



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101553563 B

(45) 授权公告日 2016. 01. 13

(21) 申请号 200780028880. 1

代理人 彭武 何自刚

(22) 申请日 2007. 06. 01

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C12M 1/34(2006. 01)

11/422, 058 2006. 06. 02 US

C12M 3/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2009. 02. 02

EP 1542010 A1, 2005. 06. 15, 全文.

(86) PCT国际申请的申请数据

WO 2002072264 A1, 2002. 09. 19, 全文.

PCT/US2007/070206 2007. 06. 01

审查员 陈仕高

(87) PCT国际申请的公布数据

W02007/143540 EN 2007. 12. 13

(73) 专利权人 应用生物系统有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 M·宋 J·M·杨 J·C·李

N·P·比尔德 Y·-M·羌 R·H·谭

C·谢姆布里

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

72001

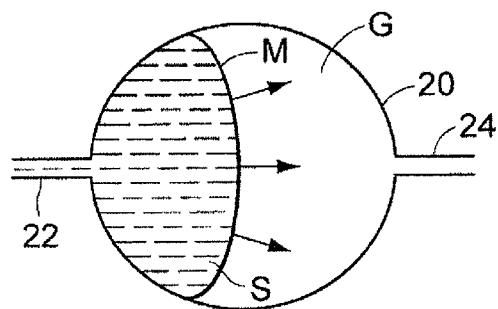
权利要求书2页 说明书21页 附图21页

(54) 发明名称

用于在微流装置中设置干燥的试剂的装置和方法

(57) 摘要

微流装置包括样品分配网,所述样品分配网包括多个样品室,所述多个样品室设置成用生物样品装载,以在样品室中进行生物样品的生物试验。所述样品分配网也包括多个进口通道和多个出口通道,每个进口通道与相应样品室流动连通且设置成使生物样品流向相应样品室,每个出口通道与相应样品室流动连通且设置成使生物样品从相应样品室流动。所述样品室中的至少一些包括物理改进,所述物理改进设置成控制弯月面的运动进而控制气泡的形成或控制在所述至少一些样品室内靠近进口通道设置的干燥的试剂,所述进口通道与所述至少一些样品室流动连通。



1. 一种微流装置,包括:

样品分配网,所述样品分配网包括:

多个样品室,所述多个样品室设置成用生物样品装载,以用于在样品室中进行生物样品的生物试验,

多个进口通道,每个进口通道与相应样品室流动连通且设置成使生物样品流向相应样品室,

多个出口通道,每个出口通道与相应样品室流动连通且设置成使生物样品从相应样品室流动,

其中,所述样品室中的至少一些包括干燥的试剂,所述干燥的试剂设置在所述至少一些样品室的靠近进口通道的进口侧,进口通道与所述至少一些样品室流动连通;以及

其中,所述样品室具有如此配置以致于当所述生物样品装载所述样品室时产生作用于所述生物样品上的力的更平衡或均匀的分布,和/或具有作用使所述生物样品的弯月面的领先部分停止或减慢的被动机构,从而使得所述弯月面的落在后面的部分有时间行进到与所述领先部分相同的位置。

2. 根据权利要求1所述的装置,其中:所述干燥的试剂设置在所述至少一些样品室内,从而控制在所述至少一些样品室内的气泡形成。

3. 根据权利要求2所述的装置,其中:所述至少一些样品室设置成控制靠近所述进口通道的所述干燥的试剂的位置。

4. 根据权利要求1所述的装置,其中:所述干燥的试剂设置在所述至少一些样品室内,使得由所述干燥的试剂限定且面向所述至少一些样品室中心的表面垂直于所述出口通道的纵轴线延伸,所述出口通道与所述至少一些样品室流动连通。

5. 根据权利要求1所述的装置,其中:与所述至少一些样品室的其他部分相比,所述干燥的试剂增加所述至少一些样品室的在其上设置有干燥的试剂的一部分的亲水性。

6. 根据权利要求1所述的装置,其中:相邻样品室中干燥的试剂的位置之间的节距相同。

7. 根据权利要求1所述的装置,其中:所述至少一些样品室设置成控制所述干燥的试剂在所述至少一些样品室内的位置。

8. 根据权利要求7所述的装置,其中:所述至少一些样品室包括设置成控制所述干燥的试剂在所述至少一些样品室内的位置的物理改进和表面改进中的一种。

9. 根据权利要求7所述的装置,其中:所述至少一些样品室设置成控制所述干燥的试剂的位置,使得所述干燥的试剂不设置在所述至少一些室的在所述至少一些室的大约中心和出口通道之间的区域,所述出口通道与所述至少一些室流动连通。

10. 根据权利要求7所述的装置,其中:每个所述至少一些样品室包括突起、槽、脊状物、具有比每个所述至少一些样品室的其他区域更大的深度的区域、粗糙表面部分、具有比每个所述至少一些样品室的其他表面部分更大的亲水性的表面部分中的一种。

11. 根据权利要求1所述的装置,其中:所述至少一些样品室设置成防止在所述至少一些样品室中分配的液体试剂在该液体试剂干燥时传播经过预定位置。

12. 根据权利要求1所述的装置,其中:所述多个样品室中的每个包括干燥的试剂,所述干燥的试剂设置在每个样品室内,靠近与所述至少一些样品室流动连通的进口通道。

13. 一种装填微流装置的方法,该方法包括:
用生物样品供应微流装置,所述微流装置包括:
多个样品室,
多个进口通道,每个进口通道与相应样品室流动连通且设置成使生物样品流向相应样品室,
多个出口通道,每个出口通道与相应样品室流动连通且设置成使生物样品从相应样品室流动,
其中,干燥的试剂设置在所述至少一些样品室的靠近进口通道的进口侧,进口通道与所述至少一些样品室流动连通;和
用所述生物样品装载所述样品室,
其中,所述样品室具有如此配置以致于当所述生物样品装载所述样品室时产生作用于所述生物样品上的力的更平衡或均匀的分布,和/或具有作用使所述生物样品的弯月面的领先部分停止或减慢的被动机构,从而使得所述弯月面的落在后面的部分有时间行进到与所述领先部分相同的位置。
14. 根据权利要求 13 所述的方法,还包括在装载过程中经由干燥的试剂控制在所述至少一些样品室中的气泡形成。
15. 根据权利要求 14 所述的方法,其中:控制气泡形成包括经由干燥的试剂控制气泡形成,所述干燥的试剂设置在所述至少一些样品室内,使得由所述干燥的试剂限定且面向所述至少一些样品室中心的表面垂直于所述出口通道的纵轴线,所述出口通道与所述至少一些样品室流动连通。
16. 根据权利要求 13 所述的方法,还包括控制所述干燥的试剂在所述至少一些样品室中的位置。
17. 根据权利要求 16 所述的方法,其中:控制所述干燥的试剂的位置包括借助于所述至少一些样品室的物理改进和表面改进中的一种控制所述位置。
18. 根据权利要求 16 所述的方法,其中:控制所述干燥的试剂的位置包括控制所述干燥的试剂的位置使得所述干燥的试剂不设置在所述至少一些室的在所述至少一些室的大约中心和出口通道之间的区域,所述出口通道与所述至少一些室流动连通。
19. 根据权利要求 16 所述的方法,其中:控制所述干燥的试剂的位置包括借助于突起、槽、脊状物、具有比每个所述至少一些样品室的其他区域更大的深度的区域、粗糙表面部分、具有比每个所述至少一些样品室的其他表面部分更大的亲水性的表面部分中的一种控制所述干燥的试剂的位置。
20. 根据权利要求 16 所述的方法,其中:控制所述干燥的试剂的位置包括防止在所述至少一些样品室中分配的液体试剂在该液体试剂干燥时传播经过预定位置。
21. 根据权利要求 16 所述的方法,其中:控制所述干燥的试剂的位置包括在相邻样品室中设置干燥的试剂的位置之间设置一致的节距。

用于在微流装置中设置干燥的试剂的装置和方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种微流装置和方法,更具体地涉及用于装填微流装置从而阻止截留气泡的技术。

背景技术

[0002] 微流装置用于大范围的各种应用中,包括但不限于,例如,喷墨技术、药物输送和高吞吐量生物检定。在这些不同应用中,微流装置内的各个部分装填有物质,例如液体、半液体或类似物。在装填微流装置时可能遇到的问题是装置的各部分的不完全装填。这种不完全装填可能是由于气体(例如空气)残余体积的截留,从而在要装填的一个或更多部分内形成一个或更多气泡。希望避免和/或最小化微流装置内气泡形成,因为这种气泡的存在将不利地影响装置的性能。

[0003] 例如,在用于生物样品的试验和/或分析的微流装置的情况下,例如经由聚合酶链反应(PCR)过程,装置的各部分的不完全装填可能不利地影响样品和例如试剂之间的反应效率和/或被分析物检测等,其中,生物样品对这些进行试验。在一些情况下,用于生物试验的微流装置可能依赖于光学检测,例如荧光检测,以确定有关被分析物的存在和/或数量。在进行光学检测的装置的各部分中,例如在缩微卡或其他多室阵列的样品室中,一个或更多气泡的存在可能损害光学检测。由于能够检测的荧光水平随着样品室中各种反应产物的浓度而增加,该室中一个或更多气泡的存在实际上降低这些产物的浓度,从而降低光学检测的灵敏性。光学检测也由于在缩微卡室中气泡的存在而改变进入和/或离开该室的光路径受到损害。例如,光路径可能由于由气泡表面曲率产生的透镜效应和/或由于阻止光的气泡而改变。

[0004] 同样,在依赖于样品在微流装置(例如,缩微卡或其他多室阵列)中热循环的生物试验的情况下,截留在装置中的甚至很小的气泡也随着装置膨胀而膨胀。

[0005] 此外,气泡的存在也损害反应效率,从而损害装置的灵敏性,因为在例如混合在一起并用于生物检定的生物样品、试剂、和/或酶之间的不完全反应。在一些情况下,干燥的试剂(可能包括核酸目标物,带有或没用附加的酶和类似物以支持反应)可以放置在微流装置的样品室中。生物样品,例如含有核酸的样品,可能行进通过该装置并进入样品室。在用样品装填该室之后该室中的一个或更多气泡的截留可能导致试剂与样品的不完全混合,从而损害反应效率和试验灵敏性。

[0006] 在某些常规装置中,表面处理(例如应用表面活性剂或等离子过程)已经在装填有物质的装置的各部分上使用。这种表面处理化学地改变表面且用于例如增加部分的亲水性(可润湿性)和从而降低物质的成珠状和随后的气泡截留。

[0007] 然而,这种表面处理的应用可能难以控制并可能导致被涂层部分的不均匀可润湿性。这导致在装填该部分期间物质运动的不均匀性和因而产生的气泡截留。同样,这些表面处理的应用可能增加制造微流装置的成本和复杂性。此外,在一些情况下,化学地改变室表面的这种表面处理在一定时间期间之后可能降级和/或变得无效。

[0008] 因而,希望提供一种制造相对简单而便宜的能降低和 / 或防止气泡形成的微流装置。例如,希望提供一种大致阻止或防止气泡形成的微流装置,该微流装置不依赖于难以实现均匀性的表面处理和 / 或精加工技术。

发明内容

[0009] 根据本发明的方面的示范性实施例可能满足上文所述的希望特征中的一个或更多。其他特征和优势从以下详细说明显而易见。

[0010] 根据各个示范性方面,本发明包括微流装置,在该微流装置中,改进了设置成用生物样品装载的至少一个样品室,从而控制提供给所述至少一个样品室的物质(例如液体)的运动。所述至少一个样品室改进为控制该样品室内生物样品的运动和 / 或控制分配在该室中的液体试剂的运动。根据各个实施例,所述至少一个样品室包括物理改进,该物理改进设置成在生物样品装载该室时控制生物样品弯月面(meniscus)的运动且大致阻止或防止气泡截留在该室中。如在此所使用的那样,这种物理改进指的是除了处理(例如,化学地改变该室部分的表面处理,如臭氧处理和 / 或其他表面处理)之外的该室的改进和 / 或特征,从而降低和 / 或防止在室中的气泡形成。根据本发明示范性方面,样品室的物理改进包括包含在室内部的各种特征,如下文将进一步阐述的那样。根据其他实施例,所述至少一个样品室改进为控制以液体形式沉积在该室中的干燥的试剂的位置。这种改进可能包括设置成控制分配的液体试剂的运动以防止在试剂干燥时液体试剂扩散到样品室内不希望位置的改进。这种改进可以是物理改进和 / 或改变样品室一部分的亲水性的表面改进。

[0011] 根据许多示范性实施例,微流装置包括样品分配网,所述样品分配网包括多个样品室,所述多个样品室设置成用生物样品装载,以进行生物样品的生物试验,同时在样品室中所述生物样品具有弯月面,在装载期间所述弯月面在样品室内运动。所述样品分配网也包括多个进口通道和多个出口通道,每个进口通道与相应样品室流动连通且设置成使生物样品流向相应样品室,每个出口通道与相应样品室流动连通且设置成使生物样品从相应样品室流动。所述样品室中的至少一些包括物理改进,所述物理改进设置成控制所述弯月面的运动,从而控制在所述至少一些样品室中气泡的形成。

[0012] 根据许多示范性实施例,微流装置的样品室中的至少一些包括干燥的试剂,所述干燥的试剂布置在靠近进口通道的所述至少一些样品室内,所述进口通道与所述至少一些样品室流动连通。

[0013] 根据其他示范性实施例,装填微流装置的方法包括用生物样品供应微流装置,所述微流装置包括多个样品室、多个进口通道、和多个出口通道,每个进口通道与相应样品室流动连通且设置成使生物样品流向相应样品室,每个出口通道与相应样品室流动连通且设置成使生物样品从相应样品室流动。该方法也包括用所述生物样品装载所述样品室,所述生物样品具有弯月面,在所述生物样品装载所述样品室时所述弯月面在所述样品室内运动。在装载期间,该方法包括经由所述样品室中的至少一些的至少一个物理改进来控制所述弯月面的运动,从而控制在所述至少一些样品室中气泡的形成。

[0014] 根据其他许多示范性实施例,装填微流装置的方法包括用生物样品供应微流装置。所述微流装置包括多个样品室、多个进口通道、和多个出口通道,每个进口通道与相应样品室流动连通且设置成使生物样品流向相应样品室,每个出口通道与相应样品室流动连

通且设置成使生物样品从相应样品室流动。干燥的试剂布置在靠近进口通道的所述至少一些样品室内,所述进口通道与所述至少一些样品室流动连通。该方法也包括用生物样品装载样品室。

[0015] 在以下说明中,某些方面和实施例将变得显而易见。应当理解的是,本发明能在其最广泛的意义上实施,而不用具有这些方面和实施例中的一个或更多特征。应当理解的是,这些方面和实施例仅仅是示范性的和说明性的,而不是限制本发明。

附图说明

[0016] 本申请的附图图示了本发明的示范性实施例,与说明书一起用于阐述某些原理。在附图中:

[0017] 图 1 是用于生物试验的微流装置的实施例的平面图;

[0018] 图 2A-2F 示出了导致截留气泡的微流装置装填的示范性阶段的示意性平面图;

[0019] 图 3 是微流室的示范性实施例的俯视图;

[0020] 图 3A 是微流室的示范性实施例的透视图;

[0021] 图 4 是微流室的另一示范性实施例的俯视图;

[0022] 图 5A 和 5B 是微流室的其他示范性实施例的俯视图;

[0023] 图 6A 是微流室的又一示范性实施例的俯视图;

[0024] 图 6B 是从线 6B-6B 截取的图 6A 的室的剖视图;

[0025] 图 7A 是微流室的又一示范性实施例的俯视图;

[0026] 图 7B 是从线 7B-7B 截取的图 7A 的室的剖视图;

[0027] 图 8A 是微流室的又一示范性实施例的俯视图;

[0028] 图 8B 是根据又一示范性实施例的微流装置的部分透视图;

[0029] 图 8C 是微流室的另一示范性实施例的剖视图;

[0030] 图 8D 是微流室的又一示范性实施例的透视图;

[0031] 图 8E 是根据又一示范性实施例的微流装置的部分平面图;

[0032] 图 9A-9C 是具有干燥的试剂布置在其中的微流芯片中的室的不同示范性实施例的示意图;

[0033] 图 10A 和 10B 分别示出了在装填前后含有在中心的干燥的试剂的微流芯片的室的图像;

[0034] 图 11A 示出了在不同装填阶段期间含有在中心的干燥的试剂的微流芯片的室的图像,其中没有发生气泡截留;

[0035] 图 11B 示出了在不同装填阶段期间含有在中心的干燥的试剂的微流芯片的室的图像,其中发生了气泡截留;

[0036] 图 12A 和 12B 分别示出了在装填前后含有位于进口侧的干燥的试剂的微流芯片的室的图像;

[0037] 图 13A 示出了在不同装填阶段期间含有位于进口侧的干燥的试剂的微流芯片的室的图像,其中没有发生气泡截留;

[0038] 图 13B 示出了在不同装填阶段期间含有位于进口侧的干燥的试剂的微流芯片的室的图像,其中发生了气泡截留;

[0039] 图 14A 和 14B 分别示出了在装填前后含有位于进口侧的干燥的试剂的微流芯片的室的图像；

[0040] 图 15A 示出了在不同装填阶段期间含有位于进口侧的干燥的试剂的微流芯片的室的图像,其中没有发生气泡截留；

[0041] 图 15B 示出了在不同装填阶段期间含有位于进口侧的干燥的试剂的微流芯片的室的图像,其中发生了气泡截留；

[0042] 图 16A 和 16B 示出了根据示范性实施例的两种不同室 / 干燥的试剂配置的图像；

[0043] 图 17A-17D 示意性地描绘了不同室 / 干燥的试剂配置的示范性实施例；

[0044] 图 18A 和 18B 分别示出了在装填前后含有位于出口侧的干燥的试剂的微流芯片的室的图像；

[0045] 图 19 示出了在不同装填阶段期间含有位于出口侧的干燥的试剂的微流芯片的室的图像,其中发生了气泡截留；

[0046] 图 20 是将对示例 1-3 的试验计算的装填效率比较的图表；

[0047] 图 21 示出了在装填具有图 16B 配置的室期间的不同图像；

[0048] 图 22 是微流室和以垂直角接合该室的支通道的侧视图；

[0049] 图 23 是用于生物试验的微流装置的另一示范性实施例的部分平面图；

[0050] 图 24A 和 24B 是用于生物试验的微流装置的又一示范性实施例的部分平面图；和

[0051] 图 25-30 是微流室的其他示范性实施例的俯视和剖视图。

具体实施方式

[0052] 在该申请中,单数的使用包括复数,除非另有具体声明。在该申请中,“或”的使用指的是“和 / 或”,除非另有具体声明。此外,术语“包括”以及其他形式的使用是非限定性的。只要可行,相同的附图标记将在整个附图中指代相同或类似部分。

[0053] 在此使用的小标题仅用于组织目的,且不理解为限制所述主题。在本申请中的引用的所有文献,包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、和论文,对于任何目的明确地全文引入作为参考。在所包含的文字记载和类似材料中的一个或更多不同于本申请或与本申请相冲突的情况下,包括但不限于定义的术语、术语使用、描述的技术或类似物,参照本申请。

[0054] 在参考在此的各种方向关系时,例如向下、向上、左、右、顶、底等,这种关系指的是相对于附图曲线,除非另有规定。然而,应当理解的是,实际上这种能以附图中所示方向之外的方向定向的装置和方向关系将相应地变化。

[0055] 现在参考不同实施例,实施例的示例在附图中图示。然而,应当理解的是,这些不同实施例不打算限制本发明。相反,本发明旨在覆盖可替换物、修改和等价物。

[0056] 本发明的示范性方面提供一种微流装置,所述微流装置设置成用生物样品装载,以用于生物和 / 或化学试验。根据不同示范性实施例,本发明提供对于试验一种或更多流体样品一种或更多选择的被分析物的存在、不存在、和 / 或数量有用的装置。该样品可以是生物样品,例如含水生物样品、水溶液、浆、凝胶、血样、聚合酶链反应 (PCR) 主板混合试剂 (master mix)、或任何其他类型样品。

[0057] 典型微流装置包括基底或本体结构,其具有一个或更多微型样品支撑、管理、和 /

或分析结构, 如一个或更多通道、井、室、贮存器、阀或设置在其中的类似物。如在此使用的那样, “微型”或“微”描述流体通道、井、导管、室、贮存器、其他结构, 其设置成运动或容纳具有小于约 1000 微米的至少一个截面尺寸 (例如, 宽度、深度或直径) 的流体。在不同实施例中, 这种结构具有不大于 750 微米的至少一个截面尺寸, 在一些实施例中, 从约 1 微米到约 500 微米 (例如, 从约 5 微米到约 250 微米, 或从约 5 微米到约 100 微米)。在一个实施例中, 所述至少一个截面尺寸在从约 50 微米到约 150 微米的范围内。例如, 图 1 所示的装置具有带有截面面积 $60 \mu\text{m} \times 150 \mu\text{m}$ 的微通道, 和直径为约 $1960 \mu\text{m}$ 和深度为 $500 \mu\text{m}$ 的微室。

[0058] 关于在例如用于生物试验中的微流卡 (缩微卡)、芯片 (微芯片) 或托盘 (微托盘) 中出现的室, 在此使用的“微型”或“微”描述设置成容纳小 (例如, 微) 体积流体的结构, 例如不大于约几微升。例如, 图 1 所示的装置具有容积为约 $1.35 \mu\text{l}$ 的微室。在不同实施例中, 这种室设置成容纳不超过 $100 \mu\text{l}$ 、不超过 $75 \mu\text{l}$ 、不超过 $50 \mu\text{l}$ 、不超过 $25 \mu\text{l}$ 、不超过 $1 \mu\text{l}$ 。在一些实施例中, 这种室设置成容纳例如约 $30 \mu\text{l}$ 。

[0059] 微流装置可以任何不同形状和尺寸设置。在不同实施例中, 微流装置可以是大体矩形, 具有不大于约 15cm (例如约 2、6、8 或 10cm) 的宽度尺寸和不大于约 30cm (例如约 3、5、10、15 或 20cm) 的长度尺寸。在其他实施例中, 微流装置可以是大体方形。在其他实施例中, 基底可以是大体圆形 (即, 圆盘形), 具有不大于约 35cm (例如约 7.5、11.5 或 30.5cm) 的直径。圆盘可以具有在其中形成的中心孔, 例如用于接收心轴 (具有例如约 1.5 或 2.2cm 的直径)。在此也预期其他形状和尺寸。

[0060] 本教导非常适合于微流装置, 所述微流装置通常包括具有通道、室、和 / 或贮存器 (例如, 由通道连接的室的网) 的系统或装置, 用于支撑或容纳非常小 (微) 体积流体, 其中, 通道、室、和 / 或贮存器具有微型尺寸。

[0061] 设置在在此所述的微流装置中的各种样品容纳结构可以采用任何形状, 包括但不限于, 管、通道、微流通道、小瓶、试管、毛细管、立方体、蚀刻通道板、模制通道板、浮雕通道板、或其他室。这种特征可以是聚集成行、阵列、组件等的多个这种结构的组合的一部分。微流装置中的多室阵列可以包括例如 12、24、36、48、96、192、384、768、1536、3072、6144、12, 288、24, 576 或更多样品室。

[0062] 在各种示范性方面, 装置包括限定样品分配网的基底, 所述样品分配网具有用于贯穿整个装置供应样品的主流体通道、一个或更多样品室 (优选为多个这种室)、一个或更多进口支通道、和一个或更多出口支通道, 所述进口支通道在所述一个或更多室中的每个和所述主流体通道之间提供流动连通, 所述出口支通道与所述一个或更多样品室流动连通。在不同示范性实施例中, 所述一个或更多样品室设置成接收对于与选择的被分析物反应有效的被分析物特效试剂, 所述被分析物存在于装填样品室的样品中。例如, 可以使用用于放大特定核酸目标物的荧光探针。

[0063] 根据不同实施例, 基底也具有用于每个室的光学透明窗口, 所述被分析物特定反应产品能够例如借助于荧光检测机构通过该窗口检测。该检测机构可以包括用于信号检测的非光学传感器。

[0064] 根据不同实施例, 各种阀能够设置在样品室和包括在该这种装置中或上的其他通道、装载机构、或样品室之间。所述阀能够选择性地打开和关闭, 以管理通过该装置的流体

运动,例如借助于离心力或正位移。如下文更充分地描述和如附图所示,所述室包括能够大致防止在样品装载过程中气泡截留在样品室中的物理改进。例如,所述室可包括设置在流体装填该室时被动地控制(例如,与主动控制用于使液体流向该室的压力或其他力相反)该流体的运动的物理改进。换句话说,该室可以物理地改进以实现在装载期间样品流体弯月面在该室中的希望运动,例如借助于实现弯月面运动的大致均匀速率和/或方式。

[0065] 可以预期,根据不同方面,各种技术可用于装填样品室和该装置的其他样品容纳部分。例如,装填该装置的各个样品容纳部分可以经过离心(例如,旋转)该装置而进行,以使得样品或其他液体从例如流体通道运动到样品室中。也可以使用真空来使得装置中的流体运动到和/或通过各种样品容纳部分。根据另一示范性方面,例如经由设置成与该装置的样品容纳结构(例如,通向主流体通道的流体进口)流动连通的注射器、泵、或压缩机施加的正压可用于使流体运动通过该装置中的样品容纳结构网到达该装置的希望部分。在又一示范性方面,毛细力可用于使液体运动到该装置的希望样品容纳结构。本领域技术人员将理解如何采用上述技术来装填微流装置。

[0066] 图1示出了用于生物试验的微流装置10的示范性实施例。在装填微流装置时,如图1示出的微流装置,样品流体可经由进口15供应给主流体通道26,样品流体从该主流体通道26行进到通向多个样品室20的多个进口支通道22。在不同示范性方面,注射器、泵或其他正压机构可用于供应样品给进口15并装填微流装置10。样品流体装填样品室20且从自每个室20引出的出口支通道24离开。出口支通道24与排出室28流动连通。根据不同示范性实施例,该装置10也包括膜(图1未示出),例如压力敏感性粘性膜,该膜碾压到装置,从而覆盖并密封通道和室中的流体,以免泄漏到装置之外。此外,提供设置在膜层中的一个或更多透气膜和/或排出孔。可以采用各种配置来实现装置10的密封和排气,包括例如于2006年4月26日提交的美国申请No. 11/380,327中公开的各个实施例,该申请具有相同的受让者,题为“Systems and Methods for Multiple Analyte Detection”,该申请的全部内容作为参考引入。

[0067] 在装填微流装置的样品容纳部分期间可能遇到的问题是由行进样品形成的弯月面不均匀行进通过样品容纳部分。换句话说,弯月面往往具有起停运动,这导致样品前锋的不均匀运动。结果,弯月面的一部分的行进速率不同于弯月面其他部分的行进速率。在一些情况下,弯月面的一个边缘(例如,弯月面的靠近该室的其中一个横向壁的部分)的运动可能滞后和/或完全停止。这可以由于作用于弯月面上的制动表面力的不平衡引起。

[0068] 图2A-2F示意性地描绘了样品行进通过微流装置的样品容纳部分,导致截留的气泡和因此不完全装填。例如,样品容纳部分可以是如图1所示的样品室20的形式。如图2A-2F所示,样品室20与两个通道流动连通。例如,通道可以是支通道22和24,且分别提供室20的进口和出口。因而,根据不同示范性方面,通道22是与如图1的主流体通道26(图2未示出)相似的主流体通道流动连通,从而从主流体通道接收样品以供应给室20。因而,如图2A所示,样品S可以经由通道22行进,且形成弯月面M,弯月面M在进口通道22与室20接合处形成的进口开口处进入室20。

[0069] 图2B示出了在样品S开始装载室20时(即,在箭头的方向上)弯月面M和样品S的其他进展。如图2B的阴影所示,样品S装填通道22和室20的一部分,一直到弯月面M,而室20的其余部分(例如,图2B所示弯月面M右边)填充有气体(例如空气)。图2C示

出了弯月面 M 和样品 S 进一步行进通过室 20。在图 2B 和 2C 中,弯月面 M 的运动在室 20 内是相对均匀的,使得弯月面 M 的所有部分看起来以大致均匀的方式运动且大致同时趋近于通向出口支通道 24 的出口开口。

[0070] 接下来参考图 2D,在样品 S 进一步装载室 20 时,弯月面 M 开始在室 20 中不均匀地(不一致地)运动。即,在附图中由较长和较短箭头描绘,一部分弯月面 M 以比其他部分弯月面 M 更快的速率行进。弯月面 M 行进的该不一致性可能使得弯月面 M 的行进较快的部分(在图 2E 中靠近室 20 底部的部分)在弯月面 M 落后的部分(在图 2E 中靠近室 20 顶部的部分)之前到达出口通道 24,如图 2E 所示。当弯月面 M 的底部在顶部之前到达出口通道 24 时,供应给该室的其他样品 S 开始流动通过出口通道 24 且弯月面 M 截留室 20 内的气体(例如空气),如图 2F 所示。因而,由于样品 S 和气泡 B 截留在室 20 中,结果是室 20 的不完全装填。

[0071] 如上文所述,弯月面 M 不均匀运动的趋势,例如,停走运动和/或不同部分以不同速率运动(包括,例如,弯月面的一部分完全停止而其他部分继续运动),在它运动通过该室时可能使得气泡截留在该室中,如上文参考图 2A-2F 所述。总的来说,弯月面 M 的不同运动状况(包括但不限于,不同部分以不同速率运动,一个或更多部分展现出停走运动,一个或更多部分完全停止而其他部分继续运动,和/或这种运动的组合)可能导致气泡截留在该室中,因为弯月面 M 的一部分在其他部分之前到达出口通道且阻止出口通道让所截留的气体逃逸。这种运动可以任何次序和随意地进行,且可能取决于多个因素,例如装填条件(例如,流率、压力)、表面状况(例如,可润湿性、表面能)、流体属性(例如,粘度、表面张力)、和室几何结构(形状和尺寸、表面粗糙度、不一致性)。

[0072] 例如,通过使用大致均匀的压力装填该装置,使得样品在最佳流率范围运动(例如,主动控制样品流量)可以使样品在该室中的行进更均匀,从而降低截留空气的机会。然而,如上所述,流率也取决于许多其他因素,例如室的宏观(例如,形状)和微观几何结构(例如,表面粗糙度)、该室的尺寸、该室的物理化学表面属性(例如,可润湿性)、和/或被装载到该室中的流体的属性,例如粘度、表面张力、密度、和/或其他流体属性。

[0073] 为了控制弯月面的运动,试图在该室装填期间产生样品的最佳流率或流率范围被证明是困难的,因为该室中流体流动,尤其是弯月面的运动,对该室表面的精加工(例如,粗糙度)和可润湿性中的不一致性相对敏感。因而,用于改进室装填的技术包括例如,预冲洗装置以去除污染物;对该室应用表面处理;和/或经由合适的制造技术改进该室的表面粗糙度。然而,在一些情况下,难以控制这种技术沿该室表面区域应用的一致性(例如,难以控制大致在微级程度上处理表面的这种技术)。因而,在一些情况下,这种技术不能引起希望的弯月面控制和/或运动。同样,表面处理、预冲洗、和/或表面粗糙度改进的应用可能增加制造的成本和复杂性。

[0074] 根据不同示范性实施例,通过物理地改进该装置的一个或更多样品容纳部分(例如,该装置的室),可实质上降低或消除在微流装置装填期间气泡(例如,空气泡)的截留。在不同实施例中,样品室可包括设置成在用流体装载该室期间控制弯月面的运动的至少一个物理改进(例如,特征)。例如,该室的这种物理改进可以通过使得弯月面以更均匀的方式朝出口通道运动而控制装载该室的样品的弯月面的运动。根据不同示范性方面,这有助于使得弯月面的不同部分在该室内以大致相同的速率运动,例如,使得大致整个样品前锋

能够在大致相同的时刻到达出口通道（例如，出口通道开口的平面）。

[0075] 根据不同示范性实施例，该室被改进且具有这样的配置，使得在样品装载该室时产生作用于样品上的力的更平衡或均匀的分布（例如，制动表面力、剪切力、和 / 或压力）和 / 或产生用作使弯月面的领先部分停止或减慢的被动机构，从而弯月面的落后部分有时时间行进到与领先部分相同的位置。通过在该室中包括合适布置和配置的一个或更多特征，弯月面的领先部分遇到能量 / 压力壁垒，从而增加作用于领先部分上的表面制动力且为弯月面的落后部分提供机会来赶上。

[0076] 现在参考图 3-5B，描述了室的不同示范性实施例的平面图，其具有一个或更多物理改进，该物理改进设置成提供能量壁垒，以减慢或停止弯月面领先边缘的行进，从而允许其落后边缘赶上，籍此在弯月面在该室内行进时控制弯月面的运动，以阻止和 / 或防止气泡截留在该室中。

[0077] 在图 3 中，示出了室 20 且由包括多个槽 35 的表面限定。更具体而言，所述多个槽 35 沿限定室 20 的表面的底表面部分 25 设置，如图 3 所示。在图 3 的实施例中，槽 35 大约从室 20 中间在进口通道 22 和出口通道 24 之间开始设置，但是槽 35 的其他位置也是可以想到的且可以选择，从而控制弯月面的运动，如在此已经描述的那样。除了在室 20 的底表面部分 25 上设置槽之外或取代之，槽 35 可设置在与该室 20 有关的任何内表面部分上，包括例如限定该室 20 的横向表面部分（例如，周边表面部分）、顶表面部分、进口表面部分和 / 或出口表面部分。在槽设置在该室顶表面部分上的实施例中，可以想到，塑料材料可以被结合以密封该室 20，而不是薄膜。在不同示范性实施例中，槽具有从例如 1 微米到室深度的约 1/2 的范围内的深度（约几十微米量级）。该室可以例如具有约 500 微米深度。

[0078] 通过在该室 20 的表面部分（例如底表面部分 25）上设置这种槽 35，如果经由真空、正压、和 / 或正位移装载到大致疏水性的室 20 中的流体样品的弯月面的一部分开始更快地运动且领先弯月面的其他部分（如上文参考图 2D-2F 描绘和描述），那么该领先部分将首先遇到槽 35 且遭受制动表面力，该制动表面力趋于减慢或停止领先部分的前进。于是弯月面的其他落后部分能够赶上领先部分的位置。其后，弯月面的各个部分继续在该室 20 中以大致一致的方式前进，例如，以大致相同的速率。这允许整个样品前锋在大致相同的时刻到达出口通道 24（例如，从该室 20 通向出口通道 24 的开口的平面），以防止截留气泡。

[0079] 另一方面，为了经由毛细作用或经由毛细作用和压差的结合装填疏水性室 20，如果由于作用于样品上的剪切力和 / 或作用于样品上的竞争毛细力和压力的差异，弯月面的不同部分开始以不同速率（例如，不一致地）运动，那么槽 35 也设置成提供作用于弯月面的不同部分上的力（例如，剪切力和 / 或压力）的平衡，籍此允许弯月面的不同部分以相同速率运动（例如，允许一部分“赶上”其他部分），从而整个样品前锋在大致相同的时刻到达出口通道 24。因而，在该后一情况下，槽 35 可以作用，使得弯月面的经由毛细力牵拉的部分以比弯月面的其他部分更慢的速率加速。

[0080] 虽然在图 3 中槽 35 显示为沿整个室 20 延伸的大致弧形槽且大致垂直于进口和出口通道 22 和 24，但是可以想到，槽可以具有不同形状、尺寸和取向。仅通过非限定性示例的方式，槽可以是大致直的、斜的、弯曲的、在该室内不同方向延伸的锯齿形、连续的、断裂的（例如，虚线形的），具有不同截面形状，和 / 或任何数量和 / 或它们的组合。此外，在可替换方面，取代槽，该特征可以是在该室一个或更多内表面部分上的离隙 (relief) 形式。如

槽一样,这种离隙特征可以具有各种形状、尺寸、配置和取向,如上文讨论的那样。此外,可以想到,槽和离隙特征可以在该室表面上组合在一起。此外,这种槽和 / 或离隙特征之间的间隔可以变化和 / 或不一致。

[0081] 图 3A 示出了样品室 20a 的示范性实施例的透视图,从该室的下侧截取,其包括在该室 20a 的底表面上的直脊状物 35a 和 36a (例如,类似于减速块)形式的离隙特征。在图 3A 的示范性实施例中,设置两个脊状物 35a 和 36a,一个 (36a) 大致位于该室 20a 的中心处,另一个 (35a) 位于中心脊状物 36a 和出口通道 24a 之间。除了作用于行进的样品的弯月面上以控制弯月面的运动从而防止气泡形成之外,如上文讨论的那样,脊状物 36a 在将干燥的试剂点射 (spot) 到该室 20a 中时提供优势。根据一些示范性实施例,如参考图 9-21 和 23 在下文更详细地讨论的那样,希望将液体试剂点射到微流装置的样品室中并干燥其中点射的试剂。发明人已经发现,控制在室中的干燥的试剂的位置可大致防止由于装载该室的样品引起的气泡截留。在图 3A 的示范性实施例中,如果试剂朝该室 20a 的进口侧 (例如,靠近进口通道 22a) 放置 (例如,设置),那么位于该室 20a 中心处的脊状物 36a 可能起作用以停止液体试剂扩散到脊状物 36a 后面。由于下文更详细讨论的原因,使得液体试剂停止扩散到位于该室 20a 中心处的脊状物 36a 后面对于控制干燥的试剂的设置使得它位于该室 20a 的进口侧来说是有益的。

[0082] 图 4 描绘了具有多个突起构件 45 的室 20 的另一示范性实施例,突起构件 45 例如具有柱状配置。如图 4 所示,突起构件 45 从限定该室 20 的表面的底表面部分 25 向上 (例如,竖直地) 突起。在不同实施例中,突起构件 45 位于该室 20 内靠近出口通道 24 且相对于出口通道 24 成大致对称的布置,如图 4 所示。以类似于上文关于图 3 所述的方式,突起构件 45 起作用,以在弯月面在该室 20 内朝出口通道 24 行进时实质上减慢或停止和 / 或加速遇到突起构件 45 的弯月面部分的前进,取决于使得样品在该室内移动的力和该室的疏水性或亲水性,如上文关于图 3 的实施例描述的那样。

[0083] 现在参见图 5A 和 5B,示出了室 20 的附加示范性实施例,室 20 包括设置和布置成在样品液体装载该室时阻止样品液体的弯月面的领先部分前进的一个或更多特征,在图 5A 和 5B 的示范性实施例中,表面特征包括以齿形式的突起构件 55。根据不同实施例,如图 5A 和 5B 所示,齿 55 可以从限定该室 20 的表面的靠近出口通道 24 的横向表面部分 26 延伸。齿 55 可向内朝该室 20 的中心突起,且可以大致对称的布置设置在出口通道 24 的任一侧上。如图 5A 和 5B 所示,一个或更多齿 55 可设置在出口通道 24 的每一侧上 (例如,在图 5A 和 5B 中为通道 24 上面和下面)。与槽 35 和柱 45 类似,当装填该室 20 的样品流体的弯月面的领先部分遇到齿 55 时,齿 55 起作用,以通过增加作用于领先部分上的表面制动力而阻止或停止领先部分的前进。继而,弯月面的落后部分能够赶上领先部分,从而允许样品前锋在大致相同的时刻到达出口通道。

[0084] 使用例如以图 4 和 5 的实施例中阐述的齿和 / 或柱的形式突起构件可减少与该室表面上的光学属性的干涉 (例如,透明性等)。此外,突起构件可相对容易制造,例如需要较低的尺寸控制。此外,根据不同实施例,希望将试剂 (例如,试剂珠) 设置在该室中,在这种情况下,突起构件可用于容纳试剂且防止试剂由样品通过出口通道冲洗掉。

[0085] 根据不同示范性实施例,突起构件,不管是齿还是柱的形式,在高度上延伸使得它们延伸大致该室 20 的整个深度或小于该室 20 的整个深度。例如,柱的高度可以从约 10

微米到该室整个深度的范围,且可具有从约 10 微米到 1/2 微米的直径范围。例如,齿的高度是从约 10 微米到该室整个深度的范围,宽度是从约 10 微米到该室周长(例如周线)的 1/4 的范围,长度是从约 10 微米到该室直径的 1/4 的范围。此外,如上文对于槽 35 描述的那样,取代突起构件,构件可以是离隙特征,例如,该室表面部分内的凹部。这种离隙特征和突起构件的组合也可以想到。

[0086] 也可以想到,突起构件设置在内部表面部分上而不是限定该室的底表面部分上,例如限定该室 20 的横向、顶、进口和 / 或出口表面部分。在将突起构件设置在该室的横向表面部分或顶表面部分上的情况下,突起构件从这个部分朝该室的中心突起。例如,突起构件可以从限定该室的横向表面部分大致水平地突起。此外,可以想到,突起构件可以设置在该室中进口通道 22 和出口通道 24 之间的各个位置处,且可以对齐或不对齐。图 3-5B 所示的突起构件的位置、数量、形状和布置仅仅是示范性的且不旨在限制。

[0087] 图 3-5B 所示的各种表面特征是示范性的且不旨在限制。本领域技术人员将认识到,突起构件、槽、离隙或其他特征的形状、布置、尺寸、取向、间隔、在该室中的位置、和数量可以变化且根据多种因素选择,这些因素包括但不限于例如,流体性能的改进(例如,减少气泡截留)、液体和 / 或表面物理化学属性、该室的几何结构(表面粗糙度、形状、不一致性)、装填条件(流率、压差、由于离心装填引起的离心 / 向心力)、该装置的取向、该装置的运动或动态状态、制造约束、和 / 或进行该室的希望光学检测的能力。关于进行光学检测的能力,希望例如使得该室的各个部分透明、不透明、反射、和 / 或其组合,在该室内产生希望的折射模式,在该室中产生微透镜、和 / 或控制该室的光学检测属性。该也确定槽、离隙、和 / 或突起构件的配置和布置、定位、尺寸、间隔、取向和数量。例如,可以想到,采用单个槽、离隙特征或突起构件,而不是图中所示的多个。此外,除了槽、离隙、或突起构件之外,可以想到,可以采用改变作用于以不同方式(例如,以不同速率)运动的弯月面的部分上的力的任何类型的表面特征,且认为是在本发明的范围内。

[0088] 虽然图 3-5B 的实施例的说明讨论了使用压力和毛细作用作为装填该室的机构,但是可以想到,上文讨论的各种突起构件、槽和离隙也可以用于经过离心作用装填的室中。例如,不同结构可用于允许离心设备以较低 rpm 和 / 或较短时间操作,以实现室装填。

[0089] 在图 3-5B 的实施例中,各种特征设置成改变一部分弯月面的运动,例如在领先部分趋近于该室 20 的出口通道 24 时可以减慢领先部分。根据不同实施例,该室的深度可以修改且设置或加速样品流体朝弯月面侧部的运动,从而允许靠近前锋中心的流体前锋落后。这降低弯月面的一部分在其他部分之前到达出口的趋势,籍此防止气泡截留在样品容纳部分中。此外,膨胀比可能影响样品室的装填,因为样品从相对小体积(例如,进口通道)装填相对大的体积(例如,样品室)。因而,为了实现希望的样品室装填,进口和 / 或出口通道与样品室结合的区域可以改进。

[0090] 通常,设置成使样品流体朝弯月面侧部的运动加速的该室设计取决于用于装填样品容纳部分的技术。例如,图 6A 描绘了样品室 60 的示范性实施例的平面图,该样品室 60 设置成使得朝该室 60 的侧部(例如,外部周边)布置的样品流体的运动速率增加。这种途径在毛细力用于装填该室 60 时是有益的。图 6A 中的箭头旨在表示朝该室 60 的侧部(例如,周边表面部分 66a 和 66b)的样品的增加的运动速率。

[0091] 在经由毛细作用的这种装填的情况下,靠近室 60 的外部周边的室 50 的深度比室

60 的中心更浅。换句话说,室 60 的深度(从该室的顶部开口部分到限定该室 60 的表面测量)可能变化,使得该室 60 的周边部分比该室 60 的中心部分更浅。

[0092] 图 6B 示出了沿图 6A 的线 6B-6B 截取的室 60 的剖视图。如图 6B 所示,该室中,周边表面部分 66a 和 66b 具有比中心表面部分 66c 更浅的深度。因而,以图 6B 所示的方式改变深度使得室 60 具有大致碗状形状,例如与大致圆柱形形状相对。类似地,在不同实施例中,该室的横向表面部分与底表面相交的部分可以倒角,例如图 3A 所示,而不是以 90 度尖角相交。

[0093] 设置室 60 使得该室 60 中表面的深度在靠近该室 60 的周边处更浅,如图 6B 所示,这样可以增加作用于靠近这些部分的样品流体(和从而弯月面)上的毛细力。这可能在用样品流体装载该室 60 期间产生虹吸效应,这继而允许样品流体的弯月面的外边缘(弯月面的靠近该室 60 的周边表面部分的这些部分)前进得更快,且允许弯月面的中心部分落后,使得弯月面的一侧不会在另一侧之前到达出口通道 64。

[0094] 在压力用于驱动用样品流体装填室 60 的情况下,如经由泵、注射器、离心装置、或真空,希望减少靠近该室 60 周边的流动阻力。借助于使得该室 60 周边周围的流动阻力减少,在样品装填该室 60 时样品的流率增加,如上文参考图 6A 描述的那样。因而,例如,图 7A 描绘了样品室 70 的示范性实施例的平面图,样品室 70 类似于图 1 的室 20,设置成使得朝该室 60 的侧部(例如,外部周边)布置的样品流体的运动速率增加,如该图中箭头所示。

[0095] 如图 7B 所示,为了实现靠近该室 70 的周边的流动阻力的降低(和样品前进速率的增加),靠近该室 70 边缘的部分 77a 和 77b(例如,该室 70 的周边表面部分)具有比设置在该室 70 中心附近的部分 77c 更大的深度。在该室 70 内,表面部分 77a 和 77b 的更大的深度允许靠近这些表面部分的该室 70 部分(例如,该室 70 的周边)装填得更快,从而使得沿样品室周边(例如,图 7A 所示的上和下部)的弯月面运动速率增加和弯月面中心部分的运动速率落后。如上文参考图 6 描述的那样,这趋于降低弯月面一侧在另一侧之前到达出口通道 74 的趋势,从而阻止或防止气泡截留在该室 70 内。

[0096] 在其他不同实施例中,进口通道和/或出口通道与该室之间的过渡可以改进,例如,以增加通向进口和/或出口通道的开口尺寸。在缩微卡的常规室结构中,样品室具有大致圆柱形配置,且进口和出口通道以大致正交的角度结合该室,如图 22 示意性地描绘的那样(附图标记 880 表示该室,附图标记 882 表示进口通道,出口通道未示出)。换句话说,该室与限定进口和/或出口通道腔的内部表面部分结合的内部表面部分彼此正交地相交。借助于这种配置,通向进口和出口通道的开口相对狭窄。

[0097] 图 8A 描绘了样品室 80 的示范性实施例的俯视图,其中限定该室 80 的表面部分(分别靠近通向进口和出口通道 82 和 84 的开口 86 和 88)设置成提供到通道 82 和 84 的平滑过渡。即,如图 8A 所示,表面部分 81, 83, 85 和 87 不与由进口和出口通道 82 和 84 限定的腔的内部表面部分正交。在通道 82 和 84 与限定该室 80 的表面之间设置不正交接合可以增加通向通道 82 和 84 的开口的尺寸。借助于在出口通道 84 处的这种增大的开口,降低了弯月面阻止开口和出口通道 84 的趋势,在该室 80 内截留气泡的趋势也是如此。

[0098] 此外,在进口通道 82 处设置平滑过渡(例如,圆角)可以提高压力场的一致性,籍此促进样品弯月面运动通过该室的一致性。例如,膨胀率降低,从而改进样品室的装填。

[0099] 图 8B 是微流装置 810 的一部分的透视图,微流装置 810 包括与进口通道 82 流动连

通的样品室 80。如图 8B 所示,内部表面部分 81 和 83 以不垂直的角度与由进口通道 82 限定的腔的内部表面部分相交。换句话说,部分 81 和 83 相对于通道 82 靠近部分 81 和 83 上游的纵轴线向外成扇形传播。例如,部分 81 和 83 以从约 30 度到约 60 度范围的角度(例如,以约 30 度)向外成扇形传播。虽然图 8B 未示出出口通道,但是应当理解的是,可以设置这种出口通道且具有类似于图 8B 所示的过渡部分,如上所述。此外,应当理解的是,通向样品室的进口和出口通道中的一个或两者以不垂直的角度与该室结合,如参考图 8A 和 8B 讨论的那样。

[0100] 因而,该室的进口和 / 或出口区域可以从进口和出口通道与该室的典型正交相交改进为在进口和 / 或出口通道的内部表面部分与该室的内部表面部分相交的位置处例如包括圆角、角度、或更高阶多项式形状。应当理解的是,进口和出口区域的过渡型面(例如,进口和出口通道与限定该室的表面相交处的表面)可以彼此相同或不同。

[0101] 此外,在可替换示范性方面,除了图 8A 所示的内部表面部分之外的内部表面部分包括平滑过渡。图 8C 描绘了该室 80 的示范性实施例的侧视图,其中,该室 80 包括内部表面部分 801 和 802,内部表面部分 801 和 802 以不正交的角度与限定进口和出口通道 82 和 84 的腔的相应内部表面部分相交。换句话说,如图 8C 所示,内部表面部分 801 和 802 大致形成圆角,该圆角在进口和出口通道 82 和 84 之间 z 方向提供平滑过渡,籍此增加进口开口 86 和出口开口 88 的尺寸。如上文讨论的那样,应当理解的是,进口和出口区域中的一个或两者可包括图 8C 所示的平滑过渡。图 8D 描绘了室 80 的透视图,该室 80 具有进口通道 82,进口通道 82 在 z 方向以不正交的角度与室 80 结合,如上文参考图 8C 描述的那样。即,内部表面部分 801 以不垂直的角度与限定进口通道 82 的腔的内部表面部分结合。图 8D 未示出与该室 80 流动连通的出口通道。然而,应当理解的是,可以设置这种出口通道,且可以或可以不以垂直角度与该室结合。

[0102] 进口和出口通道可包括不同的过渡,例如,圆角尺寸不同和 / 或形状不同。此外,根据不同示范性实施例,进口和出口中的一个或两者可设置如图 8A 和 8B 所示的过渡(例如,在 x 方向的平滑过渡)与图 8C 和 8D 所示的过渡(例如,在 z 方向的平滑过渡)组合。例如,参考图 8E,在该图所示的进口通道 82 和该室 80 之间 x 方向和 z 方向都设置平滑过渡。可替换地,图 8A 和 8B 所示和图 8C 和 8D 所示的过渡可以彼此独立地使用且不需要组合。

[0103] 根据其他示范性实施例,样品室的总体形状可以改进,以帮助避免在装填期间的气泡截留。例如,样品室的形状可以从具有大致圆形截面配置变成更细长的形状,例如椭圆状(例如,椭圆形)截面配置。使得该室的尺寸在大致垂直于样品流动通过该室的方向变窄(换句话说,使得该室大致在样品流动方向加长)同时大致保持该室的体积,样品的弯月面以大致一致的方式移动通过该室,使得整个弯月面在大致相同的时刻到达该室的出口。

[0104] 图 24A 和 24B 示出了微流装置的示范性实施例的部分平面图,微流装置包括主流体通道 2425,主流体通道 2425 与分别通向多个样品室 2420a 或 2420b 的多个进口支通道 2422 和将每个样品室 2420a 和 2420b 与排出室 2428 连接的多个出口支通道 2424 流动连通。因而,在图 24 中,样品朝每个主流体通道 2425 的底部供应,且以朝进口通道 2422 的方向流动,进入样品室 2420a 和 2420b,流出出口通道 2424,且进入排出室 2428。在图 24A 和 24B 的示范性实施例中,样品室 2420a 和 2420b 从例如图 1 所示的大致圆形形状改进为在

通过该室的样品流的方向的大致细长形状。在图 24A 中,样品室 2420a 具有大致椭圆形,在图 24B 中样品室 2420b 具有带有扁平横向壁部分 2421b 和 2423b 的大致椭圆形。扁平横向壁部分利于该室 2420b 的机加工和 / 或模制。如上文讨论的那样,样品室 2420a 和 2420b 的体积与具有大致圆形配置的室的体积大致相同。因而,根据在此的教导,每个室 2420a 和 2420b 的体积为约 $1.35 \mu\text{L}$,深度为例如约 $500 \mu\text{m}$ 。在其他不同的示范性实施例中,这种室设置成容纳不超过 $100 \mu\text{L}$,不超过 $75 \mu\text{L}$,不超过 $50 \mu\text{L}$,不超过 $25 \mu\text{L}$,不超过 $1 \mu\text{L}$ 。在一些实施例中,这种室设置成容纳例如约 $30 \mu\text{L}$ 。根据不同示范性实施例,样品室 2420a 和 2420b 的短轴尺寸 w (例如,直径)范围为约 1.0mm 到约 1.8mm ,长轴尺寸 h (例如,直径)范围为约 2.1mm 到约 3.2mm 。例如,短轴尺寸 w (例如,直径)为约 1.32mm ,长轴尺寸 h (例如,直径)为约 2.56mm 。应当理解的是,样品室可以具有与图 24A 和 24B 所示形状不同的细长形状,包括但不限于例如大致矩形形状。

[0105] 图 24A 和 24B 所示各个通道和室的布置仅仅是示范性的,且根据在此的教导的其他布置也在本发明的范围内。然而,图 24A 和 24B 所示的布置,在每个装置的室 2420a 和 2420b 的进口侧区域之间提供大致一致的节距,在设置带有干燥的试剂的样品室 2420a 和 2420b 时提供益处,如从下文图 23 的示范性实施例的描述显而易见的那样。

[0106] 对于微流装置的各种应用,包括例如在使用微流装置用于生物试验时,干燥的试剂可以放置(例如,“点射”)到该装置的样品容纳部分中,从而在该装置用要分析的样品装填时,在样品装载到样品容纳部分时,该样品和试剂混合。设置干燥的试剂可改进在室温时各种组成的稳定性,包括例如蛋白质,如 DNA/RNA 聚合酶。如在此使用的,术语“干燥的试剂”或其变型指的是液体试剂,其中已经通过液体试剂例如被冻干、冷冻干燥、真空干燥、或气体干燥(例如,空气干燥、氮气干燥或由任何其他惰性气体(不与在液体试剂中干燥的任何试剂反应或相互作用)干燥)的过程至少部分地去除液体,其中,该气体可以处于大气温度、加热或冷却,大气空气和 / 或其他可以处于大气压力或压缩(例如压缩氮),或受压(例如,强迫通风,借助于任何装置,包括但不限于风扇或鼓风机)。此外,微流装置的轻便性和 PCR 的灵敏性是附加的益处,因为干燥的试剂可以相对容易存储且含有 PCR 试剂的样品溶液在与干燥的 PCR 试剂混合时不会稀释。由于这些不同原因中的至少一些,干燥的试剂放置在微流装置的室中,例如微流芯片、托盘或卡。

[0107] 通常,液体试剂分配在微流装置的室中心,如图 1 所示,且被干燥(例如,冻干)。图 9A 示意性地描绘微流样品室 90 的示范性实施例,样品室 90 具有干燥的试剂 R 放置在限定该室 90 的底表面 95 上。试剂 R 大致放置在该室 90 的中心。已经发现,借助于干燥的试剂 R 的中心定位,在用样品流体(例如水基核酸溶液)经由进口通道 92 装载该室 90 时发生可变的装填结果。在一些情况下,发现装填效率在存在中心干燥的试剂 R 时比在没有干燥的试剂存在于该室中的情况下更差,装填效率 FE_c 可以根据 $FE_c(\%) = 100 * (WF_c / W_{cd})$ 计算,其中, W_{cd} 是每个微流芯片具有在中心的干燥的试剂的室的数量, WF_c 是在装填具有在中心的干燥的试剂的室之后这些室中没有气泡形成的数量。

[0108] 基于如图 1 所示的微流装置进行的 100 次试验,平均装填效率对于 24 个在室中没有试剂的室来说为约 85%。如下文进一步阐述的那样,对于在该室中设置在中心的干燥的试剂的试验来说,如图 9A 示意性地所示,平均装填效率为约 47.6%。

[0109] 为了改进装填效率且大致阻止或防止气泡截留在含有干燥的试剂的室中,已经发

现,根据本发明,该室经由干燥的试剂在该室内选择性定位而物理地改进,从而实现在样品装填该室时样品流体弯月面的希望的运动。更具体而言,发明人已经发现,根据干燥的试剂在该室中的位置,弯月面可以更一致的方式传播通过该室。

[0110] 为了将干燥的试剂在该室内的位置对装填性能的影响进行比较,液体试剂分配在中心、靠近进口通道、和靠近微流芯片的室的出口通道,该微流芯片具有与图 1 示意性地示出的结构类似的结构。每个室具有约 $1.35 \mu\text{L}$ 的体积。试剂经由自动分配器定位在该室中且在芯片上干燥,该室在包括环烯烃聚合物 (COP) 基底的基底中形成。含有干燥的试剂的芯片用双面压敏胶粘剂 (PSA) 膜 (图 1 未示出) 碾压,以密封在 COP 基底中形成的室和通道。膜和多个透气不透液体隔膜条设置在 PSA 膜与 COP 基底相对的侧面上和每行排气孔和排出室 28 (在图 10A, 10B, 12A, 12B, 14A, 14B, 18A 和 18B 中的每个中可以看到一个这种隔膜条) 上,该膜包括与图 1 所示的排出室 28 对齐的排气孔。对于所使用的碾压双面 PSA 膜、排气孔和隔膜条的其他细节,参考于 2006 年 4 月 26 日提交的美国申请 No. 11/380,327 中公开的各个实施例,该申请具有相同的受让者,题为“Systems and Methods for Multiple Analyte Detection”,该申请的全部内容作为参考引入。

[0111] 该室用核酸 (示例 1-3) 或红染料 (示例 4) 溶液 (具有 8.0 的 PH 值的 10mM TrisHCl) 之一借助于注射泵以 $40 \mu\text{l}/\text{min}$ 装填。在装填前后获取该室的图片,且溶液在该室中的运动在装填期间被录像。装填效率根据上文所述 (FEc) 对在中心的干燥的试剂确定。对于进口侧 (例如,靠近进口通道) 的干燥的试剂,装填效率 $\text{FE}_i(\%)$ 基于微流芯片中室的数量根据 $\text{FE}_i(\%) = 100 * (\text{WFi}/\text{Wid})$ 计算,其中, Wid 是每个微流芯片具有在进口侧的干燥的试剂的室的数量, WFi 是在装填具有在进口侧的干燥的试剂的室之后这些室中没有气泡形成的数量。

[0112] 图 10-16, 18, 19 和 21 示出了在试验期间和试验 (例如微流芯片的装填) 之后获取的微流芯片的不同图像。在计算干燥的试剂 (如图 10A, 10B, 12A, 12B, 14A 和 14B 中显现的那样) 在进口侧和在中心定位的装填效率时,每个芯片中仅 20 个室用来计算。离微芯片 (例如,如图 1 所示) 的进口右边最远的列的四个室免除计算,因为这些室在没有干燥的试剂时展示了高频率的气泡形成。应当相信,在没有干燥的试剂的这些室中观察到的高频率的气泡形成是由于进口和出口通道配置不同于所示的 20 个室。图 1 示意性地描绘了在该图的极右列中包含的四个室 20 和它们相应的进口和出口通道配置,与该室的其余列比较。

[0113] 不同对比研究的结果在下文阐述。

[0114] 示例 1- 装填具有在中心的干燥的试剂的室。

[0115] 135nL 液体试剂由液体试剂分配器分配在微流芯片的样品室的中心处且然后干燥 (例如,冻干)。图 10A 是微流芯片 110 的一部分的图形,示出了具有位于该室中心的干燥的试剂 R (由白斑表示) 的多个室 120。如上文所述,图 10A 中示出了 20 个室是用于计算装填效率的室。含有在中心的干燥的试剂的芯片,如图 10A 所示,然后如上文所述被碾压。芯片 110 也包括用于通风的疏水性隔膜 135 (显示为经由图 10A 的白条),如上文所述。主流体通道 126 经由进口 (未示出) 在图 10A 中通道 126 的左手顶侧连接到注射泵,室 120 用核酸溶液经由主流体通道 126 和进口支通道 122 装填。

[0116] 图 10B 示出了在室 120 用核酸溶液装填之后图 10A 的芯片的该部分的快照。在图 10B 中可以看出,一些室 120 在被装填之后在其中含有截留的气泡 B (应当注意,在图 10B 中

不是所有的气泡都标记)。在装填之后,对没有气泡形成的室 120(基于每个试验芯片所包含的 20 个室)进行计数,以确定 WFc 值,装填效率 FEc 根据上文所述计算,其中 Wcd 为 20。基于试验的 11 个芯片,对于含有在中心的干燥的试剂的室而言,每个芯片的平均装填效率 FEc 计算为 47.6% ±12.3。

[0117] 样品弯月面在该室中的运动还被录像。图 11 示出了在含有在中心的干燥的试剂的室在用样品装填时的不同的快照。具体地,图 11A 示出了装填具有在中心的干燥的试剂 R 的室 120 的不同的快照,其中没有发生气泡截留,而图 11B 示出了装填具有在中心的干燥的试剂 R 的另一室 120 的快照,其中发生气泡截留。(应当注意,对图 11A 中的每个快照示出了同一个室,且该对图 11B 中的每个快照示出了与图 11A 不同的同一个室。)在图 11A 和 11B 中最左边位置处的每个照片中,流体经由朝每个室 120 的底部左侧角部布置的通道 122 供应。由行进的样品流体形成的可看到的弯月面 M 在图 11A 和 11B 中标记,截留在被装填的室 120 中的气泡 B 在图 11B 中标记。通常,可以观察到,弯月面 M 在具有在中心的干燥的试剂的室 120 的运动类似于弯月面 M 在没有干燥的试剂的室中的运动。

[0118] 示例 2- 装填具有定位在进口侧的干燥的试剂的室

[0119] 135nL 液体试剂由液体试剂分配器朝微流芯片的除了两个之外的所有样品室的进口侧(例如,靠近进口通道)分配且然后干燥(例如,冻干)。试剂朝出口侧定位的两个室是位于距离流体进口右边最远的列中的室(如图 1 所示且在图 12A 中未示出),该列中的四个室被排除不用于计算装填效率。图 12A 是微流芯片 210 的一部分的图形,示出了具有位于室 220 进口侧靠近室 200 进口通道 222 的干燥的试剂 R(由白斑表示)的多个室 220。图 12A 中示出了 20 个室是用于计算装填效率的室。含有在进口侧的干燥的试剂的芯片,如图 12A 所示,然后如上文所述被双面 PSA 膜碾压。芯片 210 也包括疏水性隔膜 235(图 12 中用于通风的白条),如上文所述。主流体通道 226 在图 12A 中通道 226 的左手顶侧连接到注射泵,室 220 用核酸溶液经由主流体通道 226 和进口支通道 222 装填。

[0120] 图 12B 示出了在室 220 用核酸溶液装填之后图 12A 的芯片的该部分的快照。在图 12B 中可以看出,一些室 220 在被装填之后在其中含有截留的气泡 B(应当注意,在图 12B 中不是所有的气泡都标记)。在装填之后,对没有气泡形成的室 220(基于每个试验芯片所包含的 20 个室)进行计数,以确定 WFi 值,装填效率 FEi 根据上文所述计算,其中 Wid 为 20。基于试验的 11 个芯片,对于含有在进口侧定位的干燥的试剂的室而言,每个芯片的平均装填效率 FEi 计算为 65.0% ±9.6。

[0121] 样品弯月面在该室中的运动还被录像。图 13 示出了在含有在进口侧的干燥的试剂的室在用样品装填时的不同的快照。具体地,图 13A 示出了装填具有在进口侧的干燥的试剂 R 的室 220 的不同的快照,其中没有发生气泡截留,而图 13B 示出了装填具有在进口侧的干燥的试剂 R 的另一室 220 的快照,其中发生气泡截留。在图 13A 和 13B 中最左边位置处的每个照片中,样品流体经由朝每个室 220 的底部左侧角部布置的通道 222 供应。由行进的样品流体形成的可看到的弯月面 M 在图 13A 和 13B 中标记,截留在被装填的室 220 中的气泡 B 在图 13B 中标记。

[0122] 对于具有进口侧的干燥的试剂的室来说,如此定位的试剂趋于引导样品(核酸溶液),以进入相对于中心线对称的室中,该中心线将图 13A 中的进口和出口通道 222 和 224 连接。一旦弯月面 M 的两端开始朝出口通道 224 运动,例如,如图 13A 中从左开始的第二个

快照所示,只要整个弯月面的行进速率保持相同,就没有气泡形成。

[0123] 因为该室 220 的表面是大致疏水性的(例如,由于制成它们的塑料材料),在进口侧添加干燥的试剂趋于使得该室表面在该位置处是“实质上”亲水性的。换句话说,在进口侧的试剂趋于在样品进入该室 220 时吸收样品,且使得初始弯月面传播在进口侧是平坦的(例如,一致地趋近于出口通道 224)。这也趋于有助于使得进一步的弯月面传播是大致一致的。

[0124] 示例 3- 装填具有定位在进口侧的干燥的试剂的室

[0125] 为了试图增加含有进口侧的干燥的试剂的室的装填效率,使用在微流芯片的室的进口侧上分配的更大体积的液体试剂进行试验。在这些试验中,260nL 液体试剂由液体试剂分配器朝微流芯片的除了两个之外的所有样品室的进口侧(例如,靠近进口通道)分配且然后干燥(例如,冻干)。试剂朝出口侧定位的两个室是位于距离流体进口右边最远的列中的室(如图 1 所示且在图 14A 和 14B 中未示出),该列中的四个室被排除不用于计算装填效率。图 14A 是微流芯片 410 的一部分的图形,示出了具有位于室 420 进口侧靠近室 420 进口通道 422 的干燥的试剂 R(由白斑表示)的多个室 420。如同示例 1 和 2 一样,图 14A 中不是芯片 410 的所有室都用于计算装填效率,而是仅 20 个室。含有在进口侧的干燥的试剂的芯片,如图 14A 所示,然后如上文所述被双面 PSA 膜碾压,且包括用于通风的疏水性隔膜 435(图 14A 和 14B 的白条),如上文所述。主流体通道 426 在图 14A 中通道 426 的左手顶侧连接到注射泵,室 420 用核酸溶液经由主流体通道 426 和进口支通道 422 装填。

[0126] 图 14B 示出了在室 420 用核酸溶液装填之后图 14A 的芯片的该部分的快照。在图 14B 中可以看出,一些室 420 在被装填之后在其中含有截留的气泡 B(应当注意,在图 14B 中不是所有的气泡都标记)。在装填之后,对没有气泡形成的室 420(基于每个试验芯片所包含的 20 个室)进行计数,以确定 WFi 值,装填效率 FEi 根据上文所述计算,其中 Wid 为 20。基于试验的 25 个芯片,对于含有在进口侧 260nL 的干燥的试剂的室而言,每个芯片的平均装填效率 FEi 计算为 95.0% ± 7.0。

[0127] 样品弯月面在该室中的运动也被录像。图 15 示出了在含有 260nL 在进口侧的干燥的试剂的室在用样品装填时的不同快照。具体地,图 15A 示出了装填具有在进口侧的干燥的试剂 R(与图 14A 所述类似)的室 420 的不同快照,其中没有发生气泡截留,而图 15B 示出了装填具有在进口侧的干燥的试剂 R 的室 420 的快照,其中发生气泡截留。在图 15A 和 15B 中最左边位置处的每个照片中,样品流体经由朝每个室 420 的底部(15A)或顶部(15B)左侧角部布置的通道 422 供应。由行进的样品流体形成的可看到的弯月面 M 在图 15A 和 15B 中标记,截留在被装填的室 420 中的气泡 B 在图 15B 中标记。

[0128] 在示例 3 中,增加量的液体试剂靠近进口侧分配使得干燥的试剂比示例 2 中覆盖该室底表面的更大面积。因而,在该室装填期间,示例 3 中的干燥的试剂将液体样品引导到出口通道的约一半距离,籍此减少样品必须行进到出口通道的距离。换句话说,干燥的试剂用作吸收机构,以在液体接触该室中的试剂时吸收该液体,使得该室表面在该位置处是“实质上”亲水性的,如上文讨论的那样。应当相信,由于样品需要行进通过该室(例如,不用试剂引导)的距离缩短,气泡形成减少。此外,从图 15B 右边的最后快照可以看出,在增加量的干燥的试剂存在于朝该室的进口侧的情况下形成的气泡往往是相对小的。

[0129] 图 16A 和 16B 示出了在示例 3 中从装填效率计算排除的两个室 420(例如,位于图

1 示出的微流芯片中的流体进口右边最远处的该列四个室中的两个室) 的快照。在图 16A 和 16B 中, 室 420 具有彼此隔开不是 180 度的进口通道 422 和出口通道 424, 图 14 和 15 中所示的室 420 也是如此。在图 16A 和 16B 中, 干燥的试剂 R 定位在室 420 的进口通道 422 附近。然而, 在图 16A 中, 面朝该室 420 中心的干燥的试剂表面 Rs 以不垂直的方向面向出口通道 424。在图 16B 中, 面朝该室 420 中心的干燥的试剂表面 Rs 大致垂直于出口通道 424。在图 16A 和 16B 中, 进口和出口通道以及室中的干燥的试剂 R 的位置的示意性描述可以分别从图 17B 和 17C 中看出。在图 17B 和 17C 中, 室标记为 C, 进口通道标记 I, 出口通道标记 O, 干燥的试剂标记 R, 干燥的试剂表面标记 Rs。

[0130] 基于 10 个微芯片的装填, 具有图 16A 的进口和出口通道几何形状以及干燥的试剂的设置室装填 50% 的时间, 而具有图 16B 的通道配置和试剂设置的室装填 90% 的时间。该观察表示, 干燥的试剂表面 Ts 大致垂直于出口通道 (例如如图 16B 的配置且在图 17C 中示意性地示出) 对于在没有气泡形成的情况下装填室来说是重要的因素。此外, 基于上述示例的试验结果, 将干燥的试剂设置在该室的进口侧对于在没有气泡形成的情况下装填室来说也是重要的因素, 尤其是如果进口和出口通道相隔 180 度。

[0131] 因而, 通过将干燥的试剂设置成使得面向该室中心的试剂表面大致垂直于出口通道, (例如, 如图 16B, 17A 和 17C 所示) 试剂往往以希望的方式引导液体样品的弯月面, 从而弯月面的不同部分距离出口通道大致相同的距离。即, 由于面向该室中心的试剂表面的不同部分距离出口通道大致相同的距离, 由试剂引导的弯月面也具有距离出口通道大致相同距离的不同部分, 且往往以该方式运动通过该室。这往往防止弯月面的一侧在另一侧之前到达出口通道, 从而防止由于样品阻塞出口通道引起的气泡截留。另一方面, 当干燥的试剂的一侧比另一侧更靠近出口通道时, 如图 16A 和 17B 所示, 从干燥的试剂更靠近出口通道的侧开始, 弯月面的这一侧比另一侧更早到达出口通道, 同样因为在样品进入该室时试剂趋于引导 (例如, 吸收) 样品, 且阻止气体 (例如, 空气) 逃逸。如前文所述, 在弯月面的一侧在另一侧之前到达出口通道时引起气泡形成。

[0132] 示例 4- 装填具有设置在出口侧的干燥的试剂的室

[0133] 为了进一步确定干燥的试剂在微流芯片的室内的设置对气泡形成的影响, 使用位于该室出口侧的干燥的试剂进行试验。在该试验中, 135nL 液体试剂由液体试剂分配器朝出口侧 (例如, 靠近出口通道) 分配且然后干燥 (例如, 冻干)。图 18A 是微流芯片 810 的一部分的图形, 示出了具有位于室 820 出口侧靠近室 820 的出口通道 222 的干燥的试剂 R (由白斑表示) 的多个室 820。如图 18A 所示, 芯片 810 用双面 PSA 膜碾压, 且包括用于通风的疏水性隔膜 835 (在图 18A 和 18B 中显示为白条), 如上文所述。主流体通道 826 在图 18A 中通道 826 的左手顶侧连接到注射泵, 室 820 用红染料 (具有 8.0 的 PH 值的 10mM TrisHCl) 经由主流体通道 826 和进口支通道 824 装填。与示例 1-3 相比, 在微流芯片 810 中, 所有 24 个室 820 都用于计算以确定装填效率。

[0134] 图 18B 示出了在室 820 用红染料溶液装填之后图 18A 的芯片 810 的快照。在图 18B 中可以看出, 所有室 820 在被装填之后在其中都含有截留的气泡 B。因而, 基于试验的单个芯片, 对于含有在出口侧的干燥的试剂的芯片而言, 装填效率计算为 0%。

[0135] 样品弯月面在该室 820 中的运动也被录像。图 19 示出了在含有在出口侧的干燥的试剂的室在用样品装填时的不同快照。在图 19 中最左边位置处的照片中, 样品溶液经由

朝每个室 820 的底部左侧角部布置的通道 822 供应。可以看到,由行进的样品溶液形成的弯月面 M 和截留在被装填的室中的气泡 B 在图 19 中标记。

[0136] 将干燥的试剂设置在室的出口侧往往使得首先到达试剂的行进样品弯月面的部分在落后的弯月面部分之前到达出口通道。如上文所述,这可能导致弯月面的一部分在其他侧之前到达出口通道,从而阻止出口通道将气体从该室中转移,且使得气泡截留在该室中。

[0137] 为了概述上述不同示例的结果,确定微流芯片中的室中的平均装填效率,其中 135nL 液体试剂在该室的中心位置处分配和干燥每个芯片是 $47.6\% \pm 12.3$,对于相同量液体试剂在进口侧位置(例如,大致如图 17A 示意性示出的室/试剂配置)分配和干燥的室来说每个芯片是 $65.0\% \pm 9.6$ 。对于 260nL 液体试剂在室中的进口侧位置(例如,大致如图 17A 示意性示出的室/试剂配置)分配和干燥的室来说每个芯片的平均装填效率是 $95.0\% \pm 7.0$ 。且对于 135nL 液体试剂在室的出口侧位置(例如,大致如图 17D 示意性示出的室/试剂配置)分配和干燥的室来说每个芯片的平均装填效率是 0%。换句话说,出口侧设置的干燥的试剂导致所有室中的气泡截留。

[0138] 图 20 是描绘上述示例 1-3 的装填效率结果的条形图,用于计算每个芯片平均装填效率的芯片数量在图中每条中显示。

[0139] 从上述结果可以看出,干燥的试剂的进口侧设置导致装填效率的增加,更大数量的干燥的试剂(例如,260nL 对 135nL)也显著地增加装填效率。基于装填效率试验结果和装填该室溶液的观察,应当相信,设置在进口侧的干燥的试剂引导弯月面大致垂直于出口通道运动,且缩短弯月面必须在该室(例如,微流芯片的疏水性室)内运动到达出口的距离(即,由于在样品流体在该室内行进时试剂吸收样品流体),这有助于防止气泡形成和截留。换句话说,应当相信,虽然微流芯片的室是大致疏水性的,位于芯片进口侧的干燥的试剂趋于增加芯片的亲水性,这使得该室在试剂设置的区域是“实质上”亲水性的。这继而以利于弯月面以大致一致的运动方式引导样品通过该室朝出口通道,从而弯月面的所有部分在大致相同的时刻到达出口通道。

[0140] 此外,如示例 3 讨论的那样,当干燥的试剂防止在进口侧但是不垂直于出口(如 16A 所示和图 17B 示意性地示出)时,50%的室在装填之后含有气泡。当干燥的试剂垂直于出口且靠近图 16B 和图 17C 示意性示出的位置中的进口侧放置时,10%的室在装填之后形成气泡。因而,基于上文发现,将干燥的试剂设置在微流室的进口侧处或附近且以大致垂直的方向面向出口通道,例如图 17A 和 17C 示意性地示出,利于使弯月面以大致一致的方式运动通过该室,从而防止在装填该室时气泡形成和截留,如上文讨论的那样。

[0141] 图 21 示出了室 420 装填的快照,其具有干燥的试剂 R 在缩微卡的室 420 内的有益设置。具体地,图 21 示出了装填具有如 16B 所示和图 17C 示意性地示出的试剂/通道配置的室 420 的快照,其中进口和出口通道不彼此对齐(即,分开小于 180 度),且试剂设置在靠近进口处且表面面向该室 420 的中心大致垂直于出口通道 424。在图 21 中,样品溶液经由进口通道 422 引入。弯月面 M 朝每个室 420 的出口通道 424 的前进以快照显示。在图 21 示出的序列中最后快照中可以看出,在装填该室 420 之后没有气泡截留。

[0142] 现在参考图 23,示出了微流装置的样品室 2320 的另一示范性布置。如图所示,每个样品室 2320 与进口支通道 2322 和出口支通道 2324 流动连通。进口支通道 2322 继而与

主流体通道部分 2326, 2327 和 2328 流动连通, 主流体通道部分 2326, 2327 和 2328 可能不彼此流动连通。每个样品室 2320 包括朝该室 2320 的进口侧靠近进口通道 2322 的开口设置的干燥的试剂 R。为了利于将干燥的试剂 R 例如经由多端点射器 (multi-tip spotter) 设置 (例如, 点射) 在每个样品室 2320 中, 图 23 的示范性实施例包括在每个样品室 2320 中希望设置试剂 R 的位置之间的所有方向中的大致一致的距离 (例如, 节距)。即, 如图 23 所示, 每个干燥的试剂位置之间的水平距离 X 和竖直距离 Y 在样品室 2320 的整个阵列中都相同。在示范性方面, 距离 X 和 Y 为约 4.5mm。在所有方向 (例如, 图 23 所示的水平和竖直方向两者) 设置大致一致的节距利于干燥的试剂按希望设置在微流装置的所有室 2320 中, 假设所有室 2320 相对于它们的进口通道和出口通道取向设置成大致相同, 例如如图 23 所示。换句话说, 在图 23 的示范性实施例中, 该阵列的每个室 2320 的进口通道 2322 和出口通道 2324 设置成相隔 180 度。此外, 进口通道 2322 和出口通道 2324 在相同的相对位置与每个室 2320 结合, 例如靠近底部和顶部位置, 如图 23 所示。使用多端点射器装填大致一致的节距的样品室 2320 利于点射器合适自动地设置在相对于样品室 2320 的希望位置处以促进干燥的试剂 R 的希望设置, 多端点射器具有彼此等距地设置的点射端。虽然希望 X 和 Y 彼此相等, 但是根据不同示范性实施例, X 和 Y 的值可以不同。在任何情况下, 根据不同实施例, X 和 / 或 Y 的值可以小于或等于约 9mm, 例如约 4.5mm, 或例如约 2.25mm, 或例如约 1.1mm 等。

[0143] 如上所述, 图 23 的示范性实施例也包括对于每个样品室 2320 而言相隔约 180 度就位的进口通道 2322 和出口通道 2324。如已经讨论过的那样, 将进口通道 2322 和出口通道 2324 隔开 180 度允许样品弯月面在室 2320 内运动, 使得大致整个样品前锋在相同时刻到达出口通道 2324, 籍此使得气泡截留在室 2320 中的可能性最小。此外, 由于每个样品室 2320 具有相隔 180 度的进口通道 2322 和出口通道 232, 干燥的试剂的点射可以发生在每个室 2320 内相对于进口和出口通道 2322 和 2324 大致相同的位置。

[0144] 如上文讨论的那样, 控制干燥的试剂在样品室内的位置显著地降低或防止在装填期间气泡的截留。例如, 希望将干燥的试剂设置成靠近样品室的进口侧。为了将干燥的试剂设置在样品室中, 液体形式的试剂例如朝该室的进口侧分配 (例如, 点射) 在该室中且干燥 (例如, 冻干)。需要相对严格的公差来将分配装置 (例如, 分配喷嘴) 定位在相对于样品室的合适位置处, 以将试剂设置在样品室内希望位置处。同样, 液体试剂在它干燥时趋于从其在样品室内的希望位置传播。在液体试剂靠近该室进口侧分配的情况下, 试剂趋于例如朝该室出口通道传播。

[0145] 如上所述, 图 3A 的样品室 20a 的示范性实施例包括设置在进口通道 22a 和出口通道 24a 之间样品室 20a 的大致中心处的脊状物 36a。如参考图 3A 的实施例描述的那样, 借助于在试剂到该室 20a 的进口侧 (例如, 靠近进口通道 22a) 放置 (例如, 点射) 时使得液体试剂停止传播通过脊状物 36a, 脊状物 36a 有助于控制干燥的试剂在室中的位置。图 25-30 示出了设置成控制干燥的试剂在样品室内的设置的各种其他示范性实施例。例如, 图 25-30 示出了在样品室中包括的不同特征 (例如, 改进), 以大致阻止或防止朝样品室进口侧点射的液体试剂在试剂干燥时以不希望的方式从进口侧朝出口侧传播。

[0146] 参考图 25 和 25A, 根据不同实施例, 样品室 2520 设置有小槽 2550, 槽 2550 设置在进口通道 2422 和出口通道 2524 之间室 2520 大致中心处。槽 2550 以大致垂直于进口通道 2422 和出口通道 2524 的方向延伸大致通过室 2520, 如图 25 所示 (应当注意, 图 25-30 的一

系列图表示沿每个图示出的剖面线截取的每个图的剖视图。)槽 2550 设置成截留在室 2520 中朝进口通道 2522 点射的液体试剂,以防止在液体试剂干燥时它以朝出口通道 2524 的方向传播经过槽 2550。虽然图 25 和 25A 所示的槽 2550 具有大致方形的型面,但是槽 2550 可以具有任何配置,包括但不限于例如三角形、圆形、椭圆形等。同样,取代槽,类似于图 3A 的脊状物可以设置且具有根据在此教导的任何配置。

[0147] 图 26-28A 示出了样品室的其他示范性实施例,该样品室包括物理改进,该物理改进利于控制在样品室中分配的液体试剂的传播,从而控制干燥的试剂在样品中的位置。在图 26-28 的每个实施例中,室 2620,2720 和 2820 设置有小凹穴(例如,井)2650,2750 和 2850,小凹穴(例如,井)2650,2750 和 2850 设置成截留分配的液体试剂且使得它不能传播。在图 26-28 的实施例中,凹穴 2650,2750 和 2850 借助于在进口通道和室 2620,2720 和 2820 的大致中心之间设置室 2620,2720 和 2820 的更深区域而形成。凹穴 2650,2750 和 2850 使得朝室 2620,2720 和 2820 进口侧分配的液体试剂停止传播远离进口侧通过室 2620,2720 和 2820 的中心附近的凹穴 2650,2750 和 2850 边缘。如图 26A,27A 和 28A 所示,凹穴 2620,2720 和 2820 具有不同的配置,包括但不限于例如,大致方形的型面(图 26A)、大致三角形的型面(图 27A)和大致圆形的型面(图 28A)。其他型面也是合适的且认为在本发明的范围内。

[0148] 根据其他示范性实施例,样品室的表面部分可以改进,从而防止在液体试剂干燥时液体试剂传播到该室中的不希望位置。图 29 和 29A 示出了样品室 2920 的示范性实施例,样品室 2920 包括在样品室 2920 底表面上的粗糙(例如,有纹理)表面部分 2950。粗糙表面部分 2950 可覆盖从进口通道 2922 到室 2920 的大致中心的样品室底表面中的约一半。样品室 2920 的底表面部分 2950 上的这种纹理大致防止设置靠近进口通道 2922 的分配的液体试剂传播经过室 2920 中心处的粗糙表面部分 2950 的边缘和朝出口通道 2924。设置粗糙和/或有纹理表面部分 2950 起作用,以增加表面部分 2950 的亲水性。取代纹理,增加表面部分 2950 的亲水性的其他表面改进可以用来大致防止分配的液体试剂在它干燥时传播经过表面部分 2950。

[0149] 在图 25-29 的示范性实施例中,样品室的底表面部分包括设置成防止分配的液体试剂传播经过室的大致中心和朝出口通道 2924 的改进。根据不同实施例,这种改进也可以设置在样品室的横向表面部分上。图 30 和 30A 描绘了样品室 3020 的示范性实施例,样品室 3020 包括从室 3020 的横向表面部分朝室 3020 中心延伸的小突起 3050。小突起 3050 设置在进口通道 3022 和出口通道 3024 之间室 3020 的大致中心处,从而防止靠近进口通道 3022 分配的液体试剂在室 3020 中传播通过突起 3050 朝出口通道 3024。突起 3050 从室 3020 的大约底部延伸且具有从室 3020 的约一半高度到室 3020 的约全部高度范围内的高度。图 30 中的突起 3050 具有大致三角形截面,但是可以使用具有其他截面的突起。同样,取代突起,凹部(例如,槽)可设置在横向表面部分中。

[0150] 上述根据本发明示范性方面的不同机构对装载微流装置的样品容纳部分的样品的弯月面的运动提供改进的控制。此外,在此公开的各种室改进利于微流装置的制造,该微流装置设置成降低或防止气泡截留在该装置的样品容纳部分(例如,室)中的至少一些中。具体地,由于在此所述的各种室特征作为微流装置的一部分在宏观水平上制造或包括,即与例如试图控制(例如,降低)微观水平上的表面粗糙度,和/或化学地改变室相对,从而

设置这种特征来控制弯月面的运动是较简单而便宜的。此外,在此所述特征的至少一些对于样品容纳部分表面可润湿性是相对不敏感的,对于样品容纳部分的污染也是相对不敏感的,籍此对弯月面的运动提供控制,而与样品容纳部分中存在的状况无关。

[0151] 本领域技术人员应当理解的是,在此描述的各种示范性实施例可以单独地使用或彼此组合使用。此外,在此所述的各种物理改进可以与表面处理、冲洗、和用于处理微流装置的其他常规技术组合使用。

[0152] 此外,在此所述的技术和装置可应用于任何微流装置,其中,空室(例如,单个室)用液体通过进口装填,且其中由液体取代的空气被强行通过出口排出该室。因而,在此描述的各种装置和技术还可应用于除了在上述示范性实施例中显示和描述的微流装置配置。例如,微流装置可包括多个样品室,其串连接,从而一个室的出口是下一个室的进口。此外,根据在此教导的装置包括并列连接的室和串连接的室的组合。用于显著地阻止或防止气泡截留的本教导可应用于许多装置配置,包括上述任何配置。

[0153] 虽然在此讨论的许多实施例包括用于生物试验应用的微流装置,但是应当理解的是,根据示范性方面的各种方法和装置可应用于需要制造微流装置且希望防止或显著阻止气泡形成的各种其他设备。例如,可以想到,各种示范性实施例在例如药物传输装置、喷墨应用和希望防止气泡截留的其他应用的设备中。因而,在此所述的显著阻止或防止气泡截留的技术、装置和方法的说明应当理解为示范性的而不是限制性的。

[0154] 对于该说明书和所附权利要求书,除非另有表示,表示数量、百分比或比例的所有数字和用于该说明书和权利要求书中的其他数值应当理解为在所有情况下由术语“大约”修饰。因此,除非相反地表示,在说明书和所附权利要求书中阐述的数学参数是取决于本发明试图获得的希望属性的近似值。至少,且不试图将等价学说应用限制权利要求的范围,每个数学参数应当至少理解为按照所报告的有效数字的数量且应用常规的四舍五入技术。

[0155] 尽管本发明的广泛范围阐述的数字范围和参数是近似值,但是在具体示例中阐述的数值报告为尽可能精确。然而,任何数值都内在必要地包含某种误差,该误差是由于在其相应试验测量中发现的标准方差引起的。此外,在此公开的所有范围应当理解为包括其中所包含的任何和所有子范围。例如,范围“小于 10”包括在(且包括)最小值 0 和最大值 10 之间的任何和所有子范围,即,具有等于或大于 0 的最小值和等于或小于 10 的最大值的任何和所有子范围,例如 1 到 5。

[0156] 应当注意,如在说明书和权利要求书中使用的那样,单数形式“a”、“an”和“the”包括多个所指对象,除非清楚和毫无疑义地限制为一个所指对象。因而,例如,参考“试剂”包括两者或更多不同的试剂。如在此使用的那样,术语“包括”及其语法变型旨在非限定性的,从而列表中各项的记载不排除可以替换或添加到所列举的项中的其他类似项。

[0157] 本领域技术人员应当清楚,可以对本发明的样品制备装置和方法进行各种改进和变型,而不偏离本发明的范围。在考虑在此公开的说明书和实践之后,本发明的其他实施例对于本领域技术人员来说显而易见。说明和示例认为是仅仅示范性的。

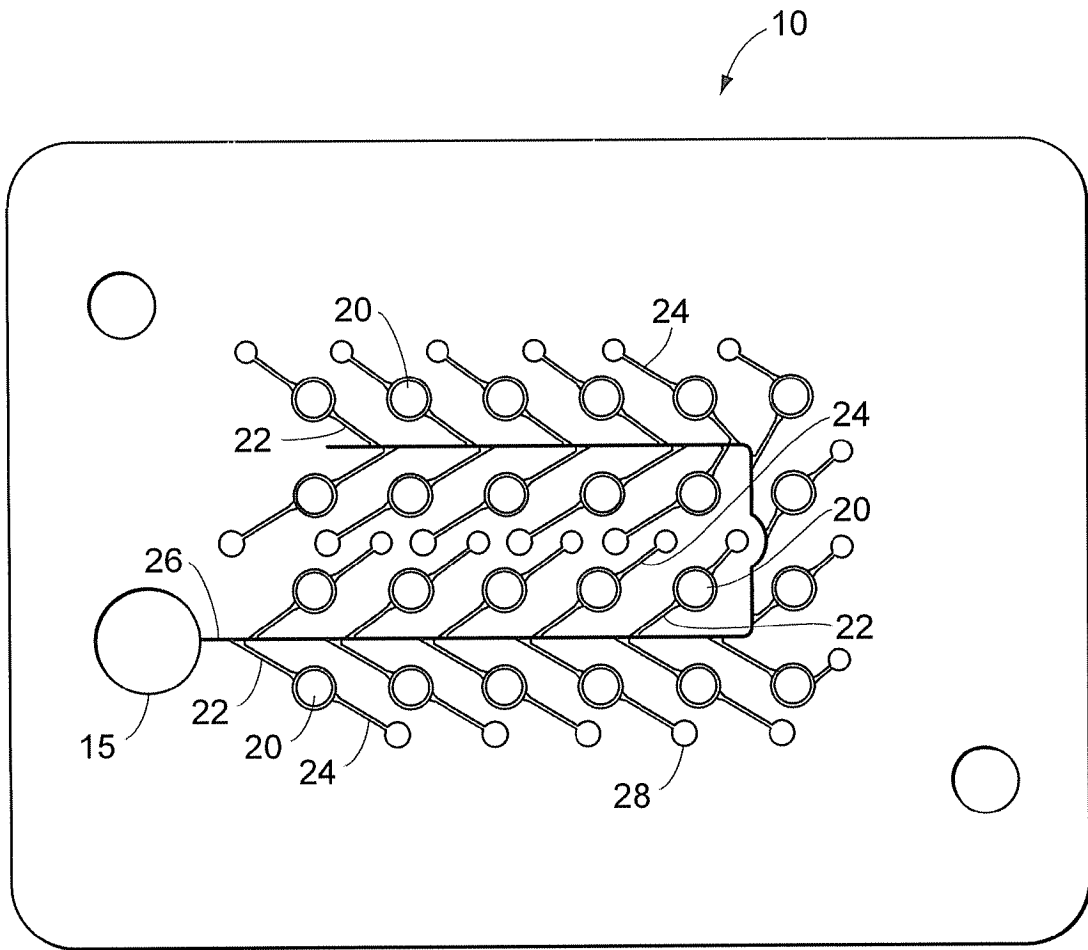


图 1

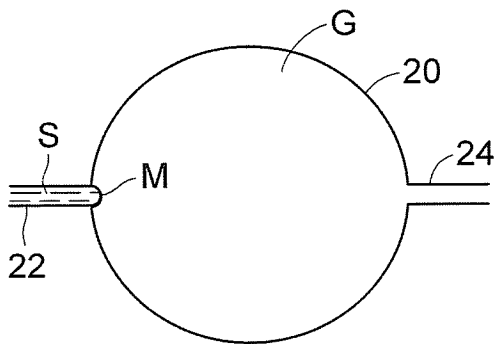


图 2A

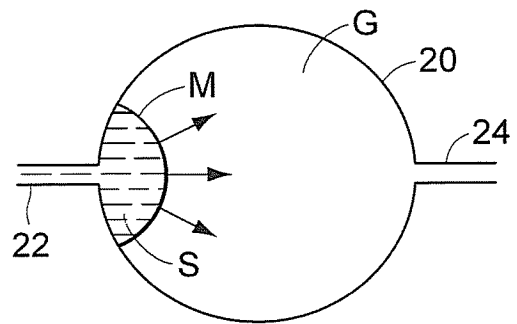


图 2B

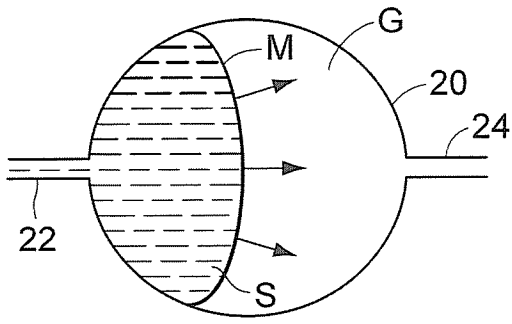


图 2C

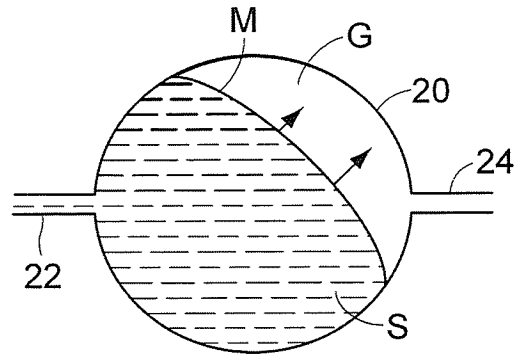


图 2D

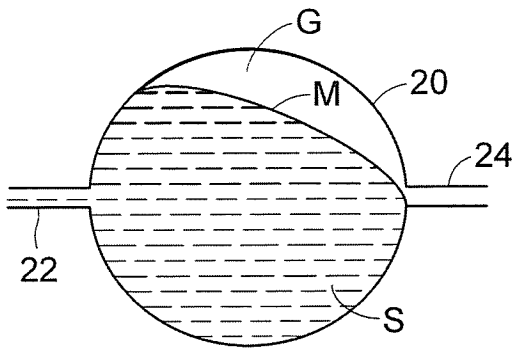


图 2E

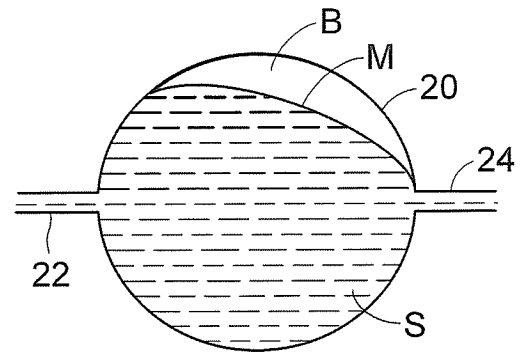


图 2F

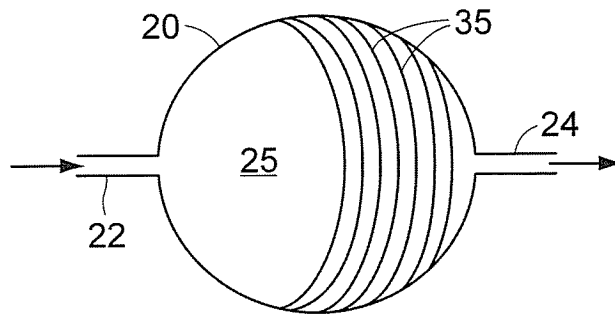


图 3

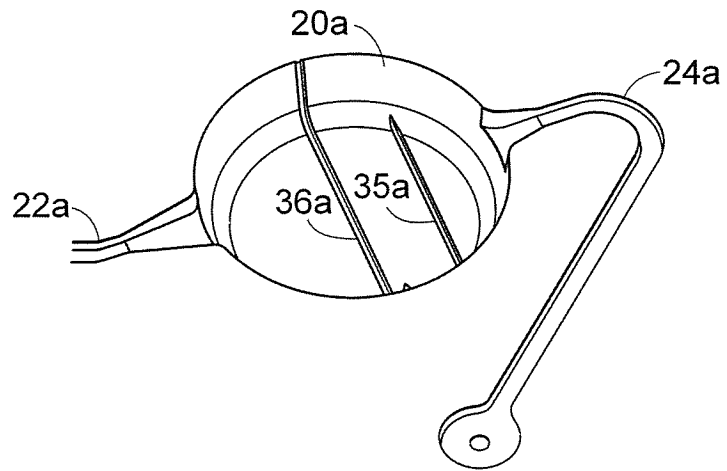


图 3A

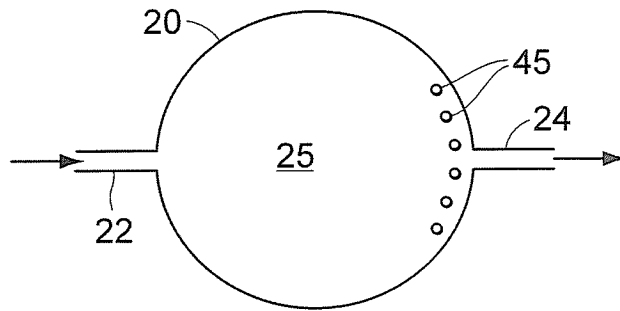


图 4

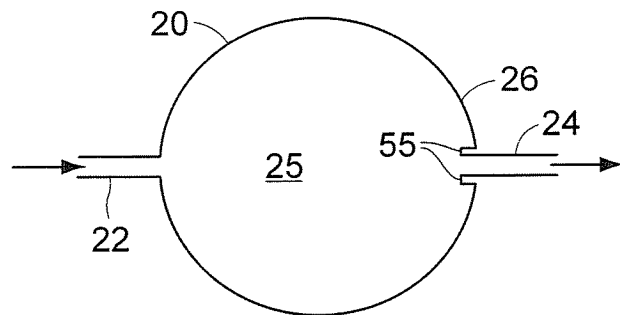


图 5A

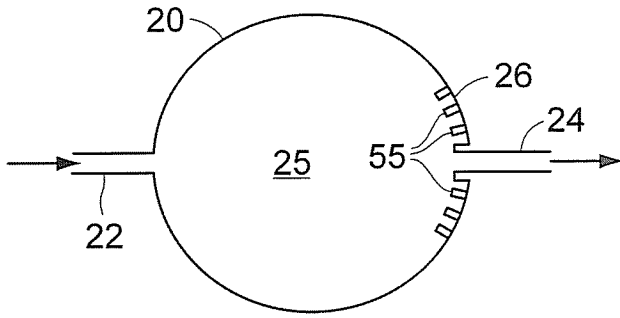


图 5B

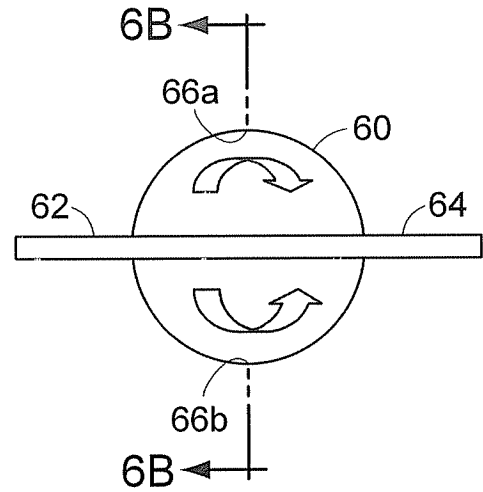


图 6A

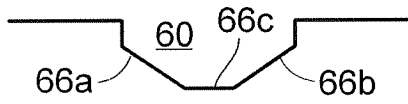


图 6B

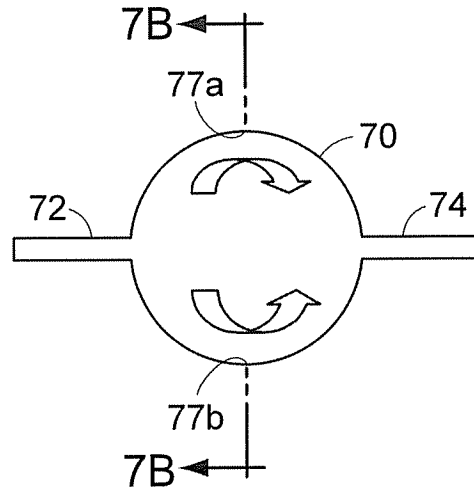


图 7A

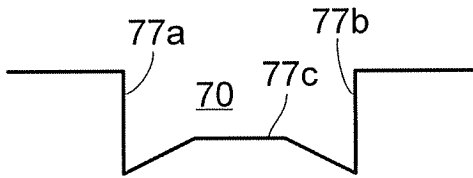


图 7B

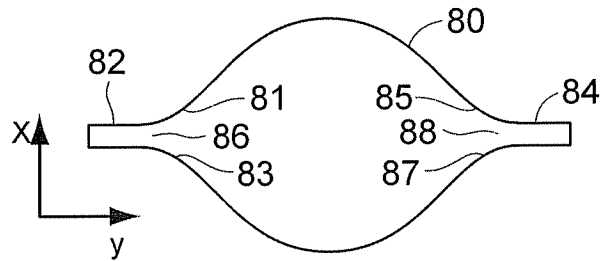


图 8A

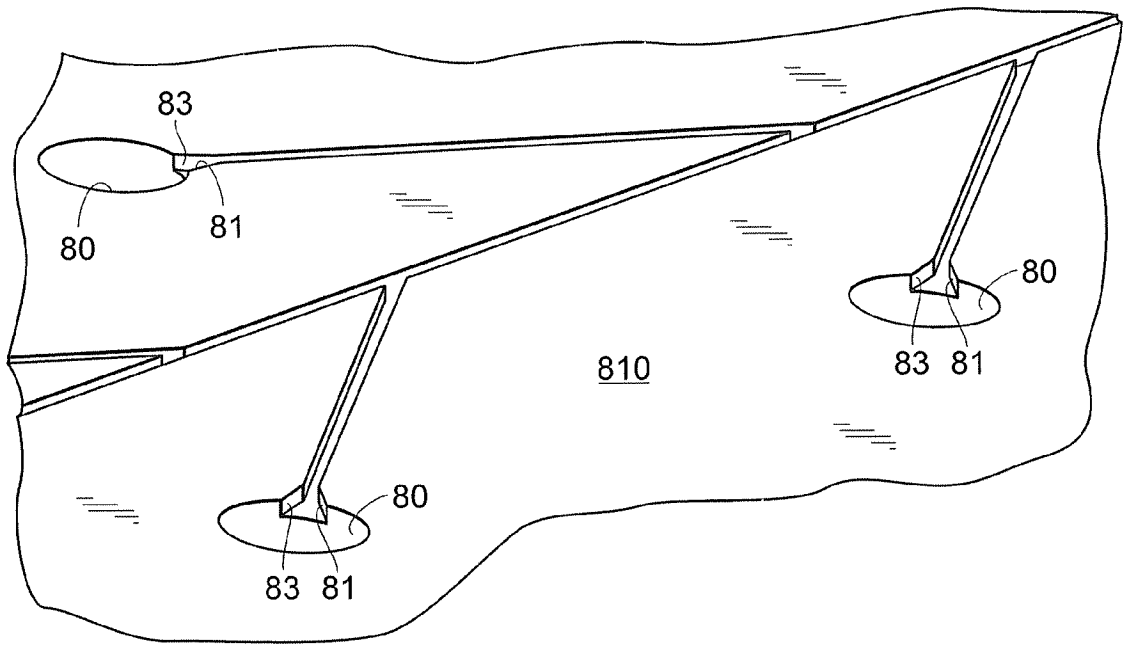


图 8B

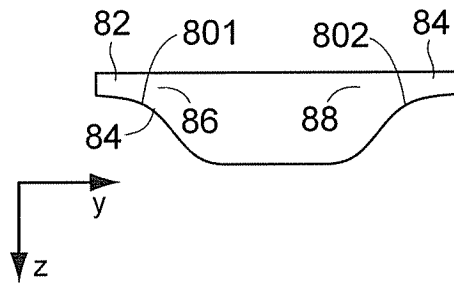


图 8C

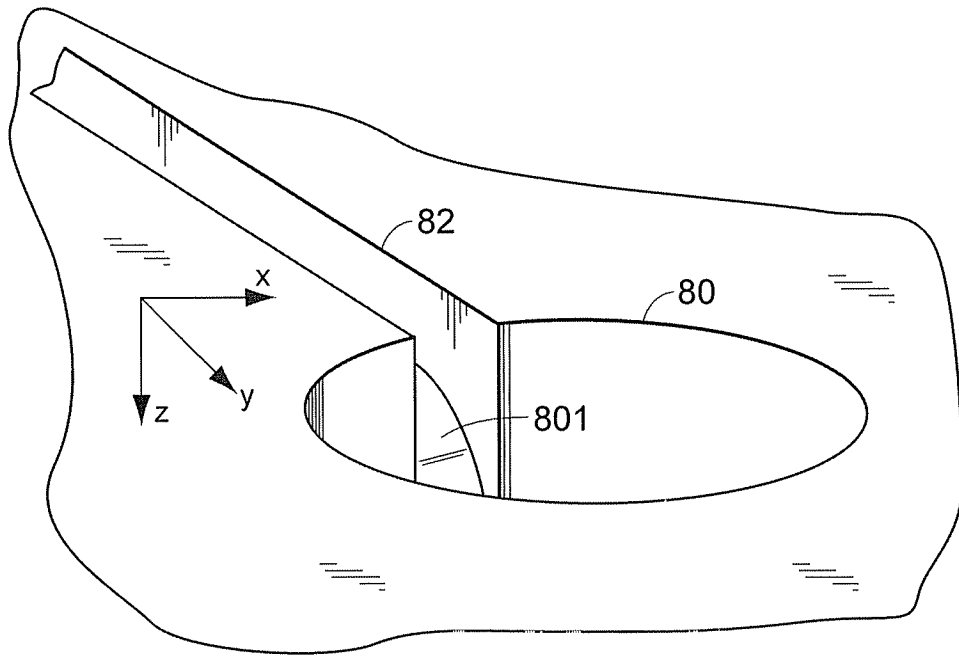


图 8D

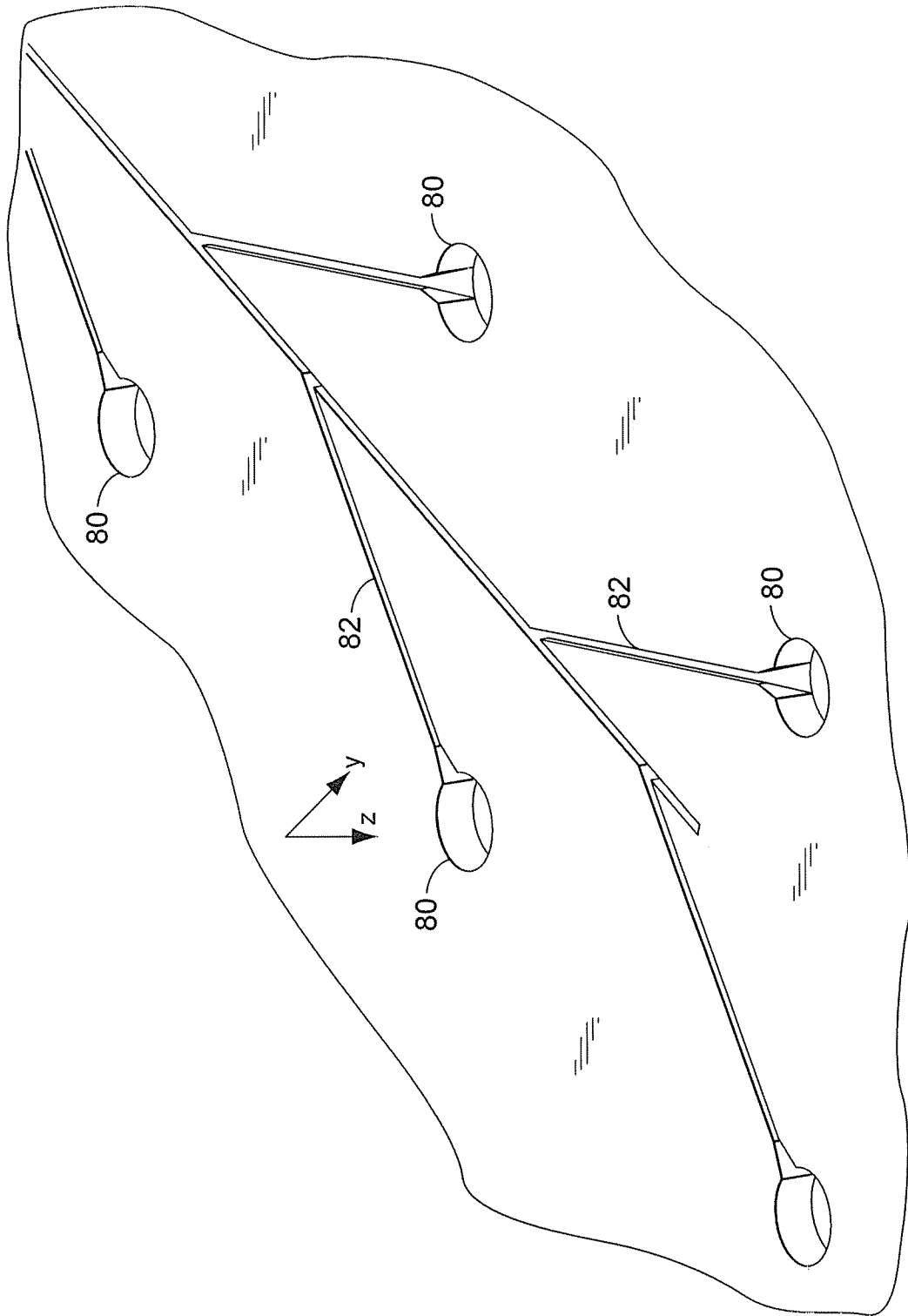


图 8E

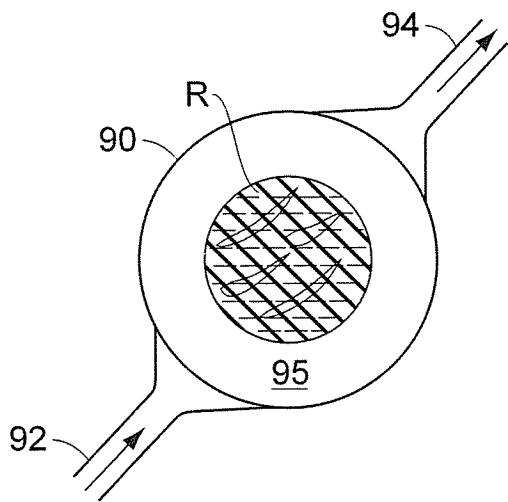


图 9A

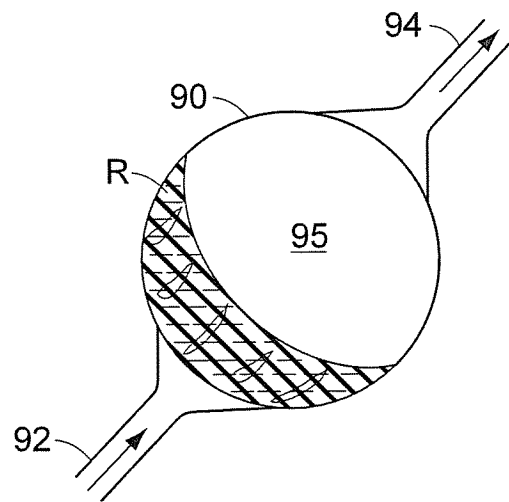


图 9B

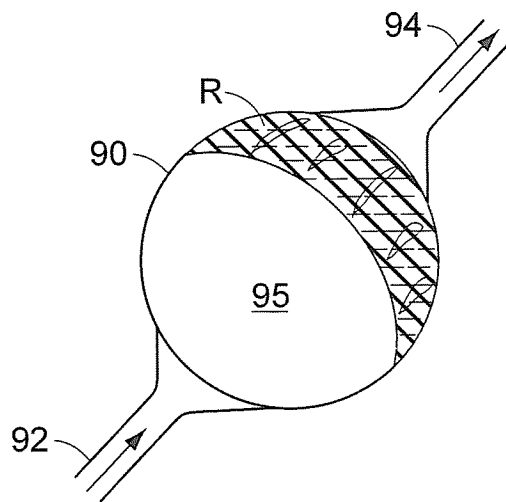


图 9C

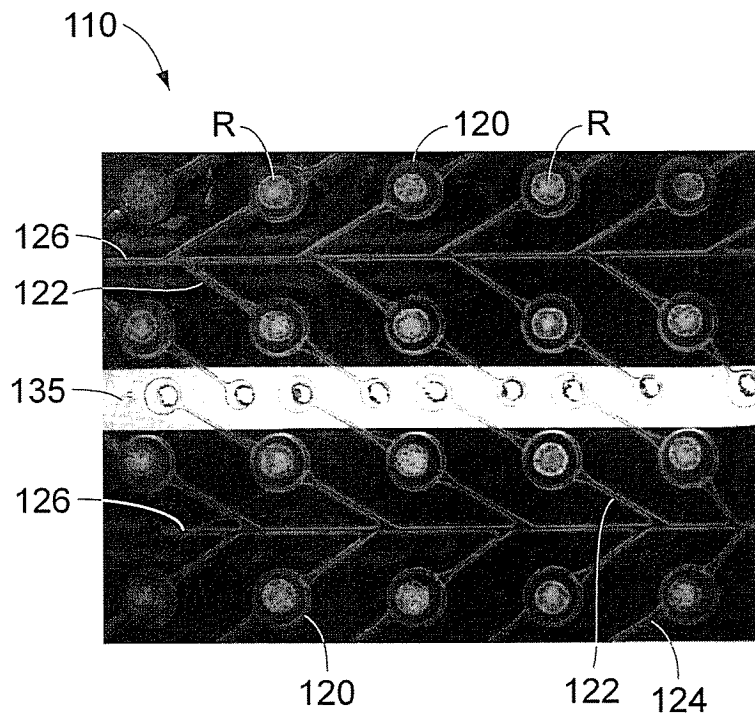


图 10A

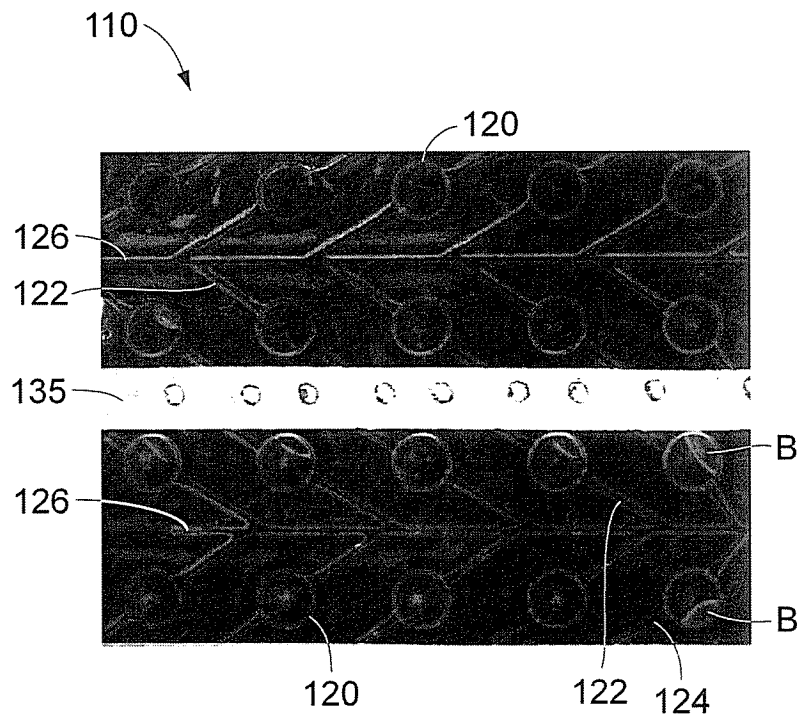


图 10B

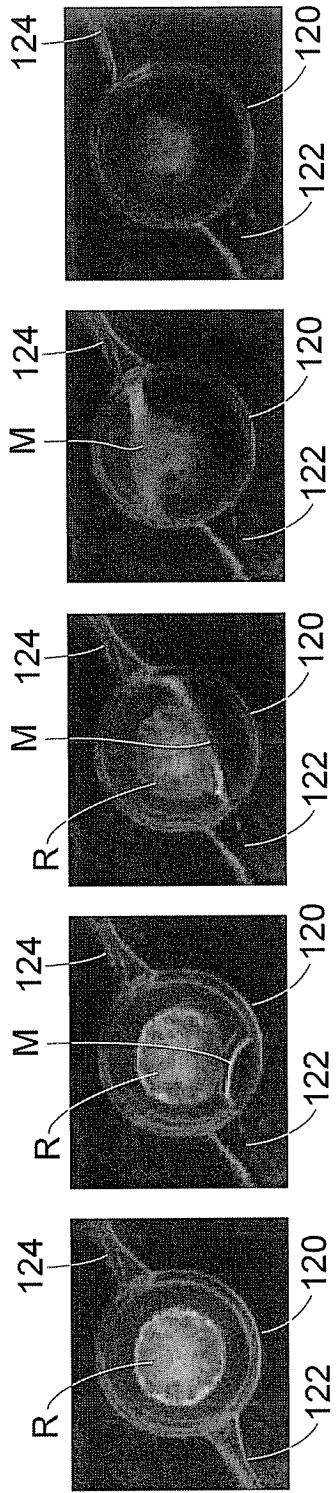


图 11A

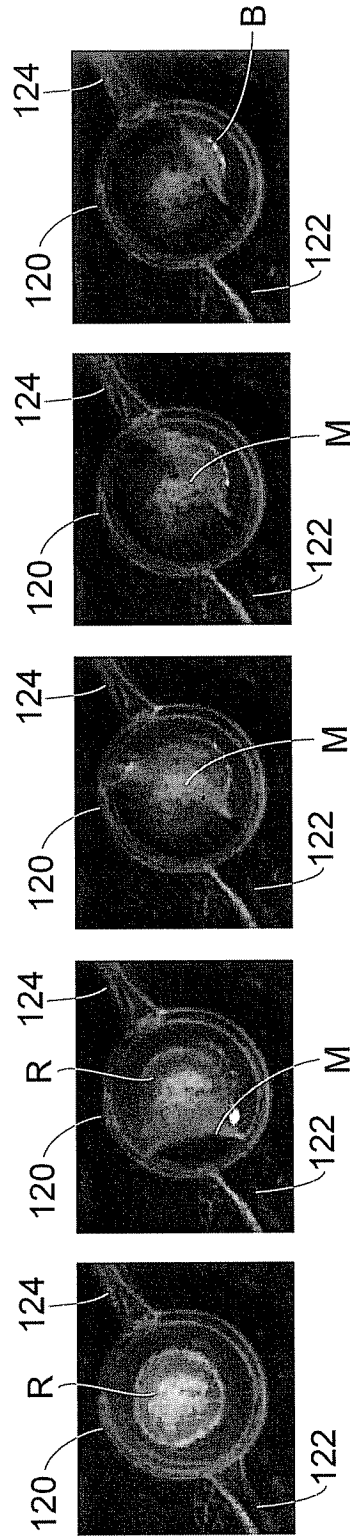


图 11B

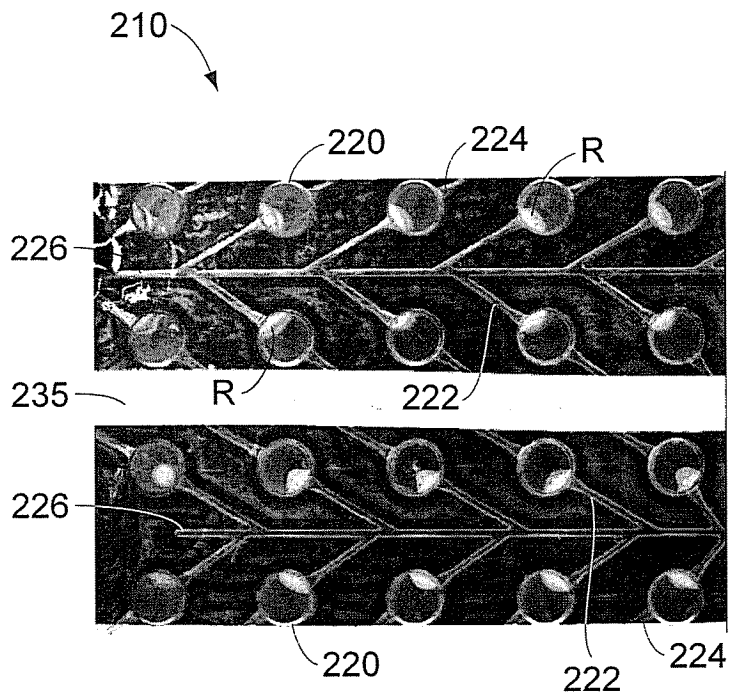


图 12A

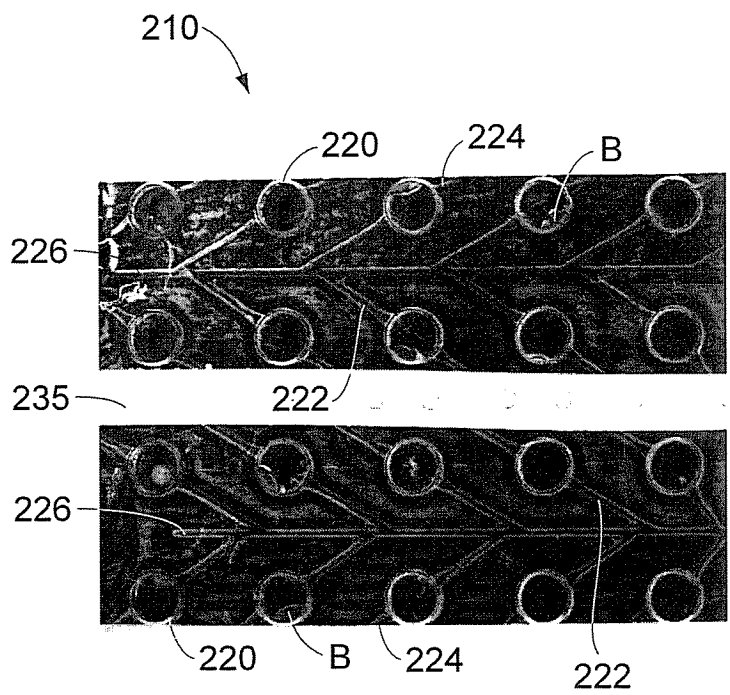


图 12B

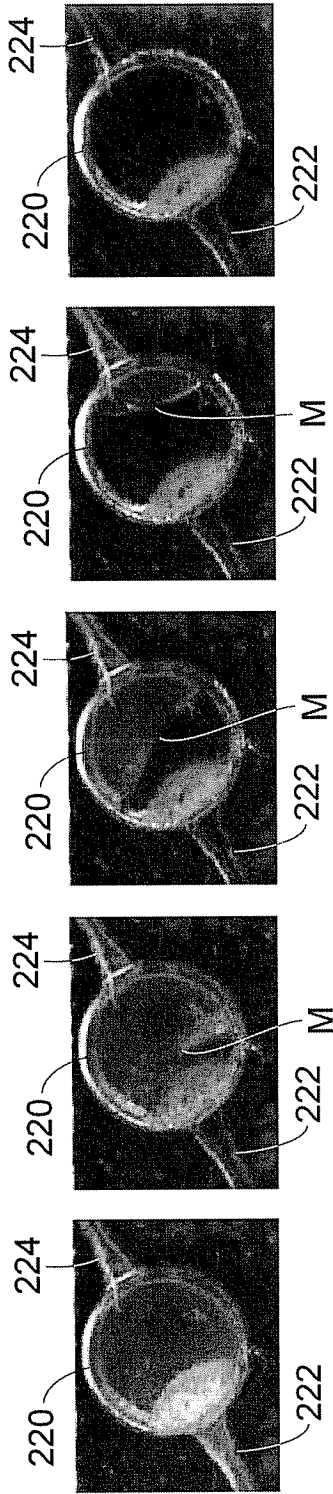


图 13A

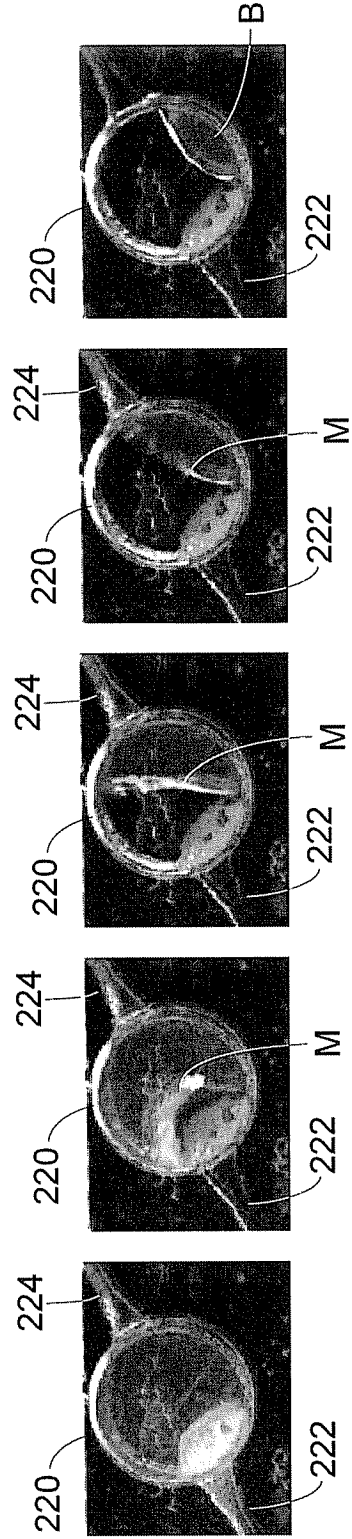


图 13B

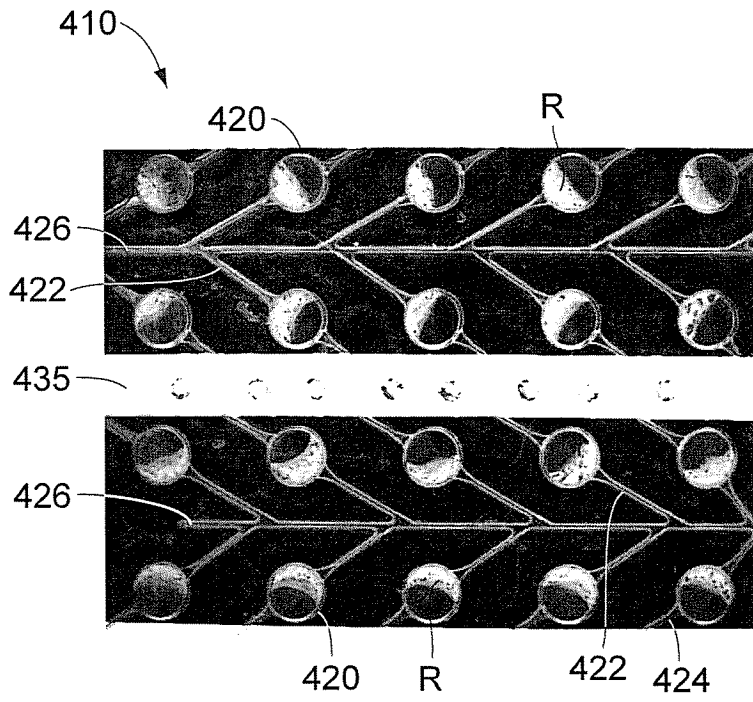


图 14A

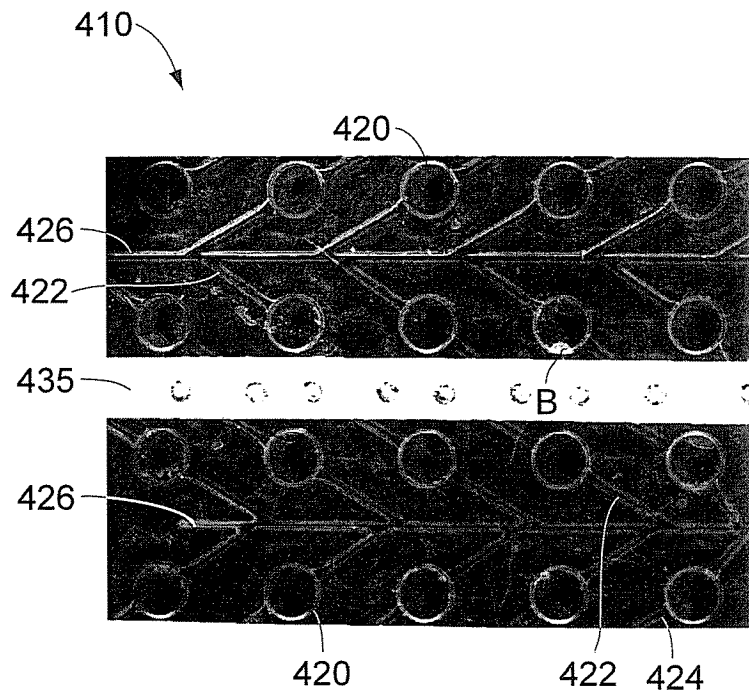


图 14B

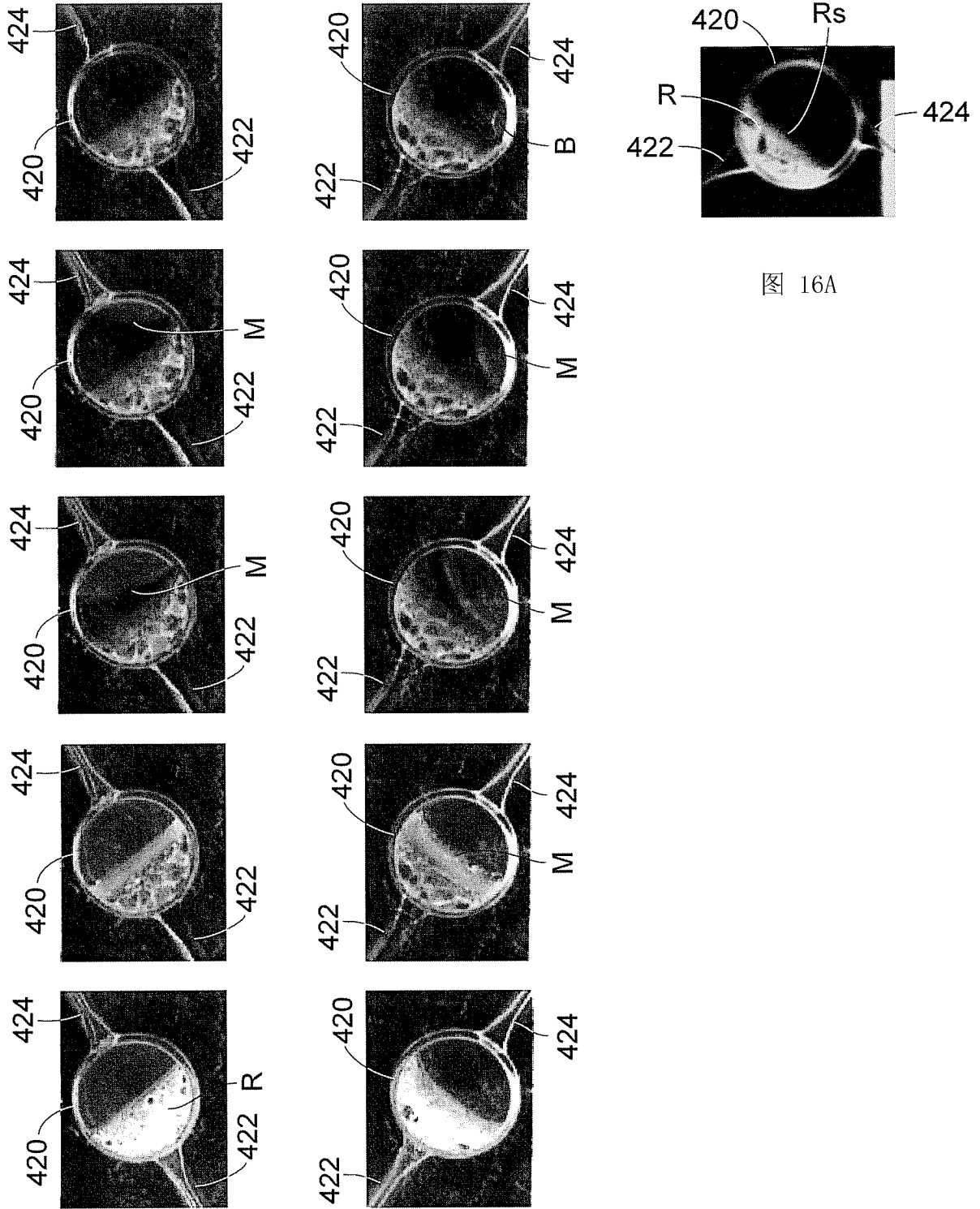


图 16A

图 15A

图 15B

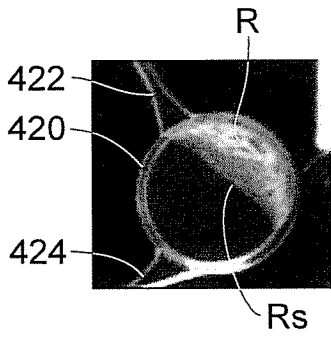


图 16B

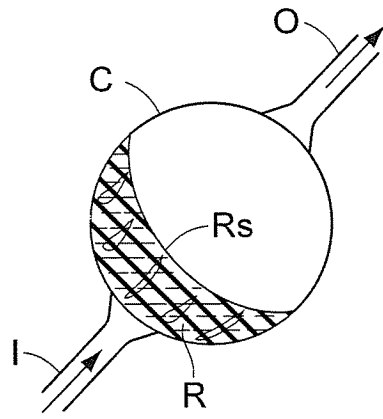


图 17A

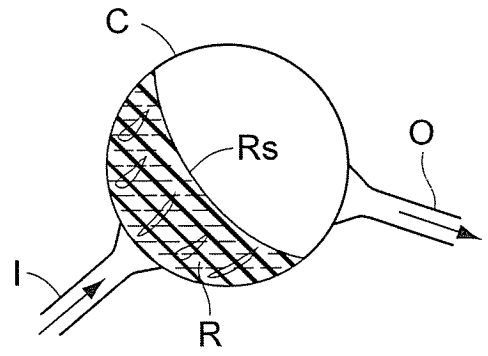


图 17B

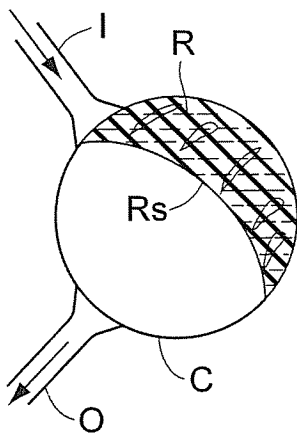


图 17C

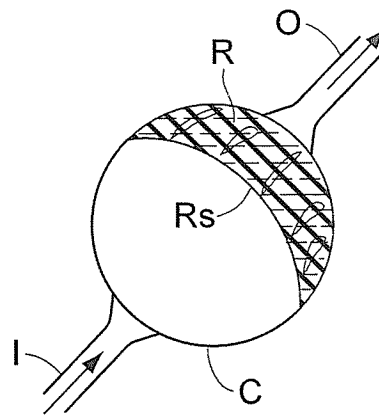


图 17D

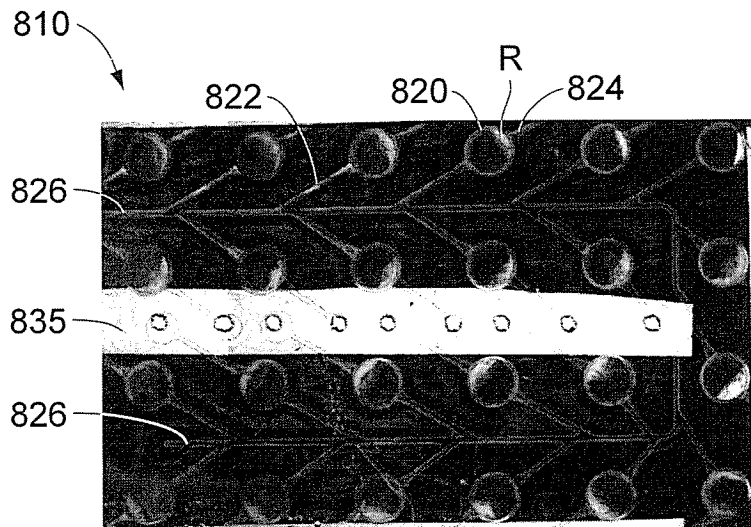


图 18A

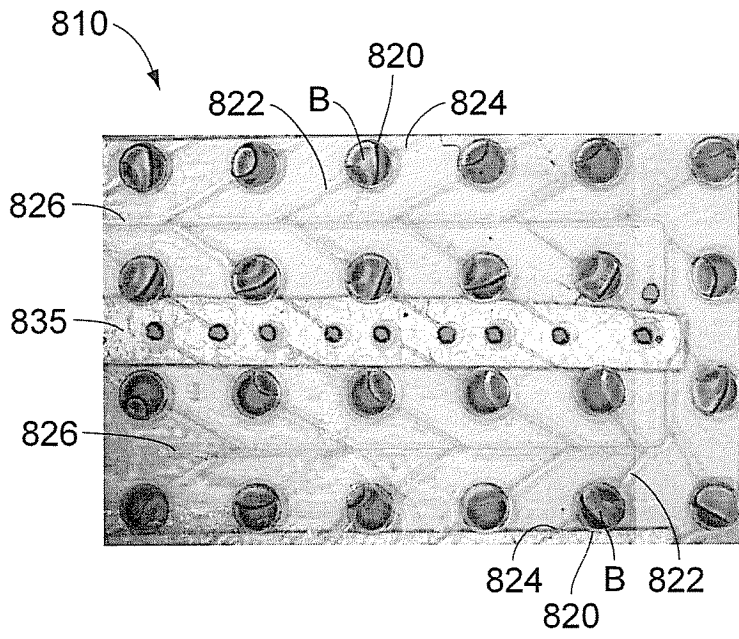


图 18B

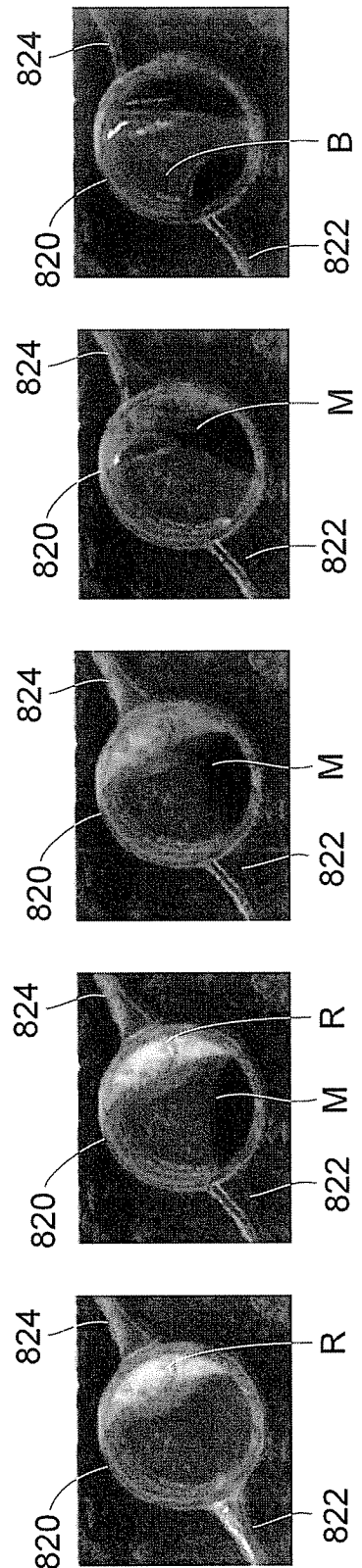
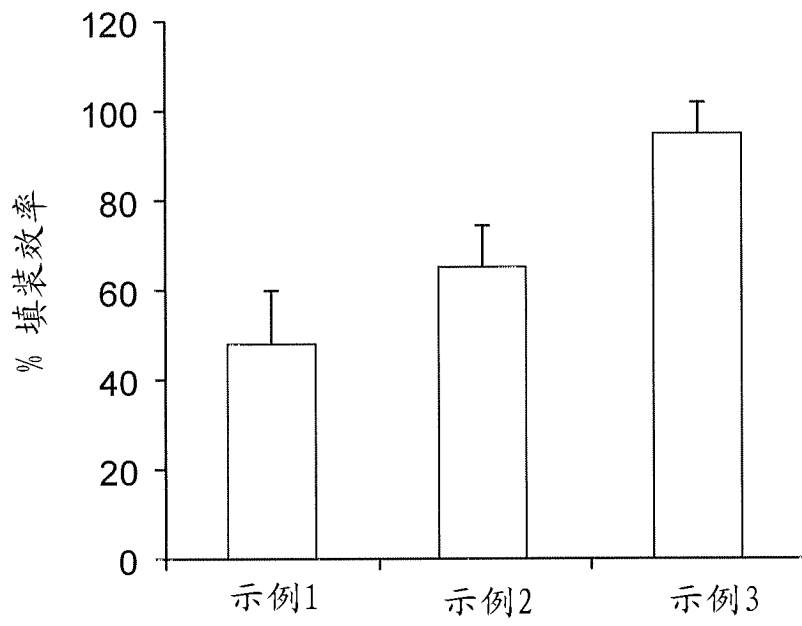


图 19



示例1: 中心干燥试剂 (135nL)
示例2: 进口侧干燥试剂 (135nL)
示例3: 进口侧干燥试剂 (260nL)

图 20

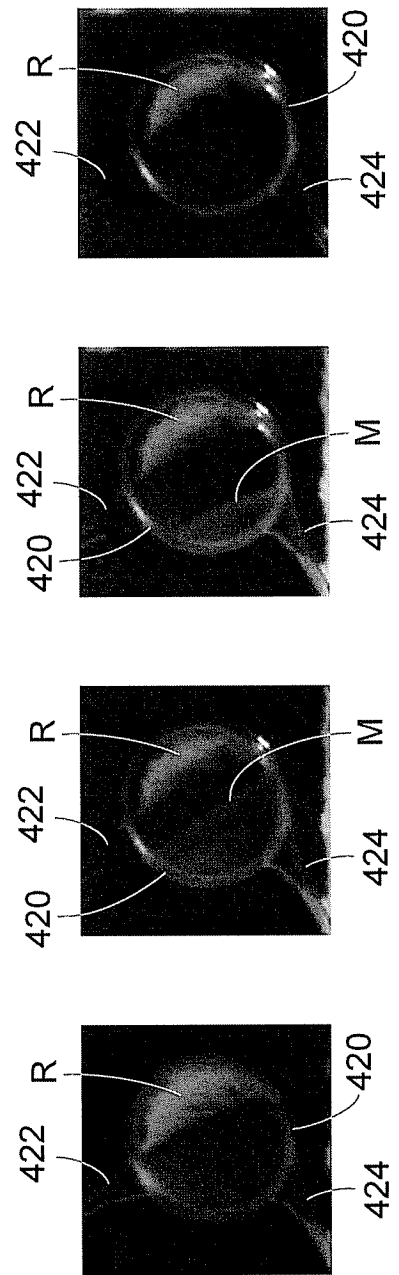


图 21

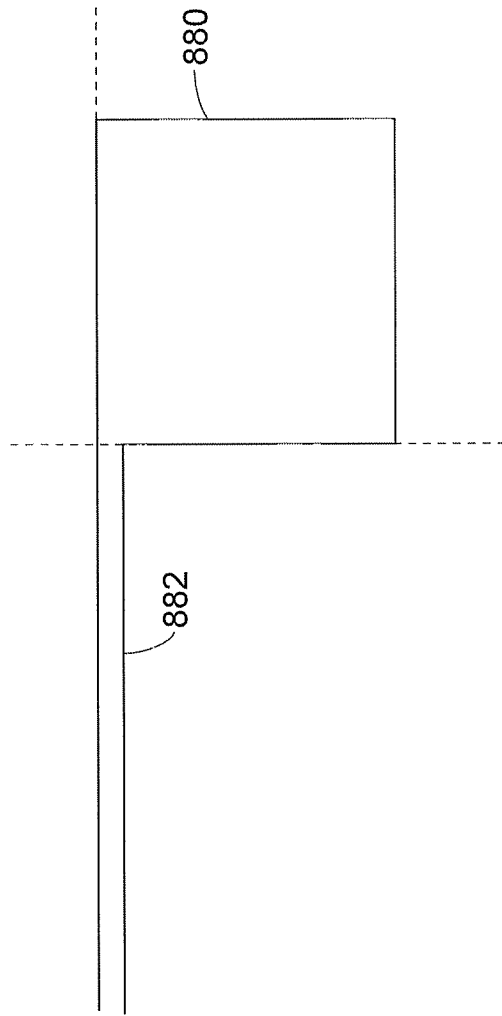


图 22

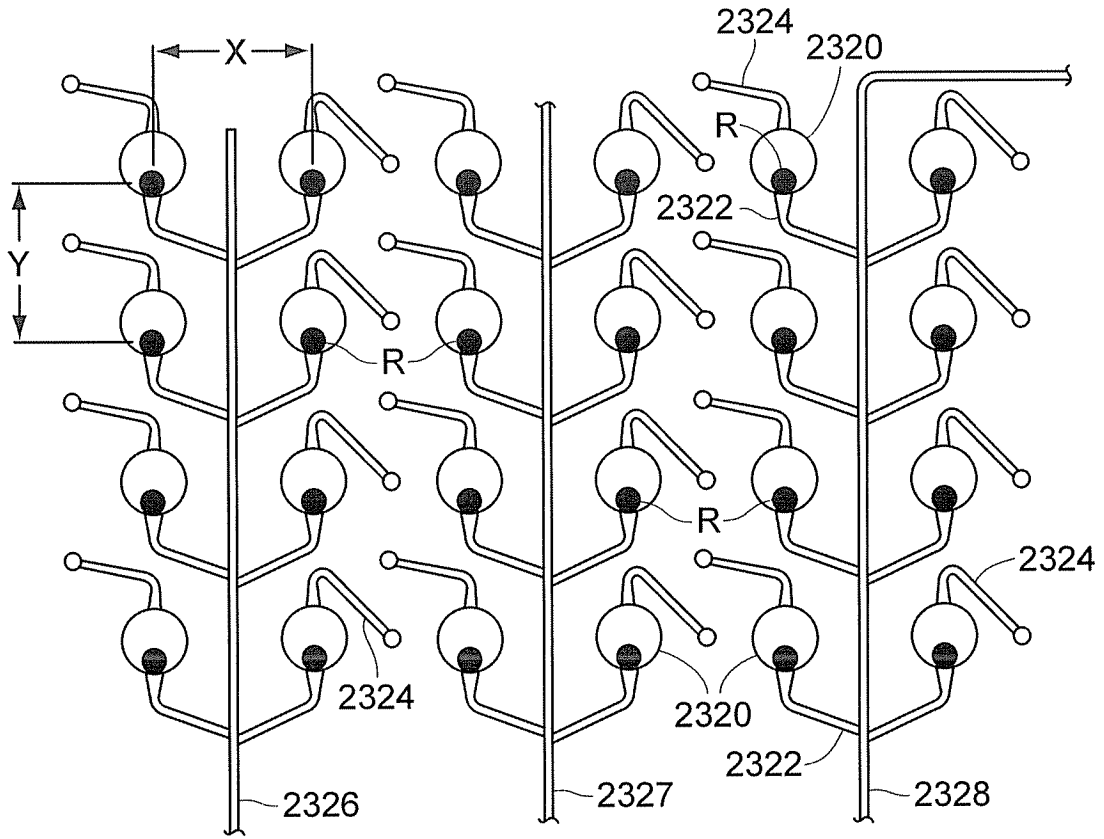


图 23

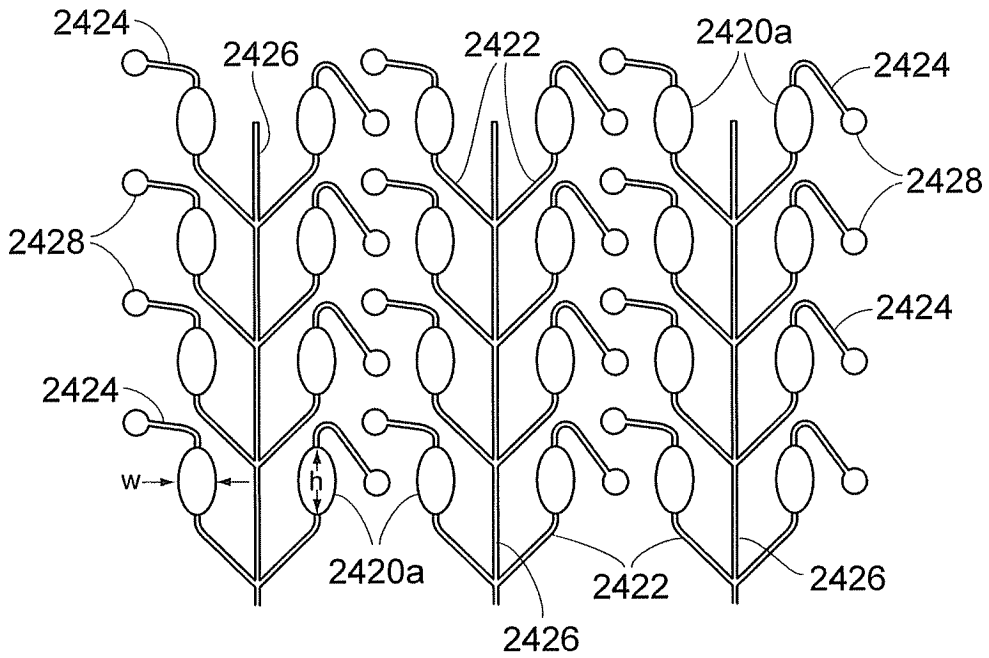


图 24A

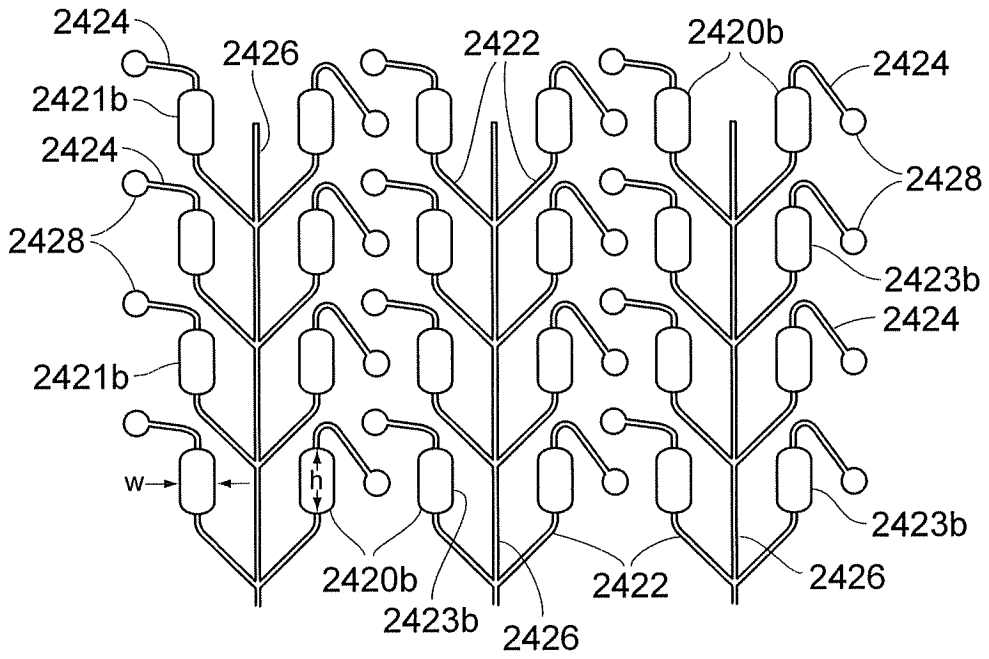


图 24B

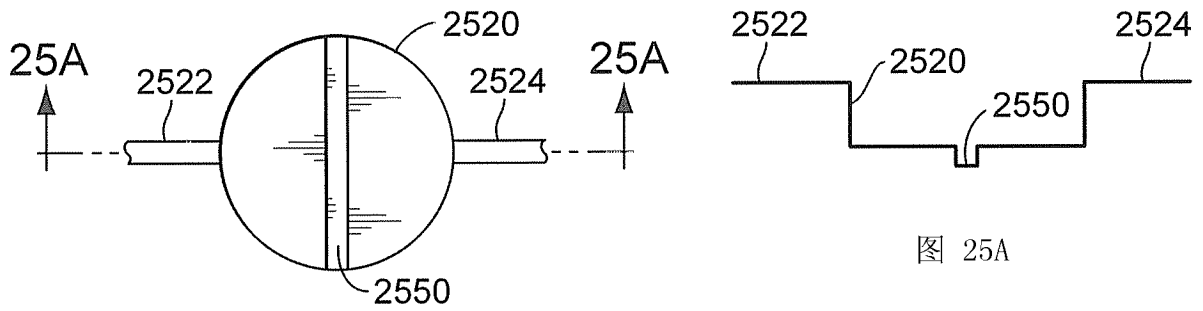


图 25A

图 25

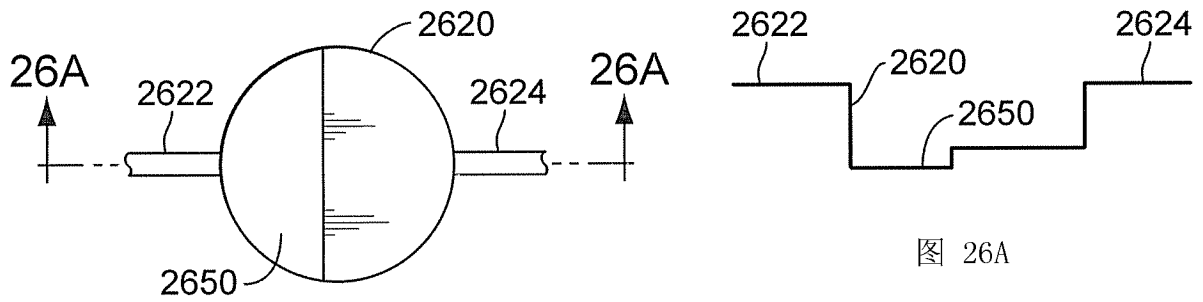


图 26A

图 26

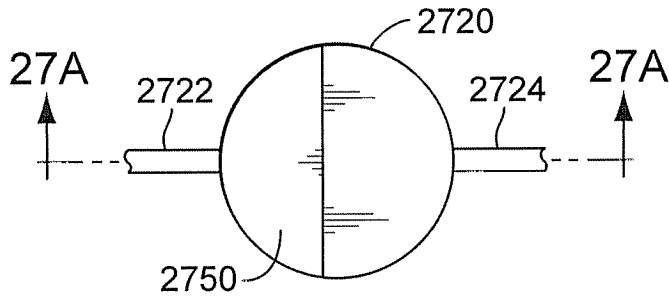


图 27

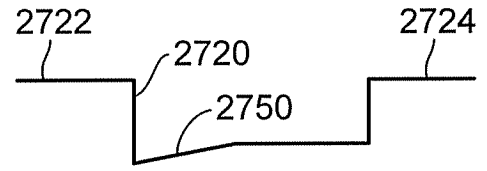


图 27A

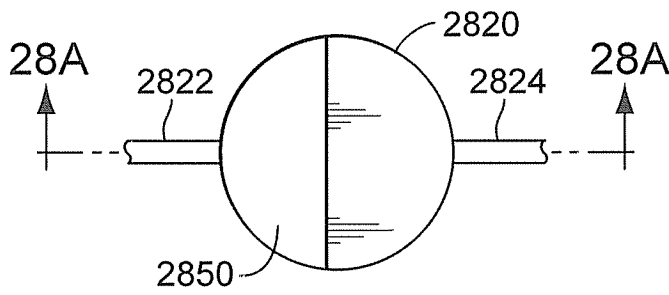


图 28

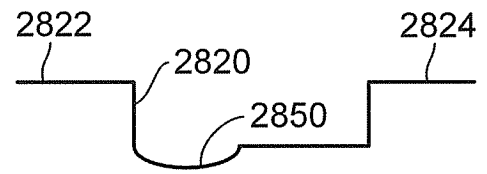


图 28A

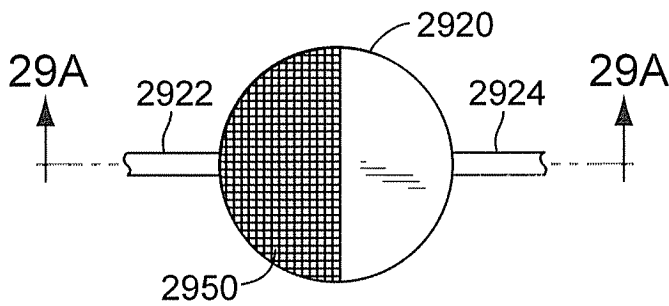


图 29

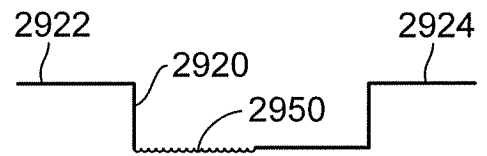


图 29A

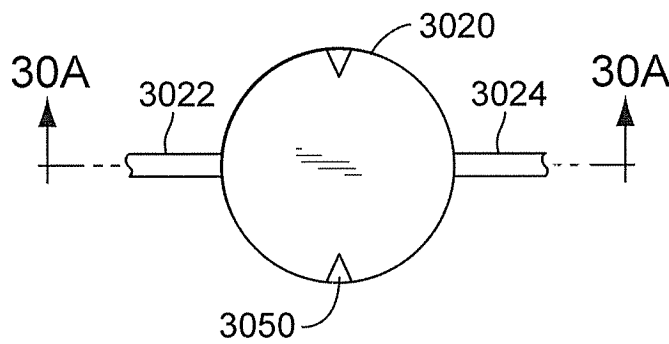


图 30

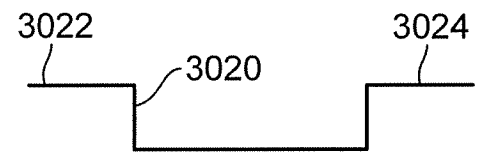


图 30A