

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：95128385

※申請日期：95.8.2

※IPC 分類：G01N 33/553

一、發明名稱：(中文/英文)

磁珠式檢體分離裝置

B03C 1/00

(2006.01)

Magnetic beads-based sample separating device

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

財團法人工業技術研究院

INDUSTRIAL TECHNOLOGY RESEARCH INSTITUTE

代表人：(中文/英文) 林信義 LIN, HSIN-I

住居所或營業所地址：(中文/英文)

新竹縣竹東鎮中興路四段 195 號

No. 195, Chung Hsing Rd., Section 4, Chutung, Hsinchu, Taiwan,
R.O.C.

國 籍：(中文/英文) 中華民國 Taiwan(R.O.C.)

三、發明人：(共1人)

姓 名：(中文/英文)

1. 余東銘 YU, TUNG-MING

國 籍：(中文/英文)

1. 中華民國 (R.O.C.)

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☐ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☐ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是有關於一種磁珠式檢體分離裝置，且特別是有關於一種使用多重序列反應槽及錯位式微流道網移動方式之磁珠式檢體分離裝置。

【先前技術】

磁珠分離技術已被廣泛地使用在免疫分析（immunoassays）上，尤其是在蛋白質、去氧核糖核酸（DNA）及核糖核酸 RNA 等檢體萃取物的分析上。其中，磁珠分離的操作技術一般有兩種方式，一個是用人力操作，另一個是使用機械自動化儀器。

在人力操作流程方面，請參照第 1 圖，其繪示乃 US6187270B1 利用磁珠分離出檢體萃取物的流程示意圖。首先，將混合液 11 倒入試管 16 中，混合液 11 包含多顆磁珠 15，磁珠 15 之表面吸附有檢體萃取物。接著，以磁鐵 14 吸住吸附有檢體萃取物之磁珠 15，並將試管 16 內溶液吸出。然後，倒入清洗緩衝液 12 於試管 16 內，以清洗吸附有檢體萃取物之磁珠 15 上之雜質。接著，以磁鐵 14 吸住吸附有檢體萃取物之磁珠 15，並將試管 16 內溶液吸出。需要注意的是，以清洗緩衝液 12 清洗吸附有檢體萃取物之磁珠 15 之步驟，可以視清洗程度而彈性地增加。然後，倒入分離緩衝液 13 於試管 16 內，以分離磁珠 15 及檢體萃取物。接著，以磁鐵 14 吸住磁珠 15，並將試

管 16 內溶液吸出，以獲得檢體萃取物溶液。

然而，從磁珠 15 與檢體萃取物結合，經過多次反應試劑定量、吸取及加注等繁複步驟，然後隔離磁珠 15 拿出所想要的檢體萃取物溶液的過程皆是人力操作。如此一來，不但耗費人力，而且操作時間的花費相對較多。

請參考另一 US648810B1，其係利用彈簧壓縮力量，使得磁鐵在吸管底部吸住已連結細胞（如檢體萃取物）之磁珠。同時，多支試管能在相對應之試管內進行純化及清洗程序。最後，將彈簧鬆開，使得磁鐵離開吸管之底部而磁珠分離，以進行析出之程序。同樣地，還是會有操作流程複雜，以及操作時間冗長之情況產生。

另外，在機械自動化儀器方面，其所有過程皆可自動操作，可以減少人力及時間的花費，且同時可以操作多樣檢體。雖然檢體萃取物的產量較大，不過自動化儀器的價錢通常都很昂貴而且體積龐大，不符合經濟效益。

【發明內容】

有鑑於此，本發明的目的就是在提供一種磁珠式檢體分離裝置。其使用序列式的反應槽裝載磁珠分離所需要的反應試劑，反應槽間由微流道連接，使用磁鐵將磁珠從第一個反應槽經微流道搬運至第二個反應槽，依此類推，完成整個磁珠式檢體萃取生化流程。此外，本發明可整合多重序列反應槽形成陣列，並使用微流道網的錯位式移動，提供多樣反應試劑的同步裝填，與序列反應槽陣列的同步

啟動。所以，本發明使用多重序列反應槽及錯位式微流道網移動方式，可以同步裝填試劑，且同步完成磁珠式檢體萃取生化流程。如此一來，可以增加磁珠萃取率，且提昇磁珠萃取產量。此外，本發明在封閉空間進行，大大地降低污染的風險。

根據本發明的目的，提出一種磁珠式檢體分離裝置，包括一本體、一第一反應槽、一第二反應槽、一第三反應槽、一第一微流管及一第二微流管。第一反應槽、第二反應槽及第三反應槽設置於該本體內。第一反應槽用以被注入一混合液，混合液至少包含多個磁珠及一檢體萃取物，檢體萃取物與此些磁珠結合。第二反應槽用以被注入一清洗緩衝液（washing buffer）。第三反應槽用以被注入一分離緩衝液（elution buffer），第二反應槽位於第一反應槽及第三反應槽之間。第一微流道及第二微流道設置於本體內，第一微流道用以連通第一反應槽及第二反應槽。第二微流道用以連通第二反應槽及第三反應槽。其中，此些磁珠係透過一磁力之帶動，從第一反應槽經由第一微流道移動至第二反應槽，使清洗緩衝液清洗此些磁珠。此些磁珠係再透過磁力之帶動，從第二反應槽經由第二微流道移動至第三反應槽，使分離緩衝液分離此些磁珠及檢體萃取物。

根據本發明的另一目的，提出一種磁珠式檢體分離裝置，包括一反應槽陣列底座及一微流道陣列上蓋。反應槽陣列底座包括一底座本體、二個以上第一反應槽、二個以

上第二反應槽及二個以上第三反應槽。此二個以上第一反應槽、此二個以上第二反應槽及此二個以上第三反應槽設置於底座本體上，並分別橫向間隔排列。此二個以上第一反應槽、此二個以上第二反應槽及此二個以上第三反應槽係一對一地縱向對應設置，各第二反應槽係位於第一反應槽及第三反應槽之間。微流道陣列上蓋係以可滑動之方式與反應槽陣列底座結合，並包括一上蓋本體、二個以上第一微流道、二個以上第二微流道及三第三微流道。上蓋本體具有一第一開口、一第二開口及二個以上第三開口，第一反應槽及第二反應槽係分別與第一開口及第二開口連通，此二個以上第三反應槽係對應地與此二個以上第三開口連通。此二個以上第一微流道、此二個以上第二微流道及此三第三微流道設置於上蓋本體上，並橫向間隔排列橫向等間隔排列。此二個以上第一微流道與此二個以上第二微流道係一對一地縱向對應設置。相鄰之二個以上第三微流道係分別位於此二個以上第一微流道之間以及此二個以上第二微流道之間。此三第三微流道係分別連通此二個以上第一反應槽、此二個以上第二反應槽及此二個以上第三反應槽。其中，此二個以上第一反應槽用以透過第一開口及第三微流道被注入一混合液，混合液至少包含多個磁珠及一檢體萃取物，檢體萃取物與此些磁珠結合。此二個以上第二反應槽用以透過此第二開口及此第三微流道被注入一清洗緩衝液。此二個以上第三反應槽用以透過此第三開口及第三微流道被注入一分離緩衝液。當微流道陣列

上蓋及反應槽陣列底座相對移動一距離時，各第一微流道係連通相鄰之第一反應槽及第二反應槽，各第二微流道係連通相鄰之第二反應槽及第三反應槽，該三第三微流道係無法分別連通此二個以上第一反應槽、此二個以上第二反應槽及此二個以上第三反應槽。此些磁珠係透過磁力之帶動，從此二個以上第一反應槽經由此二個以上第一微流道移動至此二個以上第二反應槽，使清洗緩衝液清洗此些磁珠。此些磁珠係再透過磁力之帶動，從此二個以上第二反應槽經由此二個以上第二微流道移動至此二個以上第三反應槽，使分離緩衝液分離此些磁珠及檢體萃取物。

為讓本發明之上述目的、特徵、和優點能更明顯易懂，下文特舉一較佳實施例，並配合所附圖式，作詳細說明如下：

【實施方式】

實施例一

請同時參照第 2A 及 2B 圖，第 2A 圖繪示乃依照本發明之實施例一之磁珠式檢體分離裝置的俯瞰透視圖，第 2B 圖繪示乃第 2A 圖之磁珠式檢體分離裝置的橫向剖面圖。磁珠式檢體分離裝置 20 包括一本體 21、五個反應槽 22a~22e 及四個微流管 23a~23d。本體 21 具有六個開口 24a~24f。反應槽 22a~22e 設置於本體 21 內。反應槽 22a(如第一反應槽)用以被注入一混合液 25a，混合液 25a 至少包含多個磁珠 26 及一檢體萃取物，檢體萃取物與此些磁

珠 26 結合。反應槽 22b (如第二反應槽) 用以透過被注入一清洗緩衝液 (washing buffer) 25b。反應槽 22c 用以透過被注入一清洗緩衝液 25c。反應槽 22d 用以透過被注入一清洗緩衝液 25d。反應槽 22e (如第三反應槽) 用以透過被注入一分離緩衝液 (elution buffer) 25e。反應槽 22a ~ 22e 於第 2A ~ 2B 圖中由左而右依序排列於本體 21 中。反應槽 22b ~ 22d 位於反應槽 22a 及 22e 之間。反應槽 22c 位於反應槽 22b 及 22d 之間。

微流道 23a ~ 23d 依序等間隔地設置於本體 21 內，且微流道 23a ~ 23d 係分別與開口 24b、24c、24d 及 24f 連通。微流道 23a (如第一微流道) 用以連通反應槽 22a 及 22b，並允許磁珠 26 通過。微流道 23b (如第二微流道) 用以連通反應槽 22b 及 22c，並允許磁珠 26 通過。微流道 23c 用以連通反應槽 22c 及 22d，並允許磁珠 26 通過。微流道 23d 用以連通反應槽 22d 及 22e，並允許磁珠 26 通過。因此，在開口 24c ~ 24f 被暫時封住的情況下，反應槽 22a 可以透過開口 24a (如第一開口) 與 24b 其中之一被注入混合液 25a。在開口 24a 與 24d ~ 24f 被暫時封住的情況下，反應槽 22b 可以透過開口 24b (如第二開口) 與 24c 其中之一被注入清洗緩衝液 25b。在開口 24a 與 24b 及 24e ~ 24f 被暫時封住的情況下，反應槽 22c 可以透過開口 24c 與 24d 其中之一被注入清洗緩衝液 25c。在開口 24a ~ 24c 及 24f 被暫時封住的情況下，反應槽 22d 可以透過開口 24d 與 24e 其中之一被注入清洗緩衝液 25d。在開口 24a ~ 24d 被暫時

封住的情況下，反應槽 22e 可以透過開口 24e（如第三開口）與 24f 其中之一被注入分離緩衝液 25e。當然，混合液 25a、清洗緩衝液 25b~25d 及分離緩衝液 25e 分別被注入反應槽 22a~22e 之方式不侷限於上述內容，任何注入方式皆可應用於本實施例中。在本實施例中，微流道 23a 係位於反應槽 22a 之槽頂及反應槽 22b 之槽頂之間。微流道 23b 係位於反應槽 22b 之槽頂及反應槽 22c 之槽頂之間。微流道 23c 係位於反應槽 22c 之槽頂及反應槽 22d 之槽頂之間。微流道 23d 係位於反應槽 22d 之槽頂及反應槽 22e 之槽頂之間。此外，微流道 23a~23d 之各微流道的管徑大小係大於各磁珠 26 之直徑大小。另外，微流道 23a~23d 之各微流道的管徑大小係約為 50 微米（ μm ）~500 微米（ μm ），各磁珠之直徑大小係約為 50 奈米（nm）~40 微米（ μm ）。

如第 3A~3B 圖所示，此些結合有檢體萃取物的磁珠 26 係透過一如磁鐵 27 移動時所提供之磁力的帶動，從反應槽 22a 經由微流道 23a 移動至反應槽 22b，且檢體萃取物隨著磁珠 26 移動至反應槽 22b。如第 4A~4B 圖所示，清洗緩衝液 25b 清洗此些磁珠 26，以第一次清除磁珠 26 上之雜質。依此類推，此些結合有檢體萃取物的磁珠 26 係透過上述磁力的帶動，從反應槽 22b 經由微流道 23b 移動至反應槽 22c，使清洗緩衝液 25c 清洗此些磁珠 26，以第二次清除磁珠 26 上之雜質。接著，此些結合有檢體萃取物的磁珠 26 係透過上述磁力的帶動，從反應槽 22c 經

由微流道 23c 移動至反應槽 22d，使清洗緩衝液 25d 清洗此些磁珠 26，以第三次清除磁珠 26 上之雜質。

如第 5A~5B 圖所示，此些結合有檢體萃取物的磁珠 26 係再透過上述磁力之帶動，從反應槽 22d 經由微流道 23d 移動至反應槽 22e，使分離緩衝液 25e 分離此些磁珠 26 及檢體萃取物。更進一步地，此些已與檢體萃取物分離的磁珠 26 透過上述磁力被吸住於反應槽 22e 中，而與此些磁珠 26 分離之檢體萃取物及分離緩衝液 25e 由開口 24e 被吸出於反應槽 22e 外。

需要注意的是，本體 21 除了可以是一體成型之結構外，更可具有相互接合之一底座 21a 及一上蓋 21b，底座 21a 具有上述反應槽 22a~22e，上蓋 21b 具有上述開口 24a~24f 及上述微流道 23a~23d。底座 21a 及上蓋 21b 之材質包含聚甲基丙烯酸甲酯 (Polymethyl methacrylate, PMMA)，但其他適合材料亦可應用於本實施例中。此外，底座 21a 及上蓋 21b 未接合固定時，其接觸面更具有一疏水層，疏水層之材質包含鐵氟龍 (Teflon)，但其他適合材料亦可應用於本實施例中。在製作磁珠式檢體分離裝置 20 時，將兩片 PMMA 的接觸面皆塗佈鐵氟龍 (Teflon)，以壓力方式接合，鐵氟龍使 PMMA 表面成疏水性。如此一來，可以有效地防止反應槽中的反應試劑從兩片 PMMA (即底座 21a 及上蓋 21b) 移動時的空隙中溢出，避免造成不同反應試劑的混合及污染。但底座 21a 及上蓋 21b 非膠合固定 (如鎖接固定) 時，不需塗佈鐵氟龍以形成疏水層。

另外，上述混合液 25a 更包含一溶解液 (lysis) 及一結合緩衝液 (binding buffer)，溶解液用以破壞檢體而使檢體產生檢體萃取物，結合緩衝液用以結合此些磁珠 26 及檢體萃取物。再者，上述檢體萃取物包含蛋白質、去氧核糖核酸 (DNA) 及核糖核酸 (RNA) 等等。

雖然本實施例以五個反應槽 22a~22e 為例作說明，其中三個反應槽 22b~22d 用以分別容納清洗緩衝液 25b~25d 來依序清洗磁珠 26，但本實施例之技術並不侷限在此。例如，本實施例之磁珠式檢體分離裝置 20 亦可簡化為只需要三個反應槽 22a、22b 及 22e 和二個微流道 23a 及 23b。也就是說，本實施例可以省略反應槽 22c~22d 及其對應所需之二個微流道 23c~23d，只需要一個反應槽 22b 用以容納清洗緩衝液 25b 來清洗磁珠 26 而已。

在利用本實施例磁珠式檢體分離裝置 20 時，首先，將檢體(例如為實驗所用的檢體微沙氏桿菌)與溶解液混合。待檢體被溶解液破壞後，加入磁珠 26 和結合緩衝液，將此混合液 25a 透過開口 24a 填入反應槽 22a 中。接著，將清洗緩衝液 25b~25d 及分離緩衝液 25e 依序裝入所對應的反應槽 22b~22e 中。相鄰反應槽之間藉由微流道相互連通，微流道同時為相鄰反應槽之間的試劑混合緩衝區。接著，以在磁珠式檢體分離裝置 20 上移動磁鐵 27 之方式帶動磁珠 26，以搬運吸附有檢體萃取物的磁珠 26 依序從第一個反應槽 22a 至最後一個反應槽 22e。

因此，本實施例之磁珠式檢體分離裝置 20 屬於一維

序列式裝置，每個反應槽裝載反應試劑，使用磁鐵將磁珠從第一個反應槽經微流道搬運至第二個反應槽。依此類推，直到磁珠移動至最後一個反應槽，以完成整個磁珠式檢體萃取生化流程。此外，微流道可以減低檢體碎屑在末端反應槽的殘留量。另外，微流道為相鄰反應槽之間反應試劑的混合緩衝區。再者，反應槽間以微流道相互連結構成一封閉空間。

實施例二

請同時參照第 6A～6C 圖，第 6A 圖繪示乃依照本發明之實施例二之磁珠式檢體分離裝置的俯瞰透視圖，第 6B 圖繪示乃第 6A 圖之磁珠式檢體分離裝置的縱向剖面圖，第 6C 圖繪示乃第 6A 圖之磁珠式檢體分離裝置的橫向剖面圖。需要說明的是，第 6B 圖是針對第 6A 圖中最右邊那一行反應槽及微流道所剖視的圖式，第 6C 圖是針對第 6A 圖中最上面那一列反應槽及微流道所剖視的圖式。磁珠式檢體分離裝置 30 包括一反應槽陣列底座 40 及一微流道陣列上蓋 50。反應槽陣列底座 40 包括一底座本體 41、二個同一列排列之反應槽 42a 與 42b（如第一反應槽）、二個同一列排列之反應槽 43a 與 43b（如第二反應槽）、二個同一列排列之反應槽 44a 與 44b、二個同一列排列之反應槽 45a 與 45b 及二個同一列排列之反應槽 46a 與 46b（如第三反應槽）。反應槽 42a 與 42b、43a 與 43b、44a 與 44b、45a 與 45b、46a 與 46b 設置於底座本體 41 上，並分別橫向等

間隔排列。反應槽 42a、43a、44a、45a 及 46a 係一對一地縱向對應設置，且由上而下依序排列成同一行。反應槽 42b、43b、44b、45b 及 46b 係一對一地縱向對應設置，且由上而下依序排列成同一行。反應槽 43a、44a 及 45a 係位於反應槽 42a 及 46a 之間，反應槽 43b、44b 及 45b 係位於反應槽 42b 及 46b 之間。反應槽 44a 係位於反應槽 43a 及 45a 之間，反應槽 44b 係位於反應槽 43b 及 45b 之間。

微流道陣列上蓋 50 係以可滑動之方式與反應槽陣列底座 40 結合，並包括一上蓋本體 51、二個同一列排列之微流道 52a 與 52b（如第一微流道）、二個同一列排列之微流道 53a 與 53b（如第二微流道）、二個同一列排列之微流道 54a 與 54b、二個同一列排列之微流道 55a 與 55b 及五個逐列排列之微流道 57a~57e（如第三微流道）。上蓋本體 51 具有二個開口 56a、二個開口 56b、二個開口 56c、二個開口 56d、二個開口 56e 及二個開口 56f，反應槽 42a 與 43a 係分別與一個開口 56a 與一個開口 56b（如第一開口與第二開口）連通，反應槽 42b 與 43b 係分別與另一個開口 56a 與另一個開口 56b 連通。反應槽 44a 與 45a 係分別與一個開口 56c 與一個開口 56d 連通，反應槽 44b 與 45b 係分別與另一個開口 56c 與另一個開口 56d 連通。反應槽 46a 及 46b 係分別與開口 56e 與 56f（如第三開口）連通。微流道 52a 與 52b、53a 與 53b、54a 與 54b、55a 與 55b 及 57a~57e 設置於上蓋本體 21 上，並橫向等間隔排列。微流道 52a、53a、54a 及 55a 係一對一地縱向對應設置，

並由上而下依序排列成一行。微流道 52b、53b、54b 及 55b 係一對一地縱向對應設置，並由上而下依序排列成一行。微流道 57a 係位於微流道 52a 與 52b 之間，微流道 57b 係位於微流道 53a 與 53b 之間。微流道 57c 係位於微流道 54a 與 54b 之間，微流道 57d 係位於微流道 55a 與 55b 之間。微流道 57e 係鄰近於微流道 57d，且等間隔位於微流道 57d 之下方。其中，微流道 52a 與 52b、53a 與 53b、54a 與 54b 及 55a 與 55b 屬於縱向微流道，而微流道 57a~57e 屬於橫向微流道。

微流道 57a 係連通反應槽 42a 與 42b，微流道 57b 係連通反應槽 43a 與 43b。微流道 57c 係連通反應槽 44a 與 44b，微流道 57d 係連通反應槽 45a 與 45b。微流道 57e 係連通反應槽 46a 與 46b。反應槽 42a 與 42b 用以透過任一開口 56a 及微流道 57a 被注入一混合液 59a，混合液 59a 至少包含多個磁珠 60 及一檢體萃取物，檢體萃取物與此些磁珠 60 結合。基於連通管原理，反應槽 43a 與 43b 用以透過任一開口 56b 及微流道 57b 被注入一清洗緩衝液 59b。基於連通管原理，反應槽 44a 與 44b 用以透過任一開口 56c 及微流道 57c 被注入一清洗緩衝液 59c。基於連通管原理，反應槽 45a 與 45b 用以透過任一開口 56d 及微流道 57d 被注入一清洗緩衝液 59d。基於連通管原理，反應槽 46a 與 46b 用以透過開口 56e 與 56f 其中之一及微流道 57e 被注入一分離緩衝液 59e。其中，部分之結合有檢體萃取物的磁珠 60 係透過一例如是磁鐵所提供之磁力的

帶動，從反應槽 42a 經由微流道 57a 移動至反應槽 42b。當然，混合液 59a、清洗緩衝液 59b~59d 及分離緩衝液 59e 分別被注入反應槽 42a 與 42b、43a 與 43b、44a 與 44b、45a 與 45b 及 46a 與 46b 之方式不侷限於上述內容，任何注入方式皆可應用於本實施例中。

如第 7A~7C 圖所示，當微流道陣列上蓋 40 及反應槽陣列底座 50 相對移動一距離時，微流道 52a 係連通反應槽 42a 及 43a，微流道 53a 係連通反應槽 43a 及 44a。微流道 54a 係連通反應槽 44a 及 45a，微流道 55a 係連通反應槽 45a 及 46a。同樣地，微流道 52b 係連通反應槽 42b 及 43b，微流道 53b 係連通反應槽 43b 及 44b。微流道 54b 係連通反應槽 44b 及 45b，微流道 55b 係連通反應槽 45b 及 46b。

在利用磁珠式檢體分離裝置 30 進行磁珠分離技術之過程中，首先，此些結合有檢體萃取物的磁珠 60 係透過例如一磁鐵 61 所提供之磁力的帶動，從反應槽 42a 與 42b 經由微流道 52a 與 52b 移動至反應槽 43a 與 43b，使清洗緩衝液 59b 清洗此些磁珠 60，以第一次清除磁珠 60 上之雜質。

接著，此些結合有檢體萃取物的磁珠 60 係透過上述磁力的帶動，從反應槽 43a 與 43b 經由微流道 53a 與 53b 移動至反應槽 44a 與 44b，使清洗緩衝液 59c 清洗此些磁珠 60，以第二次清除磁珠 60 上之雜質。

然後，此些結合有檢體萃取物的磁珠 60 係透過上述

磁力的帶動，從反應槽 44a 與 44b 經由微流道 54a 與 54b 移動至反應槽 45a 與 45b，使清洗緩衝液 59d 清洗此些磁珠 60，以第三次清除磁珠 60 上之雜質。

接著，此些結合有檢體萃取物的磁珠 60 係透過上述磁力之帶動，從反應槽 45a 與 45b 經由微流道 55a 與 55b 移動至反應槽 46a 與 46b，使分離緩衝液 59e 分離此些磁珠 60 及檢體萃取物。更進一步地，相對移動微流道陣列上蓋 40 及反應槽陣列底座 50，以恢復到原來第 6A~6B 圖之狀態。此時，此些已與檢體萃取物分離的磁珠 60 可透過上述磁力被吸住於反應槽 46a 與 46b 中，而與此些磁珠 60 分離之檢體萃取物及分離緩衝液 59e 由開口 56e~56f 被吸出於反應槽 46a 與 46b 外。

需要注意的是，若各列反應槽透過橫向微流道橫向連通時，則各行反應槽無法透過縱向微流道縱向連通。相反地，若各行反應槽透過縱向微流道縱向連通時，則各列反應槽無法透過橫向微流道橫向連通。

雖然本實施例以十個反應槽 42a 與 42b、43a 與 43b、44a 與 44b、45a 與 45b 及 46a 與 46b 為例作說明，其中六個反應槽 43a 與 43b、44a 與 44b、45a 與 45b 用以分別容納清洗緩衝液 59b~59d 來依序清洗磁珠 60，但本實施例之技術並不侷限在此。例如，本實施例之磁珠式檢體分離裝置 30 亦可簡化為只需要六個反應槽及七個微流道。也就是說，本實施例可以省略反應槽 44a 與 44b、45a 與 45b 及其對應所需之六個微流道 53a 與 53b、54a 與 54b 及 57c

與 57d，只需要二個反應槽 43a 與 43b 用以容納清洗緩衝液 59b 來清洗磁珠 60 而已。

另外，上述混合液 59a 更包含一溶解液 (lysis) 及一結合緩衝液 (binding buffer)，溶解液用以破壞檢體而使檢體產生檢體萃取物，結合緩衝液用以結合此些磁珠 60 及檢體萃取物。再者，上述檢體萃取物包含蛋白質、去氧核糖核酸 (DNA) 及核糖核酸 RNA 等等。底座本體 41 及上蓋本體 51 之材質包含聚甲基丙烯酸甲酯。

在本實施例中，微流道 57a~57e 的管徑大小係大於各磁珠 60 的直徑大小，且微流道 52a 與 52b、53a 與 53b、54a 與 54b 及 55a 與 55b 之各微流道的管徑大小亦大於各磁珠 60 的直徑大小。其中，微流道 57a~57e 的管徑大小和微流道 52a 與 52b、53a 與 53b、54a 與 54b 及 55a 與 55b 之各微流道的管徑大小係大約為 50 微米 (μm)~500 微米 (μm)，而各磁珠 60 的直徑大小係大約為 50 奈米 (nm)~40 微米 (μm)。

本實施例之錯位式的磁珠式檢體分離裝置 30 由序列式反應槽陣列底座 40 和微流道陣列上蓋 50 所組成，以形成二維序列式分離裝置。其運用微流道錯位式移動連通同行反應槽或同列反應槽。當填充混合液、清洗緩衝液及分離緩衝液等反應試劑時，序列式同行反應槽間的連通關閉，需填充相同反應試劑的非序列式同列反應槽間的連通開啟(如第 6A~6C 圖所示)。當進行磁珠式檢體萃取生化流程時，序列式同行反應槽間的連通開啟，需填充相同反

應試劑的非序列式同列反應槽間之連通關閉，即可啟動多重磁珠式檢體分離流程(如第 7A~7C 圖所示)。

實施例三

請參照第 8 圖，其繪示乃依照本發明之實施例三之磁珠式檢體分離裝置的俯瞰透視圖。磁珠式檢體分離裝置 90 係包括一反應槽陣列底座 70 及一微流道陣列上蓋 80，本實施例之反應槽陣列底座 70 可由實施例二之反應槽陣列底座 40 擴充至二列以上之反應槽（如四列反應槽，每一列有五個反應槽），且本實施例之微流道陣列上蓋 80 亦可由實施例二之微流道陣列上蓋 50 擴充至二列以上的縱向微流道（如四列縱向微流道，每一列有四個縱向微流道）與一系列以上之橫向微流道（如三列橫向微流道，每一列有五個橫向微流道）。

本發明上述實施例所揭露之磁珠式檢體分離裝置，其使用多重序列反應槽及錯位式微流道網移動方式，可以同步裝填試劑，且同步完成磁珠式檢體萃取生化流程。如此一來，可以增加磁珠萃取率，且提昇磁珠萃取產量。此外，本發明在封閉空間進行，大大地降低污染的風險。

因此，本發明之磁珠式檢體分離裝置具有以下幾項優點：

一、利用磁珠的主動運輸取代反應試劑的反覆灌洗，可減少人工操作試劑定量、吸取、加注等繁複步驟，並增強磁珠萃取效率。

二、錯位式微流道網移動方式，減少人工操作磁珠式檢體萃取生化流程的繁複步驟，增加檢體萃取的多樣性及產量。

三、序列式反應槽與微流道構成封閉空間，可降低檢體分離過程污染的風險。

綜上所述，雖然本發明已以一較佳實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明。本發明所屬技術領域中具有通常知識者，在不分離本發明之精神和範圍內，當可作各種之更動與潤飾。因此，本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

【圖式簡單說明】

第 1 圖繪示乃 US6187270B1 利用磁珠分離出檢體萃取物的流程示意圖。

第 2A 圖繪示乃依照本發明之實施例一之磁珠式檢體分離裝置的俯瞰透視圖。

第 2B 圖繪示乃第 2A 圖之磁珠式檢體分離裝置的橫向剖面圖。

第 3A 圖繪示乃第 2A 圖之磁珠式檢體分離裝置中磁珠經由微流道從第一個反應槽進入第二個反應槽之狀態的俯瞰透視圖。

第 3B 圖繪示乃第 3A 圖之磁珠式檢體分離裝置的橫向剖面圖。

第 4A 圖繪示乃第 3A 圖之磁珠式檢體分離裝置中磁珠移動至第二個反應槽之狀態的俯瞰透視圖。

第 4B 圖繪示乃第 4A 圖之磁珠式檢體分離裝置的橫向剖面圖。

第 5A 圖繪示乃第 3A 圖之磁珠式檢體分離裝置中磁珠移動至最後一個反應槽之狀態的俯瞰透視圖。

第 5B 圖繪示乃第 5A 圖之磁珠式檢體分離裝置的橫向剖面圖。

第 6A 圖繪示乃依照本發明之實施例二之磁珠式檢體分離裝置的俯瞰透視圖。

第 6B 圖繪示乃第 6A 圖之磁珠式檢體分離裝置的縱向剖面圖。

第 6C 圖繪示乃第 6A 圖之磁珠式檢體分離裝置的橫向剖面圖。

第 7A 圖繪示乃第 6A 圖之磁珠式檢體分離裝置中底座及上蓋相對移動一距離後之狀態的俯瞰透視圖。

第 7B 圖繪示乃第 7A 圖之磁珠式檢體分離裝置的縱向剖面圖。

第 7C 圖繪示乃第 7A 圖之磁珠式檢體分離裝置的橫向剖面圖。

第 8 圖繪示乃依照本發明之實施例三之磁珠式檢體分離裝置的俯瞰透視圖。

【主要元件符號說明】

- 11、25a、59a：混合液
- 12、25b～25d、59b～59d：清洗緩衝液
- 13、25e、59e：分離緩衝液
- 14、27、61：磁鐵
- 15、26、60：磁珠
- 16：試管
- 20、30、90：磁珠式檢體分離裝置
- 21：本體
- 21a：底座
- 21b：上蓋
- 22a～22e、42a～42b、43a～43b、44a～44b、45a～45b、46a～46b：反應槽
- 23a～23d、52a～52b、53a～63b、54a～54b、55a～55b、57a～57e：微流道
- 24a～24f、56a～56f：開口
- 40、70：反應槽陣列底座
- 41：底座本體
- 50、80：微流道陣列上蓋
- 51：上蓋本體

五、中文發明摘要：(中文案件名稱：磁珠式檢體分離裝置)

一種磁珠式檢體分離裝置，包括一第一反應槽、一第二反應槽、一第三反應槽、一第一微流管及一第二微流管。第一反應槽具有一混合液，混合液包含多個磁珠及一檢體萃取物，檢體萃取物與此些磁珠結合。第二反應槽具有一清洗緩衝液 (washing buffer)，以清洗磁珠。第三反應槽具有一分離緩衝液 (elution buffer)，以分離磁珠及清洗緩衝液。第一微流道用以連通第一反應槽及第二反應槽，並允許磁珠由第一反應槽移動至第二反應槽。第二微流道用以連通第二反應槽及第三反應槽，並允許磁珠由第二反應槽移動至第三反應槽。

六、英文發明摘要：(英文案件名稱：Magnetic beads-based sample separating device)

A magnetic beads-based sample separating device is provided. The device includes a first reactor, a second reactor, a third reactor, a first micro-channel and a second micro-channel. The first reactor receives a mixing solution including several magnetic beads and a sample extraction. The sample extraction is bound on the surface coating of the magnetic beads. The second reactor receives a washing buffer for washing the magnetic beads with the sample extraction. The third reactor receives an elution buffer for separating the sample extraction from the magnetic beads. The first micro-channel is for connecting the first reactor and the second reactor, and allows the magnetic beads to move to the second reactor from the first reactor. The second micro-channel is for connecting the second reactor and the third reactor, and allows the magnetic beads to move to the third reactor from the second reactor.

十、申請專利範圍：

1. 一種磁珠式檢體分離裝置，包括：

一本體；

一第一反應槽，設置於該本體內，用以被注入一混合液，該混合液至少包含複數個磁珠及一檢體萃取物，該檢體萃取物與該些磁珠結合；

一第二反應槽，設置於該本體內，用以被注入一清洗緩衝液（washing buffer）；

一第三反應槽，設置於該本體內，用以被注入一分離緩衝液（elution buffer），該第二反應槽位於該第一反應槽及該第三反應槽之間；

一第一微流道，設置於該本體內，用以連通該第一反應槽及該第二反應槽；以及

一第二微流道，設置於該本體內，用以連通該第二反應槽及該第三反應槽；

其中，該些磁珠係透過一磁力之帶動，從該第一反應槽經由該第一微流道移動至該第二反應槽，使該清洗緩衝液清洗該些磁珠；

其中，該些磁珠係再透過該磁力之帶動，從該第二反應槽經由該第二微流道移動至該第三反應槽，使該分離緩衝液分離該些磁珠及該檢體萃取物。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之裝置，其中該第一微流道係位於該第一反應槽之槽頂及該第二反應槽之槽頂之間，該第二微流道係位於該第二反應槽之槽頂及該第

三反應槽之槽頂之間。

3. 如申請專利範圍第 2 項所述之裝置，其中該第一微流道之管徑大小及該第二微流道之管徑大小係分別大於各該磁珠之直徑大小。

4. 如申請專利範圍第 3 項所述之裝置，其中該第一微流道之管徑大小及該第二微流道之管徑大小係分別為 50 微米 (μm) $\sim$ 500 微米 (μm)。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之裝置，其中該本體更具有相互接合之一底座及一上蓋，該底座具有該第一反應槽、該第二反應槽及該第三反應槽，該上蓋具有該第一微流道及該第二微流道。

6. 如申請專利範圍第 5 項所述之裝置，其中該底座及該上蓋之材質包含聚甲基丙烯酸甲酯 (Polymethyl methacrylate, PMMA)。

7. 如申請專利範圍第 5 項所述之裝置，其中該底座及該上蓋的接觸面更具有一疏水層。

8. 如申請專利範圍第 7 項所述之裝置，其中該疏水層之材質包含鐵氟龍 (Teflon)。

9. 如申請專利範圍第 1 項所述之裝置，其中該磁力係由一磁鐵提供。

10. 如申請專利範圍第 1 項所述之裝置，其中該混合液更包含一檢體、一溶解液 (lysis) 及一結合緩衝液 (binding buffer)，該溶解液用以破壞該檢體而使該檢體產生該檢體萃取物，該結合緩衝液用以結合該些磁珠及該檢

體萃取物。

11. 如申請專利範圍第 1 項所述之裝置，其中該本體具有一第一開口、一第二開口、一第三開口及一第四開口，該第一開口、該第二開口、該第三開口及該第四開口係分別與該第一反應槽、該第一微流道、該第二微流道及該第三反應槽連通。

12. 如申請專利範圍第 11 項所述之裝置，其中該些磁珠透過該磁力被吸住於該第三反應槽中，而該檢體萃取物及該分離緩衝液由該第四開口被吸出於該第三反應槽外。

13. 一種磁珠式檢體分離裝置，包括：

一反應槽陣列底座，包括：

一底座本體；

二個以上第一反應槽，設置於該底座本體上，並橫向間隔排列；

二個以上第二反應槽，設置於該底座本體上，並橫向間隔排列；及

二個以上第三反應槽，設置於該底座本體上，並橫向間隔排列，該二個以上第一反應槽、該二個以上第二反應槽及該二個以上第三反應槽係一對一地縱向對應設置，各該第二反應槽係位於對應之該第一反應槽及對應之該第三反應槽之間；以及

一微流道陣列上蓋，係以可滑動之方式與該反應槽底座結合，並包括：

一上蓋本體，具有一第一開口、一第二開口及二個以上第三開口，該第一開口及該第二開口係分別與該第一反應槽及該第二反應槽連通，該二個以上第三開口係對應地與該二個以上第三反應槽連通；

二個以上第一微流道，設置於該上蓋本體上，並橫向間隔排列；

二個以上第二微流道，設置於該上蓋本體上，並橫向間隔排列，該二個以上第一微流道與該二個以上第二微流道係一對一地縱向對應設置；及

三個以上第三微流道，設置於該上蓋本體上，相鄰之該二個以上第三微流道係分別位於該二個以上第一微流道之間以及該二個以上第二微流道之間，該三個以上第三微流道係分別連通該二個以上第一反應槽、該二個以上第二反應槽及該二個以上第三反應槽；

其中，該二個以上第一反應槽用以透過該第一開口及對應之該第三微流道被注入一混合液，該混合液至少包含複數個磁珠及一檢體萃取物，該檢體萃取物與該些磁珠結合；

其中，該二個以上第二反應槽用以透過該第二開口及對應之該第三微流道被注入一清洗緩衝液；

其中，該二個以上第三反應槽用以透過該第三開口及對應之該第三微流道被注入一分離緩衝液；

其中，當該微流道陣列上蓋及該反應槽陣列底座相對移動一距離時，各該第一微流道係連通相鄰之該第一反應

槽及該第二反應槽，各該第二微流道係連通相鄰之該第二反應槽及該第三反應槽；

其中，該些磁珠係透過該磁力之帶動，從該二個以上第一反應槽經由該二個以上第一微流道移動至該二個以上第二反應槽，使該清洗緩衝液清洗該些磁珠；

其中，該些磁珠係再透過該磁力之帶動，從該二個以上第二反應槽經由該二個以上第二微流道移動至該二個以上第三反應槽，使該分離緩衝液分離該些磁珠及該檢體萃取物。

14. 如申請專利範圍第 13 項所述之裝置，其中各該第一微流道之管徑大小及各該第二微流道之管徑大小係分別大於各該磁珠之直徑大小。

15. 如申請專利範圍第 14 項所述之裝置，其中各該第一微流道之管徑大小及各該第二微流道係分別為 50 微米 (μm) $\sim$ 500 微米 (μm)。

16. 如申請專利範圍第 13 項所述之裝置，其中用以連通該二個以上第一反應槽之該第三微流道的管徑大小係大於各該磁珠之直徑大小。

17. 如申請專利範圍第 16 項所述之裝置，其中用以連通該二個以上第一反應槽之該第三微流道的管徑大小係為 50 微米 (μm) $\sim$ 500 微米 (μm)。

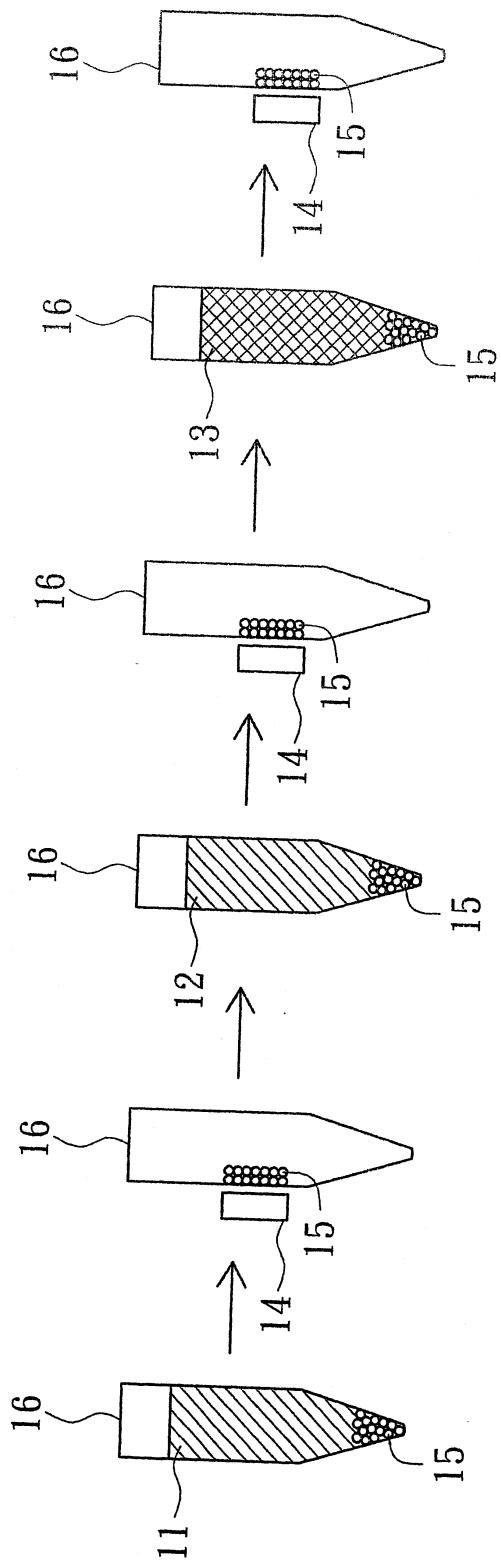
18. 如申請專利範圍第 13 項所述之裝置，其中該底座本體及該上蓋本體之材質包含聚甲基丙烯酸甲酯。

19. 如申請專利範圍第 13 項所述之裝置，其中該混

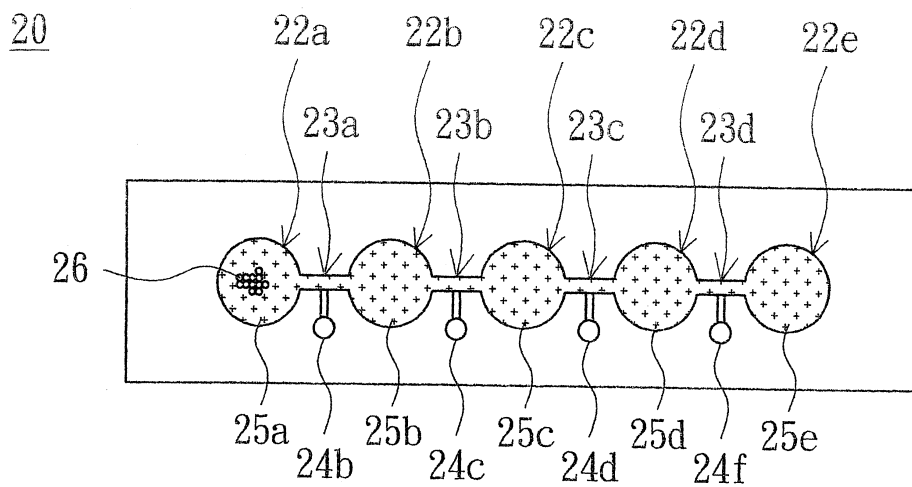
合液更包含一檢體、一溶解液及一結合緩衝液，該溶解液用以破壞該檢體而使該檢體產生該檢體萃取物，該結合緩衝液用以結合該些磁珠及該檢體萃取物。

20. 如申請專利範圍第 13 項所述之裝置，其中該些磁珠透過該磁力被吸住於該二個以上第三反應槽中，而該檢體萃取物及該分離緩衝液由該二個以上第三開口被吸出於該二個以上第三反應槽外。

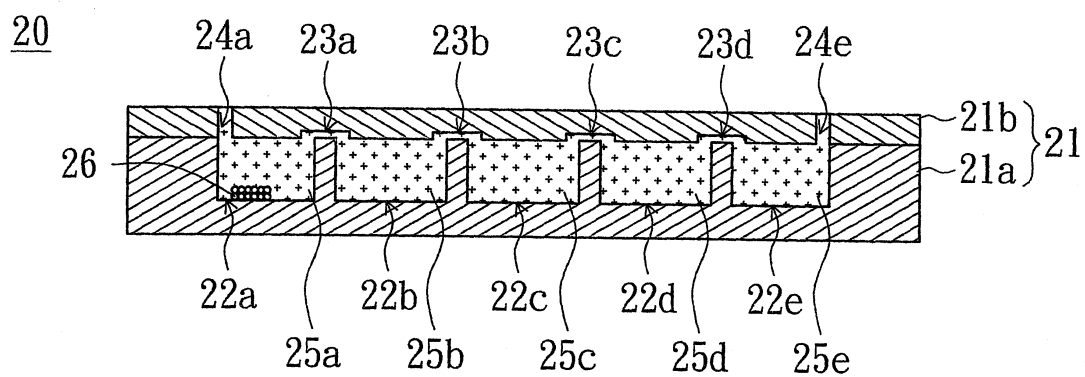
公告本



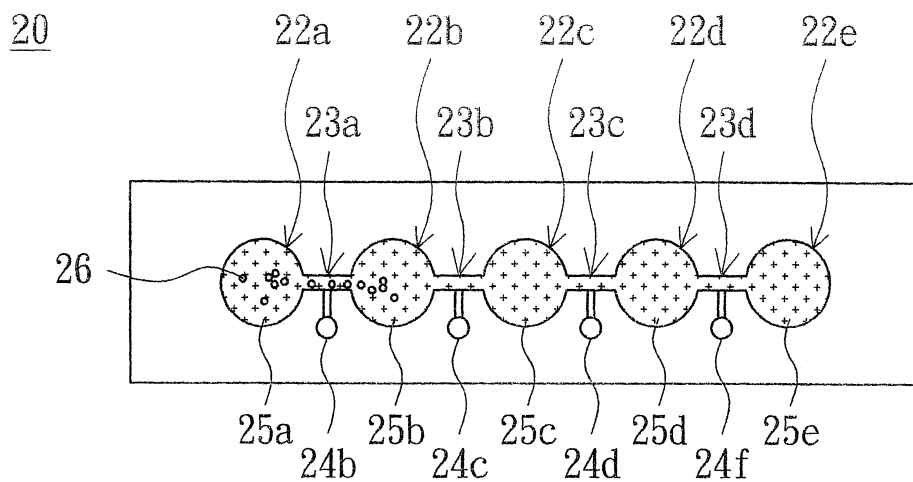
第 1 圖(習知技藝)



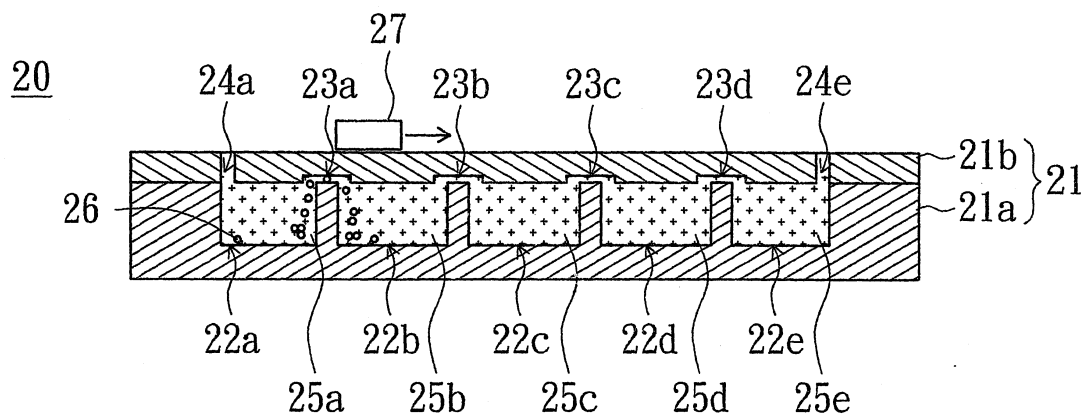
第 2A 圖



第 2B 圖

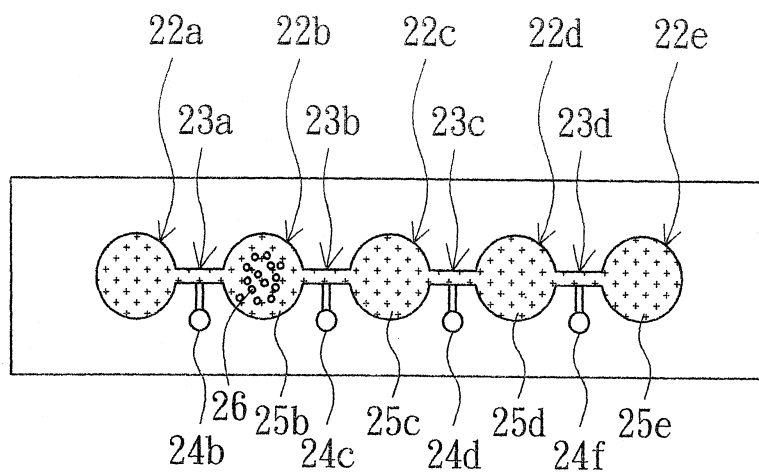


第 3A 圖



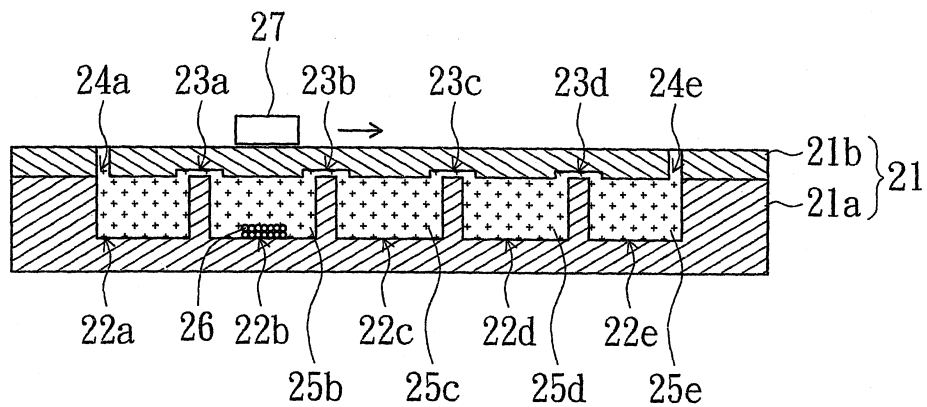
第 3B 圖

20



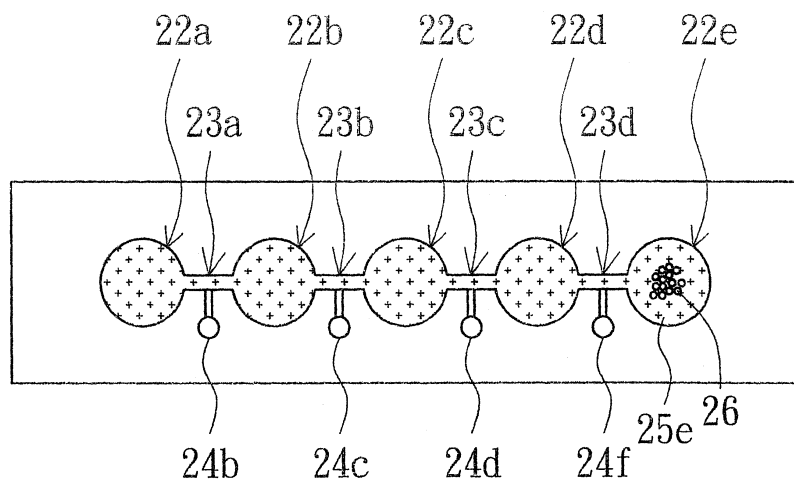
第 4A 圖

20



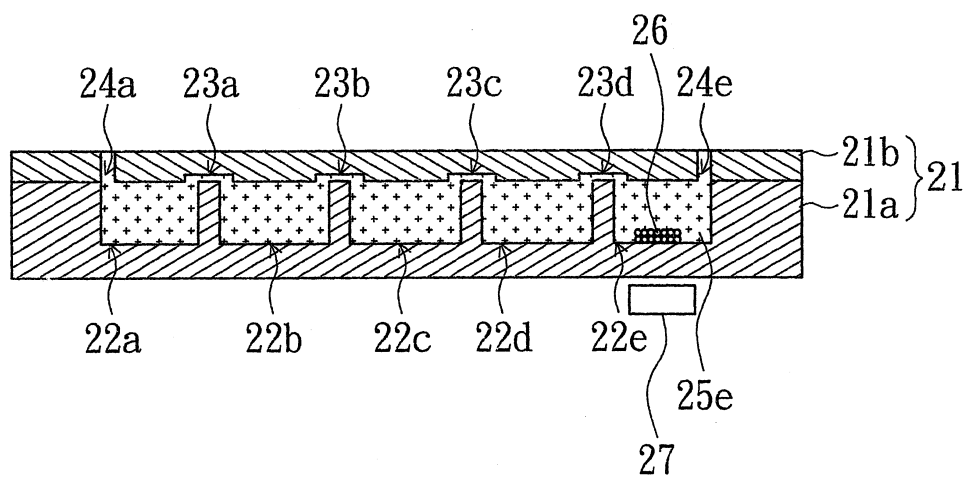
第 4B 圖

20



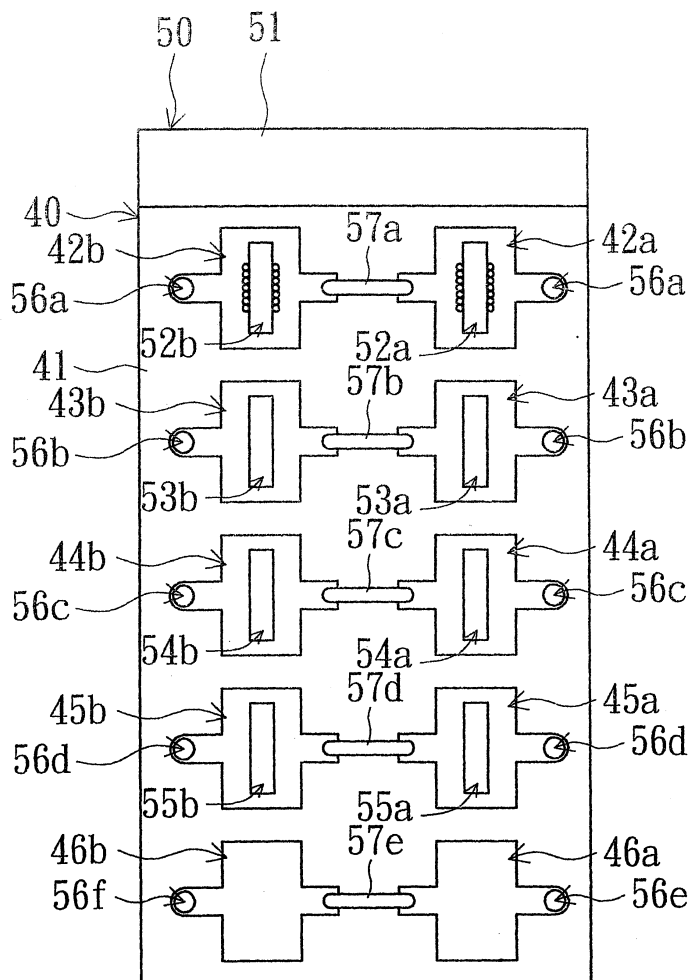
第 5A 圖

20



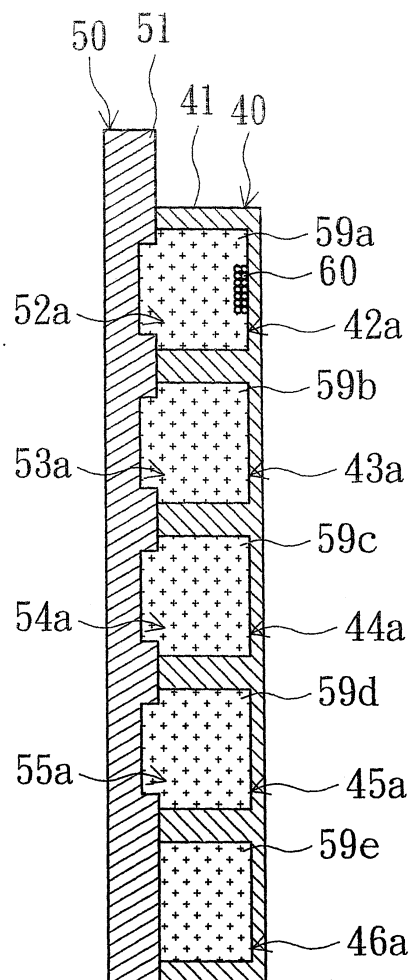
第 5B 圖

30



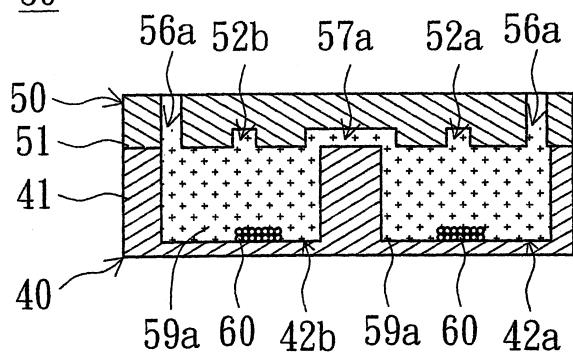
第 6A 圖

30

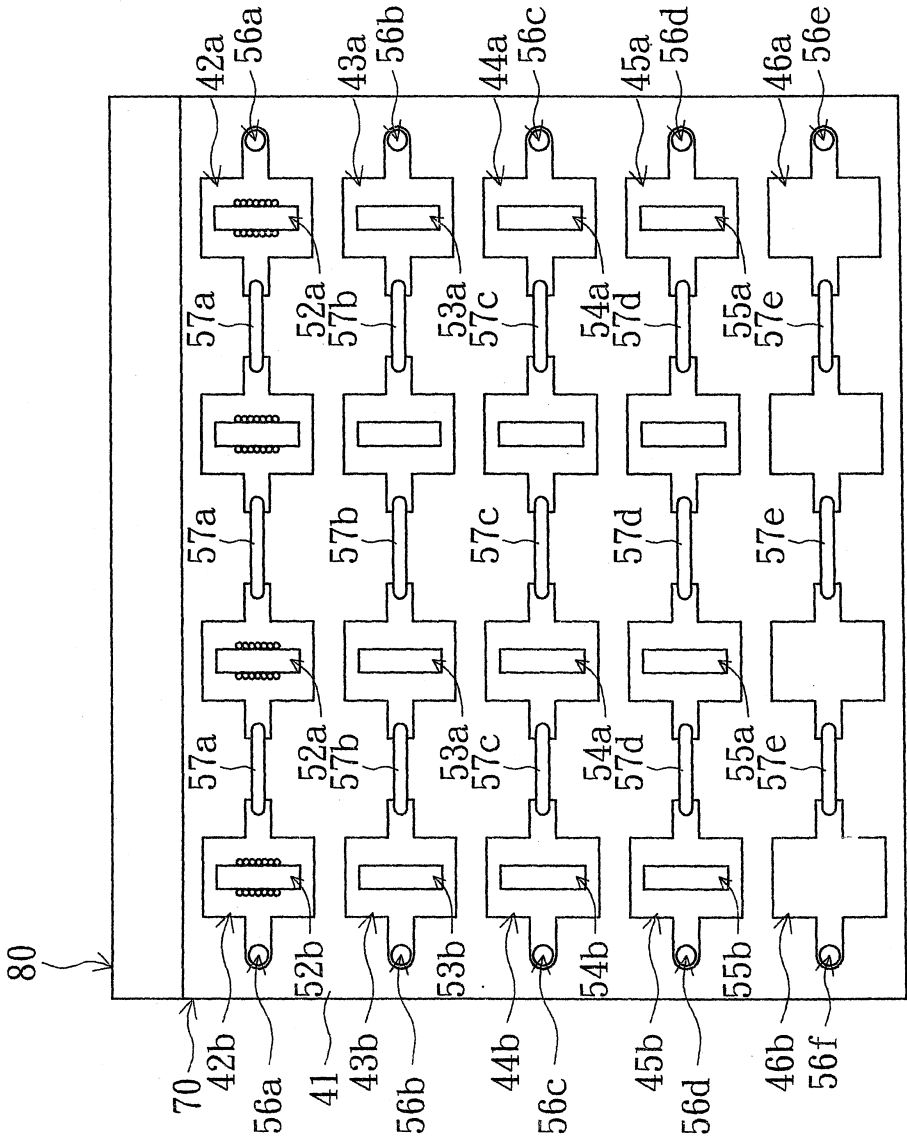


第 6B 圖

30



第 6C 圖



第 8 圖

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (2B) 圖

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

20：磁珠式檢體分離裝置

21：本體

21a：底座

21b：上蓋

22a～22e：反應槽

23a～23d：微流道

24a、24e：開口

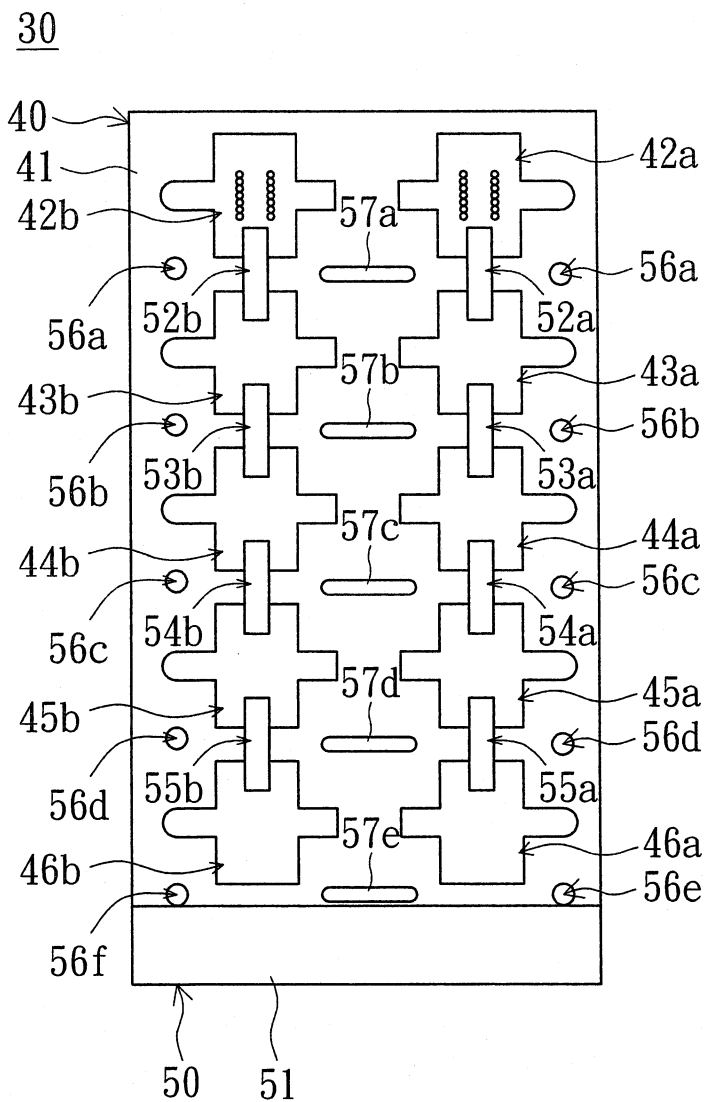
25a：混合液

25b～25d：清洗緩衝液

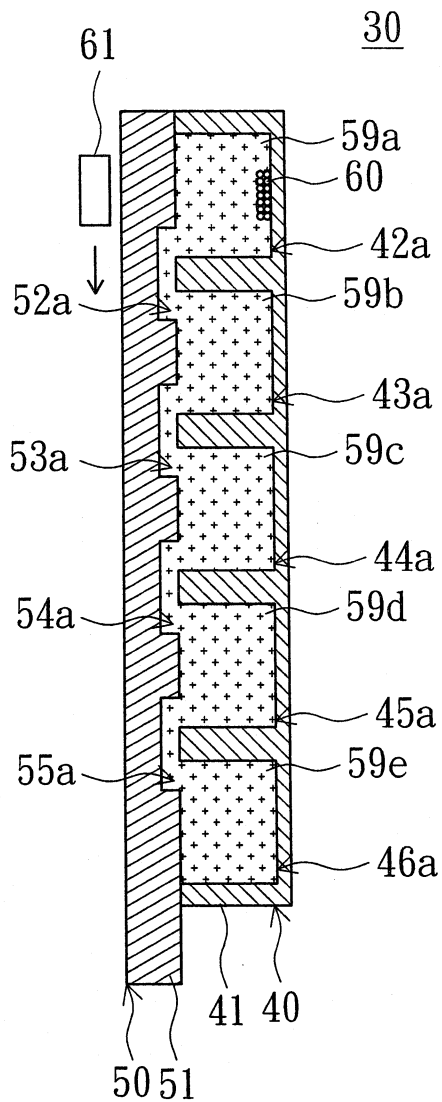
25e：分離緩衝液

26：磁珠

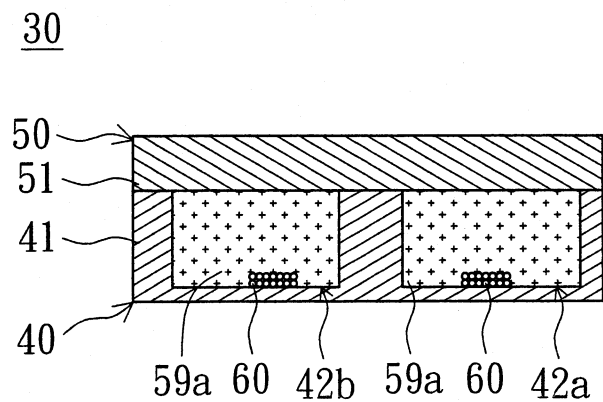
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無



第 7A 圖



第 7B 圖



第 7C 圖