空促动至阀 54(由隔膜 38 和微流体阀座 34 形成)和活塞 55(活塞由倚靠在活塞流体室 36 和活塞气动室上的弹性隔膜 38 形成)活塞控制线 60 和阀控制线 62。由夹在 37 和 36 之间的隔膜 38 形成的活塞泵由在一个方向的真空和在另一方向的压力激活。

[0192] 已描述了本发明的多个实施例。然而,将理解可做出不同的修改而不偏离本发明的精神和范围。因此,其他实施例在所附权利要求书的范围内。

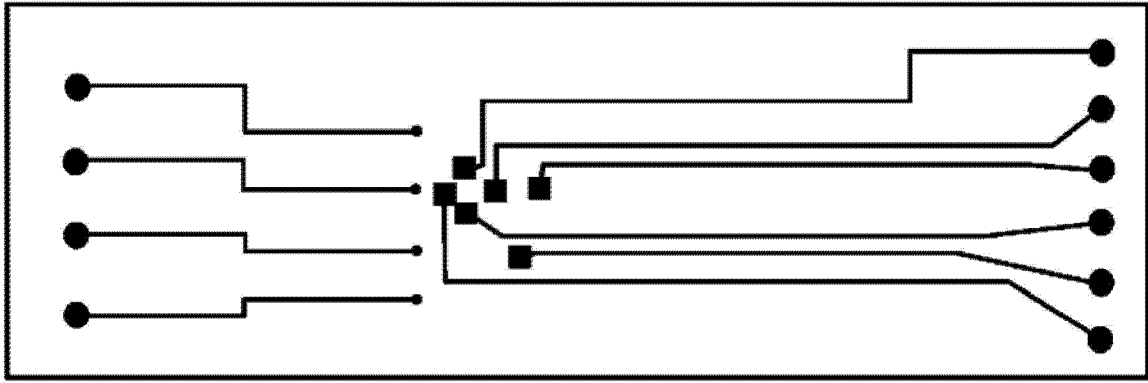


图 1A

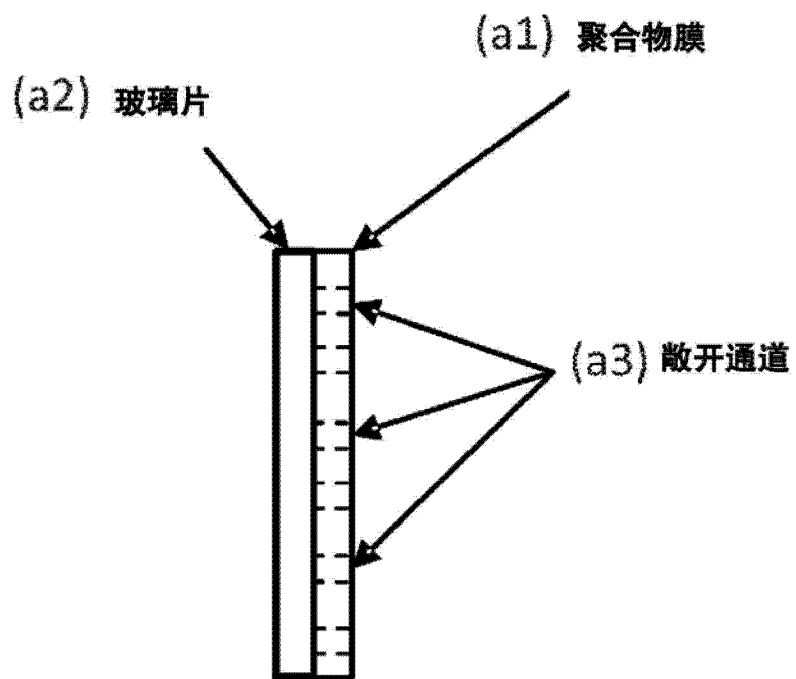


图 1B

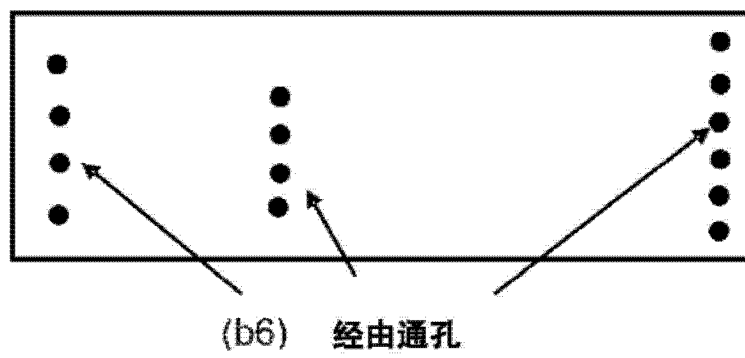


图 2A

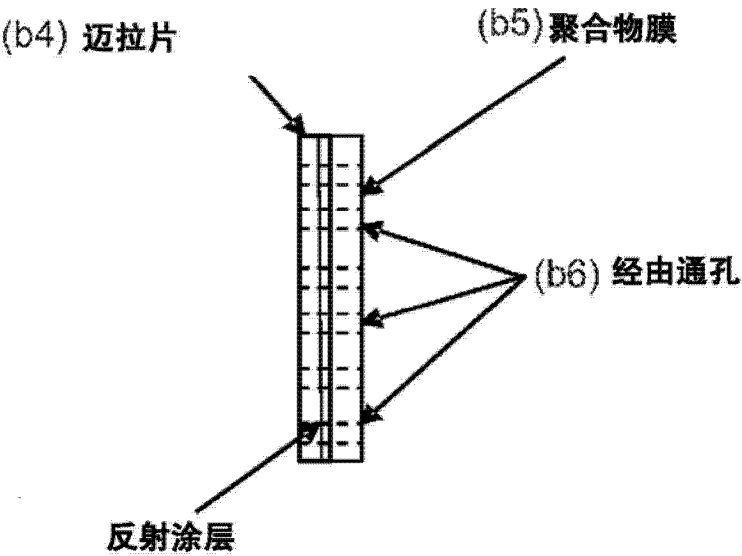


图 2B

备选实施例

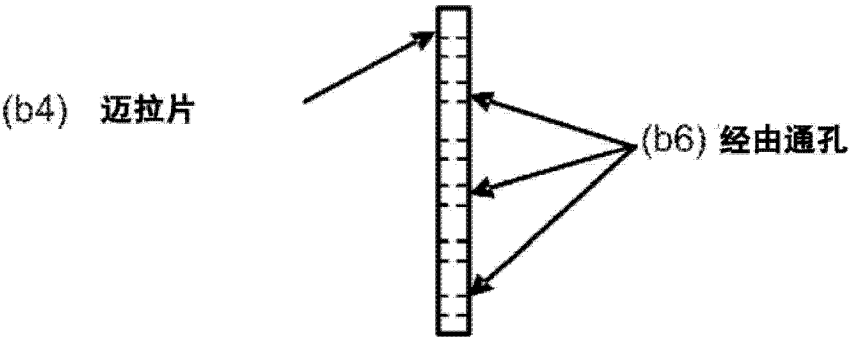


图 2C

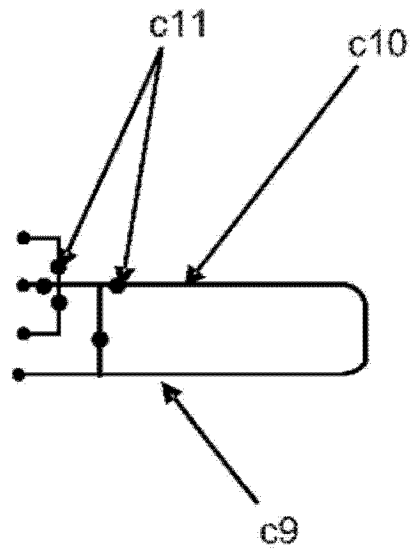


图 3A

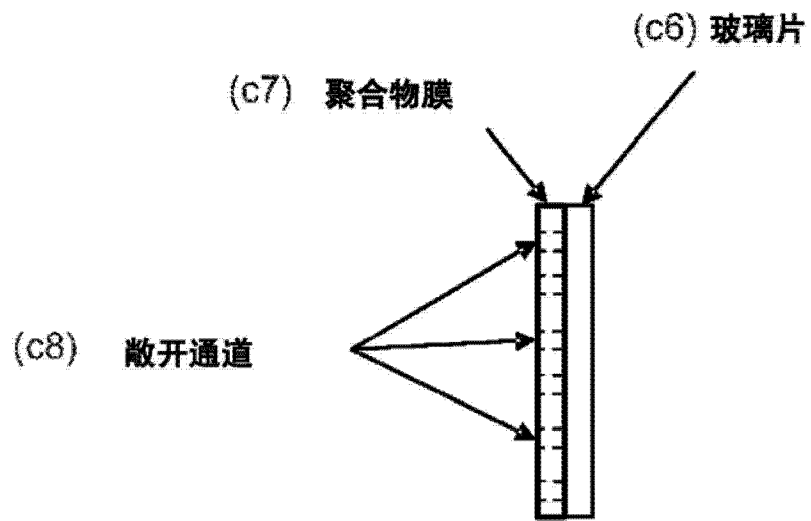


图 3B

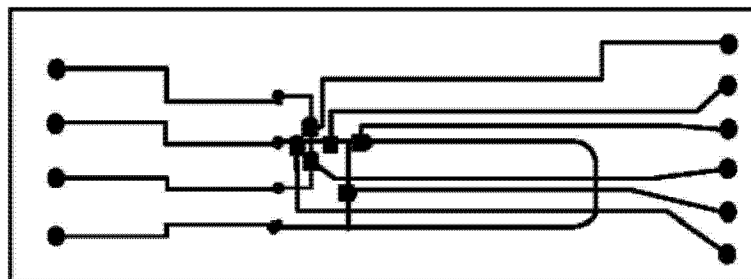


图 4A

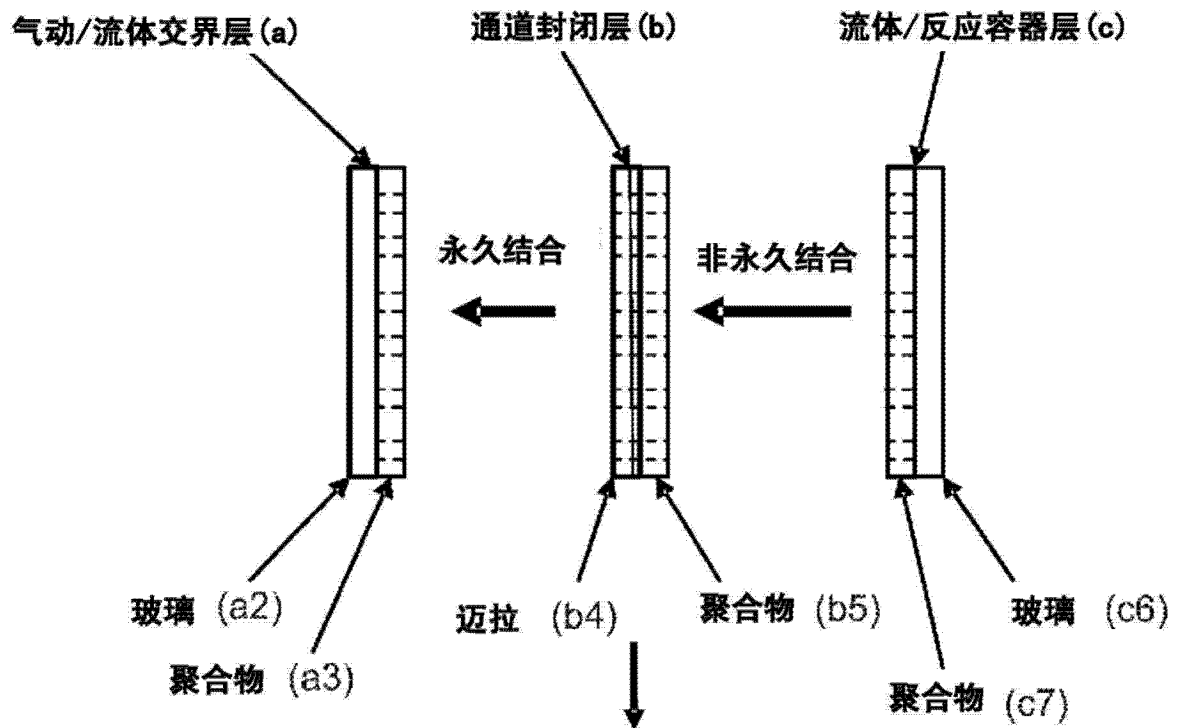


图 5c

备选实施例

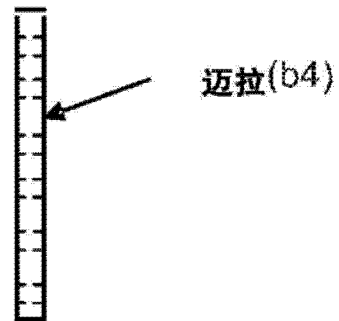
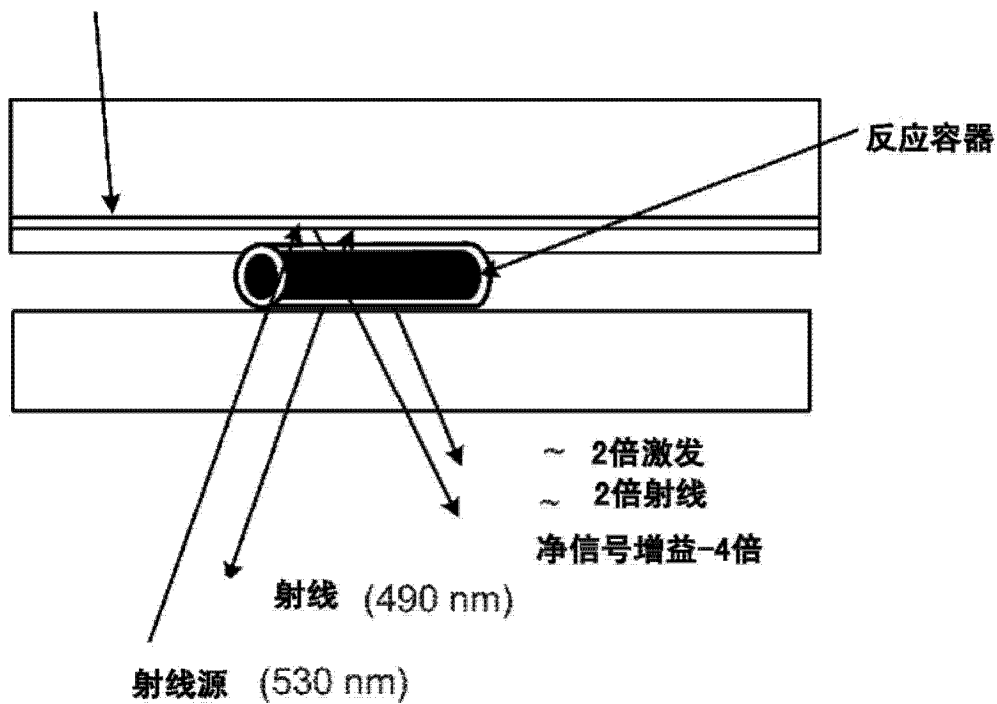


图 4B

涂覆12微米的铝的迈拉膜阻止气体渗透



具有反射涂层的迈拉膜

图 5

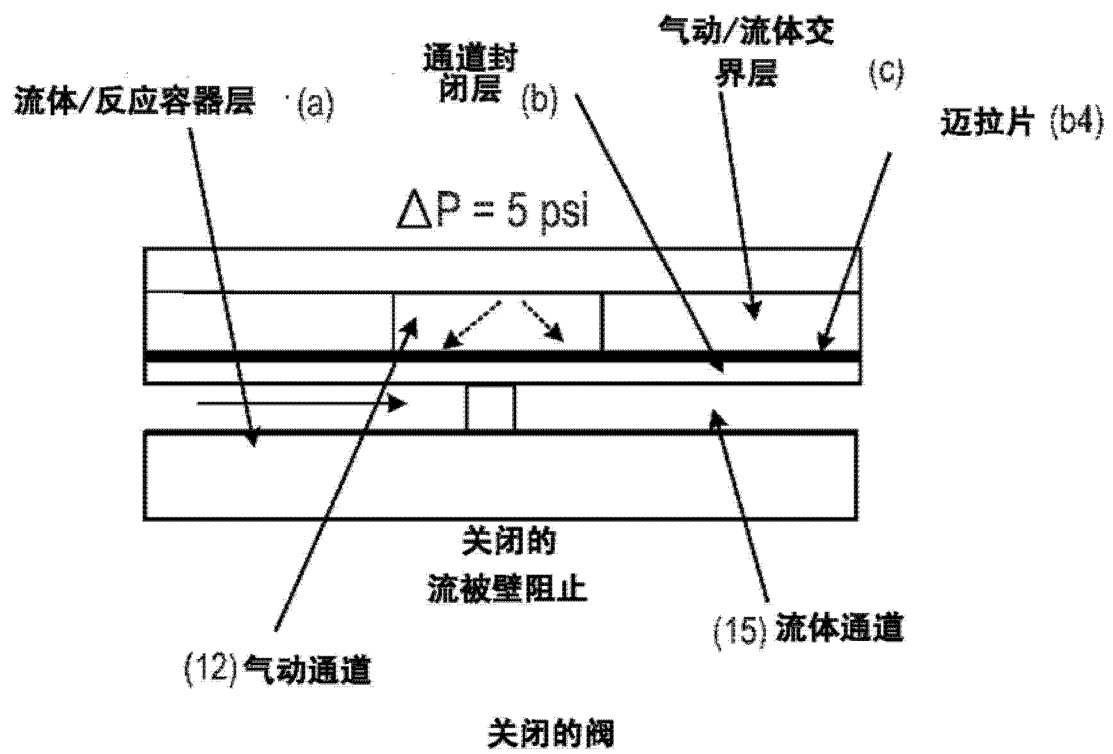


图 6A

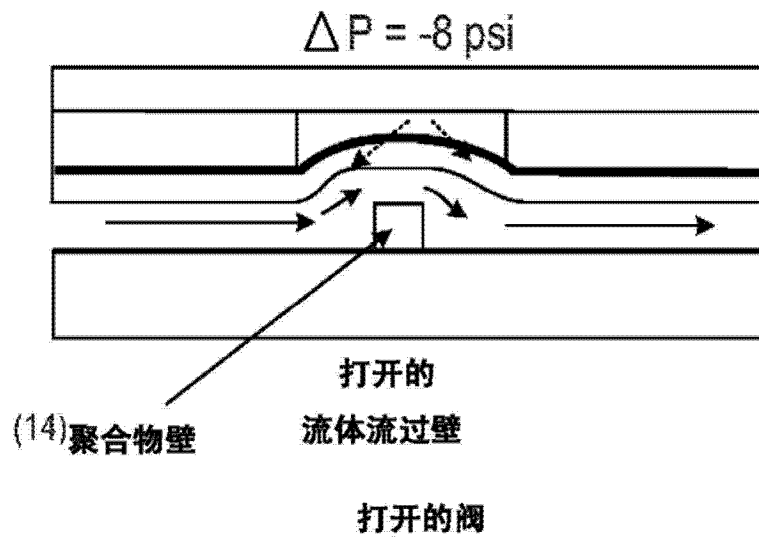


图 6B

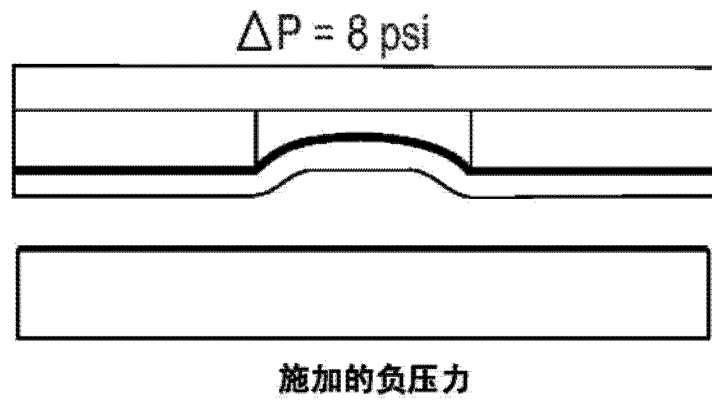


图 7A

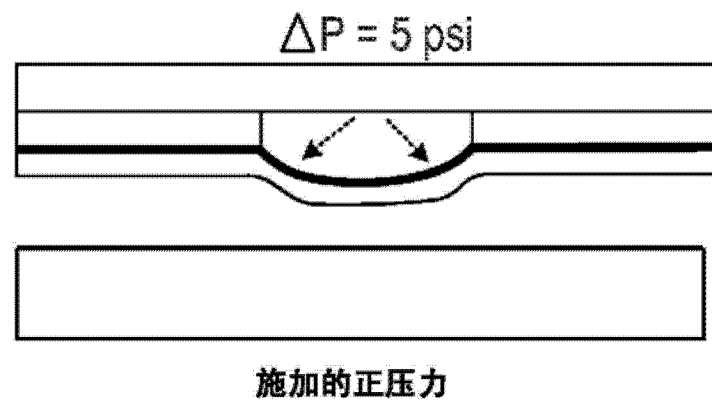


图 7B

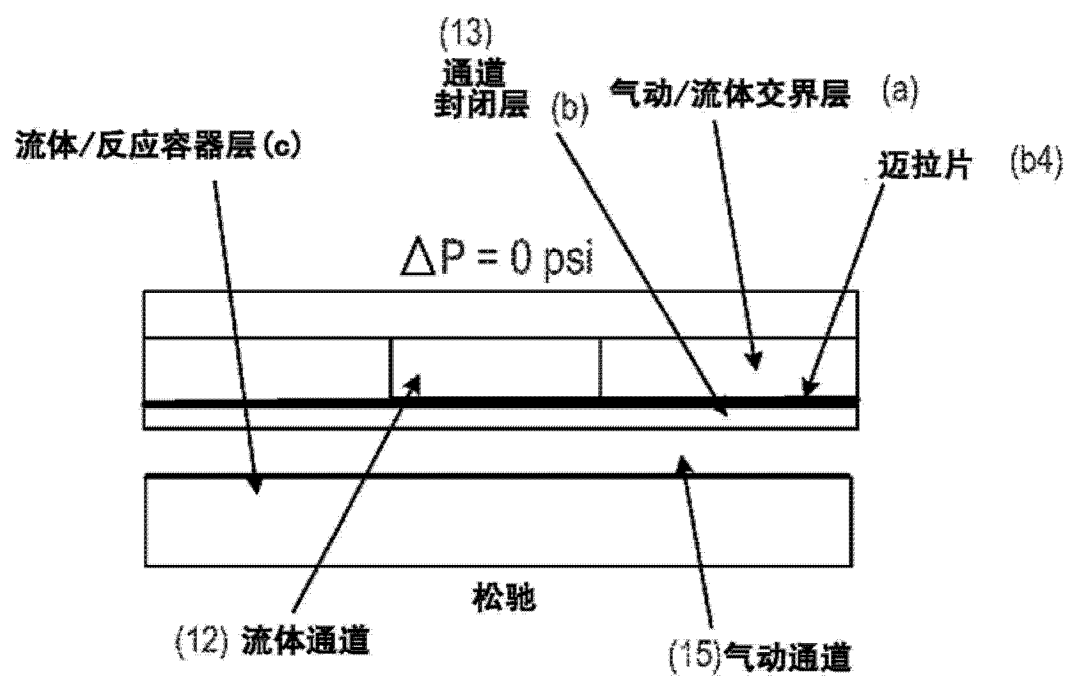


图 7C

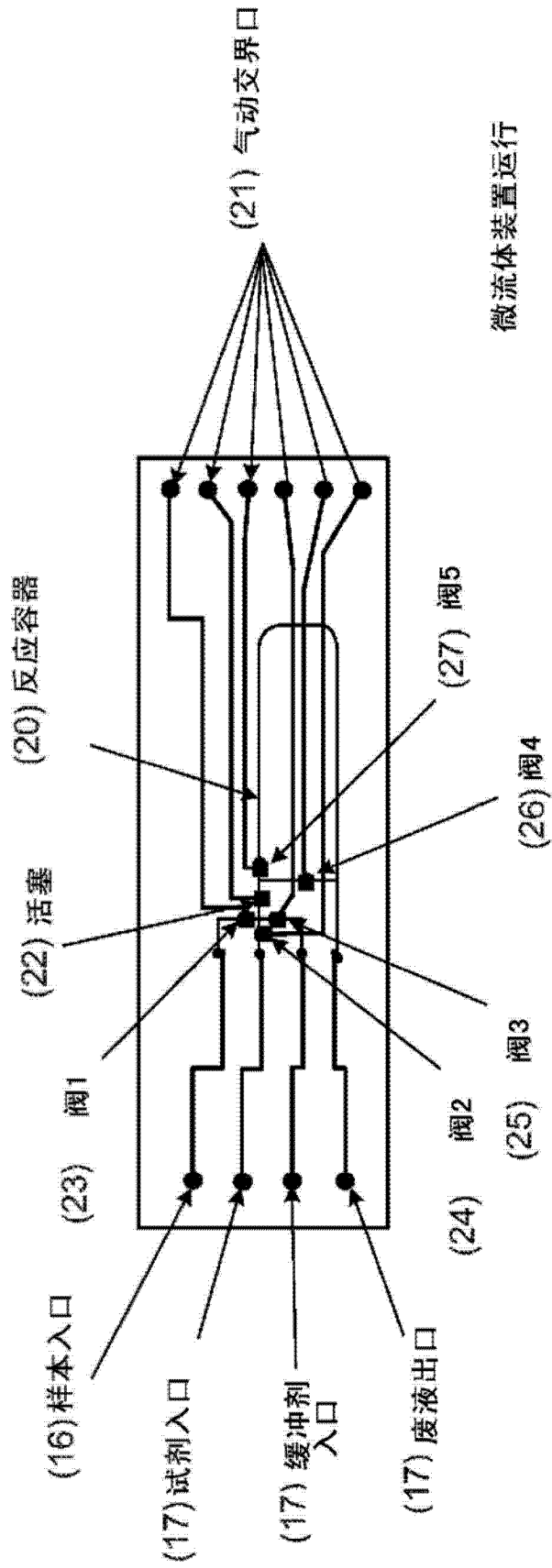


图 8

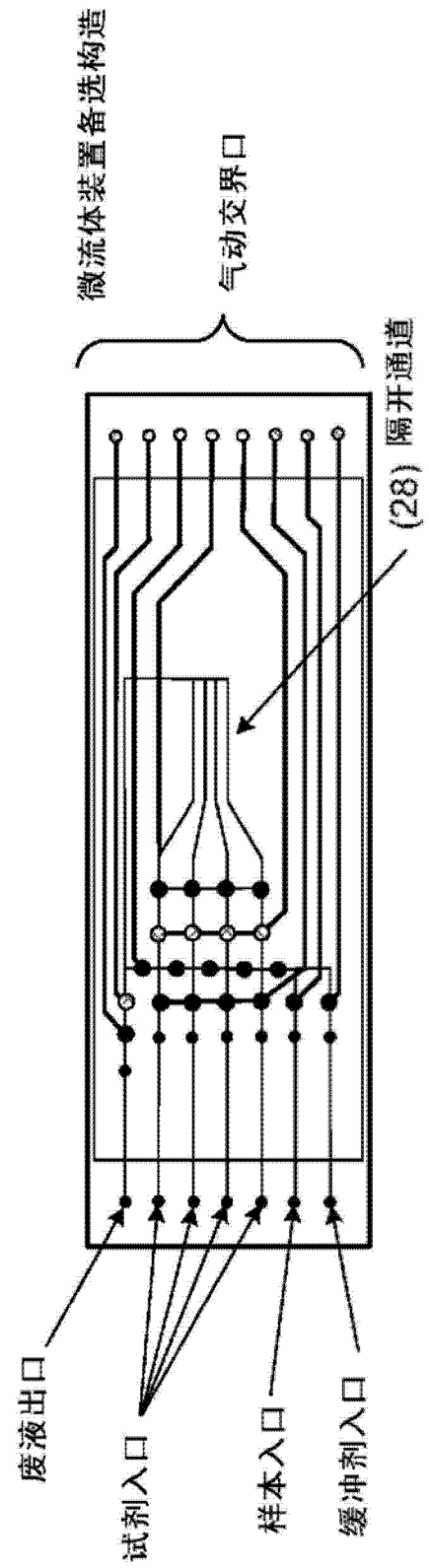


图 8A

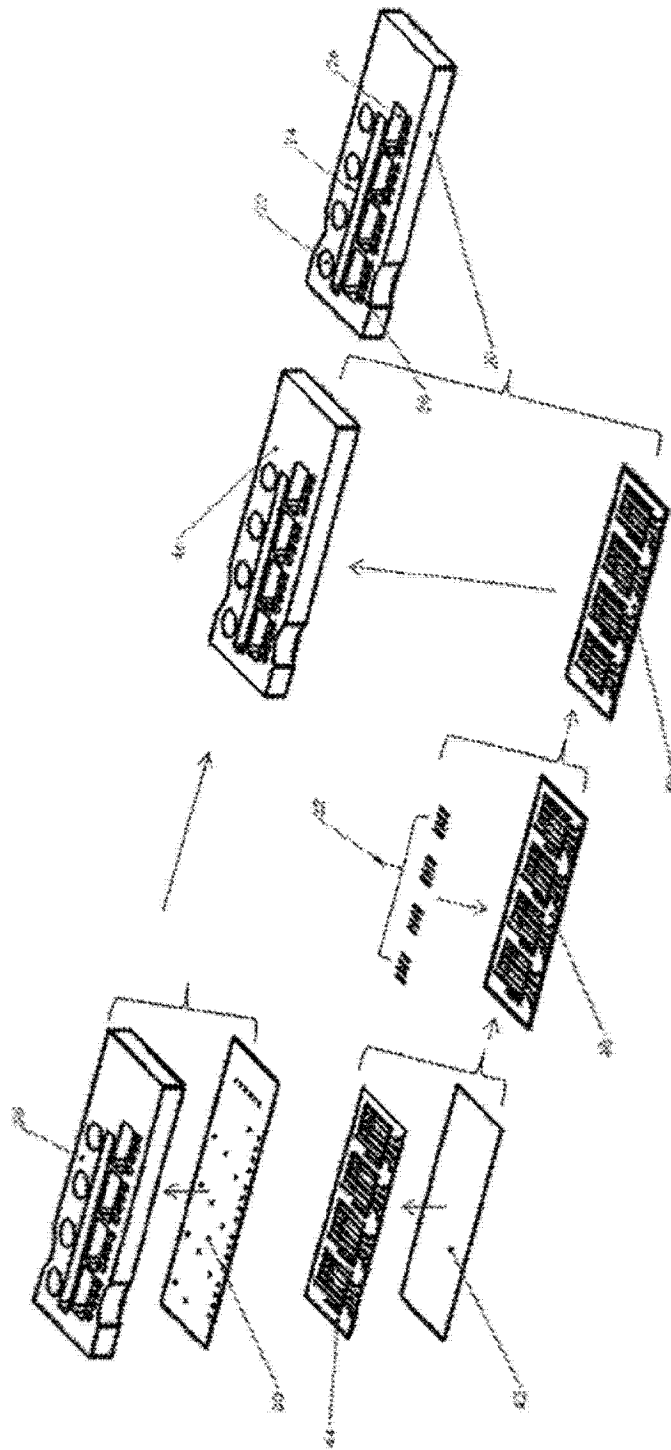


图 9

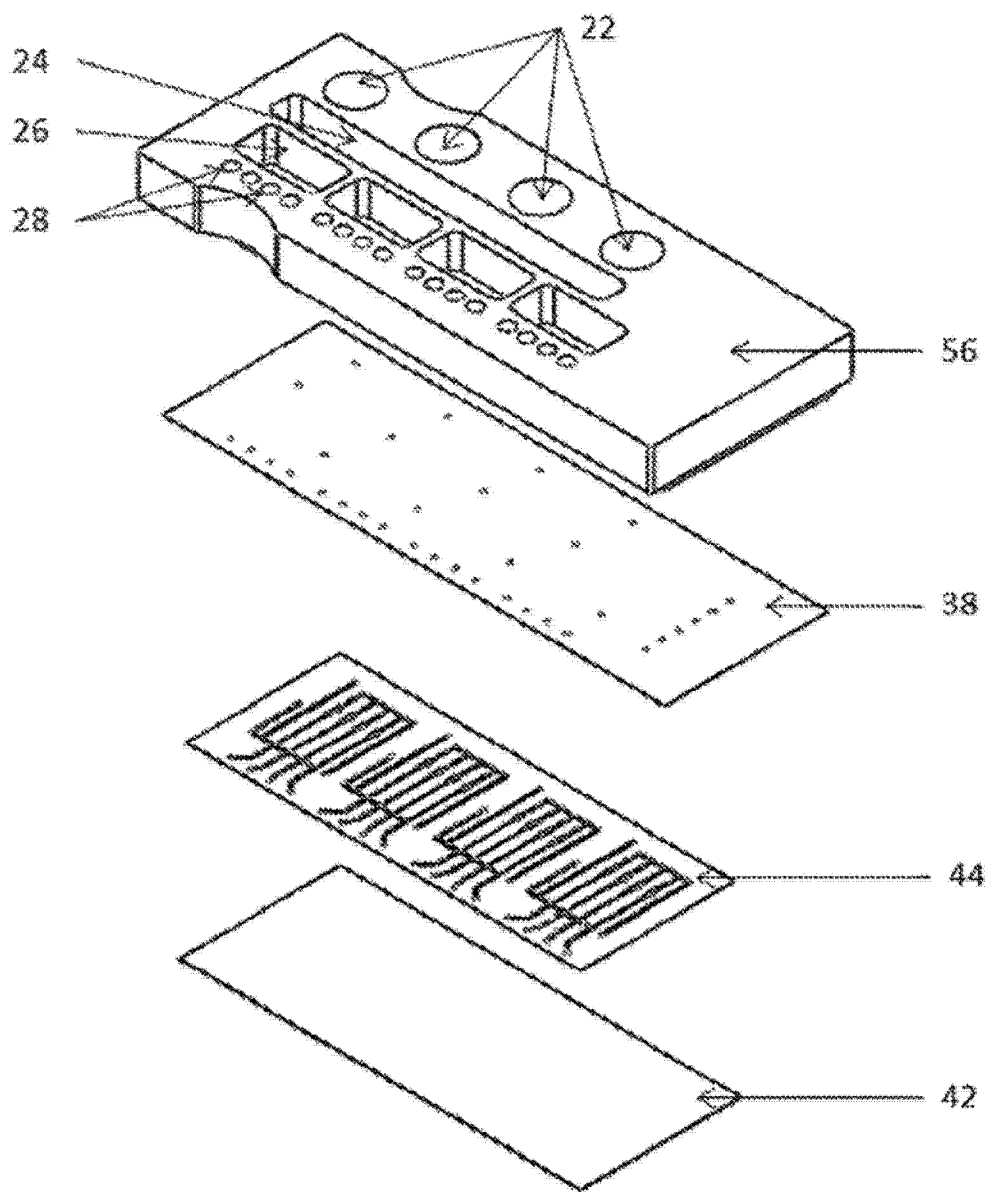


图 9A

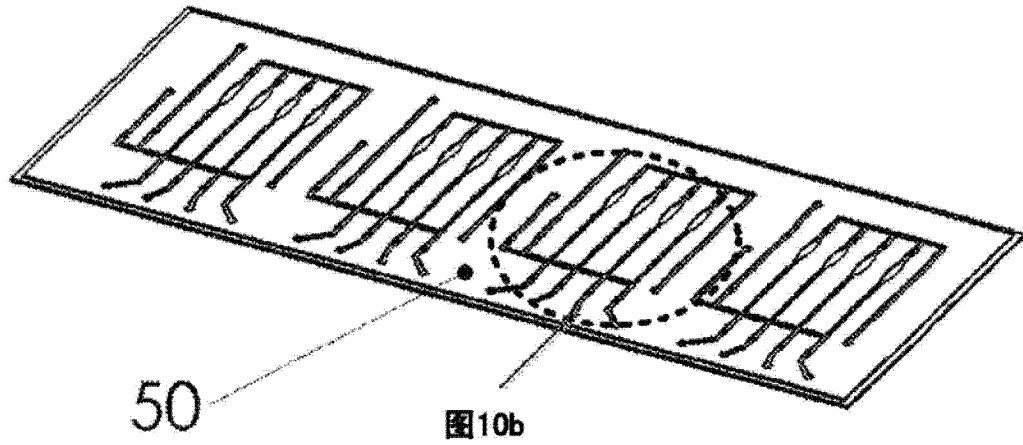


图 10A

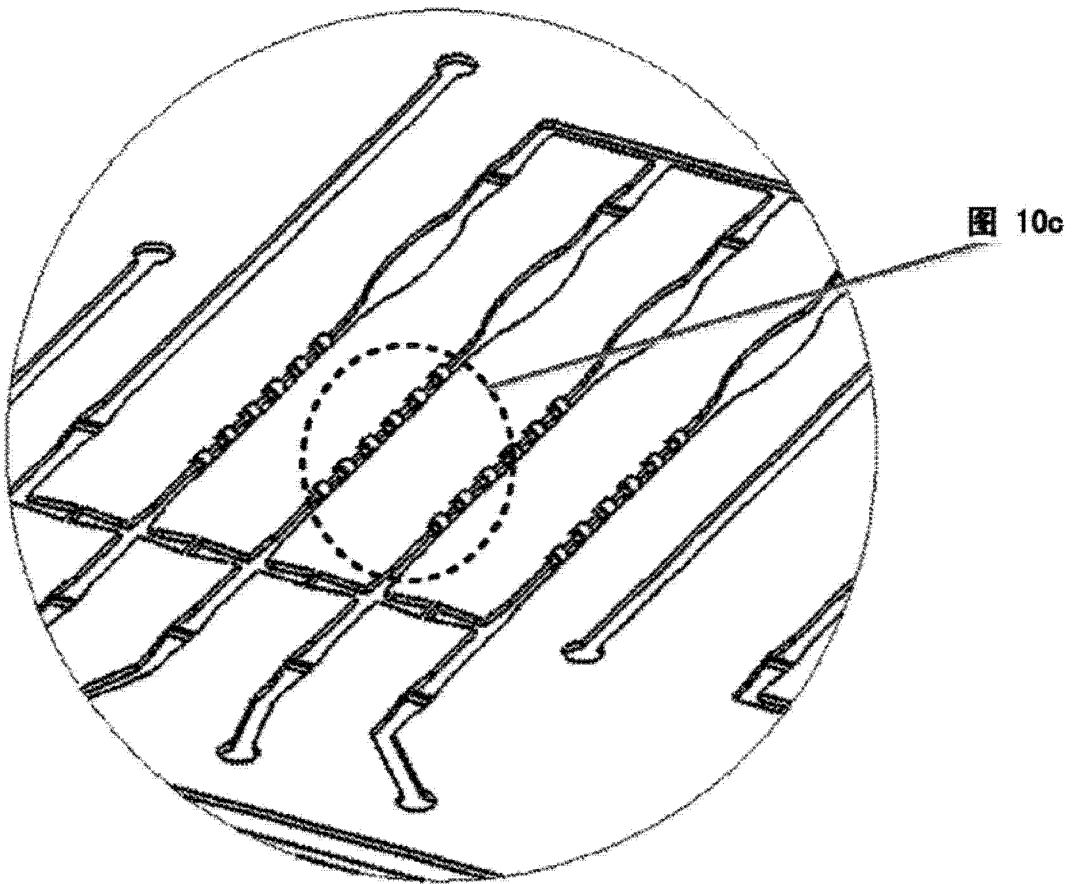


图 10B

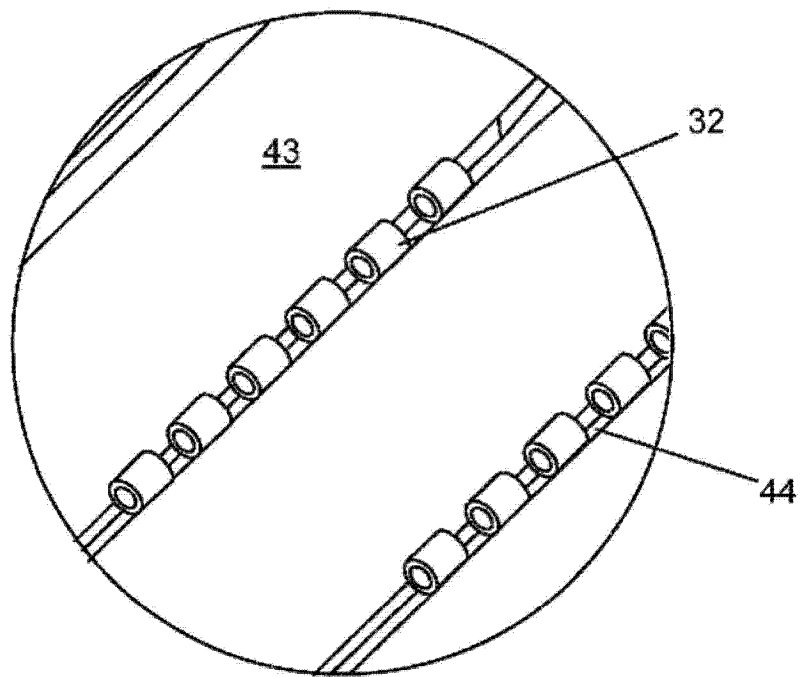


图 10C

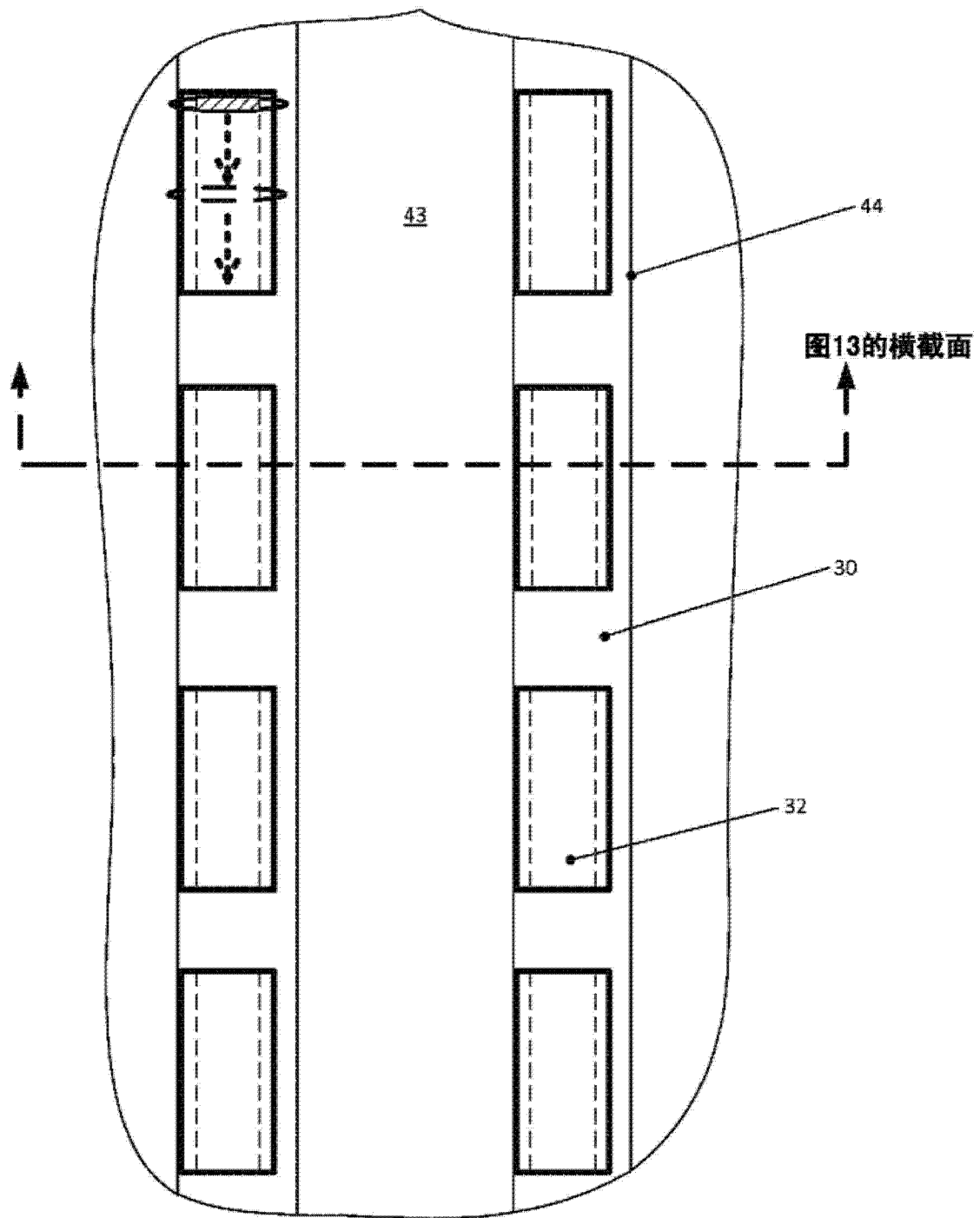


图 11

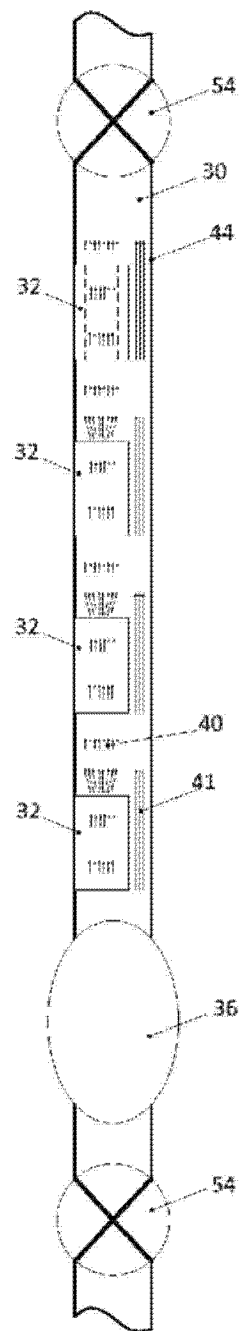


图 12

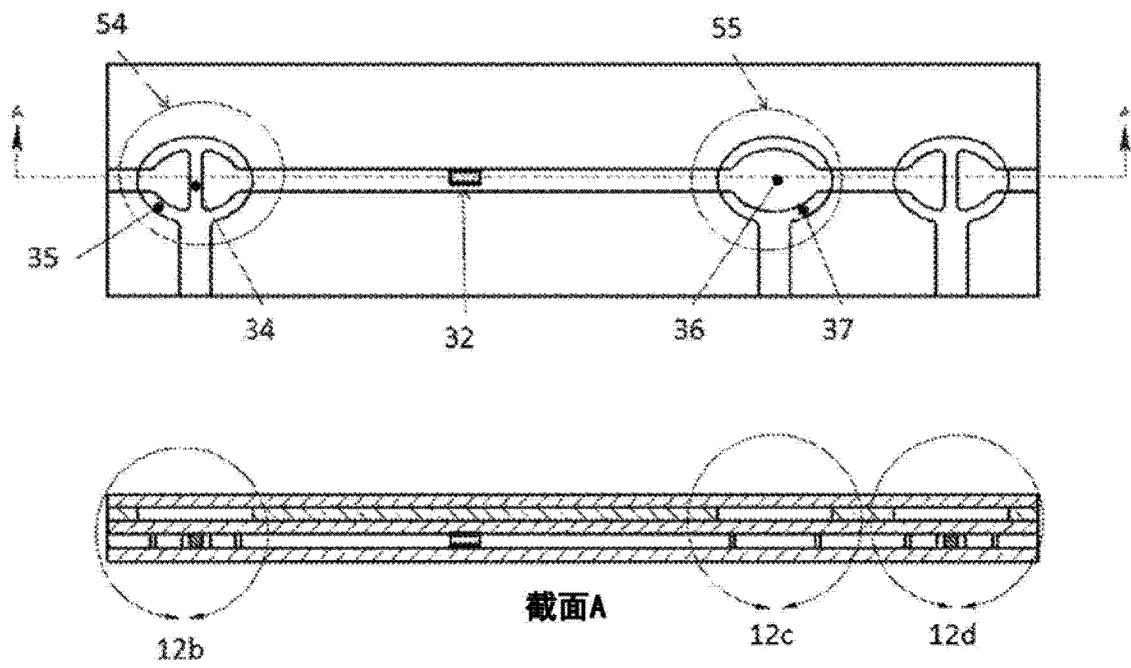


图 12A

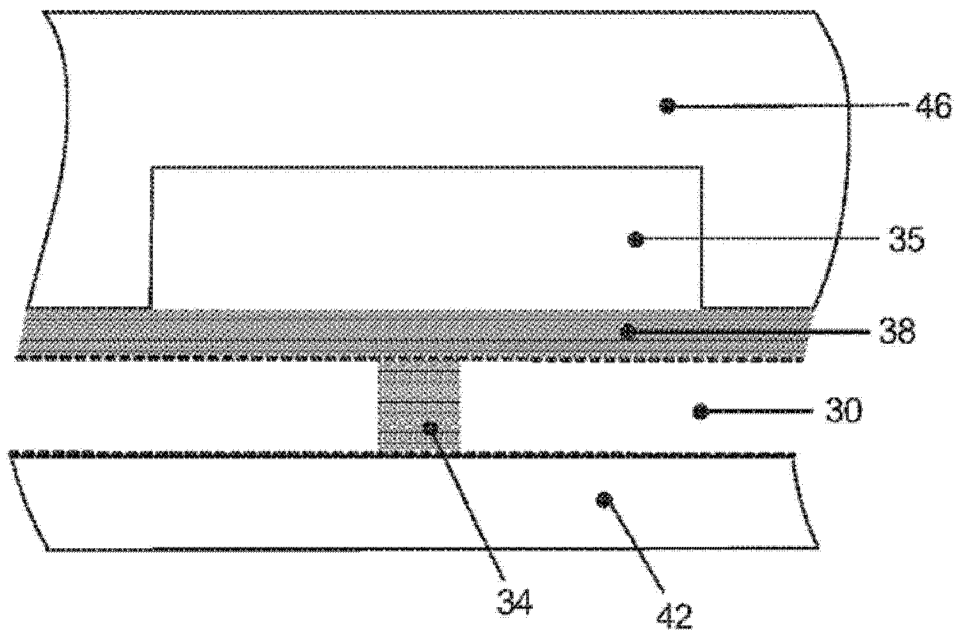


图 12B

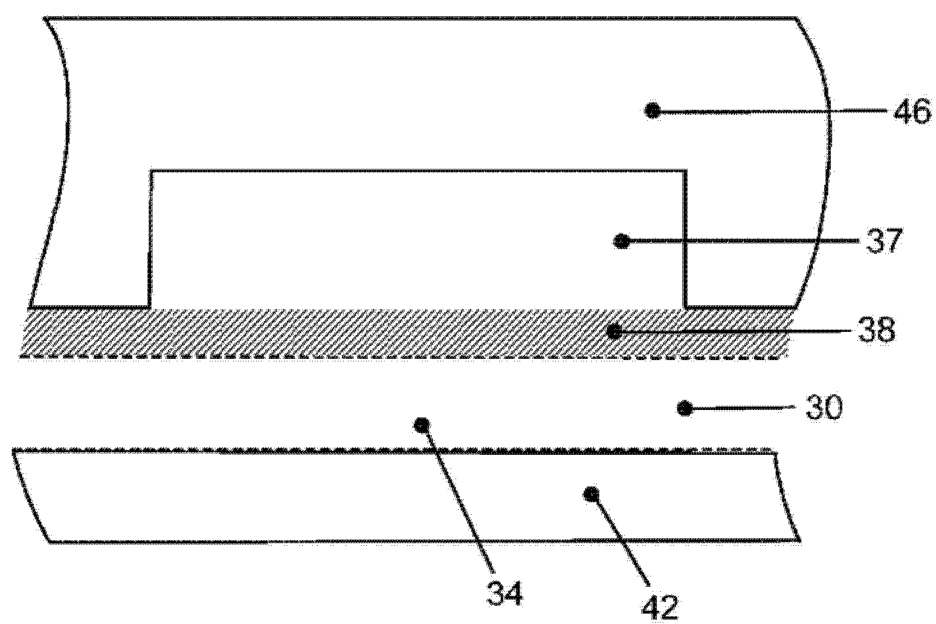


图 12C

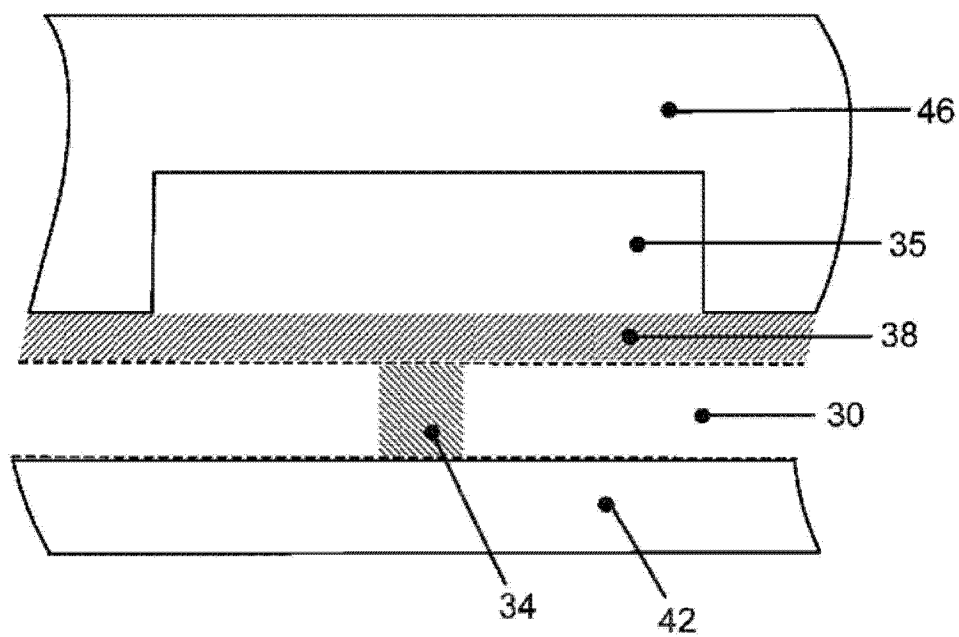


图 12D

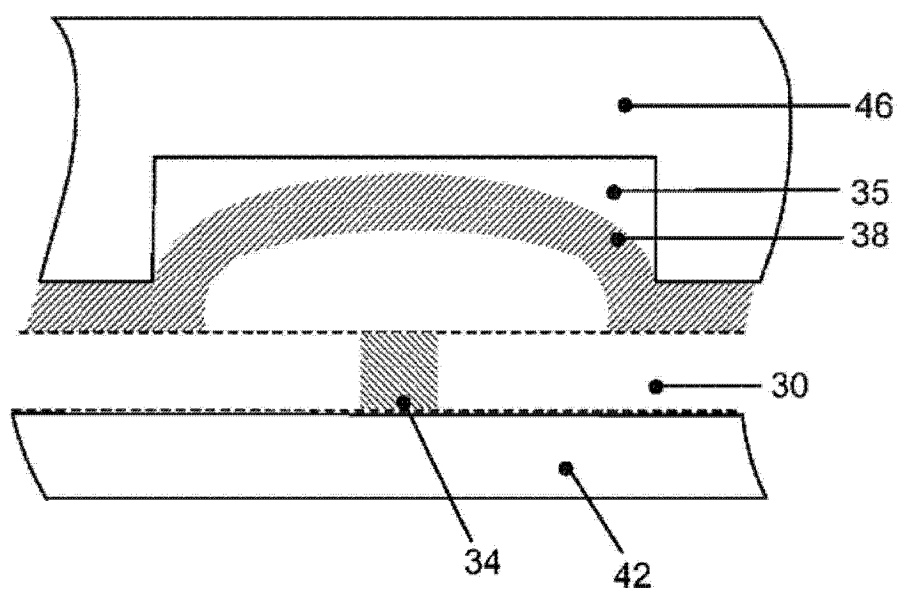


图 12E

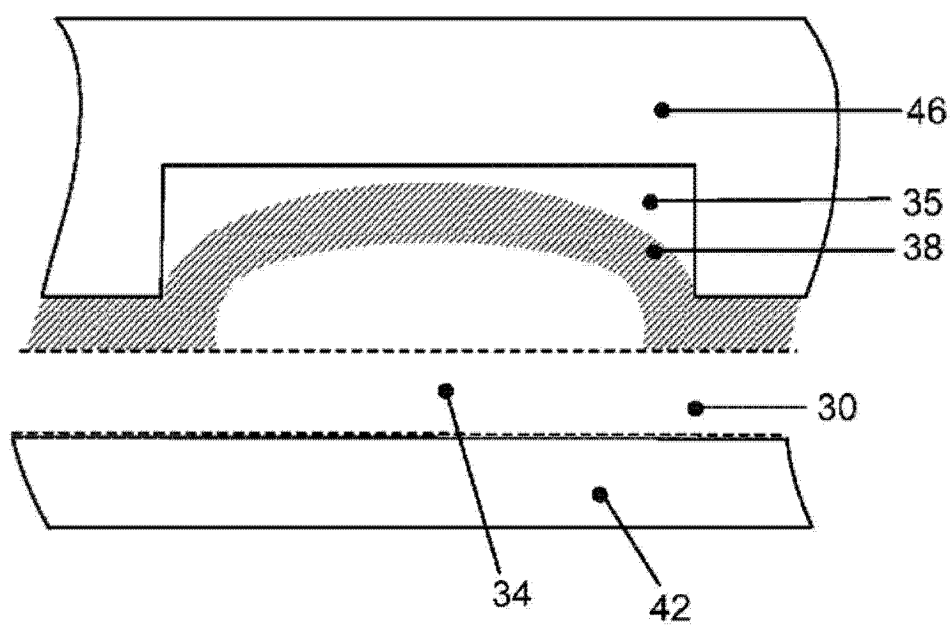


图 12F

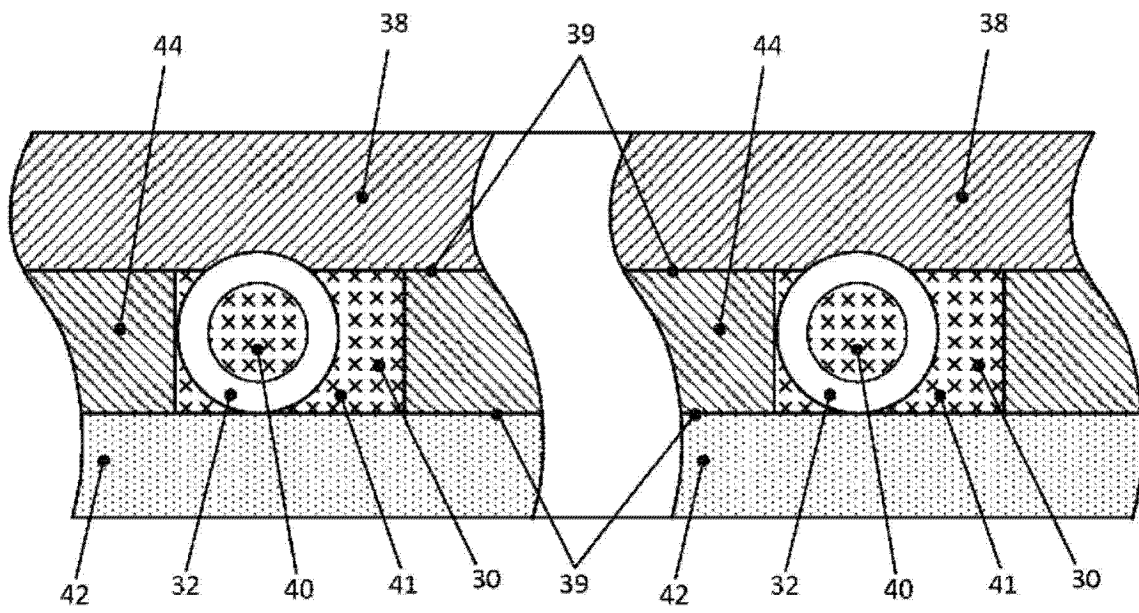


图 13

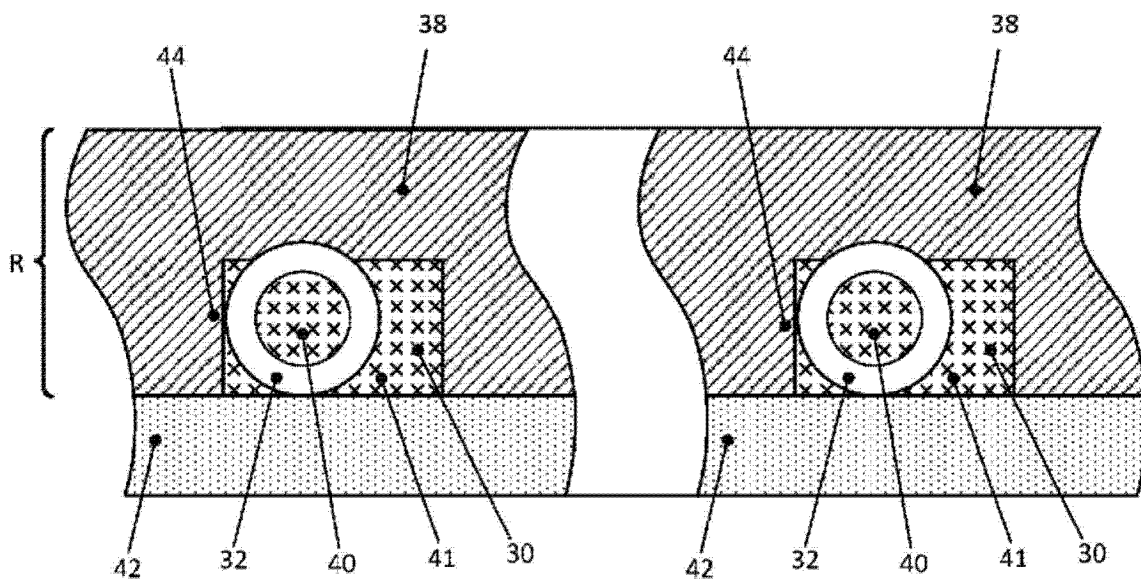


图 13a

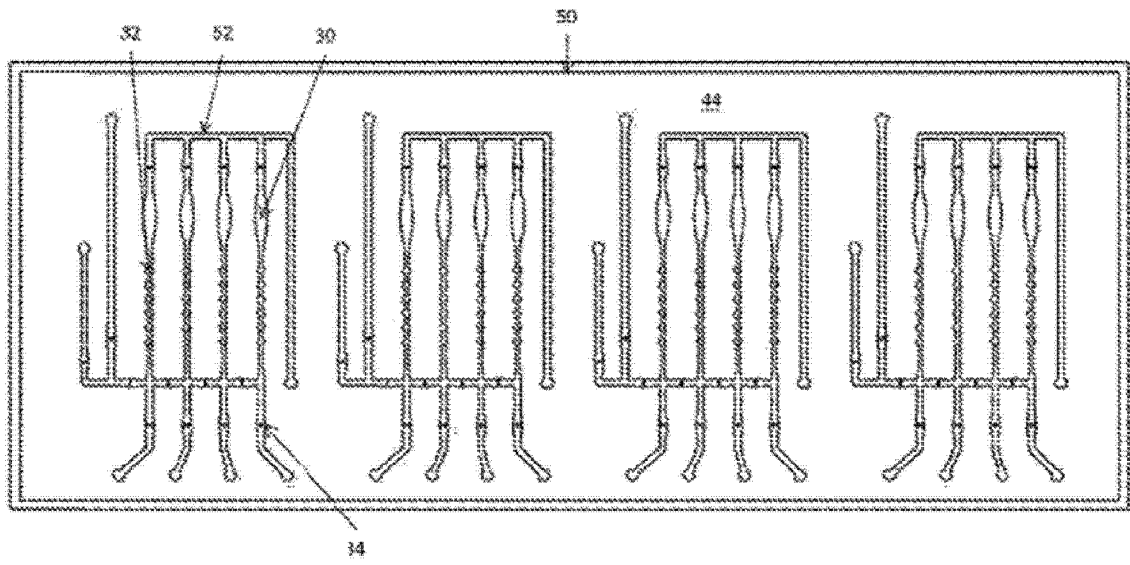


图 14

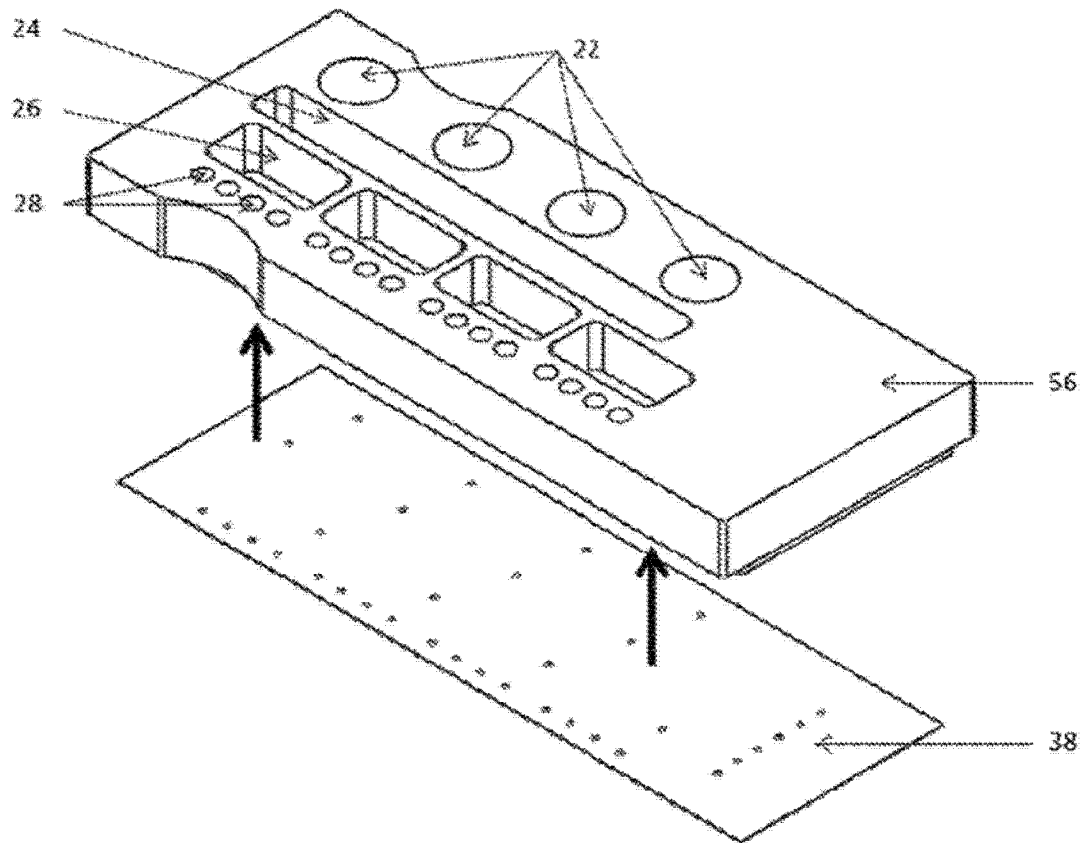


图 15

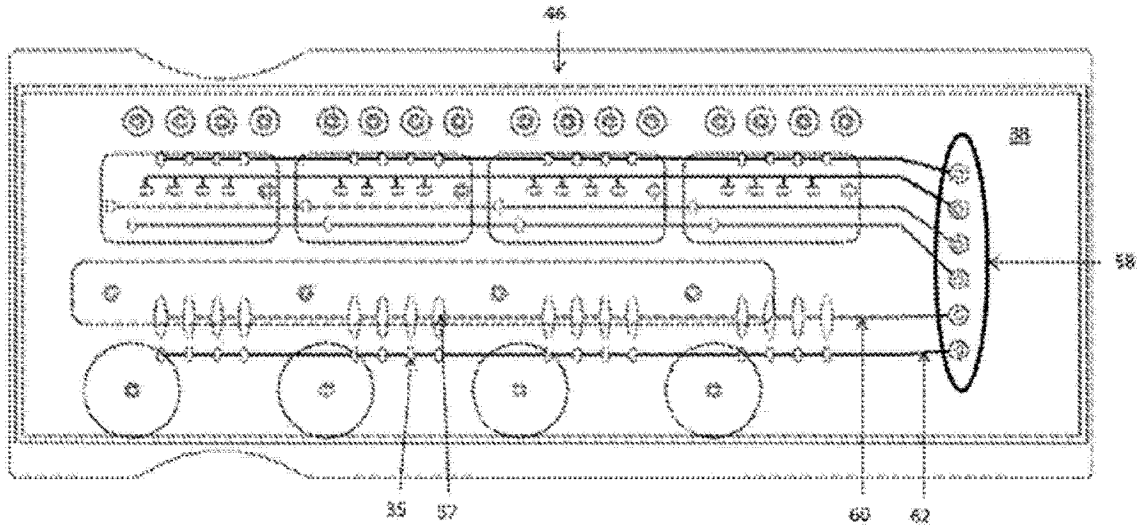


图 16

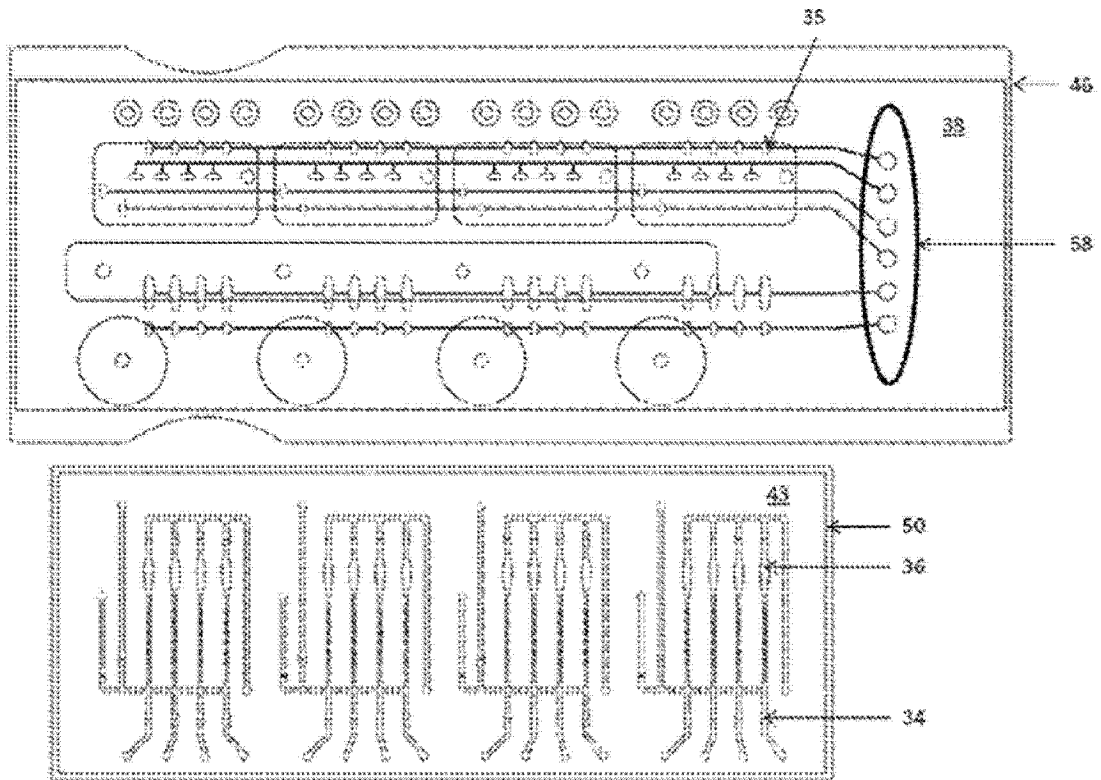


图 17

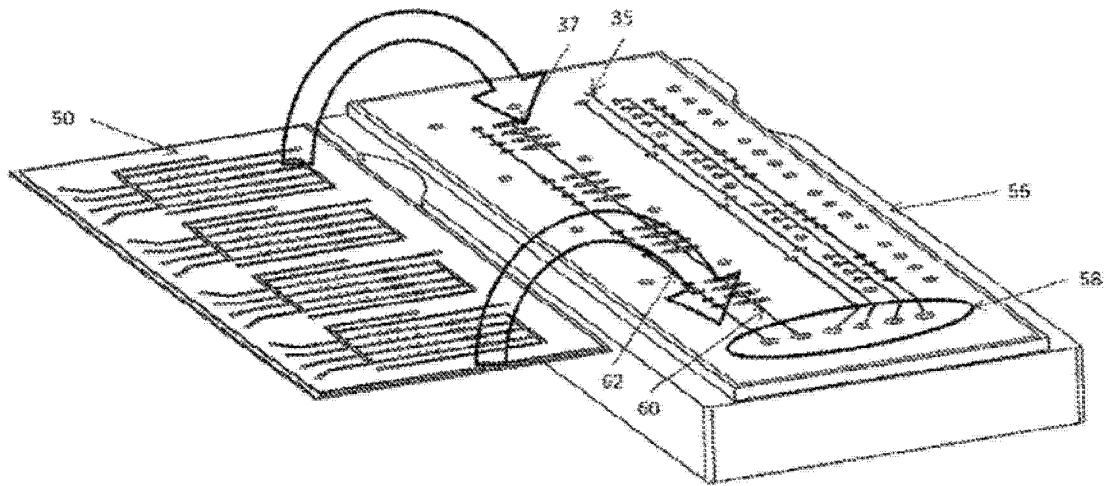


图 18

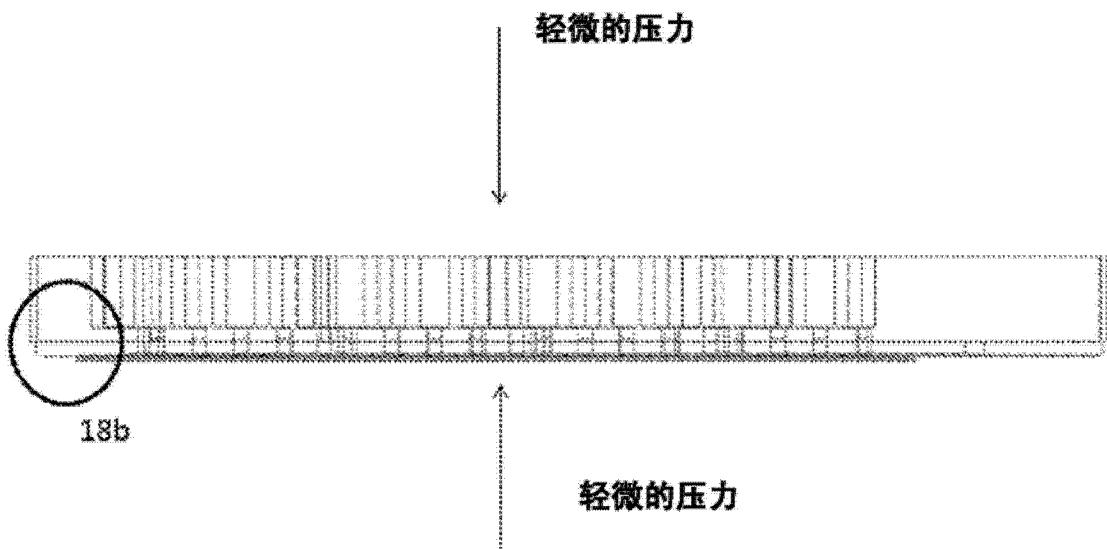


图 18A

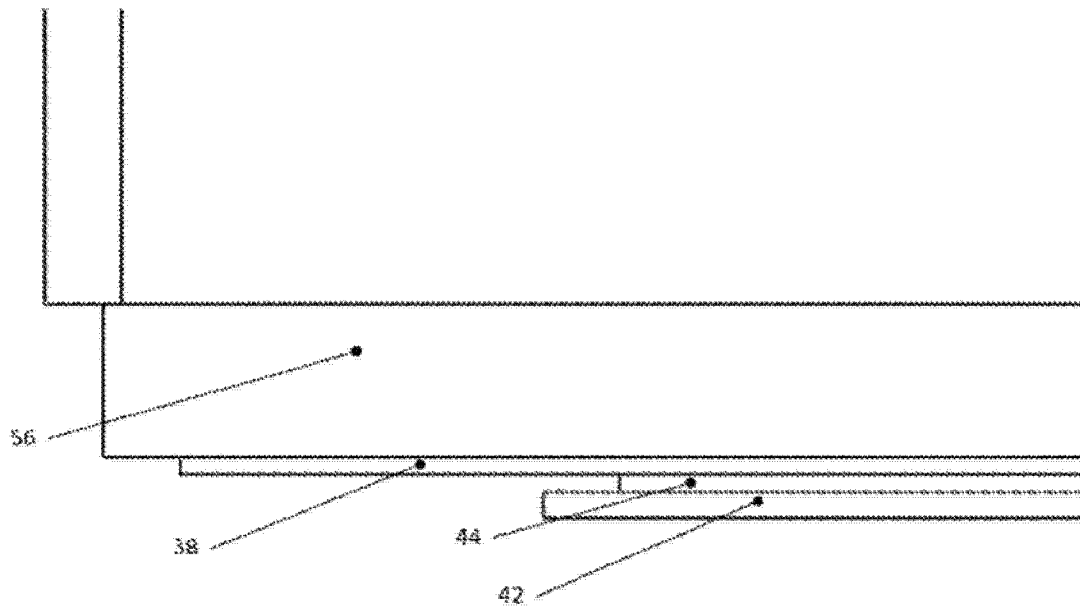


图 18B

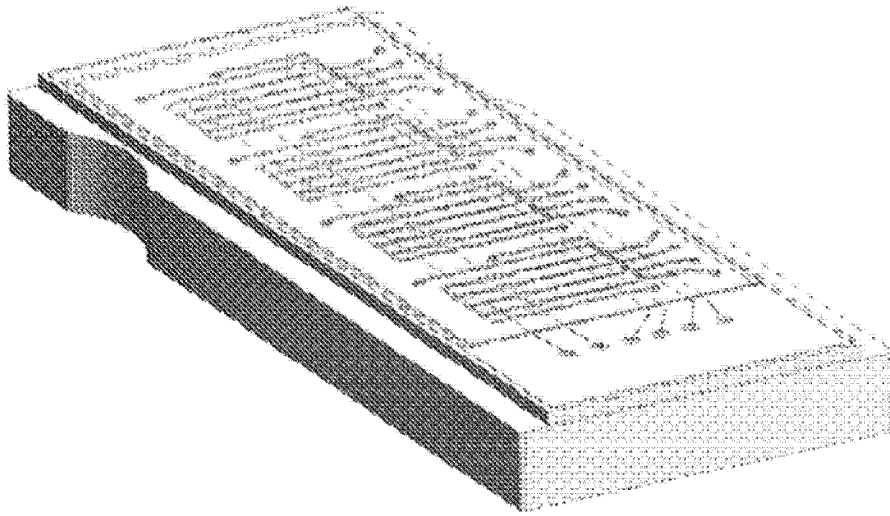


图 18C

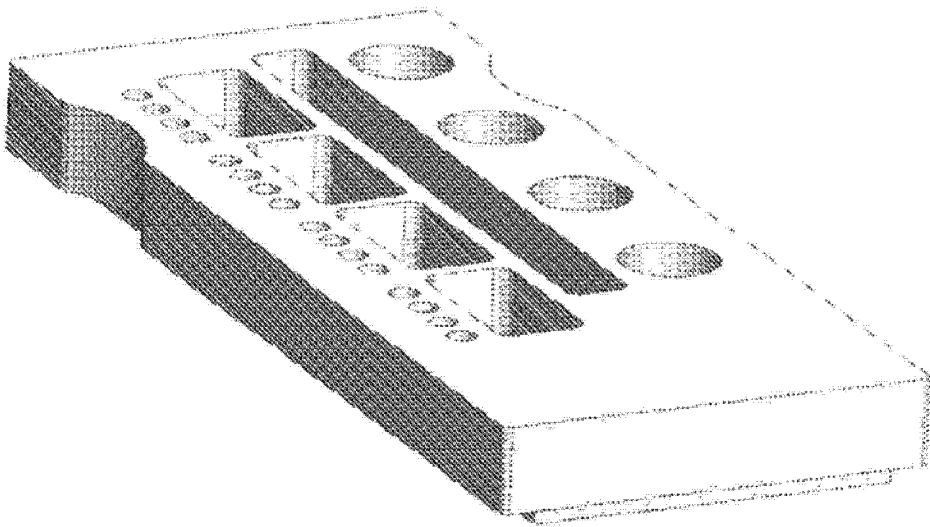


图 18D

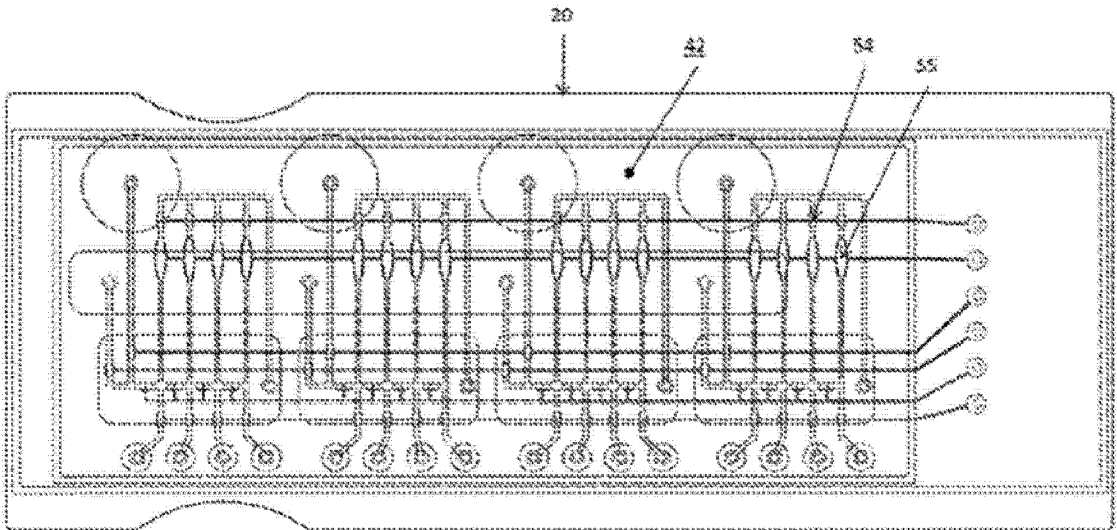


图 19

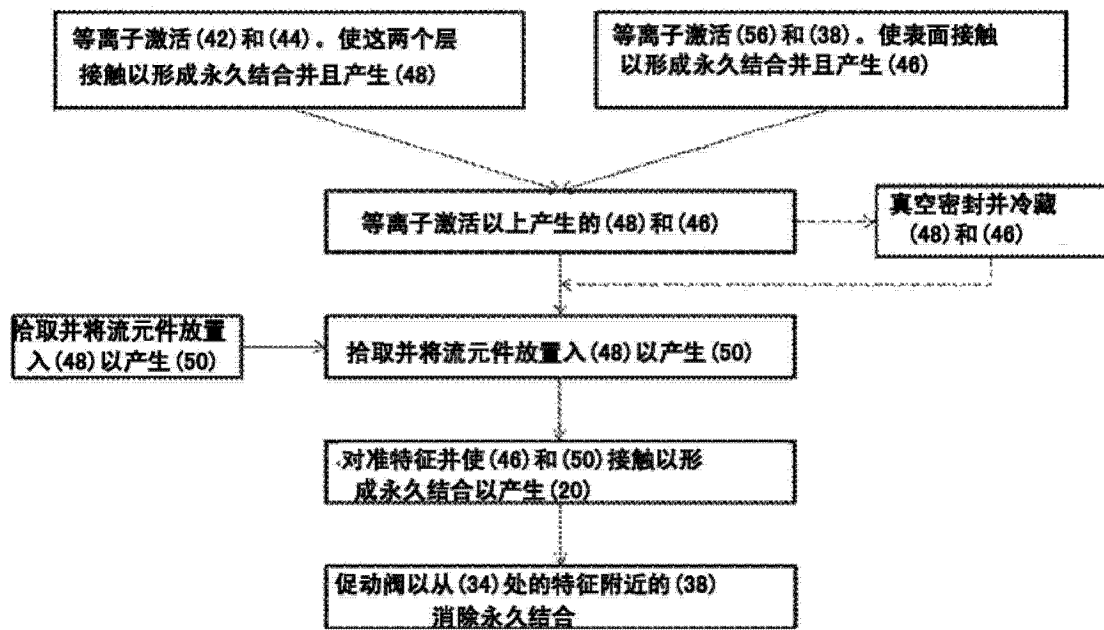


图 20

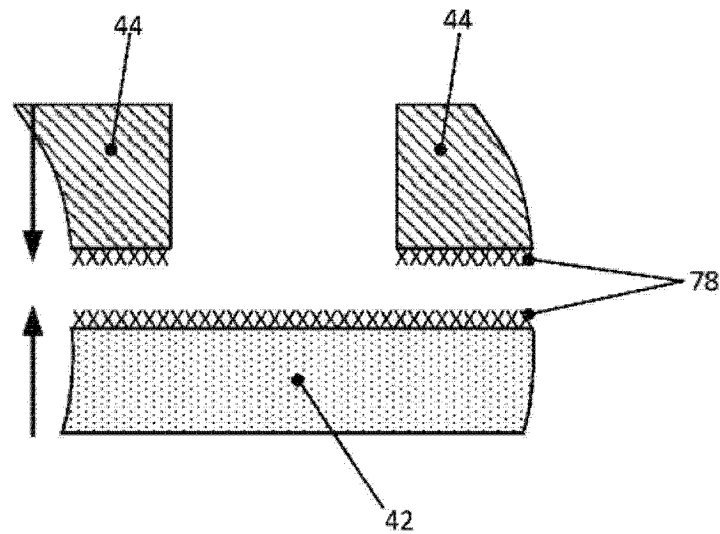


图 20A

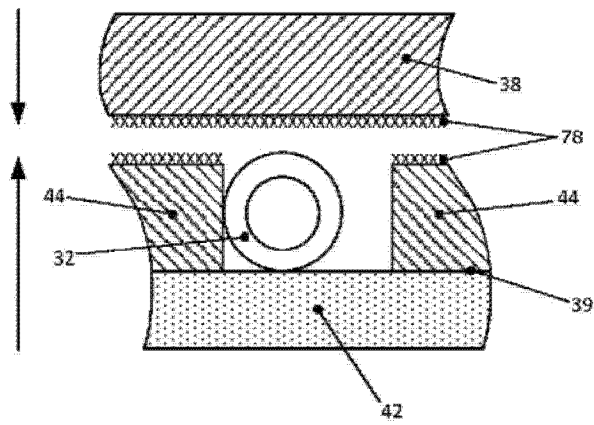


图 20B

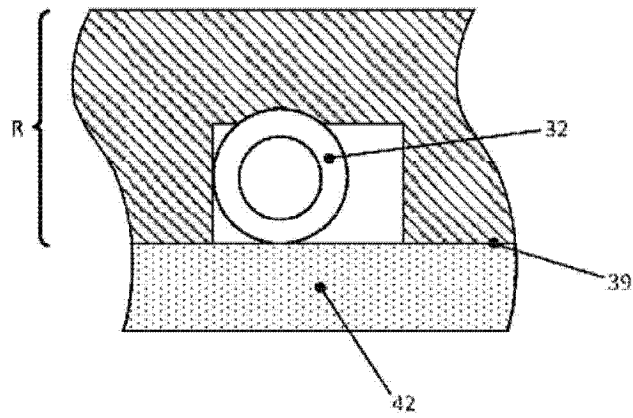


图 20C

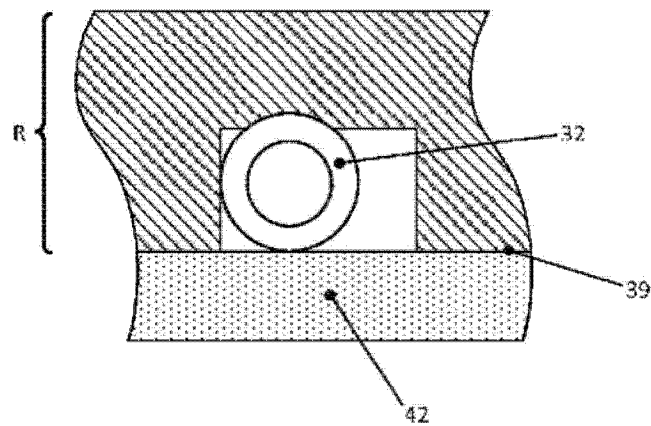


图 20D

拾取和放置-顶视图

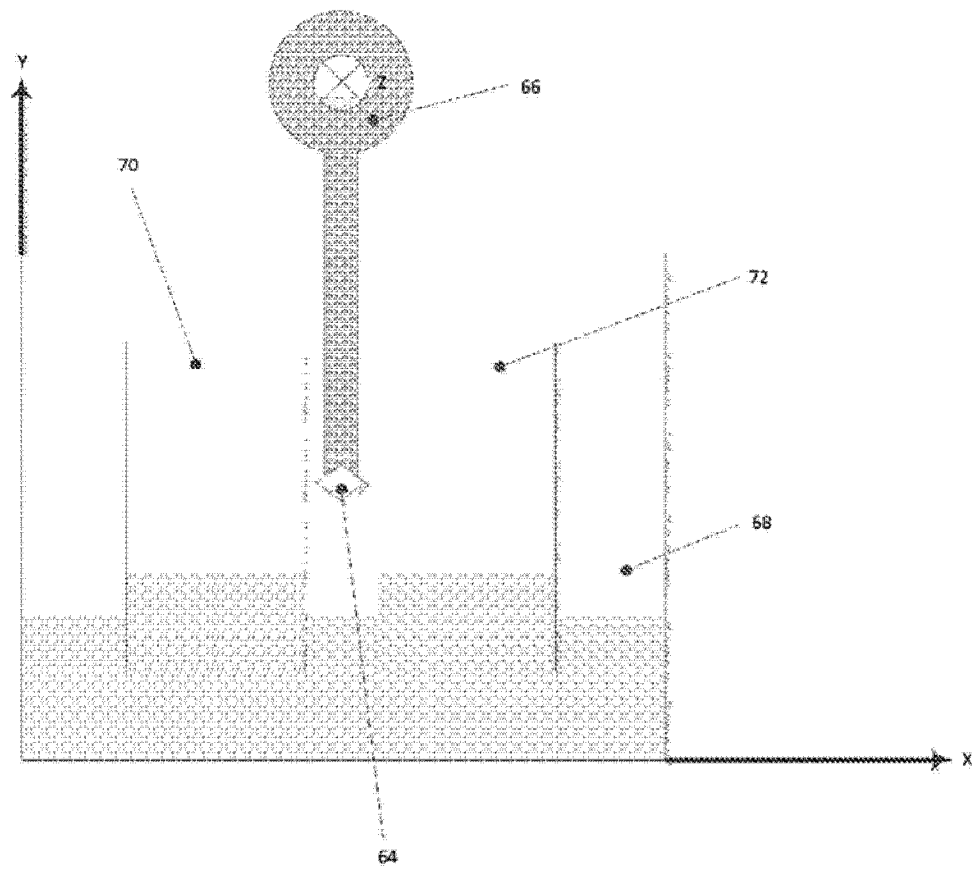


图 21

拾取和放置-前视图

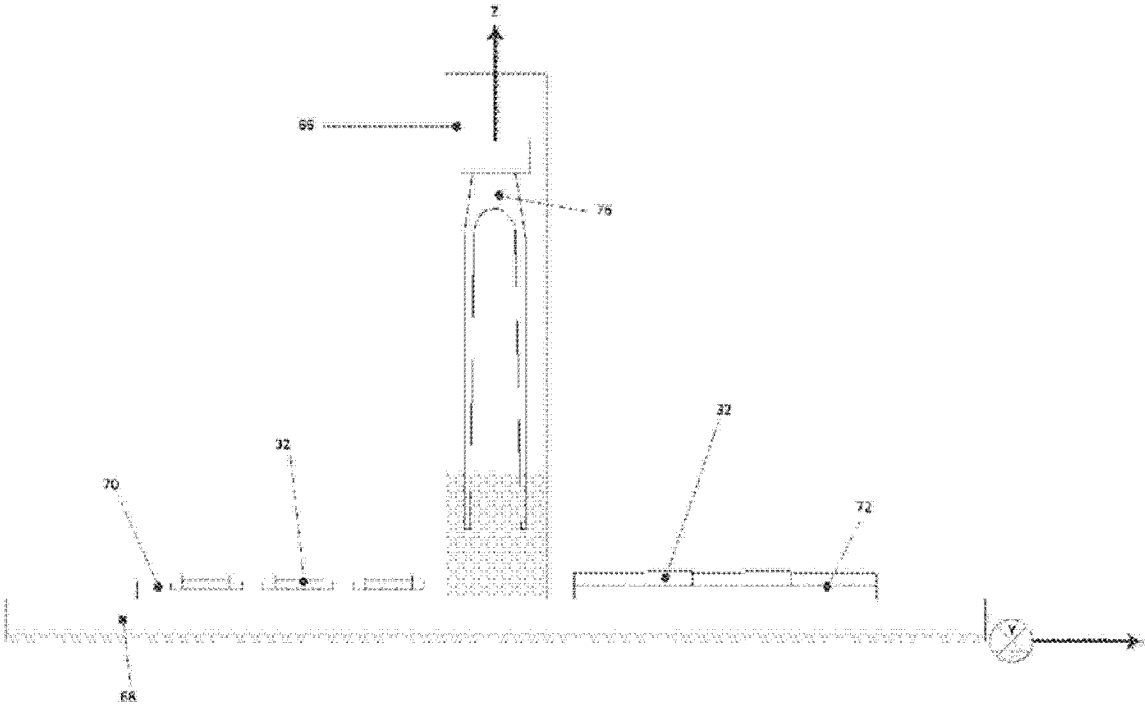


图 22

用钳拾取

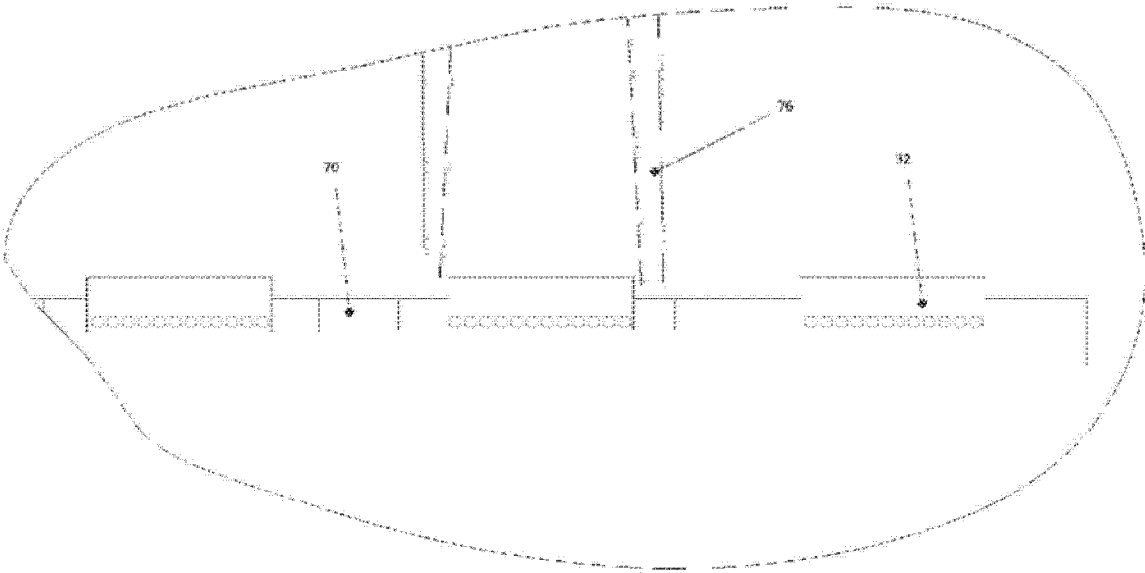


图 23

用钳放置

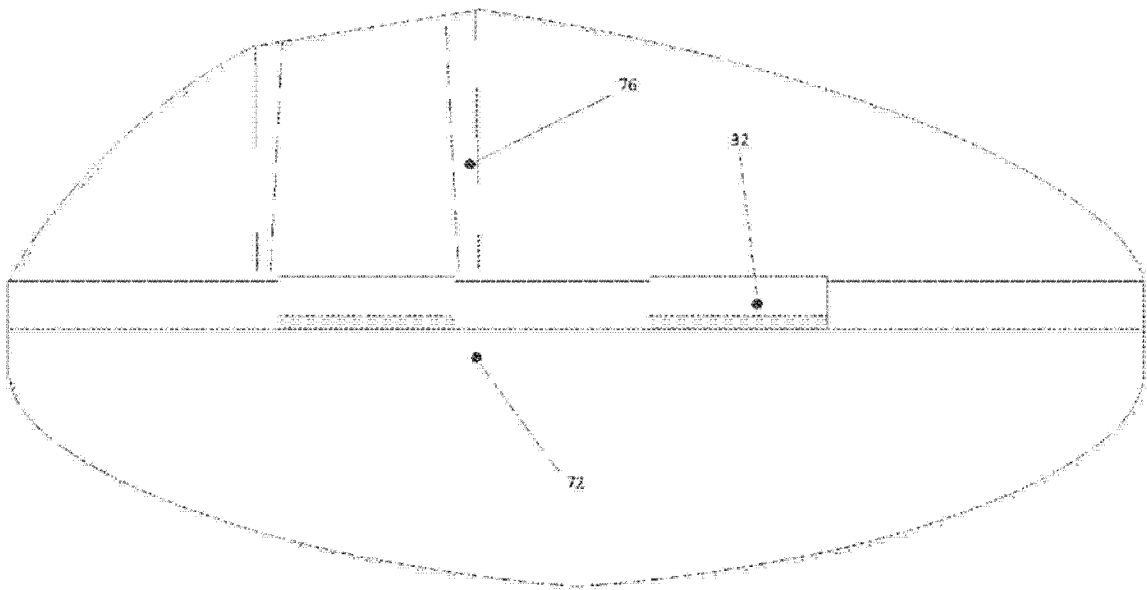


图 24

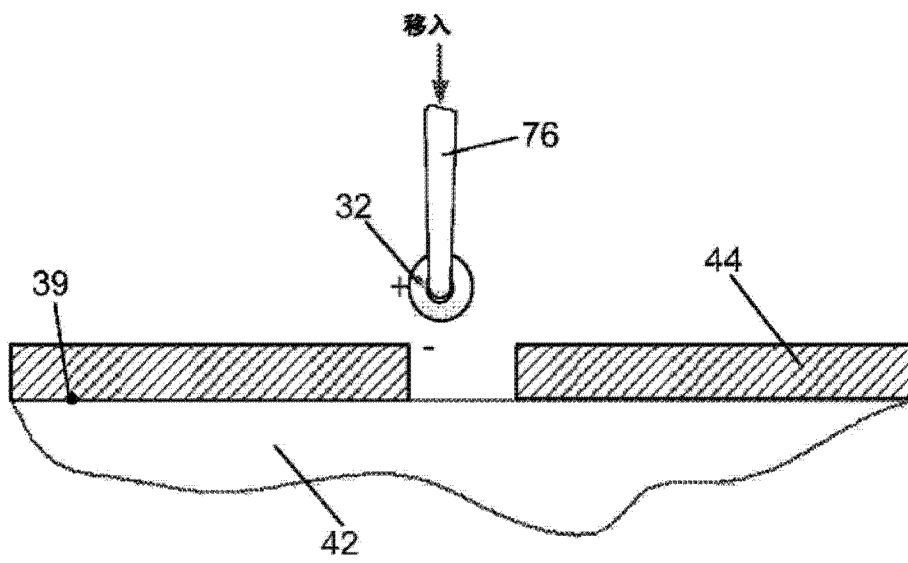


图 25

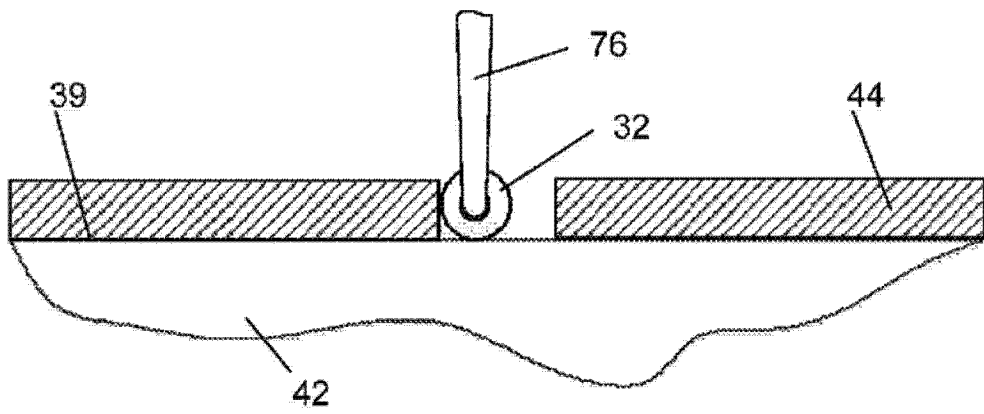


图 26

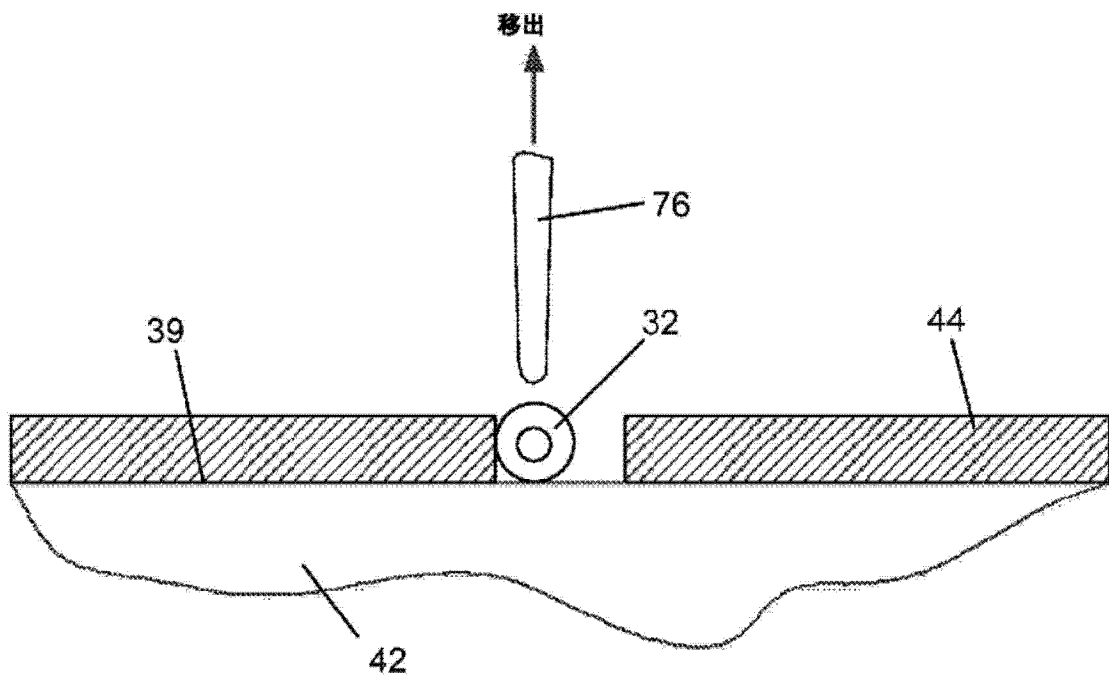


图 27

拾取和放置-前视图

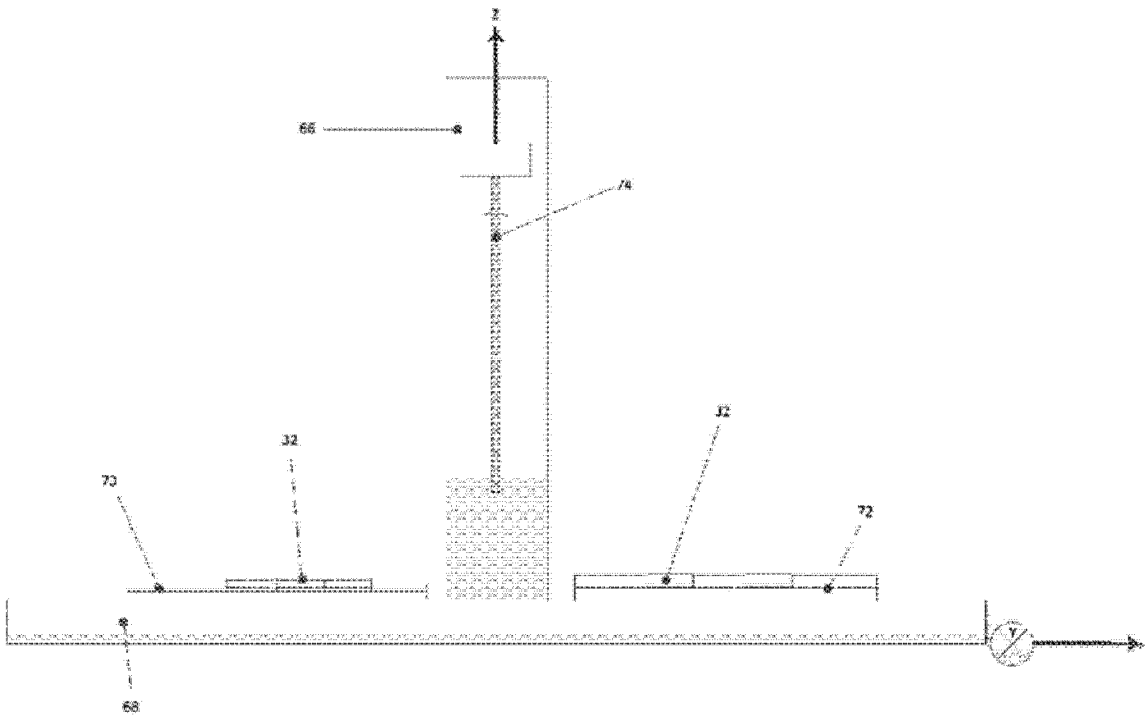


图 28

用真空拾取

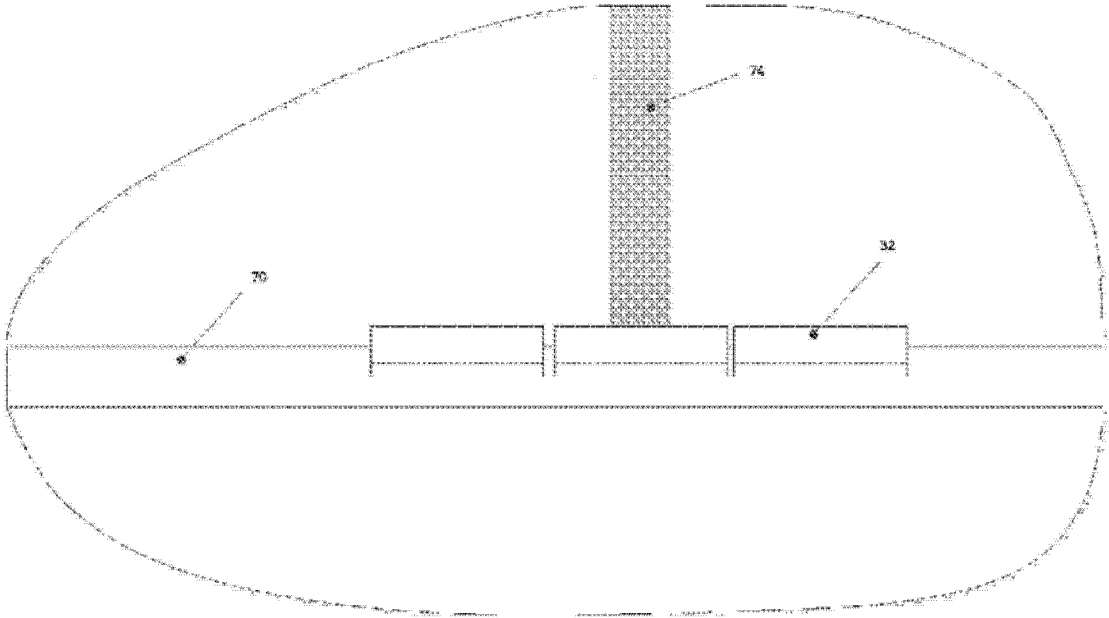


图 29

用真空放置

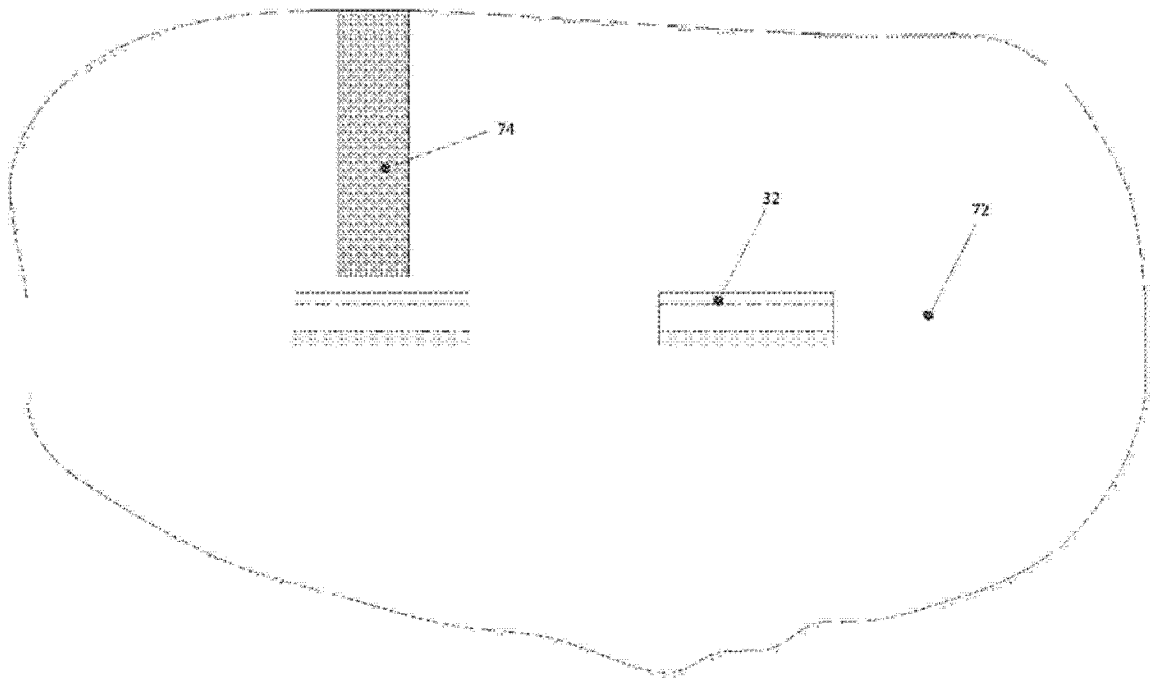


图 30

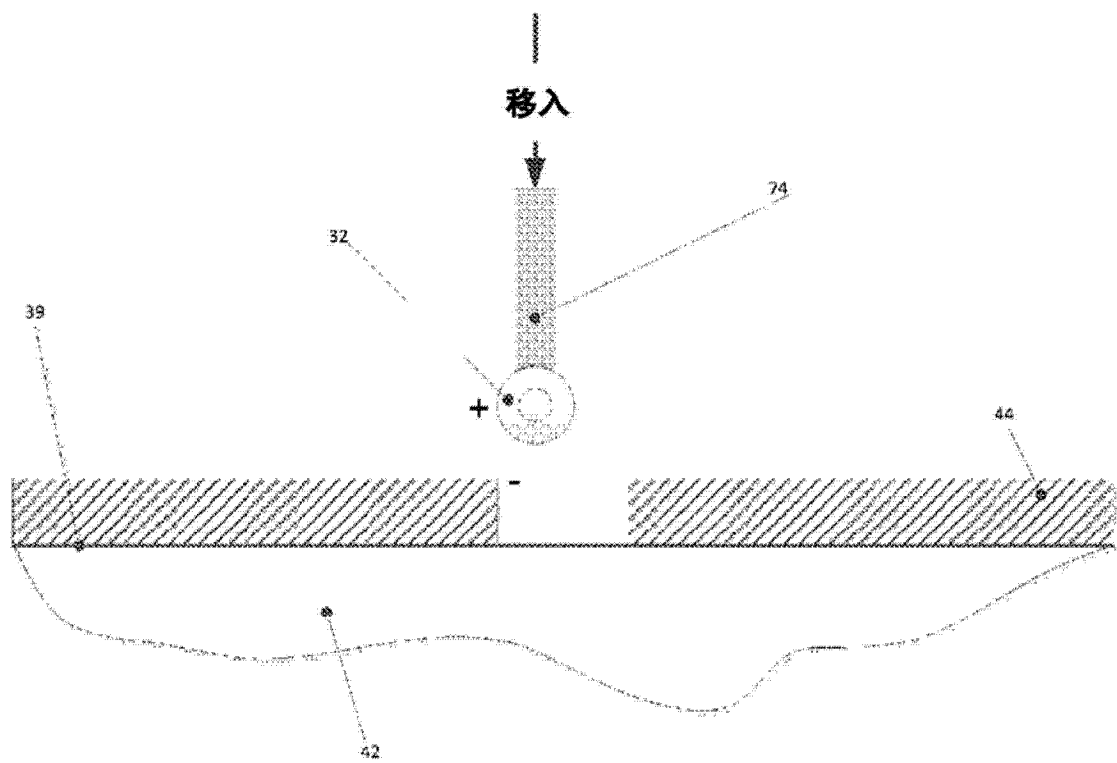


图 31

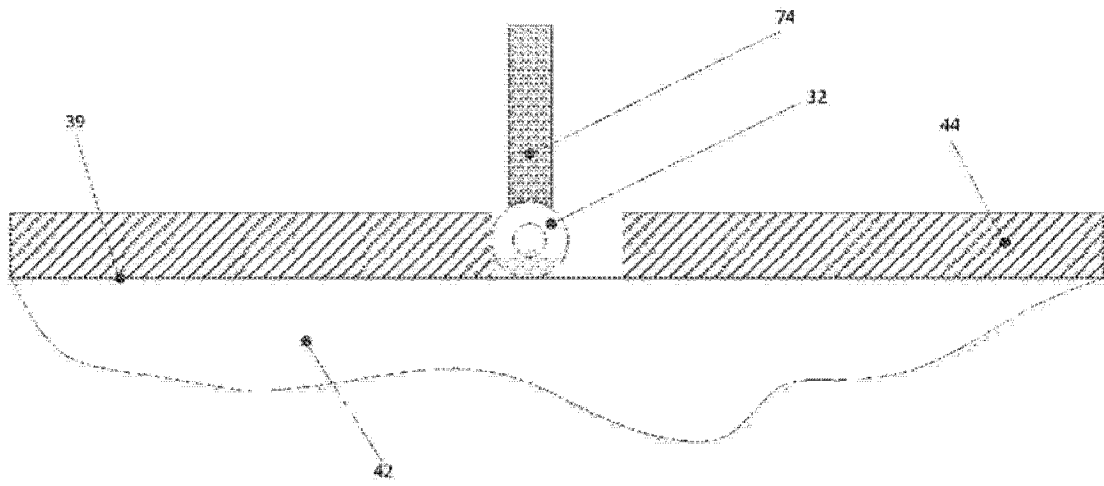


图 32

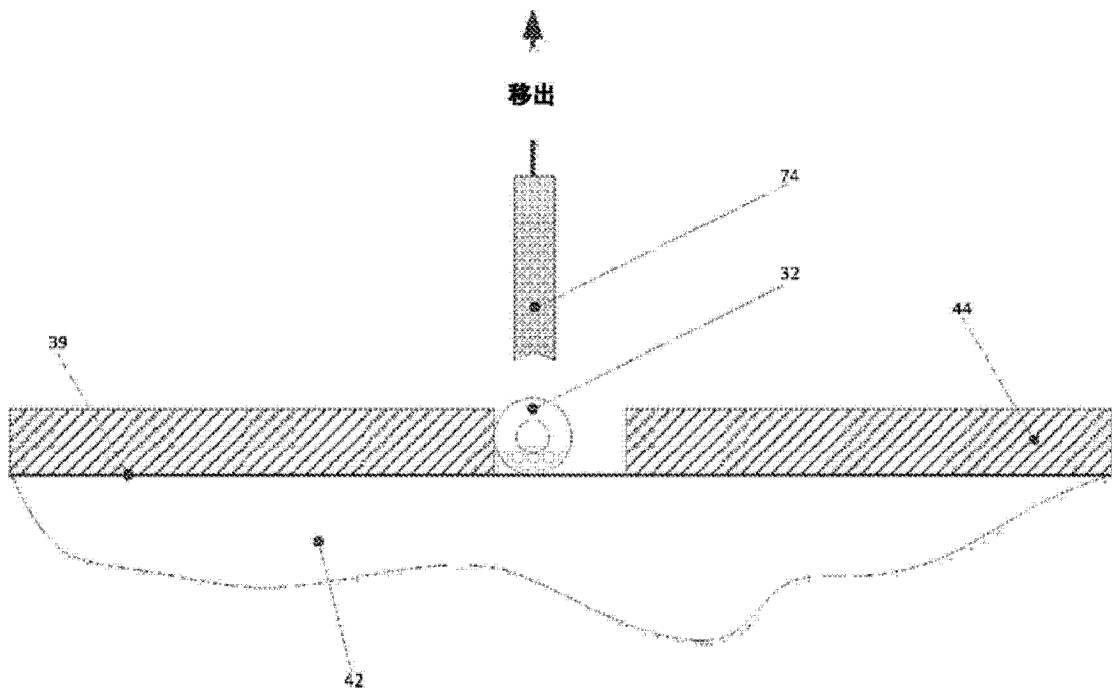


图 33

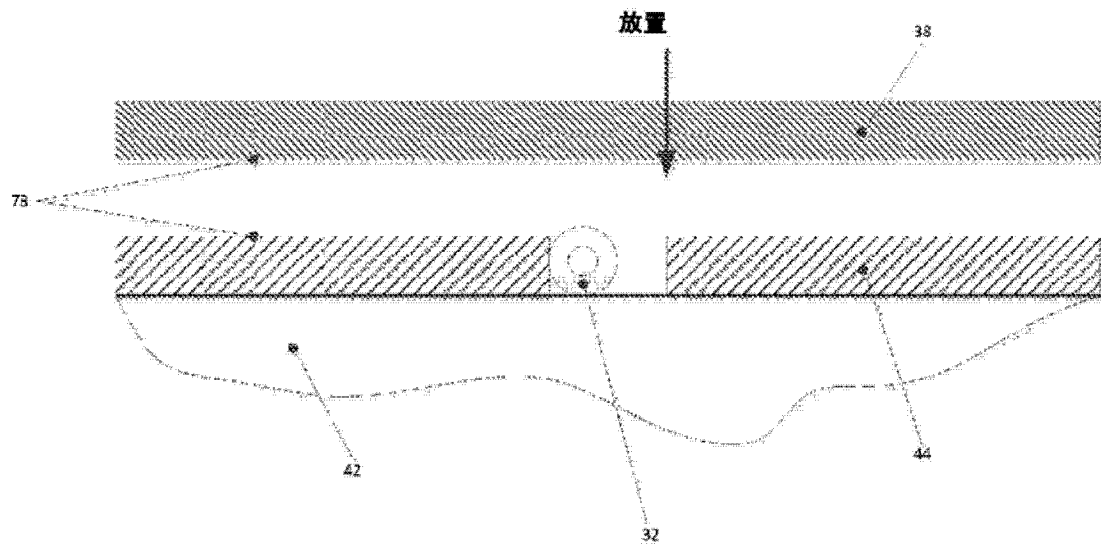


图 34

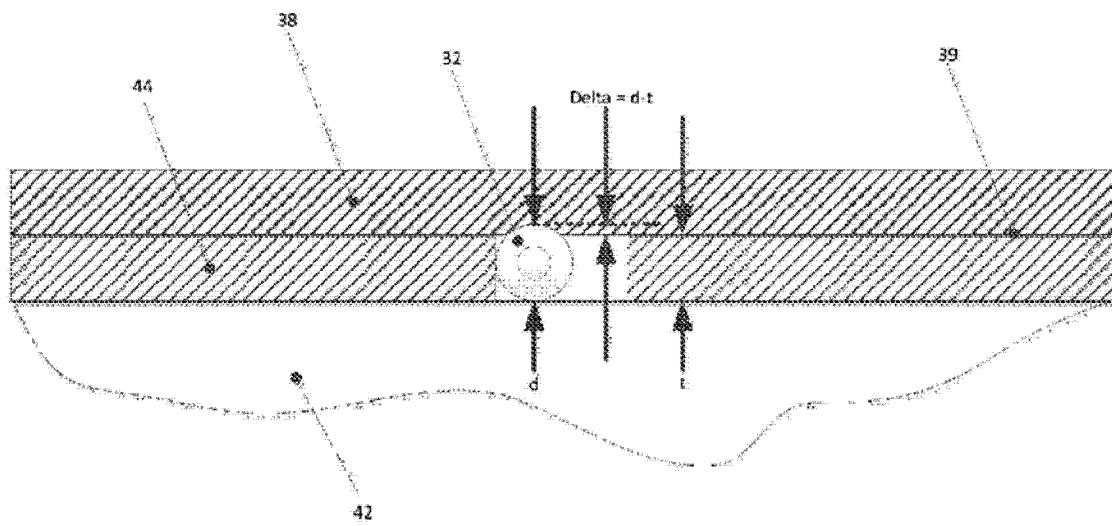


图 35

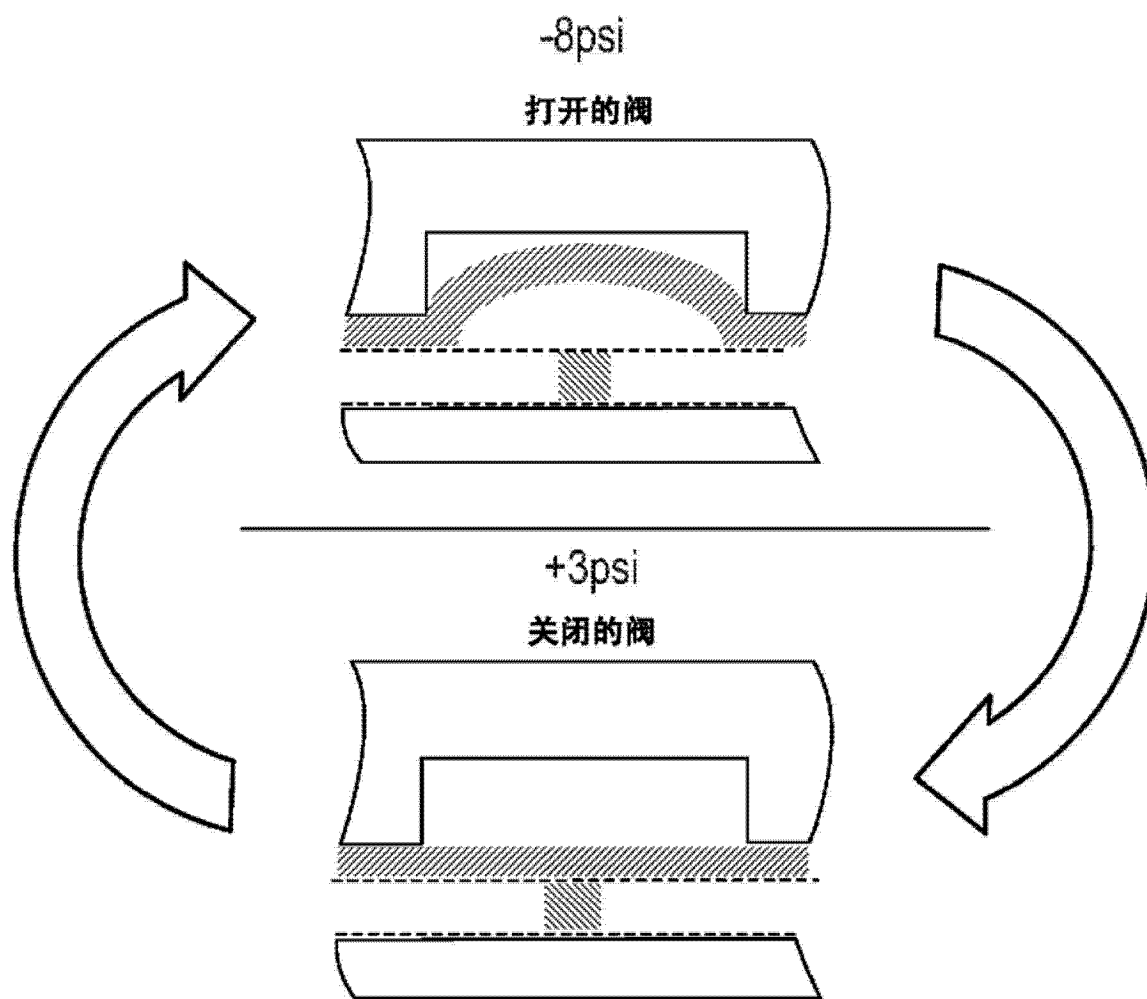


图 36 描绘了在打开状态中的阀和在关闭状态中的阀。为了消除从阀座到隔膜表面的永久结合,重复地从打开到关闭来改变阀状态。

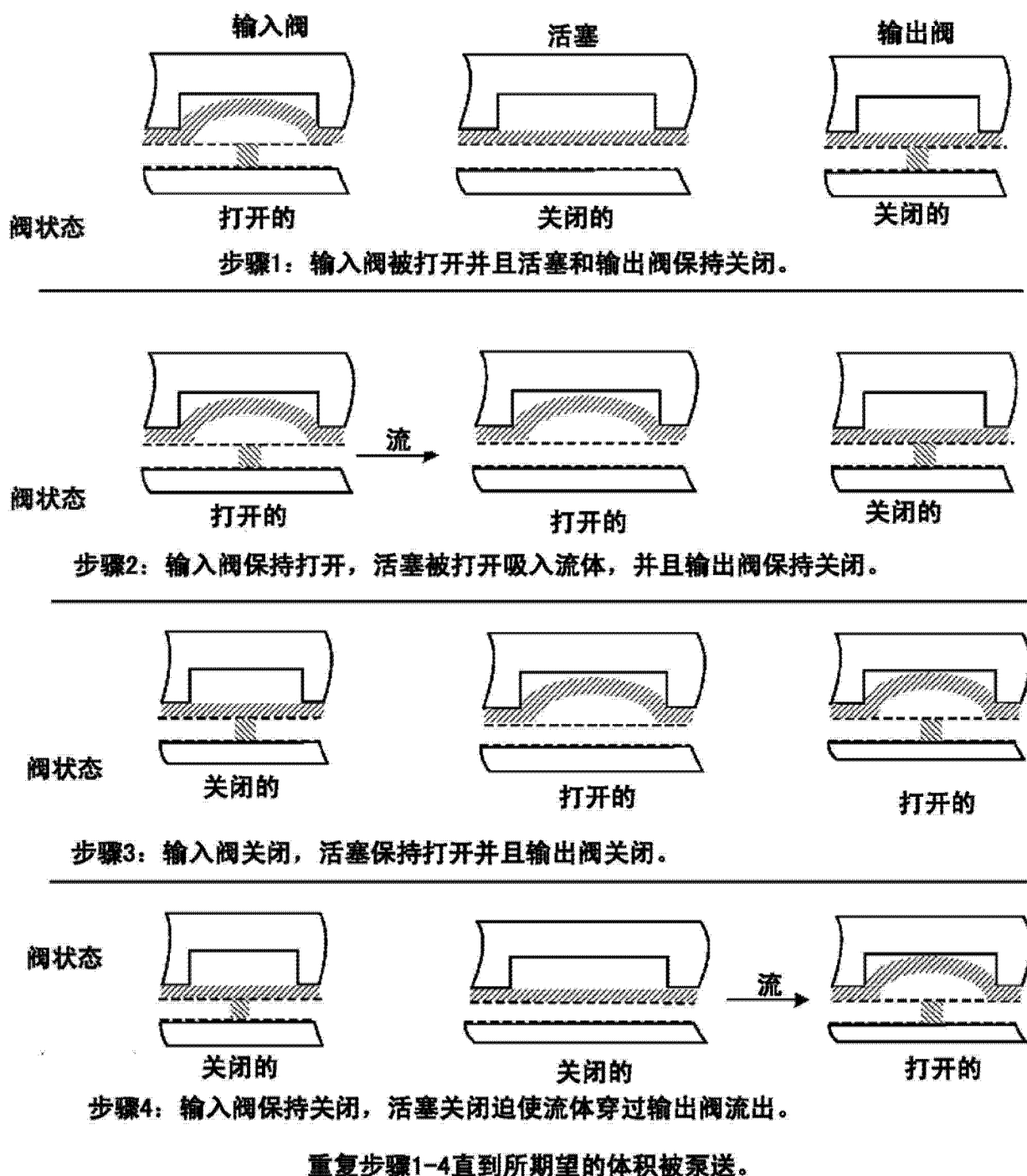


图 37 描绘了所需要以在微流体装置中产生流的步骤和相关的阀状态。需要三个微流体部件以完成此流。这些部件是输入阀、活塞和输出阀。为了在微流体装置中产生流,所有三个元件必须根据下文描述的和在图 37 中的图解展示的步骤而一起促动。

1. 一种用于进行诸如生物化验等流体化验的微流体装置,其具有流通道,在所述流通道的固定位置中插入至少一个分离的流探测元件,所述元件采用流接纳反应容器的形式,所述元件提供有捕获剂,所述元件被定位以暴露于在所述装置内流动的流体来进行化验。

2. 根据权利要求1所述的装置,其中所述元件包括极短的空心流元件,其长度小于大约700微米。

3. 根据权利要求2所述的装置,其中所述长度小于大约500微米。

4. 根据权利要求2或3所述的装置,其中所述空心流元件的内直径在大约75+/-50微米之间。

5. 根据权利要求2或3所述的装置,其中所述空心流元件的内直径在50+/-25微米之间。

6. 根据前述权利要求1-5的任意一项所述的装置,其中所述空心流元件通过拾取和放置机构插入其微流体通道中。

7. 根据权利要求6所述的装置,其中使用近场的静电吸引来限定所述空心流元件的位置并且实现所述放置仪器的迅速抽回。

8. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中所述元件包括短的空心流元件,其长度小于700微米,具有相对定向的平坦端面和在那些端面之间延伸的圆柱形外表面。

9. 根据权利要求8所述的装置,其中所述长度小于大约500微米。

10. 根据权利要求8或9所述的装置,其中所述空心元件定位并固定在所述流通道中,使得允许流穿过所述元件并允许沿所述固定元件的外侧至少相等量的旁通流。

11. 根据权利要求6-10所述的装置,其中所述元件通过拾取和放置机构插入其微流体通道中,所述拾取和放置机构通过与所述元件的相对定向部分接合的自动钳指来起作用。

12. 根据权利要求11所述的装置,其中所述相对定向部分是平行的平坦表面。

13. 根据权利要求6-10所述的装置,其中所述元件通过拾取和放置机构插入其微流体通道中,所述拾取和放置机构通过自动真空拾取器来起作用。

14. 根据权利要求13所述的装置,其中所述真空拾取器通过接合所述元件的外圆柱表面的装置起作用。

15. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中流通道封闭、用于流体促动阀的柔韧隔膜或板载泵隔膜优选地三者全都由柔韧片的各自部分提供,在大部分区域的其他地方所述柔韧片通过结合至相对的表面而连接。

16. 根据权利要求15所述的装置,其中所述柔韧隔膜片由非弹性的非透气柔韧片组成,优选地为聚酯膜。

17. 根据权利要求16所述的装置,其中所述柔韧片经过金属处理,优选地用铝处理以相对于光探测器(detector optics)反射入射或荧光光线。

18. 根据权利要求17所述的装置,其中所述探测器是落射荧光类型的,并且定位所述金属处理片以反射与所期望的分析物的存在有关的入射激发光线和荧光光线。

19. 根据权利要求16、17或18所述的装置,其中所述柔韧非透气片面对面地与暴露以用于与流体样本接触的弹性膜结合。

20. 根据权利要求15所述的装置,所述柔韧片包括弹性体,优选地包括聚二甲基硅氧烷。

21. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中所述装置构造成在单个便携化验暗盒(芯片)内进行多元化验。

22. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中所述装置的至少一些部分由可结合材料的激活表面的共价键结合而连接,所述相同的片的接触部分固定所述探测元件在其流通道中的位置。

23. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中所述装置的至少一些部分由可结合材料的激活表面的共价键结合而连接,所述相同的片的接触部分形成柔韧泵隔膜。

24. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中所述装置的至少一些部分由可结合材料的激活表面的共价键结合而连接,所述相同的片的接触部分形成柔韧阀隔膜。

25. 根据权利要求 24 所述的装置,其中所述柔韧阀隔膜部分接合阀座,所述阀座初始由表面激活的可结合材料形成,所述表面激活的可结合材料已遭受打断所述阀隔膜部分和其相对的座的共价键结合的一系列使接触和打破接触。

26. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中所述装置的至少一些部分由可结合材料的激活表面的共价键结合而连接,并且所述相同片的各自的接触部分密封流通道的敞开侧,固定所述探测元件在其流通道中的位置,形成柔韧泵隔膜或形成柔韧阀隔膜,优选地所述片的各自部分执行所有的这些所述功能。

27. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中通过表面激活可结合材料的面的所选的区域的共价键结合,这些部分被永久紧固。

28. 根据权利要求 27 所述的装置,其中激活的形式是氧化。

29. 根据权利要求 27 或 28 所述的装置,其中至少一个所述部分包括表面可激活弹性体。

30. 根据权利要求 29 所述的装置,其中所述弹性体是聚二甲基硅氧烷。

31. 根据权利要求 29 或 30 所述的装置,其中所述结合由表面激活聚二甲基硅氧烷的相对表面形成。

32. 根据权利要求 30 所述的装置,其中所述结合由表面激活聚二甲基硅氧烷的一个相对表面形成并且另一个表面是表面激活玻璃或除聚二甲基硅氧烷之外的聚合物。

33. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中所述装置通过准备两个子组件形成,所述两个子组件各自具有相对硬质材料的背衬和相对定向面,所述相对定向面适合于结合至另一子组件的匹配面,随后面对面地结合所述组件。

34. 根据权利要求 33 所述的装置,其中所述结合产生永久结合,优选地,在例如聚二甲基硅氧烷的相似表面的情况中,在表面激活表面的结合中,匹配表面的初始结构基本通过分子扩散而消除。

35. 根据权利要求 33 所述的装置,其中所述结合是可分隔的,例如用于使所述装置能再使用。

36. 根据权利要求 35 所述的装置,其中所述结合基本由静电吸引形成。

37. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中所述探测元件包括空心流元件(优选为圆柱形),所述元件在其内表面上用捕获剂基本均匀地涂覆以用于所选的流体化验。

38. 根据权利要求 37 所述的装置,其中所述捕获剂是用于进行酶联免疫吸附测定的抗

体。

39. 根据权利要求 37 或 38 所述的装置,其中在所述探测元件的所有外表面上基本都不存在捕获剂,并且所述探测元件相对于其所插入的所述通道来定尺寸,以限定穿过所述元件的基本流路和沿所述元件外部的基本旁通流路。

40. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中所述探测元件具有大于其所插入的敞开通道深度的深度,并且捕获层关闭并且密封所述通道,从而所述捕获层通过其与所述探测元件的接触而弹性地变形并且向其施加力以固定所述通道中所述元件的位置。

41. 根据权利要求 40 所述的装置,其中所述捕获层是共价键结合至限定所述敞开通道的所述物质。

42. 根据权利要求 40 或 41 所述的装置,其中所述捕获层和所述物质两者都包括聚二甲基硅氧烷。

43. 根据权利要求 40、41 或 42 所述的装置,其中所述捕获层的一部分形成阀隔膜,所述阀隔膜适于接合由相对材料形成的阀座,所述部分已遭受重复的使接触和打破接触的制造步骤,所述制造步骤阻挠所述匹配阀表面的共价键结合。

44. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中所述装置构造成执行酶联免疫吸附测定生物化验。

45. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中一系列大约 3 到 10 个之间的间隔开的分离的探测元件被固定在给定通道中,所述分离的流元件的长度小于 700 微米。

46. 根据前述权利要求的任意一项所述的装置,其中所述装置包含向捕获分析物提供荧光标签的工具,并且所述探测元件暴露于透明的窗口使用于探测的荧光射线向外行进。

47. 根据权利要求 46 所述的装置,其中所述窗口是对产生刺激光射线的外部透明的以实现落射荧光探测。

48. 一种用于进行例如生物化验等流体化验的微流体装置,其具有流通道,提供有捕获剂的至少一个分离的探测元件插入所述流通道中,定位所述探测元件以暴露于在所述装置内流动的流体来进行化验,所述装置通过准备两个子组件形成,所述两个子组件各自具有相对硬质材料的背衬和相对定向的面,所述相对定向的面适用于结合至另一个子组件的匹配面,随后面对面地结合所述组件。

49. 根据权利要求 48 所述的装置,其中例如静电结合等所述结合是可破坏的,使得能够拆开所述两个子组件。

50. 根据权利要求 48 所述的装置,其中所述结合是永久的,由将两个表面激活表面结合在一起而形成。

51. 根据权利要求 49 或 50 所述的装置,其中限定所述表面之一的所述构件具有固定所述探测元件在其流通道中的位置的部分,形成柔韧泵隔膜或形成柔韧阀隔膜,优选地所述片的各自部分执行所有这些所述功能。

52. 根据权利要求 51 所述的装置,其中柔韧阀隔膜部分接合初始由表面激活的可结合材料形成的相对阀座,所述表面激活可结合材料已遭受打断所述阀隔膜部分与其相对的座的共价键结合的一系列使接触和打破接触。

53. 根据权利要求 50、51 或 52 所述的装置,其中所述表面两者都是聚二甲基硅氧烷。

54. 一种用于进行例如生物化验等流体化验的微流体装置,其具有流通道,提供有捕获

剂的至少一个分离探测元件被插入所述通道中的固定位置中,所述探测元件包括极短的空心流元件,其长度小于大约 700 微米并且其内直径在大约 50+/-25 微米之间,定位所述流元件以暴露于在所述装置内流动的流体来进行化验,所述流元件通过材料的覆盖层被紧固在固定位置中,所述材料的覆盖层是表面激活的并且在邻近区域中通过分子结合与相对的构件结合。

55. 一种用于进行例如生物化验等流体化验的微流体装置,其具有流通道,至少一个分离探测元件(优选地为极短的空心流元件,其长度小于大约 700 微米并且其内直径在大约 75+/-50 微米之间)被插入所述通道中的固定的位置中,所述探测元件仅在其内部提供有捕获剂,定位所述流元件以暴露于在所述装置内流动的流体来进行化验,所述流通道的横截面为矩形,所述元件外部的横截面为圆柱形,并且沿所述元件的外部限定旁通流路。

56. 根据权利要求 55 所述的微流体装置,其中所述空心流元件的内直径为 50+/-25 微米。

57. 根据权利要求 54、55 或 56 所述的微流体装置,其中所述空心流元件具有小于大约 500 微米的长度。

58. 根据前述权利要求的任意一项所述的微流体装置,其包括堆叠在一起以形成三个主要层的多个基底:(a) 气动/流体交界层、(b) 通道封闭层和 (c) 流体/反应容器层,至少一个反应容器(优选地为空心流元件)插入所述流体/反应容器层中。

59. 根据权利要求 58 所述的微流体装置,其包含用于驱动、控制和调整所述流体流的微流体阀和活塞。

60. 根据权利要求 58 或 59 所述的微流体装置,其中所述气动/流体层包括玻璃片,在其上附接着具有穿透通过的通道的柔韧聚合物膜,使得它们形成敞开通道,所述通道在一侧由所述玻璃片封闭而在另一侧敞开。

61. 根据权利要求 58、59 或 60 所述的微流体装置,其中所述流体/反应容器层包括薄玻璃片,例如 200 微米厚的片,在其上附接着具有穿透通过的通道的柔韧聚合物膜,使得它们形成敞开通道,所述通道在一侧上由所述玻璃片封闭而在另一侧敞开。

62. 根据权利要求 61 所述的微流体装置,其中所述通道提供用于流体的路线,为容纳反应容器(优选地为插入的空心流元件)的一个或更多通道,并且提供用于板载阀和活塞的特征。

63. 根据权利要求 62 所述的微流体装置,其中采用空心元件形式的反应容器插入所述流体/反应容器层,并且随后所述流体/反应容器层附接到所述通道封闭层,使所述流体/反应容器层中的通道的顶部封闭并且从而形成封闭通道。

64. 根据权利要求 58-63 任意一项所述的微流体装置,其中所述通道封闭层永久地与所述气动/流体层结合,使所述气动/流体层中的所述通道的上部封闭且从而形成封闭通道。

65. 根据权利要求 58-64 任意一项所述的微流体装置,其中所述通道封闭层可通过附接近拉片(其可具有反射涂层且其可附接至柔韧聚合物片)形成。

66. 根据权利要求 58-64 任意一项所述的微流体装置,其中所述通道封闭层由柔韧聚合物片形成。

67. 根据权利要求 66 所述的微流体装置,其中所述通道封闭层由聚二甲基硅氧烷构

成。

68. 根据权利要求 58-67 任意一项所述的微流体装置,其中所述通道封闭层具有经由通孔以允许从所述气动 / 流体层至所述流体 / 反应容器层的流体和气动通过。

69. 根据权利要求 58-68 任意一项所述的微流体装置,其中所述通道封闭层构造成弯曲以作为阀促动的部分。

70. 根据权利要求 58-69 任意一项所述的微流体装置,其中所述通道封闭层构造成弯曲以作为泵促动的部分。

71. 根据权利要求 58-70 任意一项所述的微流体装置,阀在所述微流体装置内由向包含在所述气动 / 流体层中的气动通道施加负压力而促动,从而使所述通道封闭层弯曲以将其从所述流体 / 反应容器层的壁升起,允许流体流过。

72. 根据权利要求 71 的任意一项所述的微流体装置,其中所述负压力为大约 -8 磅 / 平方英尺。

73. 根据权利要求 58-72 任意一项所述的微流体装置,在所述微流体装置内,当所述通道封闭层上的负压力释放且所述封闭层被允许松弛时,通过向包含在所述气动 / 流体层中的气动通道施加正压力,致使阀在所述流体 / 反应容器层的壁上保持紧密的密封。

74. 根据权利要求 73 的任意一项所述的微流体装置,其中所述正压力为大约 +5 磅 / 平方英尺。

75. 根据权利要求 58-74 任意一项所述的微流体装置,在所述微流体装置内,暴露于流体通道的活塞由向包含在所述气动 / 流体层中的气动通道施加负压力和正压力而促动,从而使所述通道关闭层弯曲并且在所述活塞所暴露于的所述流体通道内产生负压力和正压力。

76. 根据权利要求 75 所述的微流体装置,其中所述负压力为大约 -8 磅 / 平方英尺而所述正压力为大约 +5 磅 / 平方英尺。

77. 根据权利要求 75 或 76 所述的微流体装置,其中所述活塞布置有在任一侧上的微流体阀,所述微流体阀可以顺序促动以在所述通道中的两个方向上驱动流体。

78. 根据权利要求 75、76 或 77 所述的微流体装置,其具有流体通道,沿所述流体通道布置着所述活塞并且至少一个所述元件插入所述流体通道中,所述活塞布置成致使所述元件暴露于流。

79. 根据权利要求 78 所述的微流体装置,其中多个所述元件在所述通道中以暴露于流。

80. 根据权利要求 78 或 79 所述的微流体装置,其中所述元件是空心元件,流体流动穿过其内部。

81. 根据权利要求 78、79 或 80 所述的微流体装置,其中定位所述空心探测元件在所述通道中,使得允许流穿过所述元件并允许沿所述空心元件外侧的旁通流。

82. 根据权利要求 75 到 81 任意一项所述的微流体装置,具有多个隔开的通道,沿着每个所述通道布置各自的活塞并且至少一个所述元件被插入所述通道中,优选地为各自一系列间隔开的元件。

83. 根据权利要求 82 所述的微流体装置,其中所述流体 / 反应容器层布置有从单个样本供给穿过响应于活塞的多个隔开的通道的每个的流路,所述活塞位于所述各个隔开的通

道中。

84. 根据权利要求 82 或 83 所述的微流体装置,其中所述流体 / 反应容器层布置有多个进入路线,例如缓冲液和试剂,用于多个隔开的通道每个的流分别地响应于位于各自隔开的通道中的活塞。

85. 根据权利要求 82、83 或 84 所述的微流体装置,其中所述流体 / 反应容器层布置有从多个隔开的通道的每个到废液的路线,所述路线分别地响应于位于所述各自隔开通道中的活塞。

86. 根据权利要求 82 至 85 任意一项所述的微流体装置,其中有共同废液通道,每个所述活塞能从其各自的隔开的通道推动液体至所述废液通道。

87. 根据权利要求 58-86 任意一项所述的微流体装置,其包括反应容器通道,其暴露于活塞并且包含至少一个反应容器,所述反应容器通道通过各自的阀连通至用于样本、试剂和缓冲液的进入通道并且连通至到废液的排出通道,用于所述反应容器的泵由各个进入阀与所述活塞及所述出口阀的合作动作有效地形成,可选择地运行所述泵以可选择地致使执行优选地为酶联免疫吸附测定的化验中的样本、试剂和缓冲液的流穿过所述至少一个反应容器。

88. 根据权利要求 87 所述的微流体装置,其中存在多个隔开的反应容器通道,每个都暴露于各自的活塞并且包含至少一个各自的反应容器。

89. 根据权利要求 87 或 88 所述的微流体装置,其中每个反应容器通道包含多个反应容器,优选地所述多个包含一系列间隔开的空心流元件。

90. 采用极短的空心流元件形式的一种分离探测元件,所述极短的空心流元件的长度小于大约 700 微米,并且其内直径在大约 50 ± 25 微米之间,所述流元件提供有捕获剂,所述流元件构造成固定就位以暴露于在所述装置内流动的流体来进行化验。

91. 根据权利要求 90 所述的分离探测元件,其中所述空心流元件具有小于大约 500 微米的长度。

92. 根据权利要求 90 或 91 所述的分离探测元件,其中捕获剂仅存在于所述元件的内表面上。

93. 一种分离的空心流元件,在其内表面而非其外表面上载有化验捕获剂,在流体通道中所述元件以一种方式固定就位,使得提供相对于穿过所述元件的流量的至少大约 50% 的旁通流量。

94. 根据权利要求 93 所述的空心元件,其中所述旁通流量是相对于穿过所述元件的流量的大约 75% 或更多。

95. 根据权利要求 93 所述的空心元件,其中所述旁通流量是相对于穿过所述元件的流量的大约 100% 或更多。

96. 一种制造前述权利要求任意一项的所述装置或元件的方法。

97. 一种前述权利要求 1-95 任意一项的所述装置或元件的使用方法。

98. 一种准备用于化验的探测元件的方法,包括通过混合入溶液并脱水来批量涂覆优选地为空心流元件的所述探测元件,并且此后拾取并将所述元件放置到微流体装置的流通道中,并且优选地通过结合两个相对层来捕获所述流元件,所述两个相对层捕获所述元件的同时密封所述流通道。

99. 一种准备用于化验的空心流元件的方法,包括批量涂覆所述探测元件以用捕获剂涂覆所述元件,包括消除或防止有效捕获剂出现在所述空心元件的外表面。

100. 根据权利要求 99 所述的方法,其中液体中的悬挂的所述空心元件与所述捕获剂激烈地搅动(优选地通过涡旋)以向所述元件的外表面施加分裂剪切力,所述剪切力作用以防止所述捕获剂结合至所述元件的所述外表面。

101. 根据权利要求 99 所述的方法,其中所述空心元件的所述外表面是受处理情况下的,其防止在所述外表面的涂层的形成。

102. 根据权利要求 99 所述的方法,其中涂覆的捕获剂通过有选择地暴露于激光排除工序而被移除或被致使无效,所述激光排除工序移除或使来自涂覆元件表面的捕获剂失效。

103. 一种微流体阀,包括布置成接合阀座的柔韧阀隔膜部分,所述阀座初始由表面激活的可结合材料形成,所述表面激活的可结合材料在邻近表面结合期间已遭受打断所述阀隔膜部分和其相对的座的共价键结合一系列的使接触和打破接触。

104. 根据权利要求 103 所述的阀,其中所述柔韧阀隔膜和所述阀座由聚二甲基硅氧烷构成。

专利名称(译)	微流体装置以及制造方法和用途		
公开(公告)号	CN103649759A	公开(公告)日	2014-03-19
申请号	CN201280024948.X	申请日	2012-03-22
[标]申请(专利权)人(译)	西维克公司		
申请(专利权)人(译)	西维克公司		
当前申请(专利权)人(译)	西维克公司		
[标]发明人	M A 普特纳姆 J T 布兰奇福特 C O 斯坦伍德		
发明人	M.A.普特纳姆 J.T.布兰奇福特 C.O.斯坦伍德		
IPC分类号	G01N35/08 G01N21/64 G01N21/47 G01N33/53		
CPC分类号	G01N2021/0346 G01N21/645 G01N33/54366 G01N2021/058 G01N21/05 B01L3/502707 B01L2200/0689 B01L2200/16 B01L2300/087 B01L2300/0887 B01L2300/168 B01L2400/0481 B01L2400/0638 B01L2400/086 Y10T29/494 B01L3/502715 B01L3/502738 B01L3/502761 B01L2200/12 B01L2300/0858 B01L2300/12 B01L2300/123 B01L2300/16 B01L2400/06 B01L2400/0633 B29C66/026 B29C66/028 B29C66/5225 B29C66/52298 B29C66/712 B32B37/142 B32B37/18 B32B38/0008 B32B2535/00 G01N33/54386		
代理人(译)	李建新		
优先权	61/465688 2011-03-22 US 61/608570 2012-03-08 US		
其他公开文献	CN103649759B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供一种用于进行例如生物化验等流体化验的微流体装置，其具有以紧凑、有效和低成本的方式使流体移动穿过多通道和通路移动的能力。具有优选地小于700微米的长度、优选地小于500微米的长度并且优选地在大约50+/-25微米之间的内直径的优选地为极短的空心流元件的分离的流探测元件提供有捕获剂，并且通过钳或真空拾取和放置机构将元件插入微流体通道中的固定位置处，元件在该位置有效地暴露于流体来进行化验。使用近场的静电吸引以限定元件的位置并且实现放置仪器的迅速抽回。低成本来准确制作的微流体装置特征流元件、通道、阀和板载泵最小限度地侵害流路并且当为该目的而实施时，可在具有低变差系数的单个便携化验暗盒(芯片)上引起多元化验。呈现了这些特征的结构、组装和使用的新颖方法，包括表面可激活可结合材料的面的所选区域的共价键结合，例如聚二甲基硅氧烷(PDMS)至聚二甲基硅氧烷以及聚二甲基硅氧烷至玻璃，同时一片柔韧片的接触部分完成并密封流通道，固定插入的分析探测元件在通道中的位置，尤其是样本和试剂流从其中流过的短的空心流元件的位置，而其他部分形成柔韧阀隔膜和泵隔膜。重复的使接触和打破接触制造步骤防止这种结合阻挠整个阀隔膜部分从它们的由接合柔韧片材料的相对的片构件限定的阀座移动。示出了两个子组件的准备，它们各自具有相对硬质材料的背衬，随后它们永久结合地面对面组装。空心探测流元件被示出为固定的。

