



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108290153 A

(43)申请公布日 2018.07.17

(21)申请号 201680055786.4

L.Y.哈勒

(22)申请日 2016.06.29

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30)优先权数据

代理人 刘茜 谭祐祥

14/808939 2015.07.24 US

14/808929 2015.07.24 US

14/808933 2015.07.24 US

(51)Int.Cl.

B01L 3/00(2006.01)

G01N 33/53(2006.01)

G01N 35/08(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.03.23

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/040071 2016.06.29

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/019241 EN 2017.02.02

(71)申请人 HJ科技公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 H.焦 E.C.延森 H.梅拉巴尼

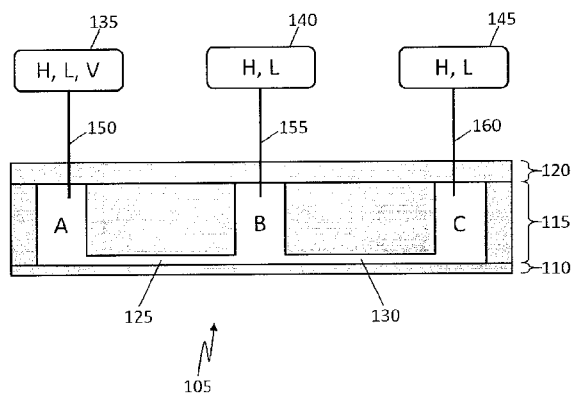
权利要求书2页 说明书17页 附图34页

(54)发明名称

可重新配置的微流体系统:可扩展的、多路复用免疫分析

(57)摘要

可重新配置的微流体系统基于通过疏水微流体通道连接的微流体腔的网络。每一个腔均被分类为储存器或节点,且包括压力端口,可以经由压力端口施加气体压力。根据流体转移规则施到储存器和节点的气体压力的顺序使流体能够从系统中的任何储存器移动至任何其他储存器。系统可以被配置成带有串联连接的多个切换的相互作用区域以用于可扩展的、多路复用免疫分析。多个切换的相互作用区域还可以利用微型阀实施。



1. 一种可重新配置的微流体系统,其包括:

两个或更多个微流体切换的相互作用区域,多个所述相互作用区域具有至少两个微流体输入通道和两个微流体输出通道,且多个所述相互作用区域串联连接,使得一个相互作用区域的输出通道连接到下一个相互作用区域的输入通道。

2. 根据权利要求1所述的可重新配置的微流体系统,多个所述相互作用区域也连接到共用的微流体输入通道。

3. 根据权利要求1所述的可重新配置的微流体系统,多个所述微流体切换的相互作用区域包括疏水微流体通道,所述疏水微流体通道具有经由第一微流体腔连接到两个疏水微流体输入通道的第一端和经由第二微流体腔连接到两个疏水微流体输出通道的第二端,所述疏水微流体通道对流体流动的阻力高于所述腔对流体流动的阻力,且多个所述腔包括气体压力端口。

4. 根据权利要求3所述的可重新配置的微流体系统,其中,一个相互作用区域的疏水微流体输出通道经由串联连接的下述连接到下一个相互作用区域的疏水微流体输入通道:

(1) 第一微流体腔、(2) 疏水微流体通道、和 (3) 第二微流体腔。

5. 根据权利要求3所述的可重新配置的微流体系统,多个所述疏水微流体通道对流体流动的阻力是所述腔对流体流动的阻力的至少100倍。

6. 根据权利要求3所述的可重新配置的微流体系统,多个所述疏水微流体通道对流体流动的阻力是所述腔对流体流动的阻力的至少1,000倍。

7. 根据权利要求3所述的可重新配置的微流体系统,多个所述疏水微流体通道对流体流动的阻力是所述腔对流体流动的阻力的至少10,000倍。

8. 根据权利要求3所述的可重新配置的微流体系统,所述腔在结合至基底层的疏水微流体层中形成,且所述腔通过结合至所述微流体层的气动层密封。

9. 根据权利要求8所述的可重新配置的微流体系统,所述微流体层由聚二甲基硅氧烷制成。

10. 根据权利要求8所述的可重新配置的微流体系统,所述微流体层由氟化乙丙烯制成。

11. 根据权利要求8所述的可重新配置的微流体系统,所述微流体层由聚四氟乙烯制成。

12. 根据权利要求8所述的可重新配置的微流体系统,所述气动层包括气体歧管,其充当用于两个或更多个腔的压力端口。

13. 根据权利要求3所述的可重新配置的微流体系统,其还包括流体配管,其将腔连接至维持在大气压力处的外部流体存储件。

14. 根据权利要求3所述的可重新配置的微流体系统,其还包括气体配管,其经由所述气体压力端口将一个或多个腔连接至气体压力源。

15. 根据权利要求3所述的可重新配置的微流体系统,至少一个微流体通道具有气体压力端口。

16. 根据权利要求3所述的可重新配置的微流体系统,其还包括压力定序器,其包含一组气体阀,所述压力定序器通过气体配管连接至:高压气体源、低压气体源和至少一个腔。

17. 根据权利要求16所述的可重新配置的微流体系统,根据压力顺序数据,所述压力定

序器将高气体压力和低气体压力施加至所述至少一个腔。

18. 根据权利要求17所述的可重新配置的微流体系统,多个所述疏水微流体通道对流体流动的疏水压力屏障小于在所述高气体压力和所述低气体压力之间的压力差异。

19. 根据权利要求18所述的可重新配置的微流体系统,所述压力顺序数据遵循流体转移规则,在其中,高气体压力被施加到流体从其转移的源头腔,且低气体压力被施加到流体被转移至其的终点腔,且高气体压力被施加到通过通道连接到所述源头腔的任何腔(除了所述终点腔),且低气体压力被施加到通过通道连接到所述终点腔的任何腔(除了所述源头腔),以及其中,高气体压力是大于低气体压力的压力。

20. 根据权利要求1所述的可重新配置的微流体系统,其中,每一个微流体切换的相互作用区域均包括微流体通道,其具有连接到三个输入微流体通道的第一端和连接到两个输出微流体通道的第二端,每一个输入或输出微流体通道均包括微流体阀。

21. 一种用于执行多路复用免疫分析的方法,所述方法包括根据压力顺序数据操作根据权利要求19所述的可重新配置的微流体系统,使得所述压力定序器引导系统中的流体流动,其引起不同种类的样本-分析物-捕捉-分析物反应在不同的相互作用区域中发生,但是相同种类的检测试剂反应在多个相互作用区域中发生。

22. 根据权利要求21所述的方法,其中,所述样本-分析物-捕捉-分析物反应是抗体-抗原反应。

23. 根据权利要求21所述的方法,其中,所述检测试剂反应是酶联检测反应。

24. 根据权利要求21所述的方法,其中,所述压力定序器引导流体流动,经由其,捕捉分析物溶液被同时装载到多个相互作用区域中。

25. 根据权利要求21所述的方法,其中,所述压力定序器引导流体流动,经由其,检测试剂溶液被同时装载到多个相互作用区域中。

26. 根据权利要求21所述的方法,其中,所述压力定序器引导流体流动,经由其,样本分析物溶液同时在多个相互作用区域中培养。

27. 根据权利要求21所述的方法,其中,所述压力定序器引导流体流动,经由其,样本分析物溶液在多个相互作用区域中顺序地培养。

## 可重新配置的微流体系统:可扩展的、多路复用免疫分析

### [0001] 相关申请

本申请涉及2015年7月24日提交的“Reconfigurable microfluidic systems: Homogeneous assays(可重新配置的微流体系统:均质分析)”,US 14/808,929以及2015年7月24日提交的“Reconfigurable microfluidic systems: Microwell plate interface(可重新配置的微流体系统:微孔板接口)”,US 14/808,933。

[0002] 本申请要求2015年7月24日提交的美国申请序列号14/808,939的优先权且要求其权益,该文献的全部内容因此通过引用并入本文中。

### [0003] 政府许可证

本发明是在由美国环保局授予的合同号EP-D-15-007的政府支持下完成的。政府对本发明享有一定的权利。

### 技术领域

[0004] 本公开大体涉及微流体系统。

### 背景技术

[0005] 微流体系统操纵微升和更小规模体积的流体。除了许多其他的应用之外,喷墨印刷和生物化学分析是微流体的两个突出应用。移动、控制和混合微小量的液体的能力在生物化学中是有价值的,因为其允许利用给定量的起始材料完成更多的实验。与传统的微孔板相比较,与微流体通道关联的增加了的表面与体积的比率也加速表面反应,一些种类的分析基于所述表面反应。

[0006] 尽管在过去30年中在微流体方面实现了意义深远的进展,但仍存在改进的空间。例如制造像常规大小的阀一样可靠地打开和关闭的微流体阀仍然是一个挑战。需要微流体设备和微孔板之间接口的新方法。最后,微流体分析需要变得可扩展,以便能够在一片芯片上并行执行数百或者数千的分析。

### 附图说明

[0007] 图1是在横截面中看到的可重新配置的微流体设备的图解。

[0008] 图2示出从外部流体源装载图1的设备。

[0009] 图3示出图1的设备至外部流体存储件的卸载。

[0010] 图4A、图4B和图4C是在平面视图中看到的、示出图1的设备的操作的图解。

[0011] 图5是在类似于图1的设备的设备的节点和储存器之间转移的流体体积的曲线图。

[0012] 图6是在平面视图中看到的示出可重新配置的微流体设备的操作的步骤0至步骤6的图解。

[0013] 图7是在横截面中看到的、包括用于清扫微流体通道的端口的可重新配置的微流体设备的图解。

[0014] 图8是表示自动稀释实验的结果的吸收率的曲线图。

- [0015] 图9是包括压力定序器的可重新配置的微流体系统的图解。
- [0016] 图10A(横截面视图)和图10B(平面视图)是示出在可重新配置的微流体设备中的气体流动歧管的图解。
- [0017] 图11是在平面视图中看到的、用于单通道免疫分析的可重新配置的微流体设备的图解。
- [0018] 图12是在平面视图中看到的、用于单通道免疫分析的可重新配置的微流体设备的图解。
- [0019] 图13是在平面视图中看到的、用于单通道免疫分析的可重新配置的微流体设备的图解。
- [0020] 图14是在平面视图中看到的、用于单通道免疫分析的可重新配置的微流体设备的图解。
- [0021] 图15是在平面视图中看到的、用于单通道免疫分析的可重新配置的微流体设备的图解。
- [0022] 图16是在平面视图中看到的、用于单通道免疫分析的可重新配置的微流体设备的图解。
- [0023] 图17是竞争性ELISA吸收率数据的曲线图。
- [0024] 图18是竞争性ELISA标准化吸收率数据的曲线图。
- [0025] 图19是在平面视图中看到的、用于多通道免疫分析的可重新配置的微流体设备的图解。
- [0026] 图20是在平面视图中看到的、用于多通道免疫分析的可重新配置的微流体设备的图解。
- [0027] 图21是在平面视图中看到的、用于多通道免疫分析的可重新配置的微流体设备的图解。
- [0028] 图22是在平面视图中看到的、用于多通道免疫分析的可重新配置的微流体设备的图解。
- [0029] 图23是在平面视图中看到的、用于多通道免疫分析的可重新配置的微流体设备的图解。
- [0030] 图24是在平面视图中看到的、用于多通道免疫分析的可重新配置的微流体设备的图解。
- [0031] 图25是用于96通道免疫分析的可重新配置的微流体设备的概念图解。
- [0032] 图26以部分A和B示出微流体切换的相互作用区域。
- [0033] 图27示出串联的多个微流体切换的相互作用区域。
- [0034] 图28是用于多路复用免疫分析的可重新配置的微流体设备的图解。
- [0035] 图29是用于多路复用免疫分析的可重新配置的微流体设备的图解。
- [0036] 图30是用于多路复用免疫分析的可重新配置的微流体设备的图解。
- [0037] 图31是用于多路复用免疫分析的可重新配置的微流体设备的图解。
- [0038] 图32是用于多路复用免疫分析的可重新配置的微流体设备的图解。
- [0039] 图33是用于多路复用免疫分析的可重新配置的微流体设备的图解。
- [0040] 图34示出添加了可选的节点的图28~图33的可重新配置的微流体设备。

[0041] 图35是基于微型阀的用于多路复用免疫分析的微流体设备的图解。

### 具体实施方式

[0042] 可重新配置的微流体系统基于通过疏水微流体通道连接的微流体腔的网络。每一个腔均被分类为储存器或节点,且包括压力端口,可以经由其施加气体压力。根据流体转移规则施加到储存器和节点的气体压力的顺序使得流体能够从系统中的任何储存器移动至任何其他储存器。系统可以被配置成带有串联连接的多个切换的相互作用区域以用于可扩展的、多路复用免疫分析。多个切换的相互作用区域也可以利用微型阀实施。

[0043] 可重新配置的微流体系统可以从这些基本的部件-储存器、节点和通道-设计以执行许多不同的微流体任务,包括均质和非均质分析和微孔板接口连接。系统可扩展成任何数目的流体输入和输出,且其能够操纵对于多路复用样本与分析物所必需的非常小的流体体积以执行多个同时发生的分析。

[0044] 微流体腔是用于在微流体设备中积聚流体的内部体积。储存器是连接到仅一个微流体通道的微流体腔。节点是连接到多于一个微流体通道的微流体腔。最后,通道是在节点或储存器之间的微流体通路。在可重新配置的微流体系统中的每一个通道连接最多两个腔。也就是说,不存在通道交叉。

[0045] 相比通道,节点被设计为对流体流动提供更低的阻力。腔或通道的流体流动阻力与其横截面面积的平方成反比。因此,可以经由不同的横截面面积设计在通道和储存器之间,或者在通道和节点之间的流动阻力差异。

[0046] 储存器存储流体;例如样本或试剂。另一方面,节点不存储流体,除了在一系列流体转移步骤期间暂时地存储流体。为了使流体自动装载到储存器中、或从储存器卸载流体,储存器可以设置有从储存器延伸至玻璃瓶的小塑料管(作为简单的示例)。

[0047] 可重新配置的微流体系统可以以多种方式实施,只要:提供储存器、节点、通道和压力端口;与在节点中相比,在通道中对流体流动的阻力更大;以及,通道是疏水的,以当压力在通道的两端处相等或者几乎相等时防止流体流动。典型的实施方式包括基底层、疏水流体层和气动层。

[0048] 图1是在横截面中看到的可重新配置的微流体设备的图解。在图1中,微流体设备105包括基底层110、疏水流体层115和气动层120。在疏水流体层中的腔被标记为‘A’、‘B’和‘C’。腔A和B通过通道125连接,同时腔B和C通过通道130连接。腔A和C被分类为储存器,因为其各自连接到仅一个通道。腔B被分类为节点,因为其连接到多于一个通道;B连接到通道125和通道130两者。

[0049] 压力源135、140和145分别经由气体管150、155和160分别连接到储存器A、节点B和储存器C。三个压力源中的每一个均能够提供至少两个不同压力:高压和低压。在附图中,标记‘H’和‘L’指的是压力源提供高压或低压的能力。压力源135也能够提供小于大气压力的压力;即,部分真空。在附图中,标记‘V’指的是该能力。作为示例,高压可以是大约2 kPa,低压可以是大约0 kPa,且部分真空压力可以是大约-6 kPa,其中,所有压力都是计示压力。

[0050] 可能有制成类似微流体设备105的结构的不同方式。作为第一示例,基底110可以由玻璃、聚二甲基硅氧烷(PDMS)、聚对苯二甲酸乙二酯(PET)、或塑料制成。疏水流体层115可以从PDMS制成。用于铸造PDMS以限定疏水微流体通道的模子可以利用用于乙烯基贴

纸(vinyl decals)的可编程刀具生产,或者在诸如SU-8的基于环氧树脂的负性光刻胶中光刻地限定。在图案化的PDMS固化和从模子移除之后,其可以被结合至平坦基底。气动层120也可以由PDMS制成。气体管可以由聚醚醚酮(PEEK)配管制成,当在PDMS中的适当大小的孔中插入时,配管形成方便的密封。适于作为PDMS的替代物的疏水材料包括氟化乙丙烯(FEP)和聚四氟乙烯(PTFE)。

[0051] 在示例设备中,通道125和130的横截面尺寸是大约 $100\ \mu\text{m}$   $\times$  大约 $300\ \mu\text{m}$ 。储存器A和C以及节点B的大小按照直径计在大约2 mm和大约4 mm之间。在储存器A和节点B之间的距离在大约5 mm和大约10 mm之间;在节点B和储存器C之间的距离与之大约相同。在典型设备中的腔的横截面面积是通道的横截面面积的大约100至400倍。因此,通道的流动阻力是腔的流动阻力的大约10,000至160,000倍。用于通道和腔的替代设计导致通道的流动阻力是腔的流动阻力的大约100倍或者大约1000倍。

[0052] 制造类似微流体设备105的结构第二种方式是热模压诸如环烯共聚物(COC)的疏水热塑性聚合物,之后通过溶剂-辅助层压来形成封闭的疏水通道。制造类似微流体设备105的结构第三种方式是喷射模塑诸如COC的疏水聚合物。最后,在例如聚碳酸酯中形成的亲水性微流体通道可以经由化学表面处理变得疏水。毫无疑问,存在其他方式来制造包含通过疏水微流体通道连接的腔的结构。

[0053] 图2示出从外部流体源装载图1的设备。在图2中,附图标记105-160指的是与图1中相同的物件。然而,在图2中,压力源135、140和145分别供应部分真空、低压和低压。供应管165将储存器A连接至处于大气压力的外部流体源170。当部分真空通过压力源135经由气体管150被施加到储存器A时,流体被从流体源170提取且积聚在储存器A中。因为被施加到节点B的气体压力高于被施加到储存器A的气体压力,所以在该情况中流体不从储存器A流动至节点B。

[0054] 图3示出图1的设备至外部流体存储件的卸载。在图3中,附图标记105-160指的是与图1中相同的物件。然而,在图3中,压力源135、140和145分别供应低压、高压和高压。引流管175将储存器C连接至外部流体存储件180。流体存储件处于大气压力。当高压通过压力源145经由气体管160被施加到储存器C时,流体被从储存器C排出且积聚在流体存储件180中。因为被施加到节点B的气体压力与被施加到储存器C的气体压力相同,所以在该情况中流体不从储存器C流动至节点B。

[0055] 在可重新配置的微流体系统中,通过施加到储存器和节点的气体压力差异来控制通过微流体通道的流体流动。通过疏水通道的流体流动表现出显著的阈值效应。起初,由于压力差异从通道的一端至另一端增加,所以没有流体流动。然而,一旦达到阈值压力差异,通过通道的流体流动速率与所施加的压力差异成比例增大。通道的疏水性设置阈值压力差异,且在系统中使用的“高”压和“低”压之间的差异被设计为大于疏水阈值压力。因此,当压力在通道的一端处“高”且在另一端处“低”时,流体在通道中迅速流动。

[0056] 当没有施加压力差异时,疏水通道的疏水阈值压力防止在节点和储存器中的流体泄漏到通道中。阈值压力被设计为足够大以防止流体流动,所述流体流动可以由通过在储存器或节点中的流体的重量引起的流体动力学压力驱动,或者由在“高”和“低”之间切换所施加的压力时可能存在的残余压力差异驱动。因此,“疏水通道”被限定为表现出压力阈值的通道,当在通道的两端之间的压力差异小于设计压力时,所述压力阈值防止流体泄漏到

通道中。在示例可重新配置的微流体系统中,通道被设计为具有大约1 kPa的疏水阈值压力。

[0057] 在根据特定模式的系统中,通过切换施加到每一个储存器和节点的压力,实现在储存器和节点之间的流体转移。如下术语辅助用于可重新配置的微流体系统的流体转移规则的讨论。源头是流体从其转移的储存器或节点。终点是流体转移到其的储存器或节点。需要两种气体压力:高压和低压。

[0058] 用于可重新配置的微流体系统的流体转移规则可以总结成如下步骤:

步骤0:施加低压至所有腔。

[0059] 步骤1:施加高压至源头和通过通道连接到源头的任何腔,除了终点。施加低压至终点和连接到终点的任何腔,除了源头。

[0060] 步骤2(可选):将源头切换回低压。该可选步骤的目的是在步骤1之后确保在所有通道中存在气隙(即,没有流体的区段)。当转移在步骤0处在源头腔中的非全部流体时,该可选步骤是有用的。

[0061] 步骤3:返回到步骤0,以准备下一次流体转移操作。

[0062] 如在下文中解释的,可以通过压力定序器来执行流体转移规则,所述压力定序器提供压力的必需顺序以完成任何期望的流体转移操作。两个示例示出流体转移规则如何用于执行常见的流体转移实验。第一示例展示了当流体从一个腔转移到另一个腔时的流动速率控制;第二示例展示了流体样本的自动稀释。

[0063] 示例1:流动速率控制。

[0064] 图4A、图4B和图4C是在平面视图中看到的、示出图1的设备的操作的图解。具体来说,图4A示出通过通道125和130连接的储存器A、节点B和储存器C的平面视图。在图4B和图4C中,标记‘A’、‘B’和‘C’被‘L’、‘L’和‘L’(图4B)和‘H’、‘L’和‘L’(图4C)代替。图4A用作用于图4B和图4C的说明(key)。在图4B和图4C中的‘H’和‘L’示出哪个腔具有施加到它们的高压和低压。在图4B和图4C中的阴影以及在图4C中的箭头示出流体从储存器A移动至节点B。

[0065] 流体转移规则解释了在图4B和图4C中描绘的流体转移如何实现。规则的步骤0规定将低压施加到所有腔。图4B示出低压‘L’被施加到储存器A、节点B和储存器C。在图4B中的储存器A的阴影意思是储存器具有流体在其中,同时节点B和储存器C是空的。储存器A是源头。

[0066] 流体转移规则的步骤1规定将高压施加到源头和通过通道连接到源头的任何腔,除了终点。进一步,将低压施加到终点和连接到终点的任何腔,除了源头。这是在图4C中描绘的情况。结果是从源头至终点的流体转移。

[0067] 在所有其他状况相同的情况下,从源头转移至终点的流体的体积依赖于在流体转移规则的步骤1期间施加压力的时间量。进行实验以展示在类似于在图1-图4中示出的装置的装置中的流动速率控制。

[0068] 图5是在类似于图1的设备的设备的储存器和节点之间转移的流体体积的曲线图。曲线图示出所转移的流体的体积(单位微升( $\mu\text{L}$ ))随在流体转移规则的步骤1期间施加压力的时间(单位秒)的变化。在曲线图上的六个黑点表示实验数据,而虚线是对数据的线性拟合。所观察到的流动速率是大约10  $\mu\text{L}$ 每秒。

[0069] 在实验期间,即使与储存器A相比较,节点B和储存器C保持在相同低压处,也不存

在流体至储存器C的泄漏。通过通道130的与节点B的流动阻力相比高的流动阻力,防止至储存器C的泄漏。

[0070] 示例2:自动稀释。

[0071] 图6是在平面视图中看到的,示出可重新配置的微流体设备的操作的图解。在图6中,同一设备605在标题‘步骤0’、‘步骤1’、…、‘步骤6’下示出七次。设备605在构造方面与图1-图4的设备类似,但是设备605具有四个储存器(610、615、620、625)和一个节点(630)。为了改善视觉清晰度,当其在标题‘步骤1’至‘步骤6’下示出时,用于设备的附图标记不再重复示出。每一个储存器均经由其自己的通道连接到节点630。例如,通道635将储存器610连接至节点630。其他通道不具有附图标记。储存器、通道和节点在不同的步骤期间以黑色、灰色或者白色绘出。黑色和灰色表示两种不同的流体,而白色表示没有流体。

[0072] 如上文所述,流体转移规则以其基本形式在两种状态之间交替。第一状态是初始、静止状况,其中,所有腔处于低压。在第二状态中,流体从源头转移至终点。这两种状态在上文中被称为‘步骤0’和‘步骤1’。

[0073] 图6使用“步骤”术语。然而,在图6中的‘步骤0’至‘步骤6’不旨在匹配流体转移规则的步骤。作为替代,‘步骤0’至‘步骤6’是在整个程序中的步骤,在所述程序期间,流体转移规则的步骤重复应用。

[0074] 在图6中示出的程序的总体结果在于来自储存器610的一些流体被移动到储存器620,且来自储存器615的一些流体也被移动到储存器620。因此,在程序结束时,在‘步骤6’中,储存器620包含来自储存器610和615的流体的混合物。相当于储存器620包含通过来自储存器615的流体稀释的来自储存器610的流体。

[0075] 一系列压力被施加到设备605的储存器和节点。在图6中,通过用于高压的标记‘H’和用于低压的‘L’来指示压力。步骤0示出储存器和节点都处于低压。储存器620和625及节点630不包含流体。储存器610和615包含通过黑色和灰色阴影指示的不同流体。

[0076] 在步骤1中,高压被施加到源头储存器610,且低压被施加到终点节点630以及连接到终点的所有腔,除了源头。流体从源头流动至终点。尽管未示出,但是在步骤1之后,系统压力暂时地返回到初始状况,所有腔都如在步骤0中那样处于低压。在每一个所示步骤之前和之后,发生所有腔至低压处的重置。

[0077] 在步骤2中,节点630是源头,且储存器620是终点。因此,高压被施加到源头及连接到其的所有腔,除了终点。低压被施加到终点。流体从源头流动至终点。

[0078] 步骤3是流体转移规则的可选步骤2的示例。该步骤的目的是清扫在节点630与储存器610和620之间的通道。在通道中必须存在气隙,以便通道提供对流体流动的疏水屏障。在没有在步骤3中示出的操作的情况下,通道635和将节点630连接至储存器620的通道可在其中留有流体,这将使其疏水屏障无效。

[0079] 在步骤3中,储存器610暂时地切换回低压,而所有其他压力保持与在步骤2中一样。这导致在通道635中留下的任何流体被送回到储存器610。如在下文中讨论的,存在完成该“通道清扫”功能的替代方式。在流体转移规则的一个周期中,在源头处的非全部流体被移动到终点的情形中,可能需要通道清扫。

[0080] 步骤4、步骤5和步骤6类似于步骤1、步骤2和步骤3,除了流体从储存器615移动至储存器620,而不是从储存器610移动至620。因为从一个腔移动至另一个腔的流体的量能够

通过施加压力的时间来控制,如在示例1中展示的,所以从储存器610移动到储存器620的流体与从储存器615移动到储存器620的流体的比率能够按照实验者的意愿调整。因此,可以通过选择施加到设备605的腔的压力的适当顺序来执行自动稀释。

[0081] 当在源头腔中的仅一些流体被转移走时,用于清空通道的替代手段涉及连接到通道的专用气体管。图7是在横截面中看到的、包括用于清扫微流体通道的端口的可重新配置的微流体设备的图解。图7的设备几乎与图1的设备相同,除了设有气体管、压力端口和气体压力源,以使得能够在通道中形成气隙。

[0082] 在图7中,微流体设备705包括基底层710、疏水流体层715和气动层720。在疏水流体层中的腔被标记为‘A’、‘B’和‘C’。储存器A和节点B通过通道725连接,而节点B和储存器C通过通道730连接。

[0083] 压力源735、740和745分别经由气体管750、755和760分别连接到储存器A、节点B和储存器C。三个压力源中的每一个均能够提供至少两个不同的压力:高压和低压。

[0084] 压力源775和780分别经由气体管785和790分别连接到通道725和730。相比通道,气体管提供对流体流动的更高屏障。在设备705的正常操作中,仅气体,决不是流体,在气体管中流动。

[0085] 显而易见,如果图6的设备605配备有通道清扫气体管,如图7的气体管785和790,则步骤3(流体转移规则的可选步骤2)可被清扫步骤代替,在所述清扫步骤中,压力被施加到通道清扫气体管,而低压将被施加到系统中的所有腔。

[0086] 进行实验以展示在类似于在图6中示出的装置的装置中的自动稀释。图8是表示自动稀释实验的结果的吸收率的曲线图。在自动稀释实验中,从光学吸收率测量值推断水溶液的浓度,其中,更高的吸收率对应更高的溶质浓度。(根据比尔定律,光学吸收率随浓度线性地变化)。在图8中的曲线图因此绘制表示测量的浓度的吸收率相对于目标、或预期浓度的关系。如果从源头溶质和溶剂储存器转移到终点储存器中的流体的量符合预期,则目标浓度是预期结果。

[0087] 当不执行稀释时(“零稀释步骤”,“+”数据点标记符),吸收率2.00(任意单位)对应于目标浓度1.00(单位任意)。可以在一个稀释步骤中获得0.50和0.25的目标浓度:即,通过图6的步骤0至步骤6一次获得。以这种方式获得的数据被标记为“一个稀释步骤”,且在曲线图上利用“o”数据点标记符示出。

[0088] 针对0.25和0.0625的目标浓度,示出在两个稀释步骤之后获得的最终数据(“两个稀释步骤(连续稀释)”,“x”数据点标记符)。在该情形中,图6的过程重复两次。以两种方式获得目标浓度0.25:使用一个稀释步骤或两个稀释步骤。如通过吸收率数据表示的,实际浓度在两种情形中几乎相同。

[0089] 上文中讨论的示例1和2展示,根据流体转移规则施加到储存器和节点的气体压力的顺序使流体能够从可重新配置的微流体系统中的任何储存器移动至任何其他储存器。图9是包括压力定序器915的可重新配置的微流体系统905的图解。

[0090] 在图9中,微流体设备910包括疏水储存器、节点和通道。这些结构在设备的微流体层中形成。每一个储存器和节点均经由诸如气体管920的气体管连接到压力定序器915。压力定序器915连接到压力源925和930。压力定序器915包括一组可编程气体阀。

[0091] 定序器接收压力顺序数据940。该数据包括逐步的指令,其规定什么压力被施加到

设备910中的每一个储存器和节点,以便执行特定流体转移操作。如在示例2中所示,通过重复流体转移规则的步骤,流体能够从可重新配置的微流体系统中的任何储存器移动至任何其他储存器。

[0092] 在实验室实验中,压力定序器915被实施为一组电子地控制的气动阀,其使用在个人计算机上运行的LabVIEW软件(美国国家仪器公司)规划控制。对于该实验,手动计算出将流体从可重新配置的微流体设备中的一个储存器移动至另一储存器所必需的压力顺序数据。然而,可以写出图形软件程序,其允许用户选择源头和终点储存器,其中,程序然后通过重复应用流体转移规则生成适当的压力顺序数据。以这种方式,可以创建直觉系统,其允许用户在不需要理解流体转移规则或其他系统操作细节的情况下执行任意微流体实验。

[0093] 可重新配置的微流体系统可以具有许多储存器和节点,尤其是针对并行生物化学分析设计的那些系统。一种类型的并行分析涉及在从一个样本获得的小体积流体上同时执行许多不同的生物化学实验。第二类型的并行分析涉及在其他方面相同的生物化学实验中,同时处理许多不同的流体样本。这些情形都涉及并行操作,在其中,储存器或节点的组在复杂的流体转移过程的步骤期间一起改变压力。

[0094] 当可重新配置的微流体设备具有成组操作的储存器或节点时,相比为每一个储存器或节点指定分离的气体管,将气体流动歧管集成在设备的气动层中更方便。图10A(横截面视图)和图10B(平面视图)是示出在可重新配置的微流体设备1005中的气体流动歧管的图解。

[0095] 在图10A中,标记为‘B’的方块箭头指示绘制图10B的角度。设备1005包括基底层1010、疏水微流体层1015和气动层1020。例如1030的虚线标示至微流体腔的通道,所述微流体腔在图10A中未示出,因为其不在页面的平面中。气体管1025经由气体流动歧管1035连接至腔1040和腔1045。通过气体管供应的任何气体压力一次加压两个腔。在图10B的平面视图中示出气体流动歧管的布局。气体流动歧管充当用于并行操作的成组腔的压力端口。

[0096] 诸如上文中描述的那些的可重新配置的微流体设备的一个应用是可扩展的多路复用免疫分析。在本文中考虑的免疫分析涉及表面相互作用。在每一个分析中的某一时刻,分子被联结至表面,而不是在溶液中自由浮动。(此类表面-相互作用分析有时被称为非均质分析。)分子所联结至的表面是可重新配置的微流体设备中的通道的壁。

[0097] 最常见的免疫分析是不同种类的酶联免疫吸附分析(ELISA):然而,在下文中描述的设备和技术不受限于ELISA。相反,其适用于在其中分子被联结至表面的任何分析。此外,在下文中描述的设备和技术适用于表面-相互作用分析,其类似于免疫分析,但是不涉及抗体-抗原相互作用。在这些分析中,在分析期间结合至表面且捕捉另一化学物质的化学物质被称为捕捉分析物。所捕捉的物质被称为样本分析物。受捕捉-分析物-样本-分析物复合物的存在影响的试剂被称为检测试剂。

[0098] 免疫分析是涉及抗原-抗体相互作用的一种分析。在一些种类的ELISA实验中,抗原被联结至表面。在其他实验中,抗体被联结至表面。虽然ELISA的生物化学细节或者其他免疫分析方案对于特定实验的科学目的至关重要,但是在下文中描述的设备和技术不取决于这些生物化学细节。因此,每当说明书提及联结至微流体设备中的通道的表面的抗体时,应当理解,在生物化学方面不同种类的实验(其中,抗原或其他类型的分子被联结至表面)中可采用相同的设备。

[0099] 描述了单通道、多通道和多路复用免疫分析设备。单通道分析是涉及联结至表面的一种抗体和一个样本的分析。多通道分析是在其中并联处理许多样本的分析,但是其仅利用一种抗体。在多路复用分析中,在一个样本上执行利用许多不同种类的抗体的实验。

[0100] 多通道和多路复用分析可以被扩展以实施执行利用多个样本和多个抗体的实验的分析系统。然而,多路复用分析更好地利用微流体在小样本的最佳使用方面的希望(promise)。在多通道分析中,样本被从诸如移液管机器人的“宏观流体”设备装载到每一个通道中。然而,在多路复用分析中,单个样本经由微流体通道被按路线引导以利用不同种类的抗体进行测试。

[0101] 在下文中描述的多路复用分析取决于微流体切换的相互作用区域,其在可重新配置的微流体设备中实施。通过串联布置多个微流体切换的相互作用区域实现多路复用。还可以在具有常规微型阀的微流体设备中实施切换的相互作用区域,虽然增加了复杂度。

[0102] 图11-图16是在平面视图中看到的、用于单通道免疫分析的可重新配置的微流体设备的图解。图11-图16概述了单通道免疫分析中的步骤;即,涉及联结至表面的一个抗体和一个样本的分析。在图11-图16中,可重新配置的微流体设备1105包括:储存器1110、1115、1120、1125、1130、1145和1150;节点1135和1140;以及通道1155、1160、1165和1170。其他通道,诸如将储存器1115连接至节点1135的通道,未用附图标记来标记。

[0103] 设备1105可以正如上面所描述的逐层构造;仅储存器、节点和通道的布局不同。在图11中示出的平面视图类似于在图4中的视图。图11的设备的对应的横截面视图未提供,但是将基本上是图1的更复杂的变型。通道1170故意设计为长于其他通道,因为其用作相互作用区域,在该处发生抗原-抗体生物化学反应。

[0104] 在示例ELISA实验中,储存器1110、1115、1120、1125、1130分别包含洗涤缓冲液(例如,带有吐温20的磷酸盐缓冲盐水,“PBST”)、辣根过氧化物酶(“HRP”)缀合物、3,3',5,5'-四甲基联苯胺底物(“TMB”)、微囊藻素抗体和阻断缓冲液(例如,SuperBlock™(美国生命技术公司)或等同物)。当然,哪一个储存器包含什么溶液并不重要,唯一重要的是,每一个溶液有其自己的储存器。储存器1145包含样本溶液,该样本溶液包含微囊藻素目标抗原。

[0105] 示例实验涉及利用抗体涂覆相互作用区域(通道1170),之后是洗涤缓冲液、阻断缓冲液、洗涤缓冲液、样本培养、HRP培养、洗涤缓冲液和TMB底物培养步骤。图11-图14示出步骤,在其中,来自储存器1110、1115、1120、1125、1130中的一个的溶液被经由相互作用区域、通道1170转移至储存器1150。图15和图16示出步骤,在其中,样本溶液被从储存器1145经由相互作用区域1170转移至储存器1150。

[0106] 图11-图16被标记为‘步骤0’、‘步骤1’...‘步骤5’。通过根据流体转移规则施加压力至设备1105的储存器和节点,实现从‘步骤0’至‘步骤1’以及从‘步骤1’至‘步骤2’等的配置改变。在图11-图16中,‘L’和‘H’分别指示施加到储存器或节点的低压或者高压。

[0107] 图11,步骤0,是在其中所有储存器和节点都处于低压的初始状况。阴影强调在储存器1110和1145中存在流体。在图12中,步骤1,来自储存器1110的流体被转移至节点1135。在图13中,步骤2,来自节点1135的流体被转移至节点1140。

[0108] 在图14中,步骤3,来自节点1140的流体被转移至储存器1150。在实际免疫分析实验中,该步骤在两个阶段中完成:首先,流体被从节点1140推动到通道1170中且被允许在那里培养;第二,流体被推动到储存器1150中。该过程例如允许利用抗体涂覆通道1170的壁或

者培养带有抗体的样本,所述抗体已经在在先步骤中被以化学方法联结至通道的壁。

[0109] 在图15中,步骤4,来自储存器1145的样本溶液被转移至节点1140。在图16中,步骤5,样本溶液被从节点1140转移至储存器1150。如在步骤3中,在实际免疫分析中,该转移在两个阶段中完成,包括在通道1170中的培养时间。

[0110] 在图17和图18中给出来自在图11-图16中概述的单通道ELISA实验的结果,其是竞争性ELISA吸收率数据的曲线图。图17和图18比较了来自在图11-图16的设备中执行的生物化学分析的结果与在标准96-孔板中执行的相同生物化学分析的结果。

[0111] 在可重新配置的微流体设备中执行的分析仅使用96-孔板版本所需的样本、酶和底物体积的大约15%。不包括抗体涂覆,以微流体形式进行分析需要29分钟,而96-孔板分析需要94分钟。(96-孔板分析套件带有预涂覆在板上的抗体。在微流体形式中,抗体涂覆需要23分钟。)已经展示了竞争性ELISA,且向其他种类的ELISA(诸如夹置ELISA)的扩展是简单直接的。

[0112] 图17是在用于在96-孔板中执行的竞争性ELISA实验(阴影更深的的数据条)以及用于在图11-图16的可重新配置的微流体设备中执行的相同实验的样本中光学吸收率(任意单位)相对于抗原浓度(十亿分之几)的曲线图。对于两个分析形式,数据之间有很好的的一致性。

[0113] 图18是根据针对负控制(即,其中抗原的浓度是零的实验)测量的吸收率标准化的光学吸收率的曲线图。菱形和正方形数据标记符分别对应于在96-孔板分析中和在微流体设备形式中获得的数据。虚线是96-孔板数据的对数拟合,而实线是微流体设备数据的对数拟合。对于两个分析形式,数据之间有很好的的一致性。

[0114] 刚刚描述的单通道免疫分析设备可以被扩展用于多通道操作。图19-图24是在平面视图中看到的、用于多通道免疫分析的可重新配置的微流体设备的图解。图19-图24概述了在多通道免疫分析中的步骤;即,涉及许多样本和一个表面-联结的抗体的分析。在图19-图24中,可重新配置的微流体设备1905包括:储存器1910、1915、1920、1925、1930、1945和1950;节点1935和1940;以及通道1955、1960、1965和1970。其他通道,诸如将储存器1915连接至节点1935的通道,未用附图标记来标记。从一个免疫分析实验复制到下一个的结构也不用附图标记来标记。节点1935的体积是在图11中的对应节点1135的大约八倍。

[0115] 尽管在上下文中清楚,但是应当记住在“多通道”免疫分析和具有两个或更多,即,“多个”微流体通道的微流体设备之间的差别。在本文中讨论的每个微流体设备均具有多于一个微流体通道。(如果设备仅有一个微流体通道,其也将仅具有两个储存器且没有节点,以及或许将不是非常有用。)在免疫分析的背景中,“多通道”意思是同时执行多于一个免疫分析实验。在多通道设备的实验“通道”中执行每一个实验。设备1905具有29个微流体通道和八个免疫分析实验通道。虚线矩形1975例如封闭一个免疫分析通道。

[0116] 设备1905可以正如上面所描述的逐层构造;仅储存器、节点和通道的布局不同。在图19中示出的平面视图类似于在图4中的视图。图19的设备的对应的横截面视图未提供,但是将基本上是图1的更复杂的变型。通道1970故意设计为长于其他通道,因为其用作发生抗原-抗体生物化学反应的相互作用区域。

[0117] 作为示例,可以执行多通道ELISA,其中,储存器1910、1915、1920、1925、1930分别包含PBST、HRP缀合物、TMB、微囊藻素抗体和阻断缓冲液。当然,哪一个储存器包含什么溶液

并不重要,唯一重要的是,每一个溶液均具有其自己的储存器。储存器1145包含样本溶液,且在八个免疫分析通道中的每一个对应的储存器可以包含其自己的、不同样本溶液。

[0118] 多通道ELISA涉及利用抗体涂覆相互作用区域(通道1970),之后是洗涤缓冲液、阻断缓冲液、洗涤缓冲液、样本培养、HRP培养、洗涤缓冲液和TMB底物培养步骤。图19-图22示出步骤,在其中,例如,来自储存器1910、1915、1920、1925、1930中的一个的溶液经由相互作用区域、通道1970转移至储存器1950。这些步骤在所有八个免疫分析通道上同时执行。图23和图24示出步骤,在其中,例如,样本溶液被从储存器1945经由相互作用区域1970转移至储存器1950。这些步骤在所有八个免疫分析通道上同时执行,每一个均带有其自己的可能不同的样本溶液。

[0119] 图19-图24被标记为‘步骤0’、‘步骤1’…‘步骤5’。通过根据流体转移规则施加压力至设备1905的储存器和节点,实现从‘步骤0’至‘步骤1’,以及从‘步骤1’至‘步骤2’等的配置改变。在图19-图24中,‘L’和‘H’分别指示施加到储存器或节点的低压或者高压。

[0120] 图19,步骤0,是所有储存器和节点都处于低压的初始状况。阴影强调在储存器1910和1945中存在流体。在其他对应于储存器1945的未编号的储存器中也存在流体。在图20中,步骤1,来自储存器1910的流体被转移至节点1935。在图21中,步骤2,来自节点1935的流体被转移至节点1940,以及转移至对应于节点1940的其他未编号的节点。

[0121] 在图22中,步骤3,来自节点1940的流体被转移至储存器1950。类似的流体转移在其他免疫分析通道中的每一个中同时发生。在免疫分析实验中,该步骤在两个阶段中完成:首先,流体被从节点1940推动到通道1970中且被允许在那里培养;第二,流体被推动到储存器1950中。该过程例如允许利用抗体涂覆通道1970的壁或者培养带有抗体的样本,所述抗体已经在先步骤中被以化学方法联结至通道的壁。

[0122] 在图23中,步骤4,来自储存器1945的样本溶液被转移至节点1940。该相同流体移动在八个免疫分析通道中的每一个中发生,但是在每一个中样本的成分可以不同。在图24中,步骤5,样本溶液被从节点1940转移至储存器1950。如在步骤3中,在实际免疫分析中,该转移在两个阶段中完成,包括在通道1970中的培养时间。该相同流体移动在八个免疫分析通道中的每一个中发生。在步骤5之后,可以例如针对光学吸收对储存器1950和对应的储存器中的流体进行测试。可以测量吸收,同时流体在设备1905中,或者流体可以被卸载至外部容器(96-孔板,例如),如上文结合图3所述的。

[0123] 多通道免疫分析设备1905是单通道设备1105的一般化。其允许特定免疫分析化学(chemistry)被一次施加到许多样本。尽管设备1905同时处理八个样本,但是在设计中可以包括额外的免疫分析通道,以处理甚至更多的样本。

[0124] 例如,图25是用于96-通道免疫分析的可重新配置的微流体设备2505的概念图解。设备2505的96-流体-样本输出可以被装载到96-孔板中以利用标准板阅读器进行分析。图25是示意图。在该图中,圆2510表示储存器,其可以例如包含洗涤缓冲液、酶、底物、抗体和阻断缓冲液。这些储存器类似于在图19-图24中的储存器1910-1930。椭圆形2515表示类似于在图19-图24中的储存器1935的储存器。大括号2520指示免疫分析通道的组,诸如2525。这些免疫分析通道类似于在图19-图24中的免疫分析通道1975。每一个通道均可以装载独特的样本,在图25中大的数字“24”指示在组中布置有24个免疫分析通道。四个此类组24总共形成96个免疫分析通道。当然,类似2505的设备可以被设计为带有不同数目的免疫分析

通道。带有384或1536个通道的设备可以构造成例如与普遍的孔板配置相容。

[0125] 图19-图25的多通道免疫分析设备的一个限制在于,每一个样本均被从诸如移液管机器人的外部“宏观流体”系统装载到微流体设备中。这意味着,每种类型的免疫分析都需要宏观的样本体积。在下文中描述的多路复用分析设备消除了该限制。

[0126] 一旦样本被装载到多路复用分析设备中,其能够以许多生物化学方面不同的免疫分析全部在同一设备上进行测试。这意味着,在与上文中讨论的多通道分析相比较时,需要更小的起始样本体积。

[0127] 多路复用免疫分析设备包括此处限定为“微流体切换的相互作用区域”的微流体结构。微流体切换的相互作用区域是一种微流体通道,在其一端处经由节点连接至两个输入通道。相互作用区域在其另一端处经由另一节点连接至两个输出通道。相互作用区域被“切换”,因为上文中描述的节点的作用允许操作设备,使得流体从输入通道中的一个(而不是另一个)行进至输出通道中的一个(而不是另一个)。不能利用单个微流体阀复制节点的切换作用。然而,如在下文中讨论的,可以利用微型阀的更复杂的布置实施切换的相互作用区域。

[0128] 图26示出两种操作模式中的微流体切换的相互作用区域2605。在“A”处,操作相互作用区域,使得流体从其输入中的一个行进至其输出中的一个。在“B”处,操作相互作用区域,使得流体从另一输入行进至另一输出。在图中的阴影强调这两种模式。流体还可以沿相反方向行进,因此“输入”和“输出”仅用作通道标记,而不作为流动方向的指示。

[0129] 在图26中,输入微流体通道2610和2620经由节点2635连接到微流体通道2630。微流体通道2635经由节点2640连接到输出微流体通道2615和2625。

[0130] 在“A”处切换的相互作用区域的操作如下。来自通道2610的流体被积聚在节点2635中。然后流体被从节点2635发送至节点2640。最终,流体被经由通道2615送出。正如在上文中讨论的图4和图5的流体转移实验中流体不泄漏到储存器“C”中一样,流体也不泄漏到通道2620或2625中。在“B”处切换的相互作用区域的操作是类似的,除了流体从通道2620到达节点2635处,且经由通道2615离开节点2640。

[0131] 两种其他操作模式是可能的,但是未示出。流体可以从通道2610切换至2625,或者流体可以从通道2620切换至2615。这些额外模式未示出,因为其类似于模式“A”和“B”,且对于多路复用分析的讨论而言,其不是必需的。

[0132] 利用如在图27中所示的具有串联连接的多个微流体切换的相互作用区域的可重新配置的微流体设备执行多路复用免疫分析。图27示出示例,在其中,两个切换的相互作用区域串联连接。在图28-图33中示出带有串联的三个切换的相互作用区域的系统。事实上,系统可以被设计为带有串联连接的任何数目的切换的相互作用区域。当切换的相互作用区域串联连接时,一个相互作用区域的输出通道连接到下一个相互作用区域的输入通道。所有相互作用区域也可以连接到共用输入通道。

[0133] 在类似图27的系统的系统中,在多个相互作用区域中处理一个样本。每一个相互作用区域均支持利用不同抗体的免疫分析。因此,能够对一个样本测试许多不同抗原的存在。抗原-抗体相互作用的高特异性允许在不同免疫分析中同时或者相继地处理同一样本。可以在每一个相互作用区域中使用相同的酶联结检测化学,因为每一个相互作用区域均具有其自己的底物输出。

[0134] 在图27中,底物输入通道2705被分成两个分支2710和2715,其分别通向相互作用区域2720和2725。相互作用区域2720和2725具有与在图26中的相互作用区域2605相同的结构。在正常免疫分析操作期间,相互作用区域2720从通道2710得到流体输入且将其经由通道2730送出,或者相互作用区域2720从通道2745得到流体输入且将其经由通道2750送出。类似地,相互作用区域2725从通道2715得到流体输入且将其经由通道2735送出,或者相互作用区域2725从通道2740得到流体输入且将其经由通道2745送出。

[0135] 用于利用类似图27的系统的系统执行多路复用免疫分析的总体步骤(忽略冲洗、缓冲液等)是:利用(可能不同的)种类的抗体涂覆每一个相互作用区域;将样本装载到相互作用区域中且培养;将底物装载到相互作用区域中;从每一个相互作用区域单独地收集底物;例如通过光学吸收来分析所收集的底物。替代地,样本能够被装载到一个相互作用区域中用于培养,且然后稍后被送至随后的相互作用区域。这些步骤在图28-图33中示出,图28-图33是用于多路复用免疫分析的可重新配置的微流体设备的图解。

[0136] 类似图11-图16和图19-图24,图28-图33以平面视图示出可重新配置的微流体设备。设备包括储存器、节点和通道,且其经由应用流体转移规则使流体移动。因为已经在本文中以若干示例解释和展示了流体转移规则,所以图28-图33不包括诸如“H”和“L”的压力标记。图28-图33也省略了稍后结合图34描述的一些可选节点。此外,图28-图33及相关描述省略了各种冲洗、缓冲和酶缀合步骤。确切而言,图28-图33的讨论涉及描述流体移动,其允许在多路复用免疫分析设备中的多路复用免疫分析。所有此类流体移动可以经由应用流体转移规则实现,且压力可以利用诸如上文中讨论且在图9中示出的压力定序器自动地施加在节点和储存器处。

[0137] 在图28中,可重新配置的微流体设备2805包括:储存器2807、2820、2832、2847、2862、2870;节点2825、2831、2840、2846、2855、2861、2877,以及通道2810、2812、2815、2817、2822、2830、2835、2837、2845、2850、2852、2860、2865和2867。抗体供应Ab1、Ab2和Ab3分别经由供应管2827、2842和2857连接到节点2831、2846和2861。

[0138] 在图28中,来自Ab1的抗体溶液被装载到节点2831中,来自Ab2的抗体溶液被装载到节点2846中,以及来自Ab3的抗体溶液被装载到节点2861中。可以以上文中结合图2所述的方式实现从抗体供应至节点的抗体装载。这是暂时存储流体的节点的示例。

[0139] 在图29中,来自Ab1的抗体被以化学方法联结至通道2830的壁,来自Ab2的抗体被以化学方法联结至通道2845的壁,以及来自Ab3的抗体被以化学方法联结至通道2860的壁。

[0140] 在图30中,来自样本供应的样本溶液经由供应管2872装载到储存器2870中。在样本溶液被装载在储存器中之后,其被通过通道2867、2860、2850、2845、2835、2830和2822发送。在通道2830、2845和2860中,样本溶液分别与来自抗体溶液Ab1、Ab2和Ab3的抗体相互作用。样本溶液可以一次分布在所有三个相互作用区域(2830、2845和2860)中以进行同时免疫分析,或者其可以首先保持在一个相互作用区域中,且稍后发送至其他相互作用区域以进行顺序免疫分析。抗体不从一个相互作用区域移动至另一个,因为其以化学方法联结至通道2830、2845和2860的壁。

[0141] 在图31中,来自底物供应的底物溶液经由供应管2875装载到储存器2807中。底物溶液然后移动到节点2877,且继续分别经由通道2812、2815和2817移动至节点2825、2840和2855。通道2812、2815和2817可以被设计为具有相同长度。替代地,底物溶液可以装载到节

点2877中;如果期望的话,底物溶液可以然后按照顺序发送至节点2825、2840和2855。

[0142] 在图32中,分别在通道2830、2845和2860中与抗原-抗体复合物相互作用之后,底物溶液从节点2825移动至节点2831,从节点2840移动至节点2846,以及从节点2855移动至节点2861。

[0143] 最终在图33中,底物溶液分别从节点2831、2846和2861移动至储存器2832、2847和2862。此处,溶液可以被卸载(如例如在图3中)以进行光学吸收分析。

[0144] 基于串联连接的多个微流体切换的相互作用区域的设备2805允许一个样本溶液与联结至不同微流体通道的壁的不同种类的抗体相互作用。然后在那些通道中的每一个中单独地执行抗原-抗体相互作用的检测。这对于免疫分析是有帮助的,因为仅有限数量的不同酶联检测方案是已知的,其中,基于HRP裂解TMB的一个是最常见的。

[0145] 设备2805具有三个相互作用区域以利用多达三种不同种类的抗体来测试样本。然而,设备能够通过添加串联的更多微流体切换的相互作用区域被扩展以利用更多不同种类的抗体进行操作。

[0146] 图34示出图28-图33的可重新配置的微流体设备,其中,添加可选的节点2880、2882、2884、2886、2888和2890。这些可选的节点、或“缓冲节点”,允许设备2805的完全并行操作以将抗体和底物装载到相互作用区域中。上文中讨论的图29和图32示出操作,在其中,流体在设备2805的三个相互作用区域中流动。然而,当仅在那些图中示出的节点存在时,在相互作用区域中的流体流动必须顺序地发生,而不是同时地发生。(在相互作用区域之外,其他流体流动可以同时发生。)

作为示例,在图29中,考虑利用Ab1涂覆通道2830。这通过将节点2831设置为高压并将节点2825设置为低压实现。如果利用通道2845以及节点2846和2840同时执行相同操作,则流体也将从节点2831行进至节点2840(低压)。在图34中,设置为高压的缓冲节点2880以及设置为低压的缓冲节点2882在该操作期间防止流体从节点2831非期望地流动至节点2840。

[0147] 当底物溶液从节点2825移动至节点2831(以及从2840移动至2846和从2855移动至2861)时,在图32的场景中存在类似的情况。在图34中,缓冲节点2880被设置为低压,且缓冲节点2882被设置为高压,以防止流体从节点2840非期望地流动至节点2831,在所有情形中,缓冲节点2880被设置为与节点2831相同的压力,且缓冲节点2882被设置为与节点2840相同的压力。类似地,缓冲节点2884可以总是被设置为与节点2846相同的压力,且缓冲节点2886可以总是被设置为与节点2855相同的压力等。

[0148] 可选的缓冲节点2880、2882、2884、2886、2888和2890因此防止在串联连接的相互作用区域中同时发生的流体流动彼此污染。这不是多路复用免疫分析所要求的能力,因为可以顺序地执行在相互作用区域中的流体流动。然而,同时操作也减少了节点压力定序的复杂度。当存在可选的缓冲节点时,在例如节点2825和2840处的压力可以总是设置成彼此相等,都高或者都低,且因此,其可以从共用的压力管或压力歧管供应。这减少了所需要的压力管和外部压力源的数量。

[0149] 还可以利用如在图35中所示的微流体阀来实施带有微流体切换的相互作用区域的免疫分析设备。图35可以与图26和图27相比较。图27和图35示出具有串联连接的多个微流体切换的相互作用区域的微流体设备。然而,图35的设备利用常规的微型阀实施,而图27的设备利用储存器和节点实施。微型阀是微流体设备,其打开和关闭以允许或者防止在微

流体通道中经过微型阀的流体流动。此处考虑的微型阀可以属于任何常规设计,诸如通常打开的微型阀或者通常关闭的微型阀。

[0150] 在图35中,底物输入通道3505被分成两个分支3510和3515,其分别通向相互作用区域3520和3525。相互作用区域3520和3525包括与在图26中的相互作用区域2605相同的结构。然而,在图35中,相互作用区域基于微型阀且还包括额外的排放端口。

[0151] 在正常免疫分析操作期间,相互作用区域3520可以将流体输入从通道3510按路线引导至底物输出1;或者其可以将流体输入从泵1按路线引导至样本输出;或者其可以将流体从泵1按路线引导至Ab排放1。类似地,相互作用区域3525将流体输入从通道3515按路线引导至底物输出2;或者其将流体输入从泵2按路线引导至样本输出(经由相互作用区域3520);或者其可以将流体从泵2按路线引导至Ab排放2。

[0152] 需要排放端口Ab排放1和Ab排放2,因为基于微型阀的系统不包括能够暂时存储流体的节点。在该情形中,当操作泵1以将在Ab装载端口1处供应的抗体涂覆在通道3560的壁上时,必须为已经在该通道中的流体提供某个去处-排放端口Ab排放1。

[0153] 相互作用区域3520用作微流体切换的相互作用区域的微型阀实施方式的示例。相互作用区域3520包括微型阀3530、3535、3540、3545、3550和通道3560。

[0154] 为了将流体从通道3510按路线引导至底物输出1,打开微型阀3540和3545且关闭微型阀3530、3535和3550。为了将流体从泵1按路线引导至样本输出,打开微型阀3530和3550且关闭微型阀3535、3540和3545。为了将流体从泵1按路线引导至Ab排放1,打开微型阀3535和3550且关闭微型阀3530、3540和3545。

[0155] 串联连接的、基于微型阀的相互作用区域能够执行基于节点的设备的功能,诸如在图27中所示。具体来说,图27和图35两者的设备:(a)允许单个样本溶液与多相互作用区域相互作用;以及(b)在每一个相互作用区域中单独地允许抗原检测(经由底物相互作用)。图34和图35的设备允许在其所有相互作用区域中发生同时流体流动。

[0156] 在图35中的泵1和泵2是微流体泵,其可以各自被实施为一系列三个微流体阀。Ab装载端口1和Ab装载端口2是端口,经由其,抗体可以被装载到微流体系统中。样本输入是端口,经由其,样本可以被装载到微流体系统中。

[0157] 基于多个微流体切换的相互作用区域的多路复用免疫分析设备允许在许多不同的免疫分析中测试单个小-体积样本。在不同相互作用区域中执行样本中的不同抗原的检测;因此,在每一个相互作用区域中,检测机理可以相同。多路复用分析可以被扩展,以在系统中跨多个免疫分析来分析多个样本,所述系统包含诸如在图27-图35中示出的那些的设备的许多复制品。

[0158] 提供公开实施例的上述描述,以使任何本领域技术人员能够制造或使用本发明。对这些实施例的各种修改将对本领域技术人员容易地显而易见,且在不脱离本公开的范围的情况下,在本文中限定的原理可以被应用到其他实施例。因此,本公开不旨在受限于在本文中示出的实施例,而是与本文中公开的原理和新颖特征一致的最宽范围对应。

[0159] 优选地包括本文中所述的所有元件、部分和步骤。应当理解,如对本领域技术人员将显而易见的,这些元件、部分和步骤中的任一个可以通过其他元件、部分和步骤代替,或者一起删除。

[0160] 构思

更详细地,本文还公开了至少如下构思。

[0161] 构思1. 一种可重新配置的微流体系统,其包括:

两个或更多个微流体切换的相互作用区域,多个相互作用区域具有至少两个微流体输入通道和两个微流体输出通道,且多个相互作用区域串联连接,使得一个相互作用区域的输出通道连接到下一个相互作用区域的输入通道。

[0162] 构思2. 根据构思1所述的可重新配置的微流体系统,多个相互作用区域也连接到共用的微流体输入通道。

[0163] 构思3. 根据构思1所述的可重新配置的微流体系统,其中,多个微流体切换的相互作用区域包括疏水微流体通道,所述疏水微流体通道具有经由第一微流体腔连接到两个疏水微流体输入通道的第一端和经由第二微流体腔连接到两个疏水微流体输出通道的第二端,所述疏水微流体通道对流体流动的阻力高于所述腔对流体流动的阻力,且多个腔包括气体压力端口。

[0164] 构思4. 根据构思3所述的可重新配置的微流体系统,其中,一个相互作用区域的疏水微流体输出通道经由串联连接的下述连接到下一个相互作用区域的疏水微流体输入通道:(1) 第一微流体腔、(2) 疏水微流体通道、和(3) 第二微流体腔。

[0165] 构思5. 根据构思3所述的可重新配置的微流体系统,多个疏水微流体通道对流体流动的阻力是所述腔对流体流动的阻力的至少100倍。

[0166] 构思6. 根据构思3所述的可重新配置的微流体系统,多个疏水微流体通道对流体流动的阻力是所述腔对流体流动的阻力的至少1,000倍。

[0167] 构思7. 根据构思3所述的可重新配置的微流体系统,多个疏水微流体通道对流体流动的阻力是所述腔对流体流动的阻力的至少10,000倍。

[0168] 构思8. 根据构思3所述的可重新配置的微流体系统,所述腔在结合至基底层的疏水微流体层中形成,且所述腔通过结合至微流体层的气动层密封。

[0169] 构思9. 根据构思8所述的可重新配置的微流体系统,所述微流体层由聚二甲基硅氧烷制成。

[0170] 构思10. 根据构思8所述的可重新配置的微流体系统,所述微流体层由氟化乙丙烯制成。

[0171] 构思11. 根据构思8所述的可重新配置的微流体系统,所述微流体层由聚四氟乙烯制成。

[0172] 构思12. 根据构思8所述的可重新配置的微流体系统,所述气动层包括气体歧管,其充当用于两个或更多个腔的压力端口。

[0173] 构思13. 根据构思3所述的可重新配置的微流体系统,其还包括流体配管,其将腔连接至维持在大气压力处的外部流体存储件。

[0174] 构思14. 根据构思3所述的可重新配置的微流体系统,其还包括气体配管,其经由气体压力端口将一个或多个腔连接至气体压力源。

[0175] 构思15. 根据构思3所述的可重新配置的微流体系统,至少一个微流体通道具有气体压力端口。

[0176] 构思16. 根据构思3所述的可重新配置的微流体系统,其还包括压力定序器,其包含一组气体阀,所述压力定序器通过气体配管连接至:高压气体源、低压气体源和至少一个

腔。

[0177] 构思17. 根据构思16所述的可重新配置的微流体系统,根据压力顺序数据,所述压力定序器将高气体压力和低气体压力施加至所述至少一个腔。

[0178] 构思18. 根据构思17所述的可重新配置的微流体系统,多个疏水微流体通道对流体流动的疏水压力屏障小于在高气体压力和低气体压力之间的压力差异。

[0179] 构思19. 根据构思18所述的可重新配置的微流体系统,所述压力顺序数据遵循流体转移规则,在其中,高气体压力被施加到流体从其转移的源头腔,且低气体压力被施加到流体被转移至其的终点腔,且高气体压力被施加到通过通道连接到源头腔的任何腔(除了终点腔),且低气体压力被施加到通过通道连接到终点腔的任何腔(除了源头腔),以及其中,高气体压力是大于低气体压力的压力。

[0180] 构思20. 根据构思1所述的可重新配置的微流体系统,其中,每一个微流体切换的相互作用区域均包括微流体通道,其具有连接到三个输入微流体通道的第一端和连接到两个输出微流体通道的第二端,每一个输入或输出微流体通道均包括微流体阀。

[0181] 构思21. 一种用于执行多路复用免疫分析的方法,所述方法包括根据压力顺序数据操作根据构思19所述的可重新配置的微流体系统,使得所述压力定序器引导系统中的流体流动,其引起不同种类的样本-分析物-捕捉-分析物反应在不同的相互作用区域中发生,但是相同种类的检测试剂反应在多个相互作用区域中发生。

[0182] 构思22. 根据构思21所述的方法,其中,所述样本-分析物-捕捉-分析物反应是抗体-抗原反应。

[0183] 构思23. 根据构思21所述的方法,其中,检测试剂反应是酶联检测反应。

[0184] 构思24. 根据构思21所述的方法,其中,所述压力定序器引导流体流动,经由其,捕捉分析物溶液被同时装载到多个相互作用区域中。

[0185] 构思25. 根据构思21所述的方法,其中,所述压力定序器引导流体流动,经由其,检测试剂溶液被同时装载到多个相互作用区域中。

[0186] 构思26. 根据构思21所述的方法,其中,所述压力定序器引导流体流动,经由其,样本分析物溶液同时在多个相互作用区域中培养。

[0187] 构思27. 根据构思21所述的方法,其中,所述压力定序器引导流体流动,经由其,样本分析物溶液在多个相互作用区域中顺序地培养。

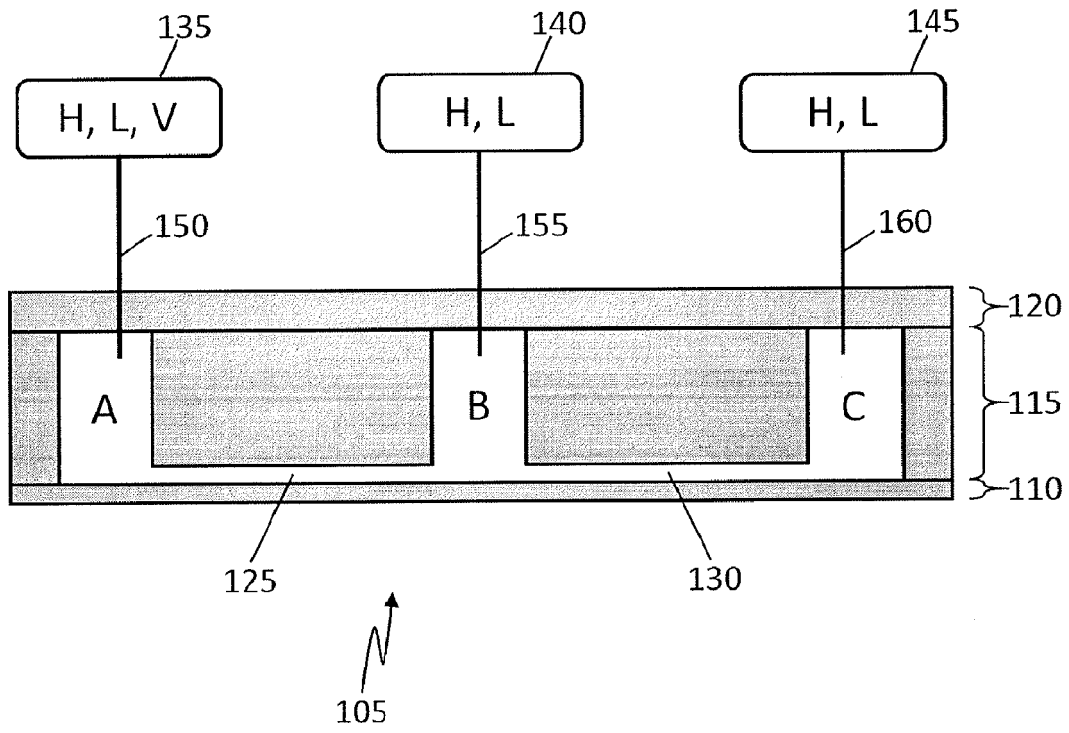


图 1

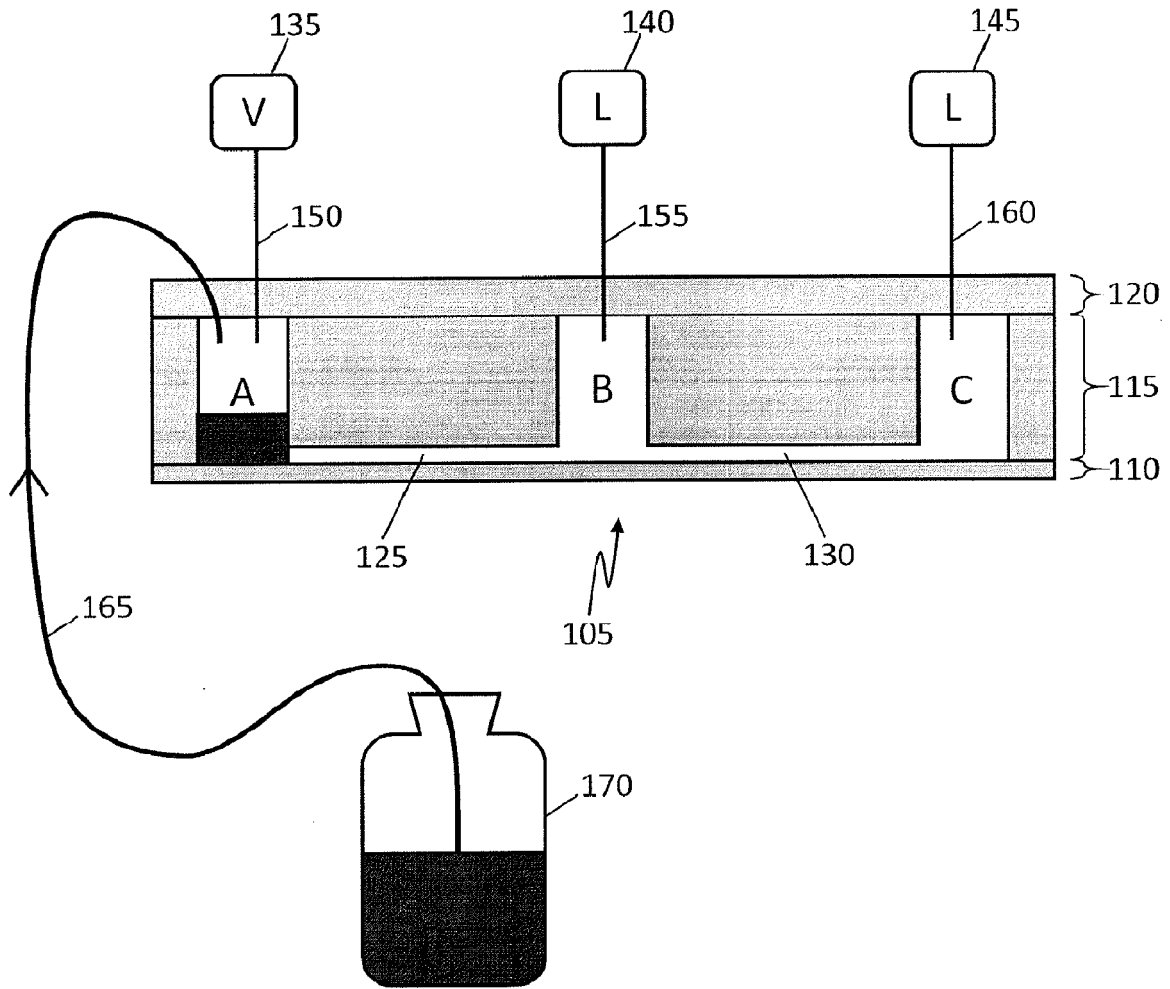


图 2

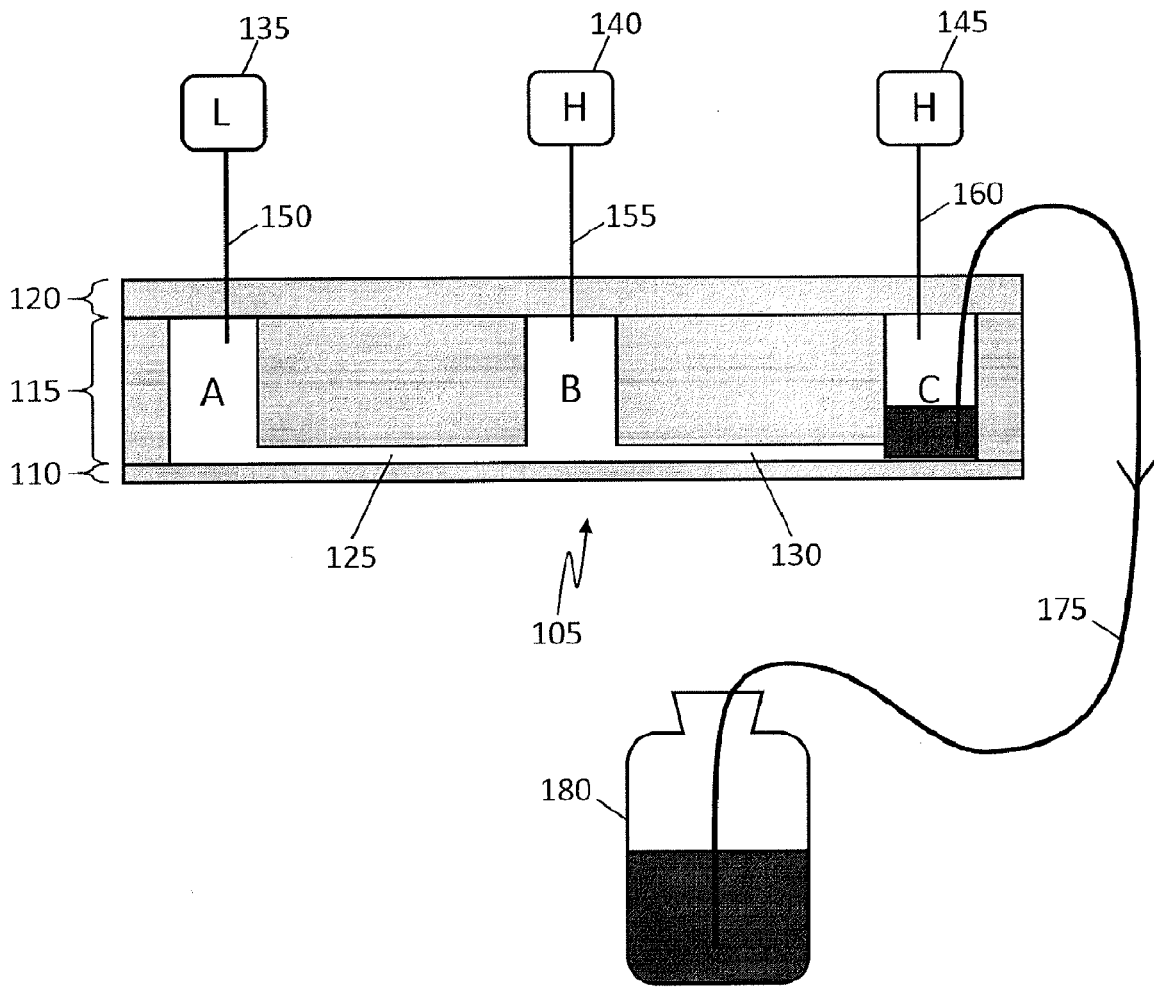


图 3

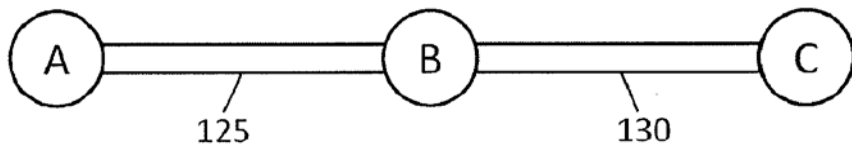


图 4A

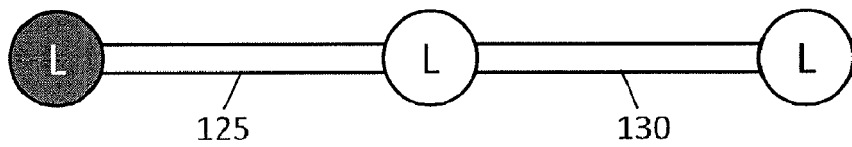


图 4B

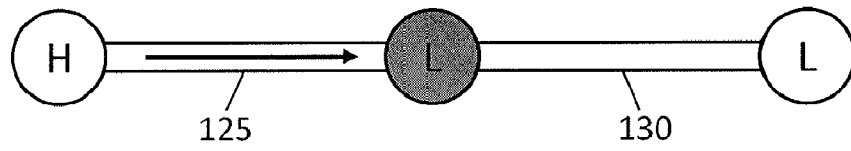


图 4C

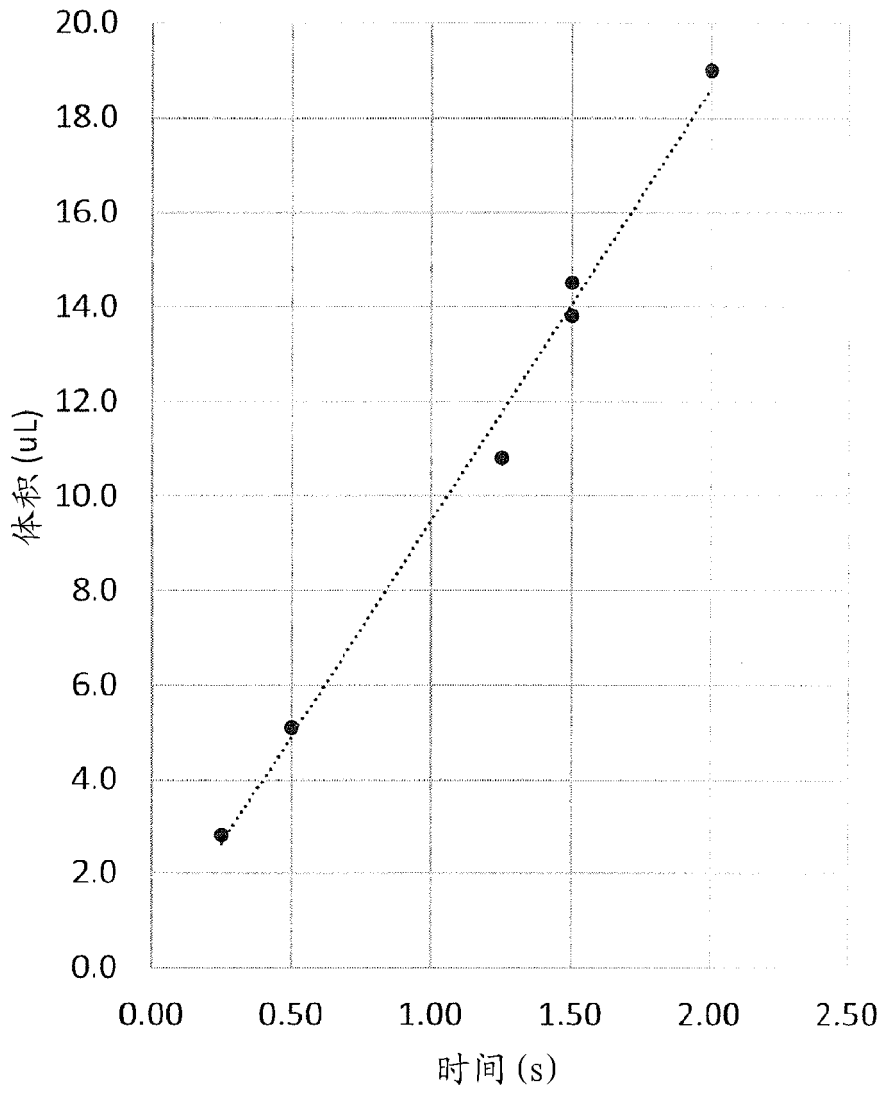


图 5

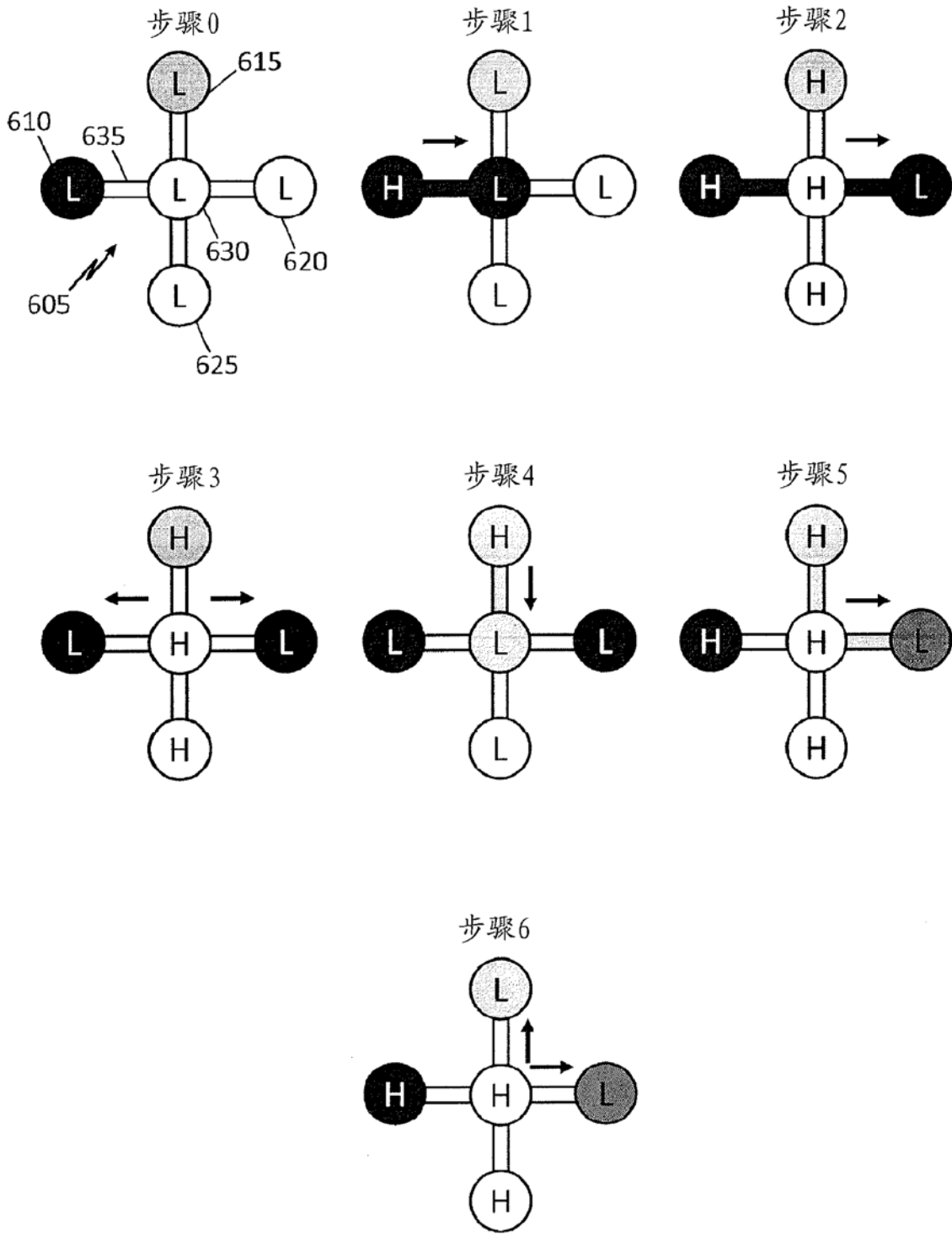


图 6

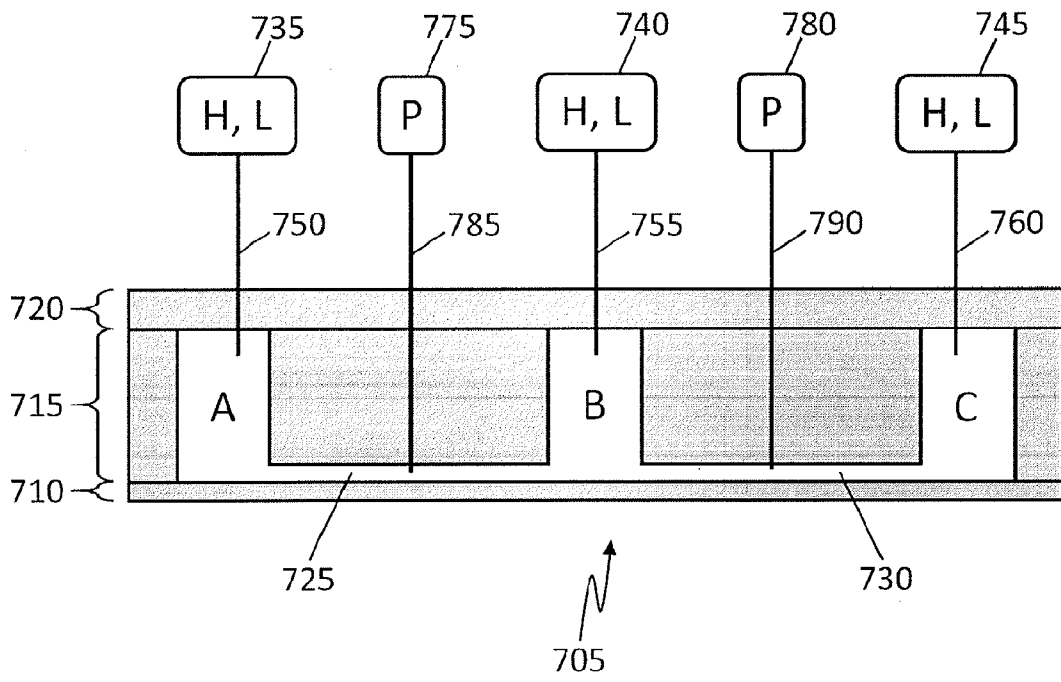
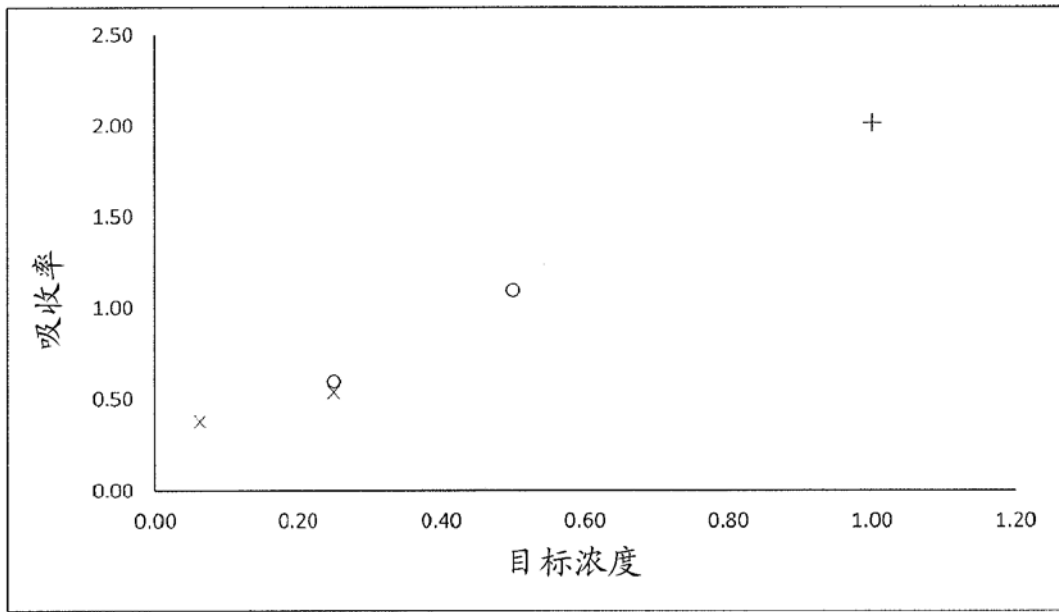


图 7

自动稀释数据



- + 零稀释步骤
- 一个稀释步骤
- x 两个稀释步骤 (连续稀释)

图 8

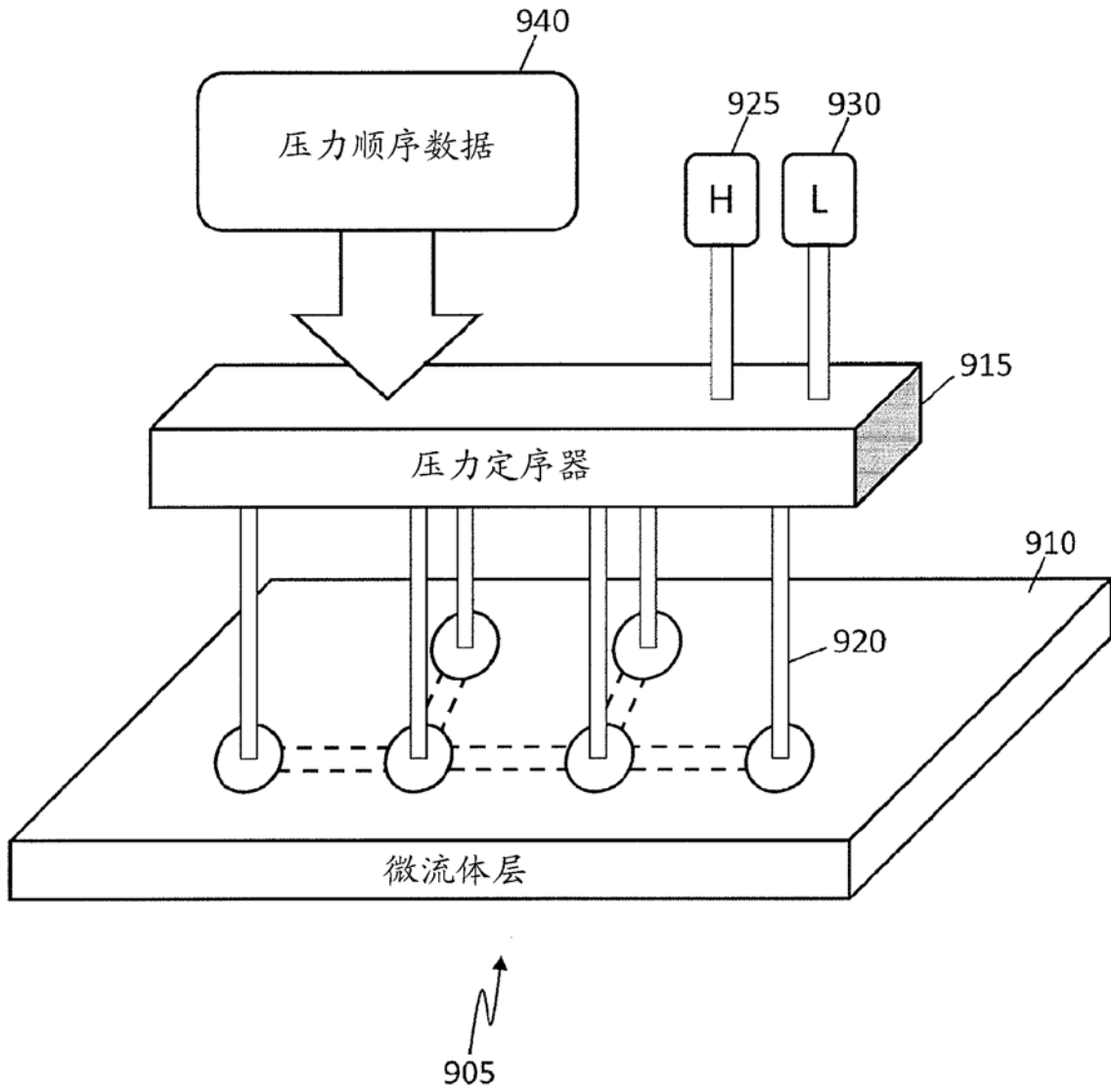


图 9

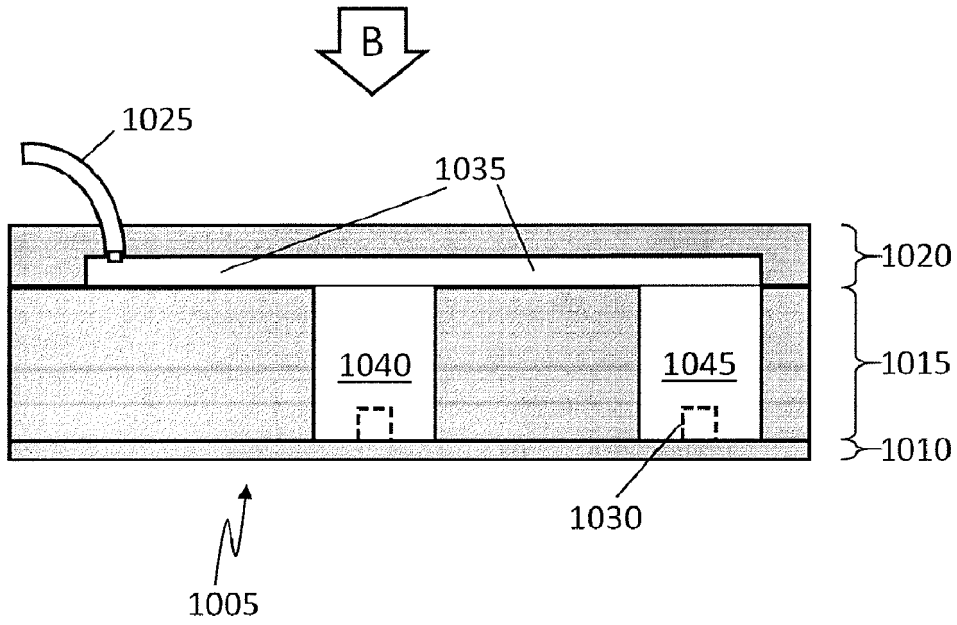


图 10A

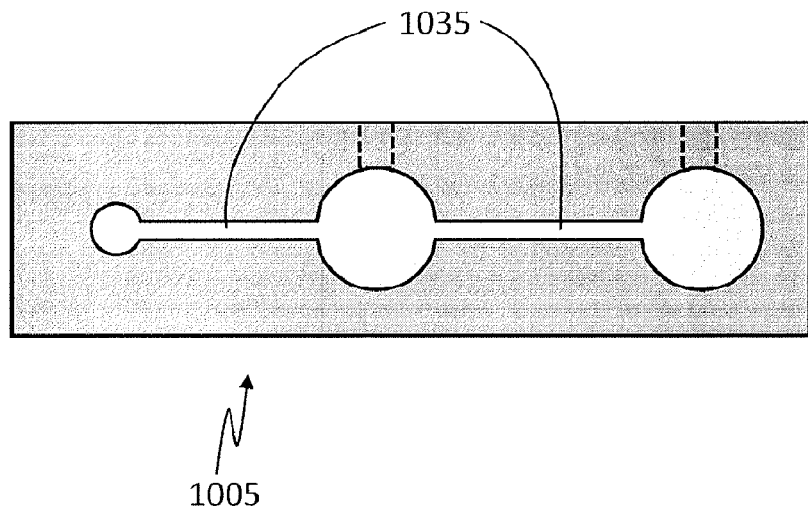


图 10B

步骤0

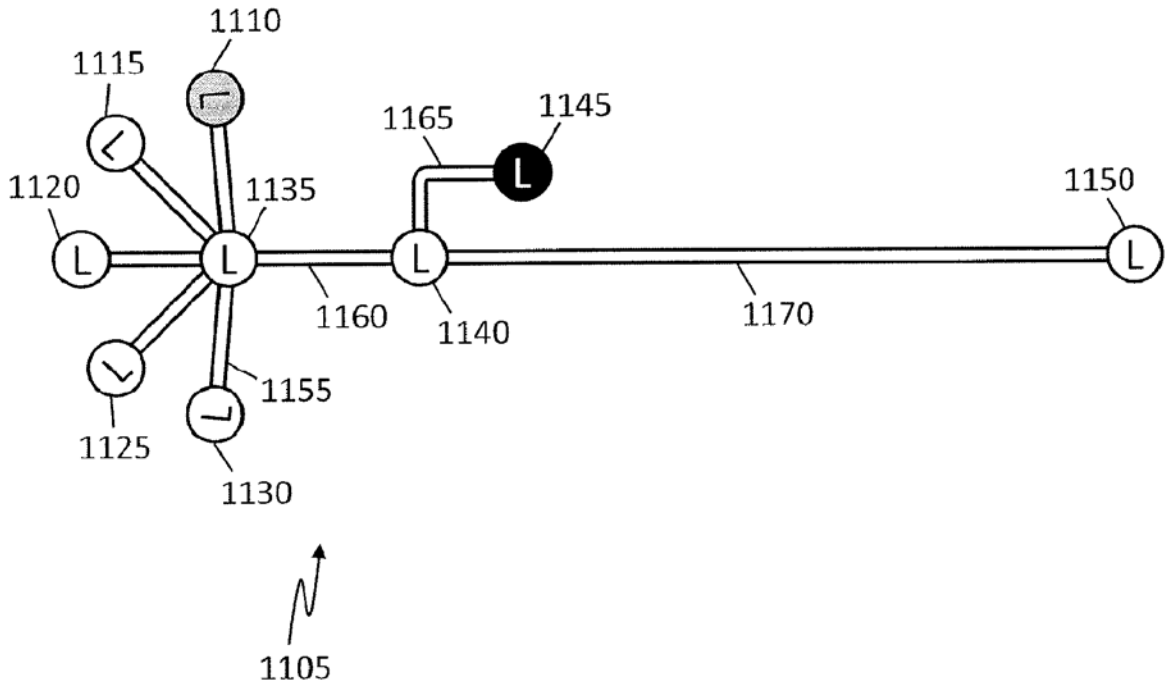


图 11

步骤1

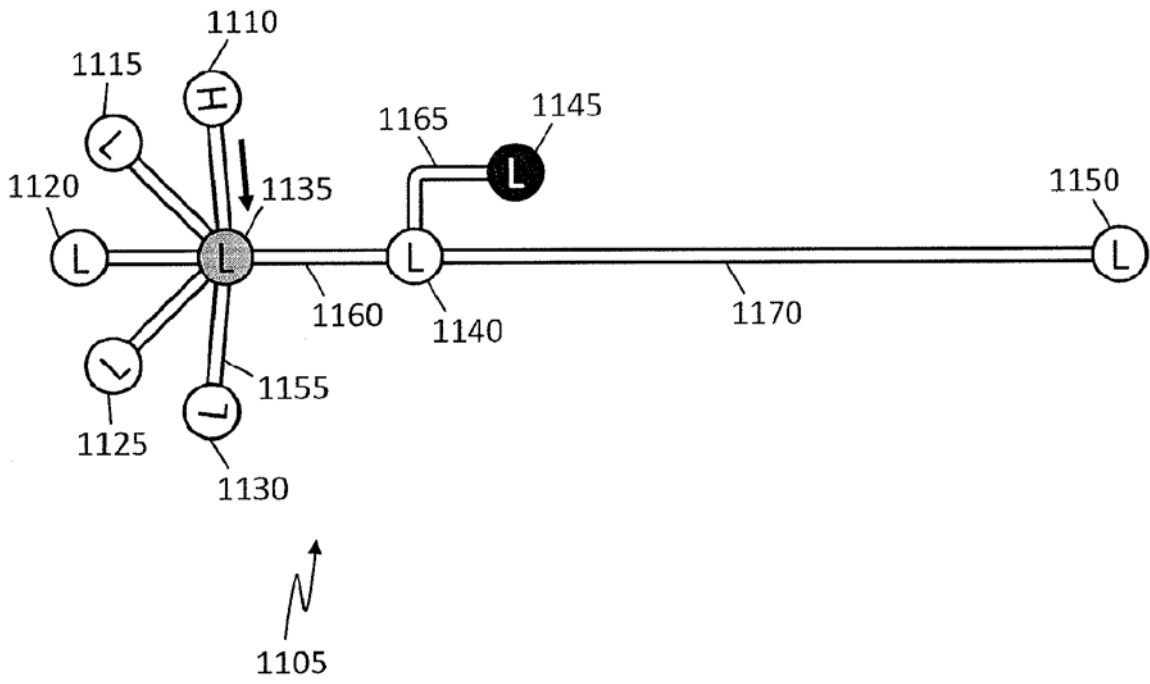


图 12

步骤2

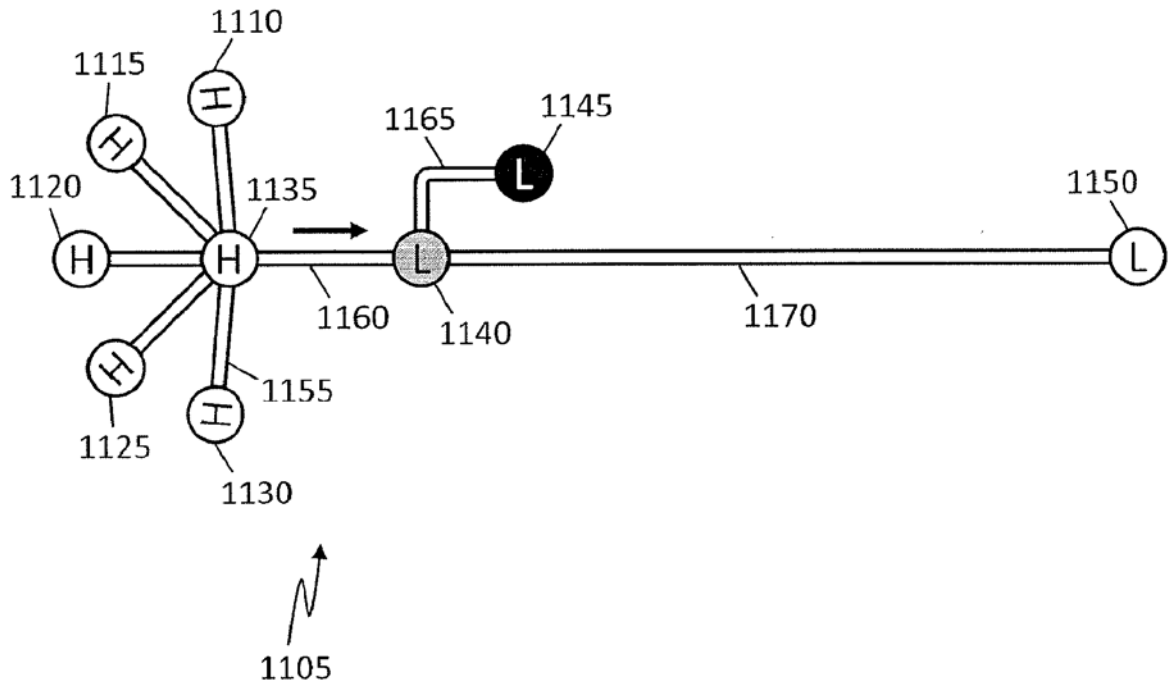


图 13

步骤3

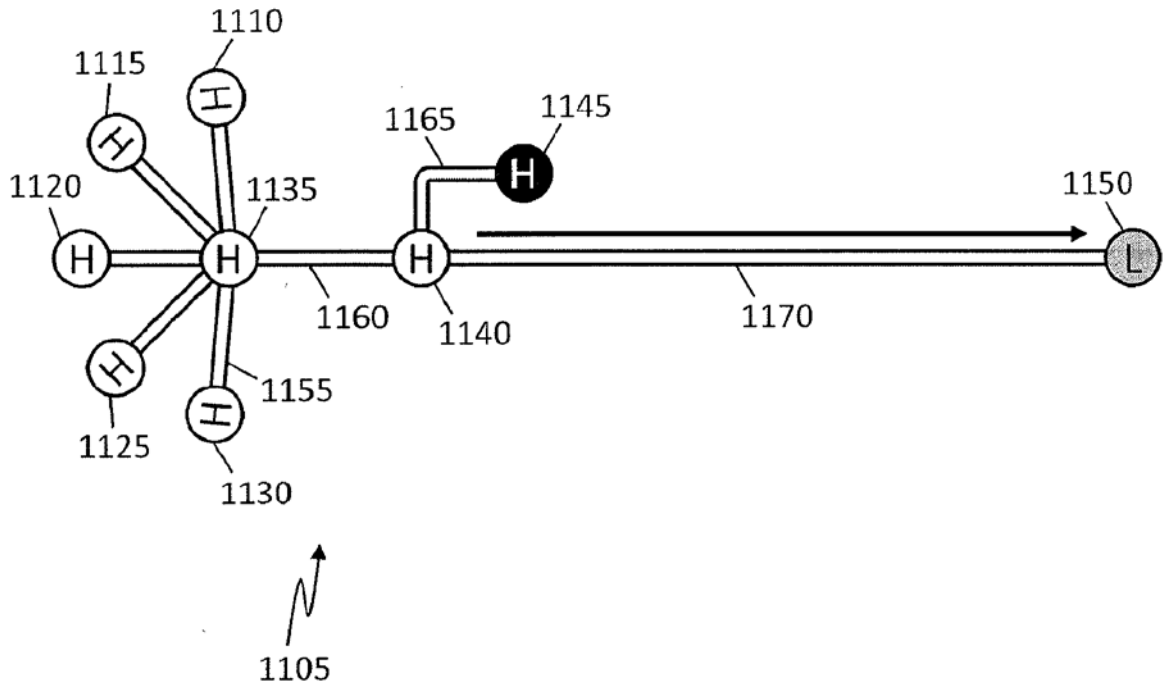


图 14

步骤4

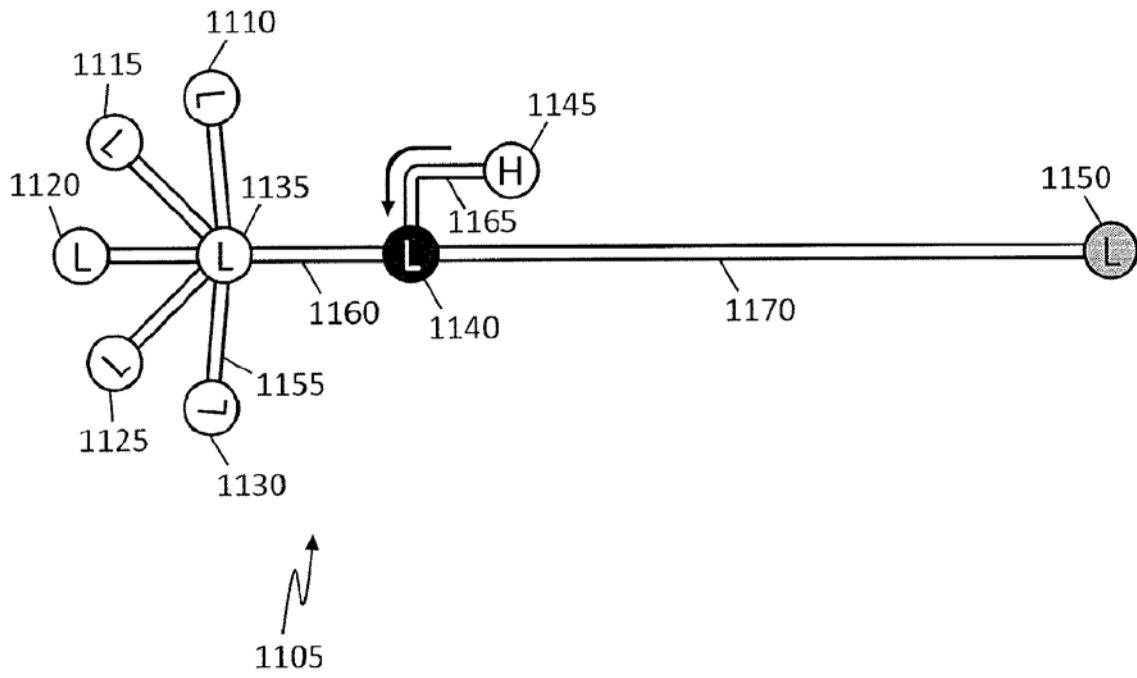


图 15

步骤5

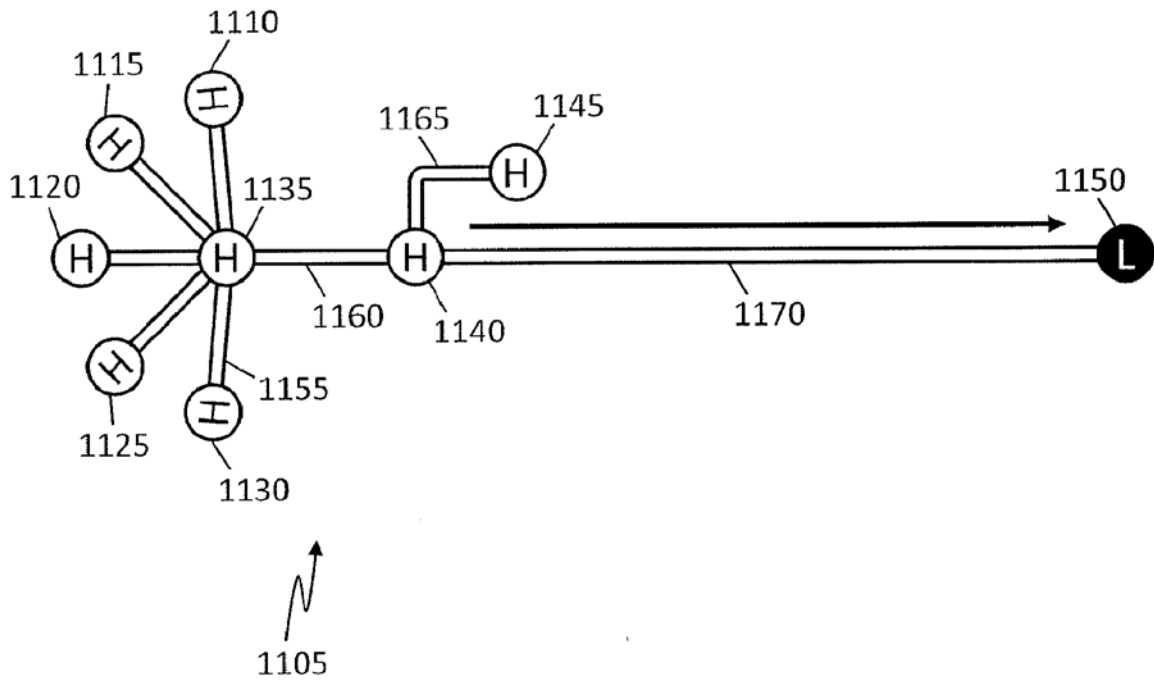


图 16

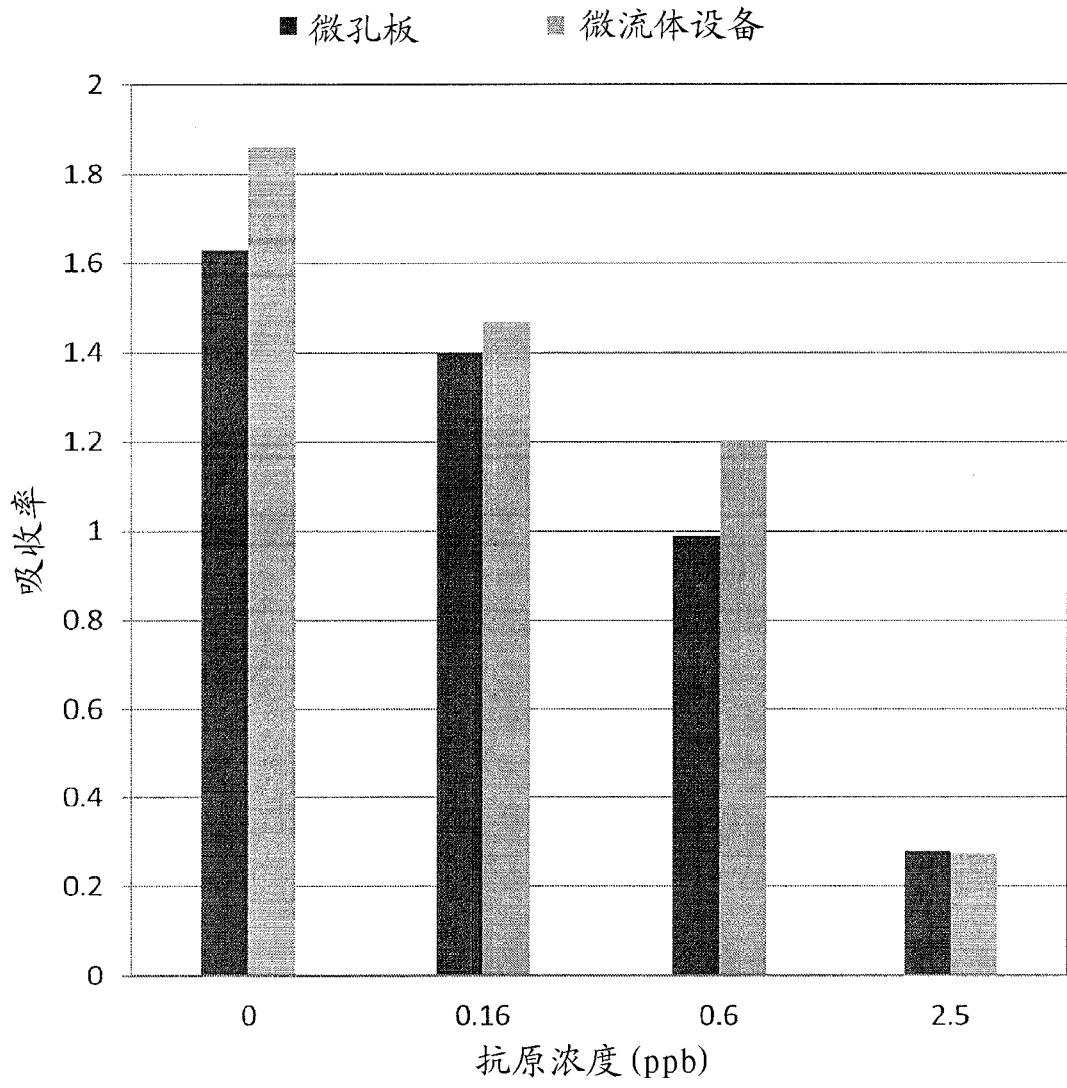


图 17

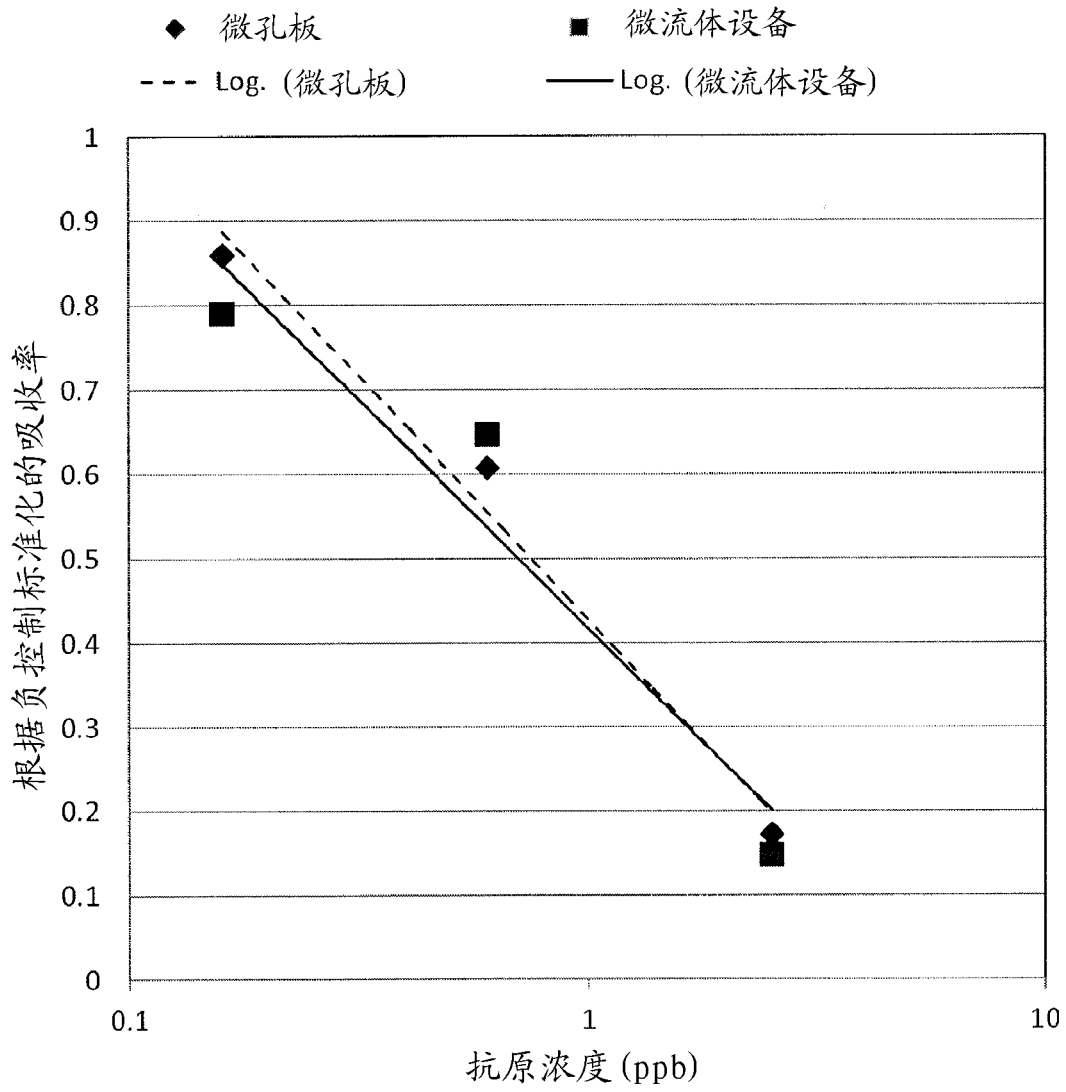


图 18

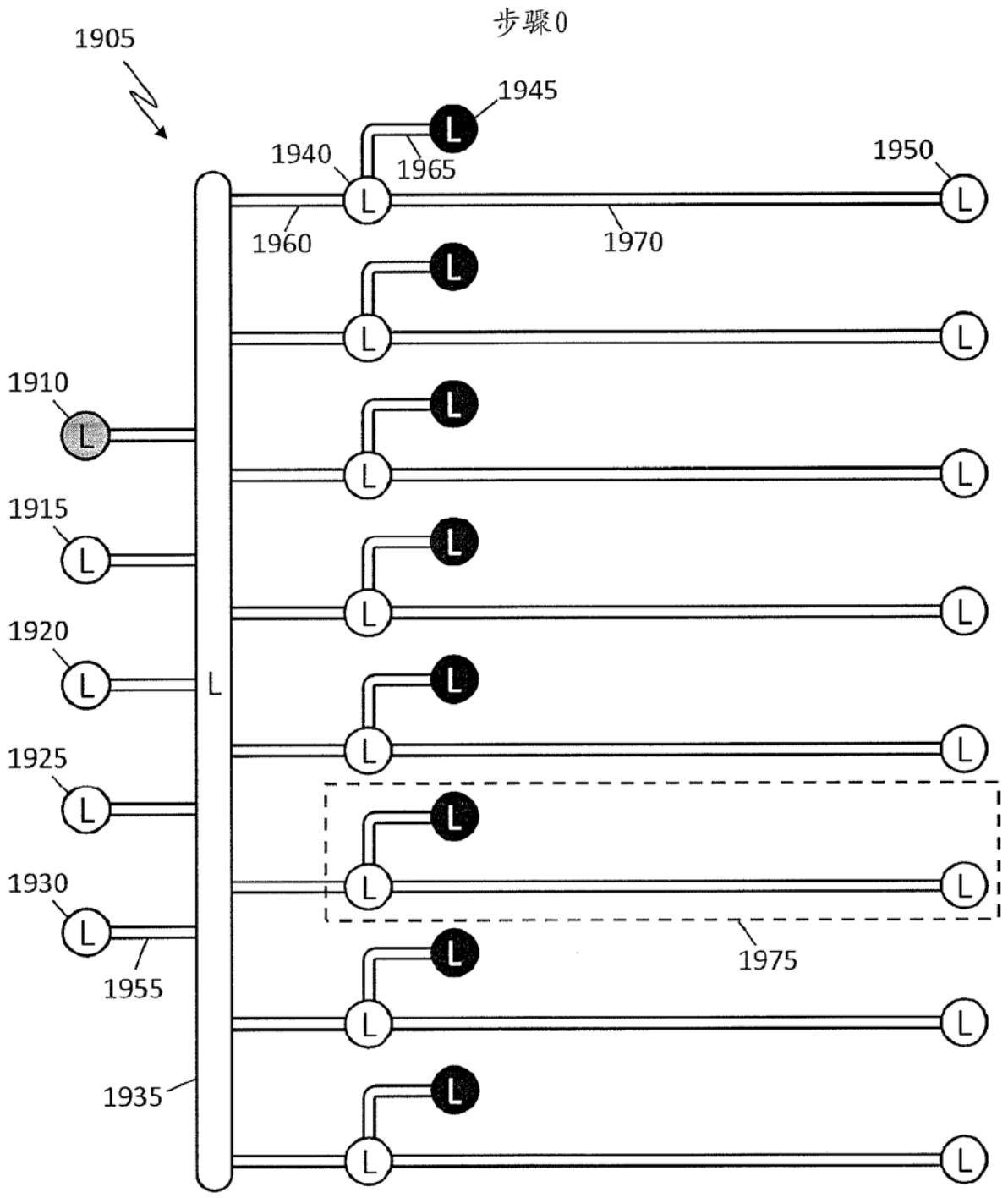


图 19

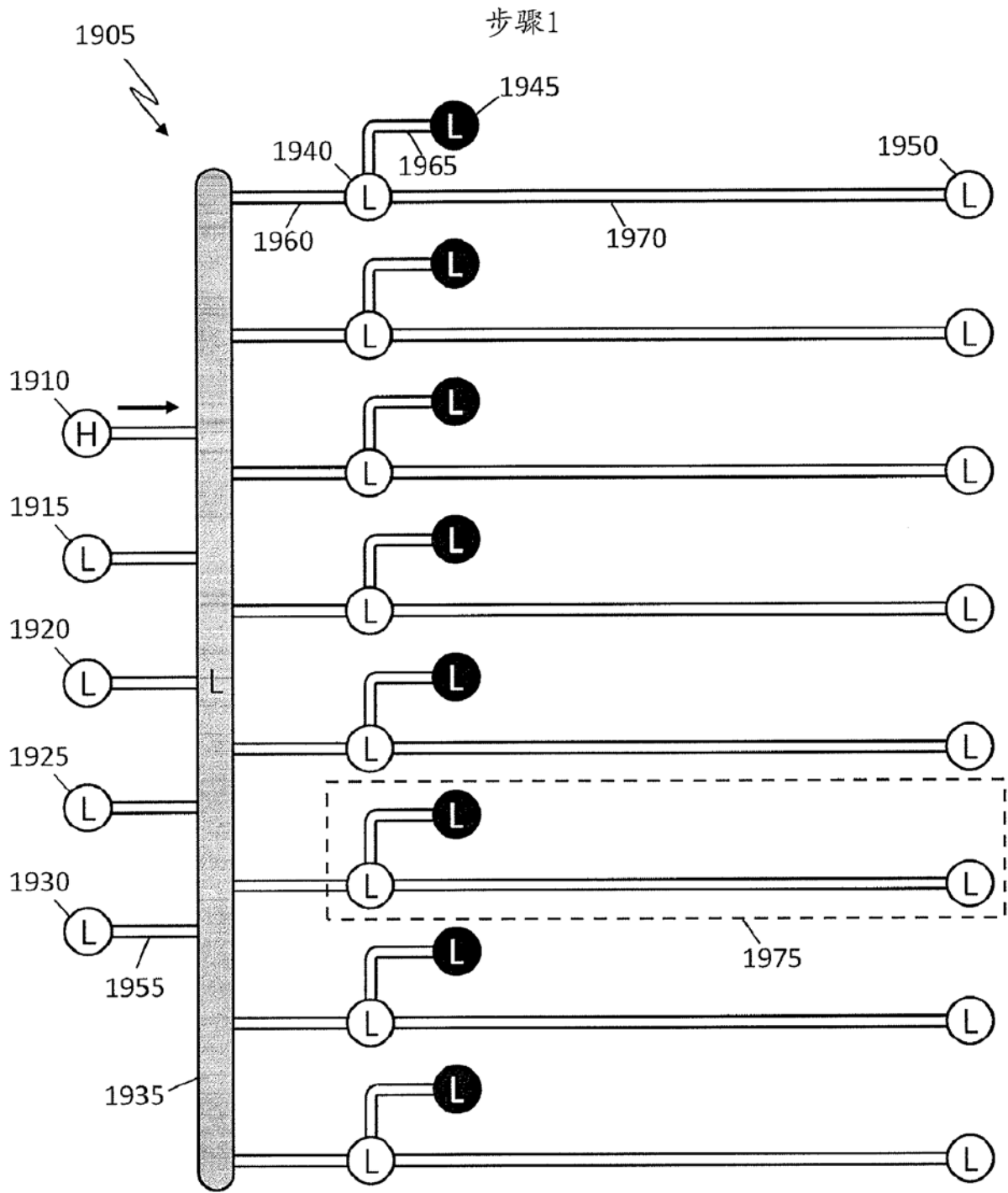


图 20





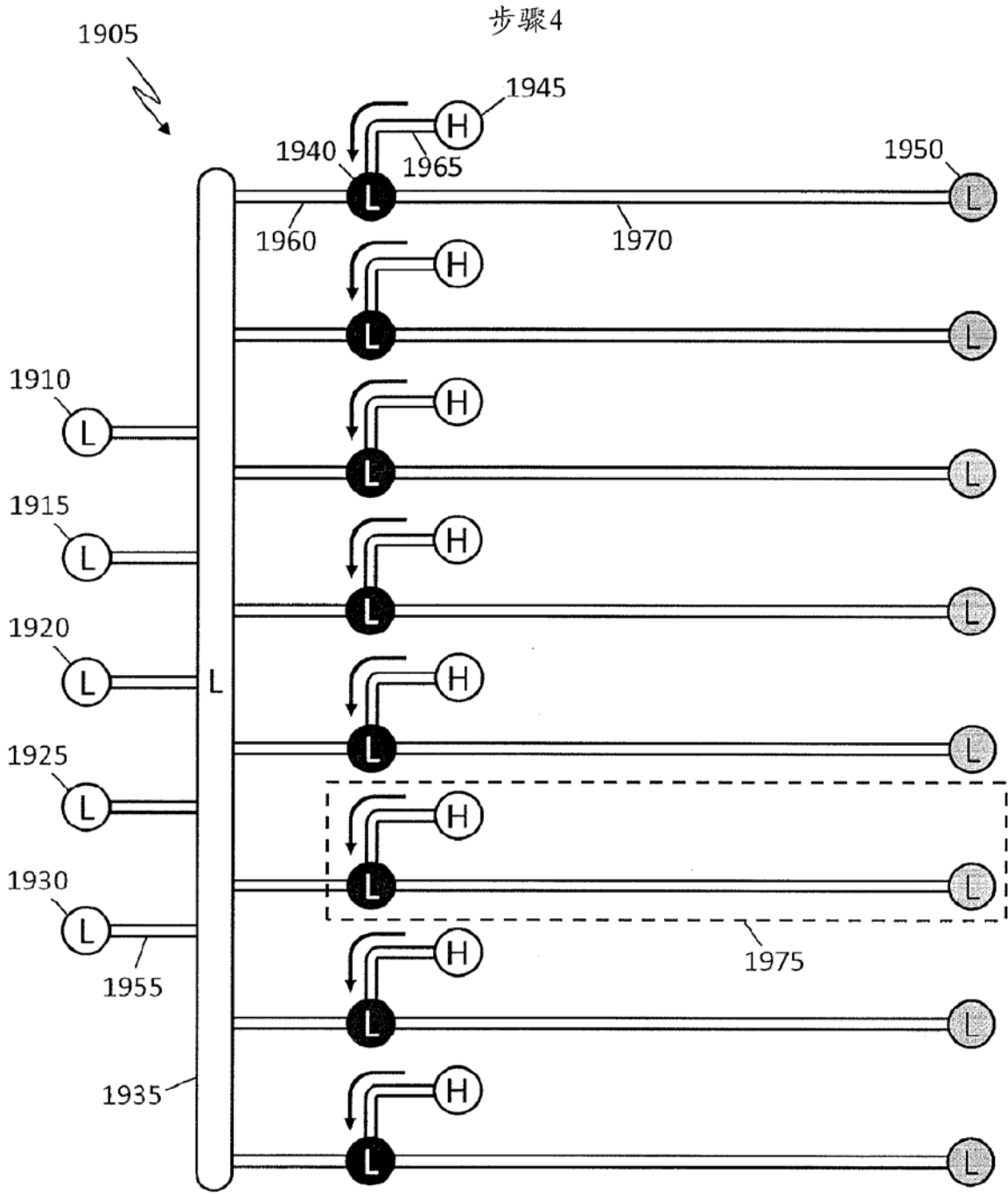


图 23

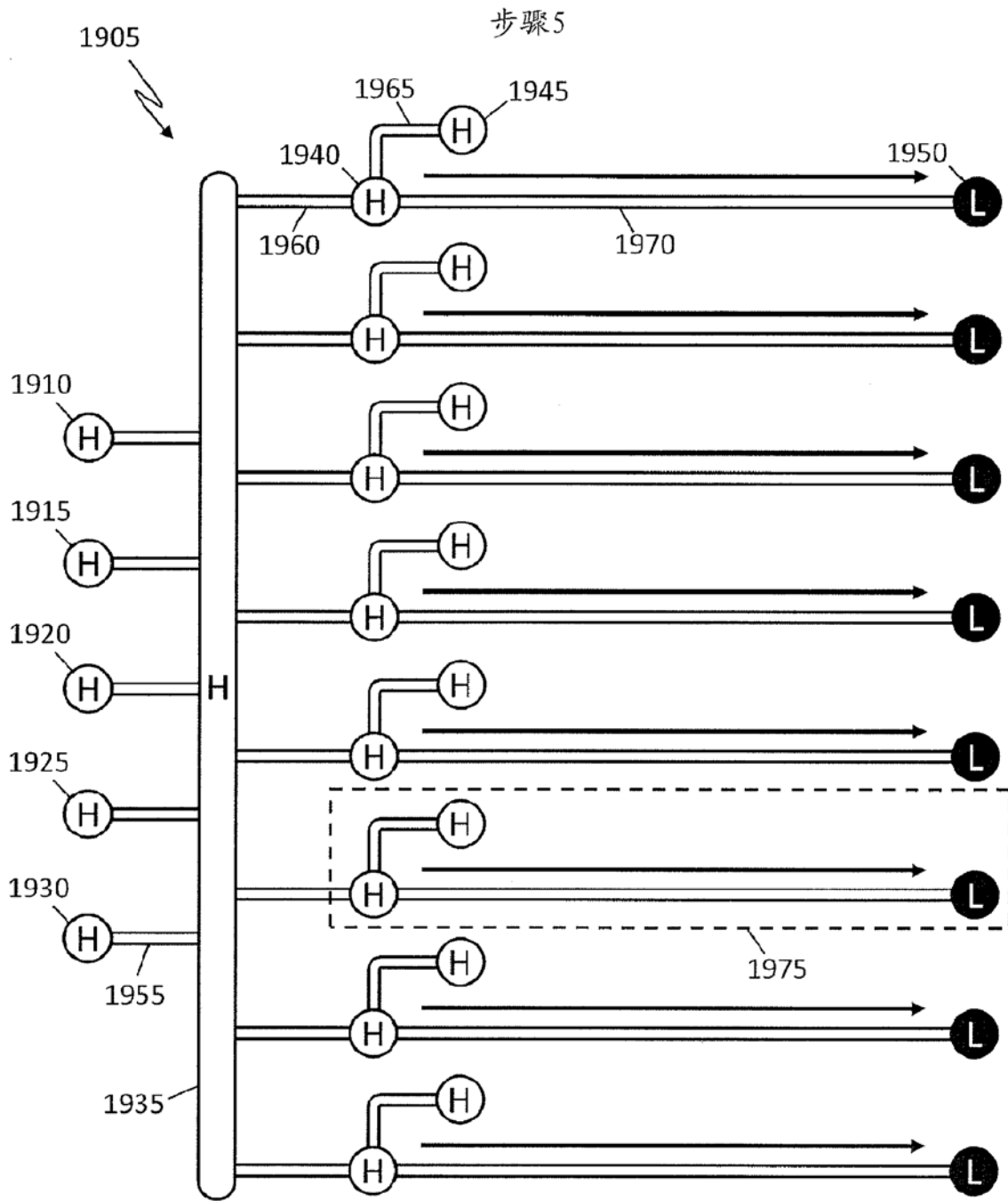


图 24

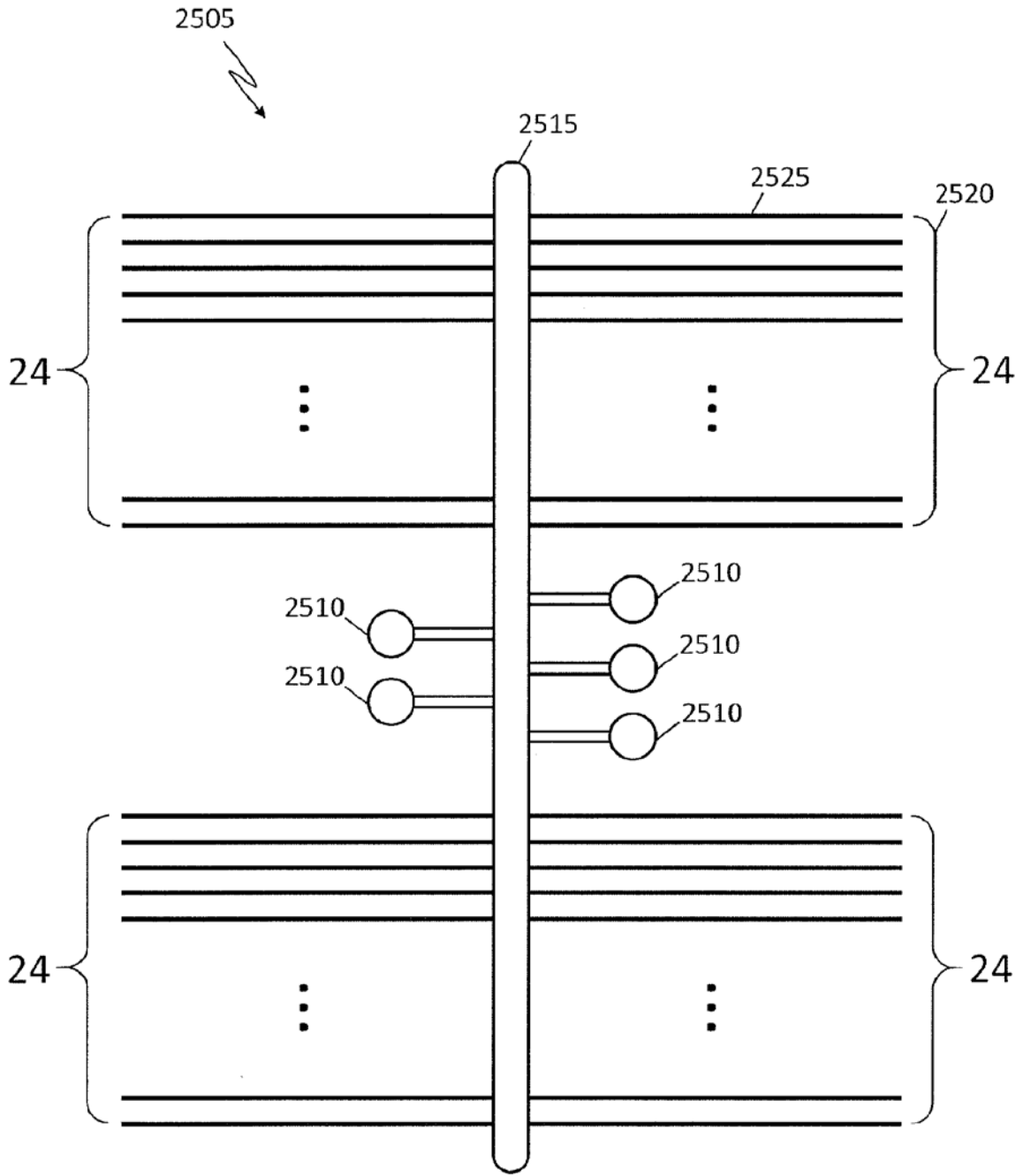


图 25

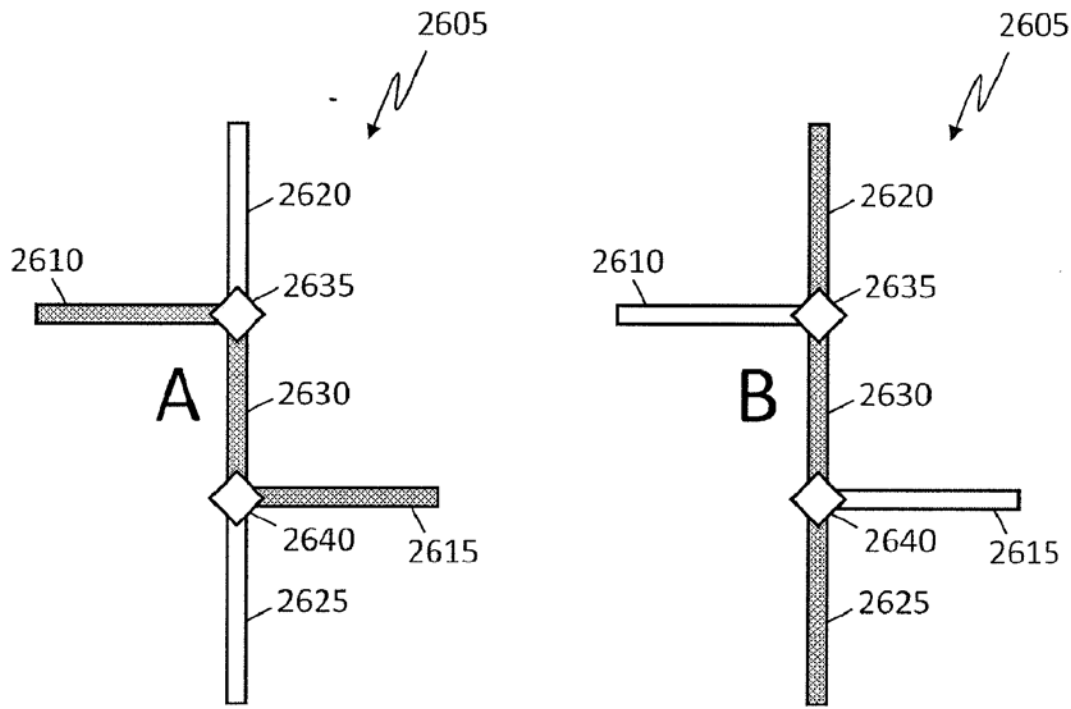


图 26

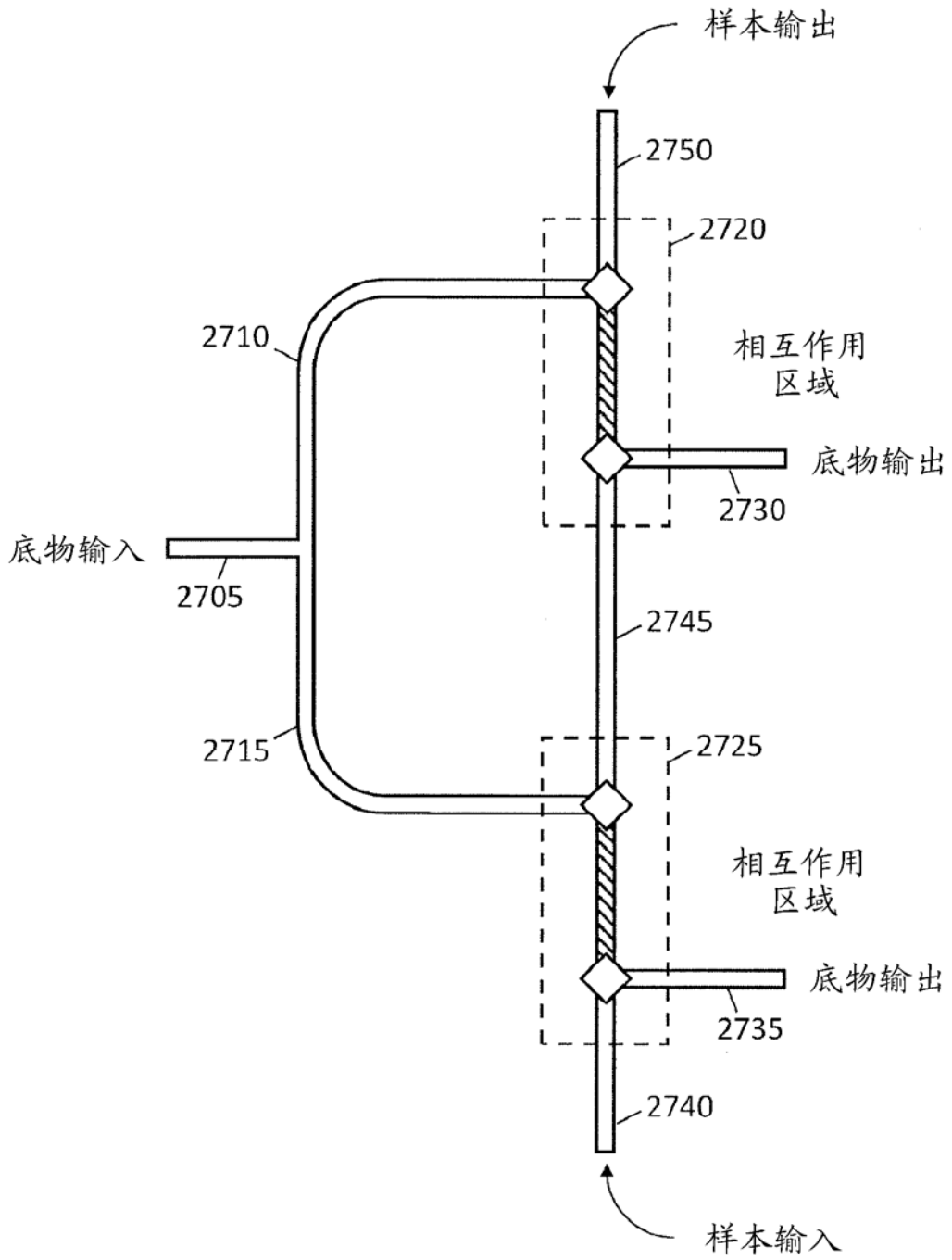


图 27

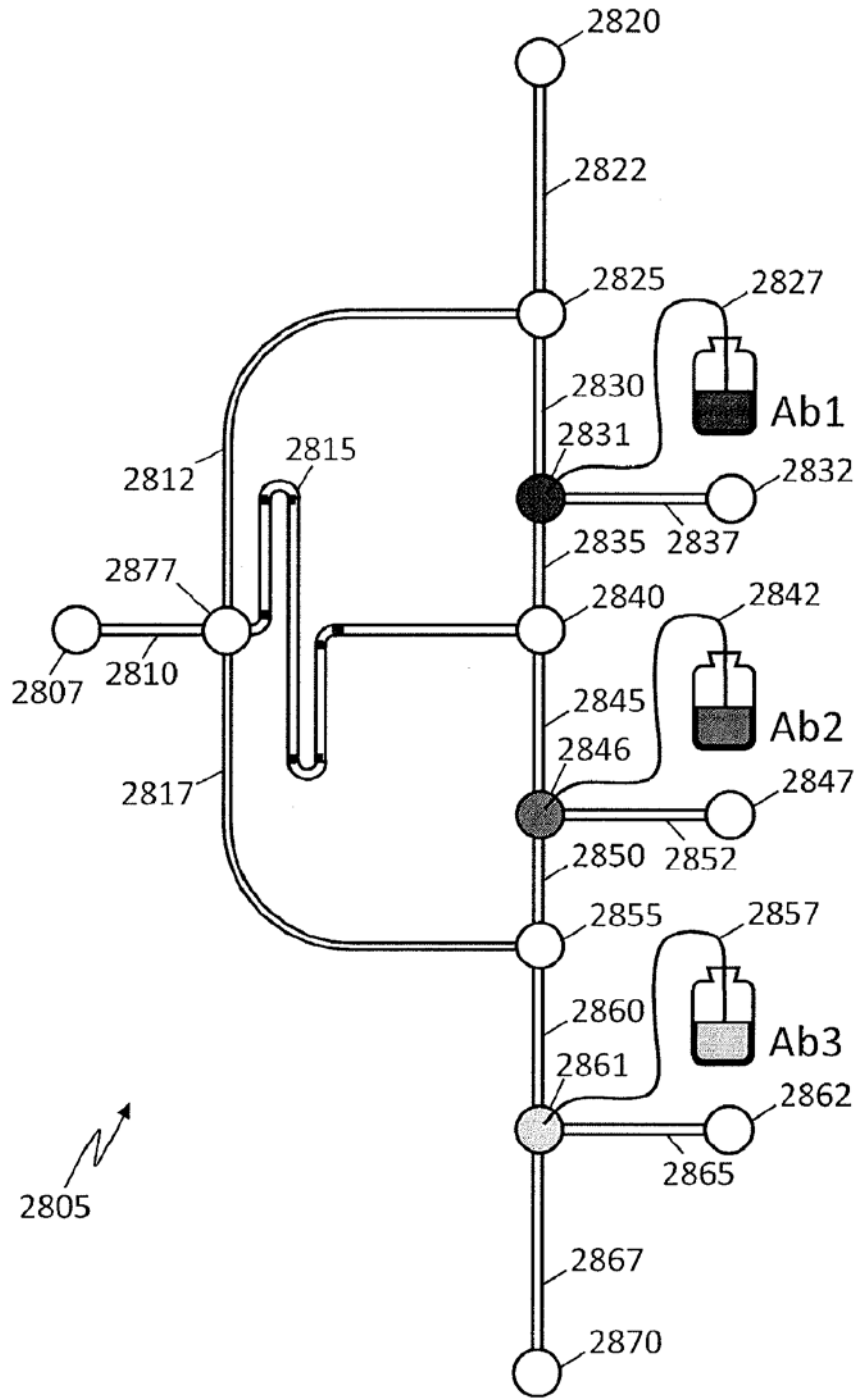


图 28

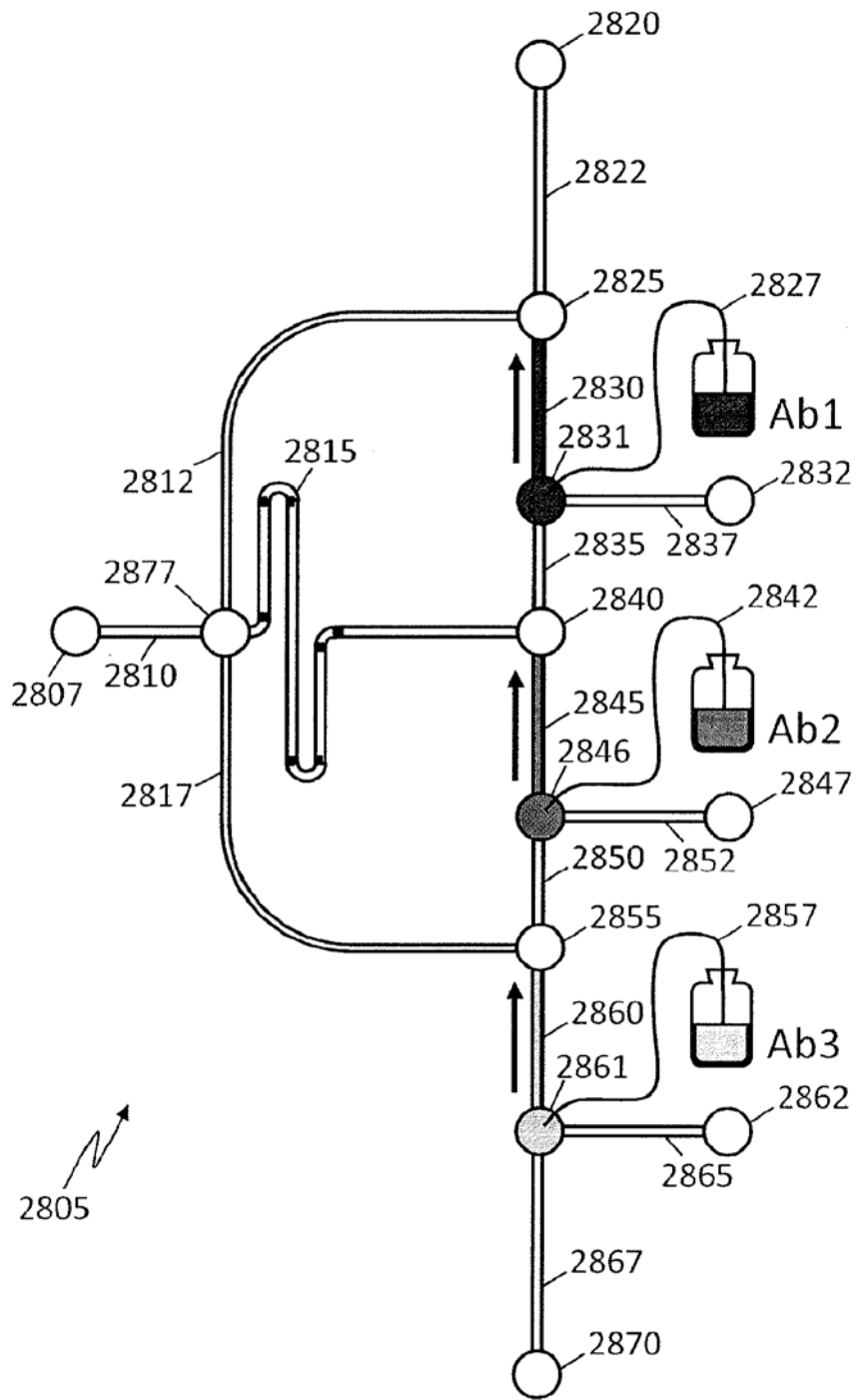


图 29

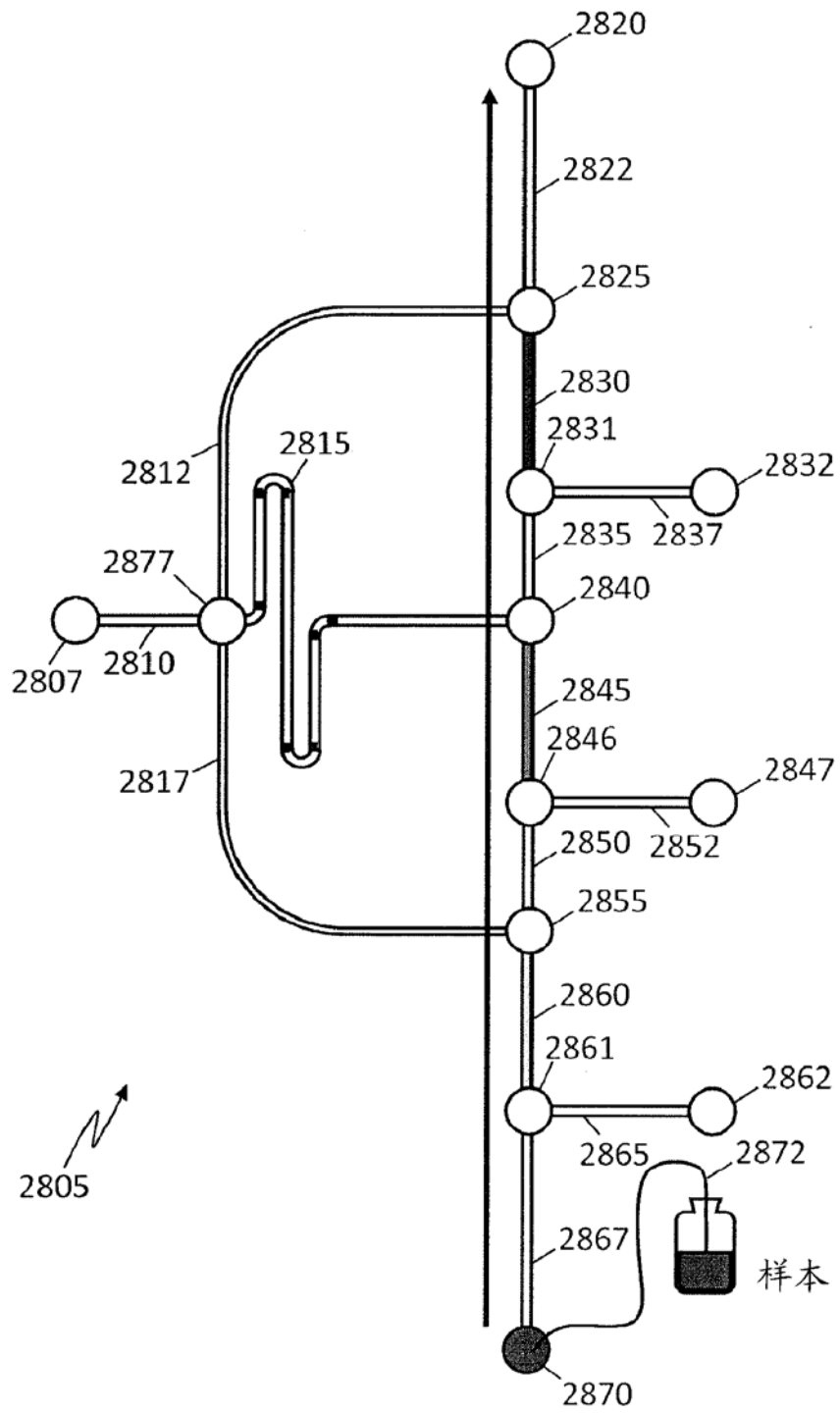


图 30

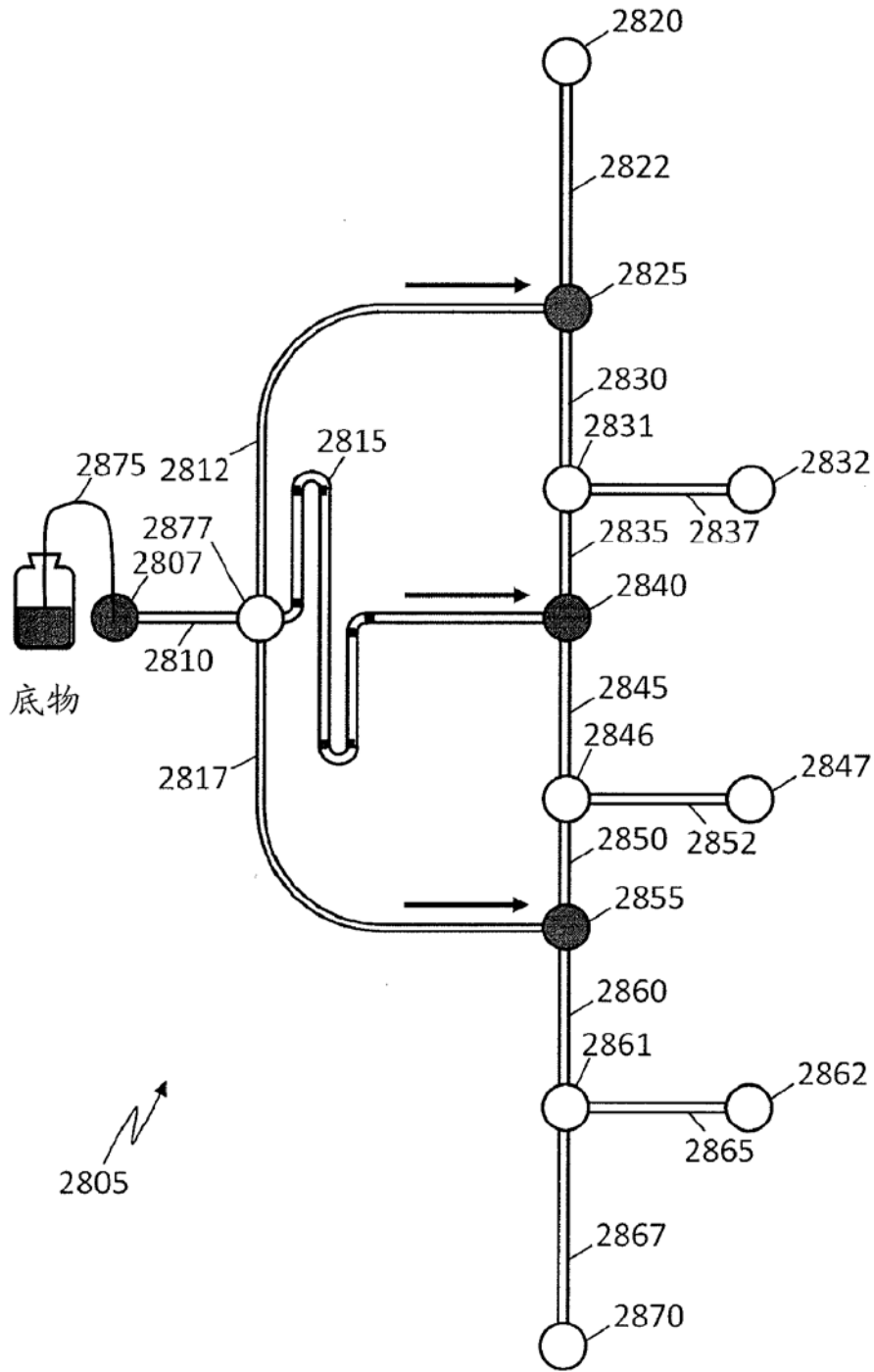


图 31

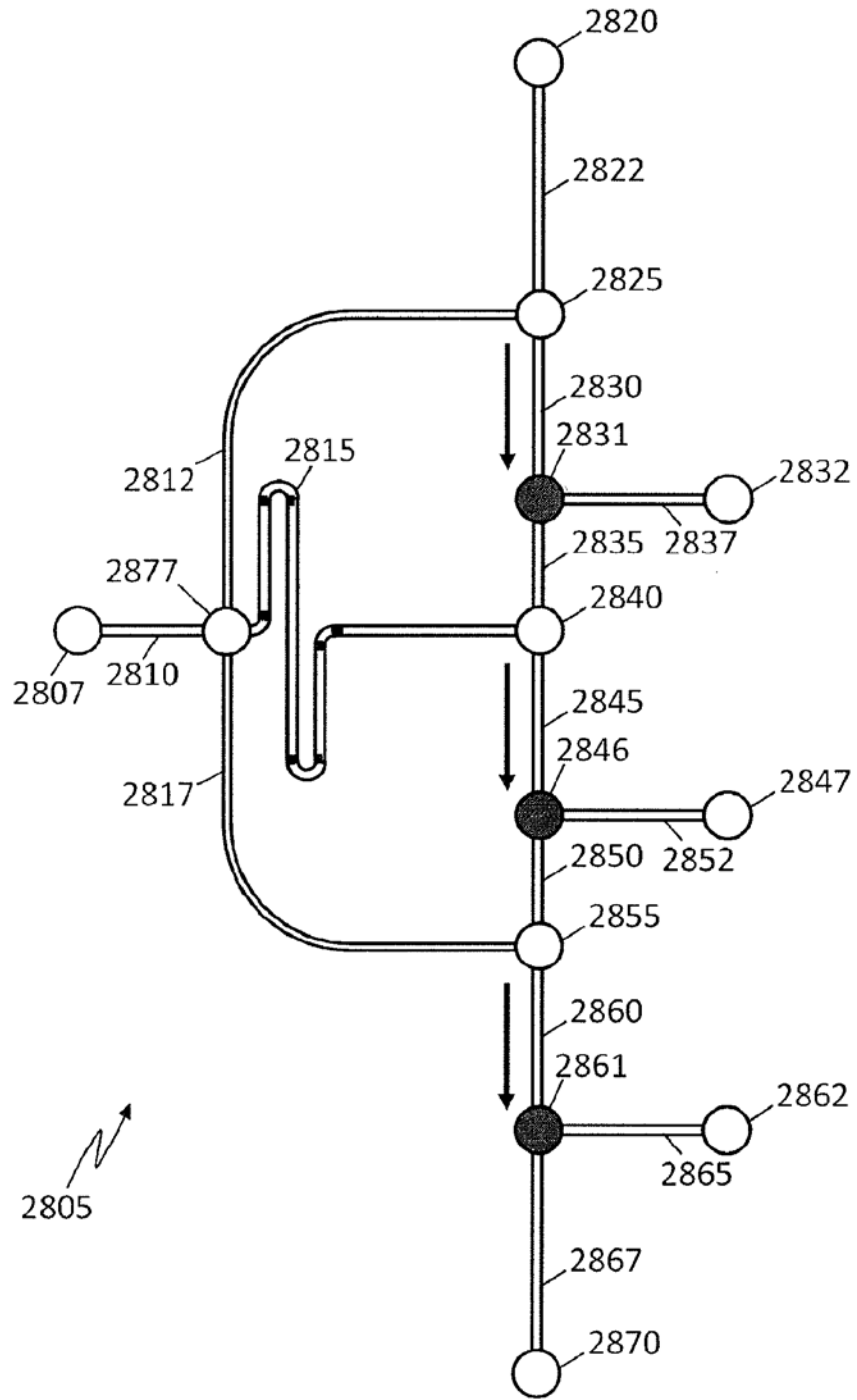


图 32

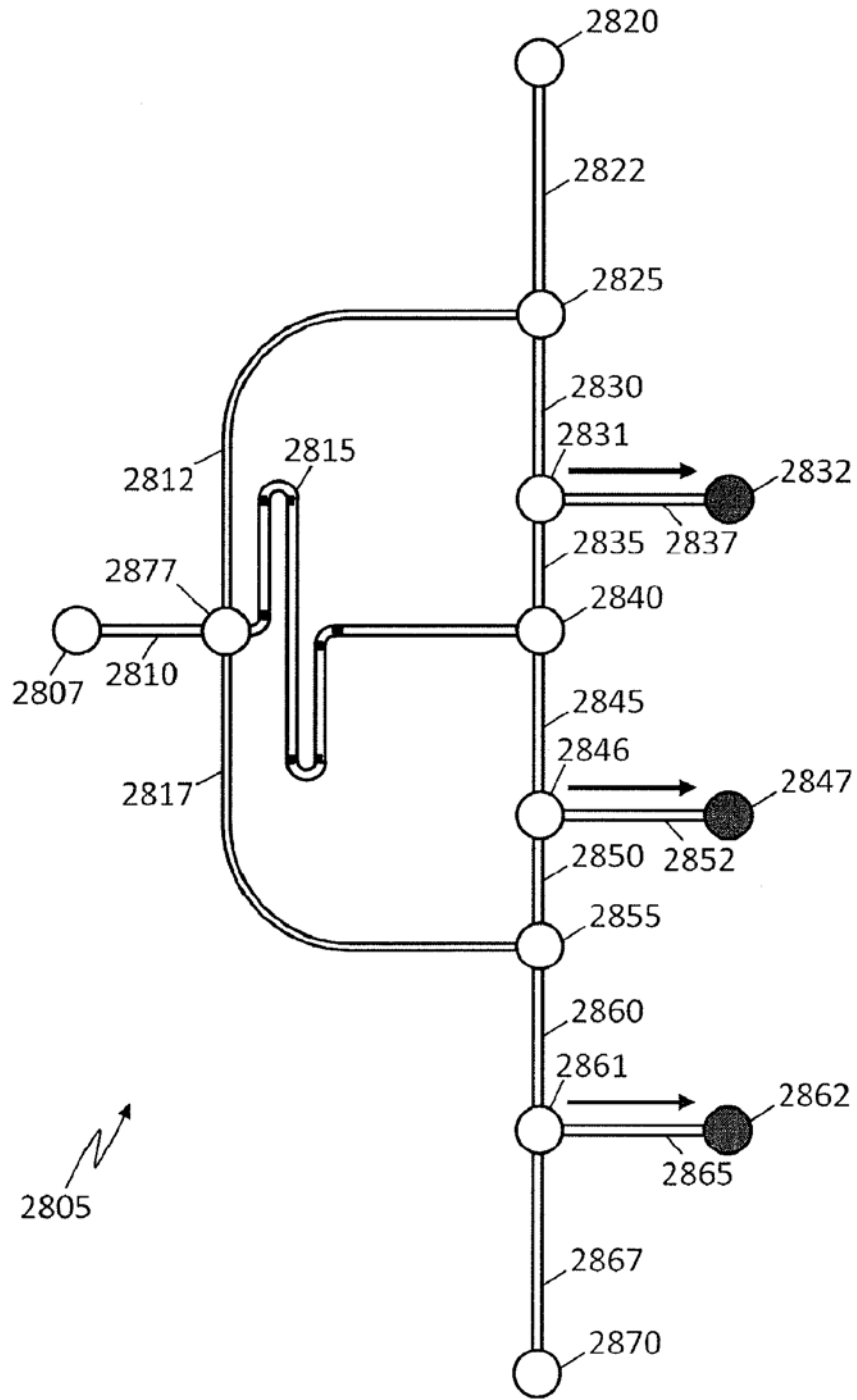


图 33

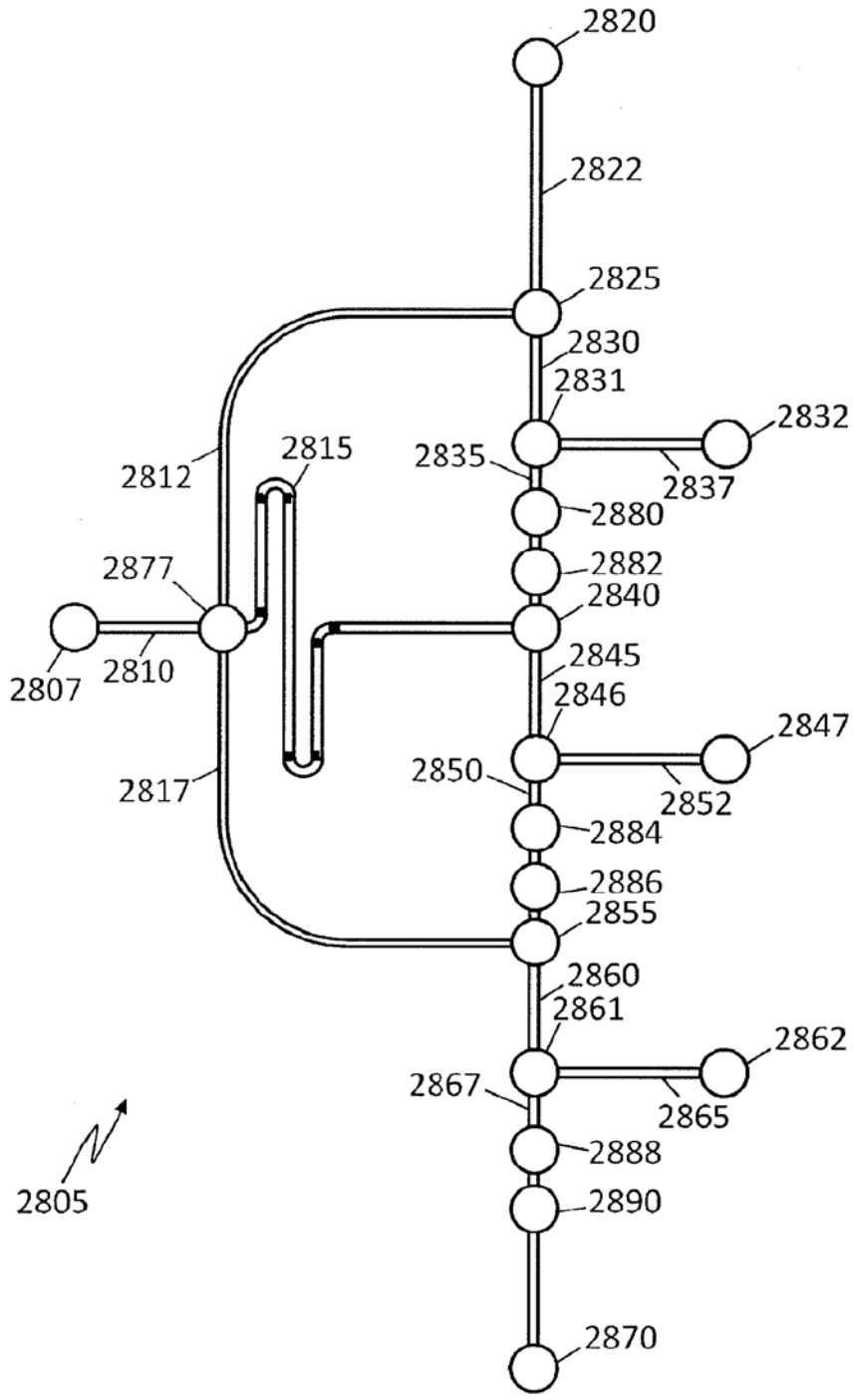


图 34

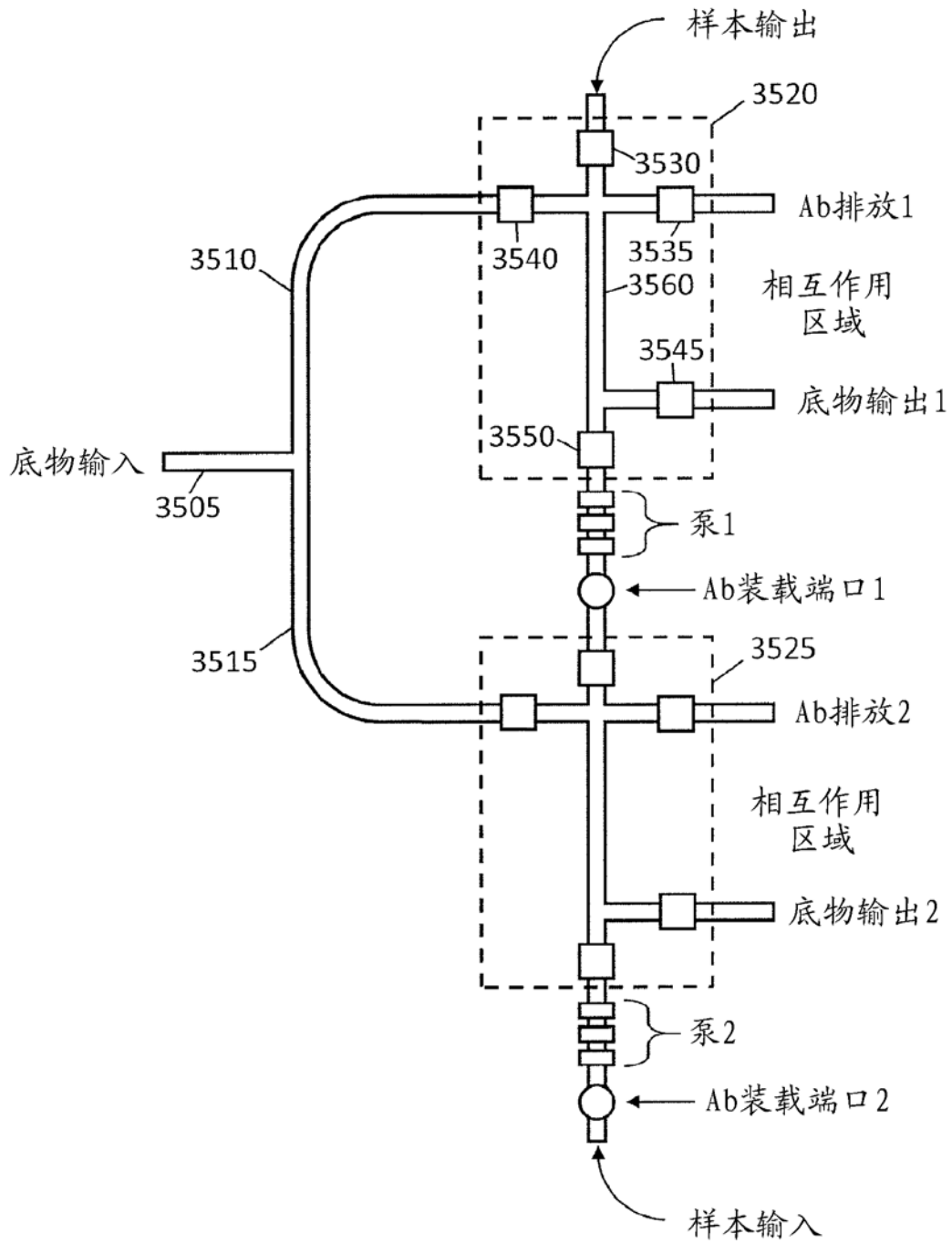


图 35

专利名称(译)	可重新配置的微流体系统：可扩展的、多路复用免疫分析		
公开(公告)号	<a href="#">CN108290153A</a>	公开(公告)日	2018-07-17
申请号	CN201680055786.4	申请日	2016-06-29
[标]发明人	H 焦 E C 延森 H 梅拉巴尼 L Y 哈勒		
发明人	H.焦 E.C.延森 H.梅拉巴尼 L.Y.哈勒		
IPC分类号	B01L3/00 G01N33/53 G01N35/08		
CPC分类号	B01L3/502746 B01L3/502715 B01L3/50273 B01L2200/027 B01L2300/0864 B01L2300/0867 B01L2300/087 B01L2300/165 B01L2400/0487 B01L2400/088		
代理人(译)	刘茜		
优先权	14/808933 2015-07-24 US 14/808939 2015-07-24 US 14/808929 2015-07-24 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

可重新配置的微流体系统基于通过疏水微流体通道连接的微流体腔的网络。每一个腔均被分类为储存器或节点，且包括压力端口，可以经由压力端口施加气体压力。根据流体转移规则施加到储存器和节点的气体压力的顺序使流体能够从系统中的任何储存器移动至任何其他储存器。系统可以被配置成带有串联连接的多个切换的相互作用区域以用于可扩展的、多路复用免疫分析。多个切换的相互作用区域还可以利用微型阀实施。

