[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
B01L 3/00 (2006.01)
G01N 30/60 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03803592.8

[45] 授权公告日 2009 年 8 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 100528363C

[22] 申请日 2003.2.13 [21] 申请号 03803592.8

[30] 优先权

[32] 2002. 2.13 [33] US [31] 60/357,683

[32] 2002.10. 3 [33] US [31] 60/415,896

[86] 国际申请 PCT/US2003/004540 2003.2.13

[87] 国际公布 WO2003/068402 英 2003.8.21

[85] 进入国家阶段日期 2004.8.9

[73] 专利权人 安捷伦科技有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 杰弗里·A·克勒

帕朗·P·帕特尔

马修·M·格雷戈里

史蒂文·E·霍布斯

约瑟夫·F·科温顿

克里斯托夫·D·卡普

[56] 参考文献

US6264892B1 2001.7.24

US4891120A 1990.1.2

WO0138865A1 2001.5.31

审查员 万俊杰

[74] 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理有限责任公司

代理人 李 剑 南 霆

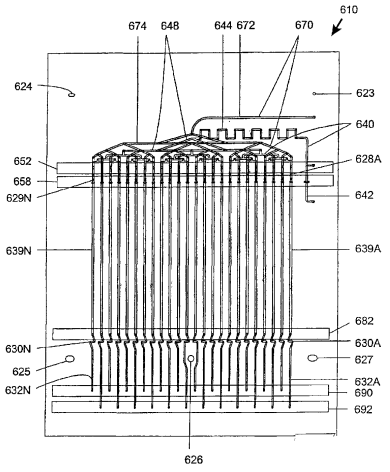
权利要求书 6 页 说明书 34 页 附图 19 页

[54] 发明名称

微流体分离柱装置及其制备方法

[57] 摘要

本发明提供了诸如可以用于进行高效液相层析这样的压力驱动微流体分离装置。 多个分离柱可以限定在单个装置中并填充有通过多孔滤头保留的固定相材料。 可以提供一个或多个分流器以在多个分离柱之间分配淤浆和/或流动相。 在一个具体实施例中，分离装置基本上是平面的且由多个装置层制成。 本发明还提供了使用淤浆填充分离装置的系统和方法。



1. 一种压力驱动的基本上平的液相层析装置（10，610），包括:

多个装置层（11-19，611-622），限定多个微流体分离通道（45A-45N，639A-639N）;

其特征在于

所述装置（10，610）进一步包括与所述多个微流体分离通道（45A-45N，639A-639N）流体连通的至少一个多孔滤头（40，50，51，652，658，682，690，692），所述至少一个多孔滤头（40，50，51，652，658，682，690，692）具有平均孔径大小;

所述多个微流体分离通道（45A-45N，639A-639N）包含具有平均粒度的填充固定相材料（47）; 以及

所述平均孔径大小小于所述平均粒度。

2. 根据权利要求 1 所述的装置，其中将所述至少一个多孔滤头设置在所述多个装置层（11-19，611-622）的至少两个装置层（11-19，611-622）之间。

3. 根据前述权利要求中任一权利要求所述的装置，其中所述多个装置层（11-19，611-622）的至少一层（11-19，611-622）是模板层（12-18; 614，615，617，618，620），所述模板层（12-18; 614，615，617，618，620）贯穿所述模板层（12-18; 614，615，617，618，620）的全部厚度限定至少一个微流体通道（34A-34N，38，42，45A-45N，46，56B，56A，62，64，66A-66D，70A-70N，632A-632N，639A-639N，642，646A-646N，650A-650N，654A-654N，666，672，676A-676N），所述至少

一个微流体通道（34A-34N，38，42，45A-45N，46，56B，56A，62，64，66A-66D，70A-70N，632A-632N，639A-639N，642，646A-646N，650A-650N，654A-654N，666，672，676A-676N）包括所述微流体分离通道（45A-45N，639A-639N）和其它微流体通道。

4. 根据权利要求1或2所述的装置，其中所述多个装置层（11-19，611-622）包含聚合物材料。

5. 根据权利要求1或2所述的装置，进一步包括至少一个流体入口（22，24，28A-28F，664H，668E，678E）和至少一个流体出口（30，688A-688N）与所述多个微流体分离通道（45A-45N，639A-639N）流体连通。

6. 根据权利要求5所述的装置，其中所述至少一个多孔滤头（40，50，51，652，658，682，690，692）包括：

至少一个第一多孔滤头（40，50，652，658），设置在至少一个流体入口（22，24，28A-28F，664H，668E，678E）和所述多个微流体分离通道（45A-45N，639A-639N）之间；以及

至少一个第二多孔滤头（51，682，692，690），设置在所述至少一个流体出口（30，688A-688N）和所述多个微流体分离通道（45A-45N，639A-639N）之间。

7. 根据权利要求5所述的装置，其中所述至少一个流体入口（22，24，28A-28F，664H，668E，678E）包括多个流体入口（22，24，28A-28F，664H，668E，678E）。

8. 根据权利要求 5 所述的装置，其中所述至少一个流体出口（30，688A-688N）包括多个流体出口（30，688A-688N）。

9. 根据权利要求 1 或 2 所述的装置，进一步包括：

固定相淤浆入口（26，678E）；以及

共用连接或歧管区域（42，676A），设置在所述固定相淤浆入口（26，678E）和所述多个微流体分离通道（45A-45N，639A-639N）之间并与所述固定相淤浆入口和所述多个微流体分离通道流体连通；

其中所述多个微流体分离通道（45A-45N，639A-639N）和共用连接或歧管区域（42，676A）基本上填满填充固定相材料（47）。

10. 根据权利要求 1 或 2 所述的装置，进一步包括：

流动相入口（22，24，664H，668D）；以及

分流器（55，648），设置在所述流动相入口（22，24，664H，668D）和所述多个微流体分离通道（45A-45N，639A-639N）之间并与所述流动相入口和所述多个微流体分离通道流体连通。

11. 根据权利要求 1 或 2 所述的装置，其中所述填充固定相材料（47）包含硅、锆、和聚合物材料中的一种。

12. 根据权利要求 1 或 2 所述的装置，其中所述填充固定相材料（47）是未烧结的。

13. 根据权利要求 1 或 2 所述的装置，其中所述填充固定相材料（47）包含至少一个表面官能团。

14. 根据权利要求 13 所述的装置，其中所述至少一个表面官能团包含烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、苯基、苯己基、以及磺酸基中的一种。

15. 根据权利要求 1 或 2 所述的装置，进一步包括与所述多个微流体分离通道（45A-45N，639A-639N）的至少一个微流体分离通道（45A-45N，639A-639N）流体连通的检测区域（32A-32N，630A，630N）。

16. 根据权利要求 1 或 2 所述的装置，其中所述多个微流体分离通道（45A-45N，639A-639N）适合于在大于或等于 69 kPa 的压力下操作。

17. 根据权利要求 1 或 2 所述的装置，其中所述多个微流体分离通道（45A-45N，639A-639N）适合于在大于或等于 690 kPa 的压力下操作。

18. 根据权利要求 1 或 2 所述的装置，其中所述多个微流体分离通道（45A-45N，639A-639N）的每个微流体分离通道（45A-45N，639A-639N）具有大于或等于 1 厘米的长度。

19. 一种用于填充多通道分离装置（10，10A-10N，202，610，710，740，770，810）的方法，所述方法包括以下步骤：

装设具有多个分离通道（45A-45N，639A-639N）的装置（10，10A-10N，202，610，710，740，770，810）；

装设与所述多个分离通道（45A-45N，639A-639N）流体连通的至少一个多孔滤头（40，50，51，652，658，682，690，692）；

将加压淤浆（208）提供给所述装置（10，10A-10N，202，610，710，740，770，810），所述淤浆（208）包含颗粒材料（47，518，714，744，814）和液体（512，716，746，816）；

在所述多个分离通道（45A-45N，639A-639N）之中分流所述淤浆（208）；以及

利用至少一个多孔滤头（40，50，51，652，658，682，690，692）将所述颗粒材料（47，518，714，744，814）保留在所述多个分离通道（45A-45N，639A-639N）内。

20. 根据权利要求19所述的方法，其中将所述至少一个多孔滤头（40，50，51，652，658，682，690，692）设置在所述装置（10，10A-10N，202，610，710，740，770，810）内。

21. 根据权利要求19和20中任一权利要求所述的方法，其中所述分流步骤是在所述装置（10，10A-10N，202，610，710，740，770，810）内进行。

22. 根据权利要求19或20中任一权利要求所述的方法，其中所述装置（10，10A-10N，202，610，710，740，770，810）包括与所述多个分离通道（45A-45N，639A-639N）流体连通的共用连接或歧管区域（42，676A），所述方法进一步包括用淤浆（208）基本填满所述多个分离通道（45A-45N，639A-639N）和所述共用连接或歧管区域（42，676A）的步骤。

23. 根据权利要求19或20所述的方法，进一步包括搅动所述淤浆（208）的步骤。

24. 根据权利要求 19 或 20 所述的方法，进一步包括通过可控地将颗粒材料（47，518，714，744，814）加到流动的液体流而形成淤浆（208）的步骤。

25. 根据权利要求 19 或 20 所述的方法，进一步包括振动所述装置（10，10A-10N，202，610，710，740，770，810）的步骤。

26. 根据权利要求 19 或 20 所述的方法，其中向所述淤浆（208）施加至少 1379 kPa 的压力。

27. 根据权利要求 19 或 20 所述的方法，其中将所述淤浆（208）按供给压力斜线递增方式提供给所述装置（10，10A-10N，202，610，710，740，770，810）以致所述淤浆供给压力随时间而增加。

28. 根据权利要求 19 或 20 所述的方法，其中所述颗粒材料（47，518，714，744，814）包含硅、锆、和聚合物颗粒中的一种。

29. 根据权利要求 19 或 20 所述的方法，其中所述颗粒材料（47，518，714，744，814）包含至少一个表面官能团。

30. 根据权利要求 29 所述的方法，其中所述至少一个表面官能团包含烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、苯基、苯己基、以及磺酸基中的一种。

31. 一种根据权利要求 19-30 中任一权利要求所述的方法填充的多通道分离装置（10，10A-10N，202，610，710，740，770，810）。

微流体分离柱装置及其制备方法

相关申请

本申请要求2002年2月13日提交的且目前未决的美国临时专利申请第60/357,683号和2002年10月2日提交的且目前未决的美国临时专利申请第60/415,896号的利益。

本发明所属技术领域

本发明涉及一种分离装置及其制备方法，更具体地，涉及诸如可以用于分离化学或生物物质这样的填充式多柱装置。

与本发明相关的背景技术

在各种工业和研究院用装置中日常进行化学和生物分离。一种用于进行这类分离的技术，层析法，包括多种方法，其可用于分离混合物的紧密相关的组分。事实上，层析法具有许多应用，包括对各种混合物中的化合物进行分离、鉴定、提纯、和定量。层析法是一种物理分离方法，其中组分通常分配在两相之间：固定相和流动相。样品组分由流动相携带通过固定相床。

在柱层析中，固定相指载体上的涂层，载体通常包含在管或其它界面内。在重力或压力差的作用下迫使流动相通过固定相。将流动相作为样品溶液的载液。当样品溶液随着流动相流过固定相时，该溶液的组分将根据与固定相的相互作用进行迁移并不同程度地

被阻滞。相对于在流动相所用部分时间，特定化合物用在固定相的时间将决定其通过柱的速度。

分离柱可以用若干不同的方法进行填充，虽然填充这类柱的传统方法通常是缓慢和困难的。一种简单的填充方法是在来自超声波浴或雕刻工具（engraving tool）的振动的帮助下通过振落颗粒来干填充空管。截短的吸移管管尖可用作在顶部的容器，而待填充的管在底部用封口膜或管帽塞住。然后经干法填充的管可以用套圈、滤头（frit）、以及阳螺母固定在底端，并且除滤头之外用相同的接头固定在顶端。通过填充材料的流动加压溶剂可进一步压缩管的内容物。当停止压紧颗粒床层并且流体压力已稳定时，将管子截短至床层表面，然后在使用前重新组装。

另一种填充方法使用淤浆。将空柱连接于诸如Poros®Self-Pack®容器（PerSeptive Biosystems, Foster City, 加利福尼亚）这样的填充容器，在其上将该柱用适量的稀释淤浆填满。然后在将管用流体和适当的设备如泵进行内部加压之前，将容器柱的端部拧紧。可以施加几百或甚至几千磅/英寸^2（psi）的压力，这取决于管子的材料性能和密封装置抗泄漏的能力。通常，将经填充的管子在填充步骤后切割以除去任何死体积（其中填充是不完全的或不存在），从而除去任何受污染的区域，和/或产生多个所需长度的部分。其后，将接头加到每个管部分以允许与其它流体部件如泵连接。

前述填充方法具有限制其应用的缺点。首先，这样的方法相对缓慢和效率低。传统的干法填充和淤浆填充方法通常需要切割或修整管子，然后装配接头以连接于其它部件。这些步骤费力，并且额外接头的存在带来操作中潜在的泄漏问题。此外，传统的淤浆填充方法受众人皆知的阻塞问题的影响，特别是当应用于小孔柱如毛细

管时。在填充步骤中这种阻塞或堵塞可能妨碍柱进行全部填充，即使进行填充的话。

并且，可能需要在单个装置中装设多个分离柱，如微流体装置。这样的构造会允许通过平行分析多个样品对样品进行大量分析。然而，传统的填充方法不能同时填充多个分离柱。此外，可能需要同时填充几个这类微流体装置以允许制造大量的这类装置。

已知各种分离装置及其制备方法。例如，US 6,246,892 披露了由两个基本平面基板制备的分离装置，通过非硅基材料的激光烧蚀或微模制来制作图案而将其分为两等分。可将表面活性剂提供给分离隔板以作为“模拟填充柱相”用于进行胶束电动毛细管层析。在另一实例中，WO 01/38865 披露了一种用于在包括蚀刻玻璃基板和盖板的装置内捕获珠状物或颗粒的装置和方法。可使用一个或多个薄浅蚀刻坝（weirs）以在较深蚀刻通道内捕获珠状物。可以连续地设置多个坝和填充通道，同时每个填充通道具有不同类型的珠状物以顺次发挥不同的分离功能。在另一实例中，US 4,891,120 披露了利用溅射沉积和蚀刻技术由半导体、玻璃、以及金属材料制成的分离装置。可将不同类型的分离介质设置在通道中，如在化学活性通道表面、氧化硅或氧化铝通道表面的原位聚合树脂，用于离子交换的碳水化合物或丙烯酸基交换物，凝胶过滤或凝胶电泳介质，疏水琼脂糖，或用于进行微亲合层析的表面固定部分。

本发明的一个目的是改进微流体装置，以便提供在易于制备的装置中包含填充颗粒固定相材料的多分离通道。

鉴于以上所述，需要改进柱填充方法。因此需要提供在单个装置上的多个分离柱，如多柱微流体分离装置，以及提供制造这类装置的方法。并且也需要提供填充方法，其可以容易地按比例增加以允许大量制造分离装置。

附图简要描述

图 1A 是包括 8 个分离柱的 9 层微流体分离装置的分解立体图。图 1B 是图 1A 的组装好的装置的俯视图。图 1C 是图 1A-1B 的分离装置的第一部分的扩大的俯视图，显示样品注射口和相关的通道。图 1D 是图 1A-1B 的分离装置的第二部分的扩大的俯视图，显示溶剂入口、混合区域、以及用于在 8 个柱之间分流和分配溶剂混合物的分流网络。

图 2A 是第一夹持装置（clamp assembly）的第一（上）板的仰视图，其可以用来帮助填充图 1A-1B 所示装置的柱体。

图 2B 是相同夹持装置的第二（下）板的俯视图。图 2C 是图 2A 所示第一板的端视图。

图 2D 是图 2B 所示第二板的端视图。

图 2E 显示图 2A-2B 的第一板和第二板，其中图 1A-1B 所示的微流体装置叠置于第一板。

图 2F 是沿夹持装置的线“A”-“A”（示于图 2E）的复合截面图，包括说明于上述附图中的第一板和第二板，其用螺栓固定和夹紧在图 1A-1D 所示微流体装置的周围。

图 3 示意说明填充至少一个分离柱的系统和装置。

图 4A 是图 1A-1B 的装置的侧视图，其定位在用于填充该装置的分离柱的第二夹持（机械）装置。

图 4B 是图 4A 的夹持（机械）装置的分解正视图。

图 5A 示意性说明利用可旋转圆筒填充至少一个分离柱的系统。

图 5B 示意性说明图 5A 的部分系统的截面，其描绘在第一旋转位置的圆筒。

图 5C 示意性说明图 5A 的部分系统的截面，其描绘在第二旋转位置的圆筒。

图 6 是包括 24 个分离柱的多层微流体装置的俯视图。

图 7A 是图 6 所示微流体装置的第一部分的分解立体图，包括第一至第三层。

图 7B 是图 6 所示微流体装置的第二部分的分解立体图，包括第四至第六层。

图 7C 是图 6 所示微流体装置的第三部分的分解立体图，包括第七至第九层。

图 7D 是图 6 所示微流体装置的第四部分的分解立体图，包括第十至第十二层。

图 7E 是图 7A-7D 的尺寸缩小的复合，示出了图 6 的微流体装置的分解立体图。

图 8 示意性说明利用水平放置的圆筒填充至少一个分离柱的系统。

图 9 示意性说明利用机械搅拌的圆筒填充至少一个分离柱的系统。

图 10 示意性说明利用重力自流进料流动流填充至少一个分离柱的系统。

图 11 示意性说明利用流化床填充至少一个分离柱的系统。

优选实施例的详细描述

定义

在本文中所用的术语“柱”是指包含固定相材料的流体装置的区域，通常包括填充的颗粒物质。在本文所述的微流体装置中，术语“柱”与填充分离通道是同义的。

在本文中所用的术语“微流体”指结构或装置，通过其能够通过或引导一种或多种流体，并且其至少具有一个小于约 500 微米的尺寸。

在本文中所用的术语“压力容器”指容器，将其基本上进行密封以防无意泄漏并能够被加压到显著大于大气压的压力。

在本文中所用的术语“淤浆”是指颗粒物质和溶剂的混合物，优选颗粒在溶剂中的悬浮液。

在本文中所用的术语“模板”是指材料层或片材，其优选为基本平面的，通过其一个或多个各种形状和取向的部分已被切割或相反通过该层的整个厚度已被除去，并且其允许在该层内大量的流体

移动（例如，以通道或室的形式，与简单的通孔相反，其是通过一层将流体传送到另一层）。切割或相反除去部分的轮廓形成微结构的侧边界，这些微结构是当模板夹在其它层（如基板和/或其它模板）之间时所形成。

一般的流体装置

根据本发明的柱制备方法可以应用于各种类型的流体装置，包括利用一个或多个传统尺寸管、毛细管、或微流体通道的装置。在特别优选的具体实施例中，流体装置是利用模板层或片材制成以限定通道和/或其它微结构。例如，经改进以接纳切割刀片的计算机控制的标绘器可用来通过材料层切割各种图案。这样的刀片可用来切割要分离的部分并从模板层除去，或制作狭缝，其分隔层的某些区域而不除去任何材料。可替换地，计算机控制的激光切割器可用来切割贯穿材料层的部分。虽然激光切割可用来产生精确尺寸的微结构，但使用激光来切割模板层本质上涉及除去某些材料。可用来形成模板层的方法的进一步的实例包括传统的冲压或冲切技术。与一般用来生产微流体装置的传统的表面微加工或材料淀积技术相比，上述用于切割通过模板层或板材的方法允许快速和便宜地制造耐用装置。

在切割或除去部分模板层后，切割或相反除去部分的轮廓形成微结构的侧边界，这些微结构是在把模板夹在基板和/或其他模板之间后所完成。微结构（如通道或室）的厚度或高度可通过改变模板层的厚度，或通过利用多个基本相同的模板层叠加在另一层的顶部加以变化。当在微流体装置中进行组装时，模板层的顶部和底部表面是用来配合一个或多个相邻层（如模板层或基板层）以形成基本封闭的装置，通常至少具有一个入口和至少具有一个出口。

各种方式可用来将装置层密封或粘合在一起。例如，可使用粘合剂。在一个具体实施例中，一层或多层装置可由单侧或双侧粘合带制成，虽然可以使用其它粘合模板层的方法。可切割和除去部分带（具有所需要的形状和尺寸）以形成通道、室、和/或孔。然后可将带状模板（tape stencil）放置在具有适当的覆盖层的支撑基板上，在带层之间、或在其它材料层之间。在一个具体实施例中，模板层可彼此叠加。在该具体实施例中，在特定模板层内通道的厚度或高度可通过改变模板层的厚度（例如，带状载体（tape carrier）和其上的粘合剂材料）或通过利用多个基本相同的模板层（叠加在另一层的顶部）加以变化。各种类型的带可与这样的具体实施例一起使用。适当的带状载体材料包括但不限于聚酯、聚碳酸酯、聚四氟乙烯、聚丙烯、以及聚酰亚胺。这样的带可具有各种固化方法，包括通过压力、温度、或化学或光学相互作用进行固化。这些载体材料和粘合剂的厚度可以变化。

在另一个具体实施例中，装置层可直接粘合而不用粘合剂以提供高粘合强度（对于高压应用理想）以及消除在这类粘合剂和溶剂和/或样品之间的潜在的相容性问题。所需要的操作压力较好大于约10psi（69kPa），更好大于约 100psi（690kPa），而最好大于约 400psi（2.8MPa）。直接粘合非取向聚烯烃（如非取向聚丙烯）层以形成模板基微流体结构的方法的特定实例披露在共同提出的未决美国专利申请第 10/313,231 号（2002 年 12 月 6 日提交）中，其由本申请的受让人所拥有。在一个具体实施例中，包括至少一模板层的多层 7.5 密耳（188 微米）厚度“透明撕裂密封”（“Clear TearSeal”）聚丙烯（American Profol，Cedar Rapids，衣阿华）可叠加在一起，放置在玻璃台板之间并压缩以对层状堆积（layered stack）施加 0.26psi（1.79kPa）的压力，然后在工业烘箱中 154℃下加热大约 5 小时以产生永久粘结的微结构，其很好适用于高压柱填充方法。在另一个具体实施例中，包括至少一模板层的多层 7.5 密耳（188 微

米）厚度“透明撕裂密封”聚丙烯（American Profol，Cedar Rapids，衣阿华）可叠加在一起。若干微流体装置组件可以叠加在一起，同时将薄箔设置在每个装置之间。然后该叠层（stack）可放置在保温台板之间，在152℃加热大约5小时，用强制的环境空气流冷却至少约30分钟，在146℃再加热大约15小时，然后以与第一冷却步骤一样的方式冷却。在每个加热步骤中，对微流体装置施加约0.37psi（2.55kPa）的压力。

尤其是，基于模板的制造方法使得可以非常快速地制造装置，对于试生产（prototyping）和对于大规模生产都是如此。快速的样品制作对于试验和优化新的装置设计是无价的，因为对设计可快速进行实施、试验、以及（如果必要的话）改进以及进一步试验以获得所需要的结果。用模板制作方法快速制作样品装置的能力也允许同时对特定设计的许多不同的变型进行试验和评估。

在另外的具体实施例中，供根据本发明的方法使用的微流体装置可以由诸如玻璃、硅、四氮化三硅、石英等材料、或类似的材料进行制备。各种传统的机加工或微机加工技术，如那些在半导体工业已知的技术，可用来在这些材料中制作通道、通路、和/或室。例如，可以使用包括湿或干刻蚀和激光烧蚀的技术。利用这类技术，通道、室、和/或孔可以制作进入材料的一个或多个表面或穿过材料。

另外的具体实施例可利用诸如模压、冲压、模塑、以及软平版印刷术这类公知的技术由各种材料制造。

除了使用上述的粘合剂和无粘合剂粘合方法外，其它技术可用来连接对本发明有用的微流体装置的一个或多个各种层，如连接材料领域的技术人员所明了的。例如，可以使用：连接技术，包括热、化学、或光激活粘结步骤；机械连接（如利用夹具或螺丝来对层施加压力）；和/或其它等效的连接方法。

优选的流体装置

在一个优选的具体实施例中，压力驱动流体装置包括多个通道，可将其进行填充以形成足以进行液相层析的分离柱。优选地，这样的装置允许利用最少数目的昂贵系统部件如泵、脉冲阻尼器等同时分离多个不同的样品。例如，图 1A-1B 说明微流体分离装置 **10**，包括 8 个包含固定相材料 **47** 的分离通道 **45A-45N**。（虽然图 1A-1B 显示装置 **10** 具有 8 个分离柱 **45A-45N**，但本领域技术人员容易明白，可以提供任何数目的柱 **45A-45N**。由于这个原因，符号“N”表示变量并可以表示任何所需数目的柱。在本文的全文中使用该规定。）装置 **10** 可以由 9 个基本上平的装置层 **11-19** 所构造，包括多个模板层 **12-18**。9 个装置层 **11-19** 的每一层限定两个对准孔 **20**、**21**，其与外部螺栓（未示出）一道用来在构造期间帮助对准层 **11-19**，和/或帮助在填充过程中将装置 **10** 对准于外部接口。

第一装置层 **11** 限定几个流体口：两个溶剂入口 **22**、**24**，其用来将（流动相）溶剂供给装置 **10**；8 个样品口 **28A-28N**，其允许将样品引到 8 个柱（设置在通道 **45** 中）；淤浆入口 **26**，其用来在柱填充过程中将淤浆供给装置 **10**；以及流体出口 **30**，其用来[1]在填充过程中从装置 **10** 排出（淤浆）溶剂；以及[2]在分离装置 **10** 操作期间用来从装置 **10** 携带（carry）流出物。可替换地，可以设置多个出口（未示出）以从每个分离通道 **45A-45N** 分别将流出液流输送出装置 **10**。由于在图 1A-1B 中描绘有大量的单元，为清楚起见，在字母数字系列组内选择单元的数字（例如，样品入口 **28A-28N**）从附图中省去。

第一至第六层 **11-16** 的每一层限定 8 个光学检测窗口 **32A-32N**。通过这些装置层 **11-16** 限定这些窗口 **32A-32N** 有助于光学探测，它是通过局部减少限制（从上面和下面）通道部分 **70A-70N** 的材料厚度，其是位于含柱通道 **45A-45N** 的下游，从而减少在外部光学检测

器（未示出）如传统的 UV-VIS 检测器和样品（包含在通道部分 **70A-70N**）之间材料的量。可以使用各种类型的光学检测器来检测物质的至少一种性能，其是洗脱自经填充的分离通道 **45A-45N**。

第二至第七层 **12-17** 每层限定第一溶剂通路 **22A** 用于将流动相溶剂从第一流动相入口 **22** 输送到限定在第八层 **18** 的第一流动相通道 **64**，同时另外的溶剂通路 **24A** 限定在第二至第五层 **12-15** 以输送第二流动相溶剂到限定在第六层 **16** 的通道 **46**。另外的通路 **30A** 限定在第二至第六层 **12-16** 以在流体口 **30** 和限定在第七层 **17** 的流出物通道 **62** 之间提供流体通道。限定在第二层 **12** 的通路 **26A** 在淤浆填充过程中将来自淤浆入口 **26** 的淤浆连通于限定在第三层 **13** 的横向通道 **38**。优选地，由淤浆填充方法沉积的颗粒材料不仅填充多个分离通道 **45A-45N**，而且填充通道 **42** 和至少部分通道 **38**。第二层 **12** 进一步限定 8 个样品通道 **35A-35N**，每个通道具有扩大的区域 **34A-34N**，每个扩大区域 **34A-34N** 是对准于限定在第一层 **11** 的样品入口 **28A-28N**。

除上述结构以外，第三层 **13** 限定细长通道 **38**，而 8 个样品通路 **36A-36N**，每一个对准于相应样品通道 **35A-35N** 的端部。第四层 **14** 限定歧管通道 **42** 和 8 个样品通路 **44A-44N**，其对准于第三层 **13** 的通路 **36A-36N**。歧管通道（manifold channel）**42** 提供限定在第五层 **15** 的分离通道 **45** 和限定在第三层 **13** 的细长通道 **38** 的流体连通。分离通道 **45** 优选为约 40 密耳（1mm）宽或更小。作为歧管通道 **42** 的替换，可以使用具有放射状部分的连接（未示出）。

将多孔（样品）设置在第三层 **13** 和第四层 **14** 之间。该滤头 **40** 的作用是将固定相材料 **47** 保留在分离通道 **45A-45N**，但需要时允许流体通过（即，流体样品通过样品口 **28A-28N** 供给到装置 **10**）。虽然可以使用各种滤头材料，滤头 **40**（和滤头 **50**、**51**）优选由可渗透的聚丙烯膜制成，如 1 密耳厚的 Celgard 2500 膜（55%孔隙率，

0.209×0.054 微米孔径大小，Celgard 公司，Charlotte，北卡罗来纳），特别是如果装置 **10** 的层 **11-19** 是利用无粘合剂热粘结方法（利用台板）粘结在一起，如上所述。优选地，该滤头材料的平均孔径大小小于要填充在装置 **10** 内的颗粒的平均粒度，从而确保填充材料保留在装置 **10** 中。利用这种特殊的滤头材料申请人已获得良好的结果，而在该滤头内没有显著的毛细作用或侧向流动，尽管使用滤头膜的单个条 **40** 来用于含有多个相邻柱的通道。作为单个滤头 **40** 的较少优选的替换，可以代替各种多孔材料类型和厚度的多个分开的滤头（未示出）。

第六层 **16** 限定通道 **46**，其将来自通路 **24A** 的第二流动相溶剂输送到限定在第七层 **17** 的狭缝 **52**，这促进在狭缝 **52** 的通道 **64** 下游的两种溶剂的混合。进一步限定在第六层 **16** 中的是 8 个通路 **48A-48N**，用于将混合的流动相溶剂供给分离通道 **45A-45N** 的上游端部，以及在相同分离通道 **45** 的下游端部的第二组 8 个通路 **49A-49N**，用于运送来自分离通道 **45A-45N** 的下游端部的流出物。将两个滤头 **50**、**51** 设置在第六和第七层 **16**、**17** 之间。第一（流动相溶剂）滤头 **50** 是直接放置在第一组 8 个通路 **48A-48N** 的上面，而第二（流动相 + 样品）滤头 **51** 是直接放置在第二组 8 个通路 **49A-49N** 的上面和限定在第七层 **17** 的类似组 8 个通路 **60A-60N** 的下面。第七层 **17** 限定通道部分 **58**、两个介质叉形通道部分 **56A-56B**、以及 8 个通路 **54A-54N**，用于将流动相溶剂通过滤头 **50** 和通路 **48A-48N** 连通于限定在第五层 **15** 的分离通道 **45**。第七层 **17** 进一步限定下游歧管通道 **62**，其在分离期间接收流动相溶剂和样品，并在柱填充期间接收（淤浆）溶剂，用于确定这类流体通过通路 **30A** 到限定在第一装置层 **11** 的流体出口 **30** 的路线。

第八层 **18** 限定混合通道 **64**、一个较大的叉形通道部分 **68**、以及四个较小的叉形通道部分 **66A-66D**。第八层 **18** 进一步限定 8 个平行通道部分 **70A-70N**（滤头 **51** 的下游），用于接收分离期间的流

出物或淤浆填充期间的溶剂，以及用于输送这类流体到限定在第七层 **17** 中的歧管通道 **62**。第九层 **19** 用作限定在第八层 **18** 的通道结构的覆盖物。

图 1B 是图 1A 的组装好的装置 **10** 的俯视图。图 1C-1D 提供装置 **10** 的两部分的扩展图。图 1C 显示样品注射通道 **35A-35N** 和有关的扩大区域 **34A-34N**，其对准于限定在第一层 **11** 的样品入口 **28A-28N**。为简便起见，图 1C 已略去滤头 **40**，虽然图 1A-1B 正确显示滤头 **40** 是放置在样品通路 **36A-36N** 和 **44A-44N** 之间，将在该处的上游样品注射到分离通道 **45A-45N** 以填充以经填充的颗粒固定相材料。图 1D 显示混合和分流通道结构，其将流动相溶剂连通于含柱通道 **45A-45N**。在操作装置 **10** 时，将第一流动相溶剂注射进第一溶剂入口 **22** 并流入通道 **64**。将第二流动相溶剂注射进第二溶剂入口 **24** 并流过通道部分 **46** 且通过狭缝 **52**，在那里它与通道 **64** 中的第一溶剂分层并与其结合。这两种分层的溶剂在通道 **64** 和其后的通道部分 **58** 中混合，此后，通过经分流器 **55** 的运送，混合的溶剂流分成 8 个部分或子流，其中分流器包括：一个较大的叉形通道部分 **68**，两个中等叉形通道部分 **56A**、**56B**，以及四个较小的叉形通道部分 **66A-66D**。然后 8 个溶剂混合物子流通过通路 **54A-54N** 和 **48A-48N** 被注射到（包含柱）分离通道 **45A-45N**。为简便起见，图 1D 已略去放置在通路 **54A-54N** 和 **48A-48N** 之间的滤头 **50**，虽然滤头 **50** 被适当设置在图 1A-1B 中。

优选地，装置 **10** 的各种层 **11-19** 是由非取向的聚丙烯制成并利用无粘合剂的热粘结方法（如使用台板的方法）进行粘合，如前所述。这种构造方法产生具有高粘合强度的耐化学药品装置，这对经得起柱填充过程和其后的操作都是所需要的特性以提供分离效用。

虽然各种长度的分离柱可以提供在根据本发明的分离装置中，如装置**10**，但优选地，这类柱的长度大于或等于约 1cm（厘米）以提供合理的分离效率。根据本文所述的方法也可以制备比 1cm 长得多的柱。

虽然说明于图 1A-1D 的装置**10**是优选的流体装置，但可以使用各种各样的其它流体装置。在某些具体实施例中，流体装置可以包括一个或多个管，特别是毛细管。例如，毛细管可以嵌入微流体装置的一个或多个通道中。

如上面简单论述的，通过淤浆填充方法（下文描述）沉积的颗粒材料优选填充歧管或连接通道**42**以及至少部分上游通道**38**。这在通道 **38** 中留下的填充（颗粒）材料的“拖尾后沿”（“trailing edge”），其远离注射区域（即，相邻于滤头 **40** 的流动相注射通路**44A-44N**和相邻于滤头**50**的样品注射通路**48A-48N**），此处流动相和样品被提供给含柱通道**45A-45N**。在操作中，流动相和样品是直接注射于通道**45A-45N**中的柱上，在通道**38**中的颗粒材料的拖尾后沿的适当的下游。避免样品流过颗粒的拖尾后沿区域对于促进高质量分离是有利的，因为拖尾后沿通常并没有很好填充。也就是说，因为在层析中分离的质量主要取决于注射塞子的大小，小的和轮廓分明的塞子一般提供更好的结果，因而需要避免将样品注射进未用颗粒进行均匀填充的区域。填充材料的拖尾后沿的适当的下游处的柱上注射可促进小的和轮廓分明的样品塞子。

在液相层析应用中，经常需要在特定的分离期间改变流动相的组成。如果在单个集成装置（如装置**10**）中提供多个分离柱并且流动相的组成随时间而变化，那么在离流动相入口的共同的线性距离处，需要从一个柱到下一个柱流动相具有基本相同的组分。。这可用装置 **10** 获得，由于下述两个因素：（1）每个（分割）流动相溶剂子流（substream）的槽体积（示于图 1D）对于每个柱是基本上

相同的；以及（2）流体（流动相和样品）入口的每个流动通道下游的特点在于基本上相同的阻抗。第一个因素，基本上相等的子流流动槽，是通过设计结合有单元（elements）**58**、**68**、**56A-56B**、以及**66A-66D**的复合分流器来促进。第二个因素，每个柱具有基本上相同的阻抗，是通过设计流体装置 **10** 和利用本文披露的淤浆填充方法制备流体连通（例如，具有共同的出口）的多个柱来促进。在多个柱与共同的出口流体连通的情况下，在装置 **10** 内的淤浆流动是偏向于任何低阻抗区域。在填充过程中流动到特定区域的淤浆越多，则沉积的颗粒越多，从而局部地提高阻抗，进而产生自校正方法来产生从一个柱到下一个柱基本上相等的阻抗。

微流体分离装置可以包括显著地多于 8 个分离通道，并且分离通道的数目无需是 2 的偶数次幂。例如，包括 24 个分离通道**639A-639N**的微流体分离装置**610**说明于图 6 和图 7A-7E。微流体分离装置**610**是由 12 个装置层**611-622**构成，包括多个模板层**614**、**615**、**617**、**618**、**620**。12 个装置层**611-622**的每一个限定 5 个对准孔 **623-627**，其与外部定位销（未示出）一道被用来帮助在构造期间对准层，或在填充过程中或在操作装置**610**期间帮助将装置**610**对准于外部接口如夹具（未示出）。

第一至第三层**611-613**限定多个样品口/通路**628A-628N**，其允许样品被引入多个分离柱**639A-639N**（限定在第七装置层**617**），以及多个光学检测窗口 **630A-630N**。两个样品口 **628A-628N** 和**629A-629N**与每个分离柱**639A-639N**相连以允许将精确容积或“塞子”的样品注射进每个柱**639A-639N**。光学检测窗口**630A-630N**也被限定在第一至第八以及第十二装置层**611-618**、**622**。光学检测窗口**630A-630N**有利于光学检测，其是通过减少在光学检测器（未示出），如传统的 UV-Vis 检测器，和包含在输出分析通道**632A-632N**（限定在第十装置层**620**）（在柱**639A-639N**的下游）中的样品之间材料的量。

第四至第六层 **614-616** 限定流动相分配网络 **640**，其包括流动相混合通道 **642**、复合混合通道 **644**（由多个混合器部分 **646A-646N** 组成）、以及流动相分流器 **648**（由多个分流器部分 **650A-650N** 组成）。第四装置层 **614** 限定多个样品注射通道 **654A-654N**。将第一滤头 **652** 设置在流动相分流器 **648** 和样品注射通道 **654A-654N** 之间。第一滤头 **652**（以及下述的其它滤头）优选由可渗透的聚丙烯膜制成，如 1 密耳厚的 Celgard 2500 膜（55%孔隙率，0.209×0.054 微米孔径大小，Celgard 公司，Charlotte，北卡罗来纳）。第五和第六装置层 **615**、**616** 限定许多样品注射通路 **656A-656N** 和 **657A-657N**。将第二个滤头 **658** 设置在第五装置层 **615** 的样品注射通路 **656A-656N** 和第六装置层 **616** 的样品注射通路 **657A-657N** 之间。第五至第十二装置层 **615-622** 限定第一流动相通路 **664A-664H**，其彼此之间和与流动相混合通道 **642** 是流体连通。

第五和第六装置层 **615**、**616** 限定第二流动相混合器狭缝 **660**、**662**，其彼此之间和与流动相混合通道 **642** 是流体连通。第七装置层 **617** 限定通道部分 **666**，其与限定在第八至第十二装置层 **618-622** 的第二流动相混合器狭缝 **660**、**662** 和多个第二流动相输入通路 **668A-668D** 以及口 **668E** 是流体连通的。

第七装置层 **617** 限定分离通道 **639A-639N**。第七装置层 **617** 和第八装置层 **618** 一起限定淤浆分配网络 **670**，其包括淤浆输入通道 **672** 和淤浆分流器 **674**（由淤浆分流器部分 **676A-676N** 构成）。第八至第十二装置层 **618-622** 限定多个淤浆通路 **678A-678N**，其彼此之间和与淤浆输入通道 **642** 是流体连通。

第八和第九装置层 618、619 限定多个分离柱输出通路 680A-680N，其彼此之间以及与分离柱 639A-639N 是流体连通。第三个滤头 682 是安置在第八装置层 618 的分离柱输出通路 680A-680N 和第九装置层 619 的分离柱输出通路 680A-680N 之间。

第十装置层 620 限定多个输出分析通道 632A-632N，每个包括光学对准部分 686A-686N，其是对准于限定在第一至第八以及第十二装置层 611-618、622 的光学检测窗口 630A-630N。流出物通路 689A-689N、688A-688N 是限定在第十一和第十二装置层 621、622 并彼此之间和与输出分析通道 632A-632N 是流体连通。第四个和第五个滤头 690、692 是安置在第十一装置层 621 的流出物通路 689A-689N 和第十二装置层 622 的流出物通路 688A-688N 之间。

在操作中，装置 610 的柱 639A-639N 是填充以所需要的固定相材料，通常是硅石基颗粒，如 C-18 硅石（二氧化硅）颗粒。溶剂（如乙腈）和颗粒的淤浆通过淤浆通路 678A-678N 被注射到淤浆输入通道 672 和淤浆分流器 674，随后淤浆被分配到每个柱 639A-639N。第二个和第三个滤头 658、682 防止淤浆通过分离柱输出通路 680A-680N 或样品注射通路 656A-656N 流出柱 639A-639N。在填充柱 639A-639N 以后，可以密封淤浆输入通道 672 以防止该处未被填充。可替换地，溶剂可以在操作分离装置期间通过淤浆输入通道 672 注入，从而允许溶剂的流体压力保持所需要的填充密度。

为了利用装置 610 进行层析分离，将经填充的装置放置在层析仪器中，其具有蛤壳式密封接口（clamshell-type gasketed interface），如描述在 2002 年 10 月 31 日提交的共同提出的未决美国专利申请第 60/422,901 号中。通过第一和第二溶剂输入口 664H、668E 可向装置 610 提供一种或多种溶剂。如果使用两种溶剂（例如，为了进行梯度分离），当第二种溶剂通过第二流动相混合器狭缝 660、662 进入溶剂混合通道 642 时，两种溶剂则被合并。由通道部分

646A-646N 形成的回旋通道（convoluted channel）用来提供足够的通道长度以允许在狭缝 **662** 和混合通道 **642** 之间的重叠部分的下游进行混合（通过流动相经过的多个方向变化增强）。混合后，流动相进入流动相分流器 **648**，在那里它被均匀分配到每个柱 **639A-639N** 并通过流出物通路 **689A-689N** 和出口 **688A-688N** 从装置中流出。

一旦装置 **610** 用流动相充分地润湿，中止流动相的流动并将样品注入样品输入口 **628A-628N**。输入样品后，密封样品输入口 **628A-628N** 并重新开始流动相的流动，从而携带样品通过柱 **639A-639N**，借此进行所需要的分离。分析仪器（未示出）可以通过光学检测窗口 **630A-630N** 观测分离结果。可替换地，或额外地，可以从流出物通路 **688A-688N** 收集流出物，供另外的分析。

优选地，装置 **610** 的各种层 **611-622** 是由非取向的聚丙烯制成并利用无粘合剂的热粘结方法（使用台板）粘合在一起，如前所述。这种构造方法产生具有高粘合强度的耐化学药品装置，这对经得起柱填充过程和其后的操作都是所需要的特性以提供分离效用。

夹具

诸如装置 **10** 或 **610** 这样的微流体装置可以放置在夹具内以帮助柱填充。第一种典型的夹具示于图 2A-2F。该夹具包括第一（上）板 **100** 和第二（下）板 **130**。如图 2F 所示，两个板 **100**、**130** 可以夹在微流体装置（如先前描述的装置 **10**）周围并用螺栓 **140** 固定。上板 **100** 具有通孔 **102A**、**104A**，其沿着板 **110** 的边安置并设计成配合于在下板 **130** 的相应的（带有内螺纹的）孔 **102B**、**104B**，用于接纳螺栓 **140**。为了帮助对准在两个板 **100**、**130** 之间的微流体装置，可以在第二板 **130** 设置多个凸起的定位销 **108** 以穿过微流体装置中的孔（例如，在装置 **10** 中的孔 **20**、**21**）并配合于第一板 **100**

中的凹处 **106**。当两个板 **100**、**130** 夹住微流体装置时，板的内表面 **124**、**134** 紧靠装置并相互面对，而板 **100**、**130** 的外表面 **122**、**132** 面向外。

设置了几个部件（features）以帮助将夹具连接于微流体装置从而促进柱填充。第一板 **100** 限定切口区域（cutout region）**110**，其为淤浆进入入口提供无阻碍通道，如示于图 2E 的流体口 **26**。第一板 **100** 限定密封垫 **113** 插入其中的凹处 **112**；该密封垫 **113** 在填充步骤期间配合于样品入口 **28** 以防止淤浆进入口 **28**。进一步限定在第一板的是沿一个边缘的带有内螺纹的凹处 **117**，用于接纳高压接头（未示出），通过其分离自填充淤浆的溶剂可以流出微流体装置。凹处 **117** 包括孔或流体通道 **118**，其连接于穿过第一板 **100** 的内表面 **124** 的另一个流体通道或凹处 **116**。流体通道 **116** 穿过表面 **115**，它与大部分内表面 **124** 是处于大致相同的水平，但与周围的环形凹处 **114** 相比是凸起的，其是设计用来固定环形密封垫（未示出）。如图 2E 所示，微流体装置 **10** 的流体口 **30** 用来在填充过程中将流体（溶剂）从装置 **10** 排入流体通道 **116**（以及前进到通道 **116** 和引到流出该夹具的导管的外部流体输送接头），以致装置 **10** 的直接围绕流体口 **30** 的表面密封地连接包含在环形凹处 **114** 中的密封垫以避免无意造成的流体泄漏。如此，包括上板和下板 **100**、**130** 的夹具促进淤浆无阻碍进入微流体装置，并保证密封输送分离自该淤浆的溶剂离开微流体装置。

另一个典型的夹具 **299** 示于图 4A-4B。该夹具包括第一板 **300** 和第二板 **330**。该夹具 **299** 适合于用固定相材料填充三个微流体装置（如先前描述的装置 **10**）；然而，本领域技术人员容易明白：通过增加或减小夹具 **299** 的尺寸和重复（设置）夹具 **299**，可以提供填充任何所需数量的装置的夹具。

如图 4A 所示，两个板 300、330 可以夹在微流体装置 10A 周围并用螺栓 340 和螺帽 341 固定。第一板 300 具有通孔 302A、304A，其沿第一板 300 的边设置并用来配合在第二板 330 的对应的孔 302B、304B，以接纳螺栓 340。为了帮助对准在两个板 300、330 之间的微流体装置 10A，可以在第一板 300 提供多个凸起的定位销 308 以穿过微流体装置中的孔（例如，在装置 10 中的孔 20、21）并配合于第二板 330 中的凹处 306。

如前所述，提供了几个部件以帮助将夹具 299 连接于微流体装置 10 从而促进柱填充。第二板 330 限定淤浆口 310，其为淤浆进入装置 10 的入口提供无阻碍通道。第一板 300 限定密封垫 313 插入其中的凹处 312；该密封垫 313 在填充期间配合于微流体装置 10 的样品入口 328 以防止填充过程中压力释放。类似地，第一板 300 限定密封垫 315 插入其中的凹处 314；该密封垫 315 在填充步骤期间配合于溶剂入口 22、24 以防止填充过程中压力释放。如图 4B、5A 所示，可以重复这些部件以容纳三个（或更多）微流体装置 10A-10N（为简便起见，已略去与额外的微流体装置 10 有关的部件的编号，其中额外的微流体装置 10 可以由夹具 299 进行固定）。

淤浆填充系统和方法

在一个优选具体实施例中，至少一个流体装置利用压力容器进行淤浆填充。可以用来达到这个结果的系统 200 示于图 3。虽然图中说明仅单个装置 202 包含在容器 210 内，但根据本文披露的方法在压力容器内可以同时填充多个装置。压力容器 210 包括淤浆浴 208，同时流体装置 202 放置在其中，以致装置 202 的淤浆入口 206 完全浸入在浴 208 中。流体装置 202 包括流体连接 204 以提供与外部溶剂收集装置 216 的基本上密封的连接，其优选保持在或低于大气压。当压力容器被加压时（通过压力源 226、压力调节器 228、以及有关的阀 230 和导管），则穿过流体装置 202 产生压力差（由

于流体连接于压力容器 210 和溶剂收集装置 216），其促进淤浆从淤浆浴 208 流入装置 202。在装置 202 内，优选提供至少一个滤头（未示出）以留住来自淤浆的颗粒材料而又允许溶剂流过到达溶剂收集器 216。

优选地，至少部分地用控制器 240 自动进行系统 200 的操作。虽然可以使用各种控制器类型，但控制器 240 优选为基于微处理器并能够执行包括用户定义指令顺序的软件。控制器 240 优选连接于基本上所有控制压力容器 210 的输入和输出的装置。例如，通过操作淤浆供给阀 220 控制器 240 可以控制来自淤浆供给容器或装置 218 的淤浆流到容器 210。优选地，要供给到容器 210 的淤浆是在至少高于大气压的压力下供给，利用设备如泵或与淤浆供给装置 218 有关的压力供给（未示出）以促进淤浆流入容器 210。用类似的方式，通过控制淤浆排出阀 224，控制器 240 可以控制来自容器 210 的淤浆流到淤浆收集容器或装置 222。淤浆浴 208 的搅拌（优选连续的）可以通过位于容器 210 内的搅拌棒 212，而搅拌棒 212 的运转是由连接于控制器 240 的磁性搅拌板 214 所激发。

关于容器 210 的加压法，控制器 240 可以连接于调节器 228 和阀 230，其控制将来自压力源 226 的加压气体（如压缩氮气）供给到容器 210。控制器 240 优选控制连接于排气孔 234 的节流阀 232 以允许在接近填充过程结束时对来自容器 210 的加压气体进行受控排气。

根据本文披露的装置 10 的设计，用缺乏自动控制的简化系统（与系统 200 相比）申请人已成功填充微流体装置。对具有可拆卸盖的 ZipperClave®Model ZC0200SS02 压力容器（Autoclave Engineers, Erie, 宾夕法尼亚）进行了改进以容纳若干通过该盖的流体连接件：气体导管、淤浆出口、以及溶剂出口。该气体导管能够提供来自外部加压氮气罐的经调节的加压氮气，并且也能够通过手

动针阀缓慢排出来自压力容器的加压氮气。淤浆出口包括长金属管以从容器的底部附近排出淤浆；该出口是连接于手动的外部阀，其可以被打开以允许加压淤浆来自该容器。根据图2A-2F所示的夹具，溶剂出口是连接于夹具，围绕微流体装置 **10**（说明于图 1A-1B），同时密封连接设置在溶剂出口 **30** 和外部溶剂收集器之间，其是通过传统的螺纹管和接头而提供。更具体地说，夹具（包括第一和第二板 **100**、**130**）和夹住的微流体装置 **10** 是通过溶剂出口导管被悬浮在容器中，以致淤浆入口 **26** 是朝着容器的底部被安置而溶剂口 **30** 是朝着容器盖被设置。

在简化的系统中，容器是放置在磁性搅拌板（Corning model PC-353 搅拌器）的顶部而可以由搅拌板致动的磁性搅拌棒是放入容器中。淤浆是通过混合 1.00 克 Pinnacle II™ C-18（硅石）粉末，5 微米，产品目录第 551071 号（Restek，Bellefonte，宾夕法尼亚）和 500mL 乙腈（MeCN）液体而制成。部分该淤浆是手动加入容器到足够的水平以在其加入到容器后浸没微流体装置 **10** 的淤浆入口 **26**。明显地，在淤浆中使用旋转搅拌棒可确保进入微流体装置的淤浆被充分混合直到淤浆入口，因而减少在入口堵塞的可能性。在充分混合的淤浆进入微流体装置的情况下，可以预期，和传统淤浆填充方法相比，可以使用更浓的淤浆（即，具有相对更多颗粒物质和相对较少溶剂的淤浆），因而允许填充更快地完成。优选地，可用于填充本文披露的流体装置的颗粒和根据本文披露的填充方法包括硅、锆、或聚合物材料。滤头的使用使得无需烧结过程，其通常用来将颗粒保留在分离通道。填充的颗粒优选包括至少一种表面官能团以允许形成的装置和高效液相层析方法一起使用。所需要的表面官能团的实例包括烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、苯基、苯已基、以及磺酸基。

在容器被密封的情况下，加压氮气被加到该容器以促进淤浆进入微流体装置 **10** 和流向（低压）溶剂出口。装置 **10** 包括滤头 **51**，其将颗粒留在装置 **10** 内但允许溶剂通过它以通过流体口 **30** 流出装置 **10**。按照六步骤压力斜线上升（ramp）加压氮气被加到容器，其中每步骤持续大约 20 分钟。压力保持在 200 psi（1379 kPa）20 分钟，然后斜线上升到 400、600、800、1000、以及 1200psi（2758、4137、5516、6895、以及 8274 kPa）作为剩下的压力斜线上升步骤。在应用压力斜线上升期间，分离自淤浆的溶剂从装置 **10** 流过流体口 **30**，然后通过夹具和溶剂出口流出容器。溶剂是收集在具有刻度标记的容器中。如果淤浆组成（颗粒/溶剂的比例）和要用颗粒填充的流体结构的体积均为已知的话，监测柱填充的进程则是简单明了的任务。关于这一点，监测已流出装置的积累的溶剂容积、流出装置的溶剂的流速，或两者，是有帮助的。特别是，流出装置的溶剂流速的突然下降通常表示：利用本文披露的淤浆填充方法已对特定流体容积成功进行颗粒填充。然而，当所需要的柱体积特别小时，监测积累的容积比监测流速可能更为有用。可以设想压力应用（斜线上升）步骤的反馈控制，其是基于流出流体装置的积累的溶剂容积或溶剂的流速，如与图 3 共同论述的。

在应用六步骤压力斜线上升以后，其总共持续大约两小时，关闭氮气供给压力调节器和容器之间的阀。然后将淤浆出口阀打开以允许从容器底部的附近清除（加压的）淤浆。在淤浆已被排放到远低于装置 **10** 的淤浆入口 **26** 的水平（液位）以后，关闭淤浆出口阀，同时注意在容器中不要降低压力太快。其后，将针阀打开以允许容器缓慢减压至大气压。这种缓慢的排气步骤已用大约 30-60 分钟完成。可以相信，缓慢的排气有助于从填充的柱清除溶剂和溶解的气体，因而有助于防止填充的“逆吹”，会降低其效率（即，“未填充”颗粒材料）。在压力从容器充分消除的情况下，打开容器并除去夹住的装置 **10**。

在完成所有填充步骤后，可以密封淤浆入口 **26**。一种已成功使用的密封方法是使用环氧树脂：通过首先制成两份环氧树脂混合物，然后将该混合物注入淤浆入口 **26** 直到它到达包含在通道 **38** 中的颗粒物质的拖尾后沿。为了此任务申请人已成功使用 Devcon S-209 “5 分钟快速干燥环氧树脂”（ITW Devcon，Des Plaines，伊利诺斯州），虽然可以使用其它等效密封方法。密封填充材料提供至少两个优点。首先，它防止柱未填充。第二，密封淤浆入口 **26** 和通道 **38** 可限制在不需要的方向（即，向离开出口 **30** 的方向）流动相或样品的流量。

在流体装置的初始淤浆填充以后但在淤浆入口被密封之前，可以采用可选的进一步的步骤以确保柱的紧密填充。加压流体可以引入淤浆入口（例如，口 **26**）并流过含柱通道（例如，通道 **45**）。为此目的可以使用流动相溶剂，如乙腈。

一种可替换的填充方法和设备可以填充流体装置而不使用高压和压力容器。作为替代，足以促进淤浆流入流体装置（如先前描述的装置 **10**）的压力差可以通过将这种装置的流体口 **30** 连接于真空源如真空泵来产生。如果这种装置 **10** 的淤浆入口 **26** 在大气压下浸没在淤浆浴中，那么穿过出口连接于真空的装置就可以产生大约一个大气压（101 kPa）的压力差。与使用压力容器和高压的填充方法相比较，可以预期大气压填充需要长得多的时间以产生具有满意结果的填充柱。另一方面，大气填充方法可避免容积限制以及与压力容器有关的资金和操作费用。因此，可以设想，利用开式的、包含搅拌淤浆浴的大气长通道可以同时填充极大数目的流体装置。通过单个流体导管或共用真空管线每个流体装置可以连接于一个或多个真空源。

在又一个可替换的填充方法中，加压淤浆可以供给到一个或多个流体装置，其具有流到低压区域如大气或真空的溶剂出口。优选地，这样的填充方法应用于一个或多个微流体装置，其具有在共用溶剂出口流体连通的多个柱。可以采用淤浆供给管线。然而，在这样的具体实施例中，其中加压淤浆是经流体导管确定到淤浆入口的路线（而不利用淤浆浴），很难确保将完全搅拌的淤浆提供给装置。

在另一个具体实施例中，可以使用可旋转的加压容器。例如，参照图 5A-5C，根据本发明的多柱填充系统 **500** 的一个具体实施例利用超声能量和可旋转的加压容器 **502** 以输送淤浆到一个或多个微流体装置 **10A-10N**。系统 **500** 包括取样容器 **502**、压力源 **504**、旋转调节器 **506**、多个淤浆输送导管 **508A-508N**、以及超声浴 **510**。

取样容器 **502** 可以是任何适当的能够含有填充过程所需压力的圆筒容器。在说明于图 5A-5C 的具体实施例中，取样容器 **502** 是 8″长×2″外径、0.3 升的具有半球形端部的不锈钢容器（SS-DOT 样品圆筒，Hoke 公司，Clifton，新泽西州）。取样容器 **502** 是悬挂在水平位置并可旋转地（优选地，可拆卸地）安装于框架（未示出），其是利用在每一端悬挂在固定轴环（或可替换地，轴承）中的黄铜衬套或任何其它合适的可旋转安装装置。与取样容器 **502** 的流体连接件 **516** 被允许通过至少一个端部衬套。取样容器 **502** 和相关的淤浆输送导管 **508A-508N**（通向一个或多个微流体装置 **10A-10N**）可以旋转通过大约 90 度的范围（如图 5B-5C 所示），优选通过驱动装置 **506**，如旋转调节器、具有适当连接的线性调节器（致动装置）、或其它适当的调节器。优选地，可编程控制器 **507** 耦合于驱动装置 **506** 以控制取样容器 **502** 的周期性旋转。

溶剂 **512**（如乙腈）和颗粒 **518**（如 C-18 硅石颗粒）是容纳在取样容器 **502** 中。由于取样容器 **502** 是水平悬挂着的，内容物则沿着取样容器 **502** 的长度重力分层。参照图 5B，当取样容器 **502** 位

于“未旋转”（0 度）位置并且淤浆输送导管 **508A-508N** 水平放置时，在取样容器 **502** 内颗粒材料 **518** 的水平是低于淤浆输送导管 **508A-508N** 的水平，因此仅溶剂 **512** 通过淤浆输送导管 **508A-508N** 供给到在下面放置和流体连接的微流体装置（如图 5A 所示）。参照图 5C，当取样容器 **502** 被放置在旋转（例如，90 度）位置时，淤浆输送导管 **508A-508N** 是位于取样容器 **502** 的底部，低于取样容器 **502** 内颗粒 **518** 的水平，因此颗粒 **518**（以及溶剂 **512**）被供给到下面的微流体装置（未示出，参见图 5A）。再次参照图 5A，压力源 **504**，诸如 Shimadzu LC-10AT 泵（Shimadzu Scientific Instruments 公司，Columbia，马里兰州）或其它合适的压力源，借助于重力，提供流动速度以将颗粒 **518** 从取样容器 **502** 运送到淤浆输送导管 **508A-508N**。优选地，电子管振荡器 **520**（例如，每个包括电动机，如较小的 3600 RPM 电动机，具有偏心凸轮）被固定于每个淤浆输送导管 **508A-508N** 以振动在每个淤浆输送导管 **508A-508N** 内的颗粒 **518** 从而粉碎任何可能的颗粒块，因而减少远下游处阻塞的可能性。优选地，淤浆输送导管 **508A-508N** 至少包括柔性的部分以适应取样容器 **502** 通过至少大约 90 度范围的旋转。

每个要填充的微流体装置 **10A-10N** 包括多孔滤头 **40**、**50**、**51**，其适合于将颗粒材料 **518** 留在微流体装置 **10A-10N** 内（参见图 1A）。为此，滤头材料的孔径大小应小于要填充在微流体装置 **10A-10N** 内的颗粒 **518** 的大小。虽然可以使用各种滤头材料，但一种优选的滤头材料是 1 密耳（25 微米）厚的 Celgard 2500 膜（55%孔隙率，0.209×0.054 微米孔径大小，Celgard 公司，Charlotte，北卡罗来纳）。当溶剂 **512** 和颗粒材料 **518** 被提供给每个微流体装置 **10A-10N** 时，溶剂 **512** 优选流过滤头 **40**、**50**、**51** 并流出微流体装置 **10A-10N**，同时颗粒材料被滤头 **40**、**50**、**51** 留在每个微流体装置 **10A-10N** 内。在进入每个微流体装置 **10A-10N** 以后，颗粒材料 **518** 沉淀到要填充的柱 **45** 的底部。使每个微流体装置 **10A-10N** 至少部分地浸渍在超

声浴**510**中有助于粉碎在每个微流体装置**10A-10N**内的任何潜在的颗粒阻塞以及有助于促进密实填充。旋转取样容器**502**的过程优选重复大约 10 至 15 次，其中 5 至 10 秒钟停留时间用于将颗粒供给淤浆输送导管**508A-508N**，而 60 至 90 秒钟停留时间用于仅将溶剂供给淤浆输送导管**508A-508N**。

在一个优选的具体实施例中，将多个微流体装置**10A-10N**同时填充，其是通过引自取样容器的多个淤浆输送导管**508A-508N**。图 4A-4B、5A-5C 说明同时填充三个微流体装置**10A-10N**的系统和设备，但按比例扩大到同时填充大量的微流体装置**10A-10N**是相对简单的事情：提供适当尺寸的溶剂容器**502**，提供适当数目的来自取样容器的淤浆输送导管**508A-508N**，提供适合于固定所需数目微流体装置**10A-10N**的夹具**99**，确保适当的溶剂流动（例如，必要时用更大的和/或额外的泵），以及提供适当大小/体积的超声浴**510**。

参照图 5A，利用上述部件可以填充三个微流体装置**10A-10N**。首先，大约 80 克颗粒**518**（在这种情况下，Microsorb C-18 硅石）在圆筒的一个端部供给取样容器**502**－优选在和压力源**504**连接的端部以防止颗粒进入泵输入管**505**。首先用溶剂**512**（在这种情况下，100%的工业级乙腈）润湿颗粒可有助于将颗粒**518**加入取样容器**502**。在所有颗粒**518**加到取样容器**502**后，取样容器**502**被填满溶剂**512**（还是 100%的工业级乙腈）。可以相信，将取样容器**502**内存在的空气降至最低程度有利于：在填充过程中，当启动压力源**504**时，避免过分缓慢的压力斜线上升，因为压力源**504**将压缩取样容器**502**内的任何空气。在取样容器**502**填满颗粒**518**和溶剂**512**以后，压力源**504**（HPLC 泵）被启动以便用溶剂**512**填充输入管**505**，从而消除输入管**505**中的空气。当输入管**505**被填充时，输入管**505**是用适当的密封连接件连接于容器（在这种情况下，不锈钢 NPT 至 1/8″OD 管连接件）。建议将容器和相关管中存在的空气降至最低程度。

然后，将取样容器 **502** 连接于调节器 **506**，其能够旋转取样容器 **502** 通过 90 度旋转范围并能够在每个 0 度和 90 度位置停留用户限定的间隔。当取样容器 **502** 连接于调节器 **506** 时，要小心防止颗粒材料落进淤浆输送导管 **508A-508N**，因为在填充期间这样的事情可导致淤浆输送导管 **508A-508N** 连接件堵塞。淤浆输送导管 **508A-508N** 包括引自容器 **502** 的第一管，该第一管大约为 1/8″OD×1/16″ID 柔性管的 12 英寸长部分，能够承受至少 1000psi（6.9MPa）。这些管部分的每一个是用适当的接头（连接器）连接于较小 ID 管部分（每个大约 6 英寸长，具有 1/16″OD×0.005″ID），如 Upchurch 超无凸缘接头（superflangless connectors）和活接头。较小管的两端部均具有另一个接头（例如，Upchurch 超无凸缘接头），其中之一连接于 Upchurch 活接头而另一个直接连接于夹具 **99** 的填充入口，以将淤浆输送到悬挂在其中的微流体装置 **10A-10N**。

每个微流体装置 **10A-10N** 是至少部分地放置在超声水浴 **510** 内以允许每个装置 **10A-10N** 和声处理流体（例如，水）之间的直接接触。超声浴 **510** 仅是用于振动、搅动、或相反将能量加到每个装置 **10A-10N** 以促进更密实填充的设备的一个实例。每个装置 **10A-10N** 的一部分悬在超声浴 **510** 中大约 0.25 英寸深。这样的超声浴 **510** 的一个实例是 Branson Model 8500（Branson Ultrasonics 公司，Danbury，康涅狄格州），其在填充过程中保持在 50%动力调整，同时接通频率/换能器扫描。

在取样容器 **502** 被填充并适当连接于微流体装置 **10A-10N** 的情况下，溶剂（例如，HPLC）泵 **504** 被启动以开始 1 ml/min（毫升/分钟）的恒定流速以便证实压力斜线上升在大约 5 秒钟内开始。如果压力斜线上升在此间隔内没有开始，这通常表明在容器或管中存在残存空气，其可以有害地影响填充效率。当确定该系统基本上没有残存空气时，则开始填充。超声浴 **510** 和管振荡器 **520A-520N** 被启动，并开始填充顺序（包括通过旋转取样容器 **502** 对微流体装置

10A-10N 交替供给颗粒 **518** 和供给溶剂 **512** 的多个步骤）。表 1 表明根据一个优选具体实施例的排出时间（dumping times）和停留时间。

步骤	旋转角度（度）	停留时间（秒）
1	90	5
2	0	30
3	90	5
4	0	30
5	90	5
6	0	30
7	90	5
8	0	30
9	90	5
10	0	30
11	90	5
12	0	30
13	90	5
14	0	30
15	90	5
16	0	30
17	90	5
18	0	30
19	90	5
20	0	30
21	90	5
22	0	30
23	90	5
24	0	30
25	90	5
26	0	300

表 1：填充微流体装置的排出和停留时间

该过程步骤的组合仅是为了说明；可以使用其它排出时间和停留时间的组合。

为了防止微流体装置 **10A-10N** 的破裂和提供重复的密实柱填充，优选提供与溶剂供给系统传感相连（sensory communication）的压力传感器（未示出）并将其连接于控制器 **507** 以保持供给压力在所需要的范围内。优选地，控制器 **507** 接受用户限定的最小和最大压力的设置并控制压力源 **504** 的启动以保持溶剂供给压力在所需要的范围内（例如，在 270-300psi/1860-2070kPa 之间）。如果压力

源 **504** 被设置供给恒定流速，则可以对其周期性地启动和不启动（deactivated）以保持压力在所需要的范围内。可替换地，在压力源 **504** 和取样容器 **502** 之间可以提供压力调节器（未示出）以调节供给压力。系统压力的突然和/或较大变化也可表明填充过程的问题，如在微流体装置 **10A-10N** 之一中的堵塞或微流体装置 **10A-10N** 之一的破裂。单个压力传感器（未示出）可监测在每个淤浆输送导管 **508A-508N** 中的压力以允许确定哪一个微流体装置 **10A-10N** 是压力变化的原因。阀（未示出）也可以包括在每个淤浆输送导管 **508A-508N** 中以允许选择性地关闭淤浆输送导管 **508A-508N** 从而从系统中除去有问题的微流体装置 **10A-10N**。然后控制器 **507** 可以调节压力和流速以反映正被填充的微流体装置 **10A-10N** 的数目的变化。

在完成最后步骤（例如，第 26 个步骤）后，去启动超声浴 **510** 和管振荡器 **520A-520N**，并从超声水浴 **510** 除去（经填充的）微流体装置 **10A-10N**。

在另一个具体实施例中，可以使用相对稀释或“稀薄”的淤浆（即，具有高浓度溶剂和低浓度颗粒物质）。可以相信，通过提供颗粒在柱内的缓慢聚集，稀薄的淤浆有助于促进更加密实填充的分离通道。也可以相信，稀薄的淤浆有助于避免颗粒堵塞填充部件的问题。然而，在试图使用不溶于伴随溶剂的颗粒物质的稀薄淤浆时遇到的一个困难是由于重力颗粒倾向于沉淀。如本领域技术人员所明了的，有许多方式来搅动或相反将能量加到溶剂/颗粒物质以将颗粒分布在溶剂中。下面是系统的几个实例，其用于将稀薄淤浆提供给分离装置以填充分离通道。

在一个具体实施例中，颗粒是通过手动作用进行搅动以保持在溶剂中有足够量的颗粒。例如，参照图 8，柱填充系统 **700** 包括压力容器 **712**，其含有颗粒材料 **714** 和（液体）溶剂 **716**。（虽然图 8

说明明显的界线在颗粒材料 **714** 和溶剂 **716** 之间，但在系统 **700** 操作期间大部分颗粒材料 **714** 优选基本上分散在溶剂容积中）。通过管 **703** 和具有螺纹接头的溶剂入口 **704** 溶剂泵 **702** 将来自溶剂容器（未示出）的加压溶剂供给压力容器 **712**。淤浆是通过淤浆出口 **706**、管 **707**、以及接头 **708** 从压力容器 **712** 供给到至少一个流体装置 **710**，其中接头优选连接于夹具（如本文先前所述）以提供与至少一个流体装置 **710** 的密闭连接。优选地，提供与管 **703**、**707** 流体连通的阀（未示出）。流体装置 **710** 优选至少部分地浸渍在由（超声）声处理器浴（sonicator bath）**720** 容纳的液体 **722** 中。在操作系统 **700** 期间，优选摇动和/或周期性地冲击（如用锤）容器 **712** 以保持足够量的颗粒分布在溶剂中。

在一个使用系统 **700** 的填充方法中，将 14 克 Luna 10 微米 C-18 层析固定相颗粒材料（Phenomenex 公司，Torrance，加利福尼亚）加到大约有 100ml HPLC 级异丙醇（"IPA"）（Fisher Scientific，Pittsburgh，宾夕法尼亚）的烧瓶中，然后在开口声处理器（Branson Model 8500，Branson Ultrasonics 公司，Danbury，康涅狄格州）中的水浴中对混合物进行声处理大约 5 分钟。形成的浸湿的淤浆通过漏斗供给 0.3 升具有半球形端部的不锈钢圆筒容器 **712**（SS-DOT 样品圆筒，Hoke 公司，Clifton，新泽西州）。然后用额外的 HPLC 级 IPA **716** 填充包含淤浆的圆筒 **712** 直至溢流以从圆筒 **712** 排出空气。Shimadzu LC-10AT HPLC 泵（Shimadzu Scientific Instruments 公司，Columbia，马里兰州）经 1/16"OD 柔性聚四氟乙烯管 **703** 连接于圆筒 **712** 的一个端部，而夹在微流体装置 **710**（根据说明于图 6、7A-7E 的装置 **610** 的设计包括 24 个分离通道）周围的填充管线（类似于图 4A-4B 所示的装置 **299**）则利用和管 **703** 相同类型的管 **707** 连接于圆筒 **712** 的另一端部。填充管线和部分微流体装置是浸渍在开口声处理器 **720**（Fisher model FS30，Fisher Scientific，Pittsburgh，宾夕法尼亚）的水浴 **722** 中。微流体装置 **710** 的下游端部是暴露于空

气。HPLC 泵 **702** 的吸引端是连接于 HPLC 级 IPA 的容器(未示出)。在连接部件以后,圆筒容器**712**定向在水平位置,启动声处理器**720**,然后启动 HPLC 泵 **702** 并调整到 150psi(1030kPa)的恒压以将淤浆供给微流体装置 **710**。大约每 5 分钟一次,圆筒容器 **712** 被手动旋转到垂直位置,用 1-lb(0.45kg)的无弹性气锤(dead blow hammer)手动冲击大约 10 次,然后旋转 180 度成相反的垂直位置并用锤再手动冲击大约 10 次,然后回到水平位置。可以相信,前面的旋转和冲击步骤起松散颗粒 **714** 的作用(其已沿着圆筒壁的下部沉淀)并将它们分布返回到液体 **716** 中。在这些条件下微流体装置 **710** 被部分地填充直到约 1 英寸填充材料存在于装置 **710** 的最少填充的分离通道。此后,将泵 **712** 的压力增加到 350psi(2410kPa),仍然继续周期性的旋转和冲击步骤,直到基本上所有的微流体通道在滤头的上游被填满颗粒固定相材料。然后从声处理器浴 **720** 移走微流体装置 **710** 和管线,关闭位于微流体装置 **710** 和圆筒 **712** 之间的阀(未示出),而不启动泵 **702**。微流体装置 **710** 被留在管线中大约 5 分钟,以允许在从管线卸下微流体装置 **710** 之前通过微流体装置 **710** 的下游端部排出压力。

产生的填充装置 **710** 具有约 8cm 的柱长度。当 Luna C18 15 微米层析固定相颗粒材料(Phenomenex 公司,Torrance,加利福尼亚)用来填充这些柱时,操作装置 **710** 以在大于 450psi(3100kPa)和流动相流速约为 15 微升/分钟/柱的条件下进行高效液相层析,每个柱获得约 400 理论板(ASTM)的分离效率,其转换成约每米 5,400 板的单位长度效率。利用更小的填充材料以及通过控制流动相流速可以获得更高的效率。

另一个柱填充系统 **730** 说明于图 9。该系统 **730** 类似于说明于图 8 的系统 **700**,但包括机械搅拌装置。系统 **730** 包括含有颗粒材料 **744** 和(液体)溶剂 **746** 的压力容器 **742**。通过管 **733** 和具有螺纹接头的溶剂入口 **734** 溶剂泵 **732** 将来自溶剂容器(未示出)的加

压溶剂供给压力容器 742。容器 742 内的叶轮 748 通过轴 747 连接于外部电动机 743。密闭接头 738 允许在对压力容器 742 加压的同时操作叶轮。淤浆是通过淤浆出口 736、管 737、以及接头 738 从压力容器 742 供给到至少一个流体装置 740，其中接头优选连接于夹具（如本文先前所述）以提供与至少一个流体装置 740 的密闭连接。优选地，提供与管 733、737 流体连通的阀（未示出）。流体装置 740 优选至少部分地浸渍在由（超声）声处理器浴 750 容纳的液体 752 中。在操作系统 730 期间，通过电动机 743 和轴 747 来旋转叶轮 748 以保持足够量的颗粒 744 分布在溶剂 746 中。将夹带有颗粒的稀释混合物供给微流体装置 740 以允许在装置 740 的分离通道内进行颗粒的缓慢和密实的堆积。

另外的柱填充系统 760 说明于图 10。该系统 760 类似于本文先前描述的系统，但并不依赖于在压力容器内搅动颗粒，系统 760 允许将颗粒缓慢加入溶剂流。系统 760 包括容器 772，其含有颗粒材料 774 和（优选地）溶剂 746 以从该容器排出空气。容器 772 在一个端部有顶盖 771。容器 772 的底部包括连接于三通管 778 的颗粒出口 764。通过三通管 778 溶剂泵 762 供给来自溶剂容器（未示出）的加压溶剂。来自容器 772 的颗粒缓慢“流”出该容器并进入溶剂流（当它通过三通管 778 时）。通过降低溶剂流的压力可以将颗粒 774 从容器 772 中压出来（例如，通过不启动和快速再启动泵 762，或打开阀（未示出）以释放一些压力，等等）。在三通管 778 形成的混合物流过管 767 和接头 768，其中接头优选连接于夹具（如本文先前所述）以提供与至少一个流体装置 770 的密闭连接。可以调节由泵 762 供给的溶剂的流速，和/或可以调节容器 772 和三通管 778 之间的孔的大小，以改变供给到流体装置 770 的颗粒材料和溶剂的比例。在一个具体实施例中，阀（未示出）可以放置在容器 772 和三通管 778 之间以控制颗粒流入三通管 778。流体装置 770 优选至少部分地浸渍在由（超声）声处理器浴 780 容纳的液体 782 中。

将稀释的淤浆供给微流体装置770以允许在装置770的分离通道内进行颗粒的缓慢和密实的堆积。

又一个柱填充系统800说明于图11。这种流化床设计使用垂直设置的含有溶剂816和颗粒814的容器812。溶剂816是供应自泵802，其中经过管803和位于容器812底部的入口804。由泵802供给的溶剂816的垂直流动搅动容器812中的颗粒，因而确保在通过出口806流出容器812之前足够量的颗粒814夹带在溶剂816中。一个或多个挡板（未示出）可以设置在容器812中并在入口804的上方以改善颗粒814的搅动。另外的影响夹带的因素包括所用颗粒814的大小、容器812的尺寸、以及由泵802供给的溶剂816的流速。淤浆是通过淤浆出口806、管807、以及接头808从容器812供给到至少一个流体装置810，其中接头优选连接于夹具（如本文先前所述）以提供与流体装置810的密闭连接。优选地，提供与管803、807流体连通的阀（未示出）。流体装置810优选至少部分地浸渍在由（超声）声处理器浴820容纳的液体822中。在系统800的操作过程中，将稀释的淤浆供给微流体装置810以允许在装置810的分离通道内进行颗粒的缓慢和密实的堆积。

与传统的填充单个层析柱的方法相比，根据本发明的方法允许同时填充大量的柱（包括多柱微流体装置和多个微流体装置）。可以相信，本文披露的填充方法和设备允许更高的填充物料量并可以按比例放大以促进以适当的资金成本进行放大生产。与其它填充分离柱的方法相比，本方法大大地加快填充时间并且更能够按比例放大到大规模生产。

本文说明和描述的特定装置和方法只是通过实施例加以提供，并不用于限制本发明的范围。本发明的范围由所附权利要求以及等同物所涵盖。

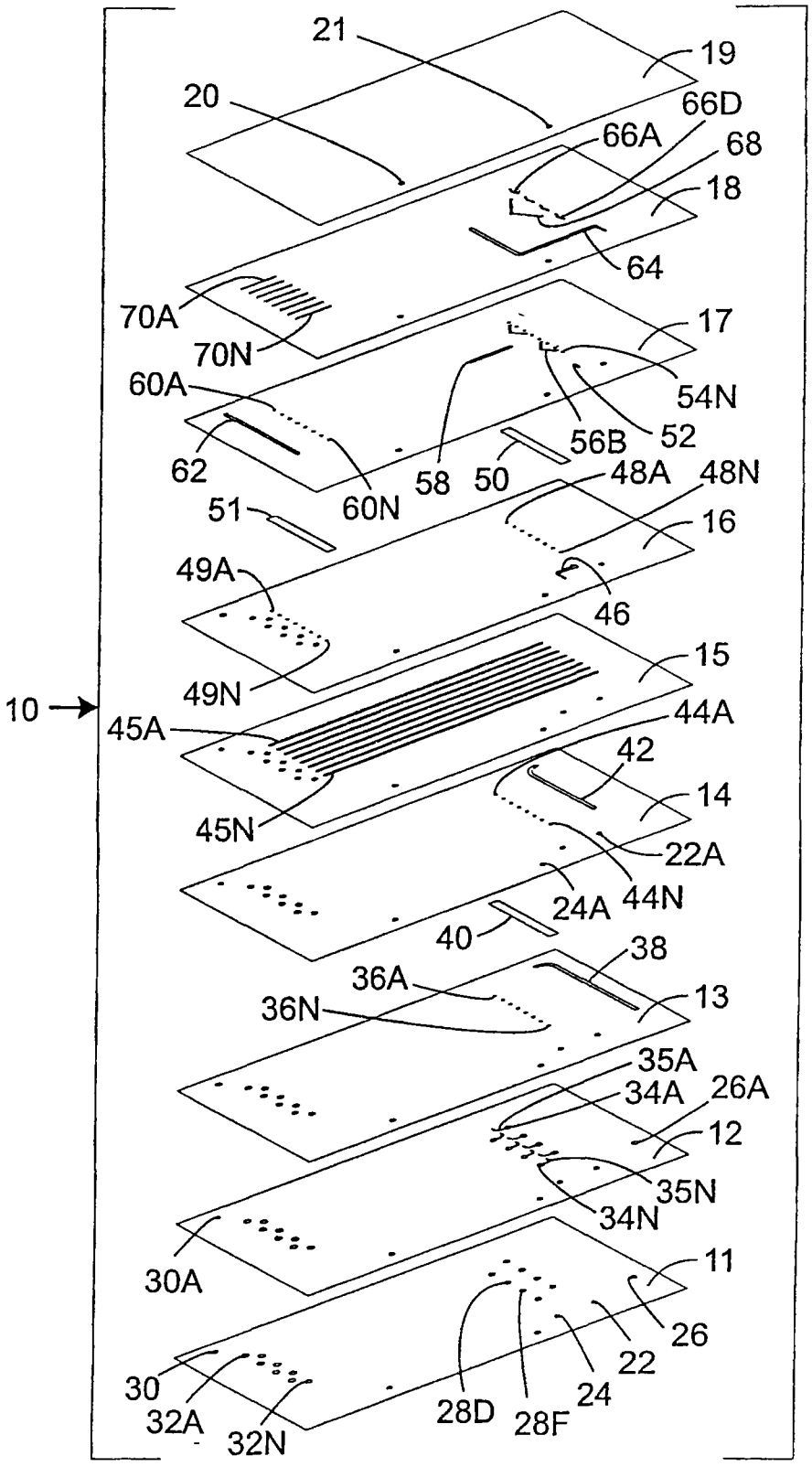

21
19
20
66D
66A
68
18
64
70A
70N
17
60A
54N
62
56B
52
58
50
48A
48N
51
60N
16
49A
46
15
49N
10
45A
44A
42
14
45N
22A
24A
44N
40
38
36A
13
36N
35A
34A
26A
12
35N
34N
30A
11
26
30
22
32A
28D
28F
24
32N

图 1A

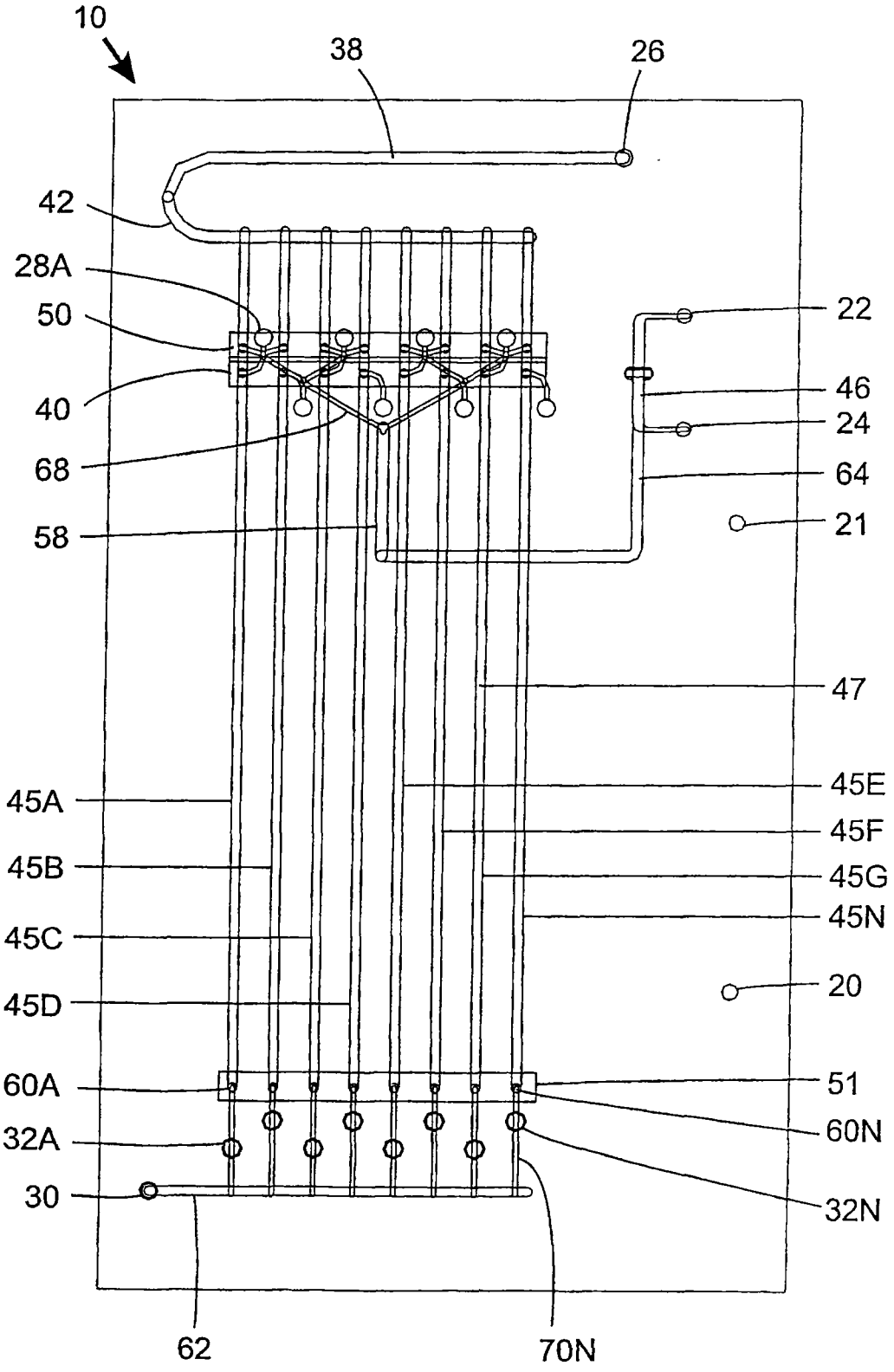

10
38
26
42
28A
50
40
68
58
22
46
24
64
21
47
45A
45E
45F
45B
45G
45N
45C
20
45D
60A
51
60N
32A
32N
30
62
70N

图 1B

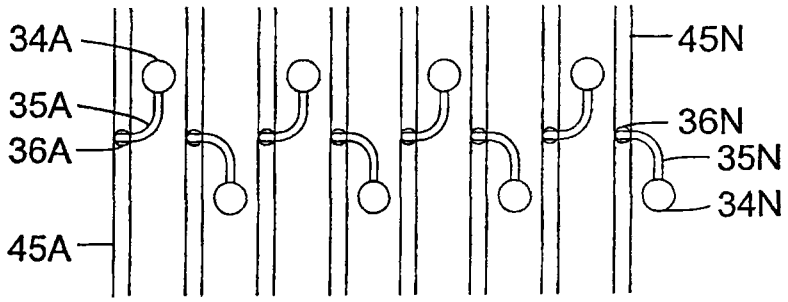

34A
35A
36A
45A
45N
36N
35N
34N

图 1C

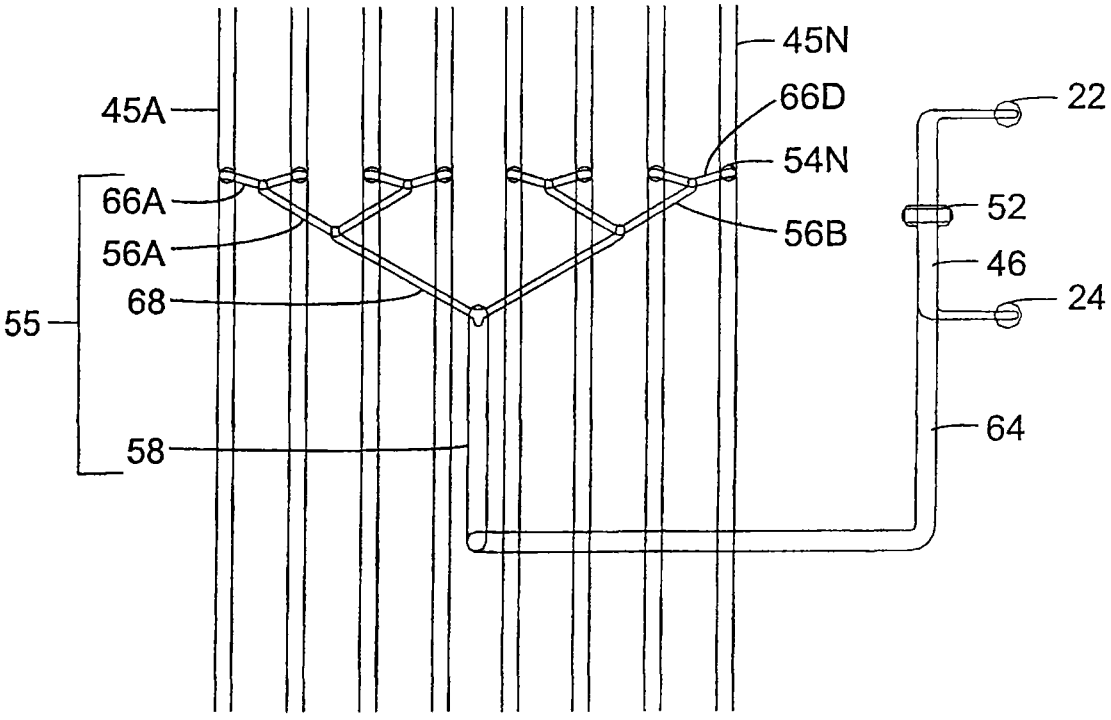

45A
66A
56A
68
55
58
45N
66D
54N
56B
22
52
46
24
64

图 1D

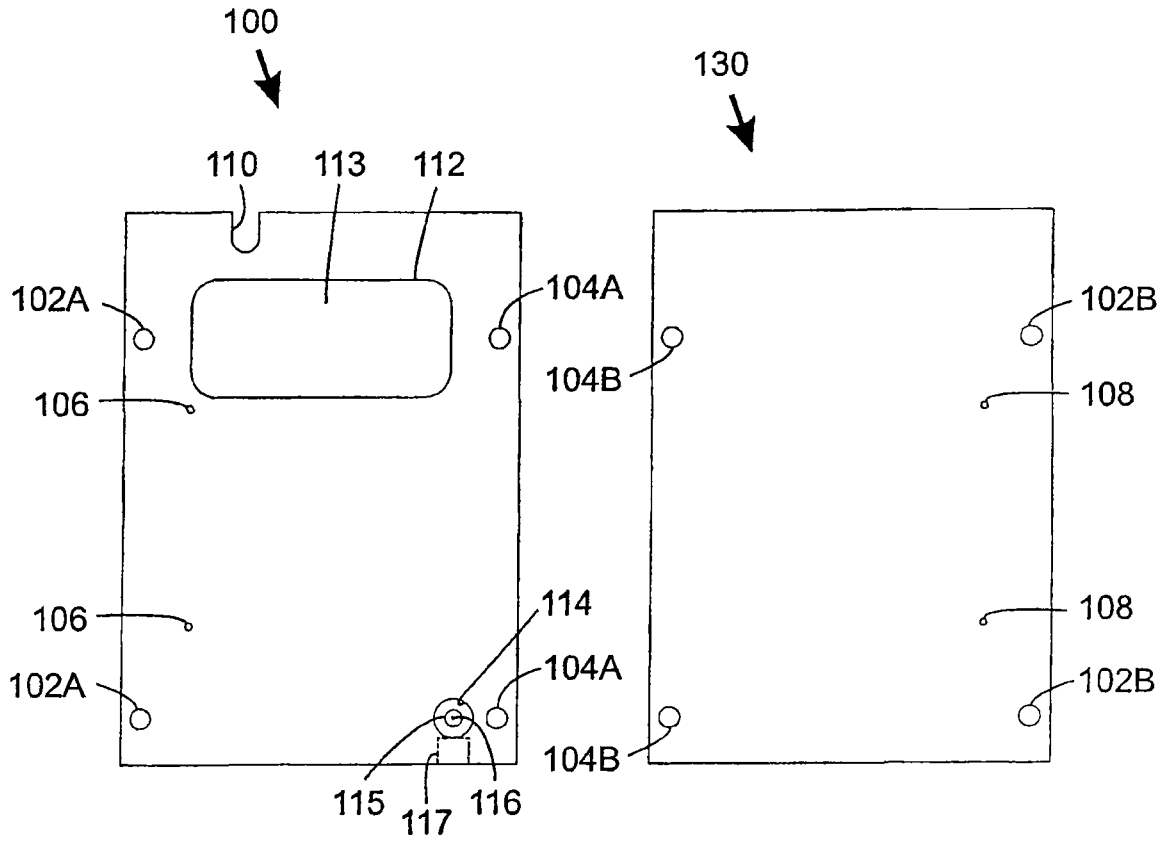


图 2A

图 2B

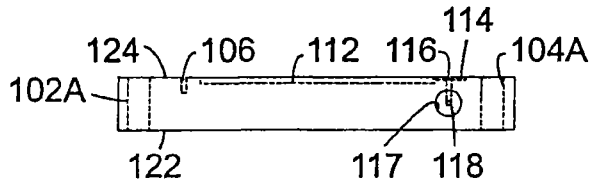


图 2C

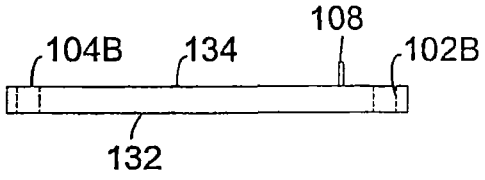


图 2D

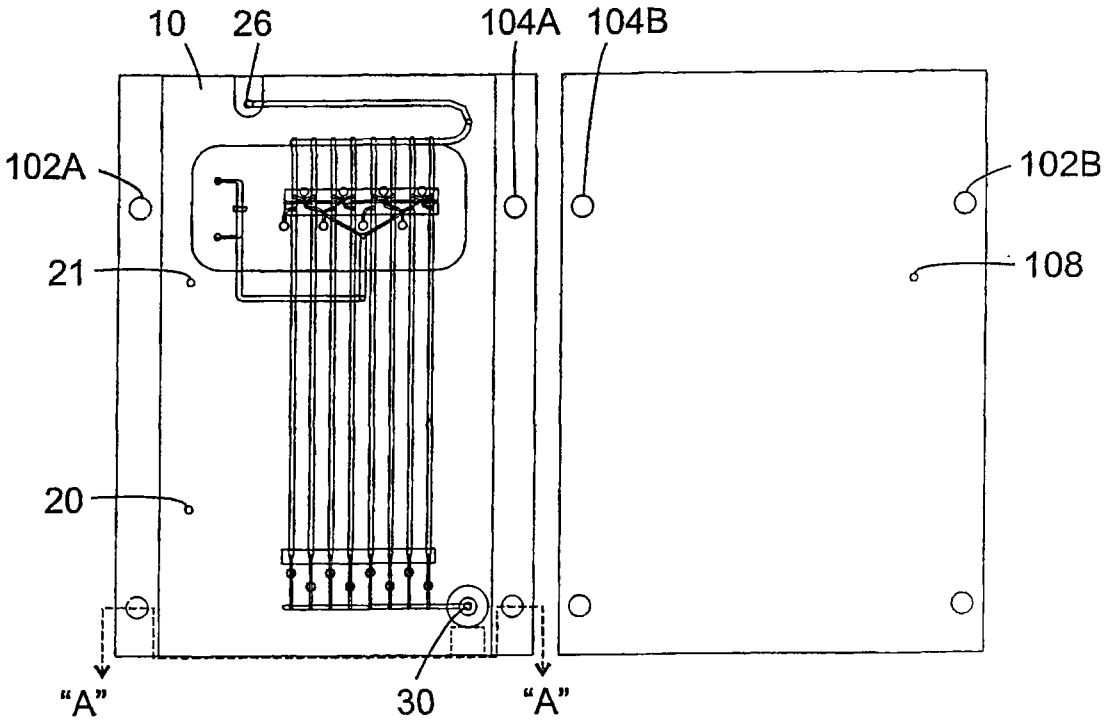

10
26
104A
104B
102A
102B
21
108
20
"A"
30
"A"

图 2E

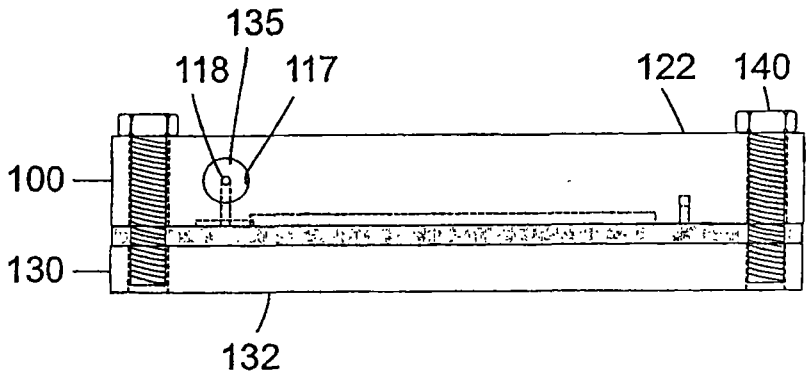

135
118
117
122
140
100
130
132

图 2F

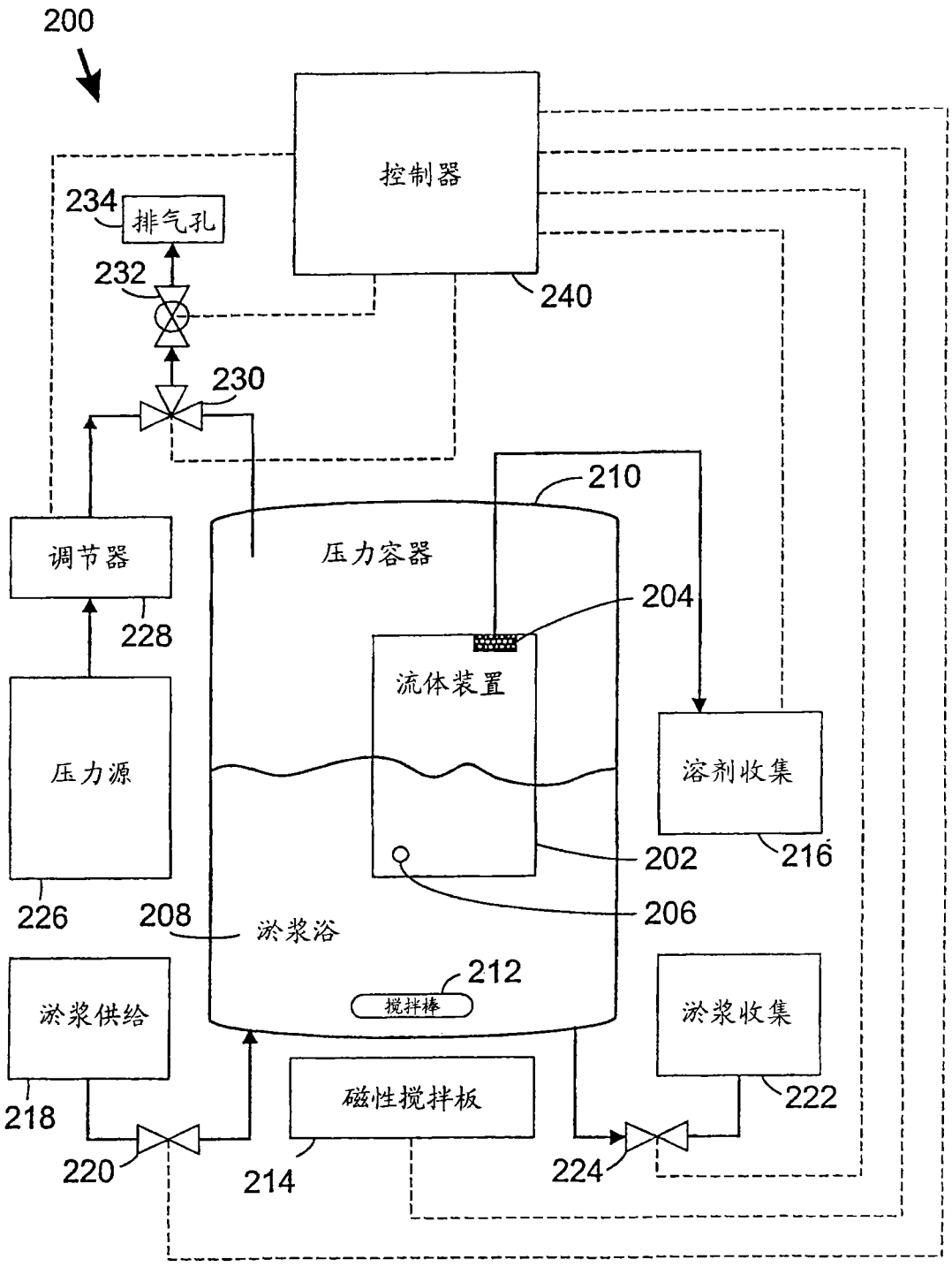

200
控制器
234
排气孔
232
240
230
210
压力容器
调节器
204
228
流体装置
压力源
溶剂收集
202
216
226
208
淤浆浴
206
212
搅拌棒
淤浆供给
淤浆收集
磁性搅拌板
218
222
220
214
224

图 3

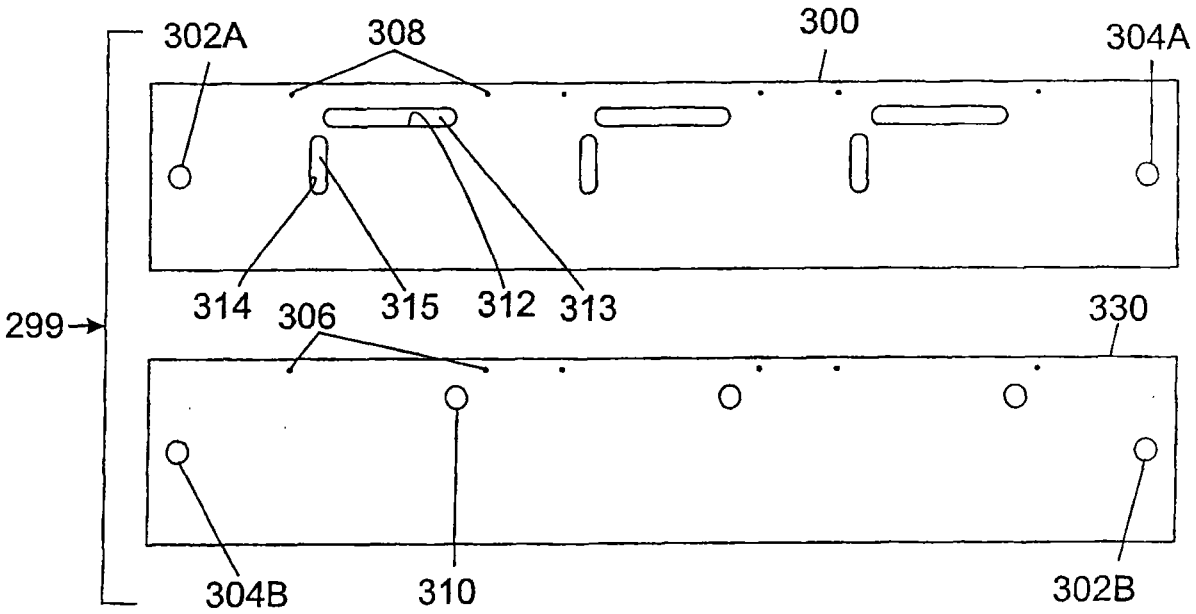

302A
308
300
304A
314
306
315
312
313
299
330
304B
310
302B

图 4B

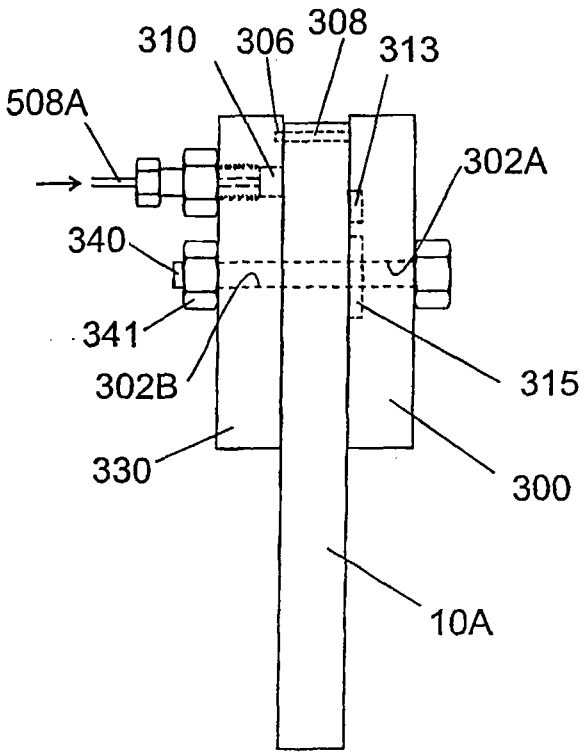

310
306
308
313
508A
302A
340
341
302B
315
330
300
10A

图 4A

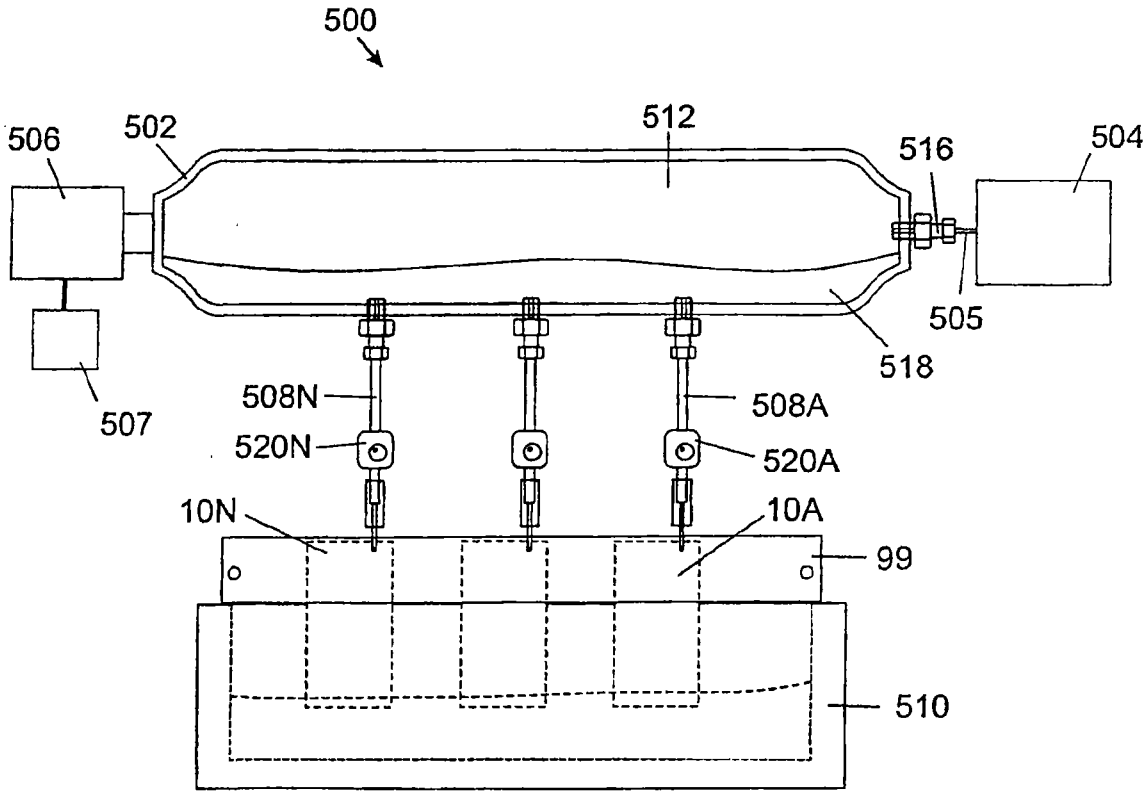

500
506
502
512
516
504
505
518
507
508N
508A
520N
520A
10N
10A
99
510

图 5A

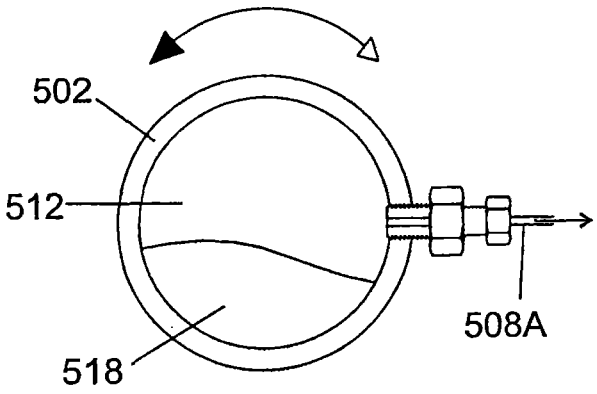


图 5C

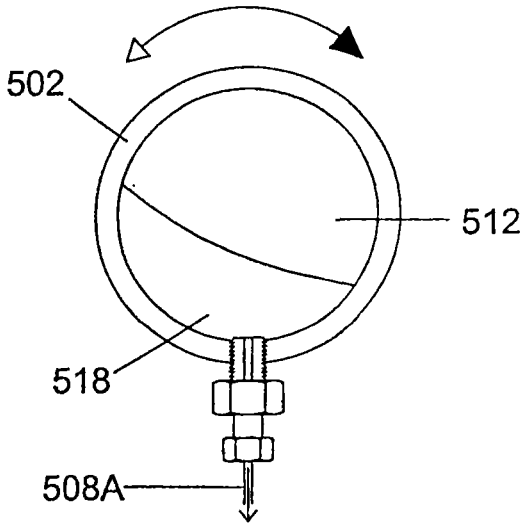


图 5B

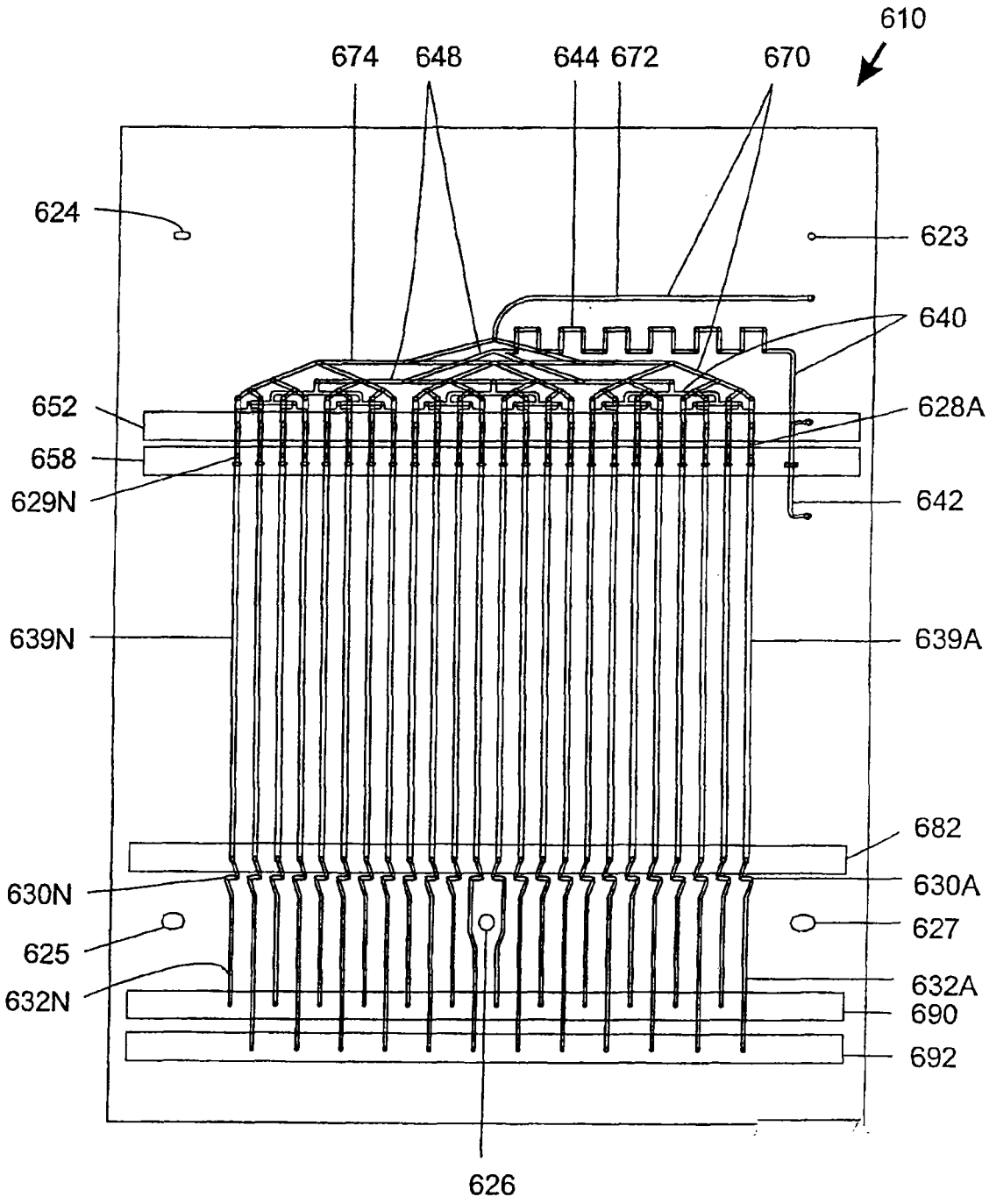

610
674
648
644
672
670
624
623
640
652
628A
658
629N
642
639N
639A
682
630N
630A
625
627
632N
632A
690
692
626

图 6

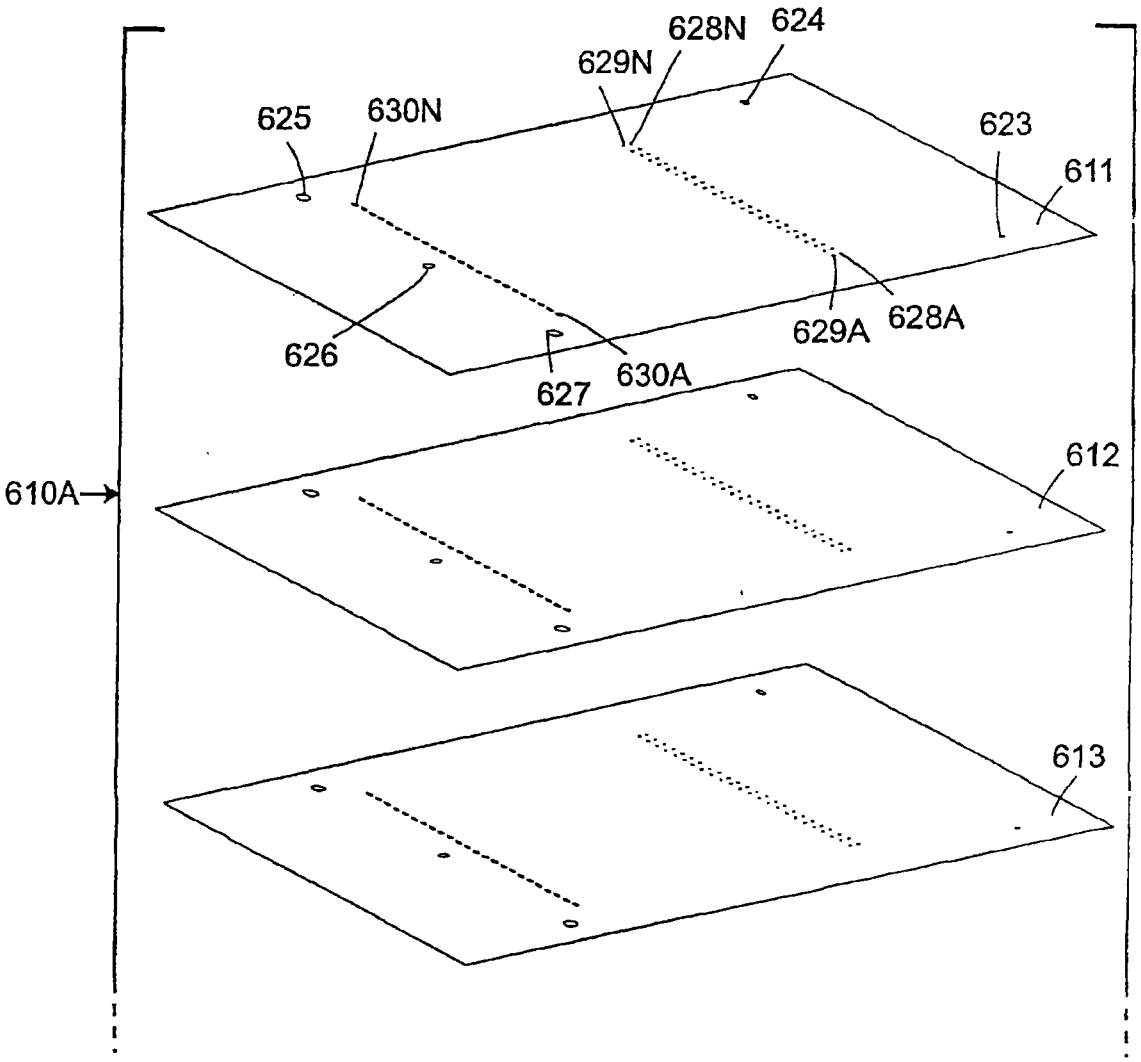

628N
624
629N
625
630N
623
611
626
627
630A
629A
628A
610A
612
613

图 7A

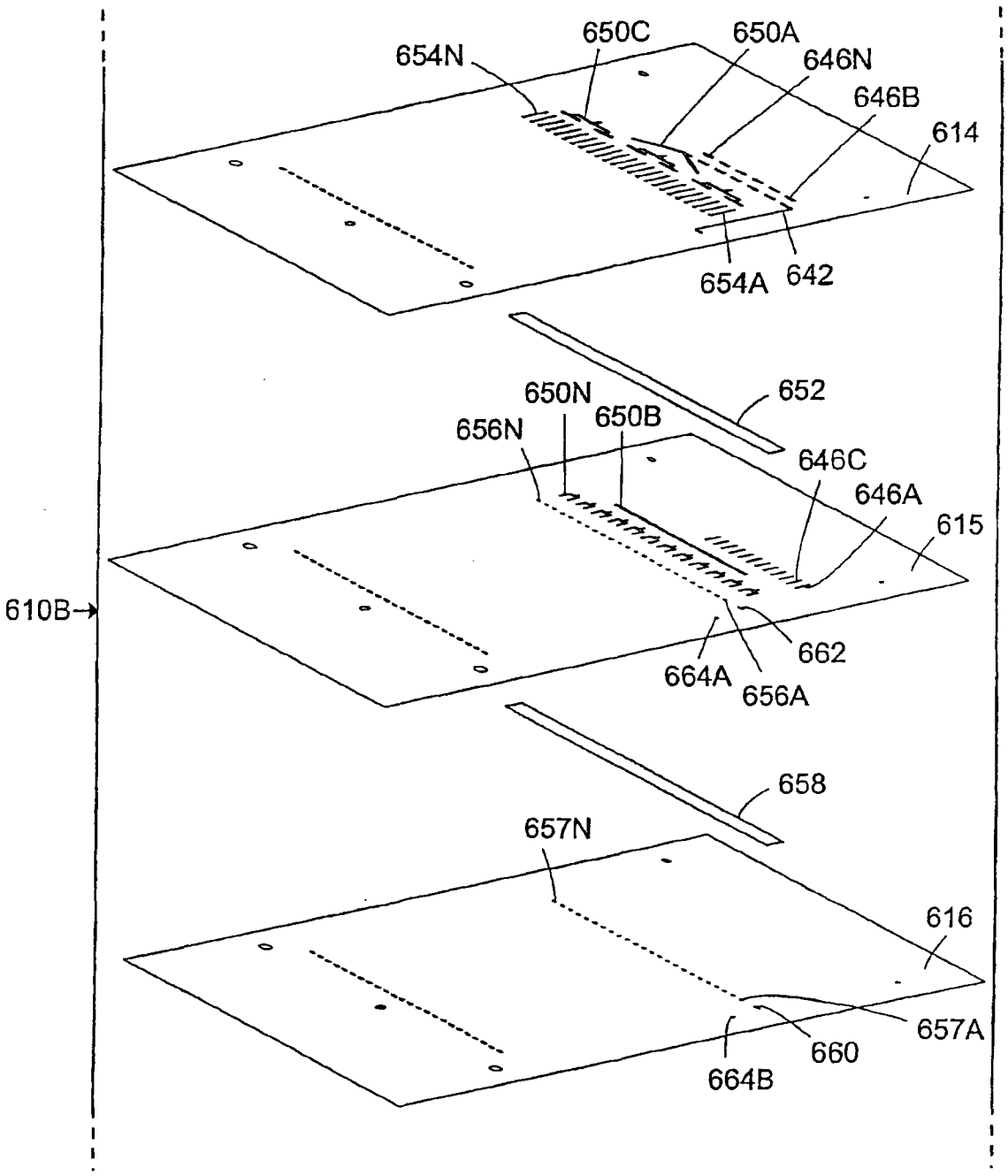

654N
650C
650A
646N
646B
614
654A
642
652
650N
656N
650B
646C
646A
615
610B
662
664A
656A
658
657N
616
657A
660
664B

图 7B

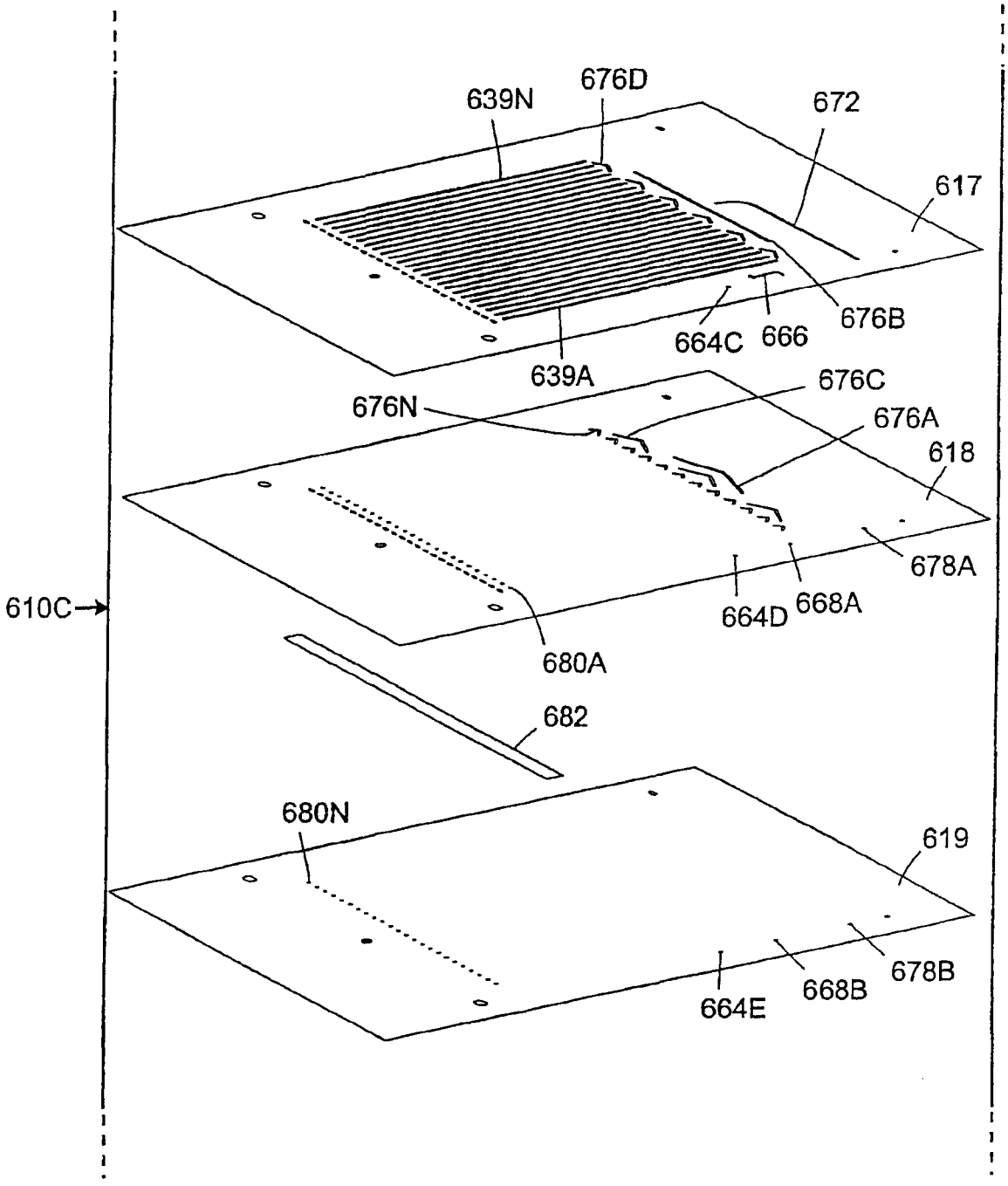

639N
676D
672
617
676B
664C
666
639A
676C
676N
676A
618
678A
610C
664D
668A
680A
682
680N
619
678B
664E
668B

图 7C

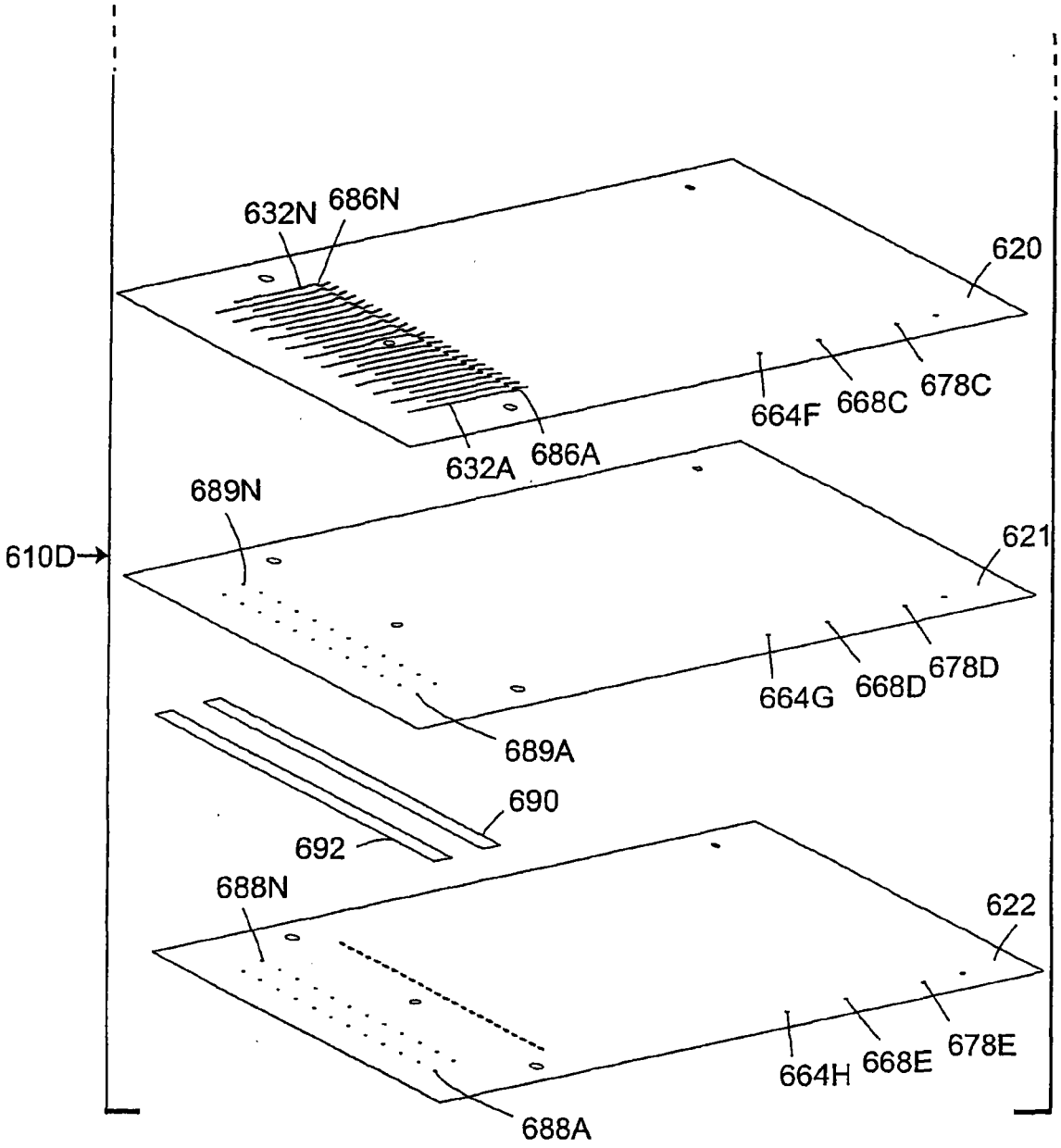

632N
686N
620
664F
668C
678C
632A
686A
689N
610D
621
664G
668D
678D
689A
690
692
688N
622
664H
668E
678E
688A

图 7D

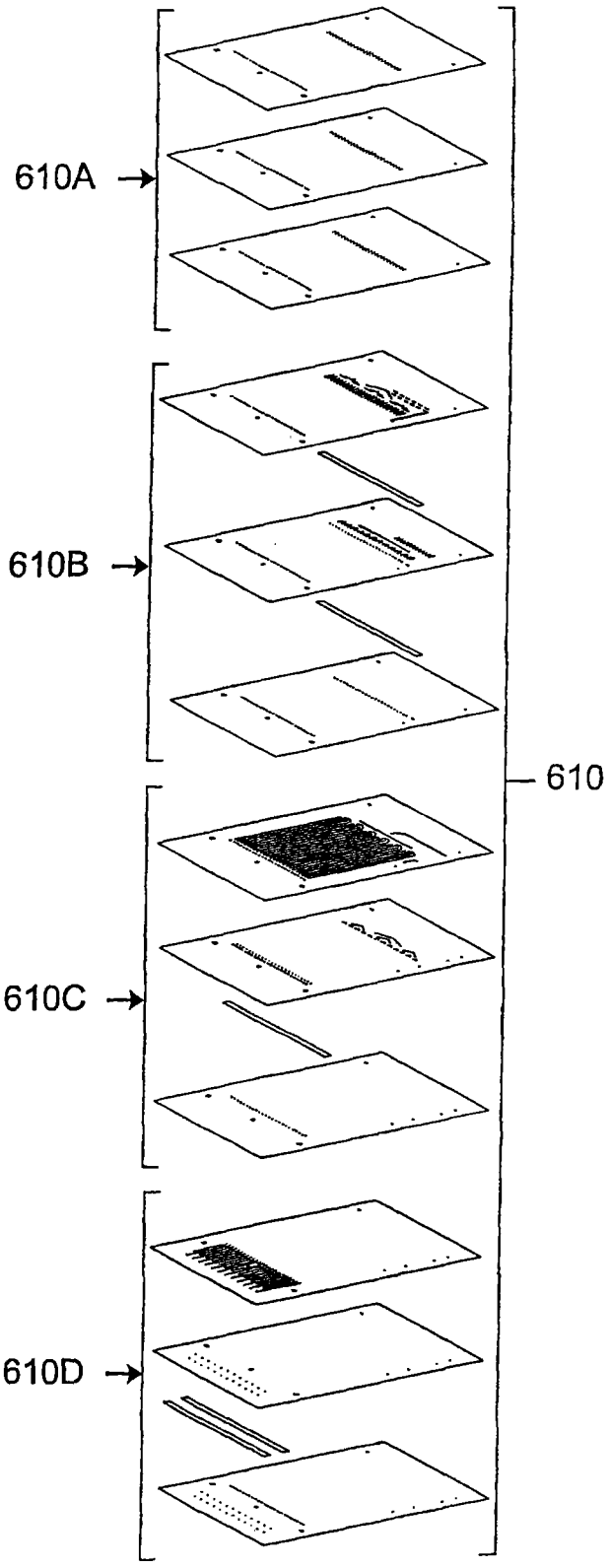


图 7E

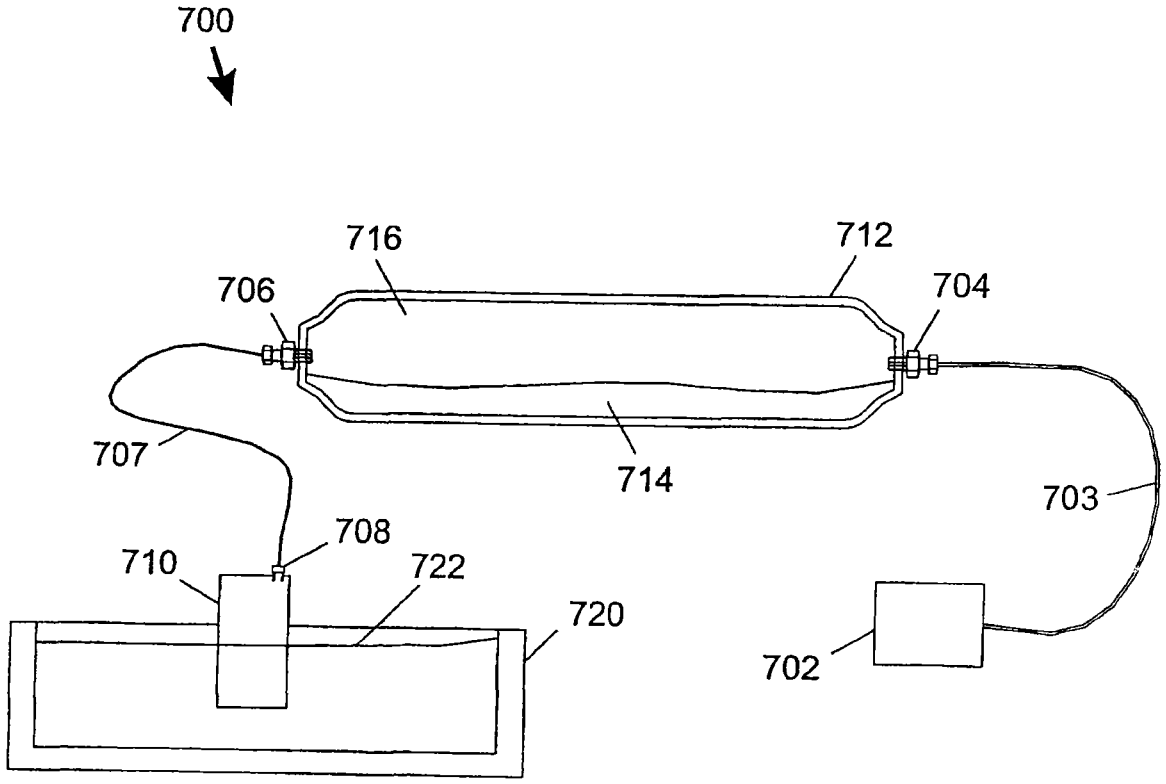


图 8

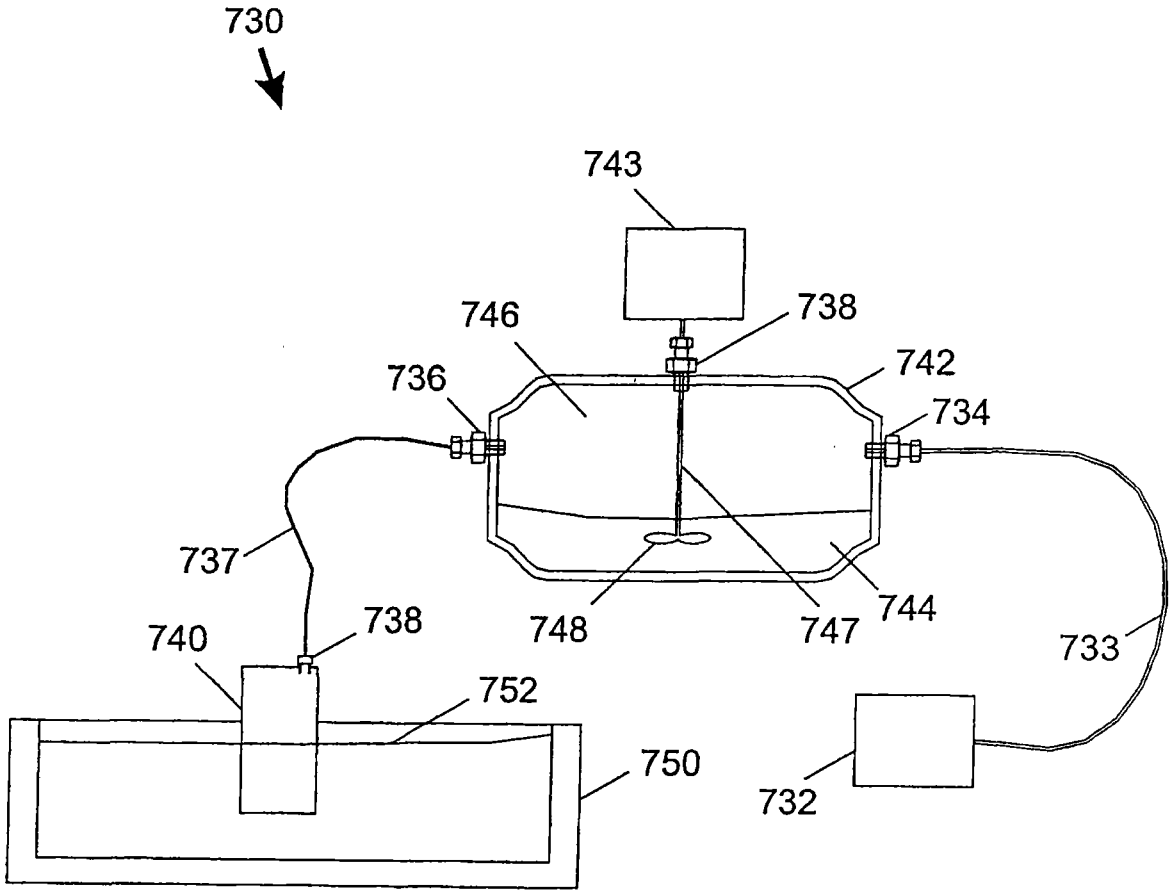

730
743
746
738
742
736
734
737
744
748
747
740
738
733
752
750
732

图 9

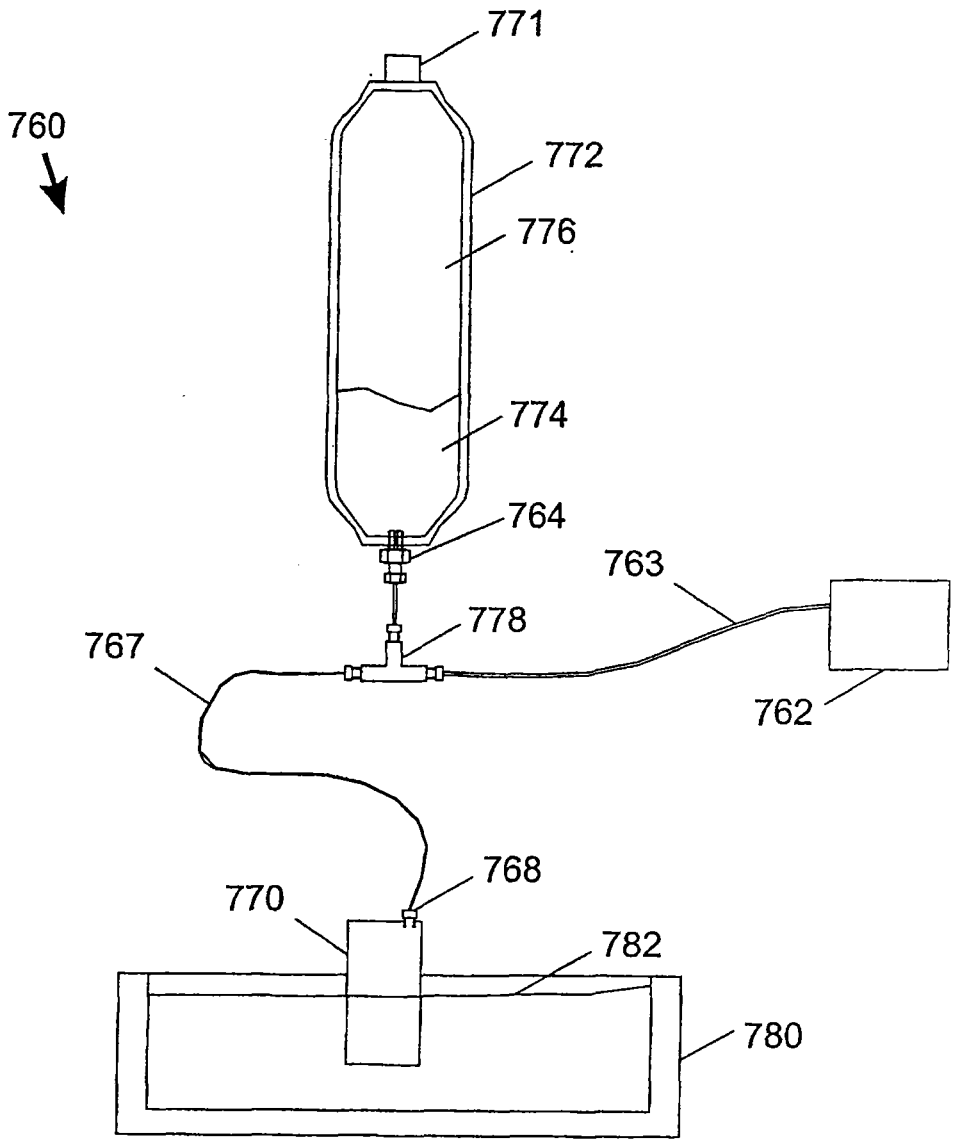


图 10

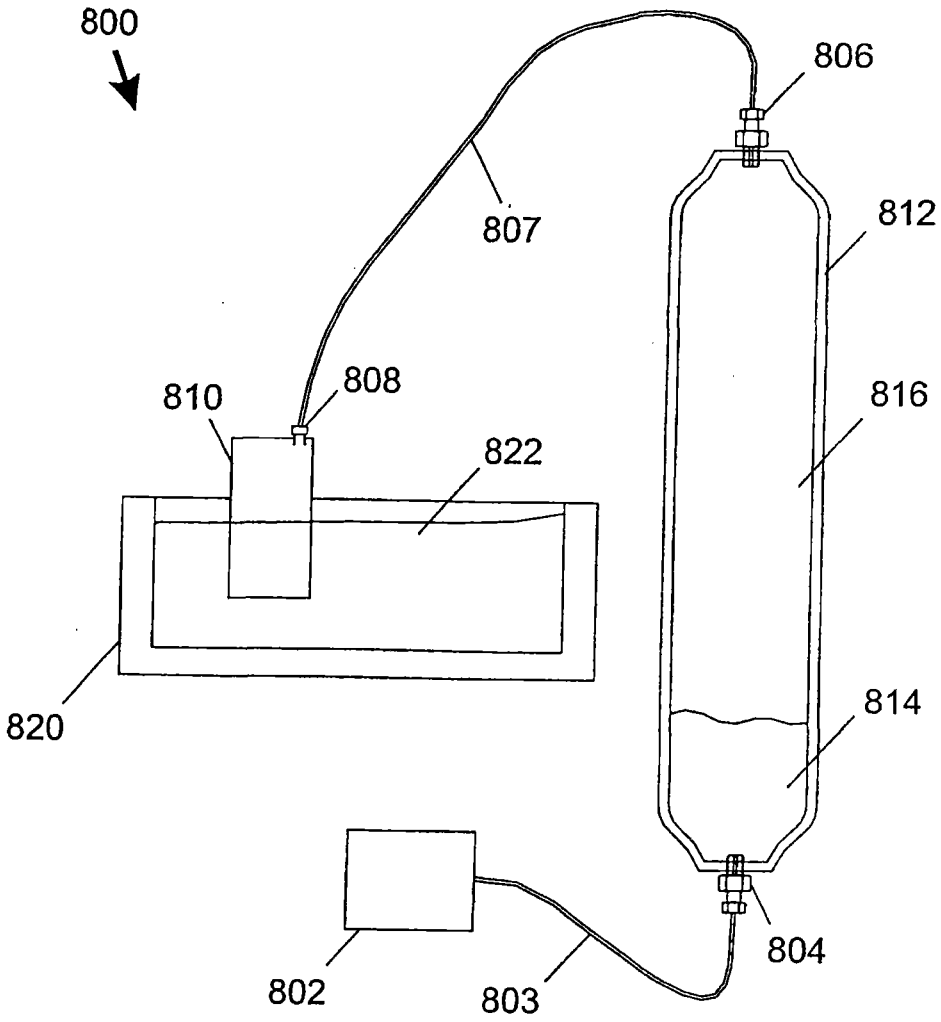


图 11