

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2025 年 7 月 3 日 (03.07.2025)



(10) 国际公布号
WO 2025/137992 A1

- (51) 国际专利分类号:
B03C 1/02 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2023/142722
- (22) 国际申请日: 2023 年 12 月 28 日 (28.12.2023)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人: 深圳先进技术研究院 (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号 518055 (CN)。
- (72) 发明人: 杨慧(YANG, Hui); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号 518055 (CN)。曾霖(ZENG, Lin); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号 518055 (CN)。刘超(LIU,

Chao); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号 518055 (CN)。杨毅(YANG, Yi); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号 518055 (CN)。胡师(HU, Shi); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号 518055 (CN)。张翊(ZHANG, Yi); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号 518055 (CN)。

(74) 代理人: 广州市华学知识产权代理有限公司(HUAXUE IP AGENCY CO., LTD.); 中国广东省广州市天河区金颖路1号金颖大厦16楼1601房 510640 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,

(54) Title: MULTI-STAGE MAGNETIC SEPARATION SYSTEM AND MAGNETIC SEPARATION METHOD

(54) 发明名称: 多级磁分选系统及磁分选方法

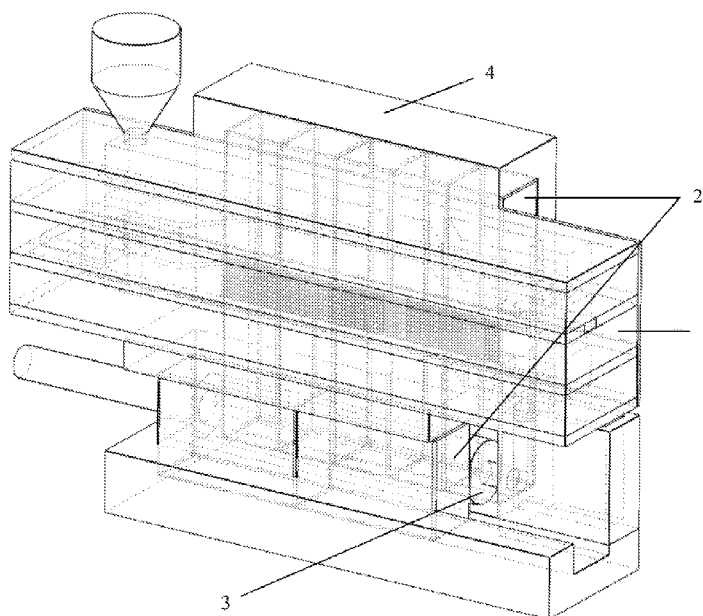


图 1

(57) Abstract: A multi-stage magnetic separation system, comprising a multi-stage separation channel unit (1), a magnet array unit (2), and a magnetic filtration unit (3), wherein the multi-stage separation channel unit (1) comprises a plurality of separation channel layers, the plurality of separation channel layers are sequentially stacked from top to bottom, and each separation channel layer is provided with a main separation channel and two outlet channels, so as to implement separation of particles of different sizes; the magnet array unit (2) comprises at least two magnet arrays, wherein one magnet arrays is a magnetic filtration magnet array and is used for providing



GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

- (84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

the magnetic filtration unit with a magnetic field required by magnetic filtration, and the other magnet array is a separation magnet array and is used for providing the multi-stage separation channel unit with a magnetic field required by negative magnetophoretic separation; the magnetic filtration unit (3) is connected to the multi-stage separation channel unit (1).

(57) 摘要: 一种多级磁分选系统, 包括多级分选通道单元(1)、磁铁阵列单元(2)和磁性过滤单元(3), 多级分选通道单元(1)包括若干个分选通道层, 若干个分选通道层从上到下依次堆叠, 每个分选通道层设置有一个主分选通道和两个出口通道, 以实现不同尺寸颗粒的分选; 磁铁阵列单元(2)包括至少两组磁铁阵列, 其中一组磁铁阵列为磁性过滤磁铁阵列, 用于给磁性过滤单元提供磁过滤所需的磁场, 其余的磁铁阵列为分选磁铁阵列, 用于给多级分选通道单元提供负磁泳分选所需的磁场, 磁性过滤单元(3)与多级分选通道单元(1)连接。

多级磁分选系统及磁分选方法

技术领域

本发明涉及一种磁分选系统，尤其是一种多级磁分选系统及磁分选方法，属于磁分选技术领域。

背景技术

磁分选分为磁泳分选和负磁泳分选，磁泳需要使用磁珠对样品进行标记，再利用磁场对磁珠的吸引力进行样品分选，该方法需要对样品进行额外的磁珠标记和洗脱步骤；而负磁泳的原理则是磁性溶液在外加磁场作用下，悬浮在磁性溶液中的非磁性颗粒受到与其体积成正相关的排斥力，从而实现不同尺寸颗粒的分选，该方法具有无需标记和无需依赖复杂外部系统的优点，通过磁性溶液便可以对生物样品进行尺寸分选。由于生物颗粒样品的尺寸属性（通常都是微米或者纳米级别），以上两种磁分选方法主要应用在微流控芯片内。

近些年以磁流体（通常为磁性纳米颗粒悬浮液）为代表的磁性溶液在微流控芯片中的使用越来越广泛，利用磁流体可以在微流控芯片内部构建局部磁性环境，以实现磁场在微通道内的各种功能[1-2]，并且目前一些磁流体已经具备生物相容性，使其在生物样品操控中起到重要作用。基于磁流体的负磁泳技术已经应用于各类样品的无标记磁分选[3]。发展至今，基于负磁泳的微流控分选大致可分为三个阶段：1）微米级聚苯乙烯颗粒和细菌分选[4]；2）细胞分选[5]；3）纳米生物样品分选[6]。

目前的负磁泳分选方案存在以下缺点：

（1）分选通道结构相对固定，都是针对一个固定样品模型设计分选通道，缺乏通用性，并且基于微流控的负磁泳分选通量无法提高，限制了其应用范围。

（2）单一的负磁泳分选结构和参数无法对多种尺寸的复杂样品进行分选，例如全血样品。

（3）目前的负磁泳分选大部分是针对微米级颗粒，虽然有少部分可以分选纳米颗粒，但是需要复杂结构加工步骤，并且处理通量极低，应用受限。

（4）基于微流控的负磁泳分选需要复杂的加工步骤和外部设备支持，例如微量泵等，对一些特殊的场景不太适合，例如不适合在野外等环境恶劣的场景使用。

（5）虽然目前有生物相容性的磁流体应用于负磁泳分选，能够在一定程度上降低磁流体中磁性纳米颗粒对生物样品的损伤，但是其影响无法完全消除。

上述参考文献如下：

[1] Dunne P, Adachi T, Dev A A, et al. Liquid flow and control without solid walls. Nature, 2020, 581: 58-62.

[2] Liu Y, Vieira R M S, Mao L. Simultaneous and Multimodal Antigen-Binding Profiling and Isolation of Rare Cells via Quantitative Ferrohydrodynamic Cell Separation. ACS Nano, 2023, 17: 94-110.

[3] Zhao W, Cheng R, Miller J R, et al. Label-free microfluidic manipulation of particles and cells in magnetic liquids. Advanced Functional Materials, 2016, 26: 3916-3932.

[4] Liang L, Zhang C, Xuan X. Enhanced separation of magnetic and diamagnetic particles in a dilute ferrofluid. Applied Physics Letters, 2013, 102: 234101.

[5] Zhao W, Zhu T, Cheng R, et al. Label-free and continuous-flow ferrohydrodynamic separation of HeLa cells and blood cells in biocompatible ferrofluids. Advanced Functional Materials, 2016, 26:3990-3998.

[6] Zeng L, Chen X, Du J, et al. Label-free separation of nanoscale particles by an ultrahigh gradient magnetic field in a microfluidic device. Nanoscale, 2021, 13: 4029-4037.

发明内容

本发明的目的是为了解决目前负磁泳分选结构单一、分选尺寸相对固定、分选通量低以及分选分辨率不高的问题，提供了一种多级磁分选系统，该系统能够高通量连续对样品中不同尺寸的颗粒进行负磁泳分选，颗粒尺寸范围覆盖了从宏观颗粒到纳米颗粒，能够灵活自由组合不同尺寸的分选通道，适应于各种尺寸的样品，使负磁泳分选分辨率能够达到纳米级别，能够有效去除负磁泳分选过程中引入的磁性纳米颗粒，完全消除了负磁泳分选中生物相容性的问题。

本发明的另一目的在于提供一种磁分选方法。

本发明的目的可以通过采取如下技术方案达到：

一种多级磁分选系统，包括多级分选通道单元、磁铁阵列单元和磁性过滤单元，所述多级分选通道单元包括若干个分选通道层，若干个分选通道层从上到下依次堆叠，每个分选通道层设置有一个主分选通道和两个出口通道，以实现不同尺寸颗粒的分选，所述磁铁阵列单元包括至少两组磁铁阵列，其中一组磁铁阵列为磁性过滤磁铁阵列，用于给磁性过滤单元提供磁过滤所需的磁场，其余的磁铁阵列（即为一组或多组磁铁阵列）为分选磁铁阵列，用于给多级分选通道单元提供负磁泳分选所需的磁场，所述磁性过滤单元与多级分选通道单元连接。

进一步的，所述多级分选通道单元中，每两个相邻的分选通道层之间设置有中间层，通过中间层隔断与联通，所述中间层设置有分选样品入口和出样口，所述分选样品入口和出样口分别与上一个分选通道层的两个出口通道所通向的分选样品出口连接。

进一步的，所述多级分选通道单元中，每个分选通道层的两个出口通道分别为外侧出口通道和内侧出口通道，在主分选通道中，样品中的大颗粒被磁场排斥的距离更远而进入外侧出口通道，小颗粒被磁场排斥的距离更近而进入内侧出口通道。

进一步的，所述多级分选通道单元的各个分选通道层与分选磁铁阵列之间设置有基底。

进一步的，所述基底中添加有金属层。

进一步的，所述第一组磁铁阵列和第二组磁铁阵列均由若干个磁铁按照预设的顺序排列组成。

进一步的，所述磁性过滤单元包括样品回收池、连接管、磁性过滤通道和过滤样品出口，所述多级分选通道单元与样品回收池连接，所述样品回收池、连接管、磁性过滤通道和过滤样品出口依次连接。

进一步的，所述磁性过滤通道是一段填充有微米级铁磁性粉末的软管，所述磁性过滤通道放置在两组磁铁阵列之间，在两组磁铁阵列的夹持下，磁场将软管内的微米级铁磁性粉末磁化并固定在磁铁区域，形成一段多孔结构的磁性过滤通道。

进一步的，还包括固定支架，所述多级分选通道单元、磁铁阵列单元和磁性过滤单元通过固定支架固定和支撑。

本发明的另一目的可以通过采取如下技术方案达到：

一种磁分选方法，基于上述的多级磁分选系统实现，所述方法包括：

将待分选的样品和磁流体或磁性盐溶液按照预设的比例混合；

通过进样池依次流经各个分选通道层，并在每个分选通道层中实现不同尺寸颗粒的分选；

在磁性过滤单元中，通过样品回收池回收分选后的样品，样品回收池中的样品通过连接管进入磁性过滤通道，通过磁性过滤通道内的强磁场将磁流体或磁性盐溶液中的磁性纳米颗粒吸附下来，使非磁性的样品通过磁性过滤通道从过滤样品出口流出，从而实现样品中的磁性纳米颗粒的滤除。

本发明相对于现有技术具有如下的有益效果：

1、本发明能够通过简单的通道叠加实现多级负磁泳分选，并且能够根据微粒尺寸，

按照实际需求选择分选级数，在提高处理通量的同时也保证了负磁泳分选的尺寸分辨率；多级分选能够避免不同尺寸颗粒之间的相互影响，并且能够适应与各种尺寸颗粒样品的分选；同时本发明集成了磁性过滤单元，能够有效去除样品中磁性纳米颗粒，保持良好的生物相容性，因此能够广泛用于复杂的生物样品（例如全血）和不同尺寸微纳米颗粒的高效分选。

2、本发明利用负磁泳原理对不同尺寸的微纳米颗粒进行分选，负磁泳是指处于磁性溶液（例如磁流体或者磁性盐溶液）非磁性颗粒，能够受到磁场的排斥力（负磁泳力）而远离高磁场梯度的区域，即被磁铁排斥，并且负磁泳力与颗粒体积成正比，也与磁场梯度和磁场强度成正比，因利用负磁泳原理此能够根据尺寸对颗粒进行无标记分选。

附图说明

为了更清楚地说明本发明实施例或现有技术中的技术方案，下面将对实施例或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍，显而易见地，下面描述中的附图仅仅是本发明的一些实施例，对于本领域普通技术人员来讲，在不付出创造性劳动的前提下，还可以根据这些附图示出的结构获得其他的附图。

图1为本发明实施例1的多级磁分选系统的结构图。

图2为本发明实施例1的三级分选通道单元其中一个角度的立体结构图。

图3为本发明实施例1的三级分选通道单元另一个角度的立体结构图。

图4为本发明实施例1的三级分选通道单元的正视结构图。

图5为本发明实施例1的三级分选通道单元的俯视结构图。

图6为本发明实施例1的三级分选通道单元的侧视结构图。

图7为本发明实施例1的三级分选通道单元中通道上底的结构图。

图8为本发明实施例1的三级分选通道单元中一级分选通道层的结构图。

图9为本发明实施例1的三级分选通道单元中一级中间层的结构图。

图10为本发明实施例1的三级分选通道单元中二级分选通道层的结构图。

图11为本发明实施例1的三级分选通道单元中二级中间层的结构图。

图12为本发明实施例1的三级分选通道单元中三级分选通道层的结构图。

图13为本发明实施例1的三级分选通道单元中通道下底的结构图。

图14为本发明实施例1的侧面基底的构成图。

图 15 为本发明实施例 1 的纳米级分选侧面基底的结构图。

图 16 为本发明实施例 1 的纳米级分选侧面基底的尺寸图。

图 17 为本发明实施例 1 的纳米级分选基底金属层表面图案的示意图。

图 18 为本发明实施例 1 的纳米级分选侧面基底的制作流程图。

图 19 为本发明实施例 1 的磁铁阵列单元及固定支架的立体结构图。

图 20 为本发明实施例 1 的磁铁阵列单元及固定支架的正视结构图。

图 21 为本发明实施例 1 的磁铁阵列单元及固定支架的俯视结构图。

图 22 为本发明实施例 1 的磁铁阵列单元及固定支架的侧视结构图。

图 23 为本发明实施例 1 的固定支架的结构图。

图 24 为本发明实施例 1 的磁铁阵列单元第一种形式的立体结构图。

图 25 为本发明实施例 1 的磁铁阵列单元第一种形式的正视结构图。

图 26 为本发明实施例 1 的磁铁阵列单元第一种形式的侧视结构图。

图 27 为本发明实施例 1 的磁铁阵列单元第一种形式的俯视结构图。

图 28 为本发明实施例 1 的磁铁阵列单元第二种形式的立体结构图。

图 29 为本发明实施例 1 的磁铁阵列单元第二种形式的正视结构图。

图 30 为本发明实施例 1 的磁铁阵列单元第二种形式的侧视结构图。

图 31 为本发明实施例 1 的磁铁阵列单元第二种形式的俯视结构图。

图 32 为本发明实施例 1 的磁铁阵列单元第三种形式的立体结构图。

图 33 为本发明实施例 1 的磁铁阵列单元第三种形式的正视结构图。

图 34 为本发明实施例 1 的磁铁阵列单元第三种形式的侧视结构图。

图 35 为本发明实施例 1 的磁铁阵列单元第三种形式的俯视结构图。

图 36 为本发明实施例 1 的磁铁阵列单元及磁性过滤单元的立体结构图。

图 37 为本发明实施例 1 的磁铁阵列单元及磁性过滤单元的正视结构图。

图 38 为本发明实施例 1 的磁铁阵列单元及磁性过滤单元的侧视结构图。

图 39 为本发明实施例 1 的磁铁阵列单元及磁性过滤单元的俯视结构图。

图 40 为本发明实施例 1 的磁性过滤单元的立体结构图。

图 41 为本发明实施例 1 的磁性过滤单元的正视结构图。

图 42 为本发明实施例 1 的磁性过滤单元的侧视结构图。

图 43 为本发明实施例 1 的磁性过滤单元的俯视结构图。

图 44 为本发明实施例 2 的多级磁分选系统的结构图。

图 45 为本发明实施例 2 的三级分选通道单元其中一个角度的立体结构图。

图 46 为本发明实施例 2 的三级分选通道单元另一个角度的立体结构图。

图 47 为本发明实施例 2 的三级分选通道单元中通道上底的结构图。

图 48 为本发明实施例 2 的三级分选通道单元中一级分选通道层的结构图。

图 49 为本发明实施例 2 的三级分选通道单元中一级中间层的结构图。

图 50 为本发明实施例 2 的三级分选通道单元中二级分选通道层的结构图。

图 51 为本发明实施例 2 的三级分选通道单元中二级中间层的结构图。

图 52 为本发明实施例 2 的三级分选通道单元中三级分选通道层的结构图。

图 53 为本发明实施例 2 的三级分选通道单元中通道下底的结构图。

图 54 为本发明实施例 2 的固定支架的结构图。

图 55 为本发明实施例 2 的磁铁阵列单元的立体结构图。

图 56 为本发明实施例 2 的磁铁阵列单元的正视结构图。

图 57 为本发明实施例 2 的磁铁阵列单元的侧视结构图。

图 58 为本发明实施例 2 的磁铁阵列单元的俯视结构图。

其中，1-多级分选通道单元，2-磁铁阵列单元，3-磁性过滤单元，4-固定支架，5-进样池，6-一级出样口，7-二级出样口，8-三级出样口，9-四级出样口，10-通道上底，11-一级分选通道层，12-一级中间层，13-二级分选通道层，14-二级中间层，15-三级分选通道层，16-通道下底，17-微米级分选侧面基底，18-纳米级分选侧面基底，19-一级分选样品入口，20-二级分选样品入口，21-三级分选样品入口，22-一级分选样品出口 A，23-一级分选样品出口 B，24-二级分选样品出口 A，25-二级分选样品出口 B，26-三级分选样品出口 A，27-三级分选样品出口 B，28-主分选通道，29-内侧出口通道，30-外侧出口通道，31-纳米级分选基底金属层，32-纳米级分选基底 PDMS 层，33-纳米级分选基底金属层表面图案，34-分选磁铁阵列，35-磁性过滤磁铁阵列，36-样品回收池，37-连接管，38-磁性过滤通道，39-过滤样品出口；W1-一级分选通道宽度，W2-二级分选通道宽度，W3-三级分选通道宽度，W4-纳米级分选基底 PDMS 层厚度，W5-

纳米级分选基底金属层厚度，W6-纳米级分选基底金属层表面图案切割深度。

具体实施方式

为使本发明实施例的目的、技术方案和优点更加清楚，下面将结合本发明实施例中的附图，对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例是本发明的一部分实施例，而不是全部的实施例，基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

实施例 1：

本实施例的分选级数范围为 1-n 级，可根据需求自由选取组合，其中一级分选是指有一个分选通道层，包括了一个样品入口和两个样品出口，能够对颗粒按照大小分成两个级别，或者是完全将样品中的颗粒分选出来；二级分选是指有两个分选通道层，包括了一个样品入口和三个样品出口，其中一级分选通道将较大尺寸颗粒分选后，剩余的样品可以通过中间层进入二级分选通道，进一步对颗粒尺寸进行细分。

本实施例以三级磁分选系统从全血中分选小细胞外囊泡为例进行说明，首先将全血和少量磁流体混合，通过一级分选通道能够将全血中的红细胞和白细胞（两者粒径均 $>6\mu\text{m}$ ）去除，让红细胞和白细胞从 B 出口流出，而带有血小板的血清/血浆则从 A 出口流出并进入二级分选通道，在二级分选通道中，能够将血小板（ $>1\mu\text{m}$ ）去除，使其从 B 出口流出，而无血小板的血清/血浆则从 A 出口留出，最终实现了全血中的血清/血浆分离，若需要进一步对血清/血浆中的细胞外囊泡（ $<1\mu\text{m}$ ）按照尺寸分选，则可以将无血小板的血清/血浆继续通过三级分通道进行分选，将其中的细胞外囊泡按照尺寸大小分为微囊泡（ $>200\text{ nm}$ ）和小细胞外囊泡（ $<200\text{ nm}$ ）。对于纳米级颗粒（ $<1\mu\text{m}$ ），需要通过在侧面基底中加入图案化的金属层来增强磁场梯度和磁场强度，实现高分辨率的负磁泳分选；在分选得到所需的样品后，将该样品通过磁性过滤单元，可以去除磁流体中的磁性纳米颗粒（通常为 10 nm ），最终得到的样品中将不含任何外源性物质，因此不会对后端的检测或治疗产生任何影响。

下面结合图例对上述的全血分离过程进行详细描述，拟利用三级磁分选系统将全血样品中的血细胞（包括白细胞、红细胞和血小板）和微囊泡分离，最终得到血清/血浆中的小细胞外囊泡样品。

如图 1 所示，本实施例的多级磁分选系统包括多级分选通道单元 1、磁铁阵列单元 2、磁性过滤单元 3 和固定支架 4，多级分选通道单元 1、磁铁阵列单元 2 和磁性过滤单元 3 通过固定支架 4 固定和支撑，由于本实施例的多级磁分选系统为三级磁分选系统，因此多级分选通道单元 1 为三级分选通道单元，对于其它的多级磁分选系统，只需要增加或者减少多级分选通道单元 1 的层数，然后根据多级分选通道单元 1 的层数

选择合适长度的磁铁，最后根据每个单元的最终尺寸，通过 3D 打印或者开模注塑方式制作固定支架 4，将各个单元组合在一起即可。

如图 1~图 13 所示，三级分选通道单元包括三个分选通道层，三个分选通道层从上到下依次堆叠，分别为一级分选通道层 11、二级分选通道层 13 和三级分选通道层 15；一级分选通道层 11 上面是通道上底 10，通道上底 10 包括一级分选样品入口 19，一级分选样品入口 19 与进样池 5 连接；每个分选通道层设置有一个主分选通道 28 和两个出口通道，以实现不同尺寸颗粒的分选，两个出口通道分别为内侧出口通道 29 和外侧出口通道 30，一级分选通道层 11 的内侧出口通道 29 和外侧出口通道 30 分别通向一级分选样品出口 A22 和一级分选样品出口 B23，二级分选通道层 13 的内侧出口通道 29 和外侧出口通道 30 分别通向二级分选样品出口 A24 和二级分选样品出口 B25，三级分选通道层 15 的内侧出口通道 29 和外侧出口通道 30 分别通向三级分选样品出口 A26 和三级分选样品出口 B27；在主分选通道 28 中，样品中的大颗粒将被负磁泳力排斥而进入外侧出口通道 30，而小颗粒则被排斥的距离更小而进入内侧出口通道 29；每两个相邻的分选通道层之间设置有中间层，通过中间层隔断与联通，一级分选通道层 11 与二级分选通道层 13 之间的中间层为一级中间层 12，二级分选通道层 13 与二级分选通道层 14 之间的中间层为一级中间层 14。

本实施例中，全血样品首先和磁流体按照一定比例混合，磁流体是磁性纳米颗粒的悬浮液，按照纳米颗粒的体积占比计算，全血中加入的磁性纳米颗粒的体积浓度为 0.00001%-10%。混合后的样品注入进样池 5，全血依靠重力能够自驱动向下流，这里也可以通过外加注射泵，或者在全血上方再加入油性液体（与血液不互溶）的方法来调节全血样品在分选通道中流速；进样池 5 可以根据样品量来调整其容积，多级分选通道单元 1 所处理的样品量范围为 1pL-100 L。

进一步地，进样池 5 中的全血样品通过通道上底 10 中的一级分选样品入口 19 进入一级分选通道层 11，在主分选通道 28 中进行一级磁分选，里面的白细胞和红细胞（尺寸最大的颗粒）将进入外侧出口通道 30，而带有血小板和细胞外囊泡的血清/血浆则进入内侧出口通道 29；一级分选通道层 11 下面是一级中间层 12，一级中间层 12 中包括了一个与一级分选样品出口 A22 连接的二级分选样品入口 20，以及一个与一级分选样品出口 B23 连接的一级出样口 6，全血样品中的白细胞和红细胞将从一级出样口 6 流出，而带有血小板和细胞外囊泡的血清/血浆则通过二级分选样品入口 20 进入二级分选通道层 13；在二级分选通道层 13 中，以同样的负磁泳分选原理，通过减小主分选通道 28 的宽度 W2，来实现样品中血小板的分离，使其通过该层的外侧出口通道 30 进入二级分选样品出口 B25，并最终从二级分选通道层 13 下面的二级中间层 14 中的二级出样口 7 流出，而带有细胞外囊泡的血清/血浆则通过该层的内侧出口通道 29 进入二级分选样品出口 A24，并通过二级中间层 14 中的三级分选样品入口 21 进入三级分选通道层 15；在三级分选通道层 15 中，以同样的负磁泳分选原理，再通过减小主分选通道

28 的宽度 W_3 ，来实现样品中微囊泡和小细胞外囊泡的分离，最终尺寸更大的微囊泡通过该层的外侧出口通道 30 进入三级分选样品出口 B27，并从通道下底 16 的三级出样口 8 流出，而小细胞外囊泡则通过该层的内侧出口通道 29 进入三级分选样品出口 A26，最终从通道下底 16 的四级出样口 9 流出。

本实施例中，三级分选通道层 15 和前面两级分选通道层（一级分选通道层 11 和二级分选通道层 13）的侧面基底有所区别，由于侧面基底是磁铁阵列单元 2 和多级分选通道单元 1 之间的隔断部分，其厚度直接影响磁铁阵列在分选通道内的磁场强度大小，可以通过减小侧面基底的厚度来增强分选通道内的磁场强度，但是对于纳米级颗粒，单纯依靠增强磁场强度，无法提供足够大的负磁泳力，需要加入图案化的金属基层层，通过进一步增强磁场梯度和磁场强度，来实现纳米级高分辨率的负磁泳分选；本实施例的前两级分选通道层（一级分选通道层 11 和二级分选通道层 13）是对白细胞、红细胞和血小板进行分离，它们的尺寸都在微米级别，因此使用常规的微米级分选侧面基底 17 即可，其厚度范围为 $1\ \mu\text{m}$ - $1\ \text{cm}$ ；到了三级分选通道层 15，需要对纳米级的微囊泡和小细胞外囊泡进行分选，此时则需要纳米级分选侧面基底 18 来增强其负磁泳力，如图 14 所示；纳米级分选侧面基底 18 包括纳米级分选基底金属层 31 和纳米级分选基底 PDMS（聚二甲基硅氧烷）层 32，如图 15~图 17 所示，纳米级分选基底金属层 31 的材质为铁、镍、氧化铁、坡莫合金等铁磁性物质，通过飞秒激光或者皮秒激光在其表面切割沟槽阵列，使其表面形成正方形、多边形或者圆形的微阵列结构，本实施例以正方形为例，即纳米级分选基底金属层表面图案 33，一方面通过金属层的加入能够提高分选通道内的磁场强度，另一方面通过对金属层进行图案化，使其表面具有微型阵列，能够提高分选通道层内的磁场梯度，因此能够极大提高颗粒所受的负磁泳力；纳米级分选基底 PDMS 层 32 的厚度 W_4 （即纳米级分选基底金属层 31 到分选通道的距离）范围为 $10\ \text{nm}$ - $1\ \text{mm}$ ，纳米级分选基底金属层 31 的厚度 W_5 范围为 $1\ \mu\text{m}$ - $1\ \text{cm}$ ，纳米级分选基底金属层 31 表面切割深度 W_6 为 $10\ \text{nm}$ - $1\ \text{mm}$ （不切透），形成的正方形、多边形的边长范围或者圆形的直径范围为 $1\ \mu\text{m}$ - $100\ \mu\text{m}$ ，纳米级分选基底金属层表面图案 33 需要覆盖三级分选通道层 15 中主分选通道 28 的范围，使颗粒在主分选通道 28 内都能受到增强的负磁泳力；纳米级分选侧面基底 18 的制作流程如图 18 所示，首先是对金属基底片进行激光表面切割，形成带表面微阵列图案的金属基底，然后在该图案化的金属表面旋涂液态 PDMS 层，其厚度可以通过旋涂转速调整，最后将 PDMS 层烘干，便形成了 PDMS+金属双层基底，即完成了纳米级分选侧面基底 18 的制作。

进一步地，分选通道层、通道上下底、中间层以及微米级分选侧面基底的材质为塑料、玻璃、树脂或者聚合物（例如聚二甲基硅氧烷，PDMS）等，各个层级以及侧面基底之间通过胶粘、压力键合、等离子键合等方式进行贴合密封，通道层和中间层的结构通过可通过激光切割、注塑、光刻等方法制作。在该例子中，各个层级主分选通道 28 的宽度从上到下逐级递减，即 $W_1>W_2>W_3$ ，主分选通道 28 的宽度是根据颗粒尺

寸进行设置，所分选的颗粒尺寸越大，则宽度越宽，其范围为 10 nm-10 cm，两个分选出口通道的宽度可根据颗粒尺寸进行调整，两个通道宽度之和与主分选通道相等。分选通道层的厚度（即分选通道的高度）可根据样品量进行调整，其范围为 10 nm-1 m。分选通道层之间可以通过中间层连接，也可以无中间层直接连接。

如图 1、图 19~图 23 所示，磁铁阵列单元 2 包括两组磁铁阵列，两组磁铁阵列分别为第一组磁铁阵列和第二组磁铁阵列，第一组磁铁阵列为分选磁铁阵列 34，第二组磁铁阵列为磁性过滤磁铁阵列 35，分选磁铁阵列 34 的一部分（图中展示为上面部分）给多级分选通道单元 1 提供负磁泳分选所需的磁场，另一部分（图中展示为下面部分）和磁性过滤磁铁阵列 35 一起给磁性过滤单元 3 提供磁过滤所需的磁场；两组磁铁阵列通过固定支架固定，其距离 W_7 的范围为 100 μm -1 m，磁铁阵列宽度范围为 1 mm-10 m，磁铁阵列高度可根据多级分选通道单元 1 和磁性过滤单元 3 的高度进行调整，并确保其磁场作用范围能够覆盖以上两个单元。

本实施例共列举了三种磁铁阵列的排布形式，第一种形式的阵列记为 A 阵列，如图 24~图 27 所示，第二种形式的阵列记为 B 阵列，如图 28~图 31 所示，第三种形式的阵列记为 C 阵列，如图 32~图 35 所示，图中的虚线箭头代表磁铁的磁场方向，如果用相同等级的磁铁进行排布，A 阵列的产生的磁场强度大于 B 阵列，而 C 阵列磁场强度最小，但是 C 阵列的结构相对简单，最容易实现，可以根据分选颗粒的尺寸选择合适的磁铁阵列，不限于图中给出的三种磁铁阵列。

从多级分选通道单元 1 流出的分选样品中含有磁性纳米颗粒，虽然已经有生物相容性的磁性纳米颗粒，但是为了消除磁性纳米颗粒对生物样品以及后续检测、治疗等过程的影响，本实施例还集成了磁性过滤单元 3，其结构如图 36~图 43 所示，磁性过滤单元 3 包括样品回收池 36、连接管 37、磁性过滤通道 38 和过滤样品出口 39，其中磁性过滤通道 38 是一段与磁铁阵列宽度等长的软管，其内径范围为 100 μm -1 m，管壁厚范围为 10 μm -10 cm，软管中填充满了微米级铁磁性粉末，例如铁颗粒或者氧化铁颗粒等，其颗粒粒径范围为 1 μm -100 μm ；磁性过滤通道 38 通过固定支架 4 放置在分选磁铁阵列 34 和磁性过滤磁铁阵列 35 之间，并被两组磁铁阵列所夹持；磁场能够将软管内的铁磁性粉末磁化并固定在磁铁区域，形成一段多孔结构的磁性过滤通道，由于充满了磁化的铁磁性粉末，因此磁性过滤通道 38 内具有极高的磁场强度和磁场梯度，能够将样品中的磁性纳米颗粒吸附下来。

进一步地，样品回收池 36 可以根据需求对四个出样口的样品进行收集，在本实施例中，为了收集小细胞外囊泡样品，利用样品回收池 36 对四级出样口 9 流出的小细胞外囊泡样品进行回收，然后在过滤样品出口 39 提供一个负压驱动（例如用注射器抽吸），或者在回收池 36 端提供一个正压驱动，回收池 36 中的样品便会通过连接管 37 进入磁性过滤通道 38，通过磁性过滤通道 38 内的强磁场能够将磁流体中的磁性纳米颗粒吸附

下来，而非磁性的样品则能够通过多孔结构从过滤样品出口 39 流出，从而实现的样品中磁性纳米颗粒的滤除，得到纯净的小细胞外囊泡样品。

实施例 2:

如图 44~图 58 所示，本实施例相较于实施例 1，在多级分选通道单元 1 的两侧布置了两组磁铁阵列，并且在分选通道层中相应地增加了主分选通道的数量，通过两组磁铁阵列的配合共同进行负磁泳分选，两组磁铁阵列的优点在于作用于分选通道中的磁场更强，从而分选速度更快，并且增加了主分选通道的数量，提高了样品的分选通量，整体可以提高分选效率。

本领域技术人员可以理解，除了在两侧布置两组磁铁阵列的方案，也可以在多级分选通道单元 1 的四周均布置磁铁阵列，让大颗粒受到四周的负磁泳力而从分选通道中间流出，小颗粒从分选通道的四周流出。

实施例 3:

本实施例中，样品除了自上而下自驱动进入分选通道，也可以自下而上，通过外部压力进样；此外，磁铁阵列可以根据需求调整其放置位置，例如磁铁阵列置于上方，分选通道层位于下方，或者磁铁阵列置于下方，分选通道层位于上方。

综上所述，本发明的多级磁分选系统具有如下优点：

1) 设计了多级堆叠的磁分选通道结构，能够根据需求选择分选级数并自由组合分选通道层，因此可以应对具有多种颗粒尺寸的复杂样品，例如全血，具有广泛的通用性。

2) 通过宏观通道和微通道的结合，可以有效提高样品的处理通量。

3) 设计了具有图案化的金属层基底，有效提高了颗粒所受的负磁泳力，实现对纳米颗粒的高分辨率分选，并且处理通量可以通过通道高度自由调整，通量不再受限。

4) 集成了磁性过滤单元，能够有效去除负磁泳分选中引入的磁性纳米颗粒，完全消除其对生物样品的影响。

5) 整个系统采用无源设计，依靠磁铁阵列提供分选动力，无需外部电源，样品能够自驱动进入分选通道，因此适用性广，能够用于野外等环境恶劣场景。

以上所述，仅为本发明专利较佳的实施例，但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制，其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化，均应为等效的置换方式，都包含在本发明的保护范围之内。

权 利 要 求 书

1、一种多级磁分选系统，其特征在于，包括多级分选通道单元、磁铁阵列单元和磁性过滤单元，所述多级分选通道单元包括若干个分选通道层，若干个分选通道层从上到下依次堆叠，每个分选通道层设置有一个主分选通道和两个出口通道，以实现不同尺寸颗粒的分选，所述磁铁阵列单元包括至少两组磁铁阵列，其中一组磁铁阵列为磁性过滤磁铁阵列，用于给磁性过滤单元提供磁过滤所需的磁场，其余的磁铁阵列为分选磁铁阵列，用于给多级分选通道单元提供负磁泳分选所需的磁场，所述磁性过滤单元与多级分选通道单元连接。

2、根据权利要求1所述的多级磁分选系统，其特征在于，所述多级分选通道单元中，每两个相邻的分选通道层之间设置有中间层，通过中间层隔断与联通，所述中间层设置有分选样品入口和出样口，所述分选样品入口和出样口分别与上一个分选通道层的两个出口通道所通向的分选样品出口连接。

3、根据权利要求1所述的多级磁分选系统，其特征在于，所述多级分选通道单元中，每个分选通道层的两个出口通道分别为外侧出口通道和内侧出口通道，在主分选通道中，样品中的大颗粒被磁场排斥的距离更远而进入外侧出口通道，小颗粒被磁场排斥的距离更近而进入内侧出口通道。

4、根据权利要求1所述的多级磁分选系统，其特征在于，所述多级分选通道单元的各个分选通道层与分选磁铁阵列之间设置有基底。

5、根据权利要求4所述的多级磁分选系统，其特征在于，所述基底中添加有金属层。

6、根据权利要求1所述的多级磁分选系统，其特征在于，每组磁铁阵列均由若干个磁铁按照预设的顺序排列组成。

7、根据权利要求1所述的多级磁分选系统，其特征在于，所述磁性过滤单元包括样品回收池、连接管、磁性过滤通道和过滤样品出口，所述多级分选通道单元与样品回收池连接，所述样品回收池、连接管、磁性过滤通道和过滤样品出口依次连接。

8、根据权利要求7所述的多级磁分选系统，其特征在于，所述磁性过滤通道是一段填充有微米级铁磁性粉末的软管，所述磁性过滤通道放置在两组磁铁阵列之间，在两组磁铁阵列的夹持下，磁场将软管内的微米级铁磁性粉末磁化并固定在磁铁区域，形成一段多孔结构的磁性过滤通道。

9、根据权利要求1-8任一项所述的多级磁分选系统，其特征在于，还包括固定支架，所述多级分选通道单元、磁铁阵列单元和磁性过滤单元通过固定支架固定和支撑。

10、一种磁分选方法，基于权利要求 1-9 任一项所述的多级磁分选系统实现，其特征在于，所述方法包括：

将待分选样品和磁流体或磁性盐溶液按照预设的比例混合；

通过进样池依次流经各个分选通道层，并在每个分选通道层中实现不同尺寸颗粒的分选；

在磁性过滤单元中，通过样品回收池回收分选后的样品，样品回收池中的样品通过连接管进入磁性过滤通道，通过磁性过滤通道内的强磁场将磁流体或磁性盐溶液中的磁性纳米颗粒吸附下来，使非磁性的样品通过磁性过滤通道从过滤样品出口流出，从而实现样品中的磁性纳米颗粒的滤除。

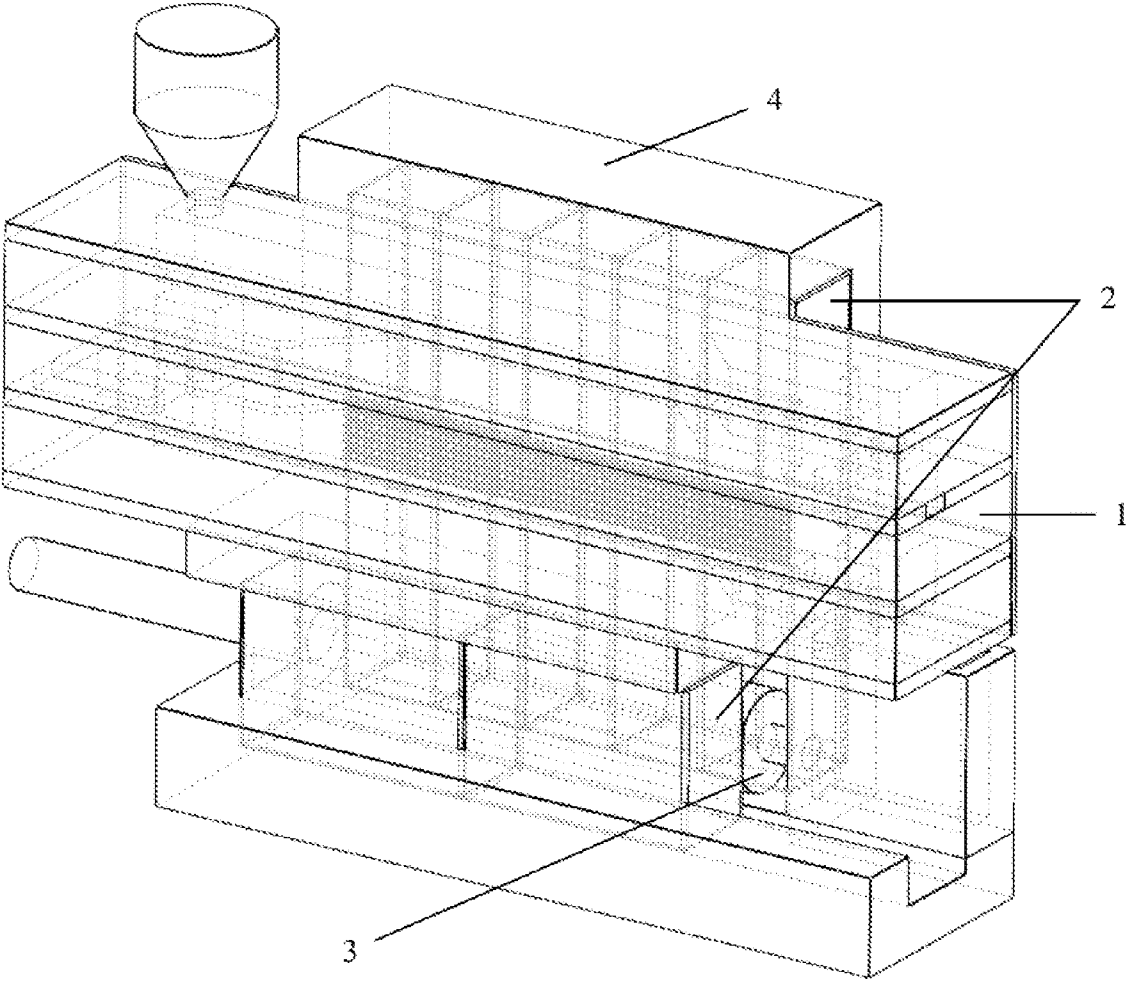


图 1

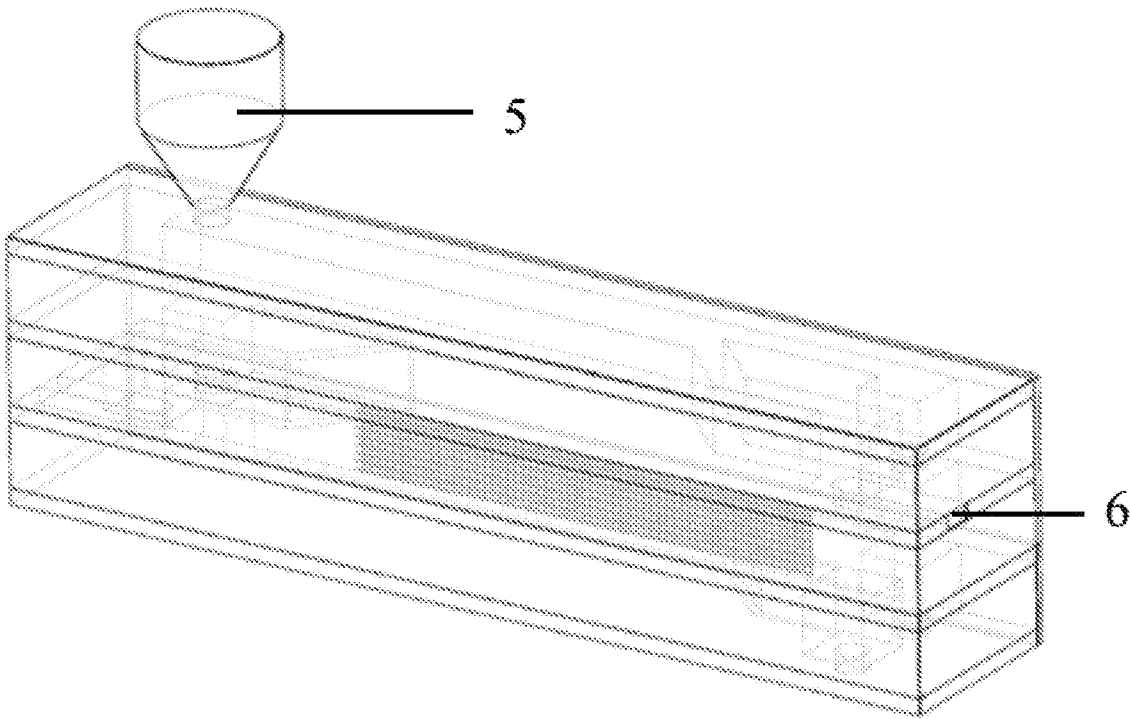


图 2

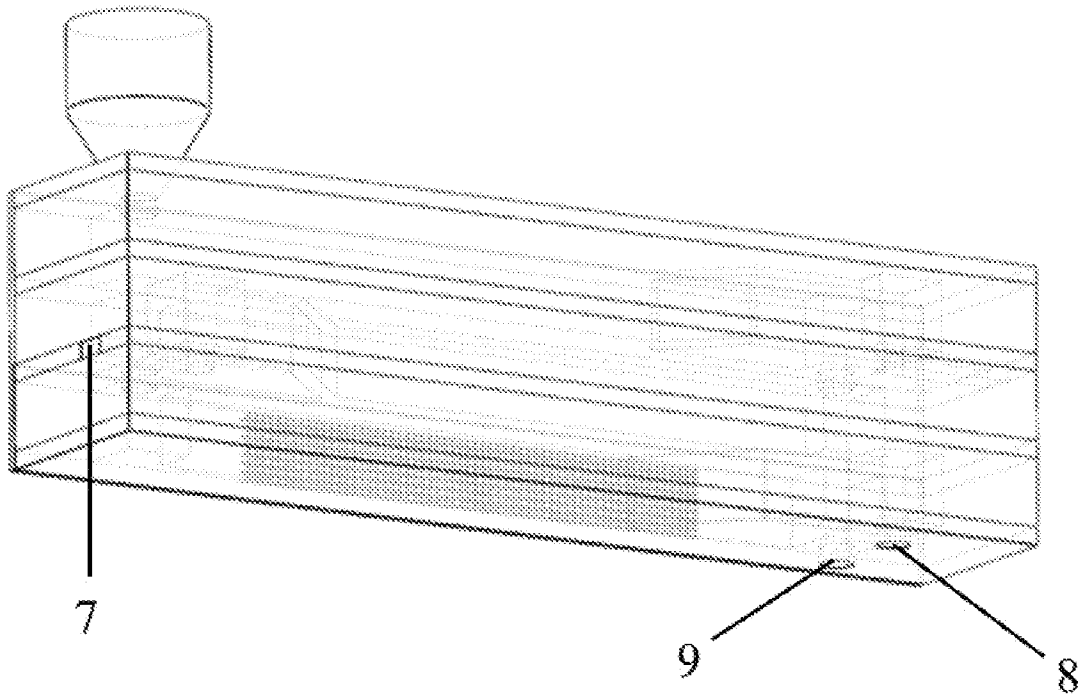


图 3

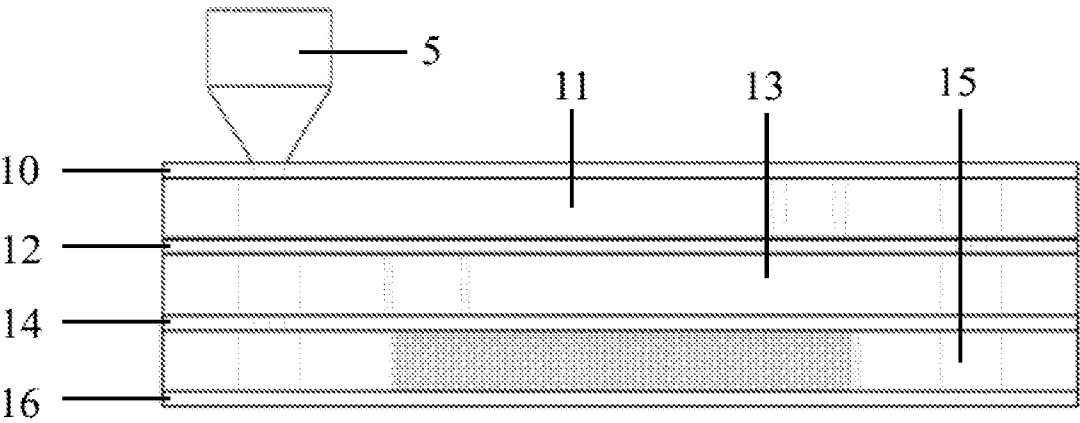


图 4

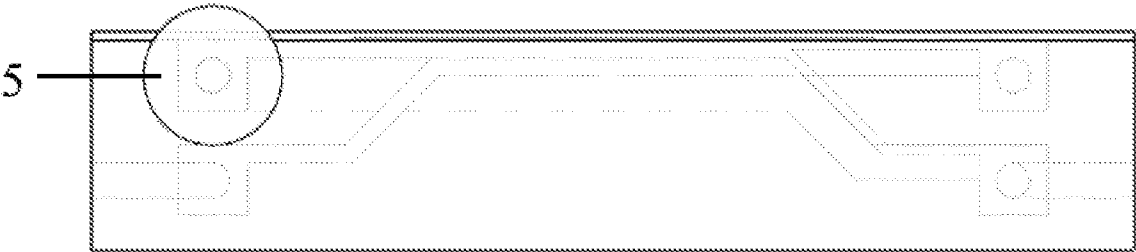


图 5

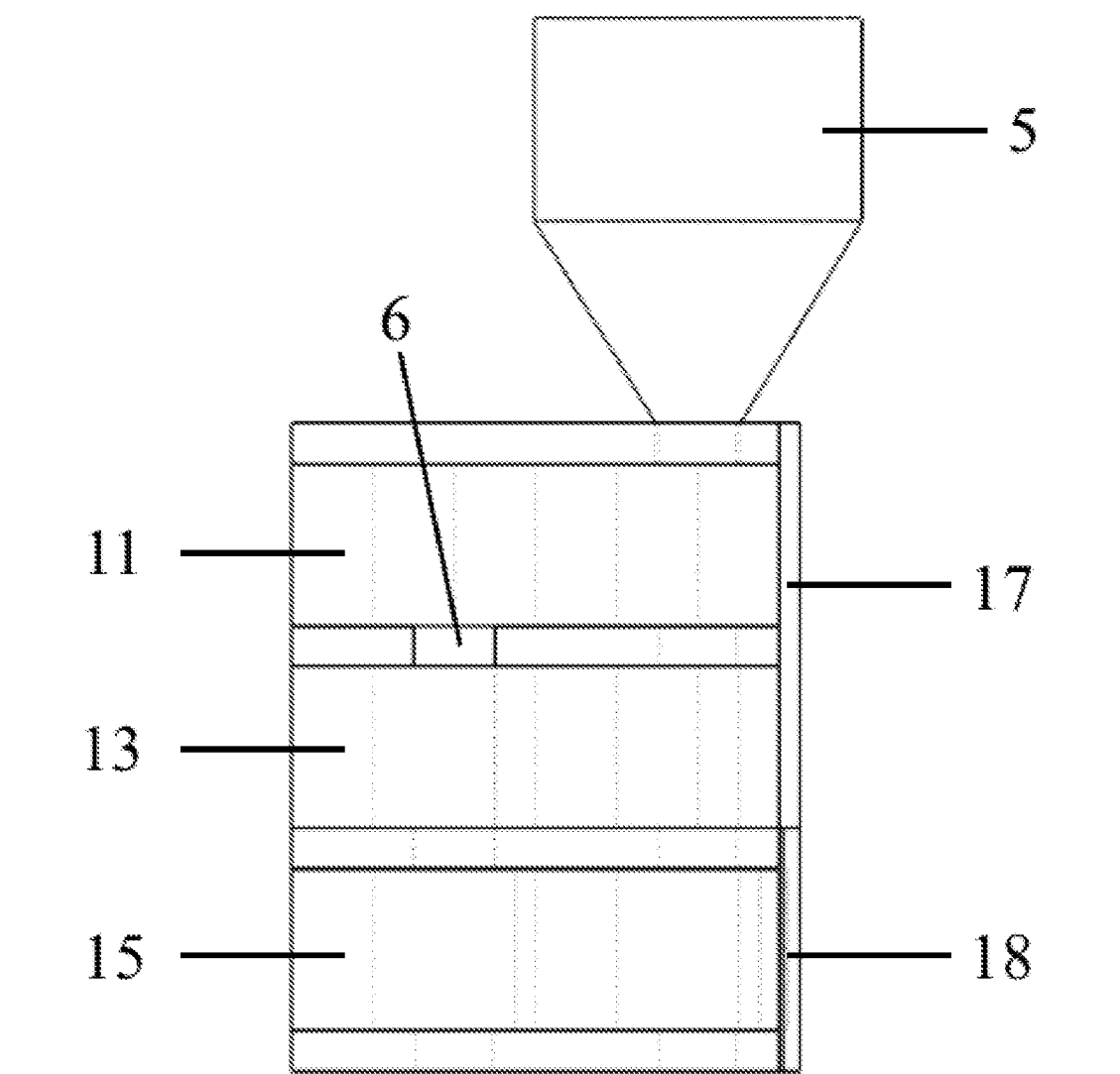


图 6

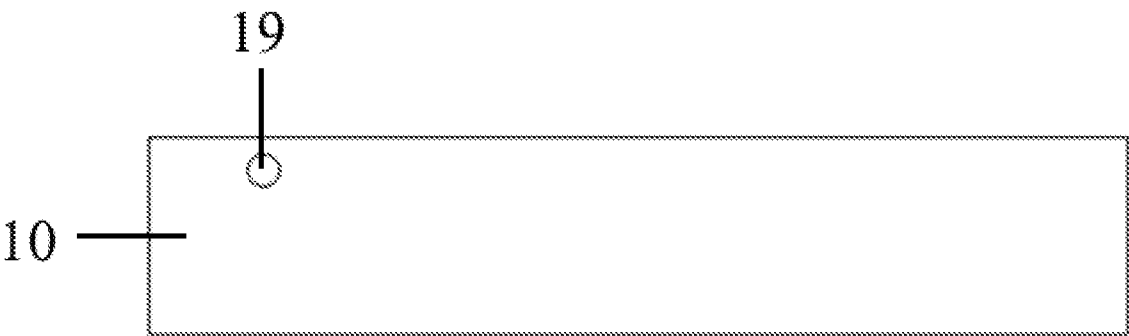


图 7

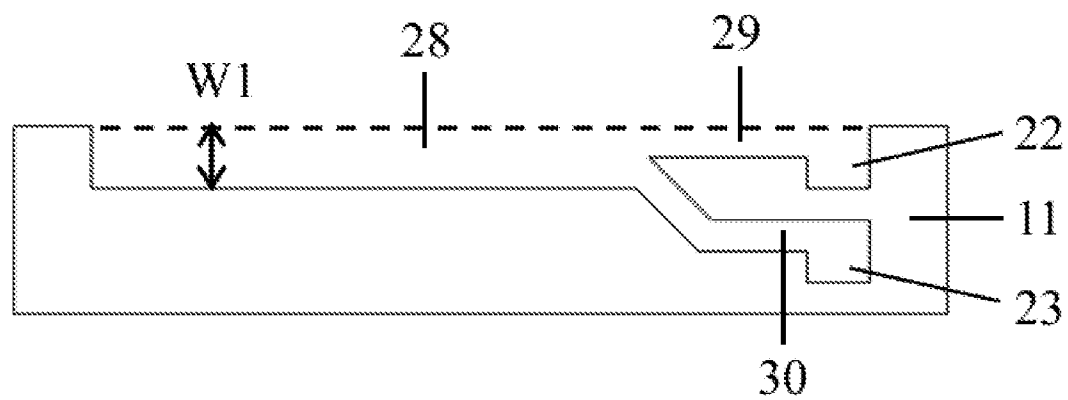


图 8

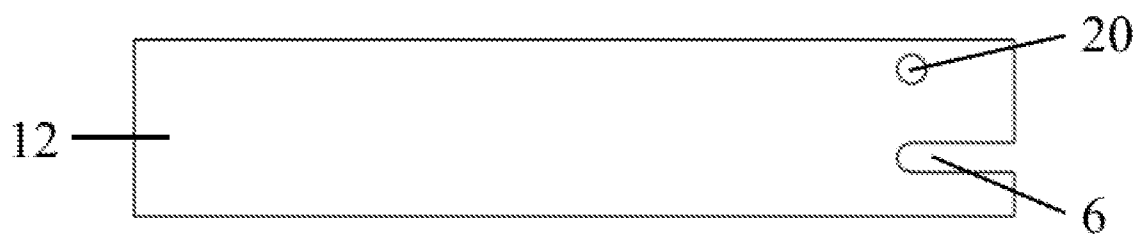


图 9

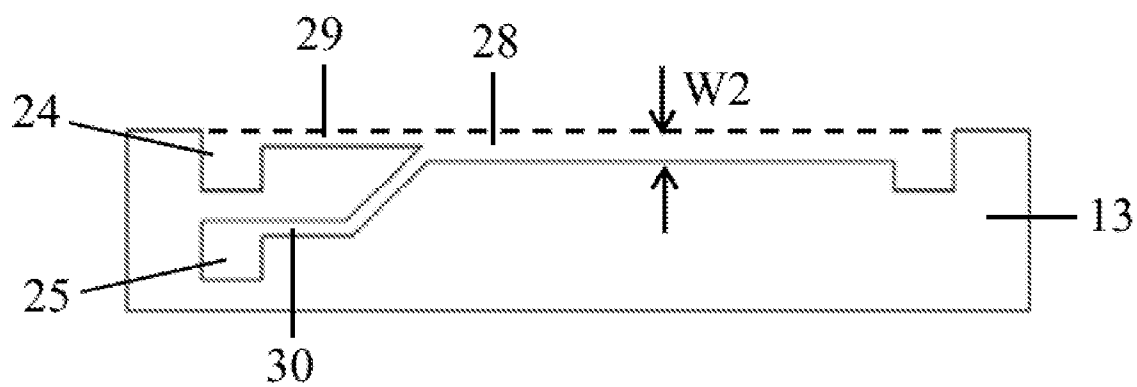


图 10

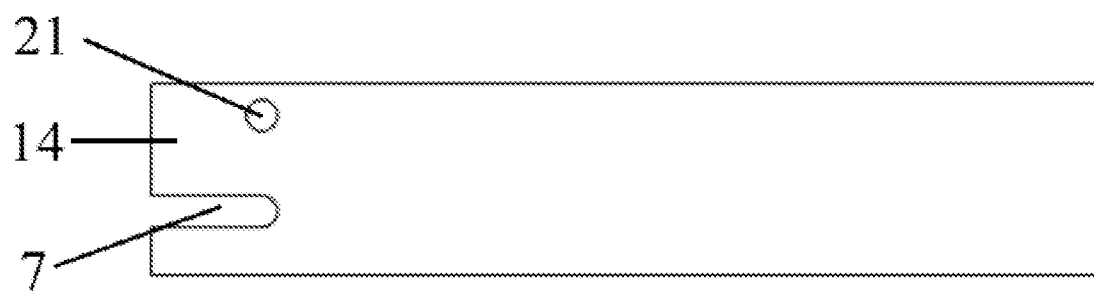


图 11

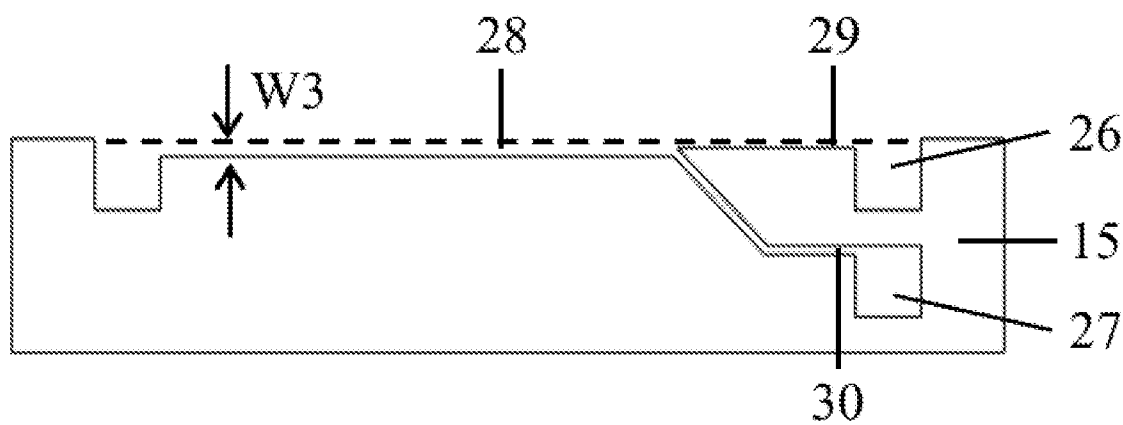


图 12

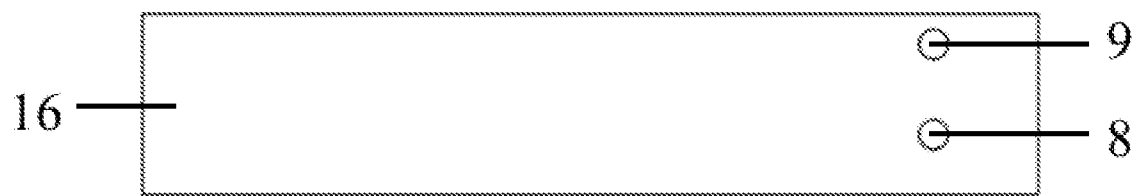


图 13

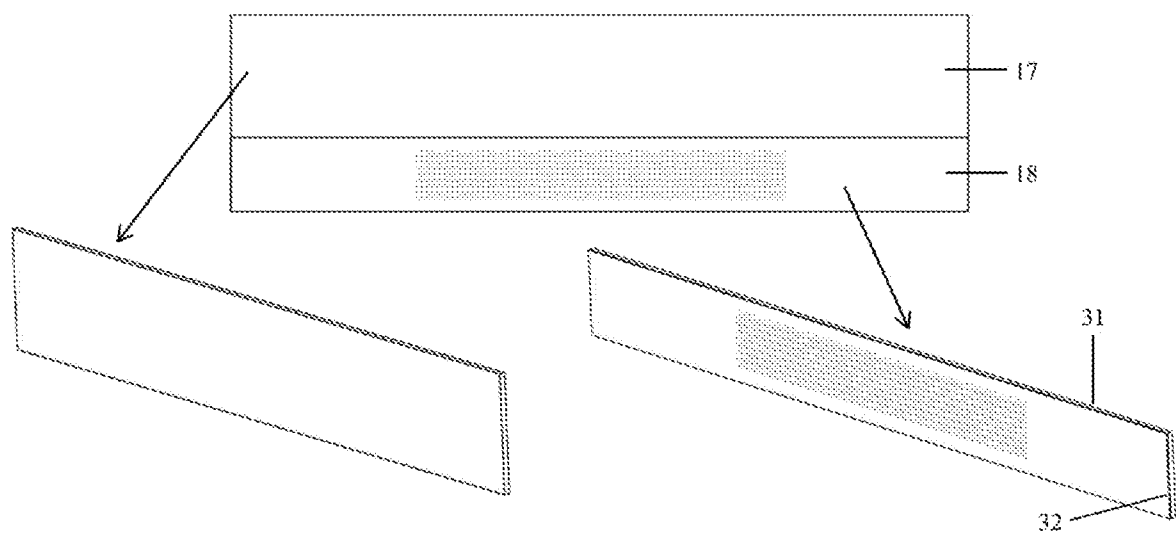


图 14

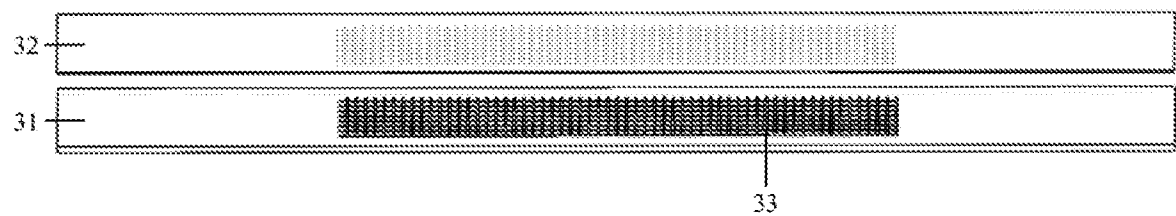


图 15

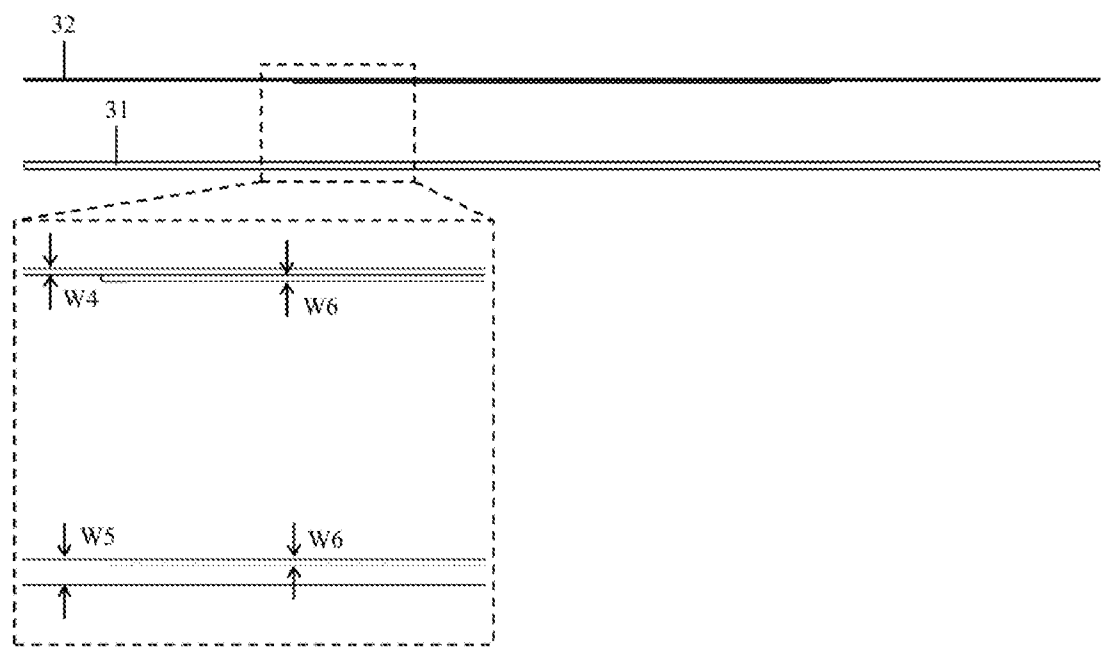


图 16

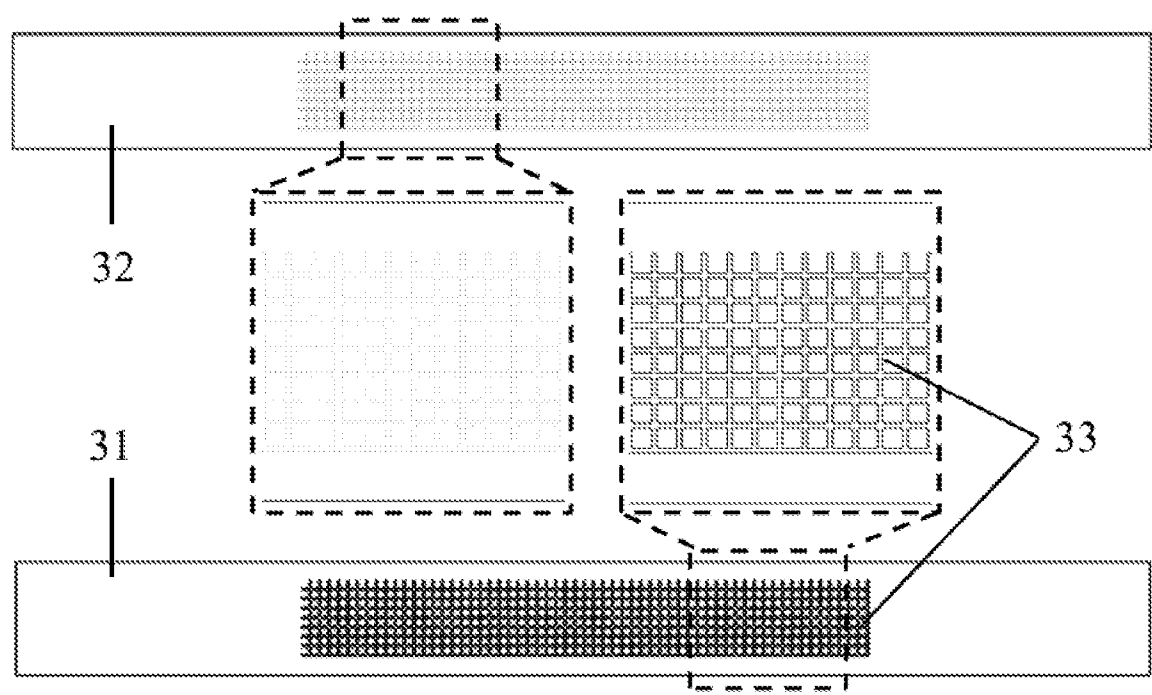


图 17

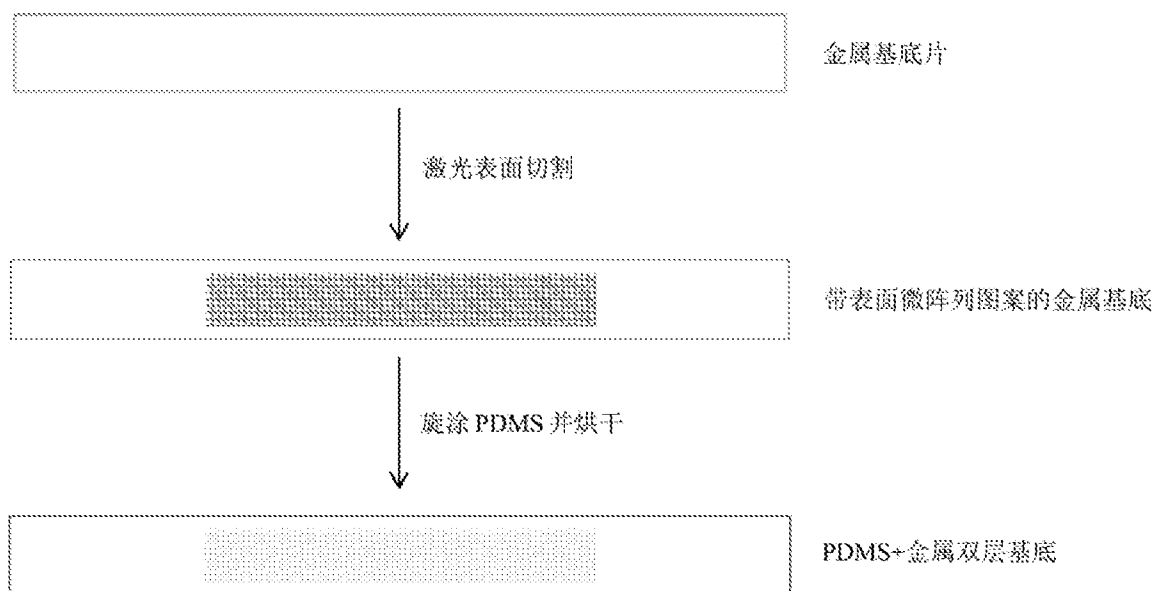


图 18

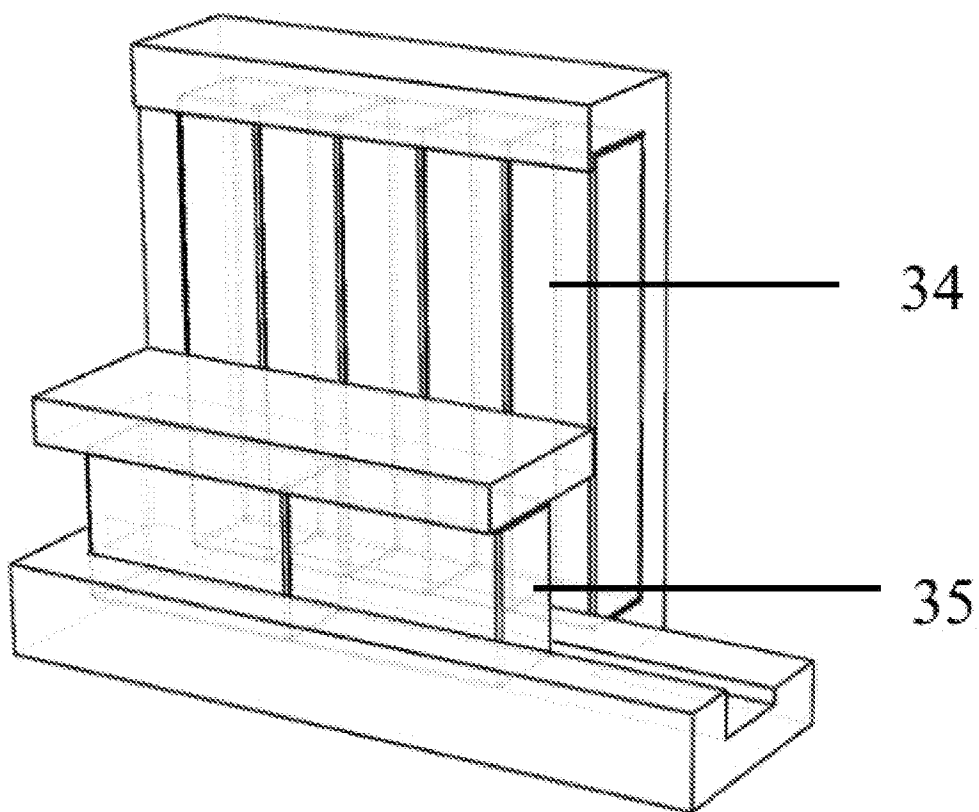


图 19

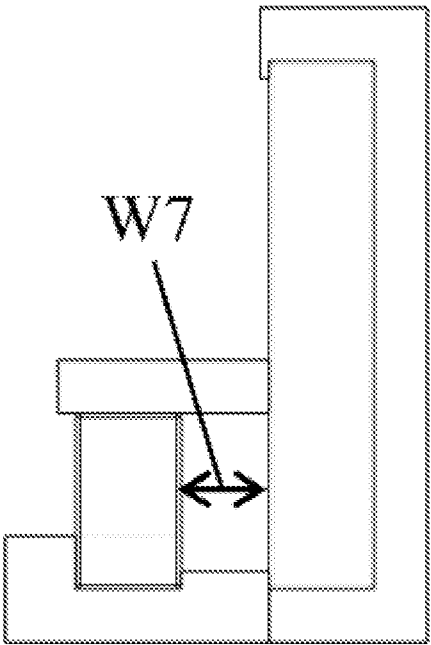


图 22

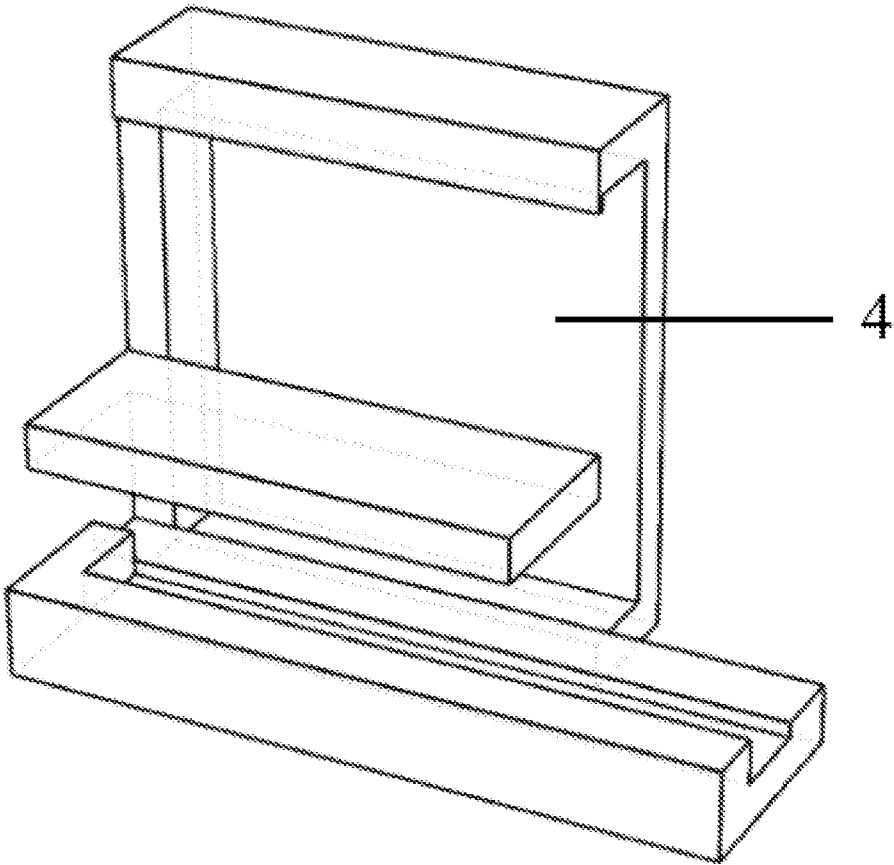


图 23

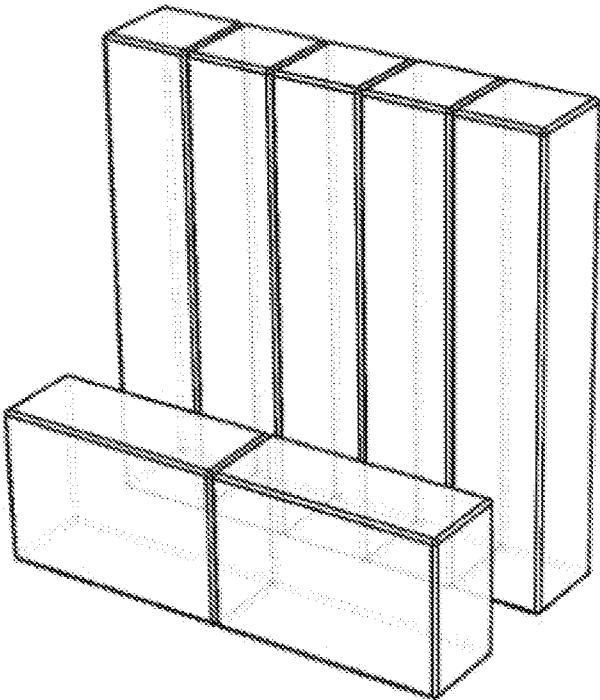


图 24

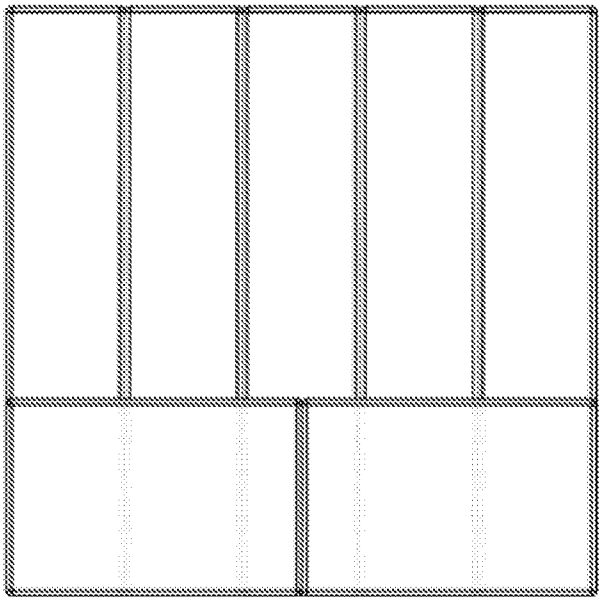


图 25

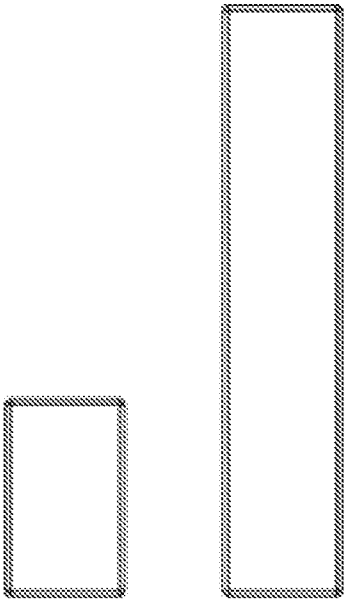


图 26

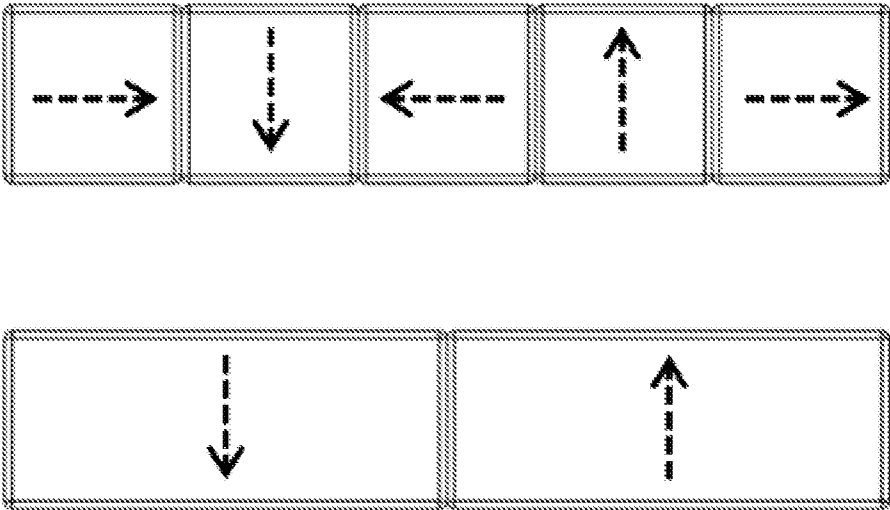


图 27

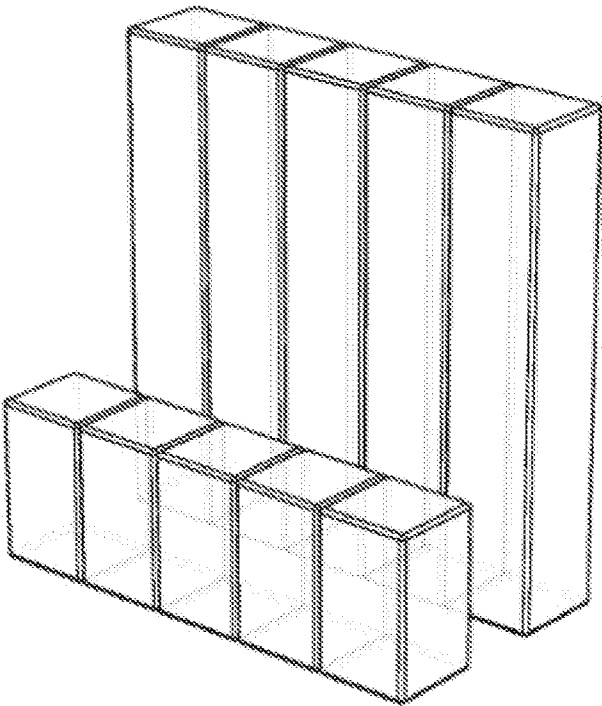


图 28

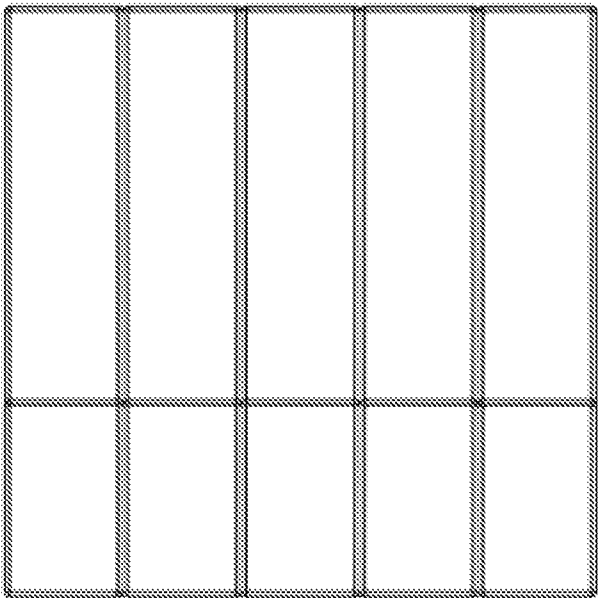


图 29

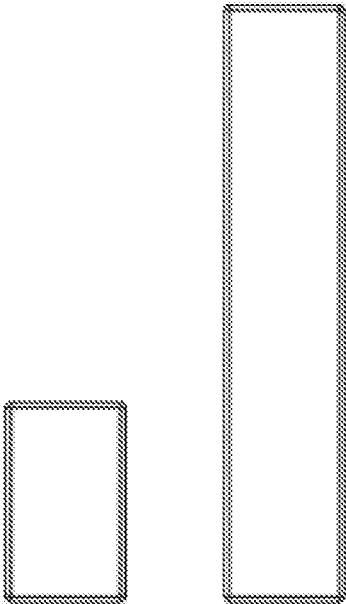


图 30

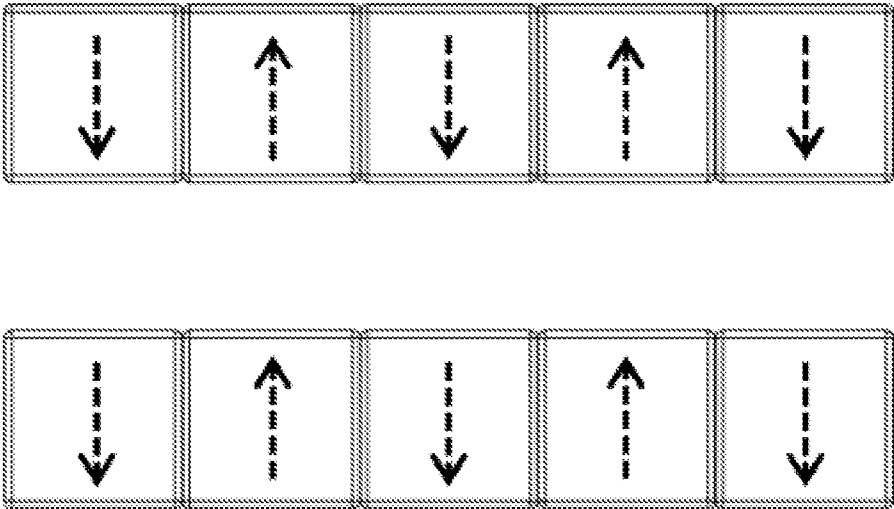


图 31

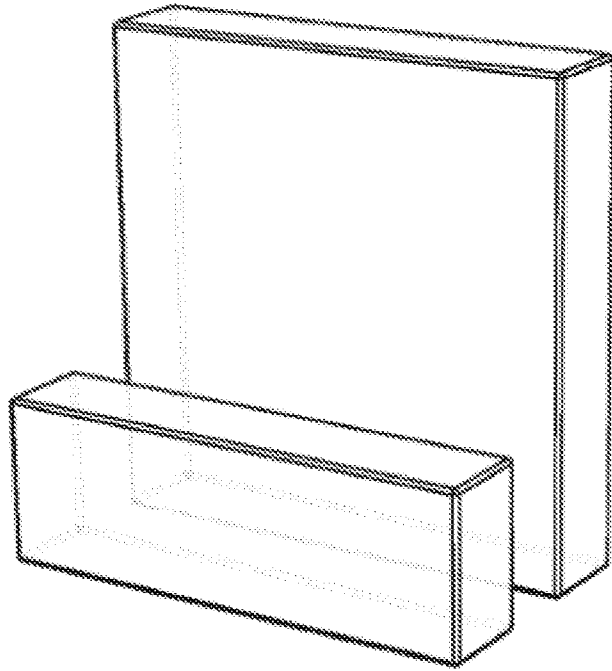


图 32

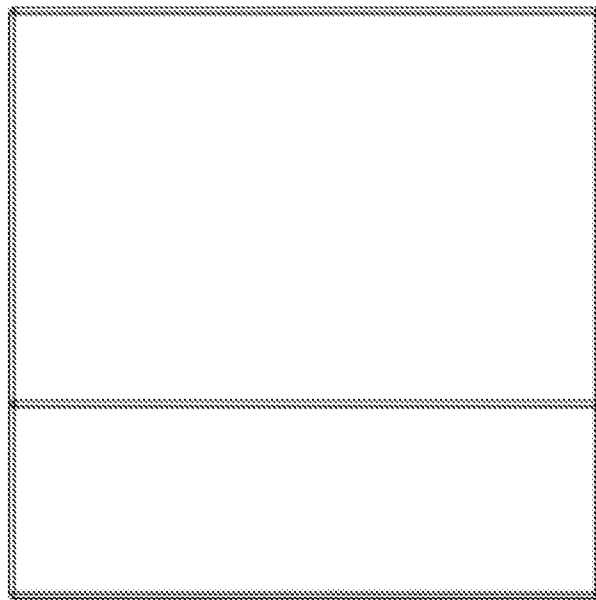


图 33

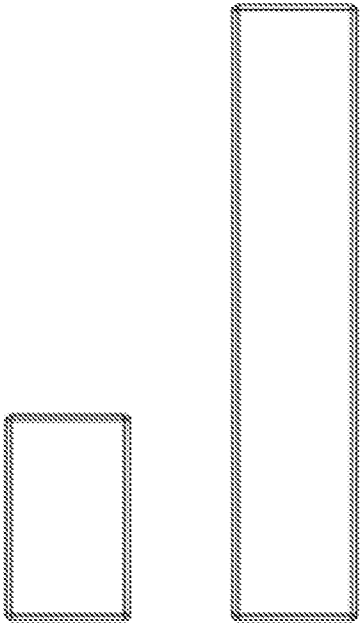


图 34

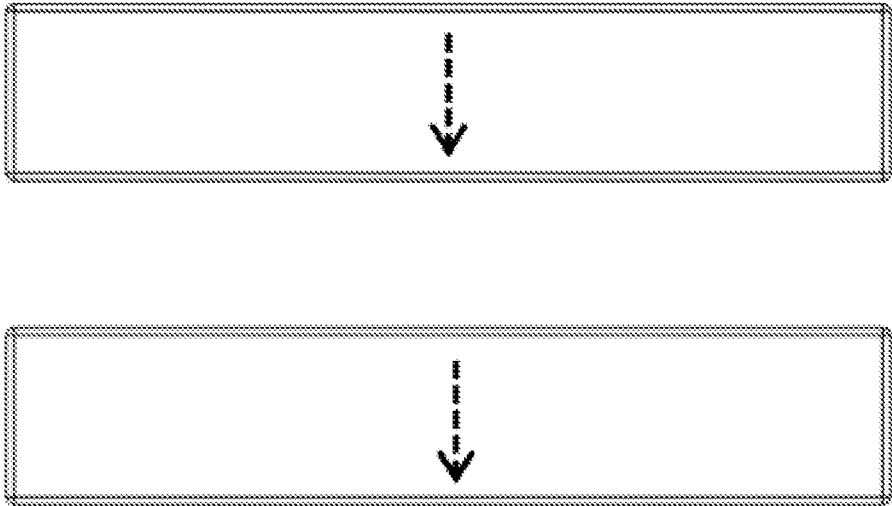


图 35

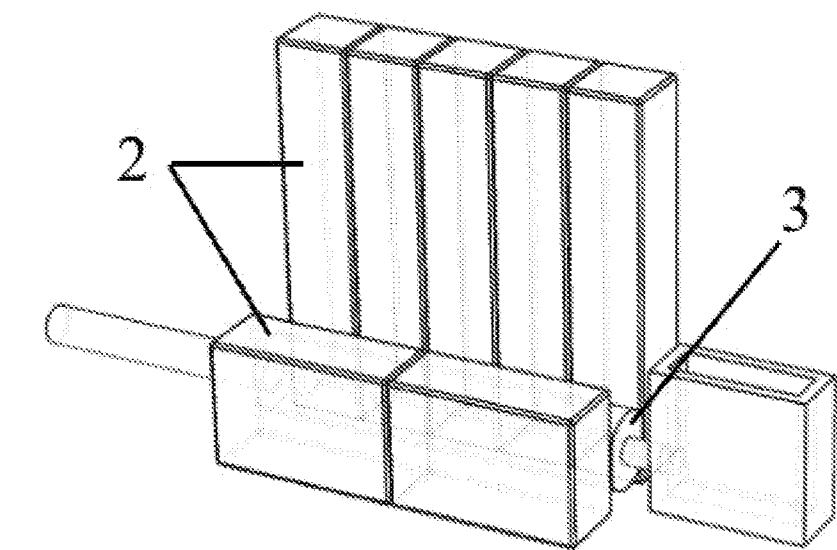


图 36

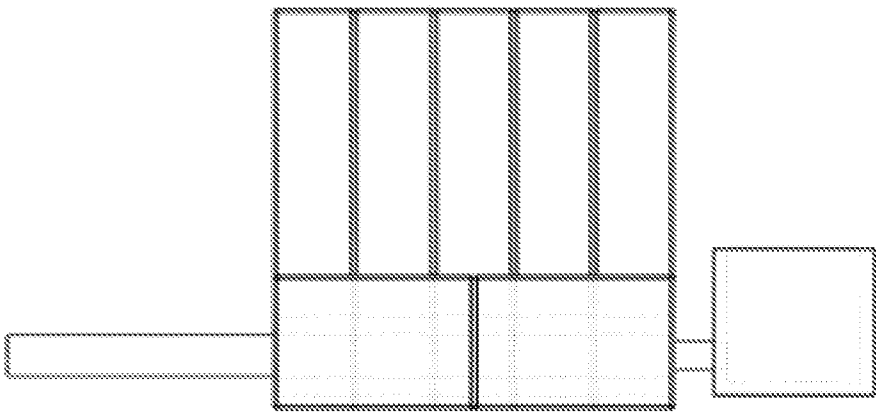


图 37

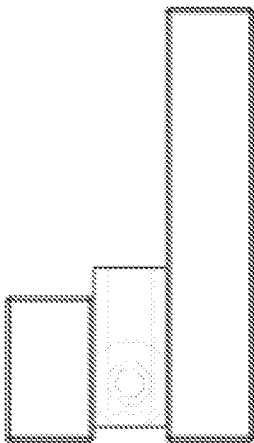


图 38

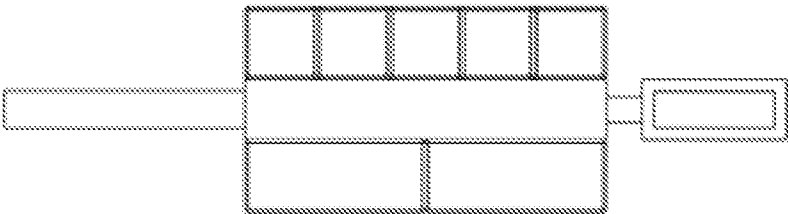


图 39

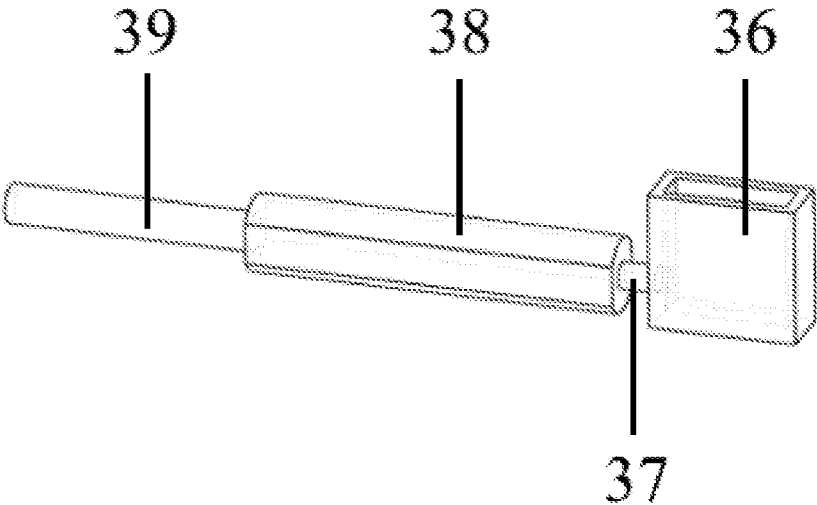


图 40

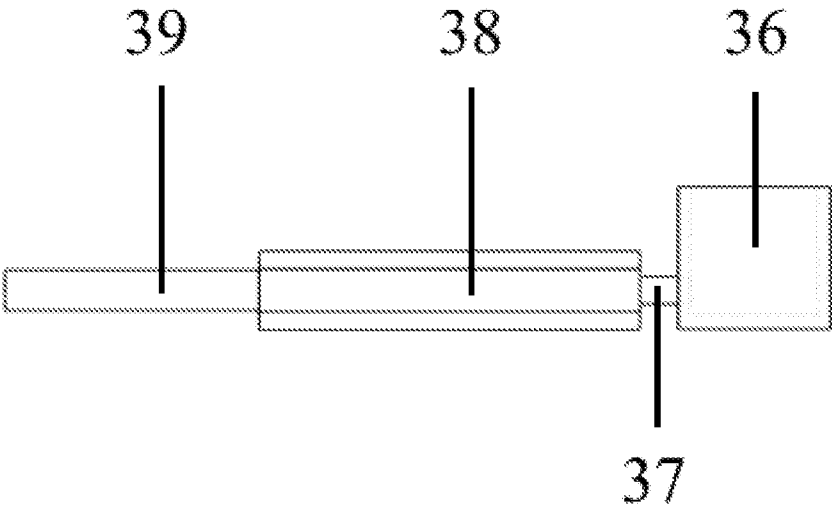


图 41

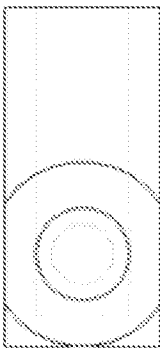


图 42

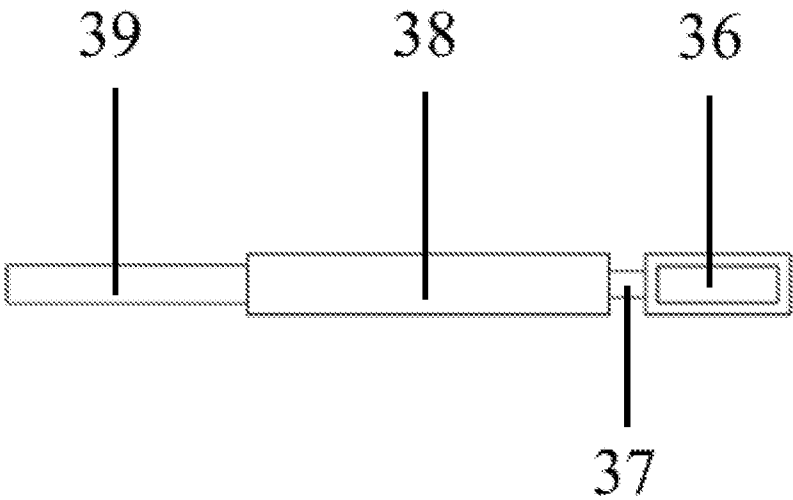


图 43

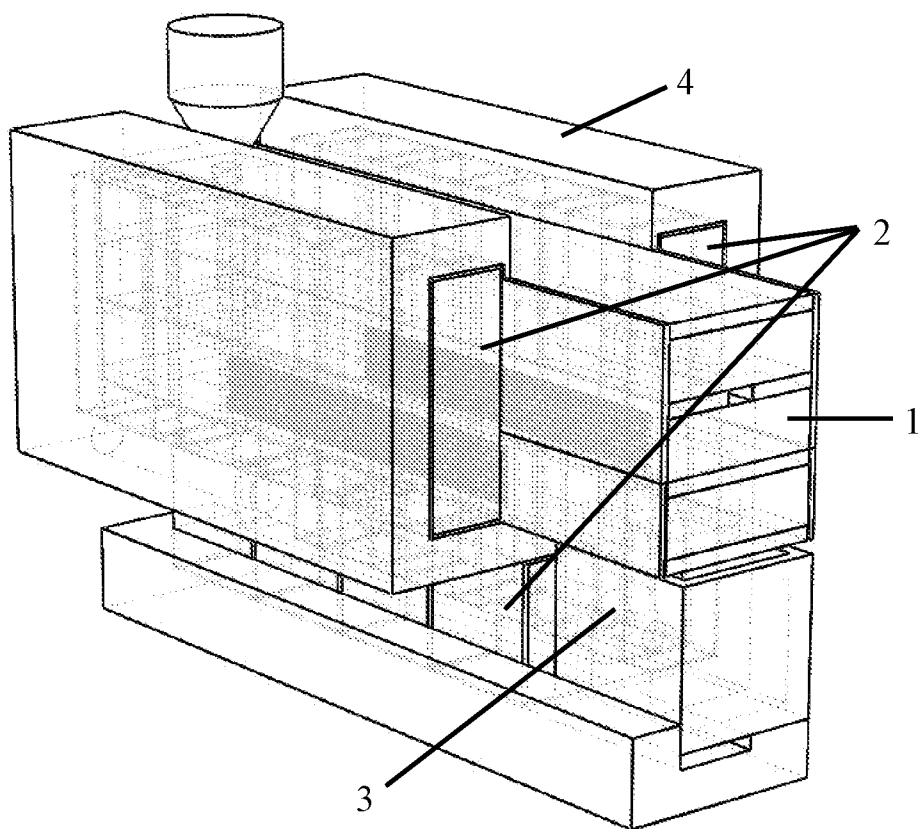


图 44

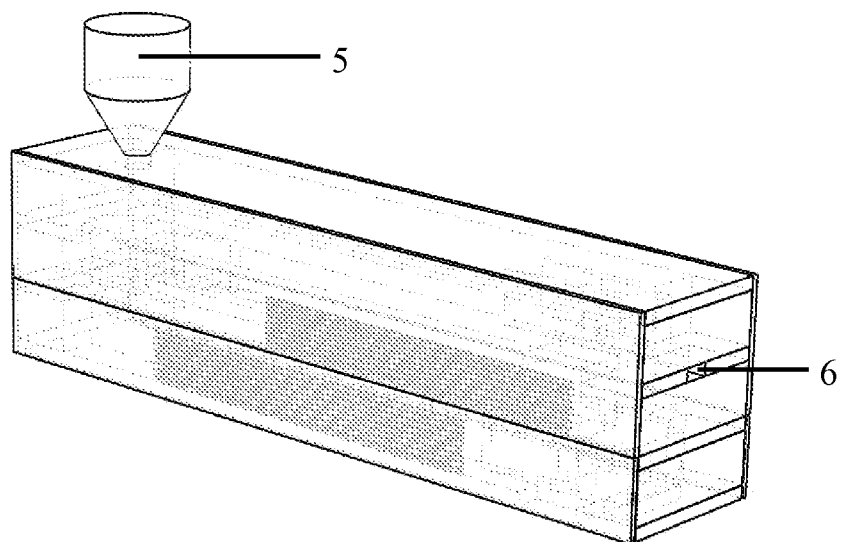


图 45

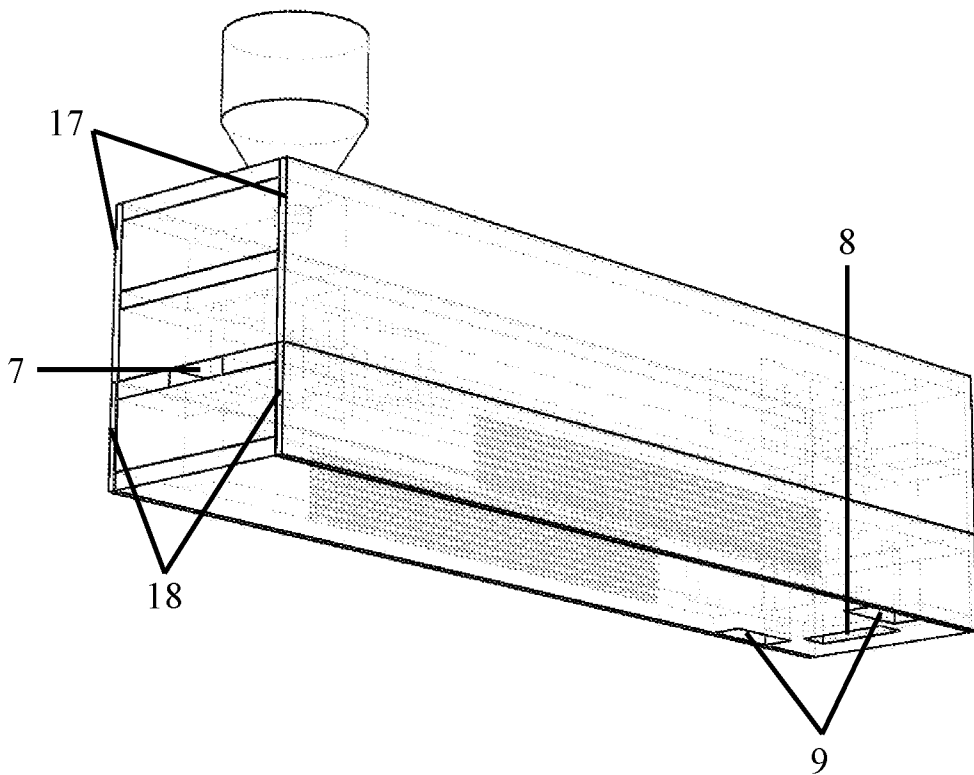


图 46

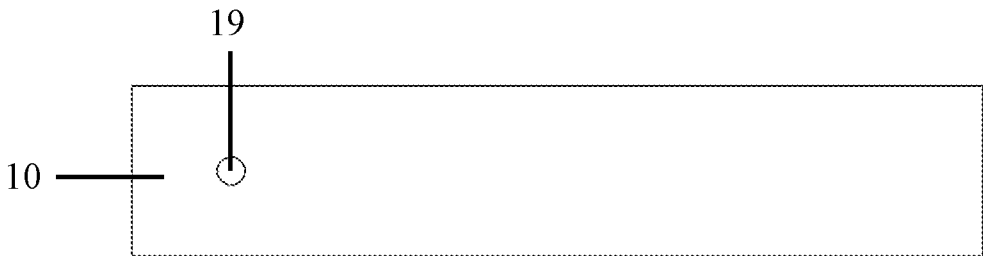


图 47

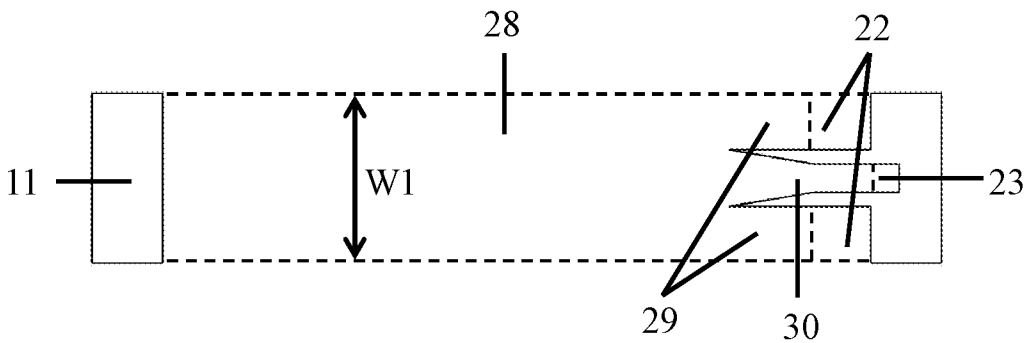


图 48

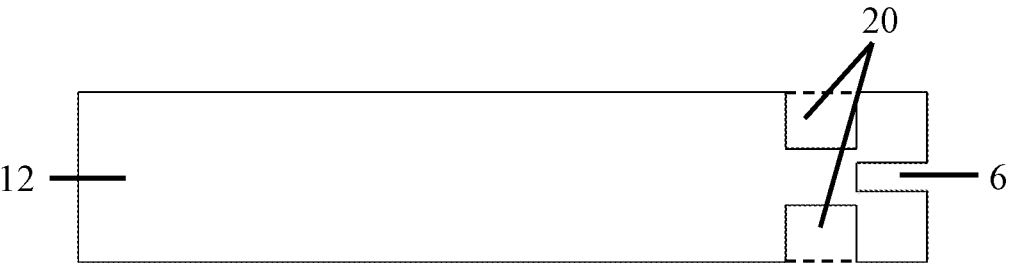


图 49

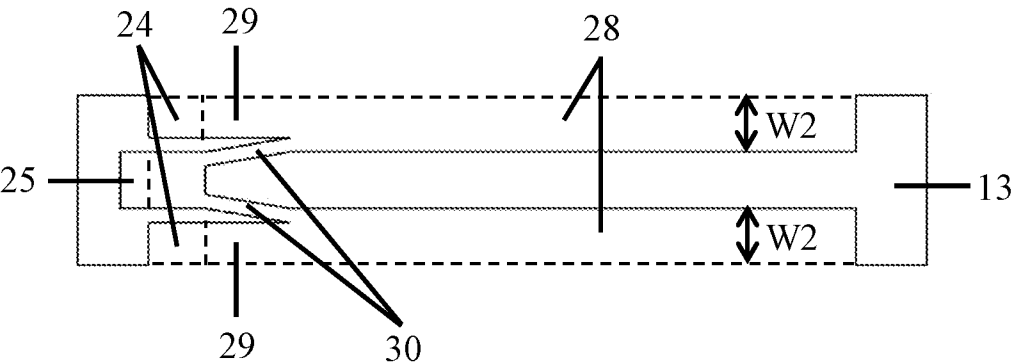


图 50

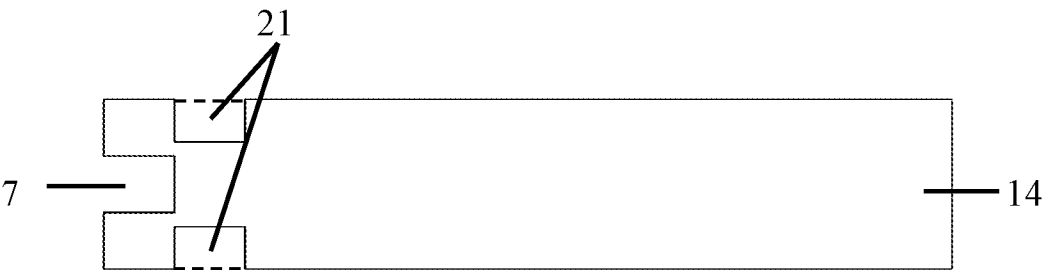


图 51

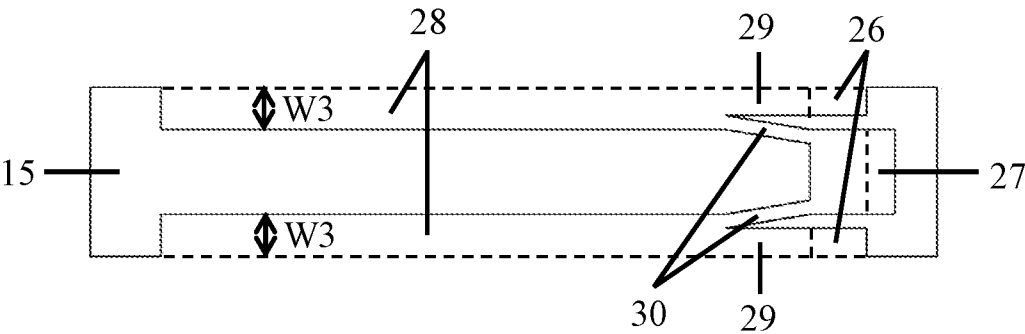


图 52

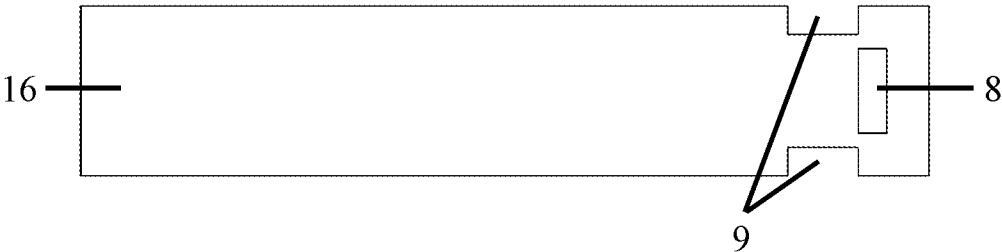


图 53

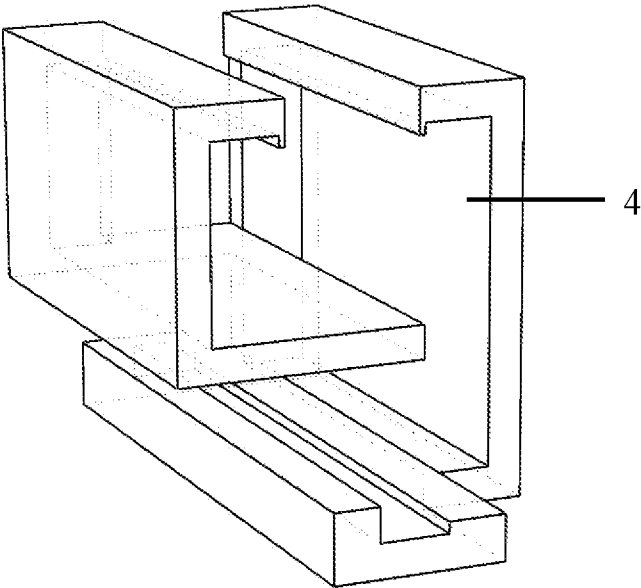


图 54

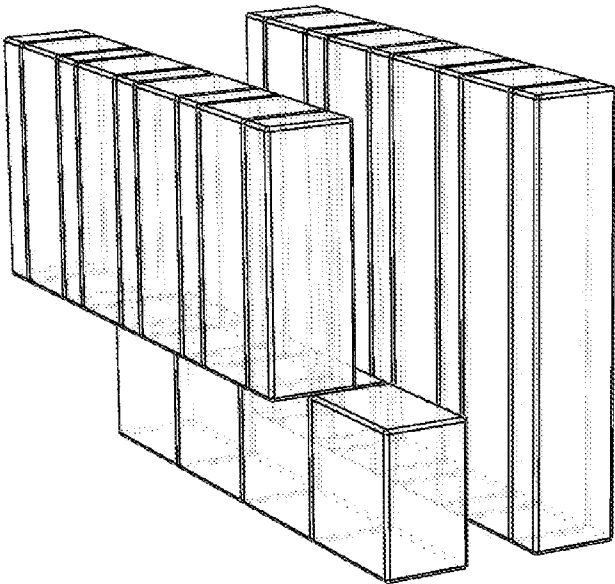


图 55

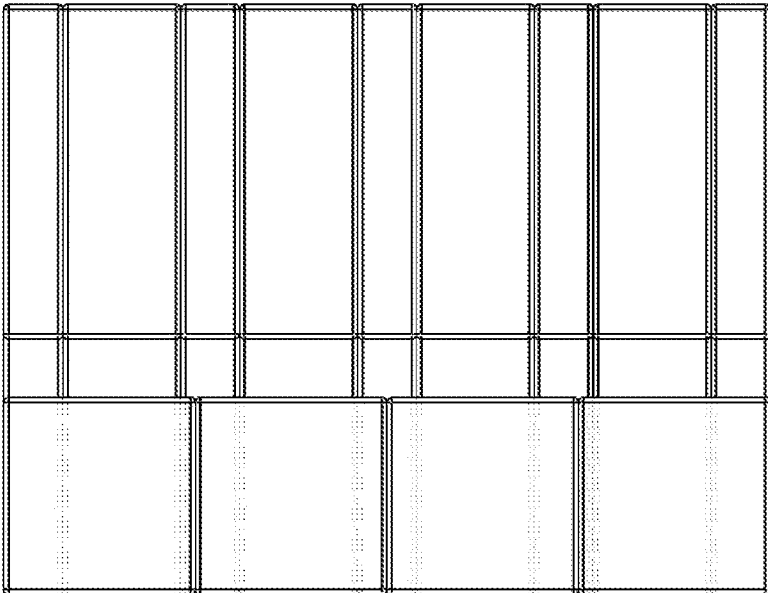


图 56

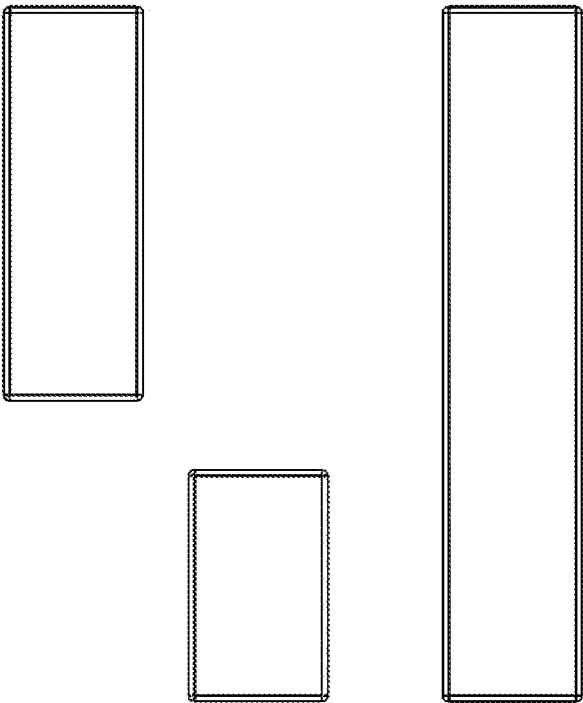


图 57

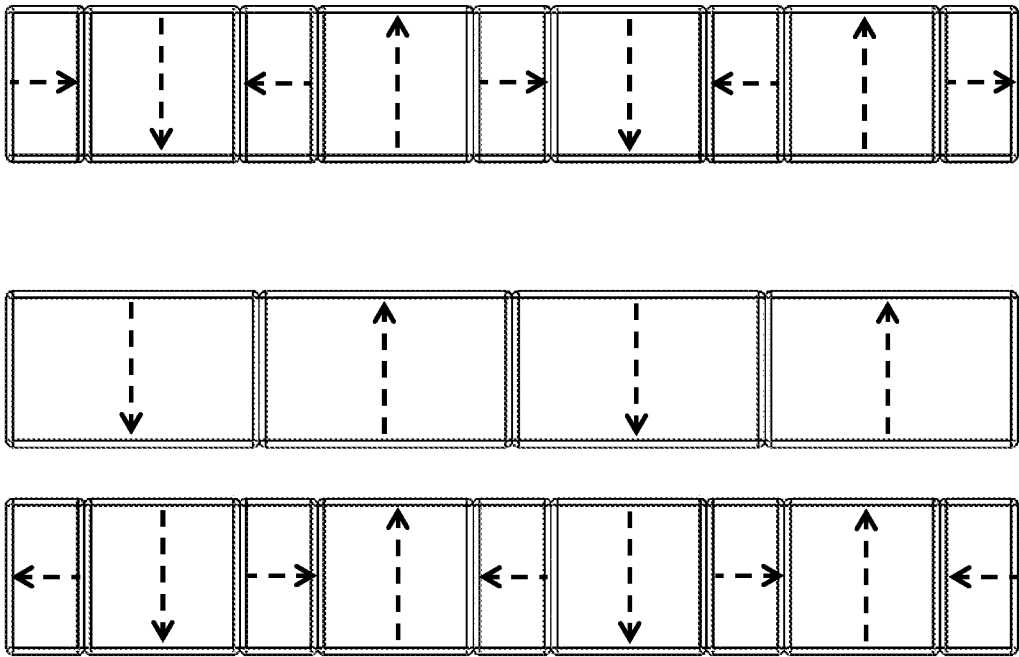


图 58

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/142722

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER B03C 1/02(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: B03C Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, CNTXT, ENTXTC, VEN, CJFD: 多级, 磁, 分选, 通道, 阵列, 过滤, 磁泳, multi, stage, magnet+, separat+, channel, array, filter+, magnetophoresis		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	CN 117839862 A (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY) 09 April 2024 (2024-04-09) claims 1-10	1-10
X	CN 114100704 A (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 01 March 2022 (2022-03-01) description, paragraphs 60-111, and figures 1-4	1-10
A	CN 111690508 A (SOUTHEAST UNIVERSITY) 22 September 2020 (2020-09-22) entire document	1-10
A	CN 111778159 A (SOUTHEAST UNIVERSITY) 16 October 2020 (2020-10-16) entire document	1-10
A	CN 115772469 A (TSINGHUA UNIVERSITY) 10 March 2023 (2023-03-10) entire document	1-10
A	CN 116121031 A (CHONGQING UNIVERSITY) 16 May 2023 (2023-05-16) entire document	1-10
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “D” document cited by the applicant in the international application “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02 September 2024		Date of mailing of the international search report 03 September 2024
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/ CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/142722**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 101533230 B1 (YONSEI UNIVERSITY IACF) 02 July 2015 (2015-07-02) entire document	1-10
A	US 2008124779 A1 (UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 29 May 2008 (2008-05-29) entire document	1-10
A	US 2021018499 A1 (UNIVERSITY OF GEORGIA) 21 January 2021 (2021-01-21) entire document	1-10
A	US 2023033651 A1 (MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL) 02 February 2023 (2023-02-02) entire document	1-10
A	WO 2021236044 A1 (IZMIR INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 25 November 2021 (2021-11-25) entire document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/142722

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	117839862	A	09 April 2024	None			
CN	114100704	A	01 March 2022	None			
CN	111690508	A	22 September 2020	None			
CN	111778159	A	16 October 2020	None			
CN	115772469	A	10 March 2023	None			
CN	116121031	A	16 May 2023	None			
KR	101533230	B1	02 July 2015	None			
US	2008124779	A1	29 May 2008	US	7807454	B2	05 October 2010
				WO	2008048616	A2	24 April 2008
				WO	2008048616	A3	12 June 2008
				EP	2086680	A2	12 August 2009
				US	2012108470	A1	03 May 2012
				US	2012115755	A1	10 May 2012
				US	2011014600	A1	20 January 2011
				US	8071054	B2	06 December 2011
US	2021018499	A1	21 January 2021	US	2024133876	A1	25 April 2024
				US	2024230634	A9	11 July 2024
				US	11841365	B2	12 December 2023
US	2023033651	A1	02 February 2023	EP	4087682	A1	16 November 2022
				EP	4087682	A4	11 October 2023
				WO	2021142309	A1	15 July 2021
WO	2021236044	A1	25 November 2021	TR	202007738	A2	22 November 2021

A. 主题的分类

B03C 1/02(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: B03C

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS,CNXTX,ENTXTC,VEN,CJFD: 多级、磁、分选、通道、阵列、过滤、磁泳、multi, stage, magnet+, separat+, channel, array, filter+, magnetophoresis

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
E	CN 117839862 A (深圳先进技术研究院) 2024年4月9日 (2024 - 04 - 09) 权利要求1-10	1-10
X	CN 114100704 A (中国科学院深圳先进技术研究院) 2022年3月1日 (2022 - 03 - 01) 说明书第60-111段, 图1-4	1-10
A	CN 111690508 A (东南大学) 2020年9月22日 (2020 - 09 - 22) 全文	1-10
A	CN 111778159 A (东南大学) 2020年10月16日 (2020 - 10 - 16) 全文	1-10
A	CN 115772469 A (清华大学) 2023年3月10日 (2023 - 03 - 10) 全文	1-10
A	CN 116121031 A (重庆大学) 2023年5月16日 (2023 - 05 - 16) 全文	1-10
A	KR 101533230 B1 (UNIV YONSEI IACF) 2015年7月2日 (2015 - 07 - 02) 全文	1-10

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“p” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2024年9月2日

国际检索报告邮寄日期

2024年9月3日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

舒畅

电话号码 (+86) 010-62085708

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	US 2008124779 A1 (UNIV CALIFORNIA) 2008年5月29日 (2008 - 05 - 29) 全文	1-10
A	US 2021018499 A1 (UNIV GEORGIA) 2021年1月21日 (2021 - 01 - 21) 全文	1-10
A	US 2023033651 A1 (MASSACHUSETTS GEN HOSPITAL) 2023年2月2日 (2023 - 02 - 02) 全文	1-10
A	WO 2021236044 A1 (IZMIR YUEKSEK TEKNOLOJI ENSTITUESUE) 2021年11月25日 (2021 - 11 - 25) 全文	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/142722

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	117839862	A	2024年4月9日	无	
CN	114100704	A	2022年3月1日	无	
CN	111690508	A	2020年9月22日	无	
CN	111778159	A	2020年10月16日	无	
CN	115772469	A	2023年3月10日	无	
CN	116121031	A	2023年5月16日	无	
KR	101533230	B1	2015年7月2日	无	
US	2008124779	A1	2008年5月29日	US	7807454 B2 2010年10月5日
				WO	2008048616 A2 2008年4月24日
				WO	2008048616 A3 2008年6月12日
				EP	2086680 A2 2009年8月12日
				US	2012108470 A1 2012年5月3日
				US	2012115755 A1 2012年5月10日
				US	2011014600 A1 2011年1月20日
				US	8071054 B2 2011年12月6日
US	2021018499	A1	2021年1月21日	US	2024133876 A1 2024年4月25日
				US	2024230634 A9 2024年7月11日
				US	11841365 B2 2023年12月12日
US	2023033651	A1	2023年2月2日	EP	4087682 A1 2022年11月16日
				EP	4087682 A4 2023年10月11日
				WO	2021142309 A1 2021年7月15日
WO	2021236044	A1	2021年11月25日	TR	202007738 A2 2021年11月22日