[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
F16K 31/44 (2006.01)
C02F 1/40 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780028800.2

[43] 公开日 2009 年 10 月 14 日

[11] 公开号 CN 101558262A

[22] 申请日 2007.6.1
[21] 申请号 200780028800.2
[30] 优先权
[32] 2006. 6. 2 [33] US [31] 11/422,057
[86] 国际申请 PCT/US2007/070197 2007.6.1
[87] 国际公布 WO2007/143536 英 2007.12.13
[85] 进入国家阶段日期 2009.2.2
[71] 申请人 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 U·乌尔马内拉 E·S·诺尔德曼
M·宋 J·M·杨 J·C·李
N·P·比尔德 M·岳
C·谢姆布里 D·M·刘

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 范晓斌 何自刚

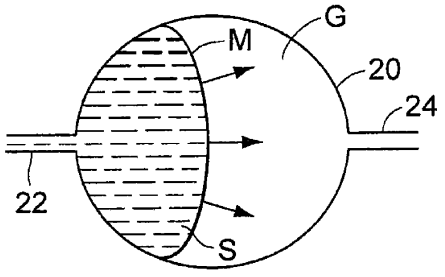
权利要求书 4 页 说明书 32 页 附图 21 页

[54] 发明名称

微流体装置中控制气泡形成的装置及方法

[57] 摘要

一种微流体装置可以包括样品分配网络，该网络包括被配置成装载生物样品以在生物样品处于该样品室内时进行该生物样品的生物测试的多个样品室。 该样品分配网络可以进一步包括多个进口通道，每个进口通道与各自的样品室流体连通，并被配置成能使生物样品流入各自的样品室；和多个出口通道，每个出口通道与各自的样品室流体连通，并被配置成能使生物样品流出各自的样品室。 至少部分样品室可以包括被配置成控制弯液面的运动以便控制气泡形成的物理改良，或包括被置于该至少部分样品室内邻接于和该至少部分样品室流体连通的进口通道处的干燥的试剂。



1、一种微流体装置，包括：

样品分配网络，包括：

多个样品室，被配置成装载生物样品，以在所述生物样品处于所述样品室内时进行所述生物样品的生物测试，所述生物样品在装载期间具有在所述样品室内运动的弯液面；

多个进口通道，每个进口通道与各自的样品室流体连通，并被配置成能使生物样品流入各自的样品室；和

多个出口通道，每个出口通道与各自的样品室流体连通，并被配置成能使生物样品流出各自的样品室；

其中至少部分所述样品室包括至少一种物理改良，其被配置成控制所述弯液面的运动以控制所述至少部分样品室内气泡的形成。

2、如权利要求1所述的微流体装置，其特征在于，所述至少一种物理改良被配置成控制所述弯液面的运动以便所述弯液面的不同部分以基本相同的速率运动。

3、如权利要求1所述的微流体装置，其特征在于，所述至少一种物理改良被配置成通过改变所述弯液面的一部分相对于所述弯液面的另一部分的运动速率来控制所述弯液面的运动。

4、如权利要求1所述的微流体装置，其特征在于，所述至少一种物理改良被配置成控制所述弯液面的运动以便基本上所述弯液面的所有部分在大致相同的时间到达所述各自的出口通道，所述出口通道与所述至少部分样品室的每一个均流体连通。

5、如权利要求1所述的微流体装置，其特征在于，所述至少一种物理改良包括凹槽、浮雕特征和突起部件中的至少一种。

6、如权利要求5所述的微流体装置，其特征在于，所述至少一种物理改良包括选自齿形和柱形中的至少一种突起部件。

7、如权利要求1所述的微流体装置，其特征在于，所述至少一种物理改良包括，和所述入口通道和出口通道的内表面部分相联接的所述至少部分室的内表面部分，其中所述入口通道和出口通道以不垂直角度与所述至少部分样品室

的每一个流体连通。

8、如权利要求 1 所述的微流体装置，其特征在于，所述至少一种物理改良包括所述少部分室的可变深度。

9、如权利要求 1 所述的微流体装置，其特征在于，所述至少一种物理改良包括开向与所述至少部分室流体连通的所述进口通道和出口通道至少之一的至少一个扩大的开口。

10、如权利要求 1 所述的微流体装置，其特征在于，所述至少一种物理改良包括所述至少部分室的延长形状。

11、如权利要求 1 所述的微流体装置，其特征在于，所述至少一种物理改良被配置成被动地控制所述弯液面的运动。

12、如权利要求 1 所述的微流体装置，其特征在于，所述样品分配网络进一步包括至少一个主通道，并且其中所述多个样品室通过所述多个进口通道与所述至少一个主通道流体连通。

13、如权利要求 1 所述的微流体装置，其特征在于，所述多个样品室的每一个均包括所述至少一种物理改良。

14、如权利要求 1 所述的微流体装置，其特征在于，通过压力填充向所述样品分配网络供应生物样品。

15、如权利要求 1 所述的微流体装置，其特征在于，所述至少一种物理改良包括放置于所述至少部分样品室内的干燥的试剂。

16、一种填充微流体装置的方法，所述方法包括：

向所述微流体装置供应生物样品，所述微流体装置包括：

多个样品室；

多个进口通道，每个进口通道与各自的样品室流体连通，并被配置成能使生物样品流入各自的样品室；和

多个出口通道，每个出口通道与各自的样品室流体连通，并被配置成能使生物样品流出各自的样品室；

用所述生物样品装载所述样品室，在所述生物样品装载所述样品室时，所述生物样品具有在所述样品室内运动的弯液面；并且

在装载期间，通过所述至少部分样品室的至少一个物理改良来控制所述弯液面的运动以控制在所述至少部分样品室内气泡的形成。

17、如权利要求16所述的方法，其特征在于，控制所述弯液面的运动包括，控制所述弯液面的运动以便所述弯液面的不同部分以基本相同的速率运动。

18、如权利要求16所述的方法，其特征在于，控制所述弯液面的运动包括，改变所述弯液面的一部分相对于所述弯液面的另一部分的运动速率。

19、如权利要求16所述的方法，其特征在于，控制所述弯液面的运动包括被动地控制所述弯液面的运动。

20、如权利要求16所述的方法，其特征在于，通过所述至少一个物理改良控制所述弯液面的运动包括，通过选自凹槽、浮雕特征和突起部件中至少一种的至少一个物理改良来控制所述弯液面的运动。

21、如权利要求16所述的方法，其特征在于，通过所述至少一个物理改良来控制所述弯液面的运动包括，通过和所述入口通道和出口通道的内表面部分相联接的所述至少部分室的内表面部分来控制所述弯液面的运动，其中所述入口通道和出口通道和所述至少部分室以不垂直角度流体连通。

22、如权利要求16所述的方法，其特征在于，通过所述至少一个物理改良来控制所述弯液面的运动包括，通过所述至少部分室的可变深度来控制所述弯液面的运动。

23、如权利要求16所述的方法，其特征在于，通过所述至少一个物理改良来控制所述弯液面的运动包括，通过开向与所述至少部分室流体连通的至少进口通道和出口通道之一的至少一个扩大的开口来控制所述弯液面的运动。

24、如权利要求16所述的方法，其特征在于，通过所述至少一个物理改良来控制所述弯液面的运动包括，通过和与所述至少部分样品室流体连通的至少进口通道和出口通道之一有关的膨胀率来控制所述弯液面的运动。

25、如权利要求16所述的方法，其特征在于，通过所述至少一个物理改良来控制所述弯液面的运动包括，通过所述至少部分室的延长形状来控制所述弯液面的运动。

26、如权利要求16所述的方法，其特征在于，控制所述弯液面的运动包括，通过所述多个样品室的每一个的至少一个物理改良来控制所述弯液面的运动。

27、如权利要求16所述的方法，其特征在于，向所述微流体装置供应所述生物样品包括通过压力填充向所述微流体装置供应所述生物样品。

28、如权利要求16所述的方法，其特征在于，通过所述至少一个物理改良

控制所述弯液面的运动包括，通过放置于所述至少部分样品室内的干燥的试剂来控制所述弯液面的运动。

微流体装置中控制气泡形成的装置及方法

技术领域

[001]本公开涉及微流体装置和方法以及，尤其是，涉及填充微流体装置以便阻碍气泡滞留的技术。

[002]微流体装置被用于广泛的多种应用，包括但不限于，例如，喷墨技术，药物传送和高处理量的生物鉴定。在这些各种各样的应用中，微流体装置中的各个部分可以使用一种物质填充，像例如，液体，半液体等等。当填充微流体装置时可能会遇到的一个问题是装置部分的不完全填充。这种不完全填充可能是由于在一个或多个将被填充的部分内剩余气量（例如空气）的滞留，因此形成一个或多个气泡。可能需要在微流体装置内避免和/或最小化气泡的形成，因为这些气泡的存在对装置的性能可能会有负面影响。

[003]例如，在用来检验和/或分析生物样品的微流体装置的例子中（例如，通过聚合酶链反应（PCR）过程），装置的部分不完全填充可能会对样品和例如试剂之间的反应效率，和/或通过检验生物样品来进行的被分析物的探测等等，产生负面影响。有时，用作生物检验的微流体装置可能依靠光学探测（例如荧光探测）来测定感兴趣的被分析物的存在和/或数量。在装置进行光学探测的部分中存在一个或多个气泡（例如，在缩影卡片的样品室或其它多室阵列中），可能会削弱光学探测。因为能够探测到的荧光水平随着样品室内各种反应产物的浓度而提高，所以样品室内存在一个或多个气泡会显著降低这些产物的浓度，这样就降低了光学探测的灵敏度。由于在缩影卡片室内气泡的存在会改变光进入和/或离开该室的路径，所以也可能会削弱光学探测。例如，光路可能会由于气泡表面的曲度产生的透镜效果和/或由于气泡阻挡了光线而被改变。

[004]同样，在微流体装置（例如，缩影卡片或其它多室阵列）内依赖于样品的热循环的生物检验的例子中，即使是在装置内被俘获的小气泡当装置膨胀时也可能会膨胀。

[005]进一步，气泡的存在也会削弱反应效率，从而削弱装置的灵敏度，这归因于被混合在一起并且用作生物鉴定的例如，生物样品、试剂和/或酶之间的

不完全反应。有时候，可能包含核酸靶，具有或没有支持反应的额外酶等等的干燥的试剂可以被放在微流体装置的样品室内。一个生物样品，像例如含有核酸的样品，可以优先通过装置并进入样品室。用样品填充样品室后，样品室内一个或多个汽泡的滞留可能会导致试剂和样品的不完全混合，从而削弱反应的效率和检验的灵敏度。

[006]在一些常规的装置中，表面处理（例如，表面活性剂的应用或等离子过程），已经被用在装置中被物质填充的部分。这种表面处理化学的改变了表面，并且可以用来，例如，增加该部分的亲水性（可湿性），并因此降低物质的粒化和随后气泡的滞留。

[007]然而，这种表面处理的应用可能会难以控制，并且可能导致被覆盖部分可湿性的不一致性。这样会导致在填充该部分过程中物质运动中的不一致性并因而导致被俘获的气泡。同样，这些表面处理的应用可能会提高微流体装置制造的成本和复杂性。此外，有时候，这种化学改变室表面的表面处理可能在一段时间后会退化和/或变为无效。

[008]因此，需要提供一种相对制造简单并且费用低的，并且能够降低和/或阻止气泡形成的微流体装置。例如，需要提供一种不依靠难以实现一致性的表面处理和/或精加工技术就能够基本阻碍或阻止气泡形成的微流体装置。

发明内容

[009]依照本发明的各方面的示例性实施例可以满足一个或多个前面阐述了的上述需要的特征。其它的特征和优点从后续详细的描述中将变得明显。

[010]依照各个示例性方面，本发明可以包含一种微流体装置，其中，至少一个配被置成装载生物样品的样品室被改良以便控制被供给至少一个样品室的物质（例如，一种液体）的运动。该至少一个样品室可以被改良以控制在样品室内生物样品的运动和/或控制被分配于该室内的液体试剂的运动。按照各种实施例，该至少一个样品室可以包含物理改良，该物理改良被配置来在生物样品装载样品室时控制生物样品的弯液面的运动，并基本阻碍或阻止该室内气泡的滞留。这里使用的这种物理改良，可以是指室的改良和/或特征，而不是加工处理，例如，诸如臭氧处理的表面处理和/或其它化学改变室的部分来减少和/或阻止室内气泡形成的表面处理。依照本发明示例性方面的样品室的物理改良可以包括被包含在样品室内部各种类型的特征，就象在下文中进一步详细解释的那

样。依照进一步的实施例，该至少一个样品室可以被改良来控制以液体形式在样品室内沉积的干燥的试剂的位置。这种改良可以包含被配置成控制被分配的液体试剂的运动来阻止液体试剂由于试剂的干燥而扩散到样品室内部的不期望的位置这样的改良。这种改良可以是物理改良和/或改变该样品室部分亲水性的表面改良。

[011]根据各种示例性实施例，微流体装置可以包含样品分配网络，该分配网络包含多个被配置成装载生物样品的样品室以在样品室内时进行生物样品的生物检验，该生物样品在装载期间具有在样品室内运动的弯液面。样品分配网络也可以包含多个进口通道，每个进口通道与各自的样品室流体连通，并被配置成能使生物样品流入各自的样品室，样品分配网络还可以包括多个出口通道，每个出口通道与各自的样品室流体连通，并被配置成能使生物样品流出各自的样品室。至少一些样品室可以包括被配置成控制弯液面的运动以控制该至少一些样品室内气泡的形成的物理改良。

[012]根据各种示例性实施例，微流体装置的至少一些样品室可以含有被放置在该至少一些样品室内邻近于与该至少一些样品室流体连通的进口通道之处的干燥的试剂。

[013]根据其它的示例性实施例，填充微流体装置的方法可包含为微流体装置提供生物样品，该微流体装置可以含有多个样品室，多个进口通道，每个进口通道与各自的样品室流体连通并被配置用来把样品流入到各自的样品室，和多个出口通道，每个出口通道与各自的样品室流体连通并被配置用来把样品从各自的样品室流出。该方法也包含用生物样品装载样品室，当生物样品装载入样品室时该生物样品具有在样品室内运动的弯液面。在装载过程中，该方法可以包含通过对至少一些样品室的至少一个物理改良来控制弯液面的运动从而在该至少一些样品室内控制气泡的形成。

[014]根据进一步的各种示例性实施例，填充微流体装置的方法可以包含为微流体装置提供生物样品。该微流体装置可以含有多个样品室，多个进口通道，每个进口通道与各自的样品室流体连通并被配置用来把样品流入各自的样品室，和多个出口通道，每个出口通道与各自的样品室流体连通并被配置用来把样品从各自的样品室流出。干燥的试剂可以被放置在至少一些样品室内邻近于与该至少一些样品室流体连通的进口沟槽之处。该方法也可以包含用生物样品

装载样品室。

[015]在下面描述中，某些方面和实施例将变得明显。应该理解的是，从最广泛的意义，本发明能够不具有这些方面和实施例的一个或多个特征而被实施。应该理解的是，这些观点和实施例仅仅是示例性的和解释性的，本发明并不被限制于此。

附图说明

[016]本申请的附图与说明书一起解释了本发明的示例性实施例，以用作解释某些原理。在附图中：

[017]图 1 是用作生物检验的微流体装置的实施例的平面图；

[018]图 2A-2F 示出了导致被俘获的气泡的微流体室填充示例性阶段的示意性平面图。

[019]图 3 是微流体室示例性实施例的顶视图；

[020]图 3A 是微流体室示例性实施例的透视图；

[021]图 4 是微流体室另一个示例性实施例的顶视图；

[022]图 5A 和 5B 是微流室进一步的示例性实施例的顶视图；

[023]图 6A 是微流室的另一个示例性实施例的顶视图；

[024]图 6B 是图 6A 中的室从线 6B-6B 处剖开的剖面图；

[025]图 7A 是微流室的另一个示例性实施例的顶视图；

[026]图 7B 是图 7A 中的室从线 7B-7B 剖开的剖面图；

[027]图 8A 是微流室进一步的示例性实施例的顶视图；

[028]图 8B 是根据另一个典型实施例微流体装置的局部透视图；

[029]图 8C 是微流体室的另一个示例性实施例的剖面图；

[030]图 8D 是微流体室的另一个示例性实施例的透视图；

[031]图 8E 是根据另一个示例性实施例的微流体装置局部平面图；

[032]图 9A-9C 是在其内部放置有干燥的试剂的微流片中的室的各种示例性实施例的示意性图示；

[033]图 10A 和图 10B 分别示出了填充前后微流体片中包含居中的干燥的试剂的室的照片；

[034]图 11A 示出了在没有气泡滞留产生的填充的各个阶段期间微流体片中包含居中的干燥的试剂的室的照片；

[035]图11B示出了在有气泡滞留产生的填充的各个阶段期间微流体片中包含居中的干燥的试剂的室的照片；

[036]图12A和图12B分别示出了填充前后微流体片中包含有被放置了干燥的试剂的进口侧的室的照片；

[037]图 13A 示出了在没有气泡滞留产生的填充的各个阶段期间微流体片中包含有被放置了干燥的试剂的进口侧的室的照片；

[038]图13B示出了在有气泡滞留产生的填充的各个阶段期间微流体片中包含有被放置了干燥的试剂的进口侧的室的照片；

[039]图14A和图14B分别示出了填充前后微流体片中包含有被放置了干燥的试剂的进口侧的室的照片；

[040]图 15A 示出了在没有气泡滞留产生的填充的各个阶段期间微流体片中包含有被放置了干燥的试剂的进口侧的室的照片；

[041]图15B示出了在有气泡滞留产生的填充的各个阶段期间微流体片中包含有被放置了干燥的试剂的进口侧的室的照片；

[042]图 16A 和图 16B 示出了根据示例性实施例的两种不同的室/干燥的试剂的配置的照片；

[043]图 17A-17D 示意性的描述了不同的室/干燥的试剂配置的示例性实施例；

[044]图18A和图18B分别示出了填充前后微流体片中包含有被放置了干燥的试剂的出口侧的室的照片；

[045]图 19 示出了在有气泡滞留产生的填充的各个阶段期间微流体片中包含有被放置了干燥的试剂的出口侧的室的照片；

[046]图20是对示例1—3的检测而计算出的填充效率进行比较的图表；

[047]图21示出了具有图16B的配置的室在填充过程中的各个照片；

[048]图22是微流体室和以直角与该室想连接的分支通道的侧视图；

[049]图 23 是一个用作生物检验的微流体装置的另一个示例性实施例的局部平面图；

[050]图24A和24B是用作生物检验的微流体装置的另一个示例性实施例的局部平面图；和

[051]图25—30是微流体室的进一步的示例性实施例的顶视图和剖面图。

具体实施方式

[052]在本申请中，除非另外特别的说明，否则单数的使用包含复数。在本申请中，除非另外说明，“或”的使用意思是“和/或”。此外，术语“包含着(including)”以及其它形式，诸如“包含(includes)”和“已包含(included)”的使用是非限制性的。无论什么可能的情况下，在全部附图中使用的同样的参考数字来指示相同或类似的零部件。

[053]这里使用的节标题仅是为了组织目的，并不诠释为对描述主题的限制。本申请引用的所有文献，包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍和论文，为了任何目的而以引用的方式被清楚地并入。在一个或多个被并入的文献和类似资料不同于本申请或与本申请相抵触的情况下，包括但不限于定义的术语，术语使用，描述的技术等等，均由本申请控制。

[054] 在这里，当涉及不同方向关系时，像例如向下的、向上的、左、右、顶部、底部等等，除非另有说明，这种关系是指附图的方位范围内。然而，应当理解的是，真实的装置可以以不同于附图中所示的方向被定向，并且方向关系因此而变化。

[055]现在参见各种实施例，其示例在附图中被例示出。然而，应当理解的是，这些各种各样的实施例并不意图限制本公开。相反，是本公开意图覆盖可替换物，改良和等同物。

[056]本公开的示例性方面提供了被配置成装载有用作生物和/或化学检验的生物样品的微流体装置。根据各种示例性实施例，本发明可提供对于检测一个或多个流体样品有用的装置，其中该检测是关于一个或多个被选择分析物的存在、不存在，和/或量的。样品可能是生物样品，例如，含水的生物样品，水溶液，浆液，凝胶体，血液样品，聚合酶链反应（PCR）反应混合液，或任何其它类型样品。

[057]典型的微流体装置可能包含一个基底或主体结构，其具有被布置于其内的一个或多个微尺度样品支架、操纵，和/或分析结构，诸如一个或多个通道、井、室，贮存器、阀等等。在这里使用时，“微尺度”或“微”可能描述流体通道、井、导管、室、贮存器，或被配置来移动或容纳流体且至少具有一个小于 1000 微米的剖面尺寸（例如宽度、深度或直径）的其它结构。在各种实施例中，这种结构具有至少一个不超过 750 微米的剖面尺寸，而且在一些实施例中，是从

约 1 微米到大约 500 微米（例如，从大约 5 微米到大约 250 微米，或从大约 5 微米到大约 100 微米）。在一个实施例中，该至少一个剖面尺寸可以在大约 50 微米到大约 150 微米范围变化。例如，图 1 中示出的装置具有剖面面积为 60 μm × 150 μm 的微通道，并且直径大约 1960 μm 而深度 500 μm 的微室。

[058]至于室，例如，如同在生物检验中使用的微流体卡（微卡）、片（微片）或盘（微盘）中可以发现的那样，当在这里使用时，“微尺度”或“微”可能描述被配置来容纳例如不超过大约几个微升的小（例如，微）体积液体的结构。作为例子，图 1 中显示的装置可能具有体积大约为 1.35 μl 的微室。在各种实施例中，这种室被配置用来容纳不超过 100 μl，不超过 75 μl，不超过 50 μl，不超过 25 μl，不超过 1 μl。在一些实施例中，这种室可以被配置用来容纳，例如约 30 μl。

[059]微流体装置可以被配置成各种形状和尺寸中的任意一种。在各种实施例中，微流体装置一般可以是宽度不超过大约 15 cm（例如，大约 2，6，8 或 10 cm），并且长度不超过大约 30 cm（例如大约 3，5，10，15 或 20 cm）的矩形。在其它实施例中，微流体装置一般可以是正方形。在进一步的实施例中，基底一般可以是直径不超过大约 35 cm（例如 7.5，11.5 或 30.5 cm）的圆（例如碟形）。该碟能有形成在其中的中心孔，用于例如接受心轴（其具有例如大约 1.5 或 2.2 cm 的直径）。在此，其它的形状和尺寸也是可预期的。

[060]当前的教示很适合典型地包含系统或装置的微流体装置，该系统或装置含有通道、室，和/或贮存池（例如以通道连接的室的）以便支持或容纳很小(微)体积的流体，并且其中该通道、室，和/或贮存池均具有微尺寸。

[061]像这里提到的，在微流体装置内提供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、微流体通道、小瓶、试管、毛细管、立方体、刻蚀通道板，铸模成型的通道板，模压纹路的通道板，或其它室。 这种特征能够将多个这种结构结合成行，排列，组，等等。微流体装置内的多室阵列可以含有例如 12、24、36、48、96、192、384、768、1536、3072、6144、12,288、24、576 或更多样品室。

[062]在各种示例性方面中，装置可能含有限定了样品分配网络的基底，该网络有一个主流体通道来提供样品贯穿该装置，一个或多个样品室（优选多个这种室），在一个或多个室的每一个和主流体通道之间提供了流体连通的一个或

多个进口分支通道，以及与一个或多个样品室流体连通的一个或多个出口分支通道。在各种示例性实施例中，一个或多个样品室可被配置来接收特定分析物试剂，其能与可能存在于填充在样品室内的样品中的已选择的分析物进行有效的反应。例如，可能使用放大特定核酸靶的荧光探针。

[063]根据各种实施例，对每一个室来说，基底可能还具有透光窗，通过透光窗能够探测到特定分析物的反应产物，例如通过荧光探测机构。该探测机构可以包含用于信号探测的非光学传感器。

[064]根据各种实施例，不同类型的阀可以被设置在样品室和其它通道、装载机构或其它可能包含在装置内或之上的样品室之间。该阀可以选择性地打开和关闭以便来操作通过装置的流体运动，例如，使用离心力或正置换的辅助。如同将在下文被更加充分地描述以及在附图中显示的那样，该室可包含能够在样品的装载过程中基本阻止样品室内气泡滞留的物理改良。例如，该室可能包含被配置成当液体流入该室时被动控制（例如，和主动控制将液体流入到该室所用到的压力或其它力的情况相对）流体运动的物理改良。换句话说，该室能够被物理改良以便达到室内样品流弯液面预期的运动，例如，通过在装载时期达到基本一致的弯液面运动速率和/或方式。

[065]可预期的是，根据各个方面，各种技术均能够被用来填充装置的样品室和其它样品容纳部分。例如，对装置的各个样品容纳部分进行填充可通过装置的离心（例如，旋转）促成样品或其它液体从例如流体通道移动进入样品室来实现。真空也可以被用来促使装置内的流体运动到和/或通过各个样品容纳部分。根据另一个示例性方面，经由例如注射器、泵或压缩机而施加的正压可以被用来来促使流体移动通过装置内样品容纳结构网络到达装置的预期部分，其中该注射器、泵或压缩机被安置成与装置的样品容纳结构（例如，引导到主流体通道的流体进口）流体连通。按照另一个示例性方面，毛细管力可以被用来移动液体到达预期的装置的样品容纳结构。本领域技术人员将会理解怎样来实现上述的填充微流体装置的各种技术。

[066]图 1 示出了一个用作生物检验的微流体装置 10 的示例性实施例。在填充微流体装置时，如图 1 中的例子，样品流可以通过进口 15 被供应到主流体通道 26，从这里移动进入通向多个样品室 20 的多个进口分支通道 22。按照各种示例性方面，注射器、泵或其它正压机构可以被用来把样品提供到进口 15 并

填充微流体装置10。样品流填充到样品室20并从离开每个样品室20的出口分支通道24排出。出口分支通道24与排放室28液体连通。根据各种示例性实施例，装置10还可能包含膜（图1中未示出），像例如，压力敏感胶膜，该膜被覆盖到装置上以便覆盖和密封通道和室中的流体，防止其从装置中泄漏。另外，一个或多个透气膜和/或设置在膜层中的排放孔可以被提供。各种配置可以被用来实现装置10的密封和通气，包括例如，在2006年4月26日提交的具有同样受让人，标题为"Systems and Methods for Multiple Analyte Detection"，申请号为11/380,327的美国申请中公开的各种实施例，该申请的全部公开在此以引用的方式被并入。

[067]在填充微流体装置样品容纳部分的过程中可能会遇到的问题是移动样品通过样品容纳部分时形成的弯液面的不一致前进。换句话说，弯液面趋向具有"启动一和一停止"运动，导致样品前端的不均匀运动。结果，一部分弯液面的移动速率可能与其它部分弯液面的移动速率不同。有时候，弯液面边缘之一的运动（例如，弯液面紧邻该室的一个侧壁的部分）可能滞后和/或完全停止。这可能是由作用在弯液面上的迟滞表面力的不平衡性导致的。

[068]图2A-2F示意性地描述了导致被滞留的气泡并因此导致不完全填充的通过微流体装置内样品容纳部分的样品前进。例如，样品容纳部分可以是如同在图1中所示的样品室20的形式。如图2A-2F所示，样品室20与两个通道流体连通。作为例子，该通道可以是分支通道22和24，并且能够分别为室20提供进口和出口。因此，根据各种示例性方面，通道22是进口分支通道并与象图1（在图2中未显示）中主流体通道26一样的主流体通道流体连通，使得能从主流体通道接收用来供应到室20的样品。这样，如图2A中所示，样品S可能通过通道22行进并在进口通道22和室20的连接处形成的进口开口处形成进入室20的弯液面M。

[069]图2B描述了当样品S开始填充室20时（也就是，沿着箭头方向）弯液面M和样品S的进一步的前进过程。如图2B中以阴影部分显示的，样品S填充了通道22和室20的一部分至弯液面M，而室20的剩余（例如，图2B中显示的弯液面M的右侧）是被气体填充（例如，空气）。图2C示出了弯液面M和样品S通过室20 的进一步的前进。在图2B和2C中，室20内弯液面M的运动相对一致，以致于弯液面M的所有部分看起来以基本一致的方式移动，并

基本在同一时间到达通向出口分支通道24的出口开口。

[070]下面参照图2D，当样品S进一步装载室20时，弯液面M在室20内开始不均匀（不一致）移动。也就是，象图中用长一些的箭头和短一些的箭头所描述的那样，弯液面M的一部分以比弯液面另一部分高的速率行进。这种弯液面M前进中的不一致性可能会导致弯液面M行进快的部分（图2E中邻接于室20底部的部分）比弯液面M滞后的部分（图2E中邻接于室20顶部的部分）先到达排出通道24，例如象图2E描述的一样。当弯液面M底部部分先于顶部部分到达出口通道24时，供应到该室的更多的样品S开始从排出通道24中流出，而弯液面M则在室20内俘获了气体（例如空气），如图2F所示。因此，结果是样品S没有完全填充室20，并且气泡B被俘获在室20内。

[071]象上面描述的一样，弯液面M有不一致运动的趋向，像例如，“停止一和一行进”运行和/或不同部分以不同速率运动（例如，包括一部分弯液面全部停止而另一部分弯液面持续移动），当该弯液面M移动通过室时可能导致气泡被俘获在室内，如上面参照图2A-2F所述。总之，弯液面M不同的运动情况（包括但不限于，不同部分以不同速率运动，一个或多个部分呈现“停一和一行进”运动，一个或多个部分全部停止而其它部分持续移动，和/或这些运动的组合）可能会导致室内气泡的滞留，这是因为弯液面M的一部分先于其它部分到达出口通道并阻止了被俘获的气体从出口通道逃逸。这种运动可能以任何次序并且是随机地发生，并且可能取决于各种因素，像例如，填充情况（例如，流动速率、压力）、表面情况（例如，可湿性、表面能量）、流体性质（例如，粘性、表面张力），和室的几何形状（形状和尺寸、表面粗糙程度、不一致性）。

[072]在最佳的流动速率范围内移动样品（例如主动控制样品流动）可能使样品在样品室内的前进更加一致，这样就降低了俘获空气的机会，例如通过使用基本一致的压力来填充装置。然而，就像上面提到的，流动速率可能还取决于各种其它因素，像例如，室的宏观几何形状（例如，形状）和微观几何形状（例如，表面粗糙程度）、室的尺寸、室的物理化学表面性质（例如，可湿性），和/或被装载入室的流体的性质，像例如，粘性、表面张力、密度，和/或其它流体性质。

[073]试图在样品填充室期间产生样品的最优流动速率或流动速率范围以便来控制弯液面的运动被证明是困难的，这是因为室内流体的流动，尤其是弯

液面的运动，可能对室表面的精加工（例如，粗糙程度）和亲水性的不一致性相对敏感。这样，改善室填充的技术可能包括，例如，预先清洗装置去除污染物，对室使用表面处理，和/或通过合适的制造技术改良室表面粗糙程度。然而有时候，在室的整个表面控制这些技术运用的一致性是困难的（例如，控制这种实质上在微观水平上处理表面的技术可能是困难的）。这样，有时候，这种技术可能不会导致对弯液面的期望的控制和/或运动。同样，使用表面处理、预先清洗，和/或改良表面粗糙程度也会增加制造的成本和复杂性。

[074]根据各种示例性实施例，微流体装置填充过程中气泡的滞留（例如，空气泡）通过对装置的一个或多个样品容纳部分的配置的物理改良（例如，装置的室）可能被实质上降低或去除。在各种实施例中，样品室可能包含至少一个被配置成在使用流体填充室的过程中控制弯液面运动的物理改良（例如，特征）。例如，通过促使弯液面以更一致的方式向出口通道运动，这种室的物理改良可以来控制样品填充该室时弯液面的运动。根据各个示例性方面，这样能够帮助室内弯液面不同部分以基本相同的速率移动，例如，以便样品的整个前端能够基本在大致同一时间到达出口通道（例如，出口通道的开口平面）。

[075]根据各种示例性实施例，室可以被改良并具有在样品装载到室的期间令作用在样品上的力（例如，表面迟滞力、剪切力，和/或压力）具有更加平衡或一致分布的结构，和/或可以产生用作停止或减慢弯液面领先部分以便使得弯液面滞后部分有时间前进到象领先部分一样的相同位置的被动机构。通过在室内包含一个或多个合适的布局或结构特征，弯液面的领先部分可能会遭遇能量/压力屏障，致使作用在弯液面领先部分的表面迟滞力增加，并为弯液面滞后部分提供了追上的机会。

[076]现在参见图 3－5B，描述了室的各种示例性实施例的平面图，该室含有一个或多个被配置成提供能量屏障以减慢或停止弯液面领先边缘的前进从而允许弯液面滞后边缘赶上的物理改良，因此控制弯液面在室内前进时弯液面的运动来阻碍和/或阻止在室内气泡的滞留。

[077]在图 3 中，示出了并通过包含多个凹槽 35 的表面限定了室 20。更具体的是，如同图 3 中所描述，多个凹槽 35 可以沿着限定了室 20 的表面的底面部分 25 而提供。在图 3 的实施例中，凹槽 35 被定位于从进口通道 22 和出口通道 24 之间，大概在室 20 的中间位置开始，尽管对于凹槽 35 其它位置也是可想

像并可以被选择以象这里描述的一样来控制弯液面运动。除了或代替在室 20 底部表面部分 25 提供凹槽，凹槽 35 可以在任一与室 20 相关的内表面部分上被提供，包括，例如，限定了室 20 的侧表面部分（例如周边表面部分）、顶部表面部分、进口表面部分和/或出口表面部分。在凹槽被提供在室顶部表面部分的实施例中，可以预想的是，可以结合塑料材料而不是薄膜来密封室 20。在各种示例性实施例中，凹槽的深度范围可以从 1 微米到大约 1/2 室深，例如，在大约几十个微米的量级上。例如，室可以有大约 500 微米的深度。

[078]通过在室 20 的表面部分（例如，底部表面部分 25 上）提供这种凹槽 35，如果通过真空、正压、和/或正置换（positive displacement）被装载进入基本疏水性的室 20 的流体样品的弯液面的一部分开始较快速的运动并领先于该弯液面的其它部分（如同上面参照图 2D-2F 中所描述和描写的），该领先部分将首先遭遇凹槽 35 并经历趋向于减缓或停止该领先部分前进的表面迟滞力。另外，该弯液面的滞后部分随后就能够赶上其领先部分的位置。其后，弯液面的各个部分可以在室 20 内以基本一致的方式持续前进，例如，以基本相同的速率。这样可以允许整个样品的前端基本在相同时间到达出口通道 24（例如，从室 20 离开到出口通道 24 的开口平面）以便阻止气泡的滞留。

[079]在另一方面，通过毛细管作用或通过毛细管作用和压力差的结合来填充亲水的室 20，如果弯液面的不同部分由于作用在样品上的剪切力的不同，和/或作用在样品上的竞争的毛细管和压力的不同而导致开始以不同的速率移动（如，不一致性），凹槽 35 也可以配置来对作用在弯液面不同部分的力（例如，剪切力和/或压力）提供平衡，因而就使弯液面的不同部分以同样的速率移动（例如，允许一部分"赶上"另一部分），以便整个样品的前端在基本相同的时间到达出口通道 24。因此，在后面的例子中，凹槽 35 可以用来为通过毛细管力被吸入，且比弯液面另外部分速率低的弯液面部分加速。

[080]尽管图 3 中凹槽 35 实质上被显示为延伸通过整个室 20 并与进口和出口通道 22 和 24 基本垂直的弧形凹槽，但是，可预期的是，凹槽可以有各种形状、尺寸和方位。仅作为非限制性例子，凹槽大致可以是直的、斜的、曲线的，在室内不同方向延伸的锯齿状的、连续的、断开的（例如虚线的），具有各种剖面形状，和/或它们的任一数量和/或组合。进一步，按照可替代的方面，代替凹槽地，该特征可以是一个或多个室内部表面部分之上的浮雕形式。如同凹槽一

样，如同上面讨论的，这种浮雕特征可以有各种形状、尺寸、结构和方位。进一步，可预期的是，凹槽和浮雕特征能够在室表面上被结合在一起。而且，这种凹槽和/或浮雕特征之间的间隔可以变化和/或是一致的。

[081]图 3A 示出了样品室 20a 的示例性实施例的一个透视图，该图是取自该室的下面，其包括在室 20a 的底部表面上体现为平直脊 35a 和 36a 形式（例如类似减速带）的浮雕特征。在图 3A 的示例性实施例中，提供了 35a 和 36a 两个脊，其中一个（36a）基本被放置在室 20a 的中心，并且另一个（35a）被放置在中心脊 36a 和出口通道 24a 之间。如同上面描述的，除了作用在行进中样品的弯液面上以控制弯液面的运动来阻止气泡的生成外，在定点放置干燥的试剂进入室 20a 时，脊 36a 可提供优势。根据一些示例性实施例，如参见下面图 9—21 和 23 的更详细的讨论，可能需要定点放置液体试剂在微流体装置的样品室内，并在那里干燥被定点放置的试剂。发明者已经发现控制干燥的试剂在室内的位置基本可以阻止由于样品装载室时的气泡滞留。在图 3A 的示例性实施例中，如果该试剂被朝着室 20a 进口侧（例如，邻接于进口通道 22a）放置（例如，定点放置），位于室 20a 中心的脊 36a 可以作用来阻止液体试剂的扩散通过脊 36a。由于下面要更加详细讨论的原因，阻止液体试剂扩散通过位于室 20a 中心的脊 36a 可以对控制被干燥的试剂的位置以便其朝着室 20a 进口侧被放置有益。

[082]图 4 描述了另一个室 20 的示例性实施例，其含有多个突出部件 45（例如，具有柱状结构）。如同图 4 中所示，该突出部件 45 可以从限定了室 20 的表面的底部表面部分 25 向上突出（例如竖直地）。在各个实施例中，如同图 4 中所示，突出部件 45 可以被放置在室 20 内部邻接于出口通道 24 的地方，并且相对于出口通道 24 被基本对称排列。以和上面参照图 3 所述的类似的方式，弯液面在室 20 内朝着出口通道 45 前进时，突出部件 45 可以实质上作用来降低或停止和/或加速遇到突出部件 45 的弯液面部分的前行，这取决于使样品在室内运动起作用的力和室的疏水性或亲水性，如上面参见图 3 的实施例而描述的那样。

[083]现在参考图 5A 和 5B，示出了室 20 另外的示例性实施例，其包含一个或多个被配置和安排来阻碍当液体样品装载所示室时液体样品弯液面领先部分的前行的特征。在图 5A 和 5B 的示例性实施例中,表面特征包含齿形的突出部件 55。根据各种实施例，并且如图 5A 和 5B 所示，齿 55 可以从邻接于出口通道 24 的限定了室 20 的表面的侧面部分 26 延伸。齿 55 可以向内地朝向室 20 中

心而突出，并且可以基本对称地排列放置在出口通道24的两侧。如图5A和5B各自所示，一个或多个齿55可以被放置在出口通道24的每一侧（例如，图5A和5B中在出口通道24的上面和下面）。以类似凹槽35和柱45的方式，当填充室20的样品流的弯液面的领先部分遭遇齿55时，该齿55可以通过增加作用在领先部分上的表面迟滞力来阻碍或停止领先部分的前行。接着，弯液面的滞后部分能够轮流赶上领先部分，以允许样品前端基本在同一时间到达出口通道。

[084]如同前在图4和5中的实施例所述，使用突出部件（例如，以齿和/或柱的形式）可以减少对室表面上的光学性质（例如，透明度等等）的干涉。进一步，突出部件的制造可以相对容易，例如，通过对尺度控制的较低要求。进一步，根据各种实施例，可能需要在样品室内放置试剂（例如，试剂珠），在这种情况下，突出部件可以被用来容纳该试剂并阻止该试剂被通过出口通道时的样品冲走。

[085]根据各种示例性实施例，无论是齿形或柱形的突出部件高度上都可以变化，以便基本延伸室20的全部深度或小于室20的全部深度。仅作为例子，例如，柱的高度可以从大约10微米到室的全部深度变化并且直径范围从大约10微米到1/2微米变化。齿的高度可以从大约10微米到室的全部深度，宽度从大约10微米到大约室周长（例如，圆周）的1/4变化，长度从大约10微米到大约室直径的1/4。而且，如同上面描述的凹槽35那样，该部件可以是浮雕特征，像例如，陷入室表面部分的凹痕，而不是突出部件。这种浮雕特征和突出部件的结合也是可以预期的。

[086]也可以预想，突出部件可以在限定了室的除了底部表面部分的内表面部分上被提供，像例如限定了室20的侧面、顶部、进口和/或出口表面部分。在突出部件被提供在室的侧表面部分或顶部表面部分的情况中，突出部件可以从这些位置朝向室中心突出。例如，突出部件可以从限定了室的侧表面部分基本水平地突出。而且，可以预想的是，突出部件可以放置在室内部进口通道22和出口通道24之间的各个位置，并且可以排成行或不排成行。图3-5B中例示出的突出部件的位置、数量、形状和排列仅仅是示例性的，并不意图进行限制。

[087]图3-5B中描绘的各种表面特征仅仅是示例性的，并不意图进行限制。本领域技术人员将会认识到突出部件、凹槽、浮雕或其它特征的形状、排列、尺寸、方位、间隔、室内位置和数量可以基于不同的因素而变化并选择，包括

但不限于，例如，提高流体性能（例如，减少气泡滞留），液体和/或表面物理化学性质，室的几何形状（表明粗糙程度、形状、不一致性），填充条件（流动速率、压力差、离心填充所致的离心/向心力），装置的方位，装置的运动和动态状态，制造的约束，和/或室能够执行期望的光学探测的能力。关于执行光学探测的能力，可能希望，例如使室的各个部分透明、不透明、反射，和/或这些的组合，在室内产生期望的折射模式，在室内产生显微透镜，和/或其它对室的光学探测性质的控制。这也可以决定凹槽、浮雕，和/或突起部件的结构和排列、位置、尺寸、间隔、方位和数量。仅作为实施例，可预想的是，可以使用单个凹槽、浮雕特征或突起部件而不是图中所示的多个。进一步，除了凹槽、浮雕或突起部件，可预想的是，任何一种改变作用在以不同方式（例如以不同速率）运动的弯液面部分上的力的表面特征都可以被使用，并且都被认为在本发明的范围内。

[088]尽管图 3-5B 中实施例的描述讨论了使用压力和毛细管作用以作为填充室的机理，可以预想的是，上面讨论的各种突起部件、凹槽，和浮雕也可以被用在通过离心来填充的室内。例如，各种结构可以被用来保证离心器具以低的转速和/或在短时间运行从而实现室填充。

[089]在图 3-5B 的实施例中，各种特征被配置来改变弯液面一部分的运动，例如，当领先部分到达室 20 的出口通道 24 时它可以被减缓。根据各个实施例，室的深度可以被改良并配置来提高样品流朝着弯液面各侧的运动速度使得允许流体前端最接近前端到滞后的中心。这样可以降低弯液面的一部分领先于其它部分到达出口的趋势，因此阻止了样品容纳部分内气泡的滞留。进一步，由于样品从相对小的体积（例如进口通道）填充一个相对大的体积（例如样品室），因此膨胀率可以影响对样品室的填充。因此，为获得期望的样品室的填充，进口通道和/或出口通道与样品室连接的部分可以被改良。

[090]通常，被配置来提高样品流朝向弯液面各侧运动的速度的样品室的设计取决于用来填充样品容纳部分的技术。例如，图 6A 描述了样品室 60 示例性实施例的平面图，该样品室 60 被配置来提高放置的样品流朝室 60 的各侧（例如，外周边）的运动速率。当毛细力被用来填充室 60 时，这种方式可以是有益的。图 6A 的箭头用来表示朝室 60 的各侧（例如周边表面部分 66a 和 66b）的样品的提高的运动速率。

[091]在这种通过毛细作用填充的例子中邻接于室 60 外围处，室 60 的深度可以比室 60 中心处的深度浅。换句话说，当对从室的顶部、开口部分至限定了室 60 的表面进行测量时，室 60 的深度是变化的，以便室 60 的周边部分比室 60 的中心部分浅。

[092]图 6B 例示出了室 60 沿着图 6A 中的线 6B-6B 剖开的剖视图。如同图 6B 所示，周边表面部分 66a 和 66b 在室内具有比中心表面部分 66c 浅的深度。以图 6B 中描述的方式变化的深度因而可以导致室 60 大致具有类似碗的形状，而与，例如大致圆柱的形状形成对照。相似的，在各种实施例中，室侧面部分和底面部分相会合的部分更适合是圆整的，而不是以尖锐的 90 度角相会合，如同图 3A 中描述的。

[093] 例如，如同图 6B 中举例，提供室 60 内表面深度在邻接于室 60 周边处更浅一些的室 60，则可以增加作用在邻近这些部分的样品流上的毛细力，并因而增加作用在弯液面上的毛细力。这样在使用样品流填充室 60 时可以创造虹吸效果，这样又可以允许样品液体的弯液面外边缘（例如，弯液面最接近室 60 周边表面部分的那些部分）前进的更快，并允许弯液面的中心部分滞后，以便弯液面的一侧不会在另一侧之前到达出口通道 64。

[094]在使用压力来驱使样品流填充室 60 的情况中（例如，通过泵、注射器、离心力或真空），可能需要降低邻接于室 60 周边处的流动阻力。如同上面参见图 6A 的描述那样，通过降低室 60 周边的流动阻力，样品在填充室 60 时的流动速率可以提高。这样，例如，图 7A 描述了与图 1 中室 20 类似的样品室 70 的示例性实施例的平面图，其被配置成提高被朝向室 70 的各侧（例如，外周边）放置的样品流的运动速率，如图中箭头所示。

[095]如同图 7B 所例示，为了实现邻近室 70 周边处的流体阻力的降低（和增加样品的前进速率），邻接于室 70 周边（例如，室 70 周边表面部分）的 77a 和 77b 部分具有比位于邻接室 70 中心的 77c 部分更大的深度。室 70 内的表面部分 77a 和 77b 的更大的深度允许室 70 邻接于这些表面部分（例如室 70 周边）的部分填充得更快，因而致使弯液面沿着样品室周边（例如，图 7 中显示的上部分和下部分）的运动速率的提高，以及弯液面中心部分运动速率的滞后。如上面参见图 6 的描述，这有助于降低弯液面的一侧在另一侧之前到达出口通道 74 的趋势，因此阻碍或阻止了室 70 内气泡的滞留。

[096]在进一步的各种实施例中，进口通道和/或出口通道与室之间的过渡可以被改良，例如，以便增加引导到进口通道和/或出口通道的开口的尺寸。在微卡的常规室结构中，样品室具有大致上圆柱形结构，并且进口和出口通道基本与室直角连接，例如，如同图 22 中示意性所示（参考数字 880 是指室，参考数字 882 代表进口通道，而出口通道没有被显示）。换句话说，将限定了进口和/或出口通道内腔的内部表面部分接合在一起的室的内部表面部分相互直角相交。使用这种结构，通向进口和出口通道的开口相对窄。

[097]图 8A 描述了样品室 80 的示例性实施例的顶视图，其中邻接于分别通向进口和出口通道 82 和 84 的开口 86 和 88 的限定了室 80 的表面部分，被配置来提供到沟槽 82 和 84 的光滑过渡。也就是说，如图 8A 中描述的，表面部分 81，83，85 和 87 与由进口和出口通道 82 和 84 限定的内腔的内部表面部分之间是非直角的。在通道 82 和 84 与限定了室 80 的表面之间提供非直角连接可以增加通向通道 82 和 84 的开口的尺寸。在出口通道 84 使用这样的增大的开口，弯液面阻塞开口和出口通道 84 的趋势会减小，进而室 80 内部俘获气泡的趋势也一样减小。

[098]进一步，在进口通道 82 处提供光滑的过渡（例如圆角）可以增强压力领域的一致性，因此促进了通过室的样品弯液面的运动的一致性。例如，可以降低膨胀率从而改善样品室的填充。

[099]图 8B 是微流体装置 810 一部分的透视图，该装置包含与进口通道 82 流体连通的样品室 80。如同图 8B 中所示，内部表面部分 81 和 83 和由进口通道 82 限定的内腔的内部表面部分以非直角相会合。换句话说， 在邻接于 81 和 83 部分的上游处，81 和 83 部分相对通道 82 的纵轴向外成扇形展开。仅作为例子，81 和 83 部分向外成扇形展开的角度范围可以从大约 30 度到大约 60 度，例如在大约 30 度。尽管图 8B 没有示出出口通道，可以理解的是，这样的出口通道可以被提供，并具有类似于图 8B 中所示和上面描述的那样的过渡部分。而且，可以被理解的是，通向样品室的进口和出口通道中的一个或全部都可以与室非直角连接，如参见图 8A 和图 8B 所讨论的。

[100]因此，室的进口和/或出口区域可以从进口和/或出口通道与室的典型直角连接来加以改良，例如，通过包含进口和/或出口通道内部表面部分与室内部表面会合处的圆角、角，或更高阶的多边形。可以理解的是，进口和出口区

域的过渡轮廓（例如进口和出口通道与限定了室的表面相会合的表面）可以是一样的，或者也可以相互不一样。

[101]进一步，根据可替代的示例性方面，不同于图 8A 中显示的，内部表面部分可以包含光滑的过渡。图 8C 描述了室 80 示例性实施例的侧视图，其中室 80 包含内部表面部分 801 和 802，其分别与限定了进口和出口通道 82 和 84 的内腔的内部表面部分以非直角连接。换句话说，如图 8C 所描述的，内部表面部分 801 和 802 在进口和出口沟槽 82 和 84 之间大致上形成了在 Z 方向提供光滑过渡的圆角，因此增加了进口开口 86 和出口开口 88 的尺寸。如同上面讨论的，可以理解的是，进口和出口区域中的一个或全部都可以包含图 8C 中描述的光滑过渡。图 8D 描述了具有在 Z 方向上与室 80 非直角连接的进口通道 82 的室 80 的透视图，如上面参见图 8C 的描述。也就是说，内部表面部分 801 与限定了进口通道 82 的内腔的内部表面部分非直角连接。图 8D 没有示出与室 80 流体连通的出口通道。然而，可以被理解的是，这样的出口通道可以被提供，并可以和室垂直或不垂直相连。

[102]进口和出口通道可以包含不同的过渡，例如，不同半径尺寸和/或不同形状。而且，根据各种示例性实施例，进口和出口中的一个或二者可以将如图 8A 和 8B 中所示的过渡（例如，在 X 方向的光滑过渡）和那些在图 8C 和 8D 中所示的过渡（例如，在 Z 方向的光滑过渡）结合在一起而提供。例如，参见图 8E，在图中显示了位于进口通道 82 和室 80 之间的在 X 方向和 Z 方向都提供了的光滑过渡。可以选择的是，图 8A 和 8B 中的过渡以及图 8C 和 8D 中的过渡可以独立地使用，并且不需要结合。

[103]根据进一步示例性实施例，样品室的总体形状可以被改良，使得有助于避免填充过程中气泡的滞留。例如，样品室的形状可以从具有大致圆形剖面结构被变化到更加延长的形状，像例如类似长圆的（例如椭圆的）剖面结构。缩小在基本与样品流体流过室的方向垂直的方向上室的尺寸（换句话说，大致在样品流过方向上延长室），同时基本维持室的容积，这样样品的弯液面可以以基本一致的方式运动通过室，以便全部弯液面基本在同一时间到达室的出口。

[104]图 24A 和 24B 显示了微流体装置示例性实施例的局部平面图，该微流体装置包含与分别通向多个样品室 2420a 或 2420b 的多个进口分支通道 2422 流体相连的主流体通道 2425，以及将每一个样品室 2420a 和 2420b 连接到排出室

2428 的多个出口疯子通道 2424。这样，在图 24 中，样品朝向每一个主流体通道2425 的底部供应，并向进口通道2422 的方向流动，进入样品室2420a 和2420b，离开出口沟槽 2424，并进入排出室 2428。在图 24A 和 24B 的示例性实施例中，样品室 2420a 和 2420b 从例如图 1 所述的大致圆形被改良到沿着样品流过该室的方向大致延长的形状。在图 24A 中，样品室 2420a 具有大致上长圆的形状，而在图 24B 中，样品室 2420b 具有带有平整的侧墙部分 2421b 和 2423b 的大致长圆形状。平整侧墙部分可便于室 2420b 的加工和/或成型。如同上面讨论的，样品室 2420a 和 2420b 具有与大致上圆形结构的室的体积大致一样的容积。这样，按照这里的教示，每个样品室 2420a 和 2420b 的容积可以是大约 1.35 μl，并且深度可以是例如大约 500 μm。在各种其它示例性实施例中，这种室被配置来容纳不超过 100 μl，不超过 75 μl，不超过 50 μl，不超过 25 μl，不超过 1 μl。在一些实施例中，这种室被配置来容纳大约 30μl。根据各种示例性实施例，样品室 2420a 和 2420b 的短轴尺寸 w（例如直径）可以在约 1.0 mm 至约 1.8 mm 的范围内变动，并且长轴尺寸 h（例如直径）可以在约 2.1 mm 至约 3.2 mm 的范围内变动。作为例子，短轴尺寸 w（例如直径）可以是约 1.32 mm，而长轴尺寸 h（例如直径）可以是约 2.56 mm。应该理解的是，样品室可以有不同于图 24A 和 24B 所述的那些的延长形状，例如包括，但不限于，大致的长方形。

[105]图 24A 和 24B 中描述的各种通道和室的排布仅仅是示例性的，按照此处的教示的其它排布也被认为是在本发明范围内。但是，显示于图 24A 和 24B 中的排布，其可以在每个装置的室 2420a 和 2420b 的进口侧区域之间提供大致一致的间距，当向样品室 2420a 和 2420b 提供干燥的试剂时可以提供有利条件，这从下面图 23 中示例性实施例的描述可显而易见。

[106]为了微流体装置的各种应用，包括，例如，当使用微流体装置来生物检验时，干燥的试剂可以被放置（例如定点放置）进入装置的样品容纳部分，从而当装置被需要分析的样品填充时，样品和试剂可以在样品填充样品容纳部分时混合。提供干燥的试剂可以提高各种成分在室温下的稳定性，包括，例如，诸如 DNA/RNA 聚合酶的蛋白质。如同这里使用的，词语“干燥的试剂”或它的变化的意思是液体试剂中的液体至少部分通过例如冻干、冷冻干燥、真空干燥或例如空气干燥、氮气干燥或用其它惰性气体（不与需要干燥的液体试剂中的任何试剂反应或相互作用）干燥的气体干燥工艺可以被去除，其中气体能够是

环境温度的、加热的或冷却的，又如，环境空气和/或气体可以是处于大气压力下或通过任一方式（包括但不限于风扇或吹风机）而被压缩的（例如，压缩氮气）或强制的气体（例如，强制空气）。进一步，微流体装置的轻便和 PCR 灵敏度可以是额外的优势，因为干燥的试剂存储相对容易，并且当与干燥的 PCR 试剂混合时包含 PCR 靶的样品溶液不会被稀释。为了至少这些各个原因中的一些，干燥的试剂被放置在像例如微流体片、盘或卡这样的微流体装置的样品室内。

[107]典型地，液体试剂被分配在微流体装置的室的中心，并且被干燥（例如冻干），像例如图 1 中描述的那样。图 9A 示意性的描述了在限定了室 90 的底部表面 95 上放置有干燥的试剂 R 的微流体样品室 90 的示例性实施例。试剂 R 大致被放置在室 90 的中心 。可以发现的是，随着在中心放置了干燥的试剂 R，当通过进口通道 92 使用样品流（例如，核酸水溶液）填充室 90 时，出现了不同的填充结果。有时候，在中心放置了干燥的试剂 R 时的填充效率被发现比没有干燥的试剂存在室中的情况下要更差。填充效率，FEc，可以用 FEc（%）＝100×（WFc/Wcd）计算，其中 Wcd 是每个微流体片中含有居中的干燥的试剂的室的数量，WFc 是含有居中的干燥的试剂的室在填充后没有气泡形成的那些室的数量。

[108]如同图 1 中所示，基于对微流体装置的 100 次测试，24 个其中没有试剂的室的平均填充效率是大约 85%。正如下面将要进一步解释的那样，如图 9A 中示意性所示，室内放置了居中的干燥的试剂的室，其测试的平均填充效率是大约 47.6%。

[109]为了提高填充效率并基本阻碍或阻止含有干燥的试剂时室中气泡的滞留，按照本发明，已经发现通过干燥的试剂在室中的选择定位该室可以被物理改良，使得当样品流在填充室时可获得期望的样品流弯液面的运动。更具体地，发明者已经发现了基于干燥的试剂在室中的位置弯液面可以以更一致的方式扩散通过室。

[110]为了比较干燥的试剂在室中的位置对填充性能的影响，液体试剂被分配在微流体片室的中心，最接近进口通道处，和最接近出口通道处，其中微流体片室具有图 1 中示意性描述类似的结构。每一个室的容积大约是 1.35μL。通过自动分配器试剂被放置在室内并在片上被干燥，该室形成在包含环烯聚合体

（COP）基底的基底上。包含干燥的试剂的片用双面压力敏感粘合（PSA）膜（图1中未显示）薄层覆盖，以来密封在COP基底内形成的室和通道。膜包含与图1中描述的排出室28对齐的通风孔，和多个被放置相对于COP基底的PSA膜一侧，并且在每排通风孔和排出室28上方的允许气体通过而不允许液体通过的膜带（一个这种膜带可以在图10A、10B、12A、12B、14A、14B、18A和18B中的每个图上看到）。关于覆盖的双面PSA膜、通风孔和所用的膜带更多的细节，引入于2006年4月26日提交的，被指定了和本申请相同受让人的申请号为No.11/380,327的美国申请，题目为"System and Methods for Multiple Analyte Detection"，其全部公开在此以引用方式并入。

[111]通过注射泵，该室被核酸（例1—3）或pH值为8的在10mM TrisHCl中的红染料（例4）溶液，以40 μl/min填充。拍摄了填充前后室的照片并录制了室中液体的在填充过程中的运动的录像。填充效率（FEc）象前面所述关于中心干燥的试剂的一样决定。对于进口侧干燥的试剂，填充效率FEi（%）基于微流体片室的数量，按照FEi（%）＝100×（WFi/Wid）计算，其中Wid是每个微流体片中含有位于室的进口侧（例如邻接于进口通道）的干燥的试剂的室的数量，WFi是含有进口侧干燥的试剂的室在填充后没有气泡形成的室的数量。

[112]图10—16、18、19和21显示了微流体片在检验（例如，填充微流体片）中和检验后的各种图像。在计算干燥的试剂在进口侧和中心放置的填充效率时（例如，如图10A、10B、12A、12B、14A和14B所示），每个片仅有20室用来计算。在离微片进口右边最远的列中的四个室（例如，图1中所示）被排除在计算之外，因为这些室被证明在不存在干燥的试剂时气泡形成的频率很高。可以相信的是，这些室在不存在干燥的试剂时气泡形成的高频率可能是由于进口和出口通道结构与20个室显示的不同。图1示意性的描述了包含在图中右边最远的纵列内的4个室20和它们各自的进口和出口通道结构，以便和剩余的室纵列比较。

[113]各个比较研究的结果在下面介绍。

[114]例1—具有居中的干燥的试剂的室的填充。

[115]135 nL的液体试剂通过液体试剂分配器被分配在微流体片样品室中心然后被干燥（例如，冻干）。图10A是微流体片110的一部分的照片，显示了多个在室中心含有干燥的试剂R（用白点代表）的室120。如同上面提到的，图

10A 中显示的这 20 个室是用来计算填充效率的室。如同图 10A 描述的，包含居中的干燥的试剂的片象上面描述的一样被薄层覆盖。如同上面描述的，片 110 也包含用来通风的疏水性的膜 135（在图 10A 中通过白带显示）。在图 10A 中，主流体通道 126 在其顶部左边通过进口（未显示）与注射泵连接，室 120 通过主流体通道 126 和进口分支通道 122 使用核酸溶液来填充。

[116]图 10B 显示了使用核酸溶液填充室 120 后，图 10A 中的片部分的快照。如同可以在图 10B 中看到的一样，室 120 的一些在被填充后在其中包含被俘获的气泡 B（注意，图 10B 中并不是所有的气泡都被标注）。填充后，没有气泡形成的室 120（基于每个检验片包含的 20 个室）被计数来确定 WFc 的值，而填充效率 FEc 象前面描述的一样进行计算，其中 Wcd 的值是 20。基于 11 个检验片，对包含居中的干燥的试剂的室来说，每个检验片的平均填充效率，FEc，被计算出来是 47.6%±12.3。

[117]在室内，样品弯液面的运动被另外以录像形式录制。图 11 显示了包含居中的干燥的试剂的室在其被样品填充时的各个快照。尤其是，图 11A 显示了含有居中的干燥的试剂 R 的室 120 在被填充时其内部没有气泡滞留发生的各个快照，而图 11B 显示了含有居中的干燥的试剂 R 的另一个室 120 在被填充时其内部有气泡滞留发生的快照(注意，图 11A 中每个快照显示的都是相同的室，图 11B 中快照显示的每个快照都是相同的室，但与图 11A 的室是不同的)。在图 11A 和图 11B 各自最左边的照片中，流体通过朝着每个室 120 的底部左边的角落布置的通道 122 被提供。在图 11A 和图 11B 中标注了通过样品流行进而形成的可见的弯液面 M，在图 11B 中标注了被填充的室 120 内部的被俘获的气泡 B。通常，观察到的弯液面 M 在包含居中的干燥的试剂的室 120 内的运动和弯液面 M 在不包含试剂的室内的运动相似。

[118]例 2—对干燥的试剂被放置在进口侧的室的填充

[119]135 nL 液体试剂通过液体溶剂分配器朝着微流体片上除 2 个室之外所有室的进口侧（例如，邻接于进口通道处）被分配，然后被干燥（例如，冻干）。这 2 个试剂在其中被朝着出口侧放置的室位于距离流体进口（如图 1 中所示，并且在图 12A 和 12B 未显示）右侧最远的纵列内，并且在这个纵列中的 4 个室在计算填充效率时被排除在外。图 12A 是微流体片 210 的一部分的照片，显示了含有被放置在室 220 进口侧最接近室 220 进口通道 222 处的干燥的试剂 R(用

白点代表）的多个室220。图12A中显示的20个室是用来计算填充效率的室。如同图12A中描述的，含有进口侧干燥的试剂的片然后像上面描述的一样使用双面PSA膜覆盖。像上面描述的一样，片210也包含疏水性的膜235（图12中用来通风的白带）。在图12A中主流体通道226在其顶部左边被连接到注射泵，室220通过主流体通道226和进口分支通道222采用核酸溶液来填充。

[120]图12B显示了使用核酸溶液填充室220后的图12A的片的部分的快照。如同可以在图12B中看到的一样，室220的一些在被填充后包含被俘获在其中的气泡B（注意，在图12B中并不是所有气泡都被标注）。填充后，没有气泡形成的室220（基于每个检验片包含的20个室）被计数来确定WFi的值，填充效率FEi象前面描述的一样进行计算，Wid的值是20。基于11个被检验的片，对进口侧包含干燥的试剂的室来说，每个检验片的平均填充效率，FEi，被计算出来是65.0%±9.6。

[121]在室内样品弯液面的运动被另外以录像形式录制。图13显示了包含进口侧干燥的试剂的室在其被填充时的各个快照。尤其是，图13A显示了含有进口侧干燥的试剂R的室220在被填充时其内部没有气泡滞留发生的各个快照，而图13B显示了含有进口侧干燥的试剂R的室220在被填充时其内部有气泡滞留发生的快照。在图13A和图13B各自最左边的照片中，样品流体通过朝着每个室220的底部左边的角落放置的通道222被供应。在图13A和图13B中标注了通过样品流行进而形成的可见的弯液面M，在图13B中标注了被填充的室220内部被俘获的气泡B。

[122]对于有进口侧干燥的试剂的室，这样放置的试剂趋向于引导样品（核酸溶液）沿着图13A中连接进口和出口通道222和224的中线相对对称地进入室。一旦弯液面M的两端开始向着出口通道224运动，例如象从图13A中左边第二个快照所描述的，那么只要整个弯液面的移动速率保持相同就没有气泡产生。

[123]当室220的表面基本是疏水性时（例如，它们是塑料物质制造的），在进口侧增加干燥的试剂趋向于使室表面在那里"事实上"是亲水性。换句话说，放置在进口侧的试剂趋向于在样品进入室220时吸收样品，并导致最初的弯液面的扩散在进口侧是平直的（例如，一致地到达出口通道224）。这也往往趋向有助于使弯液面基本一致的进一步扩散。

[124]例3－具有被置于进口侧的干燥的试剂的室的填充

[125]为了增加包含进口侧干燥的试剂的室的填充效率，采用在微流体片室的进口侧分配较大体积的液态试剂实施测试。在这些测试中，向微流片的除了两个室以外的所有室的进口侧（如，邻接于进口通道）通过液态试剂分配器分配 260 nL 的液态试剂，并随后进行干燥（如被冻干）。试剂被放置于朝向出口侧的两个室是位于距离流体进口右边最远的纵列的室（如图 1 所示，且未显示于图 14A 和 14B 中），并且在该纵列中的四个室被排除在计算填充效率之外。图 14A 是微流体片 410 的一部分的照片，显示了在邻接于室 420 的进口通道 422 处的室 420 的进口侧放置了干燥的试剂 R（用白点表示）的多个室 420。如例 1 和 2 一样，并非片 410 的所有的室都被用于计算填充效率，而仅是在图 14A 中显示的 20 个室。如图 14A 所描述的，包含进口侧干燥的试剂的片用双面 PSA 膜覆盖，并包括了疏水膜 435（图 14A 和 14B 中用白带显示）以通风，如上面所述。主流体通道 426 图 14A 的通道 426 的顶部左边被连接到注射泵，并且室 420 通过主流体通道 426 和进口分支通道 424 采用核酸溶液填充。

[126]图 14B 显示了在用核酸溶液填充室 420 后，图 14A 中部分的片的快照。如图 14B 中看到的一样，室 420 中的一些在被填充后在其内包含被俘获的气泡 B（再次注意，并非所有的气泡均被标注于图 14B）。在填充后，无气泡形成的室 420（基于每个被测试的片所包括的 20 个室）被计数来决定 WFi 值，填充效率 FEi 则如上面所述的以 Wid 为 20 进行计算。基于 25 个被测试的片，对于含 260 nL 的进口侧干燥的试剂的室，每片的平均填充效率，FEi，被计算为 95.0% ±7.0。

[127]室内的样品弯液面的运动也被录像。图 15 示出了包含 260 nL 的进口侧干燥的试剂的室在填充期间的各个快照。特别是，图 15A 显示了具有类似于上面图 14A 描述的进口侧干燥的试剂 R 的室 420 的填充的各种快照，其中无气泡滞留发生，而图 15B 显示了具有进口侧干燥的试剂 R 的室 420 的填充的快照，其中的确发生了气泡滞留。在图 15A 和 15B 各自最左侧的相片中，样品流通过朝向每个室 420 底部（图 15A）或顶部（图 15B）的左角处设置的通道 422 被供应。通过行进的样品流而形成的可见的弯液面 M 被标注于图 15A 和 15B 中，且填充室 420 内被俘获的气泡 B 被标注于图 15B 中。

[128]在例 3 中，邻接于进口侧分配的液态试剂的增加量产出了比例 2 中覆

盖了更大的室的底部表面面积的干燥的试剂。例 3 中干燥的试剂因此在室填充期间可以引导液态样品约至出口通道的中途，因此缩短了样品行进至出口沟槽的距离。换句话说，当液体在室内与干燥的试剂接触时，试剂作为吸收装置来吸收液体，使室在试剂的位置上"实质上"是亲水性，如上面描述的。应该相信的是，由于缩短了样品需移动（例如，没有通过试剂进行引导）通过室的距离，因此减少了气泡的形成。另外，从图 15B 右边最后的快照能看出，在向室进口侧提供了增加的干燥的试剂的量的情况下，确实形成的气泡也趋于相对小一些。

[129]图 16A 和 16B 显示了例 3 中两个室 420 的快照，该两个室 420 被排除在填充效率的计算之外（如，来自如图 1 所例示的，被置于微流体片的流体进口右边最远处的四个室的纵列中的两个室）。图 16A 和 16B 中，室 420 具有相互分开不是 180 度的进口通道 422 和出口通道 424，如图 14 和 15 中描述的室 420 的情况。图 16A 和 16B 中，干燥的试剂 R 被放置于邻接于室 420 的进口通道 422 处。但是，在图 16A 中，面向室 420 中心的干燥的试剂表面 Rs 面向与出口通道 424 不垂直的方向。在图 16B 中，面向室 420 中心的干燥的试剂表面 Rs 基本与出口通道 424 垂直。在图 16A 和 16B 的室中，进口和出口通道及干燥的试剂 R 的位置的示意性描述能各自分别见于图 17B 和 17C。在图 17B 和 17C 中，室被标注为 C，进口通道被标注为 I，出口通道被标注为 O，干燥的试剂被标注为 R，而干燥的试剂表面被标注为 Rs。

[130]基于 10 个微片的填充，具有进口和出口通道几何结构及如图 16A 而放置的干燥的试剂的室本次被填充了 50%，而那些具有通道结构及如图 16B 所放置的试剂的室本次被填充了 90%。观察表明干燥的试剂表面 Rs 相对出口通道（如，图 16B 的结构，并在图 17C 中被示意性描述）基本的垂直可能是填充室而没有气泡形成的重要因素。此外，基于上面例子的测试结果，在室的进口侧放置干燥的试剂也是填充室而没有气泡形成的重要因素，特别是在进口和出口通道彼此分开为 180 度的情况下。

[131]因此，通过放置干燥的试剂，以便面向室中心的试剂表面基本垂直于出口通道（如，图 16B、17A 和 17C 所示的），试剂可以趋向以期望的方式引导液体样品的弯液面，以便弯液面的不同部分至出口通道的距离基本相同。也就是说，因为面向室中心的试剂表面的不同部分距离出口通道约是相同的距离，所以通过试剂引导的弯液面也具有距离出口通道距离基本相同的不同部分，并

趋向以这种方式运动通过室。这趋向阻止弯液面的一侧在另一侧前到达出口通道，以便阻止由于出口通道被样品阻塞而导致的气泡滞留。另一方面，当一侧的干燥的试剂比另一侧更接近出口通道时，如图 16A 和 17B 所示，还是由于在样品进入室时试剂的引导（如，吸附）趋势，起始于更接近出口通道的干燥的试剂这侧的弯液面的一侧可以比另一侧更早达到出口沟槽，，从而阻塞气体（如空气）的逃离。如先前解释的，当弯液面的一侧在另一侧之前到达出口通道时，就可能发生气泡形成。

[132]例 4—具有置于出口侧的干燥的试剂的室的填充

[133]为了进一步确定微流体片室内干燥的试剂位置对气泡形成的影响，实施了使用置于室的出口侧的干燥的试剂的实验。在这个实验中，通过液态试剂分配器被分配至出口侧（如邻接于出口通道）135 nL 液态试剂，并随后被干燥（如被冻干）。图 18A 是显示了具有干燥的试剂 R（以白点表示）的多个室 820 的微流体片 810 的一部分的照片，其中干燥的试剂 R 被置于室 820 的出口侧邻接于室 820 的出口通道 822 处。在图 18A 中所示的片 810 由双面 PSA 膜覆盖并包括了疏水膜 835（显示于图 18A 和 18B 中的白带）以用于通风，如上面所描述的。主流体通道 826 在图 18A 中的通道 826 的左边顶部被连接到注射泵，并且室 820 通过主流体通道 826 和进口分支通道 824 采用 pH 为 8.0 的 10mM Tris HCl 里的红染料溶液来填充。与例 1—3 相反，在确定填充效率的计算中使用了微流体片 810 内的所有 24 个室 820。

[134]图 18B 显示了在用红染料溶液填充室 820 后图 18A 中片 810 的快照。如图 18B 中看到的一样，在所有室 820 被填充后其内均包含被俘获的气泡 B。因此，基于该单个被测试的片，具有在出口侧放置干燥的试剂的片的填充效率被计算为 0%。

[135]室 820 内的样品弯液面的运动也被录像。图 19 显示了在包含出口侧干燥的试剂的室 820 的填充期间的各种快照。在图 19 最左边的快照中，样品溶液通过朝向每个室 820 的底部左角设置的进口通道 822 而被供应。其中，通过行进的样品溶液而形成的可见的弯液面 M 以及在已填充的室内被俘获的气泡 B 均被标注于图 19 中。

[136]在室出口侧放置干燥的试剂带来了倾向于使得行进的样品弯液面中先与试剂接触的一部分会在弯液面的可能滞后的一部分之前到达出口通道。如

上面描述的，这会导致弯液面的一部分在其它侧之前到达出口通道，这就阻碍了出口通道从室内排放气体，并导致气泡在室内被俘获。

[137]为了总结上面给出的各个例子的结果，得出的结论是，微流片内的，在室内中心位置分配并干燥135 nL液态试剂的室的平均填充效率是47.6%±12.3每片，而在进口侧位置（例如室/试剂配置基本如图17A示意性描述的那样）分配并干燥相同量的液态试剂的室的平均填充效率是65.0%±9.6每片。微流片内的，在室内进口侧位置（例如室/试剂配置基本如图17A示意描述的那样）分配并干燥260 nL液态试剂的室的平均填充效率是95.0%±7.0。微流片内的，在室的出口侧（例如室/试剂配置基本如图17D示意描述的那样）分配并干燥135 nL液态试剂的室的填充效率是0%。换句话说，放置了干燥的试剂的出口侧导致了所有室内的气泡俘获。

[138]图20是描述上面例1—3的填充效率结果的条形图，图中每个条形表示了在计算中采用了片的数目而得到的每片的平均填充效率。

[139]从上面讨论的结果能观察到，进口侧放置的干燥的试剂导致了填充效率的增加，并且干燥的试剂的较大量（如260 nL与135 nL相比）也显著地增加了填充效率。基于填充效率的测试结果和填充室的溶液的观测，可以相信的是，放置于进口侧的干燥的试剂引导弯液面基本垂直地运动至出口通道，并缩短了弯液面在室内（如微流体片的疏水室）到达出口所必需移动的距离（例如，由于样品流在室内传送时试剂将其吸收），这有助于阻止气泡形成和滞留。换句话说，可以相信的是，虽然微流体片的室是基本疏水的，但置于片进口侧的干燥的试剂趋向增加片的亲水性，这使室在试剂放置的区域"实质上"亲水。这又以便利于令弯液面的运动处于基本上一致的方式的方法来引导样品通过室朝向出口通道，以便弯液面的所有部分在基本相同的时间到达出口通道。

[140]此外，如例3所讨论的，当干燥的试剂被放置于进口侧，但与出口不垂直（如图16A所示，并在图17B中示意性示出），在填充后50%的室包含气泡。当干燥的试剂被垂直于出口且邻接于进口侧放置时（如图16B所示，并在图17C中示意性示出），在填充后10%的室形成了气泡。因此，基于上面的内容，可以发现的是，在或邻接于微流体室的进口侧放置干燥的试剂并朝向基本垂直于出口沟槽的方向（例如，如图17A和17C中示意性所示），有利于使弯液面以基本一致的方式运动通过室，以便如上面所描述的，在填充室时阻止了

气泡的形成和滞留。

[141]图 21 显示了室 420 的填充快照，该室 420 具有在微流体卡的室 420 内被有利放置的干燥的试剂 R。特别是，图 21 显示了室 420 的快照，该室 420 具有如图 16B 所示且在图 17C 中示意性示出的试剂/通道结构，进口和出口通道并未彼此对齐（即小于 180°被分开），且试剂被放置于邻接于进口，并且试剂表面面向室 420 中心并基本垂直于出口通道 424。在图 21 中，通过进口通道 422 引入样品溶液。快照显示了朝向每个室 420 的出口通道 424 的弯液面 M 的前进。如通过图 21 给出的一系列快照中的最后的快照所能看出的那样，在填充室 420 后没有气泡被滞留。

[142]现在参见图 23，阐明了微流体装置样品室 2320 的另一个示例性实施例。如所示，每个样品室 2320 可以与进口分支通道 2322 和出口分支通道 2324 流体连通。进口分支通道 2322 又可以与主流体通道部分 2326、2327 和 2328 流体连通，该主流体通道彼此之间可以流体连通也可以不流体连通。每个样品室 2320 包括朝向室 2320 进口侧邻接于进口通道 2322 的开口处放置的干燥的试剂 R。为了便于每个样品室 2320 中干燥的试剂 R 的放置（如，定点放置），可以通过例如多端定位仪（multi-tip spotter），图 23 的示例性实施例包括在室 2320 内的位置之间在所有方向上基本一致的距离（如间距），也期望以此距离来放置试剂 R。也就是说，如图 23 所示，每个干燥的试剂的位置之间的水平距离 X 和垂直距离 Y 在样品室 2320 的整个阵列中是相同的。在示例性方面中，距离 X 和 Y 可以是约 4.5 mm。在所有方向上（如，图 23 所示的水平和垂直方向）提供基本一致的间距可以有利于在微流体装置所有的样品室 2320 内干燥的试剂期望布置，假定所有的室 2320 都被配置成相对于其进口通道和出口通道方位而基本连通（例如，图 23 中所示）。换句话说，在图 23 的示例性实施例中，该阵列的每个室 2320 的进口通道 2322 和出口通道 2324 均被分开成 180 度放置。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 相连，例如，如图 23 所描述的大约在底部和顶部的位置。利用据有彼此等距离放置的定位端的多端定位仪以基本一致的间距填充样品室 2320 可有利于在相对样品室 2320 以期望的位置正确、自动的定位定位仪，以便促进干燥的试剂 R 的期望定位。虽然令 X 和 Y 相互相等可能是期望的，但根据各种示例性实施例，X 和 Y 的值也可以彼此不一样。例如，X 和/或 Y 值可以小于或等于约 9 mm，约 4.5 mm，

或约 2.25 mm，或例如约 1.1 mm 等。

[143]如上面所提到的，图 23 的示例性实施例也包括每个样品室 2320 都使进口通道 2322 和出口通道 2324 位于相互分离约 180 度的位置。如已讨论的，使进口通道 2322 和出口通道 2324 分离 180 度可以允许样品的弯液面在室 2320 内运动，以便基本整个样品的前端在相同时间到达出口通道 2324，因此最小化了室 2320 内滞留气泡的可能。此外，对每个具有被分离成 180 度的进口通道 2322 和出口通道 2324 的样品室 2320，干燥的试剂的定位放置能发生在每个室 2320 内相对于进口和出口通道 2322 和 2324 基本相同的位置处。

[144]如上面所讨论的，在样品室内控制干燥的试剂的位置可以在填充期间实质性地减少或阻止室内气泡的滞留。例如，可能需要邻接于样品室的进口侧放置干燥的试剂。为了在样品室内放置干燥的试剂，可以在室内分配（例如，定点放置）液态形式的试剂（例如，朝向室的进口侧），并进行干燥（如，冻干）。将分配装置（如分配端）放置在相对样品室的适当的位置上需要相对严格的公差，以在样品室内期望的位置上放置试剂。同样，在干燥过程中，液态试剂也可能有从样品室内期望位置上扩展的趋势。例如，在分配的液态试剂邻接于室的进口侧的情况下，该试剂可以趋向于朝向室的出口通道扩展。

[145]上面讨论的图 3A 样品室 20a 的示例性实施例，包括了大致上位于进口通道 22a 和出口通道 24a 之间的样品室 20a 中心的脊 36a。如参见图 3A 中所述的实施例，如果试剂向室 20a 的进口侧（如邻接于进口通道 20a）放置（如，被定位放置），脊 36a 可以有助于通过使阻止液态试剂扩展越过脊 36a 来控制室内干燥的试剂的位置。图 25－30 描述了样品室的各种其它的示例性实施例，该样品室被配置成能控制其内干燥的试剂的位置。作为例子，图 25－30 描述了包括在样品室内的各种特征（如，改良）以基本阻碍或阻止朝向样品室进口侧定点放置的液态试剂在其被干燥时以不期望的方式从进口侧向出口侧扩展。

[146]参照图 25 和 25A，根据各个实施例，样品室 2520 可以被提供有基本位于进口通道 2422 和出口通道 2524 之间的室 2520 中心的小凹槽 2550。凹槽 2550 可以在基本垂直于进口通道 2522 和出口通道 2524 的方向上大致延伸通过室 2520，如图 25 所示（注意，图 25－30 的 A 系列图代表沿每个图中所示的剖面线剖开的每个图的剖面）。当干燥时，凹槽 2550 可以被配置成俘获被放置在室 2520 内朝向进口通道 2522 处的液态试剂，并阻止该液态试剂在其干燥时越

过凹槽2550向出口通道2524方向扩展。虽然图25和25A描述的凹槽2550有大致方形的轮廓，但凹槽2550可以有任何结构，例如包括但不限于三角形、圆形、椭圆形等。除了凹槽，也可提供类似于图3A的脊，并具有根据此处教示的任何结构。

[147]图26—28A例示出包括有物理改良的样品室的其它示例性实施例，该改良有助于控制样品室内已分配液态试剂的扩展，由此在室内控制干燥的试剂的位置。在图26—28的每个实施例中，室2620、2720和2820提供有被配置成俘获已分配液态试剂并阻止其扩展的小凹穴（例如井）2650，2750和2850。在图26—28的实施例中，通过在进口通道和大致室2620、2720和2820的中心之间提供室2620、2720和2820的较深区域来形成凹穴2650、2750和2850。凹穴2650、2750和2850可以阻止朝向室2620、2720和2820的进口侧而分配的液态试剂流过室2620、2720和2820中心附近的凹穴2650、2750和2850的边缘而向远离进口侧的方向扩展。如图26A、27A和28A所示，凹穴2620、2720和2820可以有各种结构，例如包括但不限于大致正方形的侧面（图26A），大致三角形的侧面（图27A）和大致圆形的侧面（图28A）。在本发明范围内其它侧面也可以是合适和可考虑的。

[148]按照进一步的示例性实施例，当试剂干燥时，可以改良样品室的表面部分以在室内阻止液态试剂向不期望的位置扩展。图29和29A描述了样品室2920的示例性实施例，其包括在样品室2920底部表面上的粗糙（如，有纹理的）表面部分2950。该粗糙表面部分2950可以覆盖样品室从进口通道2922至大致室2920中心的底表面的约一半。样品室2920的底表面部分2950上的这种纹理可以实质上阻止置于邻接于进口通道2922处的已分配液态试剂流过位于室2920中心处的粗糙表面部分2950的边缘而朝向出口通道2924扩展。提供粗糙的和/或纹理的表面部分2950可以作用于增加表面部分2950的亲水性。除了纹理，增加表面部分2950亲水性的其它表面改良也可以被用来实质上阻止已分配试剂在其干燥时越过表面部分2950而扩展。

[149]图25—29的示例性实施例中，样品室的底面部分包括被配置成阻止已分配液态试剂流过大致室的中心向着出口通道扩展的改良。根据各种实施例，也可以在样品室的侧面部分提供这些改良。图30和30A描述了样品室3020的示例性实施例，其包括从室3020的侧面部分伸向室3020中心的小突起3050。

小突起 3050 可以大致被放置于位于进口通道 3022 和出口通道 3024 之间的室 3020 的中心，由此阻止邻接于进口通道 3022 分配的液态试剂在室 3020 内流过突起 3050 而朝向出口通道 3024 扩展。突起 3050 可以大约从室 3020 的底部延伸，并具有从室 3020 的约一半高度至室 3020 的约整个高度的范围变化的高度。图 30 中的突起 3050 有大致三角形的剖面，但是，也可以采用具有其它剖面的突起。同样地，除了突起，在侧面部分也可以提供凹陷部（如，凹槽）。

[150]上面描述的且依照本发明示例性方面的各种机械装置可以对微流体装置内装载样品容纳部分时样品的弯液面运动提供增强了的控制。而且，此处公开的各种室的改良可以促进被配置成减少或阻止该装置的至少部分样品容纳部分（例如，室）内气泡的滞留的微流体装置的制造。特别是，由于此处描述的各种室的特征可以被作为宏观上微流体装置的部分而制造或包括，也就是说，例如，与企图微观上控制（例如，降低）表面的粗糙程度，和/或化学改变该室相反，提供这样的特征来控制弯液面的运动可以减少复杂性和降低成本。进一步，此处描述的至少部分特征对样品容纳部分的表面的可湿性可以是相对低灵敏度的，对样品容纳部分的污染也是相对低灵敏度的，因此不管样品容纳室部分内是什么情况均能对弯液面运动提供控制。

[151]本领域技术人员也应该理解的是，此处描述的各种示例性实施例可以单独使用或彼此结合使用。此外，此处描述的各种物理改良可以与表面处理、清洗和用于处理微流体装置的其它传统技术结合使用。

[152]而且，此处描述的技术及装置对任何微流体装置都是适用的，在该微流体装置中的空室（例如，单独的室）通过进口填充液体，并且被液体置换出的气体通过出口被强制排出该室。同样，此处描述的各种装置及技术对于除了在上面讨论的示例性实施例中示出和描述的那些以外的微流体装置的结构也是适用的。作为例子，微流体装置可以包括多个样品室，该多个样品室串联连接，以便一个室的出口便是下一室的入口。此外，依照此处教示的装置可以包括并联室和串联室的组合。基本阻碍或阻止气泡滞留的本教示对多种装置的结构都是可适用的，包括任何上面提及的那些。

[153]尽管此处讨论的许多实施例都包括在生物测试应用中使用的微流体装置，应该理解的是，依照示例性方面的各种方法及装置可以适用于各种需要微流体装置填充以及需要阻止或基本阻碍气泡的形成的其它设施。例如，可以

预见的是，各种示例性实施例对于需要阻止空气气泡滞留的设置是很有用的，例如，药物传送装置、喷墨应用和需要阻止空气气泡滞留的其它应用。因此，如此处描述的，用于基本阻碍或阻止气泡滞留的技术、装置及方法的描述应被理解为是示例性而非限制性的。

[154]对本说明书和所附权利要求来说，除非另外说明，本说明书及权利要求中使用的所有表达数量、百分比或比例的数字和其它数值在所有情况中应被理解为由术语"约"修饰。因此，除非有相反的说明，在后面的说明书及所附权利要求书中述及的数字参数是近似值，其可能依赖于本发明寻求获得的期望性能而变化。每个数字参数均应该至少可根据被报告的重要数字的数量以及应用通常的舍入方法来解释，而丝毫不企图限制权利要求范围的等效原则的应用。

[155]虽然阐明本发明的宽广范围的数字范围及参数是近似值，但在特定实施例中提及数值却是尽可能精确的报告。但是，任何数值固有地包含有由存在于它们各自的试验测量中的标准偏差所产生的必然误差。而且，此处公开的所有范围应理解为包括其中所包含的任何及全部子域。例如，"小于 10"的范围包括介于（并且包括）最小值零和最大值 10 之间的任何及全部子域，也就是说，任何及全部具有有等于或大于最小值零和等于或小于最大值 10 的子域，如 1 至 5。

[156]应当注意的是，除非特别明确地限制为一个（one）指定对象，说明书及所附权利要求书中使用的单数形式的"一（a, an）"及"这个（the）"包括复数个指定对象。因此，例如，提及的"试剂（a reagent）"包括两种或更多种不同试剂。此处所使用的术语"包括（include）"及其语法变换均意指非限制性的，因此列表中条目的陈列不排除能代替或添加至所列条目中的其它类似条目。

[157]对本领域技术人员而言，在没有背离本教示的范围的情况下根据公开的样品制备装置及方法进行的各种修改及变化是显而易见的。对本领域技术人员而言，通过对这里公开的说明书的思考以及公开的教示的实践，本公开的其它实施例将是显而易见的。需要说明的意思是，本说明书及其示例仅被认为是示例性的。

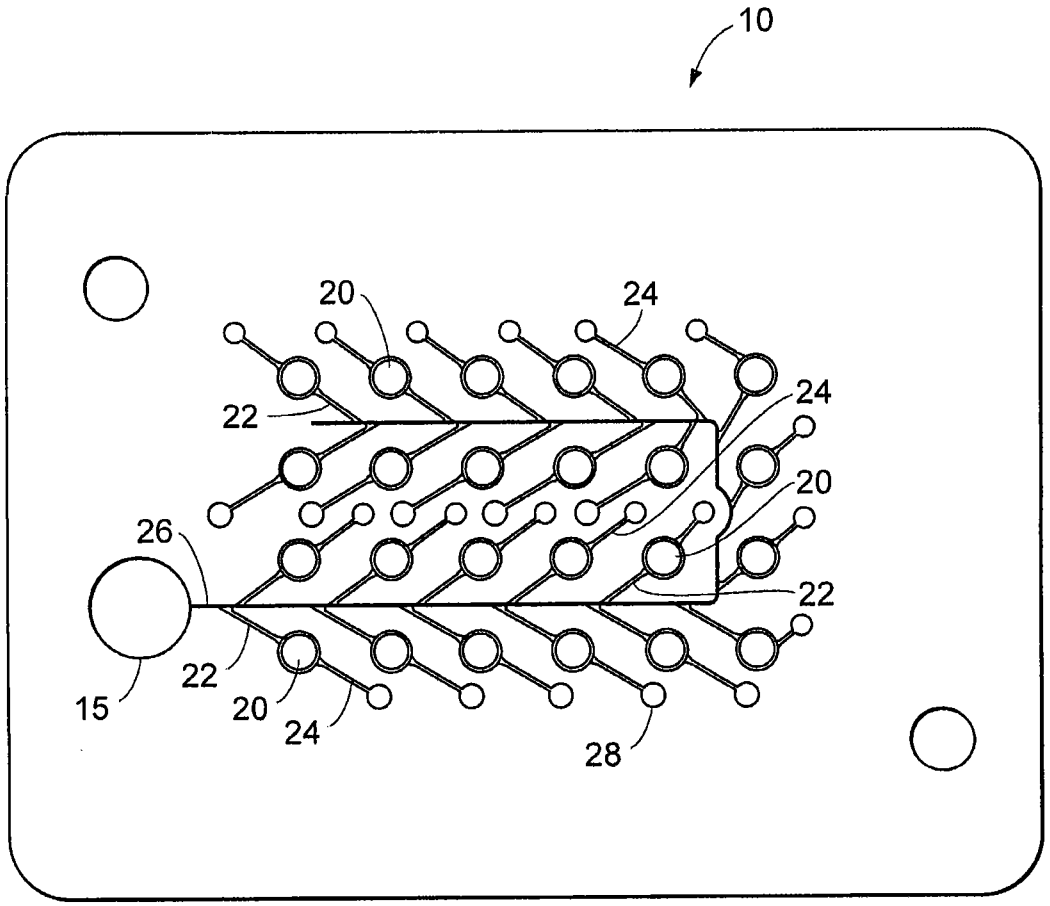


图 1

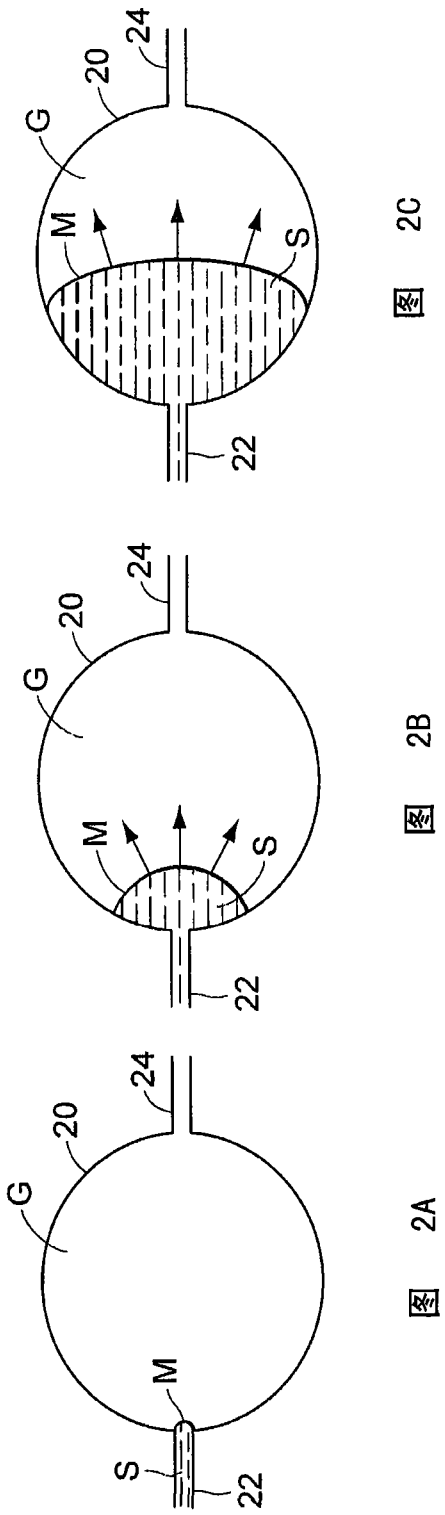


图 2A

图 2B

图 2C

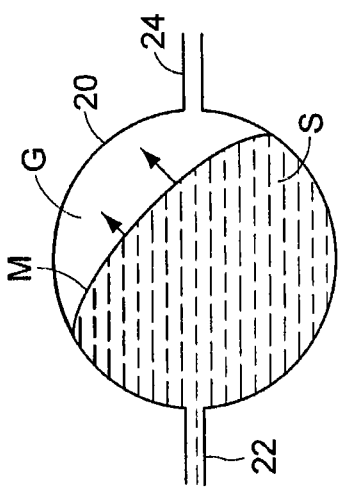


图 2D

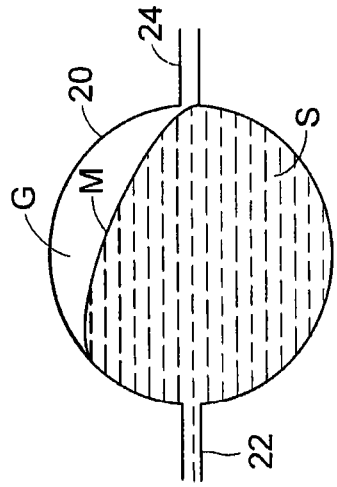


图 2E

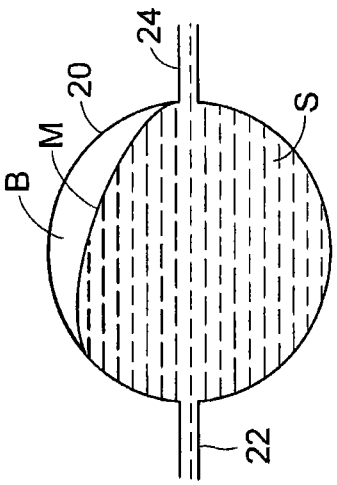


图 2F

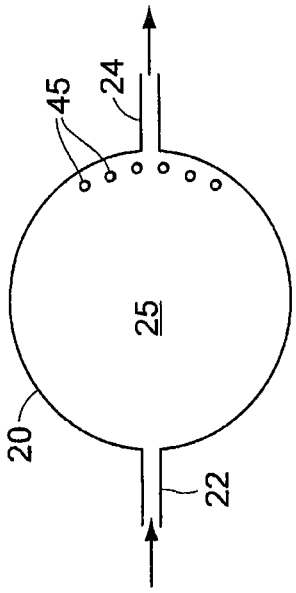


图 4

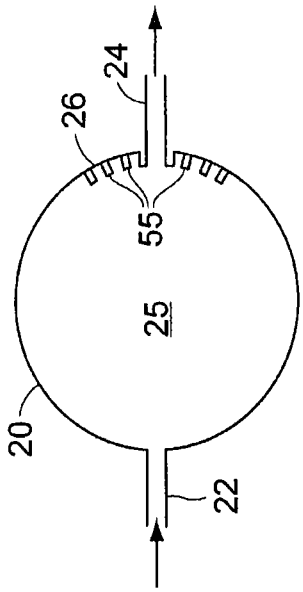


图 5B

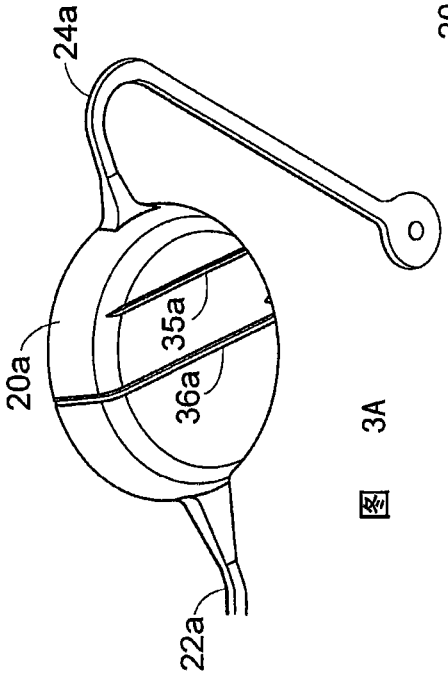


图 3A

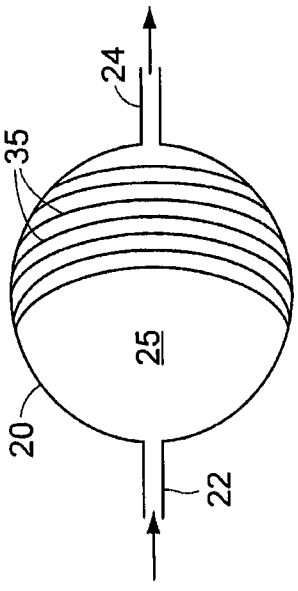


图 3

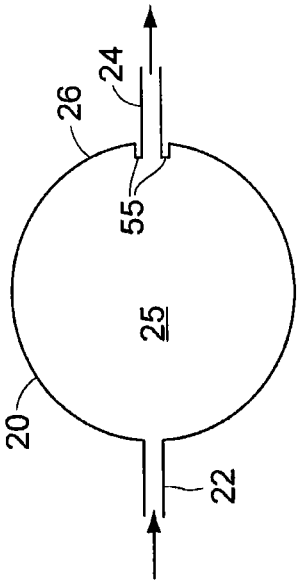


图 5A

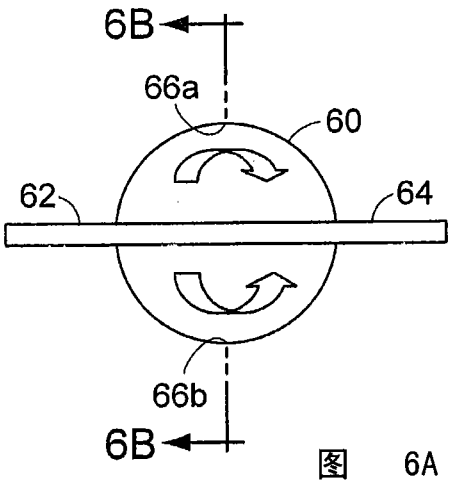


图 6A

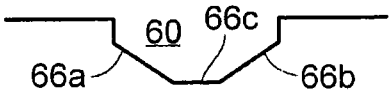


图 6B

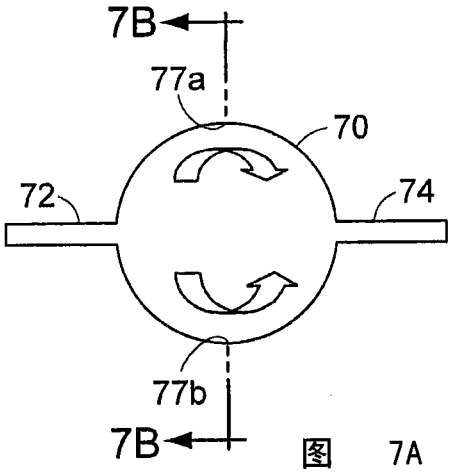


图 7A

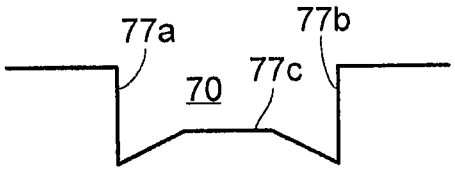


图 7B

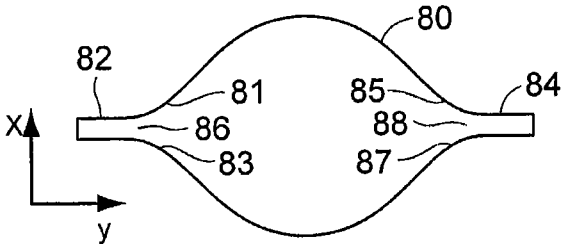


图 8A

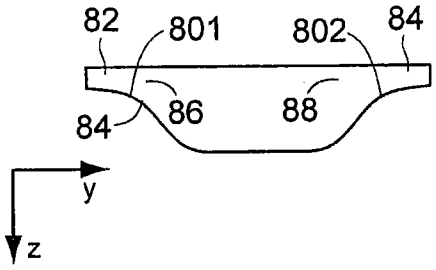


图 8C

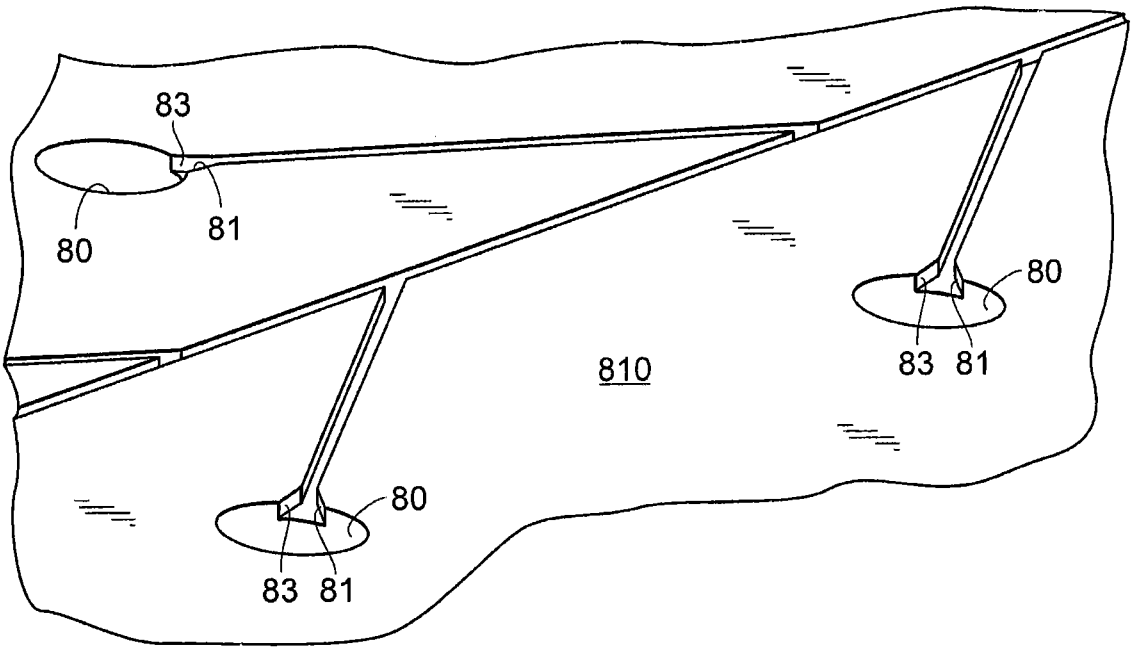


图 8B

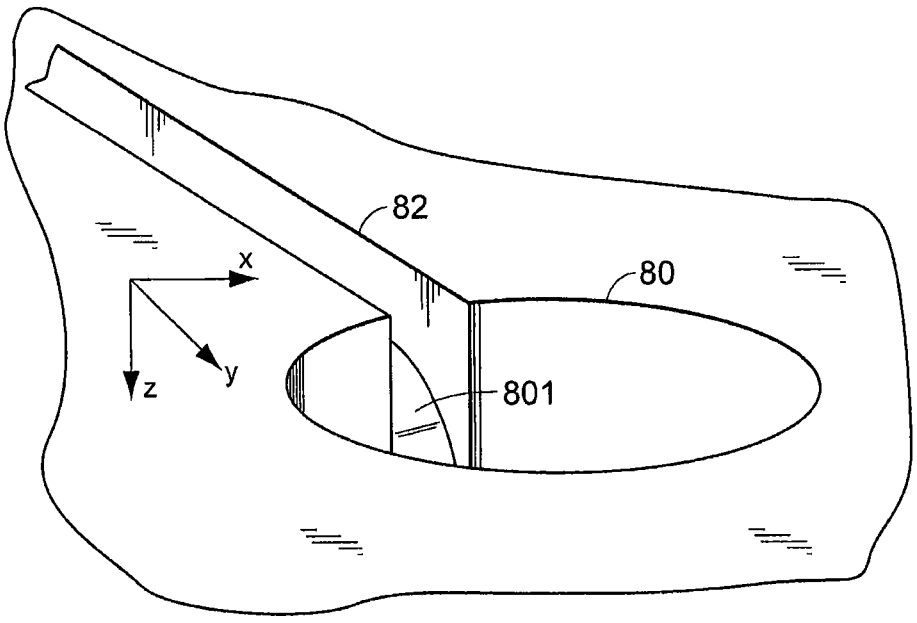


图 8D

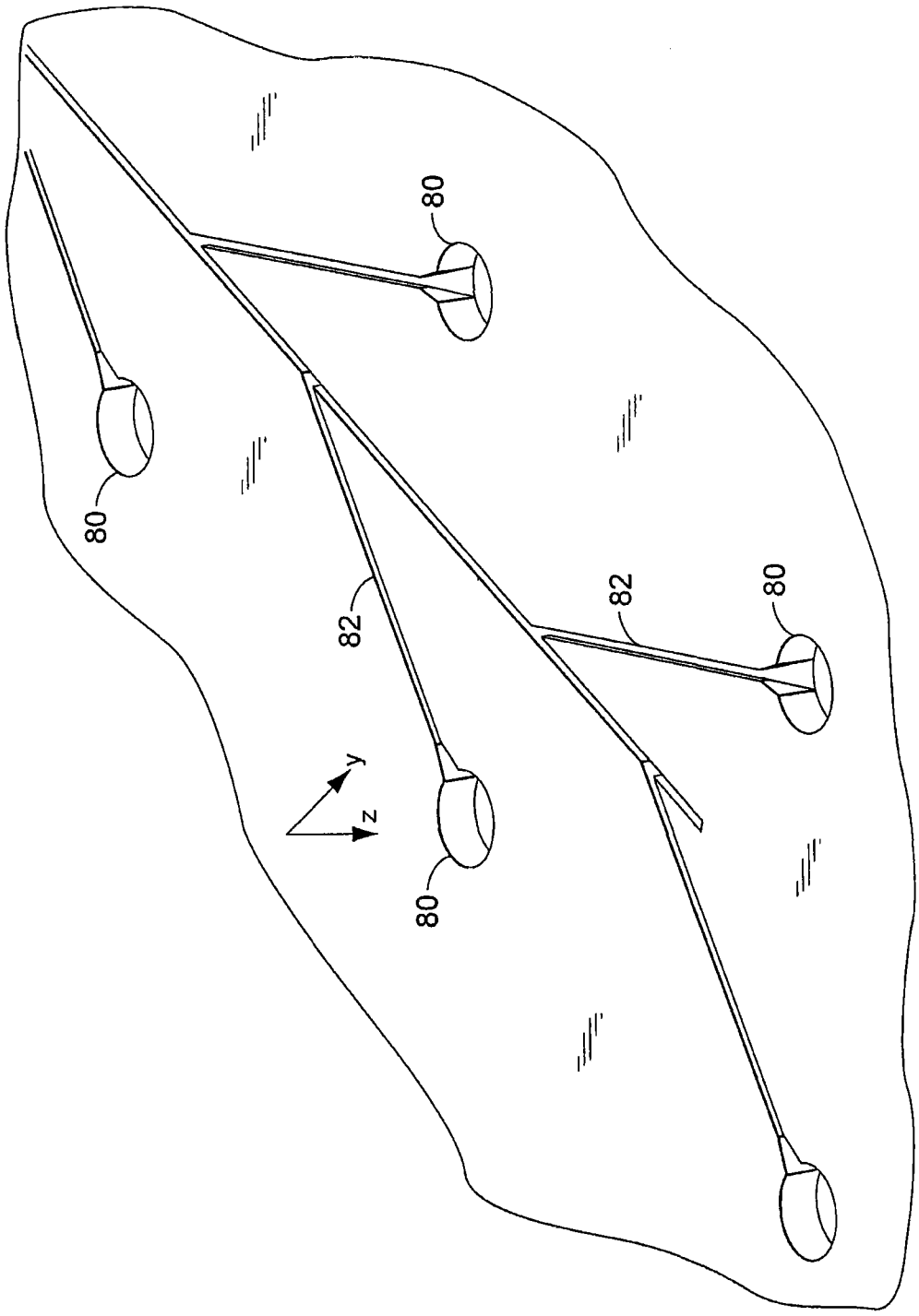


图 8E

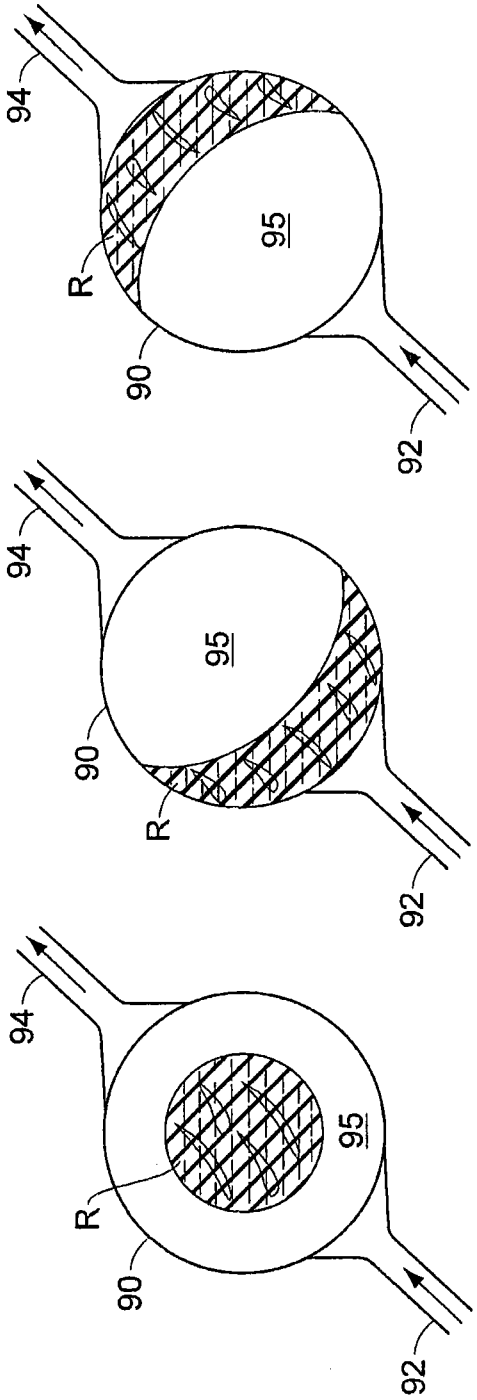


图 9C

图 9B

图 9A

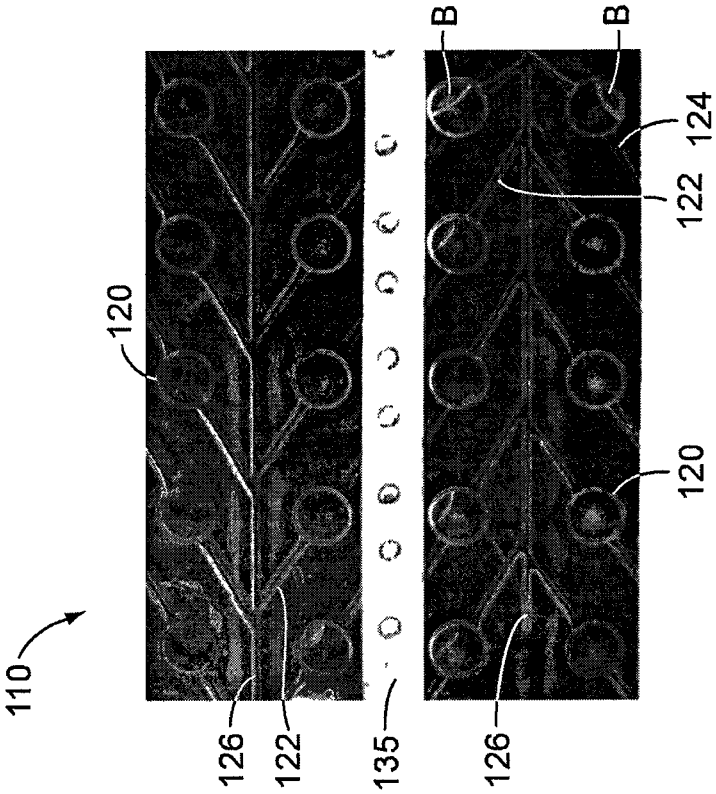

110
120
126
122
135
126
120
122
124
B
B

图 10B

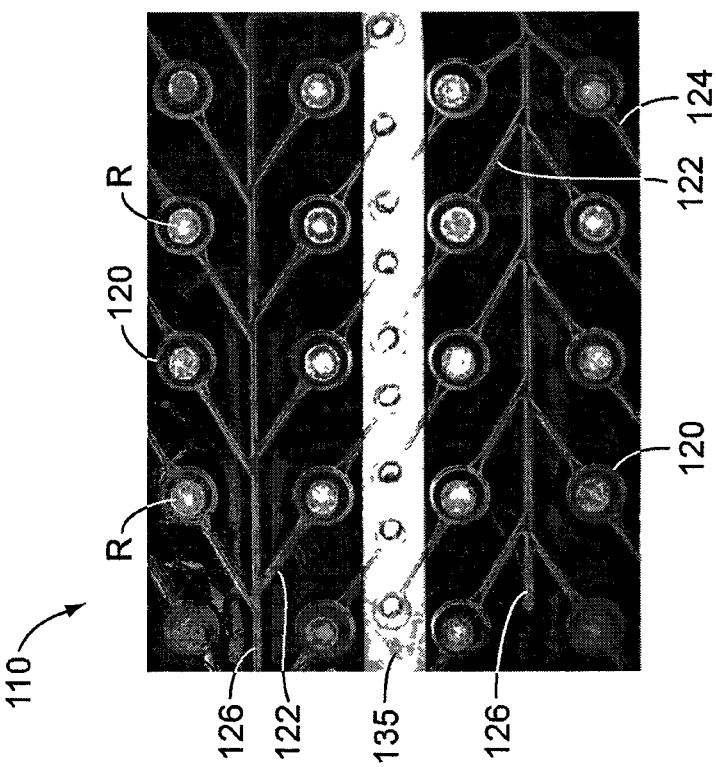

110
R
R
120
126
122
135
126
120
122
124

图 10A

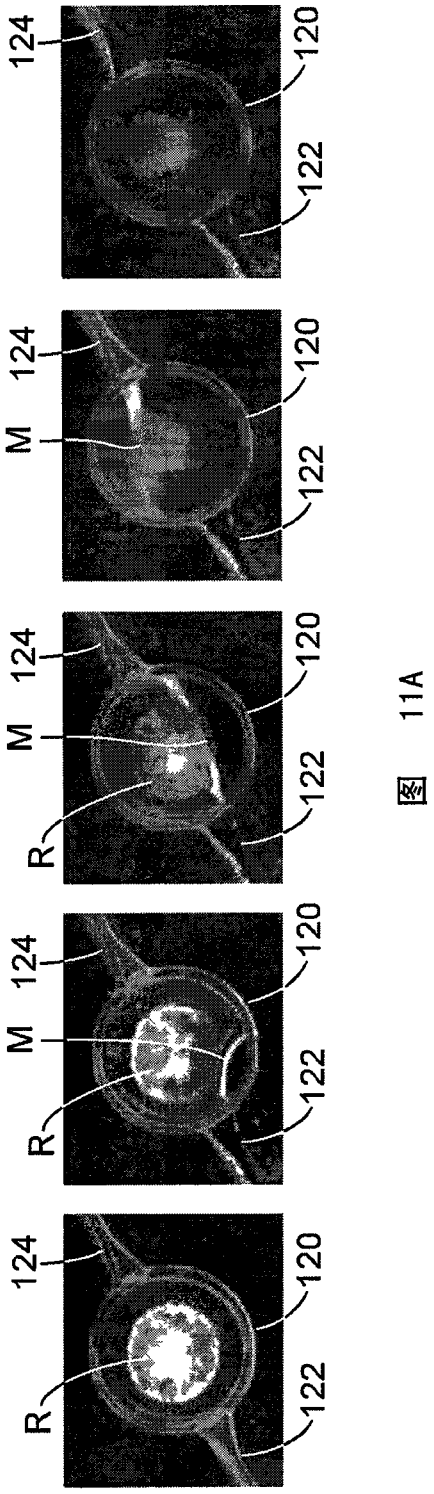


图 11A

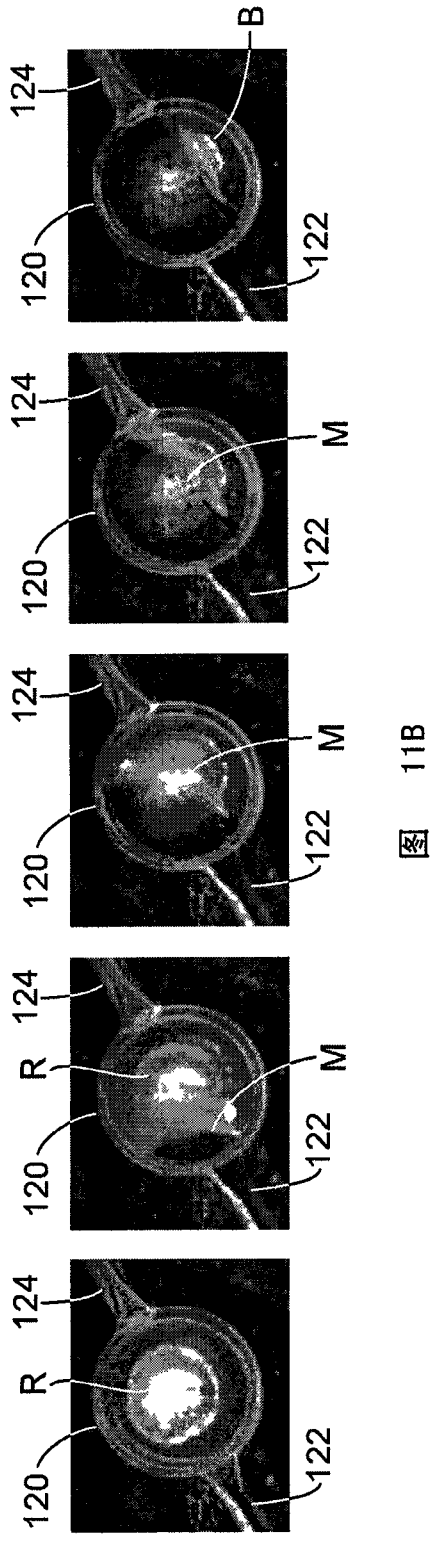


图 11B

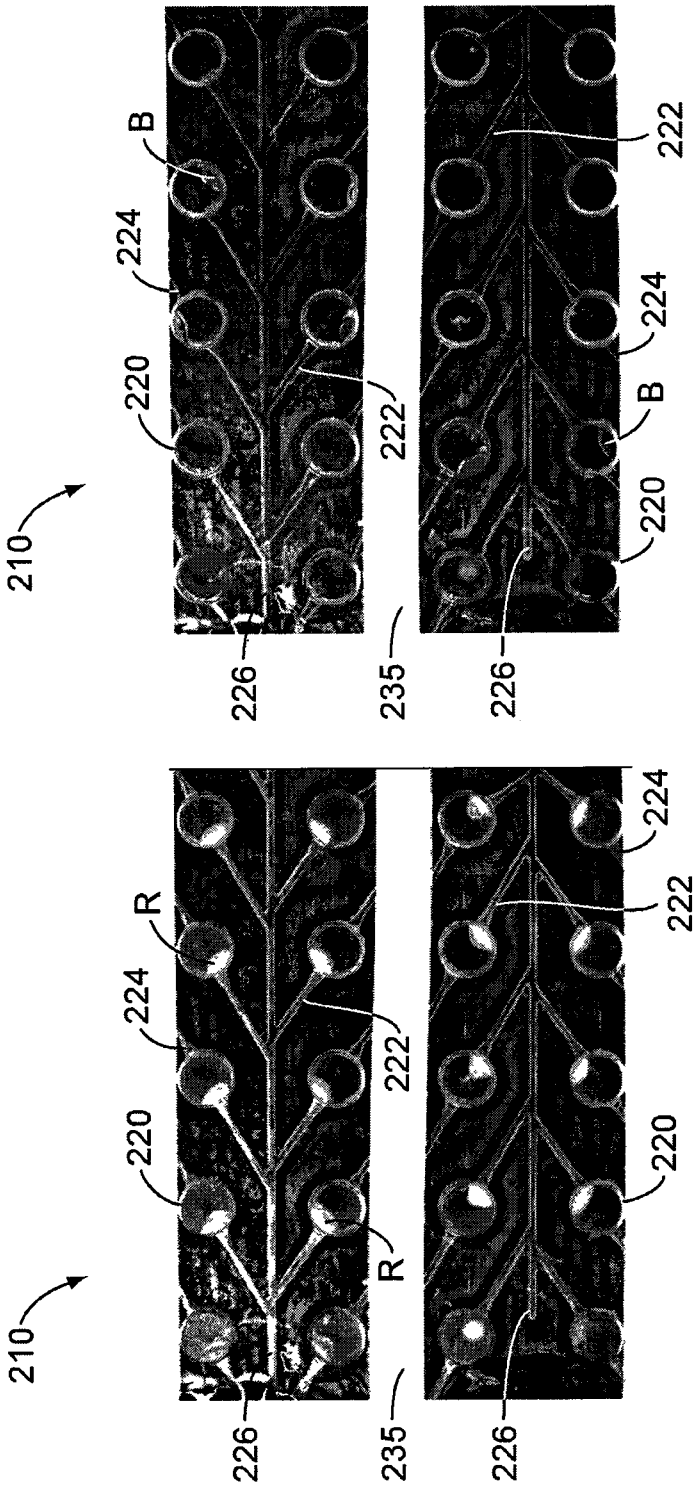

210
B
224
220
222
226
235
222
224
B
220
226

图 12B

210
R
224
220
222
R
226
235
224
222
220
226

图 12A

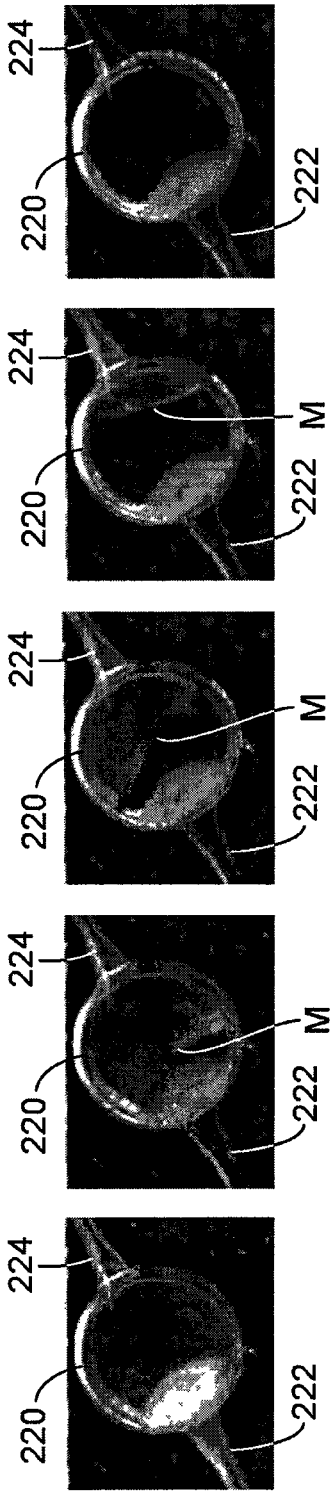


图 13A

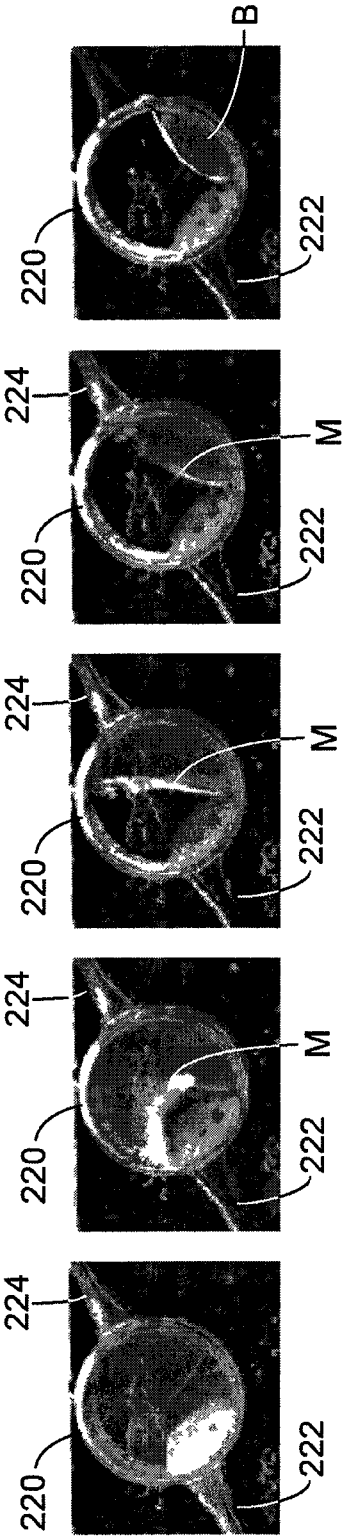


图 13B

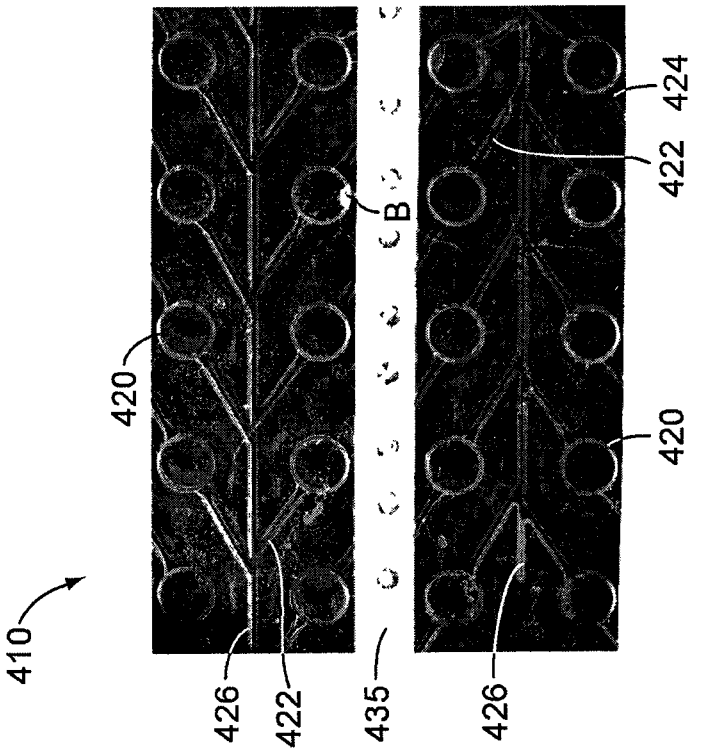

410
420
426
422
435
B
424
422
420
426

图 14B

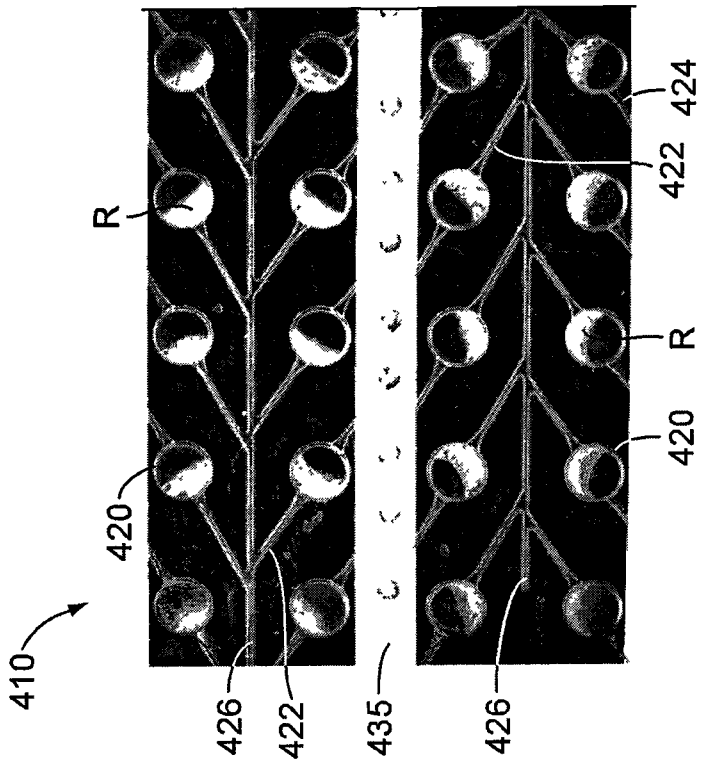

410
420
426
422
435
R
424
422
R
420
426

图 14A

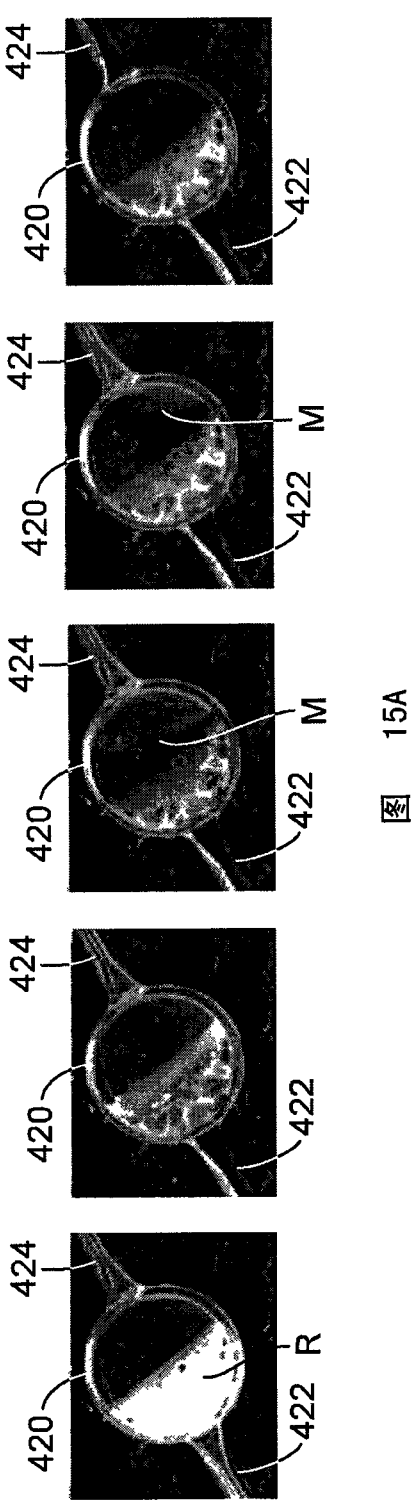


图 15A

图 15B

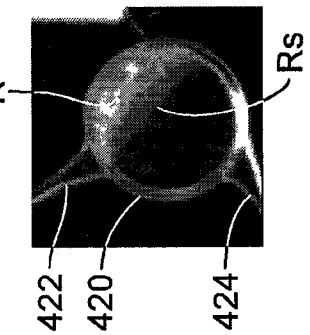


图 16B

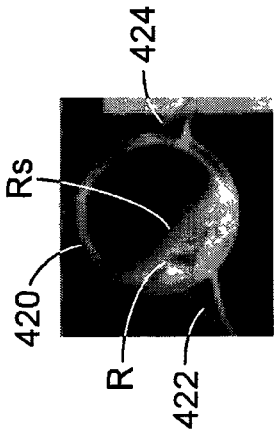


图 16A

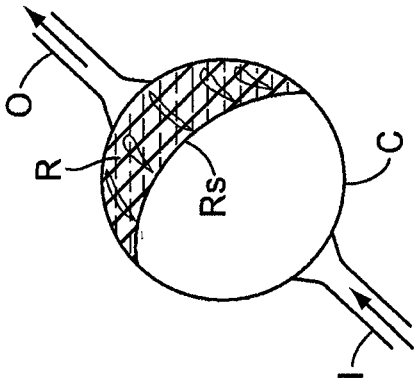


图 17D

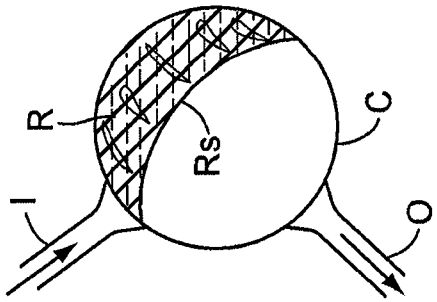


图 17C

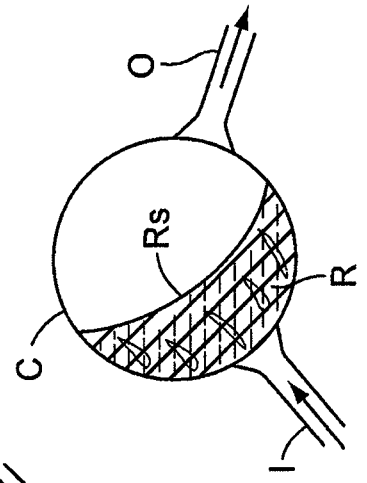


图 17B

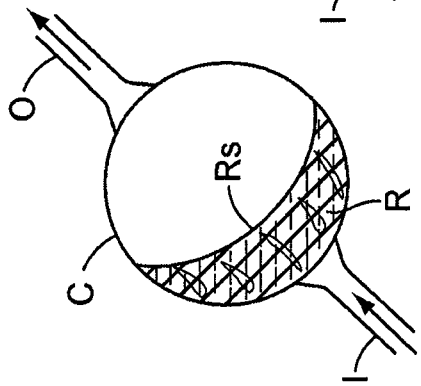


图 17A

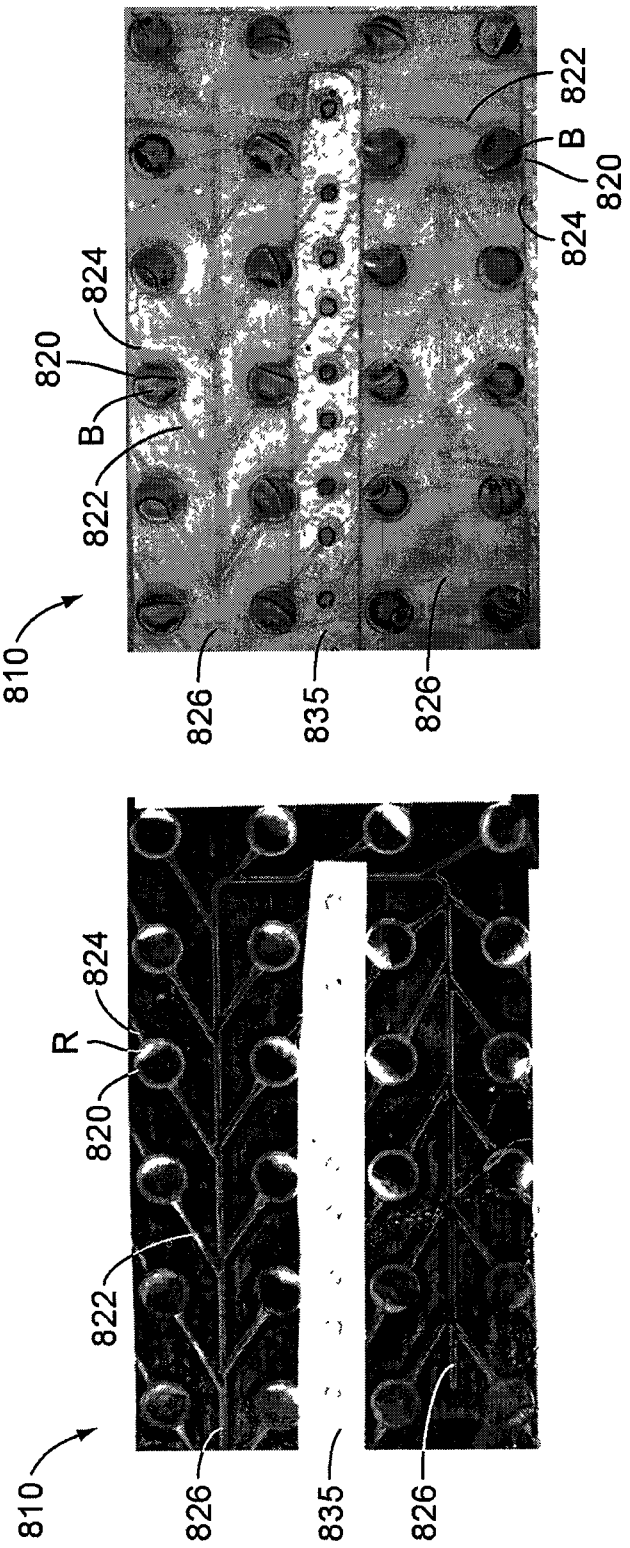
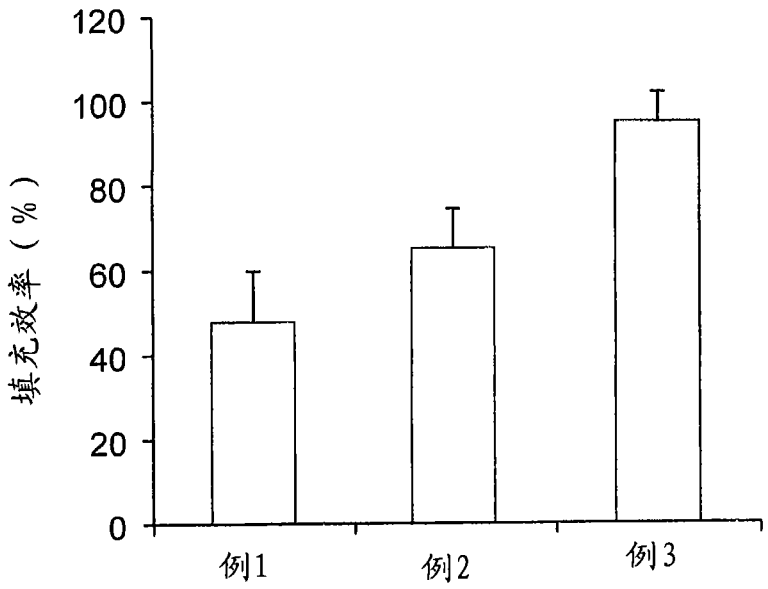


图 18A 图 18B 图 19



例1: 居中的干燥的试剂（135 nL）
例2: 进口侧的干燥的试剂（135 nL）
例3: 进口侧的干燥的试剂（260 nL）

图 20

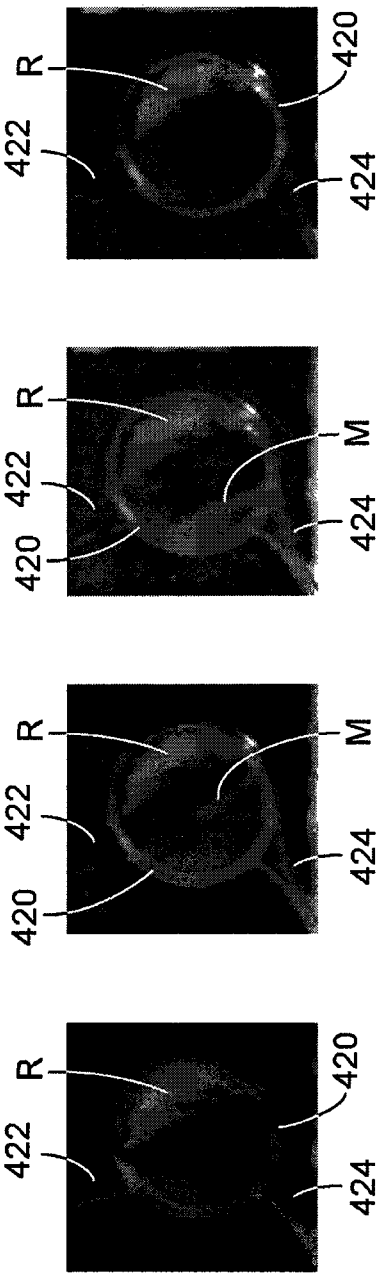


图 21

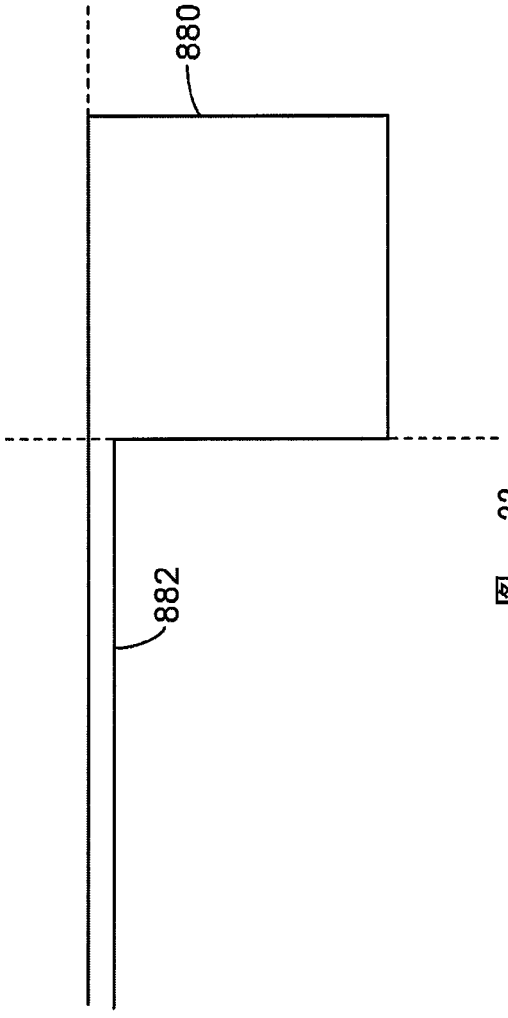


图 22

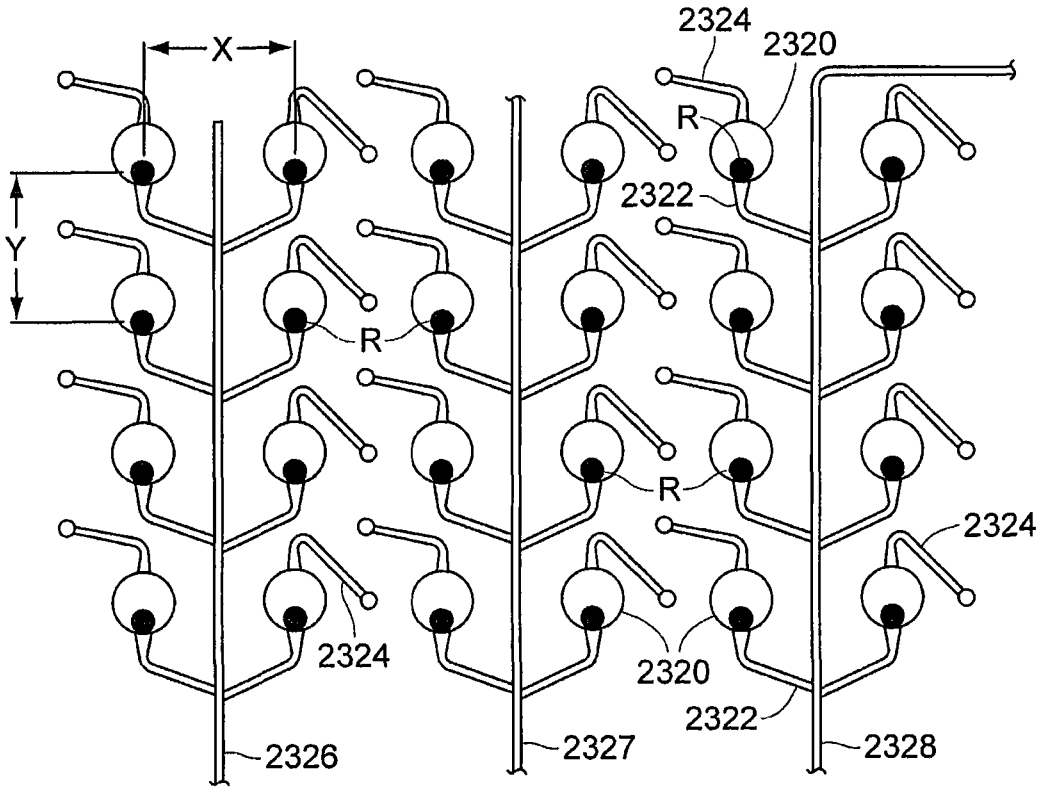


图 23

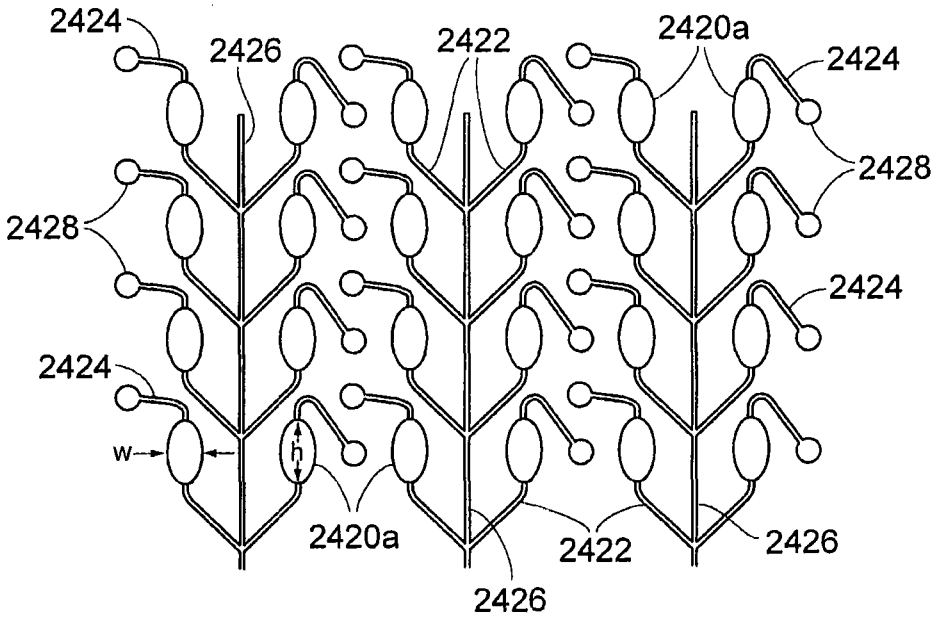

2424
2426
2422
2420a
2424
2428
2428
2424
2424
w
h
2420a
2422
2426
2426

图 24A

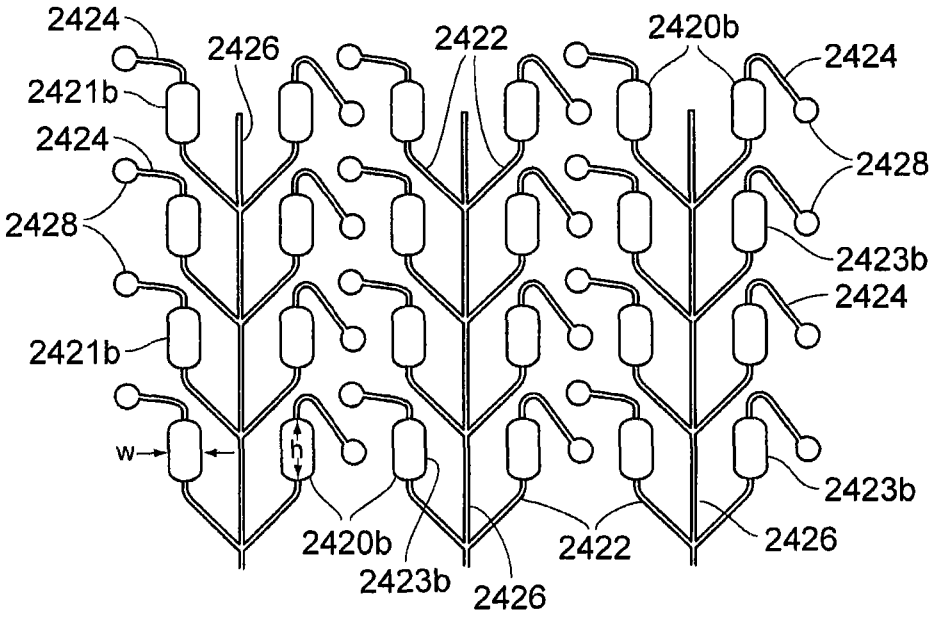

2424
2426
2422
2420b
2424
2421b
2424
2428
2428
2423b
2424
2421b
w
h
2423b
2420b
2423b
2422
2426
2426

图 24B

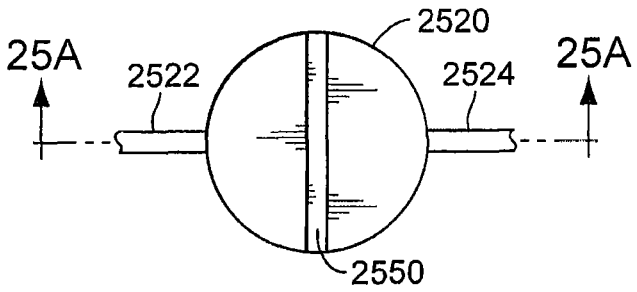


图 25

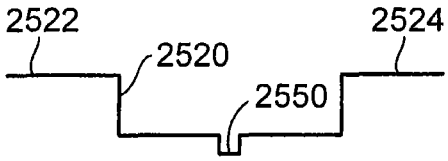


图 25A

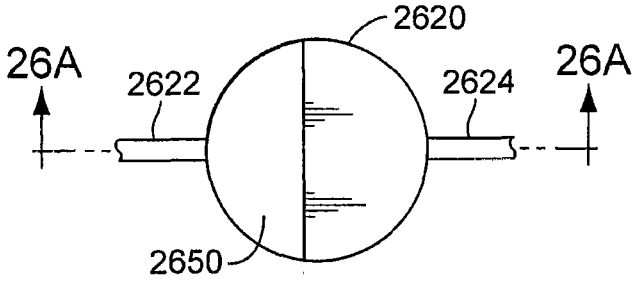


图 26

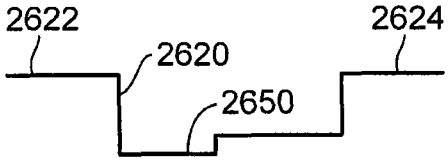


图 26A

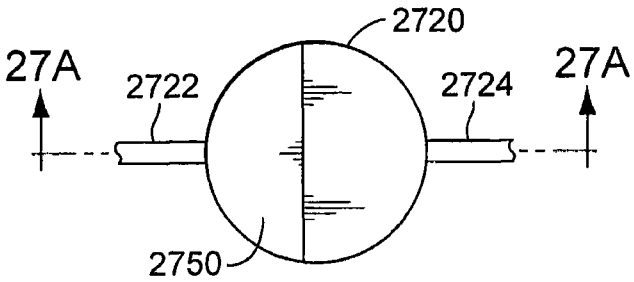


图 27

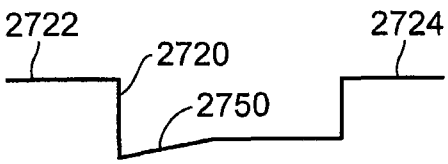


图 27A

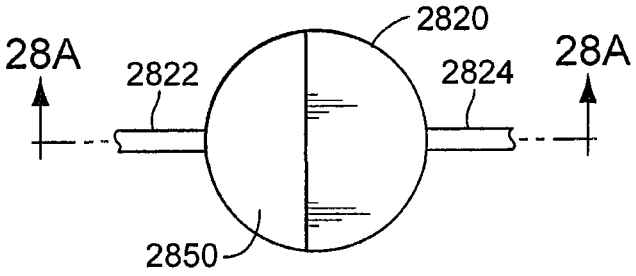


图 28

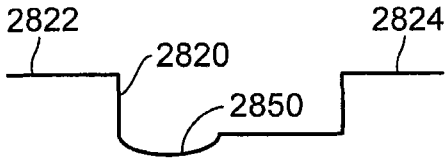


图 28A

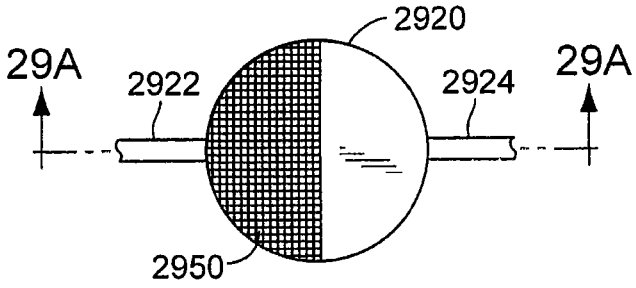


图 29

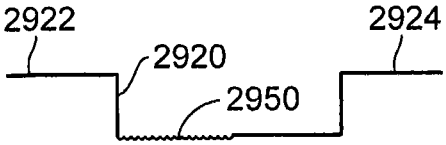


图 29A

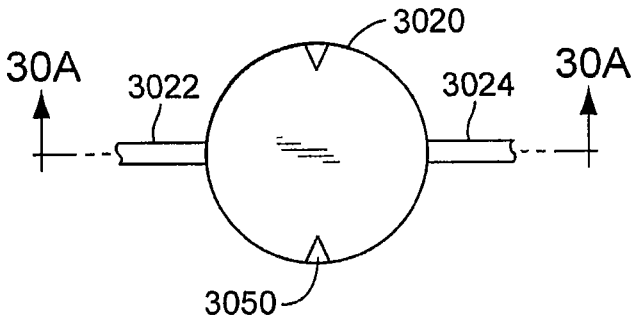


图 30

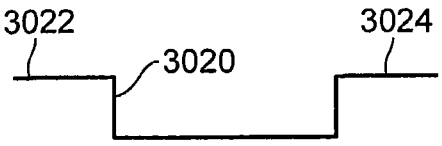


图 30A