



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102427883 B

(45) 授权公告日 2014. 08. 20

(21) 申请号 201080021671. 6

(22) 申请日 2010. 03. 17

(30) 优先权数据

B02009A000152 2009. 03. 17 IT

B02009A000153 2009. 03. 17 IT

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 11. 17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2010/000615 2010. 03. 17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/106434 EN 2010. 09. 23

(73) 专利权人 硅生物系统股份公司

地址 意大利博洛尼亚

(72) 发明人 詹尼·梅多罗 格拉尔多·佩罗齐洛

阿列克斯·卡兰卡

朱塞皮纳·西莫内

尼科洛·马纳雷西

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 余刚 吴孟秋

(51) Int. Cl.

B01L 3/00 (2006. 01)

G01N 35/00 (2006. 01)

F16K 99/00 (2006. 01)

B03C 5/00 (2006. 01)

B03C 5/02 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 2006177815 A1, 2006. 08. 10,

US 2004209354 A1, 2004. 10. 21,

US 2007051412 A1, 2007. 03. 08,

US 2003044832 A1, 2003. 03. 06,

审查员 张帆

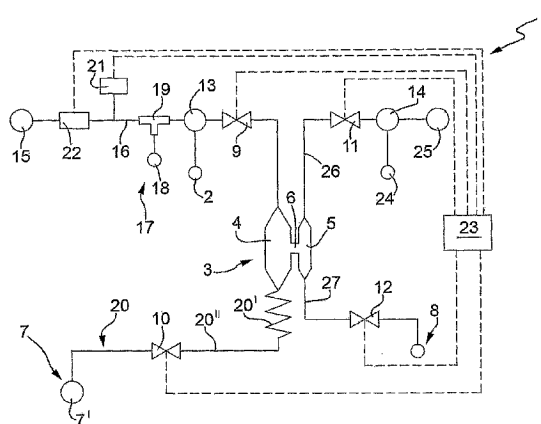
权利要求书10页 说明书22页 附图31页

(54) 发明名称

用于细胞隔离的微流体装置

(57) 摘要

本发明提供了用于将至少一种给定类型的细胞 (C1) 与样本隔离的微流体系统 (1); 系统 (1) 包括分离单元 (3), 其用于以基本上选择性的方式将给定类型的细胞 (C1) 的至少部分相对于样本的其他细胞 (C2) 从主腔室 (4) 移动至回收腔室 (5), 两个阀 (9、10) 设置在主腔室 (4) 的上游和下游; 两个阀 (11、12) 设置在回收腔室 (5) 的上游和下游; 控制组件 (23) 被设计为管理上述阀 (9、10、11、12); 所提出的系统 (1) 使得能够以高度的再现性和精度隔离细胞。



1. 一种用于将至少一种给定类型的颗粒(C1)与样本隔离的微流体装置;装置(73)被设计为与设备(72)连接;微流体装置(73)包括:用于将所述装置(73)本身与所述设备连接的电连接器;第一入口(2),在使用中,通过所述第一入口将所述样本引入所述微流体装置(73);分离单元(3),其与所述第一入口(2)连接,所述分离单元(3)包括主腔室(4)和回收腔室(5),且所述分离单元(3)被设计为以基本上选择性的方式将所述给定类型的颗粒(C1)的至少部分相对于所述样本的其他颗粒(C2)从所述主腔室(4)移动至所述回收腔室(5);第一出口(7),连接至所述主腔室(4);以及第二出口(8),连接至所述回收腔室(5),并且,在使用中,收集在所述回收腔室(5)中的给定类型的颗粒(C1)的至少部分通过所述第二出口从所述微流体装置(73)离开;所述微流体装置(73)的特征在于,其包括:第一阀部分(74),被设计为形成第一阀(9)的部分,所述第一阀部分(74)被设置在所述主腔室(4)的上游,即,设置在所述第一入口(2)与所述主腔室(4)之间;第二阀部分(75),被设计为形成第二阀(10)的部分,所述第二阀部分(75)被设置在所述主腔室(4)与所述第一出口(7)之间;第三阀部分(76),被设计为形成第三阀(11)的部分,所述第三阀部分(76)连接至所述回收腔室(5);以及第四阀部分(77),被设计为形成第四阀(12)的部分,所述第四阀部分(77)被设置在所述回收腔室(5)与所述第二出口(8)之间;所述回收腔室(5)被设置在一侧上的所述主腔室(4)与另一侧上的所述第三和第四阀部分(76、77)之间;所述主腔室(4)被设置在一侧上的所述回收腔室(5)与另一侧上的所述第一和第二阀部分(74、75)之间;所述阀部分(74、75、76、77)中的至少一个包括闭合元件(30),其被设计为在阻滞位置与打开位置之间通过,在所述阻滞位置中,所述闭合元件(30)被设置为隔开所述微流体装置(73)的相应通道的两个伸展部(31、32),并且,在所述打开位置中,以使得所述两个伸展部(31、32)彼此连接的方式设置所述闭合元件(30);可用所述微流体装置(73)外部的属于所述设备(72)的相应致动器操作闭合元件(30)中的至少一个闭合元件。

2. 根据权利要求1所述的装置,其中,每个所述阀部分均包括闭合元件(30)。

3. 根据权利要求1所述的装置,其中,可用所述微流体装置(73)外部的属于所述设备(72)的相应致动器操作闭合元件(30)中的每个闭合元件。

4. 根据权利要求1所述的装置,包括连接所述主腔室(4)与所述回收腔室(5)的通道(6)。

5. 根据权利要求1所述的装置,其中,所述闭合元件(30)至少部分地暴露且被设置为面向所述装置的外部;所述装置包括通道(6),所述通道连接所述主腔室(4)与所述回收腔室(5)且具有的尺寸小于所述主腔室(4)和所述回收腔室(5)的尺寸。

6. 根据权利要求1所述的装置,所述分离单元(3)包括一介电泳系统的至少部分。

7. 根据权利要求1所述的装置,其中,所述闭合元件(30)包括基本上弹性的材料。

8. 根据权利要求1所述的装置,其中,所述闭合元件(30)具有膜部分(44),所述膜部分包括基本上弹性的材料。

9. 根据权利要求8所述的装置,其中,膜部分由基本上弹性的材料制成。

10. 根据前述权利要求中的一项所述的装置,其中,所述阀部分(74、75、76、77)中的至少一个包括隔膜(33),所述隔膜被设置在所述微流体装置(73)的通道的两个伸展部(31、32)之间;在所述阻滞位置中,所述闭合元件(30)与所述隔膜(33)接触;在所述打开位置中,所述闭合元件(30)被设置在离所述隔膜(33)一定距离处。

11. 根据权利要求 10 所述的装置,其中,每个所述阀部分均包括隔膜(33)。
12. 根据权利要求 1 所述的装置,其中,所述阀部分(74、75、76、77)中的至少一个在所述微流体装置(73)的通道中包括至少一个孔。
13. 根据权利要求 12 所述的装置,其中,每个所述阀部分在所述微流体装置(73)的通道中均包括至少一个孔。
14. 根据权利要求 1 所述的装置,包括:第一存储器(13),其设置在所述第一入口(2)与所述第一阀部分(74)之间且被设计为收集通过所述第一入口(2)引入的样本;以及第一通道(78),其将所述第一存储器(13)连接至所述主腔室(4),且所述第一阀部分(74)沿着所述第一通道(78)设置。
15. 根据权利要求 14 所述的装置,包括第一供应孔(79);所述第一存储器(13)设置在所述第一供应孔(79)与所述主腔室(4)之间;所述第一通道(78)将所述第一供应孔(79)连接至所述主腔室(4)。
16. 根据权利要求 14 所述的装置,包括第一密封环(66),所述第一密封环包括弹性材料,所述密封环(66)在外部包围所述第一供应孔(79)且被设计为与相应的压力供应喷嘴(61)连接。
17. 根据权利要求 16 所述的装置,其中,第一密封环由弹性材料制成。
18. 根据权利要求 14 所述的装置,包括第二通道(80),所述第二通道设置在所述主腔室(4)与所述第一出口(7)之间,且具有比所述第一通道(78)的横截面小的横截面。
19. 根据权利要求 18 所述的装置,其中,所述第二通道(80)具有比所述第一通道(78)的横截面小至少 $100\ \mu\text{m}$ 的横截面。
20. 根据权利要求 18 所述的装置,其中,所述第一通道(78)具有范围从 0.9mm 至 $50\ \mu\text{m}$ 的当量直径的横截面;所述第二通道(80)具有小于 $150\ \mu\text{m}$ 的宽度、小于 $110\ \mu\text{m}$ 的深度、以及大于 2mm 的长度。
21. 根据权利要求 20 所述的装置,其中,所述第二通道(80)具有大于 $100\ \mu\text{m}$ 的宽度,大于 $30\ \mu\text{m}$ 的深度、以及,小于 6mm 的长度。
22. 根据权利要求 1 所述的装置,包括:第二存储器(14),其被设计为容纳载液;以及第三通道(81),其将所述第二存储器(14)连接至所述回收腔室(5),且所述第三阀部分(76)沿着所述第三通道(81)设置。
23. 根据权利要求 22 所述的装置,包括第二供应孔(82);所述第二存储器(14)设置在所述第二供应孔(82)与所述回收腔室(5)之间;所述第三通道(81)将所述第二供应孔(82)连接至所述回收腔室(5)。
24. 根据权利要求 22 所述的装置,包括第二密封环(66a),其包括弹性材料,所述第二密封环在外部包围所述第二供应孔(82)且被设计为与另一相应的压力供应喷嘴(61a)连接。
25. 根据权利要求 24 所述的装置,其中,第二密封环由所述弹性材料制成。
26. 根据权利要求 1 所述的装置,包括:第三出口;以及第五阀部分(29'),所述第五阀部分被设计为形成第五阀(29)的部分,所述阀部分(29')设置在所述回收腔室(5)与所述第三出口之间。
27. 根据权利要求 26 所述的装置,其中,所述第三出口与所述第一出口相应。

28. 根据权利要求 1 所述的装置,包括电连接器(83),具有电路,以将所述微流体装置(73)本身与设备(72)电连接,所述设备包括控制组件(23),所述控制组件被设计为管理所述分离单元(3)。

29. 一种用于将至少一种给定类型的细胞(C1)与样本隔离的设备;设备(72)包括:座部(84),用于容纳用于将所述给定类型的细胞(C1)与所述样本隔离的微流体装置(73);电连接器(85),用于将所述设备(72)电连接至所述微流体装置(73);控制组件(23),连接至所述电连接器(85);至少四个流体动力致动器(35),每个致动器均被设计为形成相应阀(V;9、10、11、12)的一部分并包括相应的致动器喷嘴(36),所述致动器喷嘴具有相应的致动器孔(39);至少两个压力供应喷嘴(61、61a),它们均具有相应的压力供应孔(63、63a);至少一个第一压力装置(64),其连接至所述压力供应喷嘴(61、61a)以确定所述压力供应孔(63、63a)处的压力;以及至少一个第二压力装置(87),其连接至所述致动器喷嘴(36)且至少被设计为在所述致动器孔(39)处产生抽吸;每个流体动力致动器(35)被设计为使得所述设备(72)外部的、属于所述微流体装置(73)的相应闭合元件(30)移动。

30. 根据权利要求 29 所述的设备,包括压力组件(90),所述压力组件包括第一和第二压力装置(64、87);所述压力组件(90)包括至少一个泵。

31. 根据权利要求 29 所述的设备,其中,所述第一压力装置(64)包括第一压力单元(65)和第二压力单元(65a),每个压力单元均连接至相应的压力供应喷嘴(61、61a);所述第一和第二压力单元(65、65a)可独立操作,且每个均被设计为在相应的压力供应孔(63;63a)处通过的空气射流限定压力。

32. 根据权利要求 31 所述的设备,其中,所述第一压力装置(64)包括至少一个压力源(15;25);所述第一和第二压力单元(65、65a)之间的至少一个包括:相应的第一管道,其将所述压力源(15;25)连接至相应的压力供应喷嘴(61;61a);压力传感器(21),用于沿着所述第一管道检测压力;以及第一阻滞装置(22),其被设计为中断向所述相应的压力供应喷嘴(61;61a)的压力传输;所述控制组件(23)连接至所述压力传感器(21)以及连接至所述第一阻滞装置(22),以根据所检测到的压力操作所述第一阻滞装置(22)。

33. 根据权利要求 32 所述的设备,其中,所述第一阻滞装置(22)包括安全阀(22'),所述安全阀沿着所述第一管道设置,并被设计为当被操纵时设定为使所述第一管道与外界连通,从而使所述第一管道内的压力达到外部压力。

34. 根据权利要求 29 所述的设备,其中,所述第一压力装置(64)包括至少一个压力源(15;25);所述第一和第二压力单元(65、65a)之间的至少一个包括:相应的第一管道,其将所述压力源(15;25)连接至相应的压力供应喷嘴(61;61a);以及至少一个振动装置(17;17a),其沿着所述第一管道设置且被设计为以由相应的压力供应孔(63;63a)处的压力源(15;25)限定的压力的振动方式导致变化。

35. 根据权利要求 34 所述的设备,其中,所述振动装置(17;17a)包括隔膜泵。

36. 根据权利要求 29 所述的设备,其中,所述第二压力装置(87)包括第一抽吸单元、第二抽吸单元、第三抽吸单元,以及至少一个第四抽吸单元(41),每个抽吸单元均连接至相应的致动器喷嘴(36);所述第一、第二、第三和第四抽吸单元(41)可彼此独立地操作,并且每个抽吸单元(41)被设计为在相应的致动器孔(39)处限定至少一个抽吸。

37. 根据权利要求 36 所述的设备,其中,所述第二压力装置(87)包括至少一个抽吸源

(43);第一、第二、第三和第四抽吸单元(41)中的至少一个包括:第二管道(42),其将所述抽吸源(43)连接至相应的致动器喷嘴(36);以及第二阻滞装置,其被设计为中断向所述相应的致动器喷嘴(36)的抽吸传输。

38. 根据权利要求 37 所述的设备,其中,所述第二阻滞装置包括在以下元件组成的组中选择的元件:沿着所述第二管道(42)设置的阀,以及所述压力源(43)的致动器,所述致动器被设计为用于启动或停用所述压力源(43)本身。

39. 根据权利要求 29 所述的设备,其中,所述致动器喷嘴中的至少一个第一致动器喷嘴(36)包括相应的第一机械压力元件(34),其被设计为通过相应的致动器孔(39)向外施加压力。

40. 根据权利要求 39 所述的设备,其中,所述第一机械压力元件(34)包括弹簧,设置在所述弹簧外端处的密封元件(40)。

41. 根据权利要求 39 或 40 所述的设备,其中,所述第一致动器喷嘴(36)包括中空元件(37),其用于容纳所述第一机械压力元件(34)且用于将相应的抽吸单元(41)连接至相应的致动器孔(39);所述中空元件(37)的一端具有相应的致动器孔(39)。

42. 根据权利要求 29 所述的设备,包括至少一个第二机械压力元件(46),其用于朝向所述微流体装置(73)推动相应的致动器喷嘴(36)。

43. 根据权利要求 29 所述的设备,包括至少一个第三机械压力元件(68),其用于朝向所述微流体装置(73)推动相应的压力供应喷嘴。

44. 根据权利要求 29 所述的设备,包括冷却组件(50),其被设计为用于冷却所述微流体装置(73)的至少一部分。

45. 根据权利要求 44 所述的设备,其中,所述冷却组件(50)包括:具有被设计为从所述微流体装置(73)的至少一部分吸收热量的有效表面(52)的;以及用于产生热量的排放表面(53);所述有效表面(52)的尺寸比所述排放表面(53)小。

46. 根据权利要求 45 所述的设备,其中,所述冷却组件(50)包括珀耳帖和连接至所述珀耳帖的热交换器装置(55)。

47. 根据权利要求 29 所述的设备,包括至少一个第四机械压力元件(60),其用于朝向所述微流体装置(73)推动所述冷却组件(50)。

48. 根据权利要求 29 所述的设备,包括至少一个另外的致动器喷嘴和一个另外的相应抽吸单元。

49. 根据权利要求 29 所述的设备,其中,所述控制组件(23)连接至所述第一压力装置(64)以及连接至所述第二压力装置(87),以彼此独立地调节每个致动器喷嘴(36)和每个压力供应喷嘴(61;61a)处的压力和/或抽吸。

50. 根据权利要求 29 所述的设备,包括用于收集载液的收集单元,所述载液包含所述给定类型的细胞(C1)的至少部分。

51. 根据权利要求 50 所述的设备,包括用于检测所述载液的液滴何时进入所述收集单元的检测器。

52. 一种用于将至少一种给定类型的颗粒(C1)与样本隔离的微流体系统;系统(1)包括:第一入口(2),在使用中,通过所述第一入口将所述样本引入所述系统(1);分离单元(3),其与所述第一入口(2)连接,所述分离单元(3)包括主腔室(4)和回收腔室(5),且所述

分离单元(3)被设计为以基本上选择性的方式将所述给定类型的颗粒(C1)的至少部分相对于所述样本的其他颗粒(C2)从所述主腔室(4)移动至所述回收腔室(5);第一出口(7),连接至所述主腔室(4);以及第二出口(8),连接至所述回收腔室(5),并且,在使用中,收集在所述回收腔室(5)中的给定类型的颗粒(C1)的至少部分通过所述第二出口从所述系统(1)离开;所述系统(1)的特征在于,其包括:第一阀(9),被设置在所述主腔室(4)的上游,即,设置在所述第一入口(2)与所述主腔室(4)之间;第二阀(10),被设置在所述主腔室(4)与所述第一出口(7)之间;第三阀(11),所述第三阀连接至所述回收腔室(5)且被设置在所述回收腔室(5)与载液源之间;以及第四阀(12),被设置在所述回收腔室(5)与所述第二出口(8)之间;所述回收腔室(5)被设置在一侧上的所述主腔室(4)与另一侧上的所述第三和第四阀(11、12)之间;所述主腔室(4)被设置在一侧上的所述回收腔室(5)与另一侧上的所述第一和第二阀(9、10)之间。

53. 根据权利要求52所述的系统,包括一介电电泳系统;所述分离单元(3)包括所述介电电泳系统的至少部分;所述第一和第二阀(9、10)被设计为调节所述样本到所述主腔室(4)中的流入;所述第三和第四阀(11、12)被设计为调节所述载液到所述回收腔室(5)的流入和所述载液连同给定类型的颗粒(C1)通过第二出口(8)从所述回收腔室(5)的流出;所述第一出口(7)连接至所述主腔室(4)以使得所述样本自由进入所述主腔室(4),从而用作通气部。

54. 根据权利要求52所述的系统,包括两个可分离部分:根据权利要求20中限定的一基本固定的设备(72)和根据权利要求1中限定的装置(73)。

55. 根据权利要求52所述的系统,包括通道(6),所述通道连接所述主腔室(4)与所述回收腔室(5)且具有的尺寸小于所述主腔室(4)和所述回收腔室(5)的尺寸。

56. 根据权利要求52所述的系统,包括第一存储器(13),其设置在所述第一入口(2)与所述第一阀(9)之间且被设计为收集通过所述第一入口(2)引入的样本。

57. 根据权利要求52所述的系统,其中所述第一阀(9)被设置在所述第一入口(2)与所述主腔室(4)之间,被设置在所述第一存储器(13)与所述主腔室(4)之间,且被设计为用于相对于彼此连接或隔离所述第一入口(2)和所述主腔室(4)。

58. 根据权利要求52所述的系统,包括用于容纳载液的第二存储器(14),所述第二存储器被设计为填充所述回收腔室(5)。

59. 根据权利要求58所述的系统,包括第二入口(24);所述第二存储器(14)设置在所述第二入口(24)与所述第三阀(11)之间且被设计为收集通过所述第二入口(24)引入的载液。

60. 根据权利要求58所述的系统,其中所述第三阀(11)被设置在所述第二存储器(14)与所述回收腔室(5)之间且被设计为用于相对于彼此连接或隔离所述第二存储器(14)和所述回收腔室(5)。

61. 根据权利要求52所述的系统,包括:第一存储器(13),其设置在所述第一入口(2)与所述第一阀(9)之间且被设计为收集通过所述第一入口(2)引入的样本;以及用于容纳载液的第二存储器(14),所述第二存储器被设计为填充所述回收腔室(5);所述系统(1)包括用于在所述第一存储器(13)与所述主腔室(4)之间施加压力差的第一压力源(15)、以及用于在所述第二存储器(14)与所述回收腔室(5)之间施加压力差的第二压力源(25)。

62. 根据权利要求 61 所述的系统,其中,所述第一存储器(13)设置在所述第一压力源(15)与所述第一阀(9)之间;所述第二存储器(14)设置在所述第二压力源(25)与所述第三阀(11)之间。

63. 根据权利要求 61 所述的系统,其中,所述第一压力源(15)设置在所述第一存储器(13)与所述主腔室(4)之间且包括第一阀(9)和第五阀,所述第一阀和第五阀(9)被一个接一个地设置,并且在使用中所述第一阀和第五阀被连续地启动以使得样本能够进入所述主腔室(4)。

64. 根据权利要求 61 所述的系统,包括:第一管道(16),其将第一压力源(15)与主腔室(4)连接,所述第一存储器(13)和所述第一阀(9)沿着所述第一管道设置;以及第二管道(26),其将第二压力源(25)与回收腔室(5)连接,所述第二存储器(14)和所述第三阀(11)沿着所述第二管道设置。

65. 根据权利要求 61 所述的系统,包括:振动装置(17),其被设计为至少在从第一入口(2)到主腔室(4)的区域中在样本上施加振动,并且所述振动装置被设置在第一压力源(15)与第一存储器(13)之间。

66. 根据权利要求 52 至 65 中的一项所述的系统,包括:第一存储器(13),其设置在所述第一入口(2)与所述第一阀(9)之间且被设计为收集通过所述第一入口(2)引入的样本;第一管道(16),用于将第一存储器(13)连接至主腔室(4);以及第三管道(20),其设置在所述主腔室(4)与所述第一出口(7)之间且具有比所述第一管道(16)的横截面小的横截面。

67. 根据权利要求 66 所述的系统,其中,所述第三管道(20)具有比所述第一管道(16)的横截面小至少 $100\text{ }\mu\text{m}$ 的横截面。

68. 根据权利要求 66 所述的系统,其中,所述第一管道(16)具有测得从 2mm 至 $50\text{ }\mu\text{m}$ 的当量直径的横截面;所述第三管道(20)具有小于 $150\text{ }\mu\text{m}$ 的宽度、小于 $110\text{ }\mu\text{m}$ 的深度、以及大于 2mm 的长度。

69. 根据权利要求 68 所述的系统,其中,所述第三管道(20)具有大于 $100\text{ }\mu\text{m}$ 的宽度、大于 $30\text{ }\mu\text{m}$ 的深度、以及,小于 6mm 的长度。

70. 根据权利要求 66 所述的系统,包括:传感器(21),用于直接或间接地检测样本何时开始进入第三管道(20);阻滞装置(22;9),用于阻滞样本朝着主腔室(4)的流入;以及控制组件(23),其连接至传感器(21)以及连接至阻滞装置(22;9),其用于根据传感器所检测到的情况启动阻滞装置(22;9)。

71. 根据权利要求 70 所述的系统,包括:用于从所述第一存储器(13)向所述主腔室(4)施加压力的第一压力源(15),所述第一存储器(13)被设置在所述第一压力源(15)与第一阀(9)之间;所述阻滞装置(22)包括安全阀(22'),所述安全阀设置在所述第一压力源(15)与所述第一存储器(13)之间,所述安全阀(22')由所述控制组件(23)启动且被设计为当被启动时设定为使所述压力源(15)与外界连通,从而使从所述第一存储器(13)朝向所述主腔室(4)的压力基本为零。

72. 根据权利要求 52 所述的系统,包括:第三出口;以及第六阀(29),所述第六阀设置在所述回收腔室(5)与所述第三出口之间;可选地,所述第三出口与所述第一出口(7)一致。

73. 根据权利要求 52 所述的系统,包括:振动装置(17),其被设计为至少以从第一入口

(2) 到主腔室(4)的区域中的压力的振动方式导致变化。

74. 根据权利要求 73 所述的系统,其中,所述振动装置(17)包括振动隔膜。

75. 根据权利要求 52 所述的系统,其中,所述阀(9;10;11;12)中的至少一个包括:隔膜(33),所述隔膜被设置在一管道的两个伸展部(31、32)之间;闭合元件(30),其包括基本上弹性的材料且被设计为在阻滞位置与打开位置之间通过,在所述阻滞位置中所述闭合元件(30)与所述隔膜(33)接触以隔开所述两个伸展部(31、32);在所述打开位置中,所述闭合元件(30)被设置在离所述隔膜(33)一定距离处且所述两个伸展部彼此连接;第一机械压力元件(34),其用于朝向所述隔膜(33)推动所述闭合元件(30),以便将所述闭合元件(30)保持在所述阻滞位置中;以及流体动力致动器(35),其用于将所述闭合元件从所述阻滞位置带入所述打开位置。

76. 根据权利要求 75 所述的系统,其中,所述闭合元件(30)具有膜部分(44),其包括弹性的材料。

77. 根据权利要求 76 所述的系统,其中,所述闭合元件(30)由所述弹性的材料制成。

78. 根据权利要求 75 所述的系统,其中,所述第一机械压力元件(34)包括弹簧。

79. 根据权利要求 75 所述的系统,其中,所述流体动力致动器(35)包括抽吸单元(41)。

80. 根据权利要求 79 所述的系统,其中,所述流体动力致动器(35)包括泵(43)。

81. 根据权利要求 75 所述的系统,包括中空元件(37),其用于容纳所述第一机械压力元件(34)且用于将所述抽吸单元(41)与所述闭合元件(30)连接;所述中空元件(37)具有设置成与所述闭合元件(30)接触的开口端;所述系统包括第二机械压力元件(46),其用于朝向所述闭合元件(30)推动所述中空元件(37)。

82. 根据权利要求 52 所述的系统,包括冷却组件(50),其被设计为用于冷却所述分离单元(3)的至少部分。

83. 根据权利要求 82 所述的系统,其中,所述冷却组件(50)包括冷却板(51),其具有:被设计为从所述分离单元(3)吸收热量的有效表面(52);以及用于产生热量的排放表面(53);所述有效表面(52)的尺寸比所述排放表面(53)小。

84. 根据权利要求 82 所述的系统,包括第三机械压力元件(60),其用于朝向所述分离单元(3)推动所述冷却组件(50)。

85. 根据权利要求 52 所述的系统,包括连接至所述阀(9、10、11、12)的控制组件(23),以打开和关闭所述阀(9、10、11、12)本身。

86. 根据权利要求 85 所述的系统,包括用于收集载液的收集单元,所述载液包含从所述第二出口流出的所述给定类型的颗粒(C1)的至少部分。

87. 根据权利要求 86 所述的系统,包括用于检测所述载液的至少一滴何时进入所述收集单元的检测器;所述控制组件(23)连接至所述检测器且被设计为当检测到所述载液的液滴时关闭所述第三阀(11)和/或第四阀(12)。

88. 根据权利要求 52 所述的系统,包括第二振动装置(17a),其被设计为以至少所述回收腔室(5)的一个区域中的压力的振动方式导致变化。

89. 一种通过微流体系统(1)将至少一种给定类型的颗粒(C1)与样本隔离的方法,所述方法包括:

通过所述系统(1)本身的第一入口(2)将样本引入系统(1)的步骤;

分离步骤,在该步骤的过程中,以基本上选择性的方式将所述给定类型的颗粒(C1)的至少部分相对于所述样本的其他颗粒(C2)从所述系统(1)的分离单元(3)的主腔室(4)移动至回收腔室(5);第一出口(7)和第二出口(8)分别连接至所述主腔室(4)和所述回收腔室(5);

第一供应步骤,其至少部分地在分离步骤之前,并且,在所述第一供应步骤的过程中,将样本的至少部分供应至所述主腔室(4);

第二供应步骤,其至少部分地在分离步骤之前,并且,在所述第二供应步骤的过程中,将载液供应至所述回收腔室(5);以及

回收步骤,其至少部分地在分离步骤之后,并且,在所述回收步骤的过程中,载液连同给定类型的颗粒(C1)的至少部分通过第二出口(8)从回收腔室(5)流出;

所述方法的特征在于,所述系统(1)包括:第一阀(9),被设置在所述主腔室(4)的上游;第二阀(10),被设置在所述主腔室(4)的下游;第三阀(11),被设置在所述回收腔室(5)的上游;以及第四阀(12),被设置在所述回收腔室(5)的下游;

在所述分离步骤过程中,第一、第二、第三,和第四阀(9、10、11、12)被关闭。

90. 根据权利要求 89 所述的方法,其中在所述第一供应步骤的过程中,所述第一阀和第二阀(9、10)被打开;所述第二阀(10)被设置在所述主腔室(4)与所述出口(7)之间;

在所述第二供应步骤过程中,所述第三阀和第四阀(11、12)被打开;所述第四阀(12)被设置在所述回收腔室(5)与所述出口(8)之间;并且

在所述回收步骤过程中,所述第三阀和第四阀(11、12)被打开;

在所述分离步骤过程中,第一、第二、第三,和第四阀(9、10、11、12)被关闭,为了相对于外部隔离所述主腔室(4)和所述回收腔室(5)。

91. 根据权利要求 89 所述的方法,其中,所述系统根据权利要求 43 限定。

92. 根据权利要求 89 至 91 中的一项所述的方法,包括排放步骤,其至少部分地在分离步骤之后并至少部分地在回收步骤之前,并且,在所述排放步骤的过程中,使样本的其他颗粒(C2)的至少部分通过第一出口(7)从主腔室(4)流出。

93. 根据权利要求 92 所述的方法,其中,在排放步骤过程中,所述第二和第三阀(10、11)被打开以便将所述载液供应至所述主腔室(4)。

94. 根据权利要求 92 所述的方法,其中,给定类型的颗粒(C1)以如下方式被放置在所述回收腔室(5)中,所述方式为,在排放步骤过程中,它们至少部分地保留在回收腔室(5)本身的内部。

95. 根据权利要求 89 所述的方法,其中,施加第一压力以将所述样本供应至所述主腔室(4)。

96. 根据权利要求 89 所述的方法,其中,在引入步骤过程中,样本的至少部分被引入到所述系统(1)的第一存储器(13)中。

97. 根据权利要求 96 所述的方法,其中,施加第一压力以将所述样本供应至所述主腔室(4);所述第一压力从所述第一存储器朝向所述主腔室(4)运载所述样本。

98. 根据权利要求 95 所述的方法,其中,至少在所述第一供应步骤之前和过程中施加所述第一压力。

99. 根据权利要求 89 所述的方法,其中,在所述第一供应步骤过程中,所述样本穿过所

述第一阀(9)。

100. 根据权利要求 89 所述的方法,其中,施加第一压力以将所述载液供应至所述回收腔室(5)中。

101. 根据权利要求 100 所述的方法,其中,所述第二压力将所述载液从所述系统(1)的第二存储器(14)朝向所述回收腔室(5)推动。

102. 根据权利要求 101 所述的方法,其中,至少在所述第二供应步骤之前和过程中施加所述第二压力。

103. 根据权利要求 89 所述的方法,其中,在所述第二供应步骤过程中,所述载液穿过所述第三阀(11)。

104. 根据权利要求 89 所述的方法,其中,在所述第一供应步骤过程中,所述样本经历振动。

105. 根据权利要求 89 所述的方法,其中,所述系统(1)包括:第一管道(16),用于将第一入口(2)连接至所述主腔室(4);以及第二管道(20)其设置在所述主腔室(4)与所述第一出口(7)之间且具有比所述第一管道(16)的横截面小的横截面;在所述第一供应步骤过程中,检测所述样本的压力;根据所检测到的压力中断所述样本的供应,当检测到大于给定值的压力时中断所述样本的供应。

106. 根据权利要求 105 所述的方法,其中,所述第二管道(20)具有比所述第一管道(16)的横截面小至少 100 μm 的横截面。

107. 根据权利要求 89 所述的方法,其中,通过介电电泳发生所述分离步骤。

108. 根据权利要求 89 所述的方法,其中,至少在所述分离步骤的过程中,所述分离单元(3)被冷却。

109. 根据权利要求 89 所述的方法,其中,所述系统(1)包括:第三出口;以及第五阀(29),其被设置在所述回收腔室与第三出口之间;在第二填充步骤过程中,所述第三和第四阀(11、12)被打开以填充所述回收腔室(5)的连接所述第三和第四阀(11、12)的第一区域(5'),所述第三和第五阀(11、29)被打开以填充所述回收腔室(5)的连接所述第三和第五阀(11、29)的第二区域(5'')。

110. 根据权利要求 109 所述的方法,其中,所述第三出口与所述第一出口(7)一致。

111. 根据权利要求 109 所述的方法,其中,在所述分离步骤过程中,将给定类型的颗粒(C1)的至少部分和至少一种第二给定类型的颗粒(C3)的至少部分传送至回收腔室(5)中;所述回收步骤包括第一回收子步骤,在所述第一回收子步骤的过程中,以基本上选择性的方式使给定类型的颗粒(C1)的至少部分进入第一区域(5'),然后,使给定类型的颗粒(C1)的至少部分通过第二出口(8)从第一区域(5')流出,将其它载液供应至回收腔室(5)中。

112. 根据权利要求 111 所述的方法,包括第二回收子步骤,在所述第二回收子步骤的过程中,使第二给定类型的颗粒(C3)的至少部分进入第一区域(5'),然后,使之通过第二出口(8)从回收腔室(5)流出,将其它载液供应至回收腔室(5)中。

113. 根据权利要求 109 所述的方法,其中,在所述回收步骤过程中,所述第五阀(29)被关闭。

114. 根据权利要求 89 所述的方法,其中,在所述回收步骤过程中,所述回收腔室(5)的内容物经历振动。

115. 根据权利要求 89 所述的方法,其中,在所述回收步骤过程中,检测到连同给定类型的颗粒(C1)的至少部分一起离开所述第二出口(8)的载液的第一液滴;当检测到所述第一液滴时,阻滞从所述回收腔室(5)的流出。

116. 根据权利要求 89 所述的方法,其中,在引入所述样本的步骤之前,将二氧化碳输送至系统(1)中。

用于细胞隔离的微流体装置

技术领域

[0001] 本发明涉及一种微流体系统、用于颗粒隔离的设备、微流体装置,以及用于颗粒隔离的方法。

背景技术

[0002] 现有技术已知一种用于给定类型颗粒的隔离的装置,其包括主腔室和回收腔室,操作员用移液管通过主腔室的孔将样本引入所述主腔室中,操作员再一次用移液管通过回收腔室的孔从所述回收腔室中吸取给定类型的颗粒。

[0003] 文献 No. US2003/0073110 和 EP1179585 公开了用于操作样本的复杂装置,其包括完全容纳在装置本身中的多个阀。

[0004] 文献 No. US2004/0209354 仅公开了用于操作颗粒的系统的一些方面,并未详细说明装置的结构细节及其操作细节。

[0005] 在分离、引入和回收的步骤的过程中,已知的装置具有各种精度问题。此外,在各种步骤的过程中有时出现样本污染,因而结果并不总是可复制的,并且,经常需要具有特定人工技能的操作员的介入。

发明内容

[0006] 本发明的目的是,提供一种微流体系统、用于颗粒隔离的设备、微流体装置,以及用于颗粒隔离的方法,其将能够至少部分地克服现有技术的缺点,并将同时能够简单且有利于经济地制造。

[0007] 根据本发明,按照所附独立权利要求中详细说明书的,并且,优选地,在直接或间接从属于独立权利要求的任何一项权利要求中,提供了一种微流体系统。

[0008] 除非另外明确地详细说明,否则,以下术语在本文中具在下文中表明的含义。

[0009] 将横截面的“当量直径”理解为,具有与该横截面相同面积的圆的直径。

[0010] 将通道或管道的“横截面”理解为,基本上垂直于通道(或管道)的纵向延伸部,即,基本上垂直于通道(或管道)中的流体的前进方向的截面。

[0011] 将孔的“当量直径”理解为,具有与孔本身的最小尺寸的横截面相同面积的圆的直径。

[0012] 将“微流体系统(或装置)”理解为,包括至少一个微流体通道(或管道)的系统(或装置)。

[0013] 将“微流体通道(或管道)”理解为,具有当量直径小于 1mm 的横截面的通道(或管道)。

[0014] 可用轮廓曲线仪以标准方式测量通道或管道的尺寸。

[0015] 在本文中,将“颗粒”理解为,其最大尺寸小于 500 μm (有利地,小于 150 μm) 的微粒。颗粒的非限制性实例有:细胞、细胞碎屑(具体地,细胞碎片)、细胞集合体(例如,来自干细胞的小簇细胞,例如,神经球或乳腺球)、细菌、脂质球、(聚苯乙烯和/或磁性)微球

体,以及由与细胞链接的微球体形成的复杂纳米球体(例如,最大至 100nm 的纳米球体)。有利地,所述颗粒是细胞。

[0016] 根据一些实施方式,颗粒(有利地,细胞和/或细胞碎屑)具有小于 60 μm 的最大尺寸。

[0017] 可用具有刻度尺的显微镜或与刻度尺载玻片(在其上沉积颗粒)结合使用的标准显微镜以标准方式测量颗粒的尺寸。

[0018] 在本文中,将颗粒的“尺寸”理解为颗粒的长度、宽度和厚度。

[0019] 术语“基本上选择性的”用于识别颗粒的位移(或其他表明移动和/或分离的类似术语),其中,所移动和/或分离的颗粒是一种或多种给定类型中的大多数的颗粒。有利地,基本上选择性的位移(或其他表明移动和/或分离的类似术语)用给定类型的颗粒的至少 90%(有利地,95%)设想颗粒的位移(用给定类型的颗粒的数量相对于颗粒的总数给出百分比)。

附图说明

[0020] 在下文中,参考附图描述本发明,附图示出了其实施方式的一些非限制性实例,其中:

[0021] 图 1 是根据本发明构造的系统的示意图;

[0022] 图 2 是根据本发明构造的系统的一个替代实施方式的示意图;

[0023] 图 3 是图 1 的系统的示意性侧面图;

[0024] 图 4 是根据本发明构造的装置的分解立体图;

[0025] 图 5 是图 4 装置的一个部件的顶平面图;

[0026] 图 6 是从图 5 部件的下方看的平面图;

[0027] 图 7 是图 4 装置的部件的立体图;

[0028] 图 8 是图 4 装置的一个部件的分解立体图;

[0029] 图 9 是图 8 部件的顶平面图;

[0030] 图 10 是根据本发明构造的设备的局部立体图,为了清楚的原因,去除了部分细节;

[0031] 图 11 是处于不同操作位置中的图 10 设备的局部立体图,为了清楚的原因,去除了部分细节;

[0032] 图 12 是从图 10 和图 11 设备的局部下方看的立体图;

[0033] 图 13 是图 10 和图 11 设备的一部分的顶平面图,为了清楚的原因,去除了部分细节;

[0034] 图 14 和图 15 示出了处于两个不同操作位置中的图 1 至图 3 系统的细节的局部横截面;

[0035] 图 16 示出了图 1 至图 3 的系统的细节的局部横截面;

[0036] 图 17 是图 14 和图 15 所示的细节的一部分的立体图;

[0037] 图 18 是图 17 细节的分解立体图;

[0038] 图 19 和图 20 示出了处于各种操作步骤中的图 4 装置的细节;

[0039] 图 21 是图 4 装置的顶平面图;

- [0040] 图 22 示出了用图 1 的系统进行的试验的照片；
- [0041] 图 23 以放大比例示出了图 1 和图 2 细节的一个实施方式；
- [0042] 图 24 是图 17 所示部分的一个变型的立体图；
- [0043] 图 25 是图 24 变型的分解立体图；
- [0044] 图 26 是图 24 变型的侧面横截面图；
- [0045] 图 27 和图 28 示出了处于各种操作步骤中的图 31 的装置的细节；
- [0046] 图 29 是图 31 装置的一个部件的分解立体图；
- [0047] 图 30 是图 29 的部件的顶平面图；
- [0048] 图 31 是根据本发明构造的装置的顶平面图；
- [0049] 图 32 是从图 6 的部件的一个变型（具体地，是图 31 装置的一个部件）下方看的平面图；以及
- [0050] 图 33 以放大比例示出了图 32 的细节。

具体实施方式

[0051] 微流体系统

[0052] 根据本发明的第一方面，提供了用于将至少一种给定类型的颗粒 C1（在图 20 中示意性地示出）与样本基本上隔离的微流体系统 1。系统 1（图 1）包括：入口 2，在使用中，通过该入口将样本引入系统 1；分离单元 3，将其设计为以基本上选择性的方式将给定类型的颗粒 C1 的至少一部分与样本的其他颗粒 C2（在图 20 中示意性地示出）分离；以及出口 8，其与分离单元 3 连接，并且，具体地，在使用中，所分离的给定类型颗粒 C1 的至少一部分以基本上选择性的方式通过该出口从系统 1 离开。分离单元 3 与入口 2 连接。

[0053] 根据一些实施方式，系统 1 包括：阀 9，设置在入口 2 与分离单元 3 之间（具体地，设置在入口 2 和主腔室 4 之间）；以及阀 12，设置在出口 8 与分离单元 3 之间。具体地，系统 1 包括设置在分离单元 3 与系统 1 的朝着外部的每个开口之间的阀。

[0054] 根据一些实施方式，分离单元 3 包括主腔室 4 和回收腔室 5，并且所述分离单元 3 被设计为，以基本上选择性的方式相对于样本的其他颗粒 C2 将给定类型的颗粒 C1 的至少一部分从主腔室 4 移动至回收腔室 5。

[0055] 分离单元 3 进一步包括通道 5，其将腔室 4 和 5 连接（即，使得流体能够在它们之间通过），并具有比腔室 4 和 5 二者本身的尺寸小得多的尺寸（具体指宽度和长度）。

[0056] 系统 1 装配有：出口 7，与主腔室 4 连接以使得样本能够自由地进入主腔室 4 内，由此用作通气部；以及出口 8，其与回收腔室 5 连接，并且，在使用中，收集在回收腔室 5 中的给定类型的颗粒 C1 的至少一部分通过该出口从系统 1 离开。

[0057] 系统 1 进一步包括：阀 9，设置在主腔室 4 的上游；阀 10，设置在主腔室 4 与出口 7 之间；阀 11，与回收腔室 5 连接；以及阀 12，设置在回收腔室 5 与出口 8 之间。具体地，将阀 11 设置在回收腔室 5 与载液源之间。

[0058] 更精确地，将回收腔室 5 设置在一侧上的主腔室 4 与另一侧上的阀 11、12 之间；将主腔室 4 设置在一侧上的回收腔室 5 与另一侧上的阀 9、10 之间。

[0059] 将阀 9 和 10 设计为用于调节样本到主腔室 4 的流入。

[0060] 将阀 11 和 12 设计为用于调节载液到回收腔室 5 的流入以及载液连同给定类型的

颗粒 C1 一起通过出口 8 从回收腔室 5 的流出。

[0061] 如果,在使用中,闭合阀 9 和 12 并打开阀 11 和 10,那么,执行主腔室 4 的冲洗;换句话说,从主腔室 4 排出样本的其他颗粒 C2(即,使其流出)。

[0062] 根据特定实施方式,载液是缓冲溶液,具体地磷酸盐缓冲液(PBS)。

[0063] 根据图 1 所示的实施方式,系统 1 包括:存储器 13,其设置在入口 2 与阀 9 之间并被设计为收集通过入口 1 本身引入的样本;以及用于容纳载液的存储器 14,将其设计为填充回收腔室 5。换句话说,存储器 4 用作载液源。系统 1 进一步包括存储器 7',其被设置在出口 7 处并被设计为收集来自主腔室 4 的流体。

[0064] 将阀 9 设置在入口 2 与主腔室 4 之间,具体地设置在存储器 13 与主腔室 4 之间,并将阀 9 设计为将入口 2 和主腔室 4 相对于彼此连接或隔离。

[0065] 有利地,系统 1 进一步包括压力源 15,其用于沿给定压力的供应方向上在存储器 13 与主腔室 5 之间施加压力差。具体地,将压力源 15 设计为,在给定压力的供应方向上从存储器 13 朝着主腔室 5 施加压力。根据一些实施方式,将存储器 13 设置在压力源 15 与阀 9 之间。

[0066] 具体地,将存储器 13 设置在压力源 15 与主腔室 4 之间。

[0067] 根据特定实施方式,系统 1 包括管道 16,其将压力源 15 与主腔室 4 连接(即,使得流体能够在它们之间通过),并且存储器 13 和阀 9 是沿着管道 16 设置的。管道 16 具有小于或等于 2mm 的当量直径的横截面;有利地,管道 16 具有大于或等于 50 μm 的当量直径的横截面。管道 16 包括至少一个伸展部(stretch),其具有小于或等于 0.9mm 的当量直径的横截面。

[0068] 系统 1 进一步包括振动装置 17,其被设计为至少在从入口 2 到主腔室 4 的区域中以施加在样本上的压力的振动方式导致变化,并且该振动装置被设置在压力源 15 与存储器 13 之间。这样,使存在于存储器 13 中和/或管道 16 中和/或主腔室 4 中的样本的颗粒 C1 和 C2 振动;改进了样本的颗粒 C1 和 C2 从存储器 13 到主腔室 4 的流入。颗粒 C1 和 C2 具有更小的聚集或粘附至存储器 13 的壁和/或管道 16 的壁和/或主腔室 4 的壁的趋势。改进了颗粒 C1 和 C2 在主腔室 4 内的分布均匀性。

[0069] 有利地,振动装置 17 包括振动隔膜 18,该振动隔膜具体通过 T 形接头 19 连接至管道 16。根据特定实施方式,振动隔膜是具有入口和出口短回路的微型泵(Thinxxs® MDP2205)。

[0070] 根据一些实施方式(未在图 1 中示出),沿着管道 16 将入口 2 设置在压力源 15(具体地,接头 19)与存储器 13 之间。

[0071] 根据一些实施方式,系统 1 包括管道 20,所述管道被设置在主腔室 4 与出口 7 之间,并且,管道 20 具有至少一个伸展部 20',其横截面比管道 16 的横截面小。具体地,伸展部 20' 的横截面比管道 16 的横截面小至少 100 μm 。有利地,伸展部 20' 被设置在主腔室 4 的正下游(即,中间没有其他伸展部或元件)。

[0072] 伸展部 20' 具有小于 150 μm 的宽度、小于 110 μm 的深度、和大于 2mm 的长度。有利地,伸展部 20' 具有大于 100 μm 的宽度、大于 30 μm 的深度,以及,具体地,小于 6mm 的长度。

[0073] 根据一些实施方式,管道 20 包括伸展部 20'',其被设置在伸展部 20' 与出口 7 之

间,并且,伸展部 20”具有比伸展部 20’的当量直径大的当量直径的横截面(具体地,基本上等于管道 16 的当量直径)。

[0074] 通常,根据不同的实施方式,系统 1 包括:传感器,用于直接或间接地检测样本何时开始进入管道 20;阻滞装置,用于阻滞样本朝着主腔室的流入;以及控制组件,其连接至传感器以及连接至阻滞装置,其用于根据传感器所检测到的情况(具体地,样本何时开始进入管道 20)启动阻滞装置。

[0075] 根据一些具体实施方式,系统 1 包括:压力传感器 21,用于检测沿着管道 16 和/或主腔室 4 处的压力变化;以及阻滞装置 22,用于阻滞样本朝着主腔室 4 的流入。系统 1 进一步包括控制组件 23,该控制组件与压力传感器 21 和阻滞装置 22 连接,其用于根据所检测的压力的变化而启动阻滞装置 22。具体地,在使用中,当压力传感器 21 检测到大于给定阈值压力的压力时,控制组件 23 启动阻滞装置 22。

[0076] 根据另一特定实施方式,附加地或作为压力传感器 21 的一个替代方式,系统 1 包括以下元件中的一个或多个:光学传感器,设置在伸展部 20’的入口处;电导率检测器,被设置在伸展部 20’的入口处,用于检测由于样本开始通过而产生的电导率变化;电容率检测器,被设置在伸展部 20’的入口处,用于检测由于样本开始通过而产生的电容率变化;热阻检测器,被设置在伸展部 20’的入口处,用于检测由于样本开始通过而产生的热阻变化;以及热容量检测器,被设置在伸展部 20’的入口处,用于检测由于样本开始通过而产生的热容量变化。在所有这些示例中,控制组件 23 均与检测器连接,并且控制组件 23 被设计为根据检测器所检测到的变化而启动阻滞装置 20。

[0077] 根据一些实施方式,光学传感器是集成光电二极管,或者是外部摄像机(可能具有用于图像放大的系统)。

[0078] 具体参考图 23,阻滞装置 22 包括安全阀 22’,并且,有利地,将阻滞装置 22 设置在压力源 15 和存储器 13 之间;当操作阻滞装置 22 时,打开安全阀 22’,并且,来自压力源 15 的空气射流朝着外部被释放,压力沿着管道 16 降低。安全阀 22’通过 T 形接头 22”与管道 16 液力地连接。

[0079] 具体地,阻滞装置 22 被设置在接头 19 与压力源 15 之间,具体地相对于朝向主腔室 4 的压力的供应方向设置在压力传感器 21 的上游。

[0080] 从上面已经阐述的内容中,可能推断出,改进了样本到分离单元 3 的引入,因此减小了大部分样本越过分离单元 3 本身的危险。

[0081] 根据替代实施方式,不存在阻滞装置 22,阻滞功能由与控制组件 23 连接的阀 9 执行。换句话说,在使用中,当压力传感器 21 检测到比给定阈值压力高的压力时,控制组件 23 关闭阀 9。

[0082] 有利地,将控制组件 23 与阀 9、10、11 和 12 连接。

[0083] 可经由传统的电连接(电缆)或经由电磁波(例如,通过无线电波、微波等)来提供控制组件与其他元件(装置、阀单元等)之间的连接。

[0084] 根据一些实施方式,系统 1 包括入口 24。存储器 14 被设置在入口 24 与阀 11 之间,并将存储器 14 设计为收集通过入口 24 引入的载液。

[0085] 阀 11 被设置在入口 24 与回收腔室 5 之间,并且阀 11 被设计为将入口 24 与回收腔室 5 相对于彼此连接或隔离。具体地,阀 11 被设置在存储器 14 与回收腔室 5 之间,并且

阀 11 被设计为将存储器 14 与回收腔室 5 相对于彼此连接或隔离。

[0086] 根据一些实施方式,系统 1 包括压力源 25,用于在存储器 14 与回收腔室 5 之间施加压力差。具体地,压力源 25 从存储器 14 朝着回收腔室 5 施加压力。

[0087] 有利地,存储器 14 被设置在压力源 25 与阀 11 之间。具体地,系统 1 包括管道 26,其将压力源 25 与回收腔室 5 连接(即,使得流体能够在它们之间通过),并且,存储器 14 和阀 13 是沿着管道 26 设置的。

[0088] 根据一些实施方式,沿着管道 26 设置入口 24,具体地,将入口 24 设置在压力源 25 与存储器 14 之间。

[0089] 具体参考图 3,系统 1 包括振动装置 17a,其与振动装置 17 相似,并被设计为至少在回收腔室 5 的区域中以压力振动的方式导致变化。这样,使存在于回收腔室 5 内的给定类型的颗粒 C1 振动,并改进给定类型的颗粒 C1 本身从回收腔室 5 朝着出口的流出。颗粒 C1 具有减小的聚集或粘附至回收腔室 5 的壁和 / 或管道 27 的壁的趋势,管道 27 将回收腔室 5 与出口 8 连接(即,使得流体能够在它们之间通过)。阀 12 被设置在回收腔室 5 与出口 8 之间。

[0090] 有利地,振动装置 17a 包括隔膜泵 18a,该隔膜泵具体通过 T 形接头 19a 连接至管道 26。

[0091] 根据实施方式(未示出),用于填充腔室 5 的系统与用于腔室 4 的系统相似。因此,在所述示例中,阻滞装置(未示出)被设置在压力源 25 与存储器 14 之间;此外,与以上参考主腔室 4 所述类似的一个或多个传感器和 / 或检测器(未示出)被布置在管道 27 的入口处或布置在其他适当的位置中。

[0092] 根据实施方式(未示出),系统 1 包括检测器(具体地,光学或 impedentiometric 或超声波检测器),其设置在出口 8 处,连接至控制组件 23,并被设计为检测从出口 8 离开的液体。将控制组件 23 设计为,根据光学传感器所检测到的情况来调节阀 11 和 / 或 12 的打开。具体地,在使用中,当光学传感器检测到载液的至少一个液滴时(其中存在给定类型的颗粒 C1 的至少部分),控制组件 23 启动安全阀,这使得启动压力为零,从而阻止液体的流动。

[0093] 附加地或替代地,当光学传感器检测到载液的至少一个液滴时(其中,存在给定类型的颗粒 C1 的至少部分),控制组件 23 关闭阀 12 和 / 或阀 11。

[0094] 这样,可能在非常小体积的液体中获得颗粒 C1。这便于后续分析步骤。

[0095] 图 2 示出了系统 1 的一个实施方式,其与图 1 的系统 1 不同,不同之处在于:管道 26 相对于回收腔室 5 的位置,并且,其包括将回收腔室 5 于出口 7 连接(或与未示出的另一出口连接)的管道 28,阀 29 沿着管道 28 设置,阀 29 与控制组件 23 连接。管道 26 在管道 27 和 28 之间与回收腔室 5 连接。具体地,管道 26 基本上在通道 6 的前部与回收腔室 5 连接。

[0096] 具体参考图 14 和图 15,根据一些实施方式,阀 9、10、11 和 12 中的至少一个(具体地,每个阀 9、10、11 和 12)具有以下参考特定阀 V 描述的特定结构(换句话说,阀 9、10、11 和 12 中的一个或多个具有以下描述的阀 V 的结构)。

[0097] 根据本发明的一个方面,提供了一种阀 V。

[0098] 阀 V 装配有闭合元件 30,其包括基本上弹性的材料(具体地,由基本上弹性的材料

组成),并被设计为在阻滞位置(图 14 所示)与打开位置(图 15 所示)之间通过,在阻滞位置中,闭合元件 30 将相应管道的两个伸展部 31 和 32 隔开,在打开位置中,闭合元件 30 被设置成允许流体在伸展部 31 和 32 之间通过。

[0099] 阀 V 包括隔膜 33,将其设置在两个伸展部 31 与 32 之间。当将闭合元件 30 设置在阻滞位置中时,闭合元件 30 本身与隔膜 33 接触,以将伸展部 31 和 32 隔开。当将闭合元件 30 设置在打开位置中时,将闭合元件 30 本身设置在离隔膜 33 一定距离处,以使得流体能够在伸展部 31 和 32 之间通过。

[0100] 阀 V 进一步包括相应的机械压力元件 34,其朝着伸展部 31 和 32(具体地,朝着隔膜 33)推动闭合元件 30,以将闭合元件 30 本身保持在阻滞位置中。有利地,机械压力元件 34 包括(具体地,其是)弹簧,当闭合元件 34 从阻滞位置移动至打开位置时该弹簧被压缩,并且当闭合元件 34 从打开位置移动至阻滞位置时该弹簧延伸。

[0101] 阀 V 包括流体动力致动器 35,其又包括装配有中空元件 37 的致动器喷嘴 36,中空元件 37 容纳机械压力元件 34。中空元件 37 具有内部通道 38 和被设置为与闭合元件 34 接触的开口端(具体地,设置有致动器孔 39)。

[0102] 流体动力致动器 35 包括密封元件 40,其被设计为沿着内部通道 38 以不透流体的方式滑动,并被设置在与致动器孔 39 相对应的位置中跟机械压力元件接触。

[0103] 流体动力致动器 35 进一步包括抽吸单元 41,所述抽吸单元又包括将致动器喷嘴 36 与抽吸源 43(图 3 所示)连接的管道 42。

[0104] 在使用中,当操作抽吸单元 41 时,密封元件 30 被反吸并推动密封元件 40,密封元件 40 在内部通道 38 内滑动以压制机械压力元件 34。所述负压以如下方式使闭合元件 30 移动得远离隔膜 33,所述方式即,使闭合元件 30 到达打开位置。当抽吸单元未启动时,机械压力元件 34 朝着外部推动密封元件 40 使之通过致动器孔 39。密封元件 40 转而以如下方式依次将闭合元件 30 推压在隔膜 33 上,所述方式即,使得闭合元件 30 本身到达阻滞位置。

[0105] 闭合元件 30(也在图 7 中示出)具有膜部分 44 和沿着膜部分 44 的周缘延伸的凸起部 45。换句话说,闭合元件 30 在周缘处具有更大的厚度。这使得能够改进闭合元件 30 与致动器喷嘴 36(具体地,中空元件 37)之间的膜的机械阻力和流体密封性。凸起部 45 具有环形形状。

[0106] 根据特定实施方式,膜部分 44 具有基本上圆柱形的形状;在此示例中,凸起部 45 具有圆环的形状。

[0107] 根据一些实施方式,闭合元件 30 由单种弹性体材料(即,弹性体)或者由多种彼此不同的弹性体材料的组合(例如,混合物)制成。

[0108] 有利地,弹性体包括硅酮(具体地,由硅酮组成),所述硅酮具体为硅橡胶。根据一些实施方式,硅酮具有以下化学式:

[0109] $[R_2SiO]_n$

[0110] 其中,n 是大于 4 的整数,在由甲基、乙基、丙基组成的组中彼此独立地选择每个 R。

[0111] 根据一些实施方式,弹性体包括仅一种硅酮(即,由一种硅酮组成),或者,替代地,包括彼此不同的多种硅酮(即,由多种硅酮组成)。

[0112] 根据一些实施方式,机械压力元件 46(具体地,弹簧)设置于致动器喷嘴 36 的下方,其用于将致动器喷嘴 36 本身推压在闭合元件 30 上。

[0113] 根据一个变型,流体动力致动器 35 具有图 24 至图 26 所示的结构,在该结构中,密封元件 40 包括可拆卸的两个部件 40' 和 40''。

[0114] 应强调,阀 V 的特定结构具有明显比现有技术好的优点。

[0115] 第一优点是,降低的样本被气体污染(具体地,空气)的危险。在这点上,应注意,通常闭合元件 30 是部分可透过气体的,并且,在所提出的解决方案中,并非必须供应空气射流以将闭合元件 30 保持在阻滞位置中(在供应空气射流的情况下,该空气射流的一部分将进入管道)。

[0116] 第二优点是,当抽吸源起作用时(零件被装配在一起以提供高流体密封性)头部损耗的减小。

[0117] 在图 3 的实施方式中,示意性地示出了阀 9 和 11,并且,它们基本上具有与上述阀 V 相同的结构。在此情况中,有利地,阀 9 和 11 均连接至相应的抽吸源 43。

[0118] 根据一些实施方式(未示出),系统 1 不包括压力源 15 和 25。在此情况中,阀 9 和 / 或 11(而不是单个阀)包括沿着管道 16 和 / 或 26 连续布置的多个阀。在使用中,顺序地打开和关闭连续布置的阀,以将样本和 / 或载液供应至分离单元 3。这样,连续布置的阀以与蠕动泵相似的方式工作。

[0119] 应注意,为了像蠕动泵那样工作,至少三个连续布置的阀通常是必须的。

[0120] 然而,根据一些实施方式,阀 9 和 / 或 11 均包括两个连续布置的阀(具体地,由其组成)。在这些情况中,将所述阀与阀 10 和 / 或 12 一起操作,以用作蠕动泵。

[0121] 这些实施方式提供了一些优点:其不需要集成笨重的压力源;并且,它们使得能够以非常精确的方式调节供应至分离单元 3 的流体的量。

[0122] 根据图 3 所示的实施方式,系统 1 包括介电电泳系统。分离单元 3 包括介电电泳系统的至少一部分。根据一些实施方式,分离单元 3 包括介电电泳系统(其整体)。

[0123] 具体地,系统 1(具体地介电电泳系统)包括光学传感器 47。将控制组件 23 与光学传感器 47 连接以及与分离单元 3 连接。有利地,光学传感器 46 包括摄像机 48。在使用中,控制组件 23 根据光学传感器 47 所检测到的情况启动腔室 4 和 5 的不同有效元件。

[0124] 根据一些实施方式,分离单元 3 进一步包括操作员界面 49(人/机界面)。有利地,操作员界面 49 包括个人计算机。

[0125] 根据一些实施方式,介电电泳系统和 / 或其操作如在专利申请 No. W00069565、W02007010367、W02007049120 中的至少一篇中描述的,为了描述的完整性,在这里整体回忆这些专利的内容(并且,结合于此以供参考)。

[0126] 根据一些实施方式,系统 1(图 2)包括冷却组件 50,其被设计为冷却分离单元 3 的至少部分,具体地主腔室 4 和回收腔室 5。

[0127] 根据一些实施方式,冷却组件 50 是珀耳帖组件且包括:具有有效表面 52 的冷却板 51,被设计为从分离单元 3 吸收热量;以及用于产生热量的排放表面 53。有利地,有效表面 52 具有比排放表面 53 小的延伸部。

[0128] 根据一些实施方式,由导热聚合物材料制成的垫子(其本身是已知的)设置在有效表面 52 与分离单元 3 之间。

[0129] 冷却组件 50 进一步包括与调节回路 55 连接的传热板 54,其用作热交换器装置。

[0130] 回路 55 包括:两个管道 56;设置在两个管道 56 之间的散热器 57;多个风扇 58,用

于当调节液体在散热器 57 内流动时冷却所述调节液体 ; 以及泵 59, 其使得调节液体沿着管道 56 流动并流过散热器 57。

[0131] 根据图 3 所示的实施方式, 系统 1 包括至少一个 (在所述情况中, 是四个) 用于朝着主腔室 4 和回收腔室 5 推动冷却组件 50 的机械压力元件 60 (具体地, 是弹簧)。

[0132] 具体参考图 16、图 18、图 13 和图 3, 系统 1 进一步包括分别布置在管道 16 的两个伸展部之间以及管道 26 的两个伸展部之间的两个压力供应喷嘴 61 和 61a。

[0133] 压力供应喷嘴 61 包括与压力装置 64 连接的中空本体 62, 并具有相对于压力装置 64 设置在相对端处的压力供应孔 63。

[0134] 压力装置 64 包括压力单元 65, 该压力单元又包括压力源 15 和管道 (具体地, 管道 16 的第一伸展部), 所述管道将压力源 15 与压力供应喷嘴 61 连接。

[0135] 密封环 66 (在图 7, 图 16 中示出) 设置在压力供应孔 63 与管道 16 的第二伸展部之间, 其包括基本上弹性的材料 (具体地, 由其组成)。

[0136] 有利地, 基本上弹性的材料被定义为如上参考闭合元件 30 所述的。

[0137] 根据一些实施方式, 密封环 66 基本上是圆形的并具有 : 基本上中心的孔 67 ; 内部部分, 其界定孔 67 ; 以及外围部分, 其具有比内部部分大的厚度。

[0138] 根据一些实施方式, 系统 1 进一步包括至少一个机械压力元件 68 (具体地, 弹簧), 其被设置为朝着密封环 66 推动压力供应喷嘴 63 (具体地, 将压力供应喷嘴推压在密封环上)。这样, 在压力供应喷嘴 63、密封环 66 和管道 16 的第二伸展部之间获得更小的压力弥散 (即, 更好的密封)。机械压力元件 68 具有补偿装置的任何可能的平面性不足以及调节所施加的接触力的重要作用。

[0139] 根据有利的实施方式, 压力供应喷嘴 61a 具有与压力供应喷嘴 61 相同的结构, 其与压力装置 64 连接, 并由相应的机械压力元件 68a 推向相应的密封环 66a。

[0140] 系统 1 进一步包括座部 69 (在图 13 中部分地示出), 其被设计为容纳本身已知且未示出类型的可去除的收集器 (例如, 试管), 并被设置在出口 8 处。

[0141] 密封环 70 设置在管道 27 与座部 69 之间, 其被设计为确保管道 27 与座部 69 之间的更小的分散 (即, 更好的密封)。密封环 70 包括基本上弹性的材料 (具体地, 由其组成)。

[0142] 有利地, 基本上弹性的材料被限定为如上参考闭合元件 30 所述的。

[0143] 根据一些实施方式, 密封环 70 基本上是圆形的并具有 : 基本上中心的孔 71 ; 内部部分, 其界定所述孔 71 ; 以及外围部分, 其具有比内部部分大的厚度。

[0144] 根据一些实施方式, 系统 1 包括两个可分离的部分 : 基本上固定的设备 72 (在图 10 和图 11 中部分地示出了该设备 72 的一个实施方式) 和装置 73 (在图 21 的顶平面图和图 4 的分解图中示出了装置 73 的一个实施方式)。

[0145] 根据本发明的一个特定方面, 提供了一种用于将至少一种给定类型的颗粒 C1 与样本隔离的微流体系统, 系统 1 包括 : 第一入口 2, 在使用中, 样本通过该第一入口被引入系统 1 ; 分离单元 3, 其包括主腔室 4 和回收腔室 5, 并被设计为以基本上选择性的方式将给定类型的颗粒 C1 的至少部分相对于样本的其他颗粒 C2 从主腔室 4 移动至回收腔室 5 ; 第一出口 7, 与主腔室 4 连接 ; 以及第二出口 8, 其与回收腔室 5 连接, 在使用中, 收集在回收腔室 5 中的给定类型的颗粒 C1 的至少部分通过该第二出口从系统 1 离开 ; 系统 1 的特征在于, 其包括 : 第一阀 9, 设置在主腔室 4 的上游 ; 第二阀 10, 设置在主腔室 4 与第一出口 7 之间 ; 第

三阀 11,设置在回收腔室 5 的上游;以及第四阀 12,设置在回收腔室 5 与第二出口 8 之间。

[0146] 根据一些实施方式,系统包括根据本发明的第一和第二方面的一个或多个上述特征。

[0147] 在使用中,根据在下文中描述的方法来使用系统 1(根据以上提到的本发明的一个或多个方面)。

[0148] 方法

[0149] 根据本发明的第三方面,提供了一种通过微流体系统将至少一种给定类型的颗粒 C1 与样本隔离的方法。微流体系统是系统 1 或与系统 1 相似的微流体系统。有利地,微流体系统是根据本发明的前述方面之一的如上所述的系统 1。在任何情况中,为了本方法的后续描述中简单的原因,将用以上分别用来标示系统 1 和相似或相同的零件的附图标记来标示微流体系统及其零件。

[0150] 该方法包括:通过系统 1 的入口 2 将样本引入系统 1 的步骤;分离步骤,在该步骤的过程中,将给定类型的颗粒 C1 的至少部分与系统 1 的分离单元 3 内的其他颗粒 C2 分离;第一供应步骤,其至少部分地在分离步骤之前,并且,在该步骤的过程中,将样本的至少部分供应至分离单元 3(在图 19e 至图 19i 中示意性地示出了第一供应步骤);以及回收步骤,其至少部分地在分离步骤之后,并且,在该步骤的过程中,使得以基本上选择性的方式分离的给定类型的颗粒 C1 的至少部分通过系统 1 的出口 8 从分离单元 3 流出(在图 20c 和图 20d 中示意性地示出了回收步骤)。

[0151] 根据一些实施方式,系统 1 包括:设置在入口 2 与分离单元 3 之间的阀 9;以及设置在出口 8 与分离单元 3 之间的阀 12。在分离步骤的过程中,将阀 9 和 12 保持封闭。

[0152] 具体地,系统 1 包括设置于系统 1 的朝向外部的每个开口(例如,入口和/或出口)与分离单元 3 之间的阀。在分离步骤的过程中,将这些阀都保持封闭。

[0153] 根据一些实施方式,回收步骤完全在分离步骤之后。

[0154] 根据一些实施方式,分离步骤完全在第一供应步骤之后。

[0155] 根据一些实施方式,在分离步骤的过程中,以基本上选择性的方式将给定类型的颗粒 C1 相对于样本的其他颗粒 C2 从主腔室 4 移动至分离单元 3 的回收腔室 5(在图 20a 中示出了分离步骤的结束)。

[0156] 根据一些实施方式,在分离步骤的过程中,使用如图 2 所述的系统,将多种给定类型的颗粒 C1 从主腔室 4 移动至回收腔室 5 的特定区域,其通过流体阻力而与回收腔室的其余部分隔离。

[0157] 系统 1 的出口 7 和出口 8 分别连接至主腔室 4 和回收腔室 5。

[0158] 有利地,系统 1 包括:阀 9,将其设置在主腔室 4 的上游;阀 10,设置在主腔室 4 的下游;阀 11,设置在回收腔室 5 的上游;阀 12,设置在回收腔室 5 的下游。在分离步骤的过程中,封闭阀 9、10、11、12,具体是为了将主腔室 4 和回收腔室 5 相对于外部隔离。

[0159] 该方法进一步包括:第一供应步骤,其至少部分地在分离步骤之前,并且,在该步骤的过程中,将样本的至少部分供应至主腔室 4(在图 19e 至图 19i 中示意性地示出了第一供应步骤);以及第二供应步骤,其至少部分地在分离步骤之前,并且,在该步骤的过程中,将载液供应至回收腔室 5(在图 19a 至图 19d 中示出了第二供应步骤)。

[0160] 该方法进一步包括回收步骤,在该步骤的过程中,载液连同给定类型的颗粒 C1 的

至少部分一起通过出口 8 从回收腔室 5 流出（在图 20c 和图 20d 中示意性地示出了回收步骤）。

[0161] 根据一些实施方式，在引入步骤的过程中，将样本的至少一部分引入系统 1 的存储器 13。

[0162] 有利地，通过介电电泳而发生分离步骤。至少在分离步骤的过程中，冷却分离单元 3。

[0163] 根据一些实施方式，第一和第二供应步骤中的至少一个或两个完全在分离步骤之前。

[0164] 根据一些实施方式，第二供应步骤至少部分地在第一供应步骤之前。有利地，第二供应步骤完全在第一供应步骤之前。

[0165] 根据一些实施方式，将第一压力设定为对主腔室 4 供应样本。

[0166] 具体地，第一压力将样本从存储器 13 朝着主腔室 4 推动。

[0167] 根据一些实施方式，至少在第一供应步骤之前和在此步骤的过程中施加第一压力。

[0168] 有利地，在回收步骤的过程中，给定类型的颗粒 C1 的至少部分受到振动；具体地，其受到以振动方式变化的压力（振动频率在 2Hz 和 80Hz 之间，有利地，从 5Hz 到 40Hz）。

[0169] 有利地，在第一供应步骤的过程中，系统 1 的阀 9 和系统 1 的阀 10 是打开的，所述阀 9 被设置在主腔室 4 的上游，所述阀 10 被设置在主腔室 4 与出口 7 之间。具体地，在第一供应步骤的过程中，样本穿过阀 9。

[0170] 根据一些实施方式，在第一供应步骤的过程中，样本受到振动；具体地，其受到以振动方式变化的压力（振动频率在 2Hz 和 80Hz 之间，有利地，从 5Hz 到 40Hz）。

[0171] 根据特定实施方式，系统 1 包括：用于将入口 2 连接至主腔室 4 的管道 16；以及管道 20，其被设置在主腔室 4 与出口 7 之间，并且，其具有比管道 16 的横截面小的横截面，具体地，小至少 100 μm ；在第一供应步骤的过程中，检测样本的压力；根据所检测到的压力而阻滞样本的供应，具体地当检测到比给定值高的压力时。

[0172] 根据其他实施方式，附加地或作为压力检测的一个替代方式，进行以下检测中的一个或多个：样本在腔室 4 与管道 20 之间通过的光学检测；由于样本开始通过而导致的腔室 4 与管道 20 之间的连接区域中的电导率的变化检测；由于样本开始通过而导致的腔室 4 与管道 20 之间的连接区域中的电容率的变化检测；由于样本开始通过而导致的腔室 4 与管道 20 之间的连接区域中的热阻的变化检测；以及由于样本开始通过而导致的腔室 4 与管道 20 之间的连接区域中的热容量的变化检测。

[0173] 在所有以上情况中，当发现样本开始进入管道 20 时，阻滞样本 40 的流入。

[0174] 根据一些实施方式，在第二供应步骤的过程中，系统 1 的阀 11 和阀 12 是打开的，所述阀 11 被设置在回收腔室 5 的上游，所述阀 12 被设置在回收腔室 5 与出口 8 之间。

[0175] 有利地，将第二压力设定为对回收腔室 5 供应载液。具体地，第二压力将载液从系统 1 的存储器 14 朝着回收腔室 5 推动。在第二供应步骤的过程中，载液穿过阀 11。

[0176] 根据一些实施方式，至少在第二供应步骤之前和在此步骤的过程中施加第二压力。

[0177] 在回收步骤的过程中，阀 11 和 12 是打开的。

[0178] 根据一些实施方式,该方法包括排放步骤,其至少部分地在分离步骤之后并至少部分地在回收步骤之前,并且,在该步骤的过程中,使样本的其他颗粒 C2 的至少部分通过出口 7 从主腔室 4 流出;在图 20b 和图 20c 中示意性地示出了排放步骤。有利地,排放步骤完全在分离步骤之后和 / 或完全在回收步骤之前。

[0179] 在排放步骤的过程中,阀 10 和 11 是打开的,以对主腔室 4 供应载液。

[0180] 排放步骤的执行使得能够减小其他颗粒 C2 的部分在回收步骤的过程中穿过出口 8 的危险,所述其他颗粒 C2 的部分是随着载液流经回收腔室 5 的流动而从主腔室 4 收回的。

[0181] 实际上,根据一些实施方式,阀 11 和 12 是打开的,以用载液填充回收腔室 5。在这点上,阀 9 和 10 是以使得样本将填充主腔室 4 的方式打开的。然后,封闭阀 9、10、11 和 12,并且以基本上选择性的方式使给定类型的颗粒 C1 从主腔室 4 到达回收腔室 5。在这点上,阀 11 和 10 是打开的,以使得其他颗粒 C2 的至少部分从腔室 4 流出。

[0182] 根据一些实施方式,以这样的方式将给定类型的颗粒 C1 布置在回收腔室 5 内,所述方式即,使得在排放步骤的过程中,所述颗粒 C1 至少部分地留在回收腔室 5 本身内。具体地,将给定类型的颗粒 C1 相对于通道 6 横向地布置(即,不在其前面),所述通道 6 用于主腔室 4 和回收腔室 5 之间的连接。具体地,将颗粒 C2 布置在通道 6 与用于连接至出口 8 的管道 26 之间。

[0183] 根据一些实施方式,系统 1 包括阀 29(图 2 和图 27),所述阀 29 被设置在回收腔室与出口 7(或另一未示出的出口)之间。腔室 5 包括:与管道 27(并由此与阀 12)液压连接的第一区域 5';与管道 28(并由此与阀 29)液压连接的第二区域 5";以及限定管道 26 的终端伸展部(并由此与阀 11 连接)的另一区域。

[0184] 在第二填充步骤的过程中,阀 12 和 11 是打开的,以填充回收腔室 5 的将阀 12 和 11 连接的第一区域 5';阀 11 和 29 是打开的,以填充回收腔室 5 的将阀 11 和 29 连接的第二区域 5"。

[0185] 根据特定实施方式,阀 12、11 和 29 是打开的,以填充第一区域 5'(图 27b 和图 27c);在这点上,阀 12 被闭合且第二区域 5"被填充(图 27d)。

[0186] 在分离步骤的过程中,将给定类型的颗粒 C1 的至少部分和至少一种第二给定类型的颗粒 C3 的至少部分移动至回收腔室 5 中(图 28a 和图 28b)(具体地,移动至第二区域 5"中)。回收步骤包括第一回收子步骤,在该子步骤的过程中,以基本上选择性的方式使给定类型的颗粒 C1 的至少部分进入第一区域 5'(图 28d),然后,通过对回收腔室 5 供应进一步的载液,使给定类型的颗粒 C1 的至少部分通过出口 8 从第一区域 5' 流出(图 28e)。

[0187] 回收步骤包括第二回收子步骤,在该子步骤的过程中,通过对回收腔室 5 供应进一步的载液,使颗粒 C3 的至少部分通过出口 8 从回收腔室 5 离开。

[0188] 有利地,在第二回收子步骤的过程中,使颗粒 C3 的至少部分进入第一区域 5'(图 28e 和图 28f),然后,使颗粒 C3 的至少部分通过出口 8 从第一区域 5' 流出(图 28g)。

[0189] 根据一些实施方式,该方法包括冲洗步骤,在该步骤的过程中,从通道 6 去除存在于主腔室 4 中的其他颗粒 C2。在冲洗步骤的过程中,阀 11 和 10 是打开的(图 28c)。有利地,在冲洗步骤的过程中,阀 29 是闭合的,并将颗粒 C1 和 C3 布置在第二区域 5"中。有利地,在冲洗步骤的过程中,阀 12 是闭合的。有利地,在冲洗步骤的过程中,阀 9 是闭合的。

[0190] 有利地,冲洗步骤至少部分地(具体地,完全地)在回收步骤之后,并至少部分地

(具体地,完全地)在回收步骤之前。

[0191] 根据一些实施方式,在回收步骤的过程中,检测从出口 8 离开的载液的第一液滴;当检测到第一液滴时,阻滞从回收腔室 5 的流出。

[0192] 根据一些实施方式,接连存在多个回收步骤,每当检测到至少一个液滴时,更换布置在出口 8 附近的容器。

[0193] 根据一些实施方式,将二氧化碳供应至系统 1 中。这样,减小或消除系统 1 内的氧气的存在。系统内存在氧气会导致在该方法的各种步骤的过程中形成气泡。

[0194] 根据替代实施方式,在引入至系统 1(或引入至分离单元 3)之前,通过超声波使载液(和/或可能使样本)脱气。

[0195] 有利地,在高于 20°C(具体地高于 25°C)的温度下使用样本和载液。这也减小了形成气泡的危险。

[0196] 根据一些实施方式,用根据本发明的第一方面定义的系统 1 应用该方法。

[0197] 根据一些实施方式,系统 1 包括两个可分离的部分:基本上固定的设备 72(在图 10 和图 11 中部分地示出了设备 72 的一个实施方式)和装置 73(在图 21 的顶平面图和图 4 的分解图中示出了装置 73 的一个实施方式)。装置 73 有利地是一次性的,并将其设计为与设备 72 连接。

[0198] 根据一些实施方式,仅使样本的部分进入主腔室 4。实际上,样本经历多个连续部分分离。

[0199] 微流体装置

[0200] 根据本发明的第四方面,提供了一种用于将至少一种给定类型的颗粒 C1 与样本隔离的装置 73。装置 73 包括:入口 2,在使用中,通过入口 2 将样本引入装置 73;以及分离单元 3,其包括主腔室 4 和回收腔室 5。将分离室 3(具体地,主腔室 4)与入口 2 连接。具体地,分离单元 3 包括介电电泳系统的部分。

[0201] 在使用中,当将装置 73 安装在设备 72 内时,将分离单元 3 设计为以基本上选择性的方式将给定类型的颗粒 C1 的至少部分相对于样本的其他颗粒 C2 从主腔室 4 移动至回收腔室 5。

[0202] 根据一些实施方式,装置 73 包括与主腔室 4 连接的出口 7;出口 8 连接至回收腔室 5。

[0203] 在使用中,在回收腔室 5 中收集的给定类型的颗粒 C1 的至少部分通过出口 8 从装置 73 离开。

[0204] 将出口 7 设计为使得样本能够自由地进入主腔室 4 内,由此用作通气部。

[0205] 装置 73 进一步包括:阀部分 74,其设置在主腔室 4 的上游(具体地,设置在主腔室 4 与入口 2 之间);以及阀部分 75,其设置在主腔室 4 与出口 7 之间。

[0206] 将阀部分 74 设计为形成阀 9 的部分。将阀部分 75 设计为形成阀 10 的部分。

[0207] 装置还包括:阀部分 76,其连接至回收腔室 5;以及阀部分 77,其设置在回收腔室 5 与出口 8 之间。

[0208] 具体地,将回收腔室 5 设置在一侧上的主腔室 4 与另一侧上的第三与第四阀部分 76、77 之间;将主腔室 4 设置在一侧上的回收腔室 5 与另一侧上的第一与第二阀部分 74、75 之间。

[0209] 将阀部分 75 设计为形成阀 11 的部分。将阀部分 76 设计为形成阀 12 的部分。

[0210] 根据一些实施方式, 阀部分 74、75、76 和 77 中的至少一个包括闭合元件 30, 其被设计为在阻滞位置和打开位置之间通过, 在阻滞位置中, 将闭合元件 30 设置为将装置 73 的相应通道的两个伸展部隔开, 在打开位置中, 以使得这两个伸展部彼此连接的方式设置闭合元件。有利地, 每个阀部分 74、75、76 和 77 包括相应的闭合元件 30。

[0211] 有利地, 如上所述相对于系统 1 那样定义闭合元件 30。具体地, 闭合元件 30 具有膜部分, 其包括基本上弹性的材料 (具体地由其组成)。

[0212] 根据一些实施方式, 阀部分 74、75、76 和 77 中的至少一个 (具体地每个) 包括设置在装置 73 的管道的两个伸展部之间的隔膜 33。在阻滞位置中, 闭合元件 30 与隔膜 33 接触; 在打开位置中, 闭合元件 30 被设置在离隔膜 33 一定距离处。

[0213] 阀部分 74、75、76 和 77 中的至少一个 (具体地每个) 在装置 73 的通道中包括至少一个孔。具体地, 将每个闭合元件 30 设置在与相应通道的两个相应孔相应的点中, 用相应隔膜 33 将所述孔彼此隔离。这些孔中的每个都具有范围从 0.1 到 0.7mm 的直径。根据特定实施方式, 每个孔具有大约 0.5mm 的直径。

[0214] 根据一些实施方式, 每个阀部分 74、75、76 和 77 与没有流体动力致动器 35 的上述阀 V 的一部分相对应。

[0215] 可用装置 73 外部的致动器启动至少一个闭合元件 30; 具体地, 外部致动器形成设备 72 的部分。更具体地, 可用装置 73 外部的相应致动器启动每个闭合元件 30; 具体地, 外部致动器形成设备 72 的部分。

[0216] 将至少一个 (具体地每个) 闭合元件 30 至少部分地暴露并面向外设置。这样, 使闭合元件 30 与相应外部致动器连接的可能性及其相互作用更方便。

[0217] 根据一些实施方式, 装置 73 进一步包括: 存储器 13, 其设置在入口 2 与阀部分 74 之间, 并被设计为收集通过入口 2 引入的样本; 以及通道 78, 其将存储器 13 与主腔室 4 连接, 并且, 阀部分 74 沿着该通道 78 设置。具体地, 通道 78 构成管道 16 的一部分。

[0218] 有利地, 通道 78 具有范围从 0.9mm 至 50 μ m 的当量直径的横截面。具体地, 通道 78 具有范围从 0.7 至 0.1mm 的宽度和范围从 1.00 至 0.15mm 的深度。根据特定实施方式, 通道 78 具有大约 0.5mm 的宽度和从大约 0.25 至大约 0.5mm 的深度。通道 78 的特定路径有助于减小空气进入装置 73 的危险。

[0219] 有利地, 存储器 13 具有从 5 μ L 至 100 μ L 的容积, 具体地, 具有范围从 3 至 0.8mm 的宽度和范围从 1.5 至 0.25mm 的深度。

[0220] 根据特定实施方式, 存储器 13 具有大约 35 μ L 的容积, 大约 1mm 的宽度和大约 0.5mm 的深度。

[0221] 有利地, 将阀部分 74 设置在存储器 13 与主腔室 4 之间。

[0222] 根据一些实施方式, 装置 73 包括供应孔 79。具体地, 将供应孔 79 设置在入口 2 处。将存储器 13 设置在供应孔 79 与主腔室 4 之间。通道 78 将供应孔 79 与主腔室 4 连接。

[0223] 根据一些实施方式, 装置 73 包括密封环 66, 所述密封环 66 在外部包围供应孔 79。

[0224] 有利地, 如上所述相对于系统 1 那样定义密封环 66, 具体地, 将其设计为与相应的压力供应喷嘴 61 连接。

[0225] 根据一些实施方式, 装置 73 包括通道 80 (与管道 20 的部分相对应), 其被设置在

主腔室 4 与出口 7 之间且其包括伸展部 20'。伸展部 20' 具有比通道 78 的横截面小的横截面,具体地,小至少 $100\text{ }\mu\text{m}$ (在图 9 中更清楚地示出了伸展部 20')。

[0226] 有利地,伸展部 20' 具有小于 $150\text{ }\mu\text{m}$ 的宽度、小于 $110\text{ }\mu\text{m}$ 的深度、以及大于 2mm 的长度。有利地,伸展部 20' 具有大于 $100\text{ }\mu\text{m}$ 的宽度、大于 $30\text{ }\mu\text{m}$ 的深度,以及,具体地,小于 6mm 的长度。

[0227] 根据一些实施方式,装置 73 包括存储器 14,将其设计为容纳载液。有利地,存储器 14 具有范围从 10mL 至 $100\text{ }\mu\text{L}$ 的容积,范围从 5 至 0.8mm 的宽度,以及范围从 1.5 至 0.25mm 的深度。

[0228] 根据特定实施方式,存储器 14 具有大约 $150\text{ }\mu\text{L}$ 的容积,大约 1mm 的宽度,以及大约 0.5mm 的深度。

[0229] 装置 73 包括通道 81,其将存储器 14 与回收腔室 5 连接,并且,阀部分 76 沿着该通道 81 设置。

[0230] 具体地,通道 81 构成管道 26 的一部分。

[0231] 有利地,通道 81 具有范围从 0.9mm 至 $200\text{ }\mu\text{m}$ 的当量直径的横截面。具体地,通道 81 具有范围从 0.7 至 0.25mm 的宽度和范围从 0.7 至 0.15mm 的深度。根据特定实施方式,通道 81 具有大约 0.5mm 的宽度和大约 0.25mm 的深度。

[0232] 通道 81 的特定路径有助于减小空气进入装置 73 的危险。

[0233] 根据一些实施方式,将阀部分 76 设置在存储器 14 与回收腔室 5 之间。

[0234] 根据一些实施方式,装置 73 包括供应孔 82。将存储器 14 设置在供应孔 82 与回收腔室 5 之间,通道 81 将供应孔 82 与回收腔室 5 连接。

[0235] 根据一些实施方式,装置 73 包括密封环 66a,其在外围包围供应孔 82。

[0236] 有利地,如上所述相对于系统 1 那样定义密封环 66a,具体地,将其设计为与相应的压力供应喷嘴 61a 连接。

[0237] 装置 73 包括用于将装置 73 本身与设备 72 电连接的电连接器 83 (在图 3 中示出)。有利地,电连接器 83 包括至少一个电路 (具体地,由其组成),所述电路具体地连接电印刷电路 (PCB)。

[0238] 根据图 31 所示的实施方式,装置 73 包括被设计为形成阀 29 的一部分的另一阀部分 29'。在此情况中,将阀部分 29' 设置在回收腔室 5 与装置 73 的出口 (即,系统 1 的出口) 之间。所述出口可以是相对于上述出口 7 和 8 的另一出口,或可与出口 7 或出口 8 一致 (在图 31 所示的实施方式中,所述出口与出口 7 一致)。

[0239] 因此,根据一些实施方式,装置 73 包括另一出口;将阀部分 29' 设置在回收腔室 5 与该另一出口之间;可选地,该另一出口与出口 7 一致。

[0240] 装置 73 进一步包括管道 28,其将腔室 5 (具体地,第二区域 5'') 与另一出口液压地连接。将阀部分 29' 设置在与管道 28 相对应的位置中。

[0241] 在这些情况中,腔室 5 包括:第一区域 5',其与管道 27 (并由此与阀部分 77) 液压地连接;第二区域 5'',其与管道 28 (并由此与阀部分 29') 液压地连接;以及另一区域,其限定通道 81 的 (即,管道 26 的) 终端伸展部 (并由此与阀部分 76 连接)。

[0242] 管道 28 具有范围从 0.9mm 至 $200\text{ }\mu\text{m}$ 的当量直径的横截面。具体地,管道 28 具有范围从 0.7 至 0.25mm 的宽度和范围从 0.7 至 0.15mm 的深度。根据特定实施方式,管道 28

具有大约 0.5mm 的宽度和大约 0.25mm 的深度。

[0243] 将图 31 的装置 73 设计为,形成图 2 所示的系统 1 的部分并根据图 27 和图 28 中示出的情况而起作用。

[0244] 设备

[0245] 根据本发明的第五方面,提供了一种用于将至少一种给定类型的颗粒 C2 与样本隔离的设备 72。

[0246] 设备 72 包括:座部 84(在图 11 中示出为打开,在图 10 中示出为闭合),其用于容纳微流体装置(具体地,装置 73),用于将给定类型的颗粒 C1 与样本隔离;电连接器 85(在图 3 和图 13 中示出),用于将设备 1 与微流体装置电连接;以及控制组件 23,其与电连接器 85 连接。根据一些实施方式,设备 72 包括介电泳系统的部分。

[0247] 根据一些实施方式,设备 72 包括开口 86,在图 11 中将其示出为处于升高位置中,在图 10 中将其示出为处于下降位置中。在图 12 中示出了开口 86 的底面。

[0248] 设备 72 包括:至少四个流体动力致动器 35,每个致动器 35 均被设计为,形成相应阀的一部分且包括相应的致动器喷嘴 36(具体地,见图 13),其具有相应的致动器孔 39;以及至少两个压力供应喷嘴 61 和 61a,每个喷嘴均具有相应的压力供应孔 63 和 63a。

[0249] 每个流体动力致动器 35 被设计为使设备 72 外部的相应的闭合元件 30 在移动,所述闭合元件具体地属于所述微流体装置 73。具体地,每个流体动力致动器 35 被设计为与相应的闭合元件 30 连接(接触)。

[0250] 设备包括:至少压力装置 64,其与压力供应喷嘴 61 连接以确定压力供应孔 63 和 63a 处的压力;以及至少一个压力装置 87,其与致动器喷嘴 36 连接(图 3)且被设计为在与致动器孔中至少一个相对应的区域中产生抽吸(图 14 和图 15)。

[0251] 当开口 86 处于升高位置中时,座部 84 是打开的并可从外部接触(图 11);具体地,当开口 86 处于升高位置中时,可将微流体装置(具体地,装置 73)插入开口 86 本身的下方。在使用中,一旦已将微流体装置插入开口 86 的下方,便降低开口 86(图 10)并使微流体装置进入座部 84。这通过转动把手 88 来实现,把手 88 在其一端具有凸轮轮廓 89。通过转动,凸轮轮廓 89 克服弹簧(其本身是已知的,并且未将其示出)的阻力向下推动开口 86,弹簧趋向于将开口 86 保持在升高位置中。

[0252] 根据图 12 中所示出的,开口 86 包括用于检查阀 9、10、11 和 12 的孔 86a 以及用于使腔室 4 和 5 可见的开口 86b。

[0253] 根据一些实施方式,设备 72 包括压力组件 90(图 3),其包括压力装置 64 和 87。压力组件 90 包括至少一个泵。

[0254] 根据一些实施方式,压力装置 64 包括压力单元 65 和至少一个压力单元 65a,每个压力单元均连接至相应的压力供应喷嘴 61 和 61a。可分别操作压力单元 65 和 65a,并且每个压力单元均被设计为在相应的压力供应孔 63 和 63a 处(具体地,是通过的空气射流)限定压力。

[0255] 根据一些实施方式,压力装置 64 包括至少一个压力源 15(和/或 25)(图 1、图 2 和图 3)。压力单元 65 和压力单元 65a 之间的至少一个包括相应的管道(具体地,对于压力单元 65,包括管道 16 的第一伸展部;对于压力单元 65a,包括管道 26 的第一伸展部),其将压力源 15 和/或 25 连接至相应的压力供应喷嘴 61 和/或 61a。

[0256] 设备 72 包括：用于沿着上述管道检测压力的压力传感器 21；以及阻滞装置 22，所述阻滞装置被设计为中断压力向相应压力供应喷嘴 61 和 / 或 61a 的传输。控制组件 23 连接至压力传感器 21 以及连接至阻滞装置 22 连接，以根据所检测到的压力启动阻滞装置 22。

[0257] 根据一些实施方式，压力传感器 21 被设置在与压力装置 64 相对应的位置中。

[0258] 有利地，阻滞装置 22 包括安全阀，具体地，所述安全阀沿着上述管道（管道 16 的第一伸展部和 / 或管道 26 的第一伸展部）设置。

[0259] 根据图 1 和图 2 所示的实施方式，阻滞装置 22 沿着管道 16 的第一伸展部设置，并且压力传感器 21 被设计为检测管道 16 本身内的压力。

[0260] 根据一些实施方式（未示出），设备 72 包括阻滞装置和用于检测管道 26 处压力的压力传感器。压力传感器和阻滞装置与上面参考压力传感器 21 和阻滞装置 22 所述的相似方式被定义和布置。

[0261] 根据一些实施方式，设备 72 包括至少一个振动装置 17 和 / 或 17a，其沿着上述管道（管道 16 的第一伸展部和 / 或管道 26 的第一伸展部）设置，并被设计为以由相应压力供应孔 63 和 / 或 63a 处的压力源 15 和 / 或 25 定义的压力的振动方式导致变化（图 3）。

[0262] 有利地，振动装置 17 和 / 或 17a 包括隔膜泵。

[0263] 有利地，设备 72 包括两个振动装置 17 和 17a，它们分别沿着管道 16 的第一伸展部和管道 26 的第一伸展部布置。振动装置 17 和 17a 被设计为以分别由压力供应孔 63 和 63a 处的相应压力源 15 和 25 定义的压力的振动方式导致变化。

[0264] 根据一些实施方式，压力装置 87 包括至少四个抽吸单元 41，每个均连接至相应的致动器喷嘴 36。可彼此分离地操作抽吸单元 41，并将每个抽吸单元 41 设计为在相应的致动器孔 39 处执行至少一个抽吸操作。

[0265] 有利地，压力装置 87 包括至少一个抽吸源 43。抽吸单元 41 中的至少一个包括：相应的管道 42，其将抽吸源 43 与相应的致动器喷嘴 36 连接；以及阻滞装置（其本身是已知的，并且未示出），所述阻滞装置被设计为中断抽吸向所述相应的致动器喷嘴 36 的传输。

[0266] 有利地，上述阻滞装置包括从以下组中选择的元件，该组由以下元件组成：沿着管道 42 设置的阀，以及压力源 43 的启动装置，所述启动装置被设计为启动或停用压力源 43 本身。

[0267] 根据一些实施方式，致动器喷嘴 36 中的至少一个包括（图 14 和图 15）相应的机械压力元件 34，其被设计为通过相应的致动器孔 39 朝着外部施加压力。

[0268] 有利地，机械压力元件 34 包括弹簧，密封元件 40 设置在所述弹簧的外端处。

[0269] 有利地，一个或多个致动器喷嘴 36 包括中空元件 37，其用于容纳机械压力元件 34 并用于将相应的抽吸单元 41 连接至相应的致动器孔 39。中空元件 37 装配有具有相应致动器孔 39 的一端。

[0270] 根据一些实施方式，设备 72 包括至少一个机械压力元件 46，其用于朝着微流体装置推动一个或多个致动器喷嘴 36。有利地，机械压力元件 46 包括弹簧（具体地，由弹簧组成）。

[0271] 有利地，设备 72 包括多个机械压力元件 46，每个机械压力元件 46 均用于朝着微流体装置推动相应的致动器喷嘴 36。具体地，每个机械压力元件 46 均被设计为朝着相应的闭合元件 30 推动相应的致动器喷嘴（或推压在闭合元件 30 上）。

[0272] 根据一些实施方式,将一个或多个(具体地,所有)流体动力致动器 35 定义为以上相对于系统 1 所描述的。

[0273] 根据一些实施方式,设备 72 包括至少一个机械压力元件 68 和 / 或 68a,其用于朝着微流体装置推动至少一个相应的压力供应喷嘴 61 和 / 或 61a(具体地,推压在微流体装置上)。

[0274] 根据一些实施方式,设备 72 包括冷却组件 50,其被设计为冷却微流体装置的至少一部分。具体地,微流体装置的被吸收热量的部分是分离单元 3。

[0275] 有利地,根据相对于系统 1 已经描述的来定义冷却组件 50。

[0276] 具体地,冷却组件 50 包括:具有被设计为用于从微流体装置吸收热量的有效表面 52 的冷却板 51;以及用于产生热量的排放表面 53。有效表面 52 的尺寸比排放表面 53 小。

[0277] 有利地,冷却组件 50 包括珀耳帖和与珀耳帖连接的热交换器装置(具体地,调节回路 55)。

[0278] 有利地,设备 72 包括至少一个机械压力元件 60(具体地,包括多个),其用于朝着微流体装置推动冷却组件 50。

[0279] 根据一个实施方式(未示出),设备 72 包括至少一个另外的致动器喷嘴 36 和一个另外的相应抽吸单元 41。

[0280] 根据一些实施方式,控制组件 23 连接至压力装置 64 和 87,以彼此独立地调节每个致动器喷嘴 36 和 / 或每个压力供应喷嘴 61 处的压力和 / 或抽吸。

[0281] 根据一些实施方式,设备 72 包括用于收集包含有给定类型的颗粒 C1 的至少部分的载液的收集单元。具体地,收集单元包括座部 69(图 13),其被设计为容纳本身为已知类型且未示出的可移除收集器(例如,试管),并被设置在出口 8 处。

[0282] 有利地,设备 72 包括检测器(例如,本身已知且未示出的摄像机),其用于检测所述载液的一液滴何时进入收集单元。

[0283] 所述检测器与控制组件 23 连接。在使用中,当检测器注意到液滴的通过时,控制组件中断载液从回收腔室 5 的流出。

[0284] 根据一些实施方式,甚至仅关于独立于其他方面取得的一些方面,将装置 73 和 / 或设备 72 的部分定义为系统 1 的相似部分,和 / 或反之亦然。

[0285] 微流体装置

[0286] 根据本发明的另一方面,提供了一种用于将至少一种给定类型的颗粒 C1 与样本基本上隔离的装置 73。装置 73 包括:入口 2,在使用中,通过入口 2 将样本引入装置 73;分离单元 3,其被设计为以基本上选择性的方式将给定类型的颗粒 C1 的至少部分与样本的其他颗粒 C2 分离;以及出口 8,其连接至分离单元 3,并且,在使用中,以基本上选择性的方式分离的给定类型的颗粒 C1 的至少部分通过出口 8 从装置 73 离开。

[0287] 装置 73 包括:阀部分 74,设置在入口 2 与分离单元 3 之间;以及阀部分 77,设置在出口 8 与分离单元 3 之间。具体地,装置 73 包括设置在装置 73 的朝着外部的每个开口与分离单元 3 之间的阀部分。

[0288] 根据一些实施方式,甚至仅关于独立于其他方面获得的一些方面,装置 73 被定义为根据本发明第四方面所述的。

[0289] 优点

[0290] 应强调,与现有技术相比,除了以上提到的优点以外,本发明具有多种优点。其中,我们在下面提到这些优点。

[0291] 可使给定类型的颗粒 C1 进入回收腔室 5,同时,将分离单元 3 与外部隔离(阀 9-10 被关闭)。这样,基本上防止了样本的部分液体和载液的蒸发。通过避免蒸发,不会出现从回收腔室 5 到主腔室 4 的回流(或反之亦然),从而减小颗粒 C1 和/或 C2 以不可控的方式移动的危险(具体地,进入回收腔室 5 的颗粒 C1 不回到主腔室 4 中;同样地,其他细胞 C2 不被回收到回收腔室 5 中)。此外,通过避免蒸发,不会出现分离单元 3 中的盐浓度的增加。盐浓度的增加会导致伴随相应问题的导电率增加和局部功率耗散(导致可能存在于腔室 4 和 5 中电极的损坏)。

[0292] 各种步骤由控制组件 23 控制。这决定了更高层次的再现性(根据现有技术,操作员必须通过吸液管引入样本和回收液)。

[0293] 在装载样本之前装置 73 内存在二氧化碳可减小在腔室 4 和 5 内形成气泡的危险。气泡减小了所分析的样本的体积,并且,如果气泡占据了与通道 6 相对应的区域的话首先可能阻止给定类型的颗粒 C1 的回收。

[0294] 样本仅与装置 73 接触,有利地,装置 73 是一次性的。这样,无需清洗系统 1 的各种零件,并且,大大减小了连续样本之间的污染的危险。在这点上,还应强调,大多数更复杂且更昂贵的有效元件均设置在设备 72 中,设备 72 不是一次性的。

[0295] 由于样本保持在存储器 13 中非常靠近分离单元 3 这样的事实,系统 1 具有非常小的未使用的体积。存储器 13 和 14 形成装置 73 的两个部分。

[0296] 本专利申请要求两个意大利专利申请(具体地, B02009A000152, B02009A000153)的优先权,在这里整体地回忆其内容。具体地,将这些意大利专利申请结合于此以供参考。

[0297] 从装置 73 和系统 1 的操作的实施方式的一些仅是示意性的且非限制性的实例的后续描述中,将显露出本发明的其他特征。

[0298] 实例 1

[0299] 此实例描述了分离单元 3 的硅基芯片 91 的制造。在图 9 中和图 8 的分解图中更清楚地示出了此芯片。

[0300] 该芯片具有 19.9mm 的宽度,24.5mm 的长度,以及 1.2mm 的厚度,并包括:硅衬底 92(厚度:600 μm);隔板元件 93(厚度:90 μm),其界定腔室 4 和 5 以及通道 6;以及透明盖 94(500 μm),具体地由硼硅酸盐或石英制成。

[0301] 用 CMOS(互补金属氧化物半导体)标准技术获得衬底 92。在衬底 92 上以 90° 层压的是一层光聚合物(Dryresist®,具体地 Ordy1 SY300, Elga 欧洲)(厚度:90 μm)。然后,用光刻掩模(以 24000DPI 的分辨率印刷的透明载片)部分地保护光聚合物层,并且,光聚合物层经历 15 秒的紫外辐射(150W),以使光聚合物层的所暴露的区域(即,未被掩模的深色部分覆盖的区域)聚合。一旦完成选择性聚合,便通过将层压衬底浸在显影剂(BMR 显影剂——二甲苯、2-丁氧基乙基的混合物、异构体的混合物)中来去除未聚合的部分。

[0302] 在这点上,将由此获得的具有相应隔板元件 93 的衬底 91 放在烤箱中处于 50°C 下一小时,以获得干燥。

[0303] 通过铣削来获得盖 94(由玻璃制成并具有 500 μm 的厚度)。盖 94 的孔呈现出截锥形形状,其具有直径为 700 μm 的底部和直径为 1200 μm 的顶部。

[0304] 在 95℃ 的温度下,将盖 94 压在隔板元件 8 上 80 分钟,以实现热结合。

[0305] 实例 2

[0306] 此实例描述了在图 4 中部分透视地示出的 PCB(印刷电路板)。

[0307] PCB 95 包括用已知类型(例如,见之前的实例)的光刻技术制备的四层铜。

[0308] PCB 95 具有由环氧聚合物和玻璃纤维的复合材料制成的主结构。通过铣削主结构,来获得图 4 所示的 PCB 95 的形状。

[0309] 将铜层嵌在主结构中,并且向外暴露有 400 个焊垫,所述焊垫向上(即,朝着芯片 91)定向(在图 4 中)且被布置在 PCB 95 本身的开口 98 的相对侧上(在箭头 96 指示的区域中有 200 个,在箭头 97 指示的区域中有 200 个)。

[0310] 将这些焊垫与另外 400 个向下定向的焊垫(在图 4 中)电连接;该另外的焊垫中的 200 个布置在箭头 99 指示的区域中 PCB 的一个边缘处;该另外的焊垫中的 200 个布置在与箭头 100 指示的区域中的 PCB 95 的一个边缘相对应的位置中。

[0311] 布置于区域 96 和 97 中的焊垫用金涂覆,所述金被设计为将 PCB 95 与芯片 91 电连接。

[0312] 布置于区域 98 和 99 中的焊垫用金涂覆,并且,所述焊垫用作将装置 73 与设备 72(具体地,与控制组件 23)电连接的电连接器。

[0313] PCB 95 具有大约 1.6mm 的厚度。

[0314] 实例 3

[0315] 此实例描述了芯片 91 和 PCB 95 之间的连接。

[0316] 用“拾放”装置将芯片 91 与 PCB 95 的中心对准,并用粘合剂将芯片 91 粘在 PCB 95 本身上。

[0317] 通过已知的使用铝线的丝焊技术,将 PCB 95 的布置于区域 96 和 97 中的 400 个焊垫与芯片 91 连接,每根铝线将相应的焊垫与芯片 95 的一侧 101 或 101a 连接。然后,用环氧树脂涂覆铝线,使环氧树脂聚合以保护铝线本身。

[0318] 在这点上,将 1 μ L 量的包含银的涂料通过盖 94 的四个孔(在图 8 和图 9 中,用数字 103 表示所述孔)引入四个腔室 102(图 9)中的每个,所述腔室 102 布置在芯片 91 的角落处。涂料用于在硅衬底 92 与盖 94 之间产生电连接。

[0319] 图 29 和图 30 示出了芯片 91 的一个变型。可这样制造并装配所述变型,使得,与与已经在实例 1 至 3 中描述的方式相似的方式获得图 31 所示的装置 73。

[0320] 实例 4

[0321] 此实例描述了由 PMMA 制成的中间板 104、由树脂玻璃制成的顶板 105,以及由树脂玻璃制成的支撑板 106 的制造(图 4)。

[0322] 板 104、105 和 106 具有大约 1mm 的厚度,并通过铣削来获得这些板。在铣削之后,执行磨光,以去除从铣削中产生的毛刺。然后,用超声波浴冲洗板 104、105 和 106。

[0323] 在图 5 中的顶平面图和在图 6 中从下方看的平面图中示出了板 104。如可能容易地注意的,在通道(例如,78、80、81)的板 104(图 5)部分的顶面上,获得装置 73 的存储器(例如 13、7'和 14)和孔(例如,79,82,107,107',107"和 108)。孔 107 是穿过板 104 整个厚度的通孔,并且,是阀部分 74、75、76 和 77(图 21)的成对元件。

[0324] 孔 108 被设置在出口 8 处;在使用中,载液与颗粒 C2 一起通过孔 108 流出。孔 107'

和 107”是用于与芯片 91 连接的通孔。

[0325] 相应的腔体 109 设置在板 104 的每对孔 107 周围和孔 108 周围的底面上。每个腔体具有环形形状,并具有大约 0.5mm 的直径和大约 0.25mm 的深度。腔体 109 的存在减小了闭合元件 30 和密封环 70 必须挤压以保持流体密封接触的面积(关于用于封闭孔 107 的闭合元件 30 来说)。

[0326] 板 104、105 和 106 具有相应的通孔 109。在装置 75 的装配过程中,这样布置板 104、105 和 106,使得固定的线性杆贯穿孔 110;这样,可能精确地对准板 104、105 和 106。板 104、105 和 106 具有相应的中心孔,一旦装配装置 73,便可能通过中心孔观察腔室 4 和 5 的内容物。

[0327] 板 106 具有开口 111,一旦装配装置 73,开口 111 便使得闭合元件 30 和密封环 66 与 70 能够向外暴露。相应的环形腔体设置在每个开口 111 的周围,其使得能够更好地定位并更好地密封闭合元件 30 和密封环 66 与 70。实际上,所述腔体用作闭合元件 30 和密封环 66 与 70 的壳体。

[0328] 而且,通过微铣削来获得上述通道、存储器、腔体、开口和孔。

[0329] 图 32 和图 33 示出了板 104 的一个变型。在此情况中,每个腔体 109 具有周缘通道 119,具体地,其是基本上圆形的。对于每个阀部分 74、75、76 和 77,将孔 107 设置在与通道 119 相对应的位置中,并将孔 107 设置在通道 119 外部的腔体 109 中。此特定结构使得,在阀 V(图 14 和图 15)的打开过程中,能够减小扰动(具体地,流体的运动-抽吸)。阀 V 的打开是相对逐步的,因此,在打开过程中在阀 V 本身处产生的负压相对低。

[0330] 实例 5

[0331] 通过本身已知的射出成型技术,获得闭合元件 30、密封环 66 和 70,以及连接元件 112。所使用的材料是Elastosil®,将其处理为,获得用于闭合元件 30 的 60 肖(shore)的硬度,以及用于密封环 66 和 70 与连接元件 112 的 50 肖的硬度。

[0332] 连接元件 112 具有中心孔 113 和通孔 114,一旦已经装配了装置 73,便将芯片 91 与板 104 连接。具体地,孔 114 将孔 107' 与衬底 92 的孔 115 连接,并将孔 107”与衬底 92 的孔 116 连接。

[0333] 实例 6

[0334] 此实例描述了上述各种部件的装配以获得装置 73。如已经提到的,为了对准各种部件,使用固定的线性杆。

[0335] 用乙醇结合将板 104 和 105 连接。在板 106 的顶面上施加双粘合层 117(由 Elcom S. p. A 制造的Duplobond®-厚度:0.325mm)。例如,从连续胶带获得适当形状的双粘合层 117(具体地,具有中心孔和与孔 110 相对应的孔),用激光或冲切机切割连续胶带。

[0336] 将闭合元件 30、密封环 66 和 70 以及连接元件 111 安装在板 106 上。在这点上,将有机硅烷层沉积在板 104 的底面上,并通过等离子体将其选择性地去除,以仅在必须的地方形成结合(在专利申请 No. ITB02007A000588 中描述了一种用于在硅酮元件与 PMMA-聚甲基丙烯酸甲酯之间选择性结合的方法,为了描述的完整性,该专利的内容全部结合于此)。具体地,在与供应孔 79 和 82 以及孔 107,107' 和 107”相对应的区域中去除有机硅烷或不施加有机硅烷。用等离子体启动闭合元件 30、密封环 66 和 70 以及连接元件 111。使板 104 和 106 彼此接触并将其压在彼此之上。

[0337] 在这点上,在板 106 的底面上施加另一种双粘合层 118(由 LohmannS. p. A 制造的 Duplobond® – 厚度 :0.325mm)。

[0338] 然后,将板 106 压在 PCB 95 的顶面上,已将芯片 91 安装在所述面上。

[0339] 实例 7

[0340] 此实例描述了用来优化系统 1 的操作而执行的试验。

[0341] 颗粒 C1 和 / 或 C2 的沉淀代表颗粒附着在存储器 13 中和 / 或管道 78 中的原因之一。

[0342] 通常,在将样本引入腔室 4 之前,样本本身留在存储器 13 中较长的时间(具体地,大约是半小时)。在此周期的过程中,颗粒 C1 和 C2 沉积在存储器的底部上。为了使颗粒与底部分离,通常需要很大的力。此外,在腔室 4 内,颗粒 C1 和 C2 通常比样本的液体部分移动得更慢。因此,当腔室 4 已经至少部分地被样本的液体部分占据时,颗粒 C1 和 C2 进入腔室 4 且仅分布在腔室 4 的中心部分中而不是均匀地分布(它们并不设法到达腔室 4 的周缘转角部分)。可能注意到,还存在并不是所有颗粒 C1 和 C2 都到达腔室 4 的明显的危险。

[0343] 颗粒 C1 和 C2 在腔室 4 内的不均匀分布导致在颗粒 C1 与颗粒 C2 的分离以及将颗粒 C1 本身移动至腔室 5 方面更有问题。

[0344] 因此,对腔室 4 装料进行两个试验,在第一试验的过程中保持振动装置 17(包括短路的微型泵Thinxxs® MDP2205)关闭,并在第二试验的过程中保持其操作(以 30Hz 的频率)。

[0345] 用标有 DAPI 的 K562 细胞培养(样本的浓度大约是 1250 微粒 / μ L)来制备所使用的样本。

[0346] 在图 22 的左手列的照片中示出了停用振动装置 17 的试验结果。在图 22 的右手列的照片中示出了启动振动装置 17 的试验结果。在不同的光学条件中获得这些图片。

[0347] 如可能容易地注意的,当启动振动装置 17 时,以更均匀的方式分布的颗粒 C1 和 C2 也落在腔室 4 的角落内,从而导致未使用体积的明显减小。

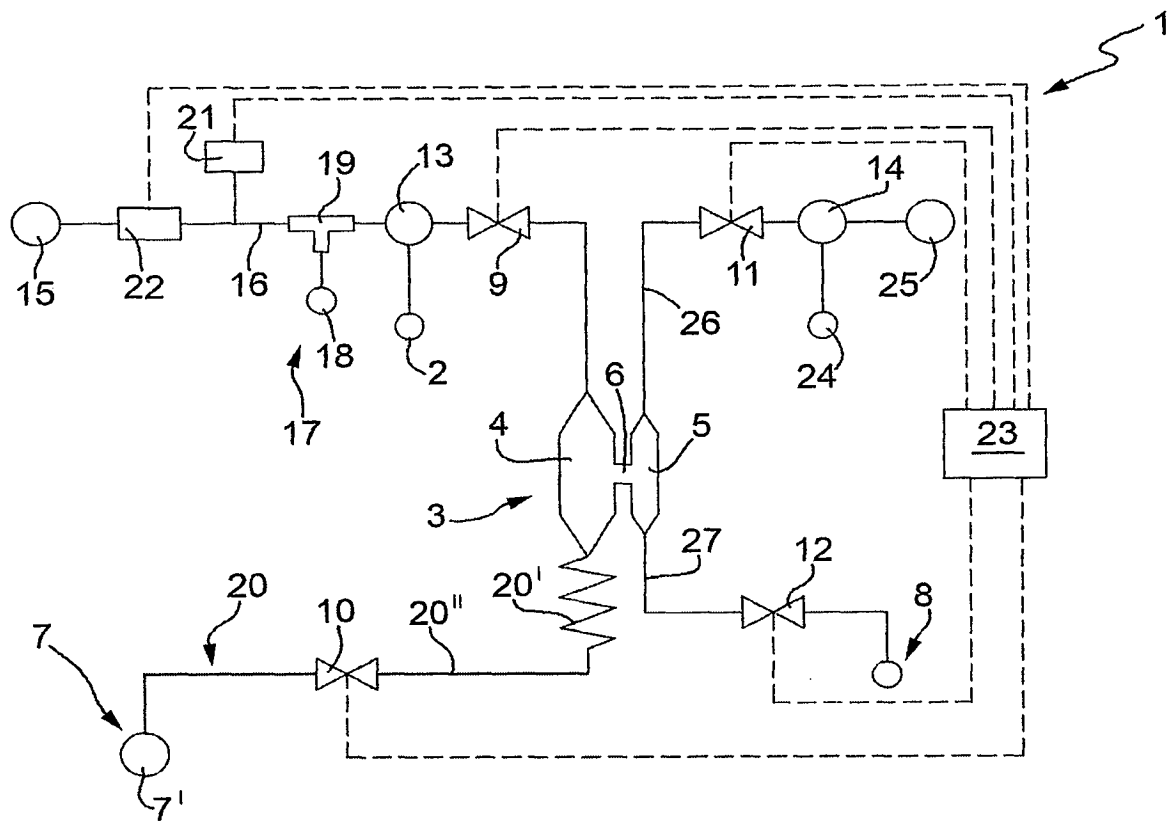


图 1

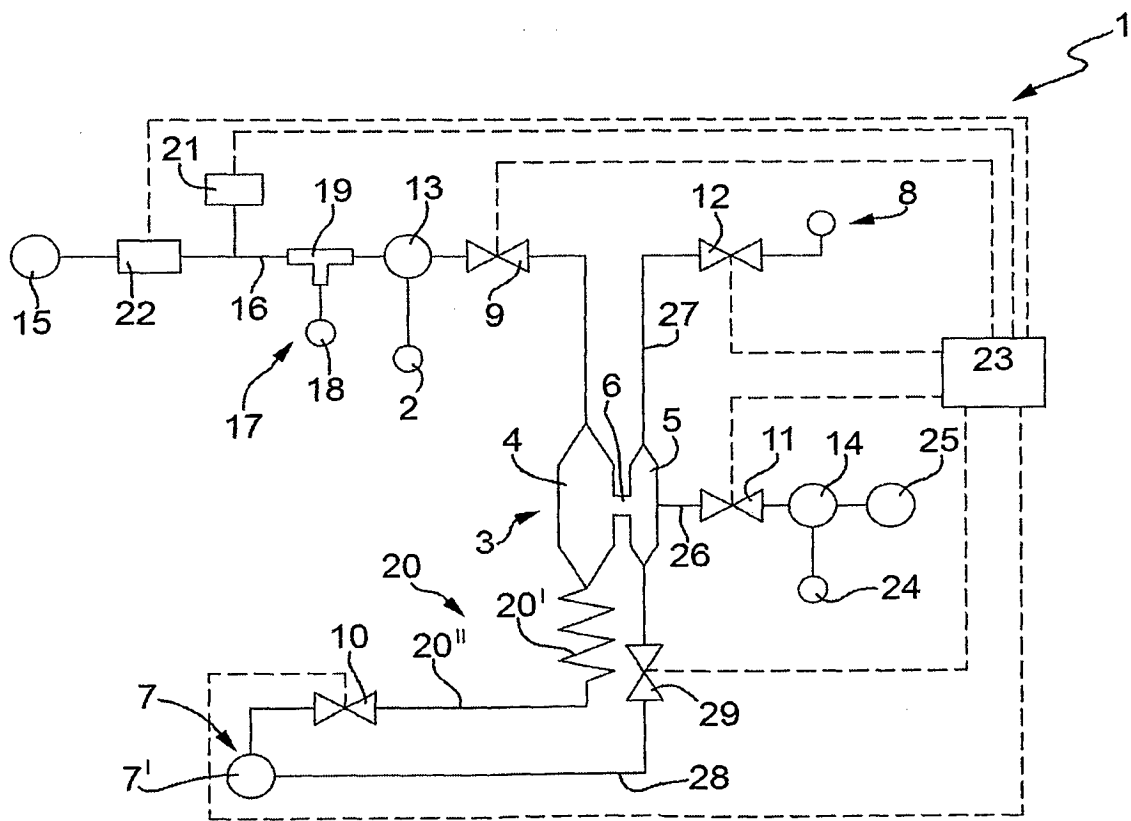


图 2

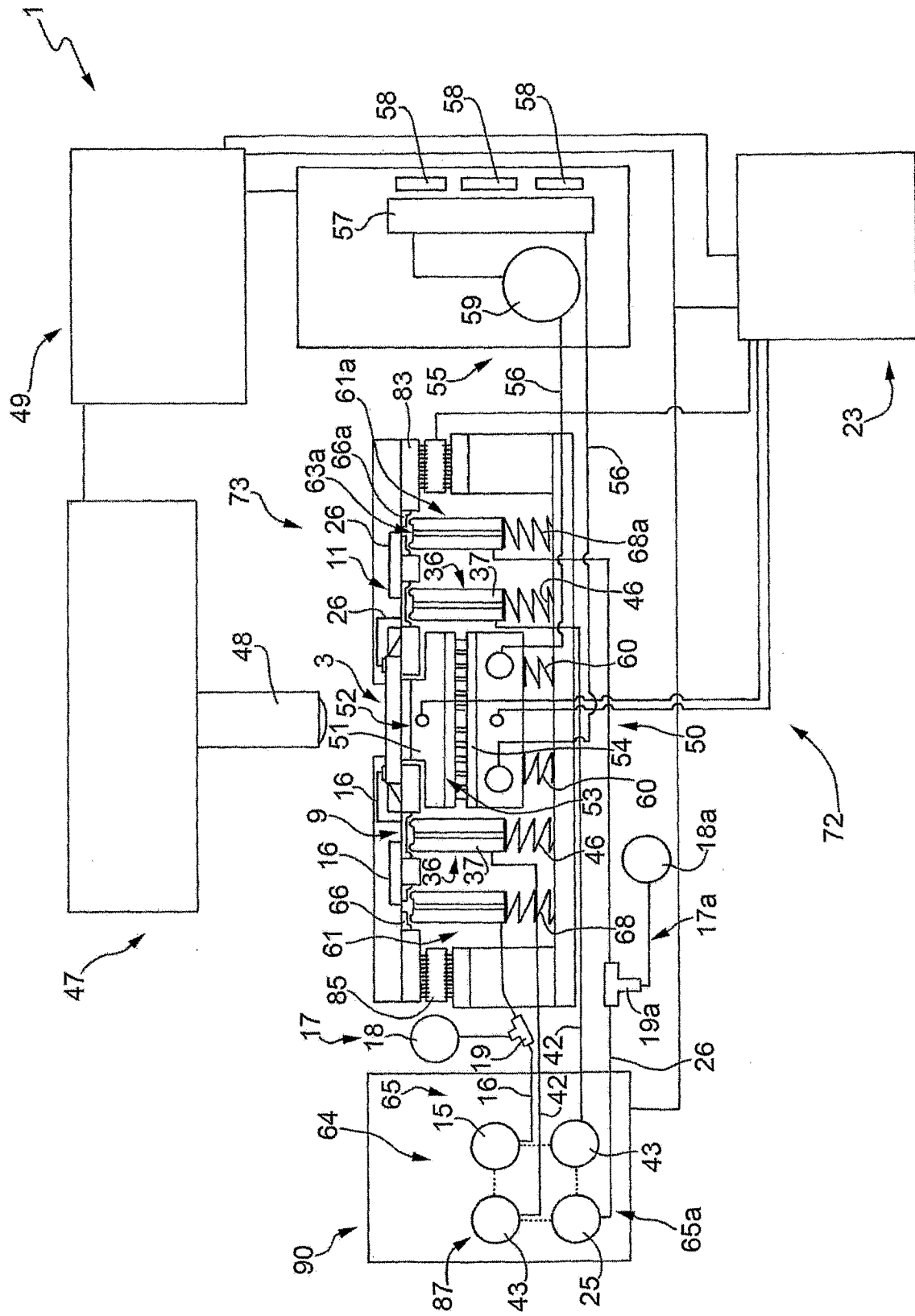


图 3

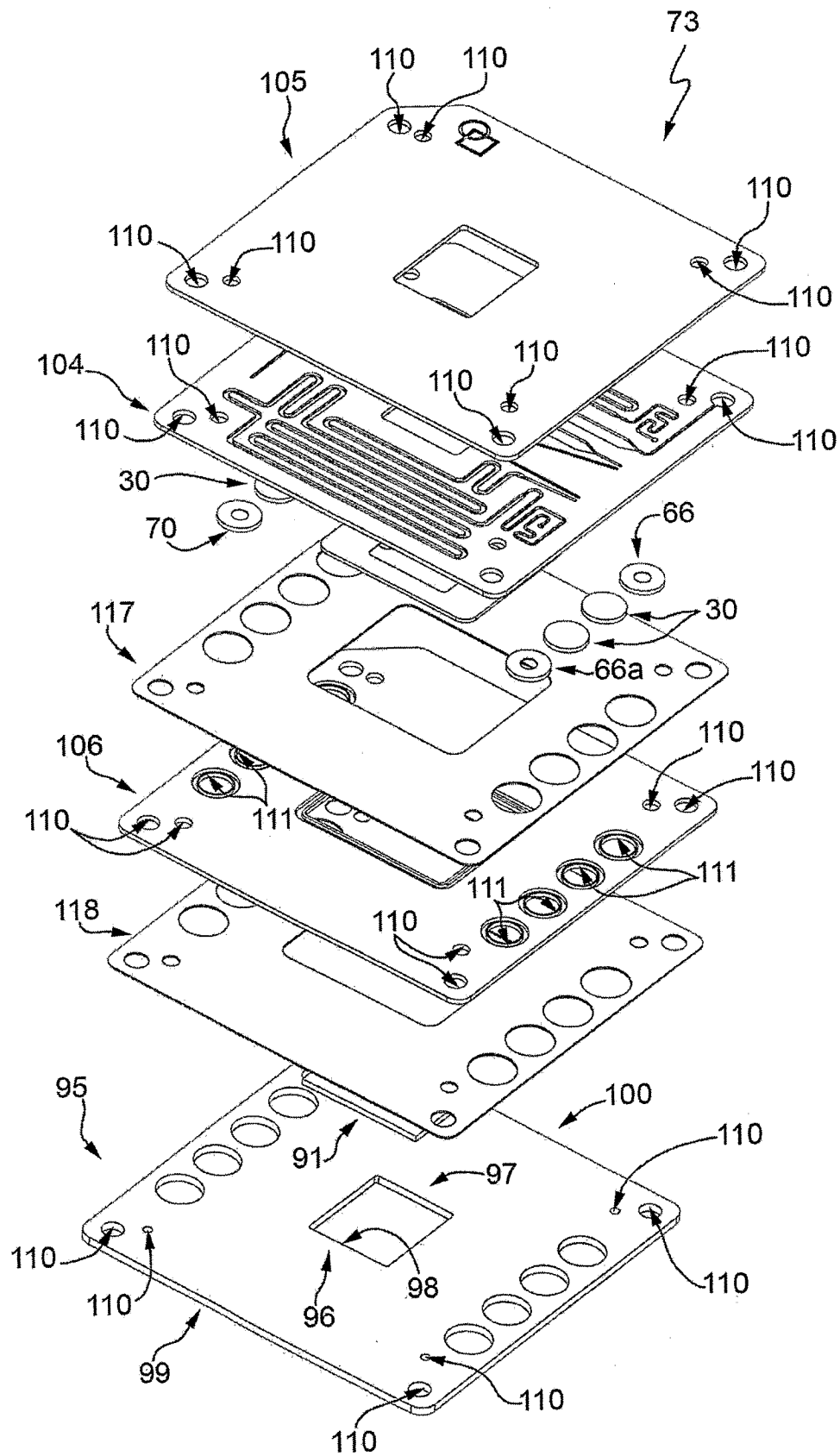


图 4

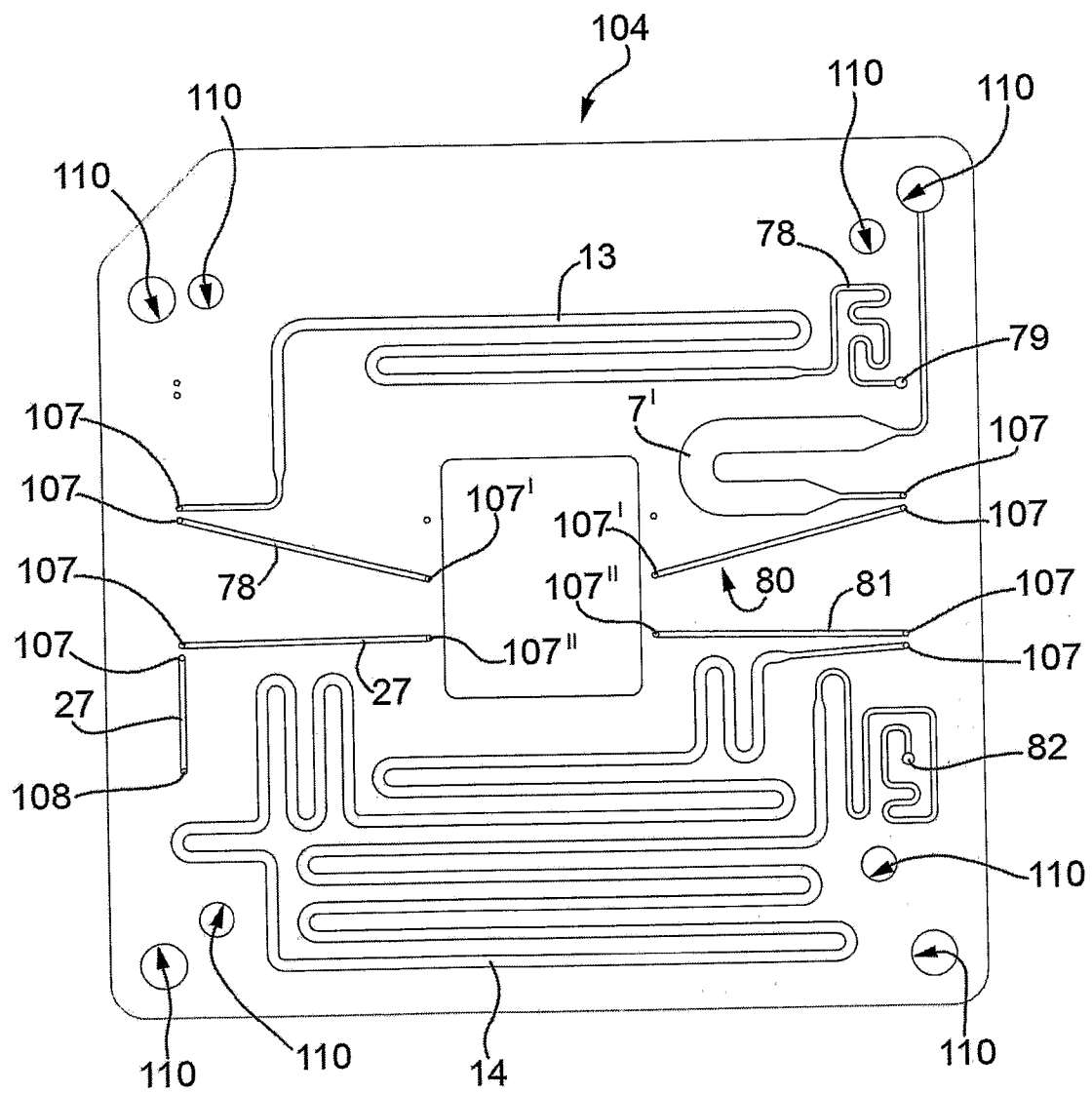


图 5

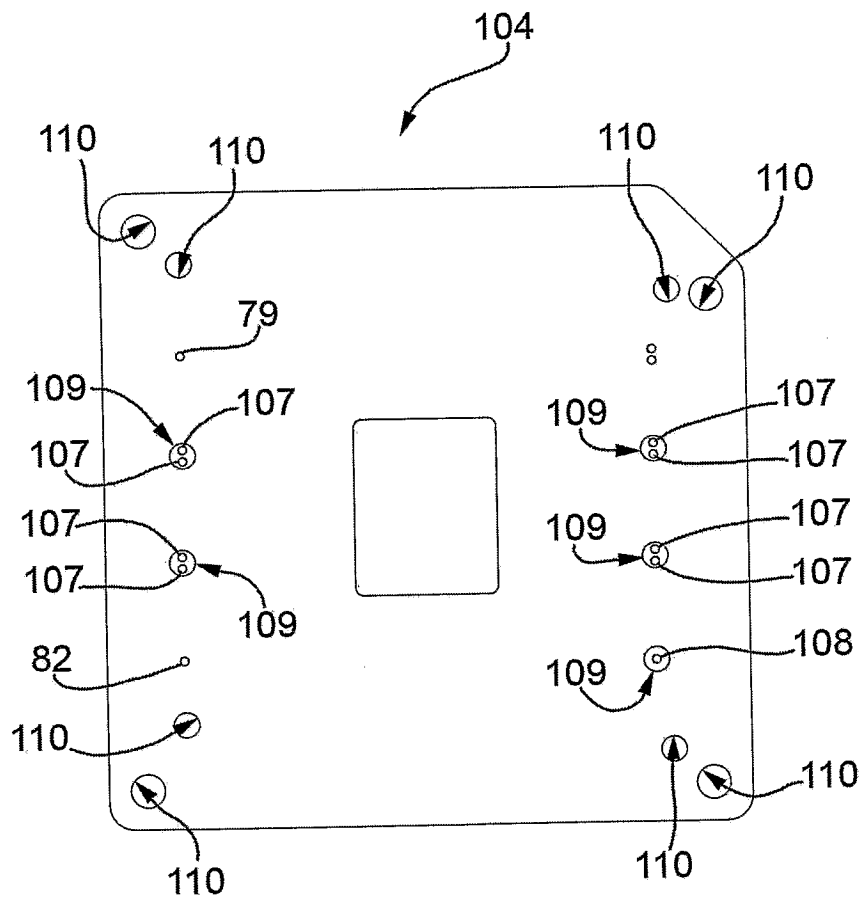


图 6

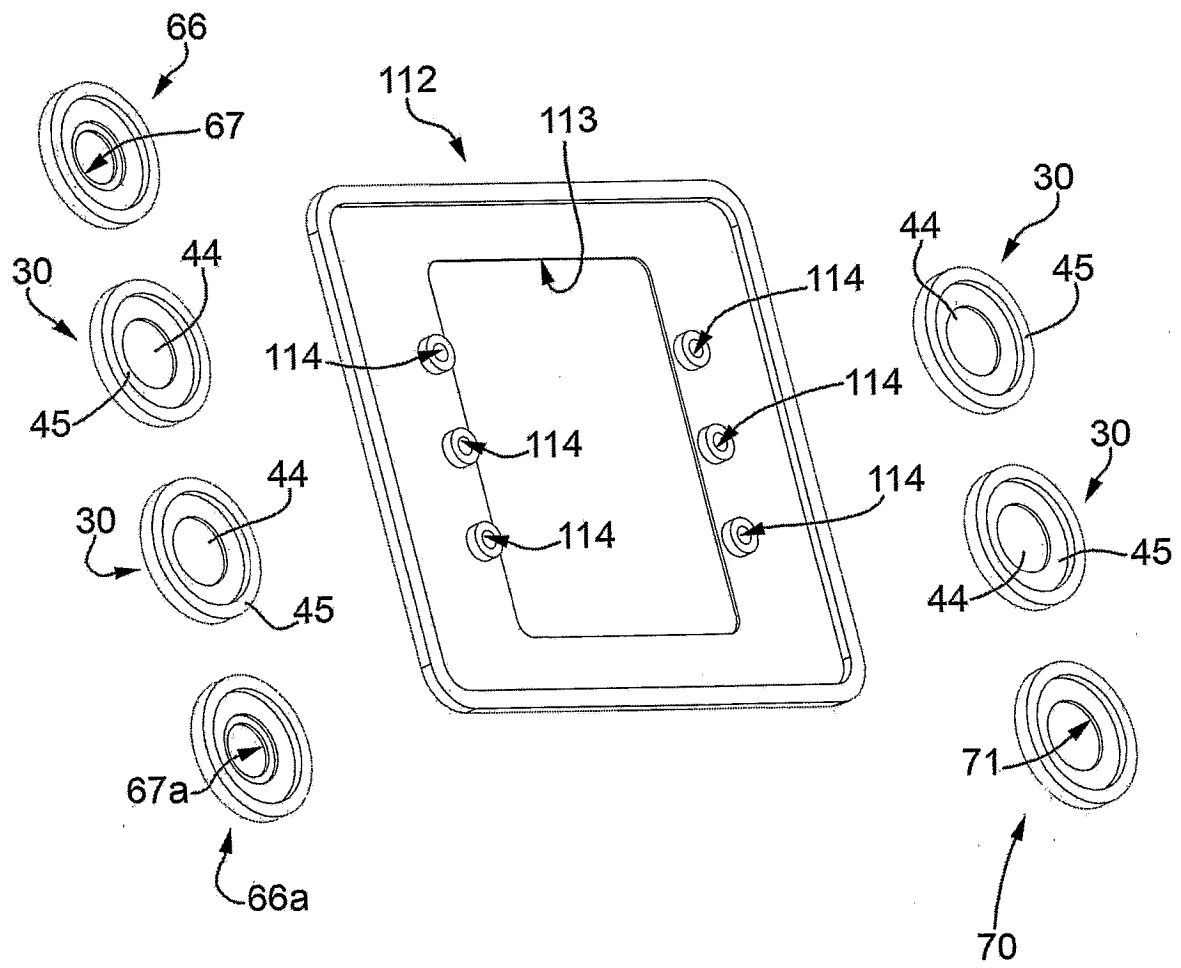


图 7

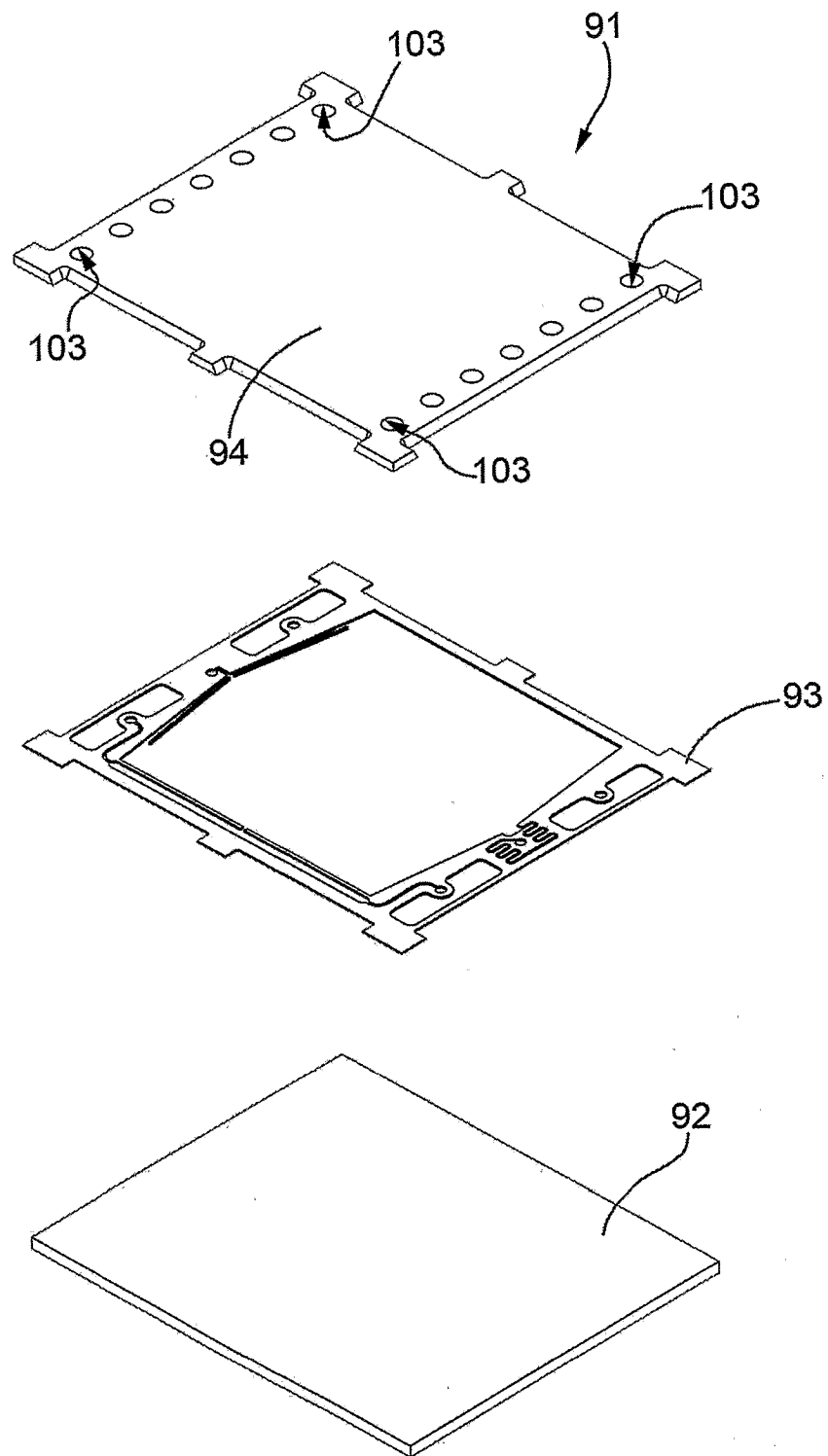


图 8

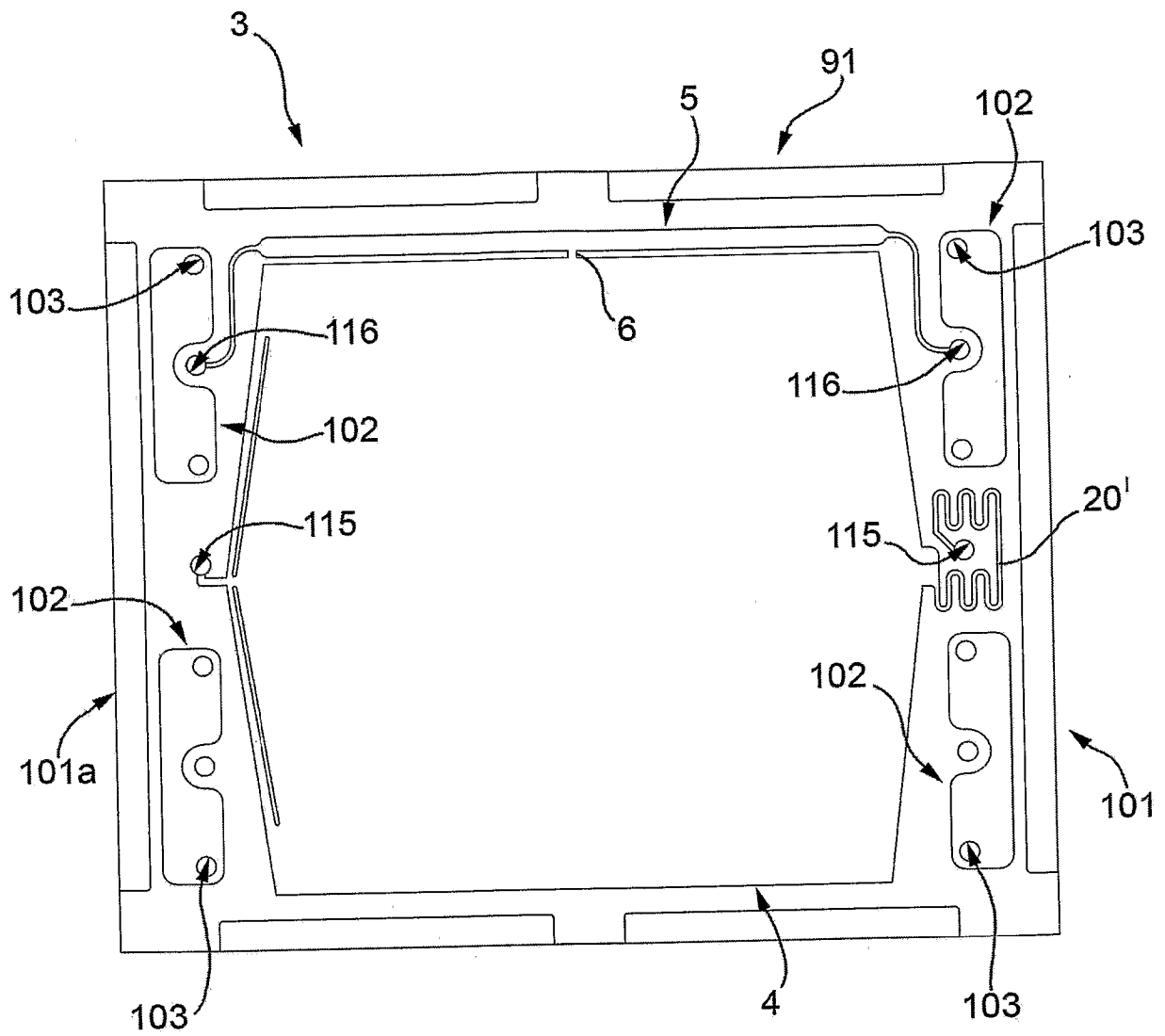


图 9

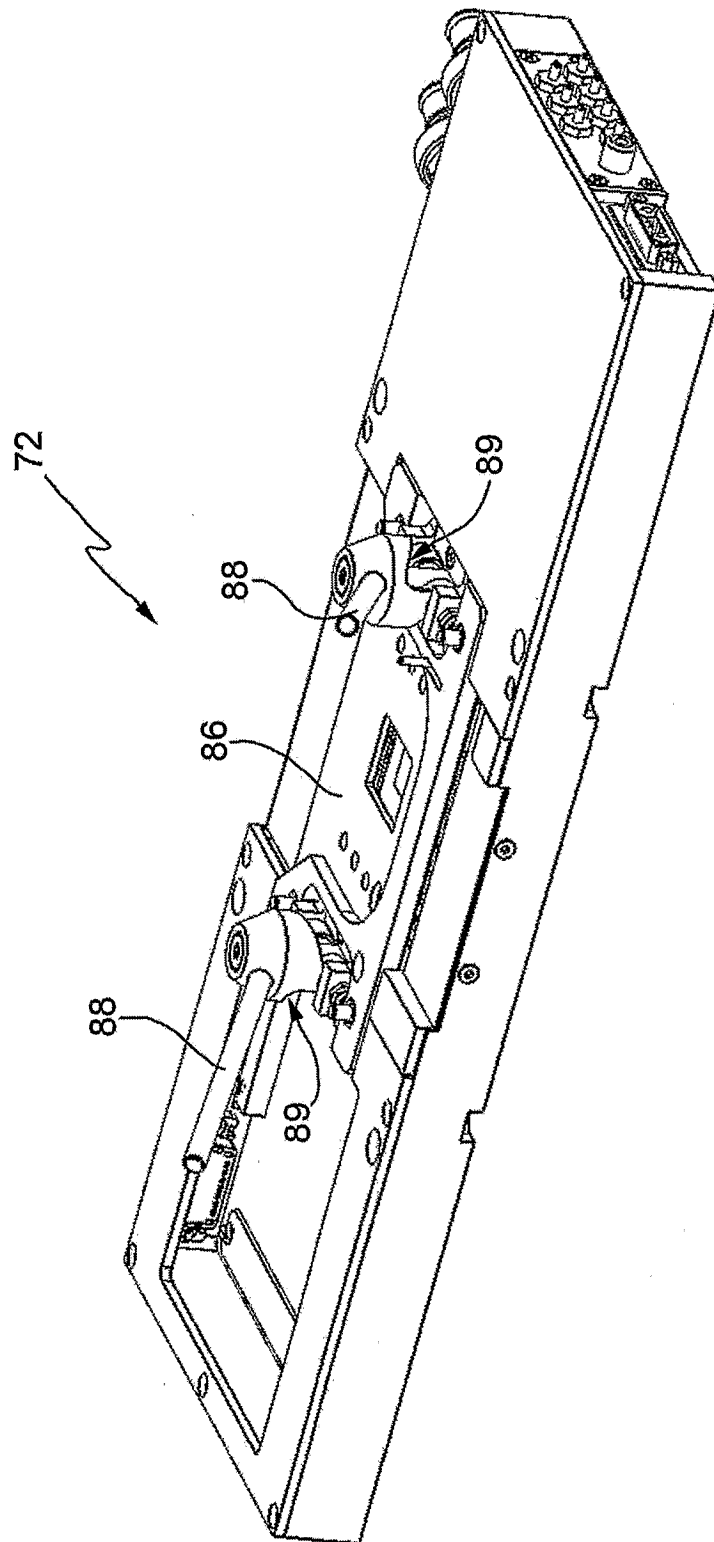


图 10

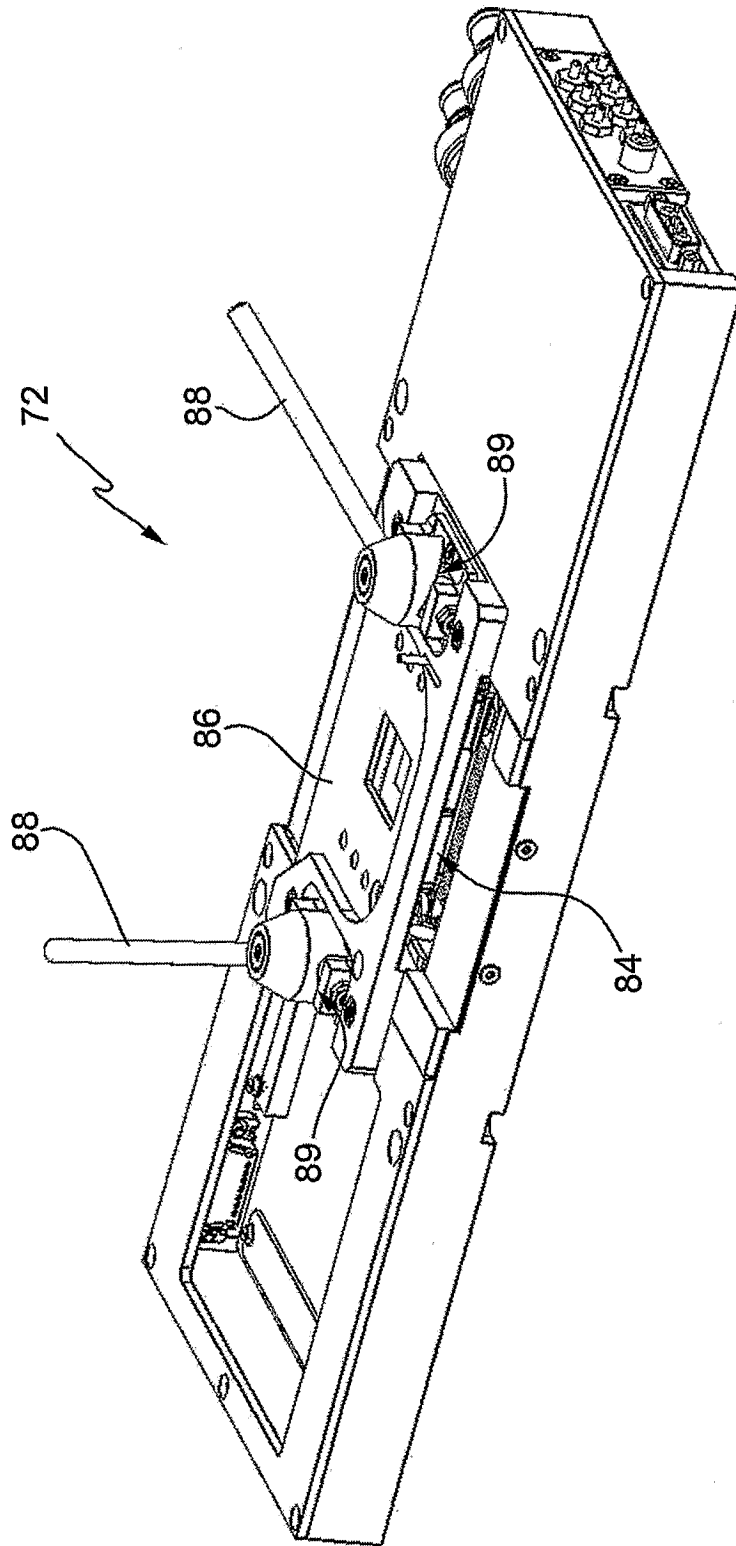


图 11

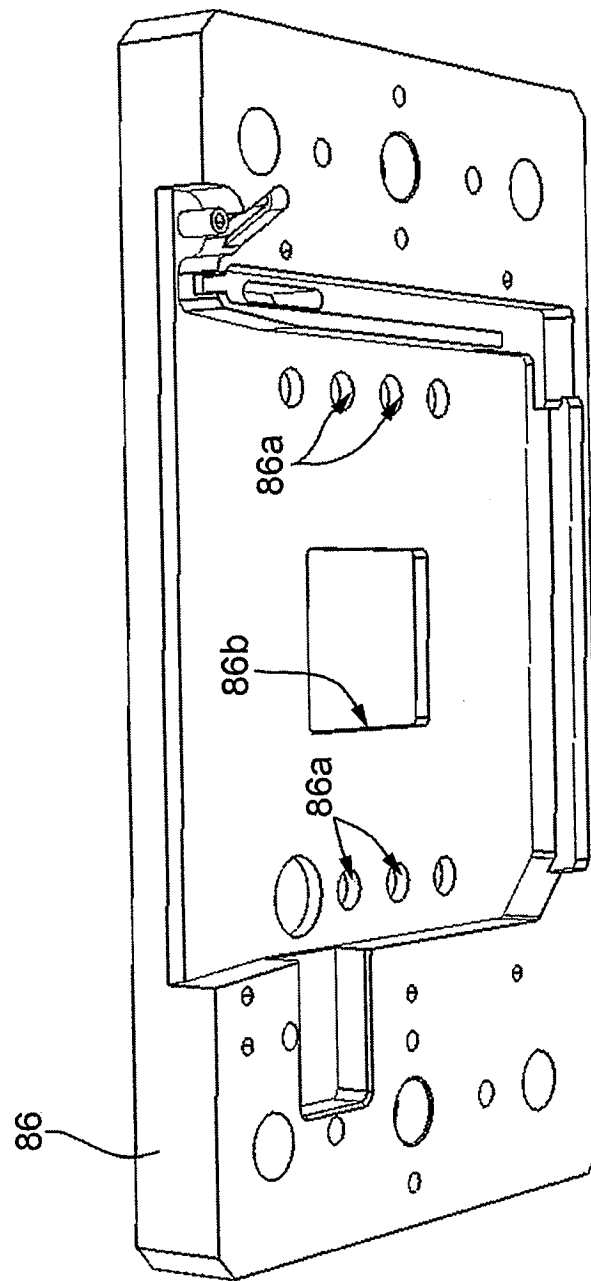


图 12

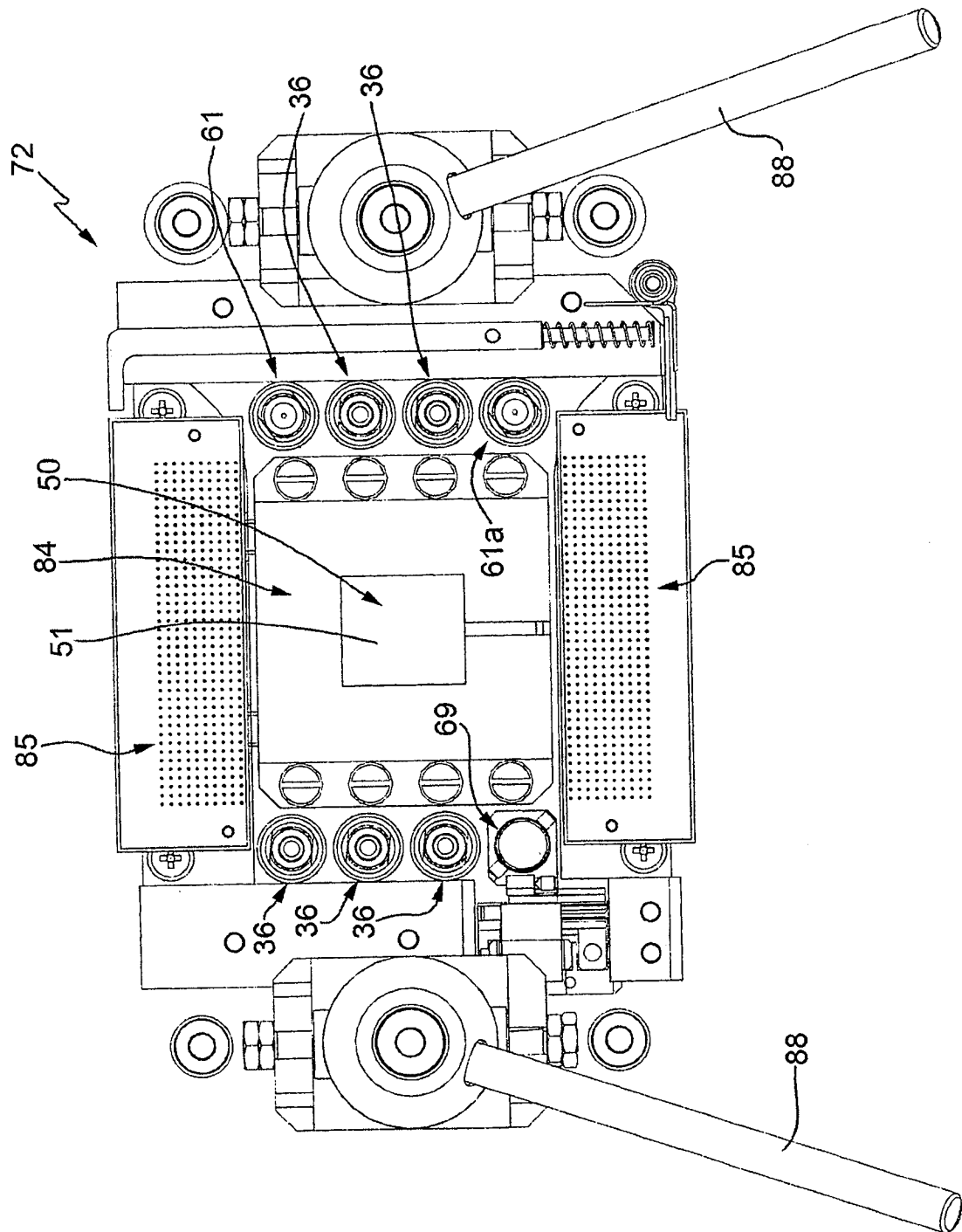


图 13

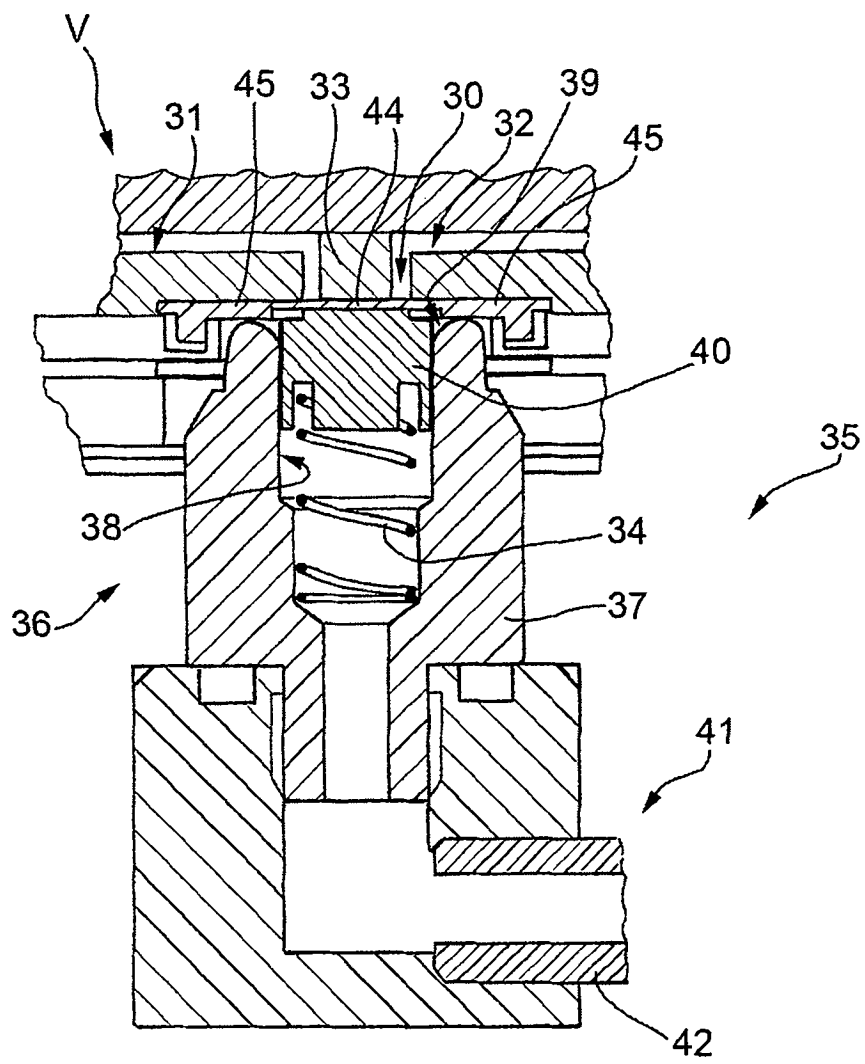


图 14

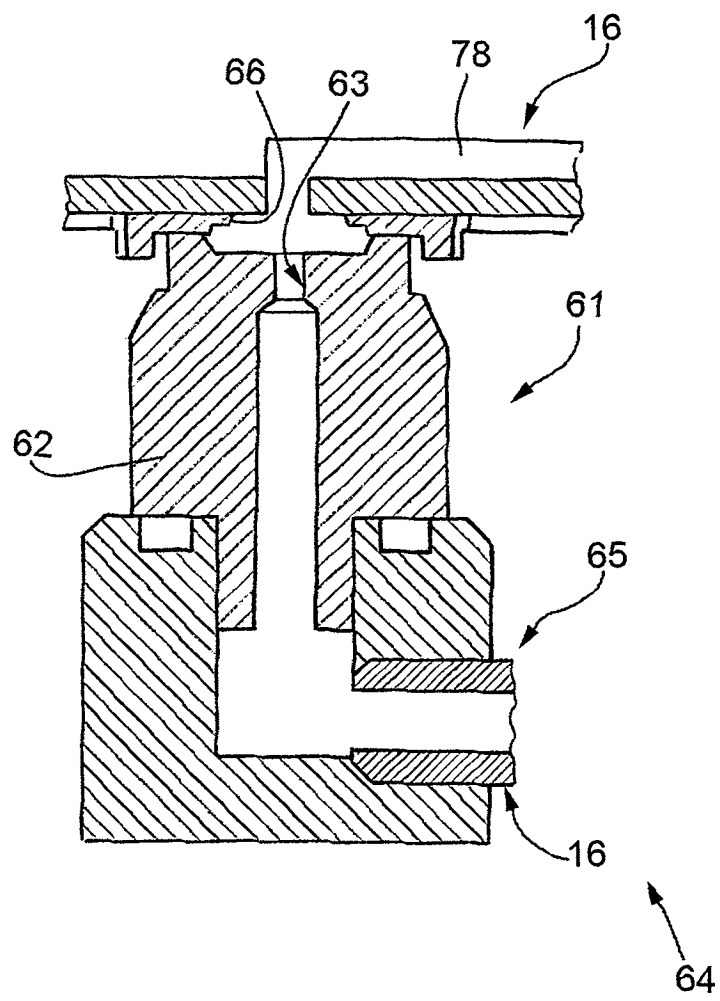


图 16

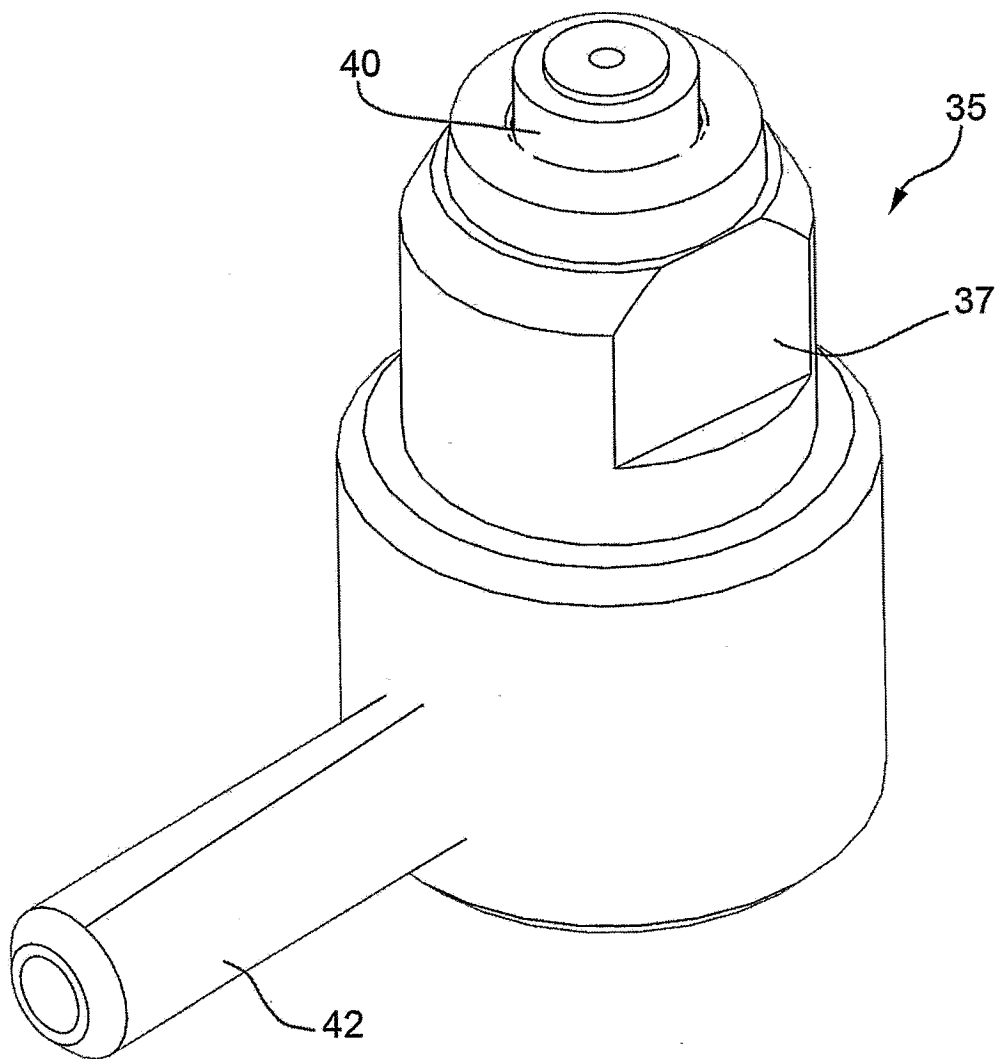


图 17

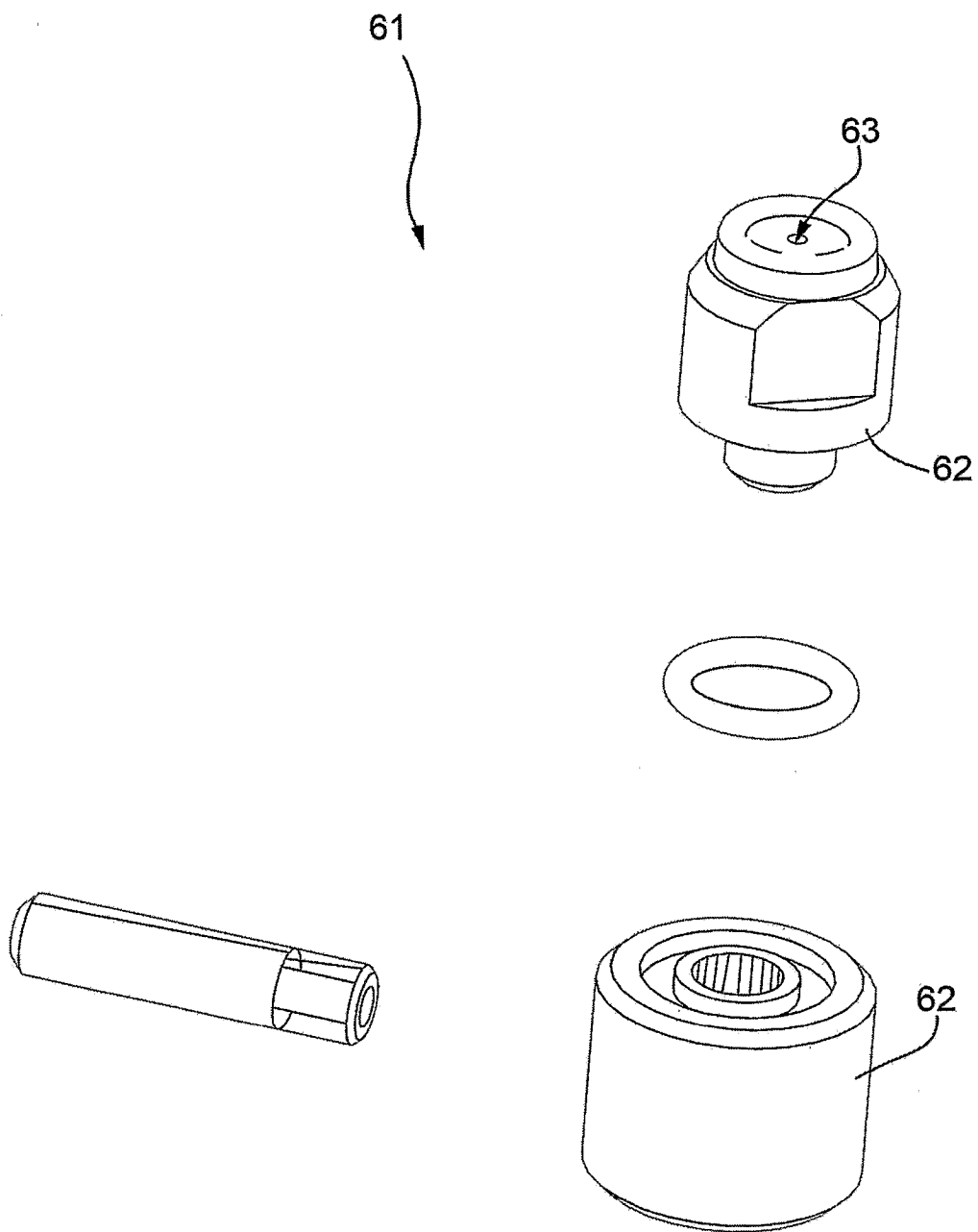


图 18

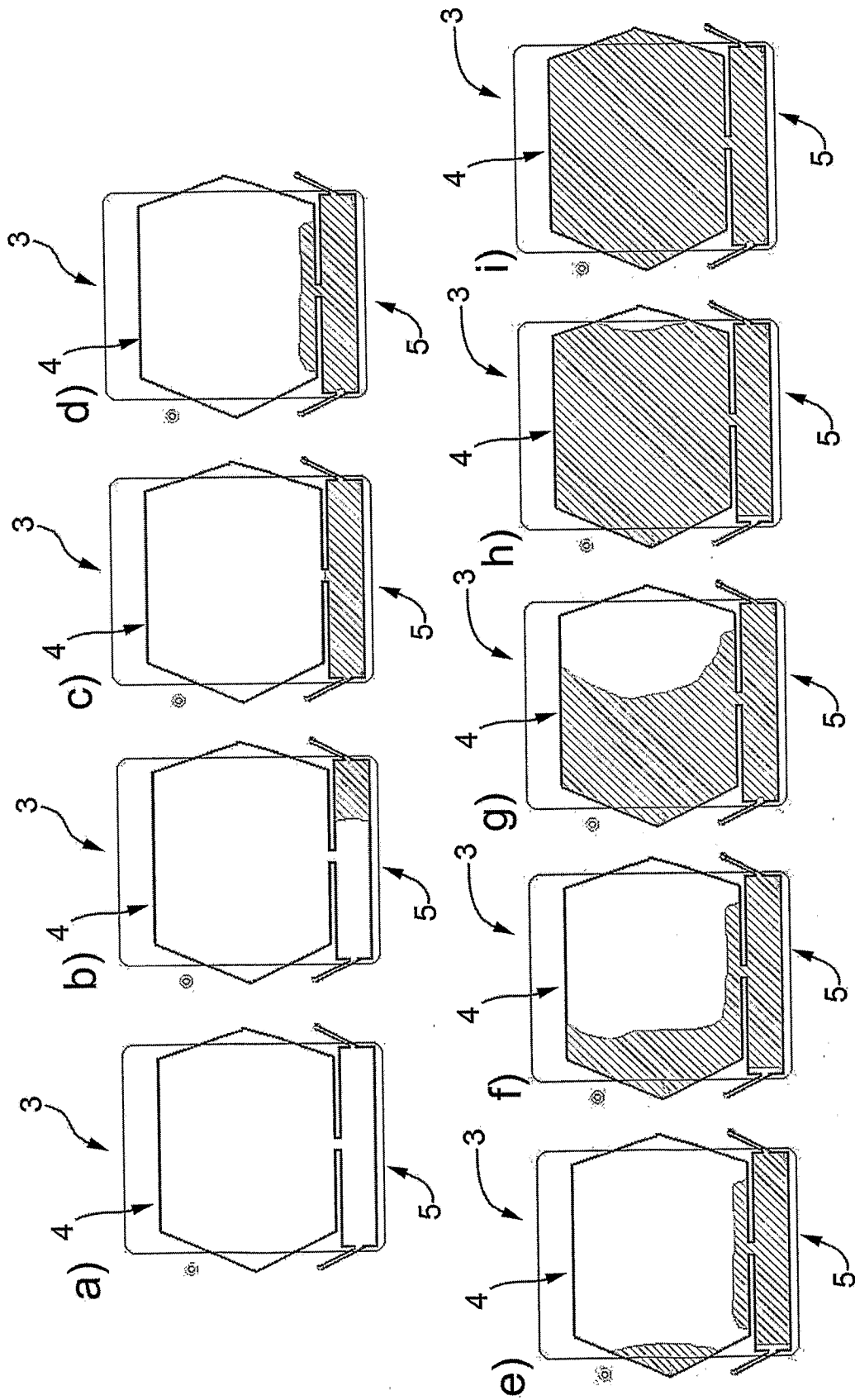


图 19

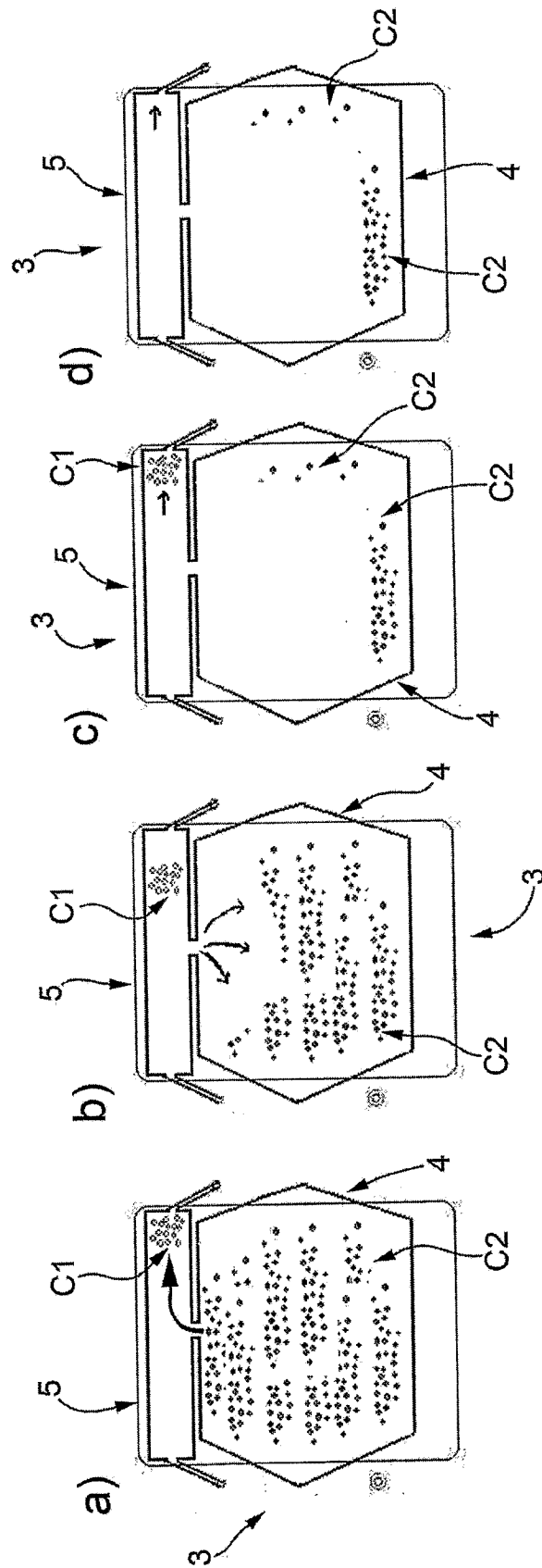


图 20

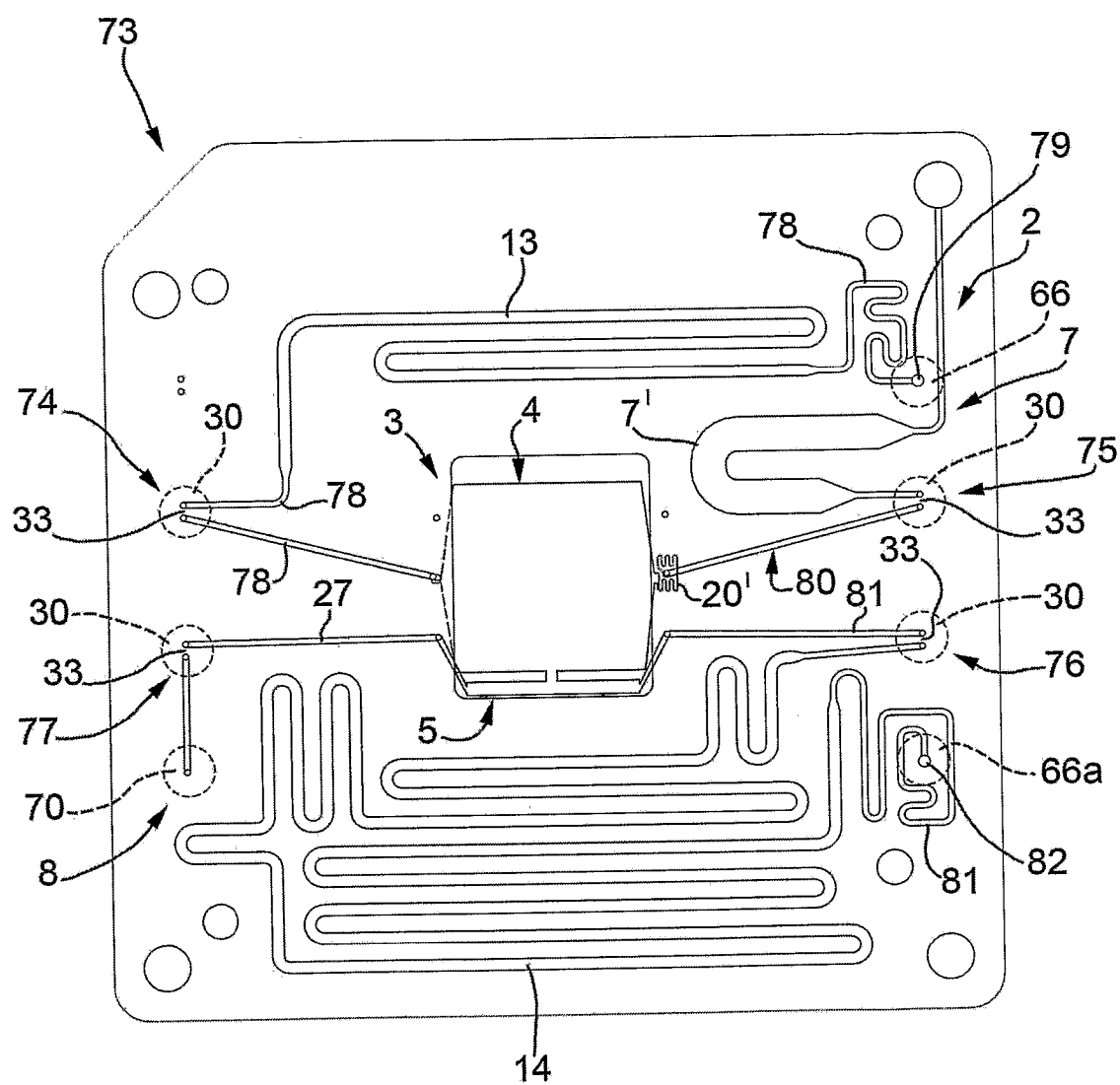


图 21

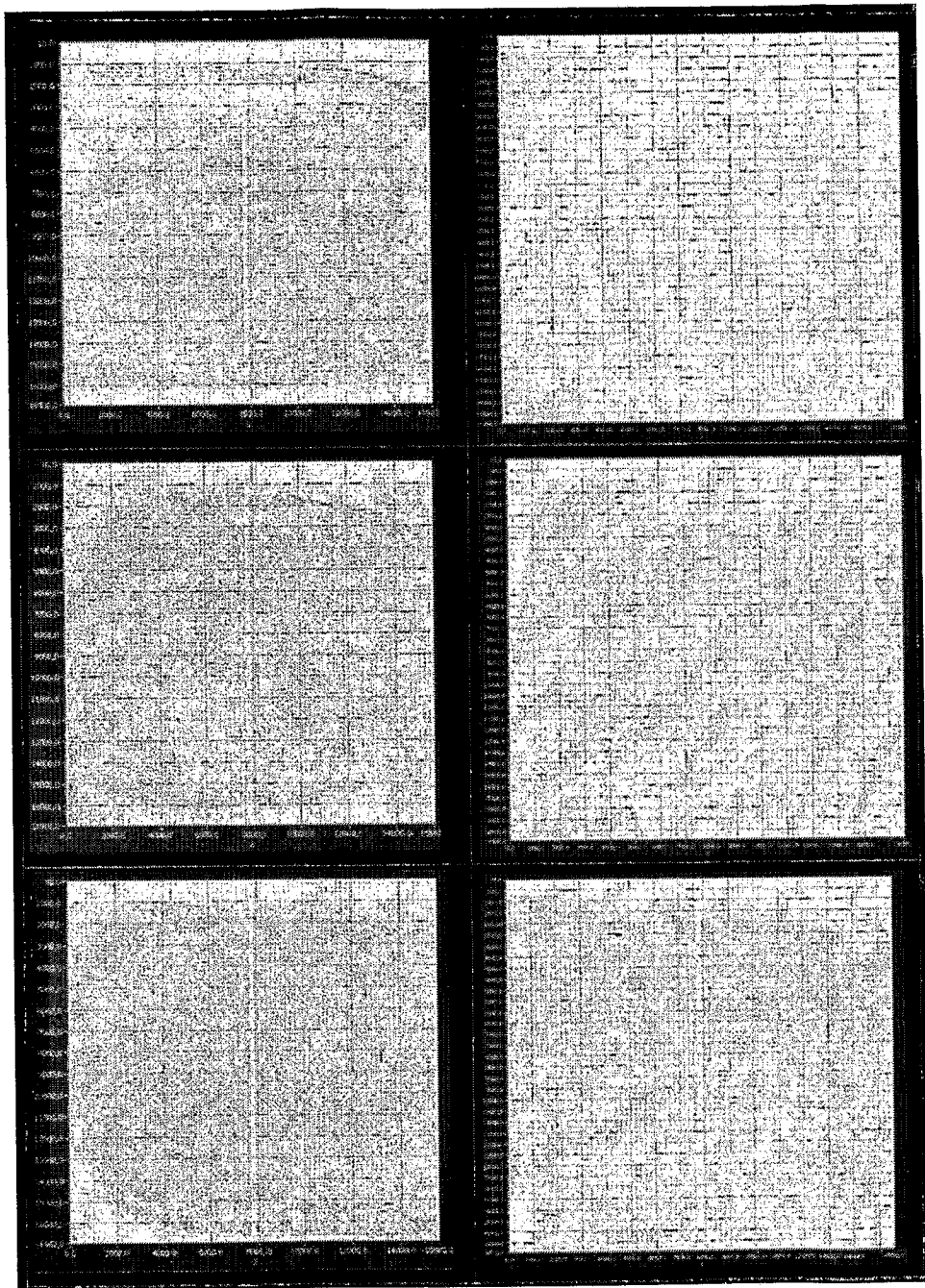


图 22

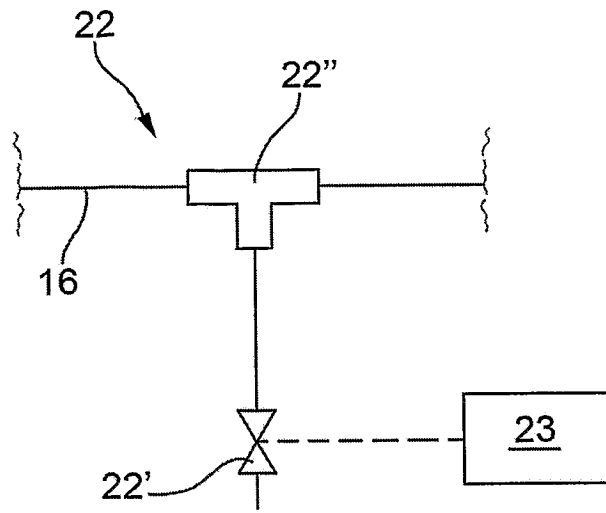


图 23

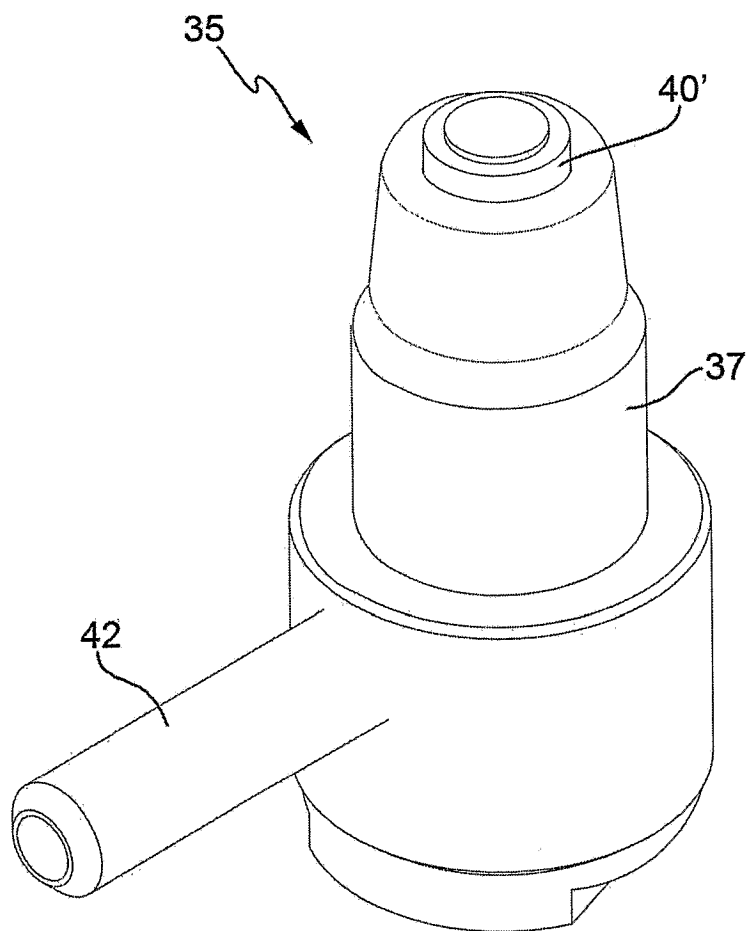


图 24

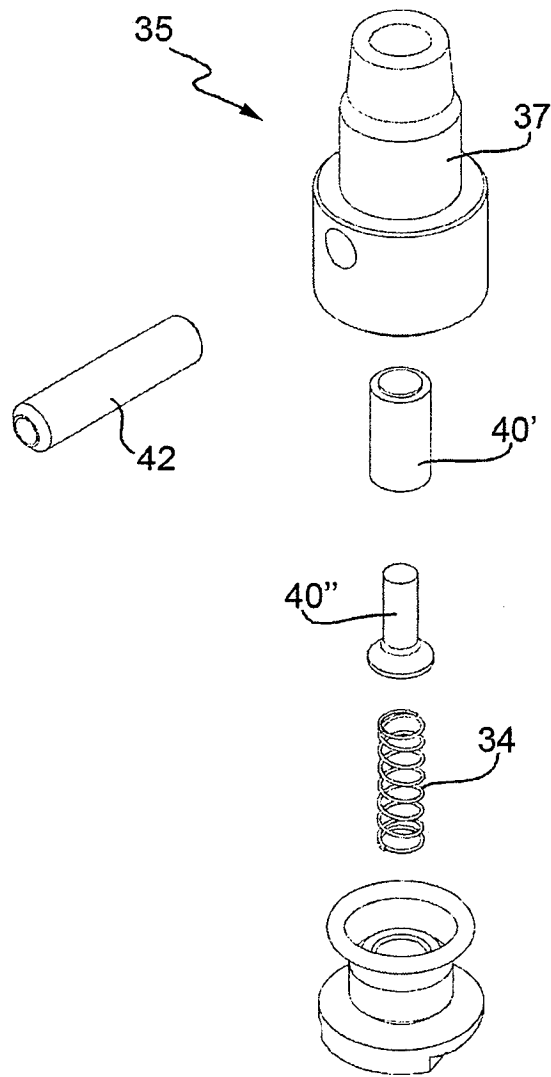


图 25

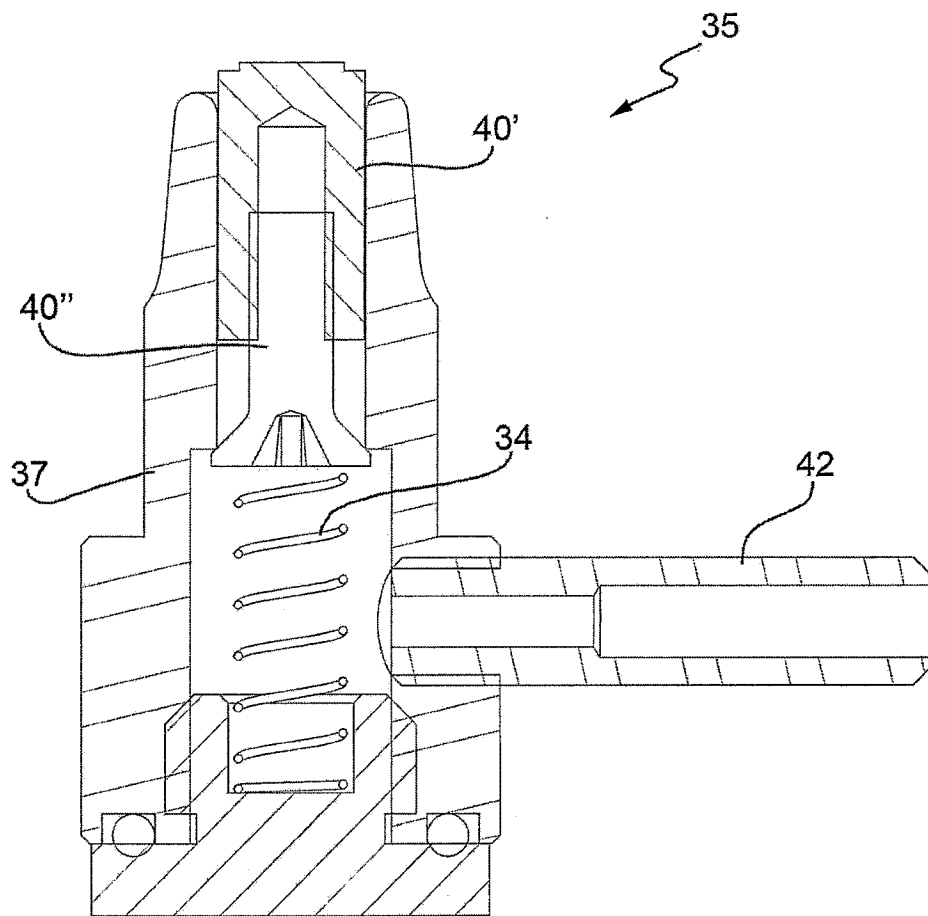


图 26

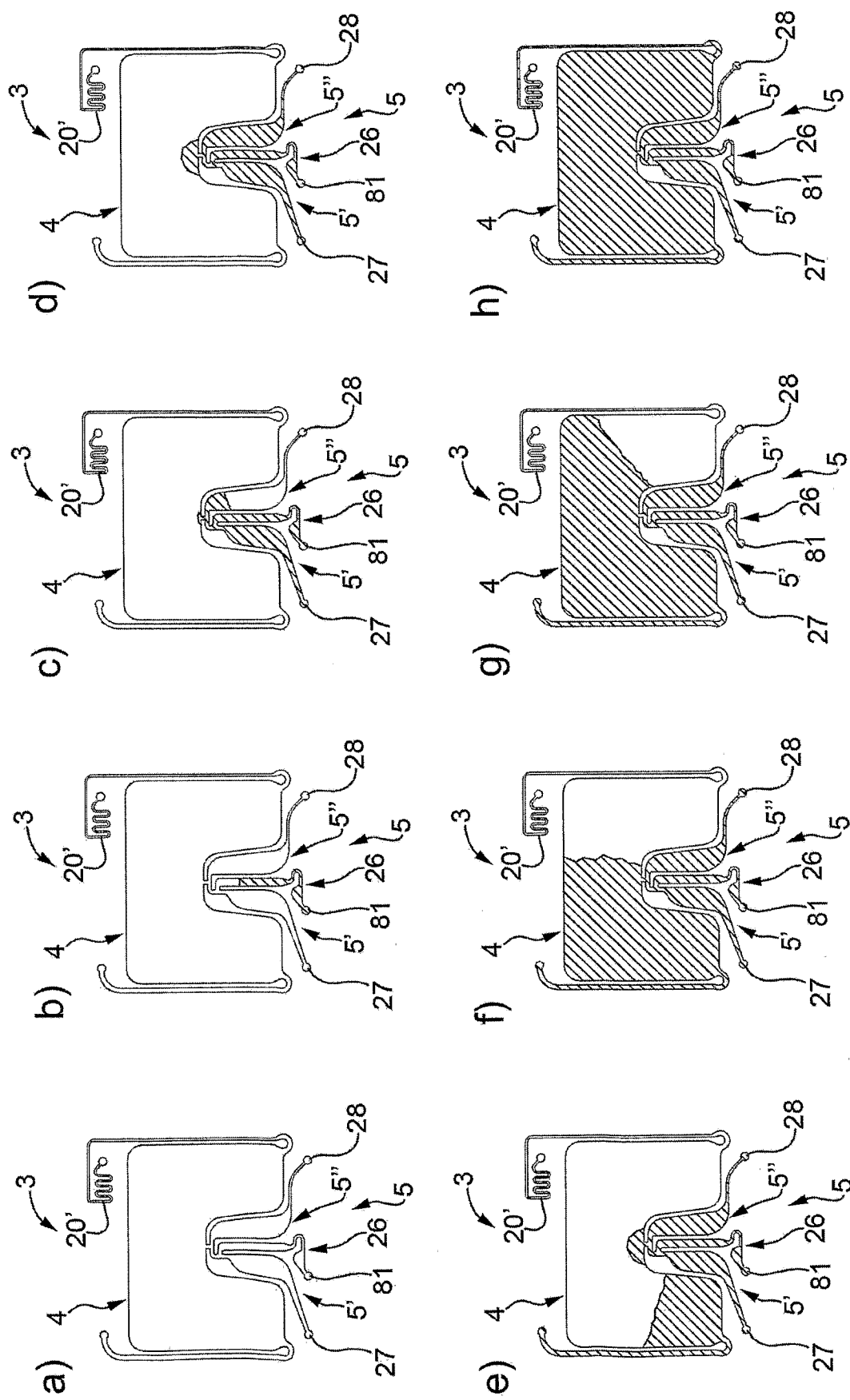


图 27

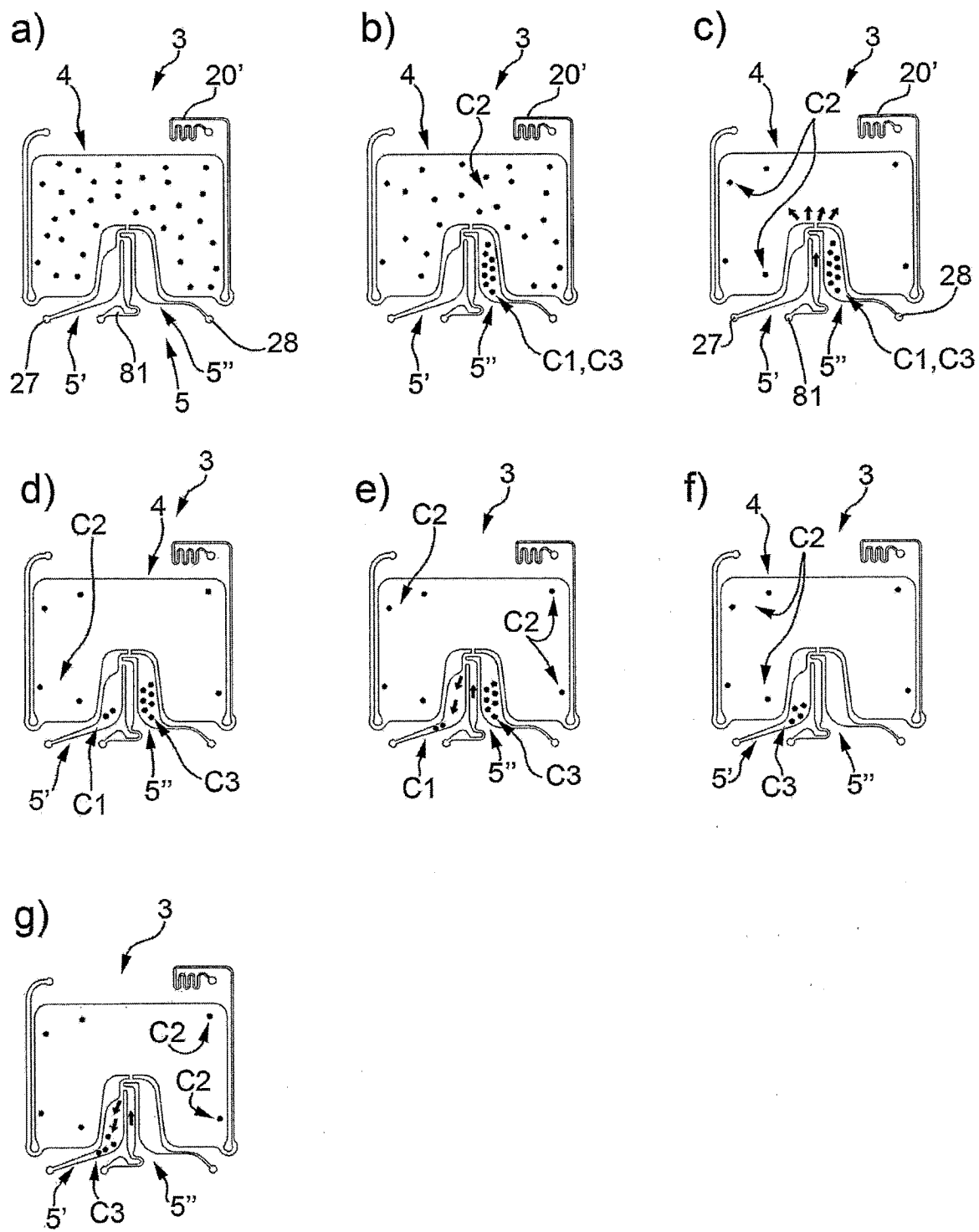


图 28

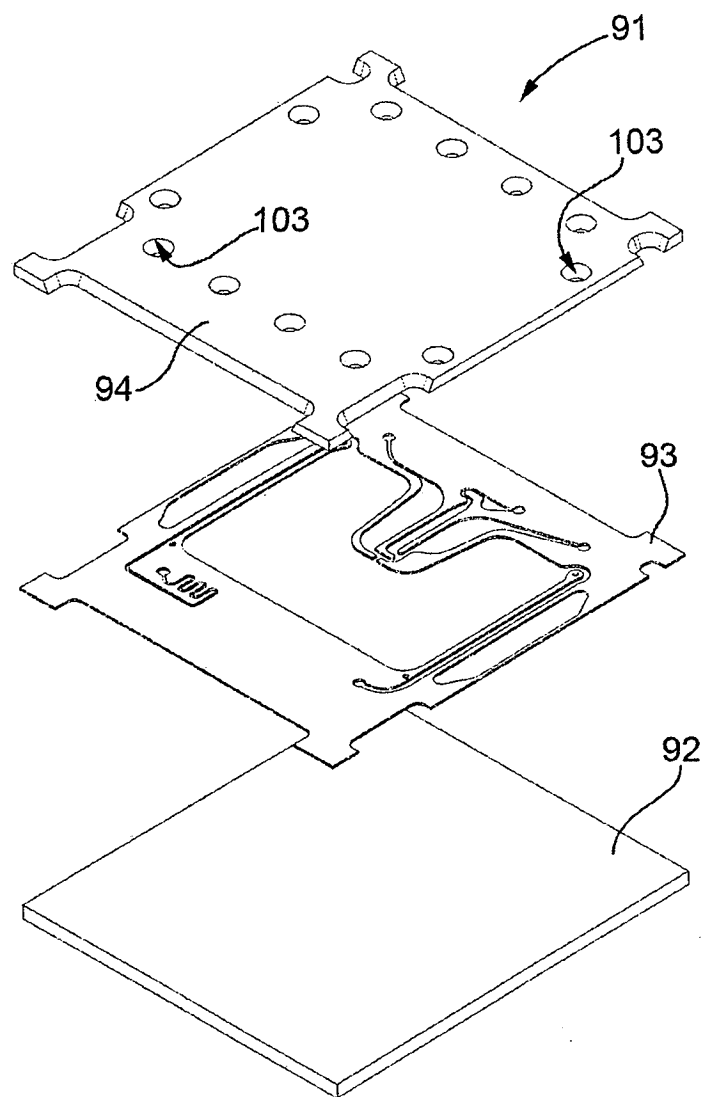


图 29

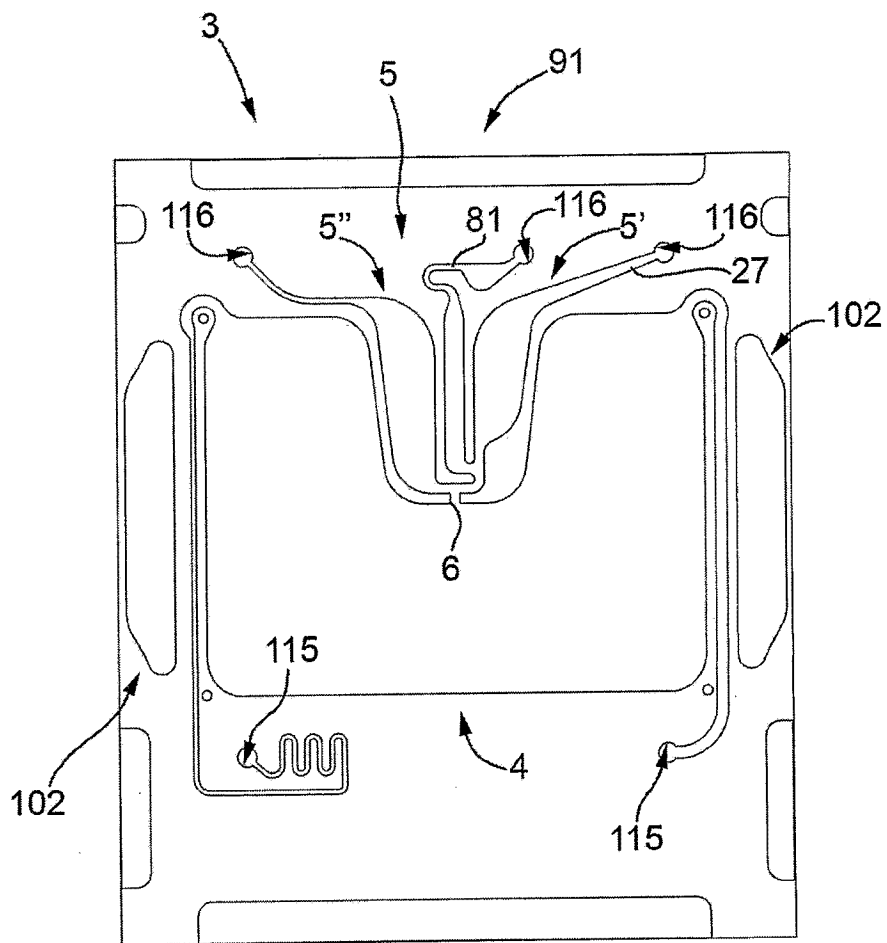


图 30

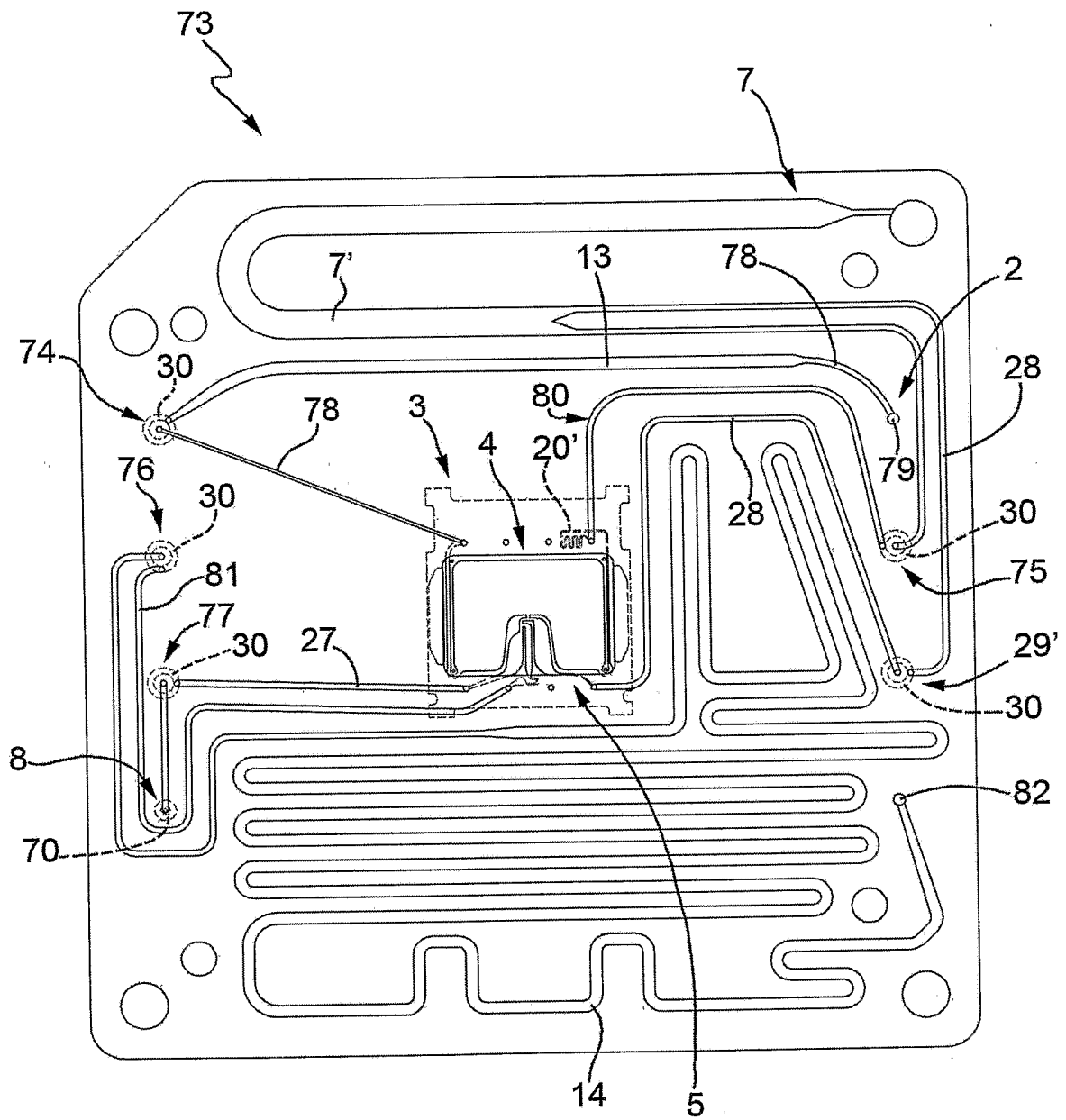


图 31

