

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022 年 3 月 31 日 (31.03.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/061528 A1

(51) 国际专利分类号:

B01L 3/00 (2006.01)

深圳市南山区深圳大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。

(21) 国际申请号:

PCT/CN2020/116866

(22) 国际申请日:

2020 年 9 月 22 日 (22.09.2020)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(71) 申请人: 中国科学院深圳先进技术研究院 (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区深圳大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。

(72) 发明人: 杨慧 (YANG, Hui); 中国广东省深圳市南山区深圳大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。 曾霖 (ZENG, Lin); 中国广东省

(74) 代理人: 深圳智趣知识产权代理事务所 (普通合伙) (SHENZHEN IPLUS INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY (GENERAL PARTNERSHIP)); 中国广东省深圳市福田区梅林街道梅都社区梅林路 48 号理想公馆 2427, Guangdong 518000 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,

(54) Title: MAGNETIC SORTING MICROFLUIDIC CHIP AND PRODUCTION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种磁分选微流控芯片及其制作方法

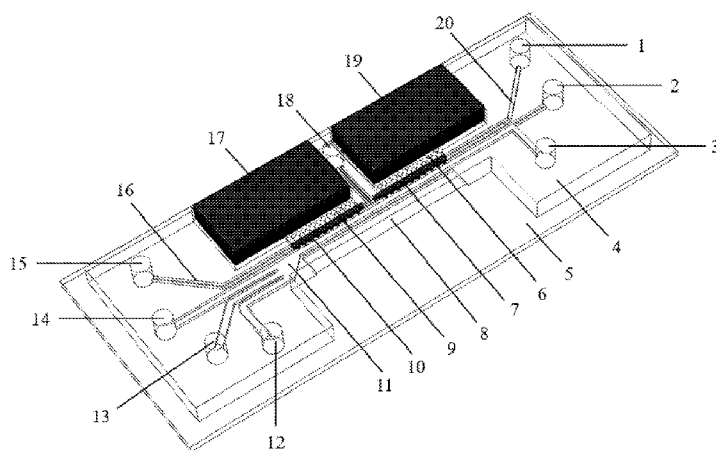


图 1

(57) Abstract: The present invention provides a magnetic sorting microfluidic chip, comprising: a substrate, a chip model material layer, a microchannel unit, and a magnetic sorting unit. The chip model material layer is provided on the substrate; the microchannel unit and the magnetic sorting unit thereof are both provided in the chip model material layer; the microchannel unit comprises a sorting channel and a magnetic pole channel; the sorting channel is provided with a plurality of sorting channel inlets and a plurality of sorting channel outlets; the magnetic sorting unit comprises a permanent magnet, a high-permeability alloy, and a magnetic pole array which is provided in the magnetic pole channel; the high-permeability alloy conducts a magnetic field of the permanent magnet to the magnetic pole array, to enable the magnetic pole array to generate magnetic fields having opposite polarities at left and right positions of the sorting channel; particles to be processed are sorted to different sorting channel outlets according to sizes in the sorting channel. The present solution improves the negative magnetophoretic sorting resolution of biological samples and particles from a micron scale to a nano scale.

PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

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

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(57) 摘要: 本发明提出一种磁分选微流控芯片,包括: 基底、芯片模型材料层、微通道单元、磁分选单元; 芯片模型材料层设置在基底上, 微通道单元与所属磁分选单元均设置在芯片模型材料层中; 微通道单元包括分选通道、磁极通道; 分选通道设置有多个分选通道入口与多个分选通道出口; 磁分选单元包括永磁体、高导磁合金、设置在磁极通道中的磁极阵列; 高导磁合金将永磁体的磁场传导至磁极阵列, 使磁极阵列在分选通道的左右位置产生极性相反的磁场, 在分选通道将待处理颗粒按照尺寸大小分选到不同的分选通道出口。本方案将生物样品和颗粒的负磁泳分选分辨率从微米级提升到纳米级。

一种磁分选微流控芯片及其制作方法

技术领域

本发明涉及磁分选微流控芯片的技术领域，特别涉及一种磁分选微流控芯片及其制作方法。

5 背景技术

细胞、细菌和微粒等样品的分离提纯是生化样品制备的关键环节，将特定尺寸的生化样品从复杂样品中分选出来，或者将几种不同尺寸或类别的生化样品分开，都能够为后续的检测分析的准确性提供保障。近些年亚微米级别的生物样品例如细胞外囊泡（30-1000nm）等凸显出愈发重要的科研意义，因此生物样品分选对象的尺度也急需由微米级向纳米级发展。

- 10 目前用于微米级细胞或者颗粒的分选方法已经相对成熟，但是由于尺度效应，将这些方法应用于纳米颗粒的分选时却达不到良好的效果，甚至不起作用。在此基础上对各种方法进行改进之后发展了一些纳米颗粒的分选提纯方法，但是这其中有些方法会对生物样品产生损伤，例如光学法会产生焦耳热，介电泳法的表面电位可能会损伤细胞，超声法则由于分辨率和通量的限制，也不适用于分选生物样品。对于亚微米生物样品的分离提纯目前有一些比较成熟的常规方法，以细胞外囊泡的分离
- 15 纯化为例，主要有超速离心法，密度梯度离心法，超滤法和体积排阻色谱法。然而这些方法都有一定的局限性，例如超速离心法和密度梯度离心法所需的仪器昂贵，处理时间长且需要的样本量大，超滤法则容易因阻塞导致分离效率低，而体积排阻色谱法则受到上样量和色谱柱使用次数限制，因此急需发展新方法来克服这些缺陷，以达到高效分离提纯细胞外囊泡等亚微米级生物样品的目的。近几年基于微流控芯片的细胞外囊泡分离提纯逐渐成为研究热点，微流控技术提供了一种相对简单、
- 20 低成本且连续的分离方法，其中由于微纳磁珠的重要介质作用，微流控磁分选结合磁珠免疫法是目前研究最多的。与其他方法相比，磁分选具有不损伤生物样品、磁场灵活可控、系统相对简单、成本低、通量高等特点，并且磁珠作为磁介质，已经在微米级细胞的分选捕获中得到广泛应用，因此磁分选在纳米生物样品的处理中极具潜力。

- 磁分选在生物样品的处理中可分为有标记分选和无标记分选，对应正磁泳分选（或简称磁泳分
- 25 选）和负磁泳分选两种方式。有标记分选通常是借助磁珠在生物样品上进行标记，然后将磁珠通过

外部磁场产生的磁泳力进行操纵，从完整样品体系中分离出来，从而实现特定样品的分选。磁标记的优点是磁珠可以通过外部磁场进行精确操控，目前已经实现对纳米磁珠的操控，并且对磁珠进行表面修饰后可以和特定的细胞进行免疫性结合，从而实现特定捕获，其缺点是磁珠和细胞结合后再移除相对困难，并且当不同细胞样品具有相同表面标记物时，都会被磁珠特异性结合，从而干扰样品的纯度。无标记分选由两种方法，一个是利用细胞本身的顺磁性或反磁性，通过外部磁场进行分离，但这种方法需要依赖细胞本身的特性，应用受限。另一种方式就是在顺磁性盐溶液或者铁磁溶液中，结合外部高梯度磁场对细胞进行负磁泳分离，该方法结构简单，易于实现，但是目前基本集中在微米级细胞或者颗粒的分选，在尺寸方面的分辨率有待提高。

现有的无标记磁分选技术（负磁泳分选）大都采用永磁体直接提供磁分选力，其缺点是永磁体无法靠近分选样品，在磁分选微流控芯片中，永磁体到分选通道的距离都大于等于 500 微米，另一方面，在距离永磁体越近的区域，其产生的磁场强度和磁场强度梯度会越大，从而作用在颗粒样品上的磁力也越大（磁力正比于磁场强度、磁场强度梯度，颗粒体积和颗粒与溶液的磁化率差值），由于受到该距离的限制，负磁泳分选的分选率目前只停留在细胞层面（ ≥ 3.5 微米），分选尺寸差别的分辨率大于等于 5 微米，即只能分选尺寸差别在 5 微米以上的生物样品。

发明内容

针对现有技术中的缺陷，本发明提出了一种磁分选微流控芯片及其制作方法；

具体的，本发明提出了以下具体的实施例：

本发明实施例提出了一种磁分选微流控芯片，包括：基底、芯片模型材料层、微通道单元、磁分选单元；所述芯片模型材料层设置在所述基底上，所述微通道单元与所属磁分选单元均设置在所述芯片模型材料层中；

所述微通道单元包括分选通道、磁极通道；所述分选通道设置有多多个分选通道入口与多个分选通道出口；

所述磁分选单元包括永磁体、高导磁合金、设置在所述磁极通道中的磁极阵列；其中，所述高导磁合金用于将所述永磁体的磁场传导至所述磁极阵列，以使所述磁极阵列在所述分选通道的同一侧左右位置产生高强度与高梯度且极性相反的两个磁场，进而在所述分选通道将待处理颗

粒按照尺寸大小分选到不同的所述分选通道出口。

在一个具体的实施例中，所述磁极通道包括对称排布的第一磁极通道与第二磁极通道；所述第一磁极通道设置有第一磁极通道入口、所述第二磁极通道设置有第二磁极通道入口；所述第一磁极通道与所述第二磁极通道两者设置有一个共用的磁极通道出口；且所述第一磁极通道与所
5 述第二磁极通道两者中均设置有微通道过滤柱；

所述第一磁极通道与所述第二磁极通道两者内部的磁极阵列的磁极性相反。

在一个具体的实施例中，所述分选通道入口包括：颗粒入口、夹流入口；所述颗粒入口与
所述夹流入口两者的宽度之和与所述分选通道的宽度相同。

在一个具体的实施例中，所述颗粒入口与所述夹流入口的宽度比范围为 1:4-1:0.5。

10 在一个具体的实施例中，所述微通道单元的高度范围为 10-800 微米；

所述磁极通道的宽度范围为 5-500 微米；

所述分选通道宽度范围为 10-1000 微米；

所述磁极阵列由三角形结构的铁磁粉末或者半圆形结构的铁磁粉末组成；

磁极阵列尖端处到分选通道的距离为 1-25 微米；

15 所述铁磁粉末的粒径范围为 1-20 微米；

所述高导磁合金为软磁合金；所述高导磁合金的厚度范围为 10-800 微米。

在一个具体的实施例中，所述基底由玻璃或透明树脂材料制成，所述芯片模型材料层由聚二甲基硅氧烷、玻璃或者透明树脂材料制成。

本发明实施例还提出了一种磁分选微流控芯片的制作方法, 包括:

20 用 MEMS 工艺、软光刻方法或通过 3D 打印机打印制作微流控芯片；所述微流控芯片中具有微通道单元和多个高导磁合金嵌入区域；所述微通道单元包括：分选通道、磁极通道；所述磁极通道的数量为两个；所述高导磁合金嵌入区域包括第一区域、第二区域、第三区域；两个所述磁极通道各有一磁极通道入口，两个所述磁极通道共用一个磁极通道出口；

在所述第三区域嵌入第三高导磁合金，并在所述第三高导磁合金上方固定第三永磁体，所

述第三永磁体的磁感线方向垂直于所述第三高导磁合金所在平面；

将由铁磁粉末与纯水混合均匀的溶液由两个所述磁极通道入口注入两个所述磁极通道中，
在所述第三高导磁合金、所述第三永磁体以及所述磁极通道中的过滤柱结构的作用下，将所述
铁磁粉末初步固定在预设磁极阵列区域；

- 5 将液态 PDMS 由两个所述磁极通道入口注入两个所述磁极通道，并穿过微通道过滤柱结构，
且在第一区域和第二区域分别嵌入第一高导磁合金与第二高导磁合金，第一高导磁合金和第二高
导磁合金到磁极阵列的距离为 5-20 微米，然后使液态 PDMS 固化，从而将所述铁磁粉末完全固定
在所述预设磁极阵列区域；

- 10 将所述第三高导磁合金和所述第三永磁体从所述微流控芯片中撤出，然后在所述第一高导
磁合金上方固定第一永磁体，在所述第二高导磁合金上方固定第二永磁体；所述第一永磁体与所
述第二永磁体两者的磁感线均垂直于所述平面，但两者的磁极方向相反。

在一个具体的实施例中，所述溶液中铁磁粉末与纯水的质量比例范围为 1:500-1:50；所述
溶液通过振动器和超声振荡器振荡均匀。

在一个具体的实施例中，所述液态 PDMS 中的预聚体和固化剂的比例范围为 3:1-12:1；

- 15 液态 PDMS 通过被放置在烘箱中用 80℃ 的温度烘烤 0.5-24 小时实现固化。

在一个具体的实施例中，

所述第三永磁体的体积 $\geq 1 \times 10^{-6}$ 立方米，材质剩磁大于等于 0.5 特斯拉；

所述第三永磁体与所述分选通道侧壁面的距离为 100-200 微米。

- 20 以此，本发明实施例具有以下技术效果：本方案解决了负磁泳分选分辨率低的问题，将生物样
品和颗粒的负磁泳分选分辨率从微米级提升到亚微米级。

附图说明

- 25 为了更清楚地说明本发明实施例的技术方案，下面将对实施例中所需要使用的附图作简单地
介绍，应当理解，以下附图仅示出了本发明的某些实施例，因此不应被看作是对范围的限定，对于
本领域普通技术人员来讲，在不付出创造性劳动的前提下，还可以根据这些附图获得其他相关的附
图。

图 1 为本发明实施例提出的一种磁分选微流控芯片的整体结构图；

图2为本发明实施例提出的一种磁分选微流控芯片的正视图；

图3为本发明实施例提出的一种磁分选微流控芯片中磁分选单元的局部放大图；

图4为本发明实施例提出的一种磁分选微流控芯片中磁分选单元结构尺寸示意图；

图5为本发明实施例提出的一种磁分选微流控芯片中分选通道结构尺寸示意图；

5 图6为本发明实施例提出的一种磁分选微流控芯片的制作方法流程示意图；

图7为本发明实施例提出的一种磁分选微流控芯片的制作方法流程图。

图例说明：

1-第一磁极通道入口； 2-颗粒入口； 3-夹流入口； 4-芯片模型材料层；

5-基底； 6-第一高导磁合金；7-第一磁极阵列； 8-第三高导磁合金嵌入区域；

10 9-第二高导磁合金；10-第二磁极阵列；11-分选通道；12-第一分选通道出口；

13-第二分选通道出口；14-第三分选通道出口；15-第二磁极通道入口；

16-第二磁极通道；17-第二永磁体；18-磁极通道出口；19-第一永磁体；

20-第一磁极通道；21-磁分选单元， 22-第一微通道过滤柱；

23-第二微通道过滤柱；24-第三高导磁合金；25-第一高导磁合金嵌入区域；

15 26-第二高导磁合金嵌入区域；27-第三永磁体。

具体实施方式

在下文中，将更全面地描述本公开的各种实施例。本公开可具有各种实施例，并且可在其中做出调整和改变。然而，应理解：不存在将本公开的各种实施例限于在此公开的特定实施例的意图，而是应将本公开理解为涵盖落入本公开的各种实施例的精神和范围内的所有调整、等同物和/或可选方案。

在本公开的各种实施例中使用的术语仅用于描述特定实施例的目的并且并非意在限制本公开的各种实施例。如在此所使用，单数形式意在也包括复数形式，除非上下文清楚地另有指示。除非另有限定，否则在这里使用的所有术语(包括技术术语和科学术语)具有与本公开的各种实施例所属领域普通技术人员通常理解的含义相同的含义。所述术语(诸如在一般使用的词典中限定的术语)将被解释为具有与在相关技术领域中的语境含义相同的含义并且将不被解释为具有理想化

的含义或过于正式的含义，除非在本公开的各种实施例中清楚地限定。

实施例 1

本发明实施例 1 公开了一种磁分选微流控芯片, 如图 1-5 所示, 包括: 基底 5、芯片模型材料层 4、微通道单元、磁分选单元; 所述芯片模型材料层 4 设置在所述基底 5 上, 所述微通道单元与所属磁分选单元均设置在所述芯片模型材料层 4 中;

所述微通道单元包括分选通道 11、磁极通道 (例如如图 1 所示包括第一磁极通道 20 和第二磁极通道 16); 所述分选通道设置有多个分选通道入口与多个分选通道出口;

具体的, 如图 1-2 所示, 微通道单元由两个磁极通道和一个分选通道组成, 磁极通道用于合成两个磁极性相反的磁极阵列, 磁极阵列中的磁极阵列单元形状为三角形或半圆形, 用于为分选通道中的颗粒分离提供磁动力。分选通道内的载流体为磁性液体, 用于分选非磁性颗粒或者细胞。

所述磁分选单元包括永磁体、高导磁合金、设置在所述磁极通道中的磁极阵列; 其中, 所述高导磁合金用于将所述永磁体的磁场传导至所述磁极阵列, 以使所述磁极阵列在所述分选通道的同一侧左右位置产生高强度与高梯度且极性相反的两个磁场, 进而在所述分选通道将待处理颗粒按照尺寸大小分选到不同的所述分选通道出口。

磁分选单元由永磁体、高导磁合金以及磁极阵列组成, 永磁体的磁场通过高导磁合金传导至磁极阵列处, 被磁化的磁极阵列能够在分选通道的局部区域产生高强度和高梯度的磁场, 可以实现亚微米级别的生物样品或者颗粒的负磁泳分选, 以及同时对纳米级磁性颗粒和非磁性颗粒的磁泳和负磁泳分选。

磁分选单元由外部的永磁体提供磁场, 通过高导磁合金将磁场传导至磁极阵列, 被磁化后的具有特定形状的磁极阵列能够在微通道局部区域形成具有高强度和高梯度的磁场。其中永磁体材质剩磁大于等于 0.5 特斯拉的强磁铁, 高导磁合金材质为软磁合金 (例如坡莫合金、纳米晶或者硅钢片等), 厚度为 10-800 微米, 磁极阵列中的铁磁粉末材质为铁氧化物粉末或者铁颗粒粉末, 粉末粒径范围为 1-20 微米。

分选通道的作用是将颗粒按照尺寸大小进行分选, 通道宽度为 10-1000 微米, 包括两个通道入口和 2-3 个通道出口 (如图 1 中所示为 3 个分选通道出口的情况), 通道入口分为颗粒入口 2 和夹流入口 3, 其宽度比为 1:4-1:0.5, 颗粒入口 2 和夹流入口 3 的宽度之和与分选通道相同。在

颗粒入口 2 可通入不少于 2 种不同尺寸的颗粒或细胞，通过夹流作用可将颗粒或细胞进行聚焦，使其靠近磁极通道一侧，其聚焦宽度为 2-600 微米。颗粒入口 2 和夹流入口 3 中通入的液体载体均为磁性溶液（磁流体或者顺磁性溶液），当处于磁性溶液中的非磁性颗粒或细胞经过分选单元时，将会受到负磁泳力的排斥作用而远离磁极阵列，并且其所受的作用力与体积成正比，因此大尺寸

5 的颗粒所受的负磁泳力较大，其产生的侧向位移也更大，而小颗粒由于所受作用力小，侧向位移也更小，通过侧向位移的不同，在分选通道的出口处不同尺寸的颗粒或细胞将进入不同的分选通道出口，附图 1 中所示为 3 个分选通道出口，可将颗粒按照尺寸大小分选为 3 类，通道出口的数量与需要分选的颗粒的尺寸种类相同。当磁性颗粒（磁化率大于磁性溶液的磁化率）和非磁性颗粒混合经过磁分选单元时，两种颗粒所受的磁力方向相反，此时磁性颗粒将受到磁泳力作用而向

10 磁极阵列移动，而非磁性颗粒将受到负磁泳力而远离磁极阵列移动，从而在同一个微通道中同时实现了磁泳和负磁泳分选。

进一步的，所述磁极通道包括对称排布的第一磁极通道与第二磁极通道；所述第一磁极通道设置有第一磁极通道入口 1、所述第二磁极通道设置有第二磁极通道入口 15；所述第一磁极通道与所述第二磁极通道两者设置有一个共用的磁极通道出口；且所述第一磁极通道与所述第二磁极通道两者中均设置有微通道过滤柱；

15

所述第一磁极通道与所述第二磁极通道两者内部的磁极阵列的磁极性相反。

此外，所述分选通道入口包括：颗粒入口 2、夹流入口 3；所述颗粒入口 2 与所述夹流入口 3 两者的宽度之和与所述分选通道的宽度相同。

进一步的，所述颗粒入口 2 与所述夹流入口 3 的宽度比范围为 1:4-1:0.5；颗粒入口 2 与夹流入口 3 两个入口的流速相等，范围为 0.001 米/秒-0.01 米/秒；出口的宽度与分选通道相同，范围为 10-1000 微米。

20

进一步的，所述微通道单元的高度范围为 10-800 微米；

所述磁极通道的宽度范围为 5-500 微米，高度为 10-800 微米，长度大于 20 毫米。

所述分选通道宽度范围为 10-1000 微米，高度为 10-800 微米；

所述磁极阵列由三角形结构的铁磁粉末或者半圆形结构的铁磁粉末组成；磁极通道内部的磁极阵列长度为 1-10 毫米，由若各个三角形或者半圆形结构组成，其中三角形的为等边三角形，

25

底边宽为 10-500 微米，高度为 10-200 微米，若是半圆形结构，则半圆形的半径为 5-250 微米，三角形的尖端处或者半圆形顶端边缘到分选通道的侧壁面的距离为 1-25 微米。磁极通道中磁极阵列后端具有过滤柱结构，允许通过的通道宽度为 5 微米；

所述铁磁粉末的粒径范围为 1-20 微米；

- 5 所述高导磁合金为软磁合金；所述高导磁合金的厚度范围为 10-800 微米，长度与磁极阵列长度相等，范围为 1-10 毫米，其到磁极阵列的距离为 5-20 微米。

磁分选单元中的两个永磁体呈磁场方向相反布置，磁感线均垂直于高导磁合金片，材质为剩磁大于等于 0.5 特斯拉的强磁铁，体积 $\geq 1 \times 10^{-6}$ 立方米，永磁体到磁极阵列的距离为 1-2 毫米。

- 所述基底 5 由玻璃或透明树脂材料制成，所述芯片模型材料层 4 由聚二甲基硅氧烷（也即
10 PDMS）、玻璃或者透明树脂材料制成。

实施例 2

本发明实施例 2 还公开了一种磁分选微流控芯片，图 1 是磁分选微流控芯片整体结构图，图 2 是磁分选微流控芯片正视图，此实施例芯片为三级分选芯片，芯片模型材料层 4 为聚二甲基硅氧烷（PDMS），芯片的基底 5 为玻璃基底。

- 15 芯片的微通道单元包括分选通道 11、第一磁极通道 20 和第二磁极通道 16。分选通道 11 包括颗粒入口 2、夹流入口 3、第一分选通道出口 12、第二分选通道出口 13 和第三分选通道出口 14，颗粒入口 2 和夹流入口 3 的宽度比为 1:4-1:0.5，两者的宽度之和与分选通道 11 相同，范围为 5-1000 微米。第一磁极通道 20 包括第一磁极通道入口 1 和第一微通道过滤柱 22，第二磁极通道 16 包括第二磁极通道入口 15 和第二微通道过滤柱 23，两个磁极通道呈对称排布，并且共用一个磁极通道出口 18，
20 过滤柱结构详见附图 4。

- 芯片的磁分选单元 21 包括磁极通道内的第一磁极阵列 7、第二磁极阵列 10、第一高导磁合金 6、第二高导磁合金 9、第一永磁体 19 和第二永磁体 17 组成，其中永磁体用于提供磁场，两个永磁体的尺寸相同，磁体体积 $\geq 1 \times 10^{-6}$ 立方米，材质为剩磁大于等于 0.5 特斯拉的强磁铁。高导磁合金材质为软磁合金（例如坡莫合金、纳米晶或者硅钢片等），厚度为 10-800 微米。以图 2 为例，图 2 中第一永磁体 A19 的磁场方向为垂直纸面向下，第二永磁体 17 的磁场方向为垂直纸面向上。高导磁合金能够将永磁体的磁场传导至由铁磁粉末构成的磁极阵列处，磁极阵列由若干个三角形组成，被磁化后的磁极阵列能够在三角形尖端处产生高梯度的磁场。
- 25

- 附图 3 是图 2 中磁分选单元的局部放大图，其中展示了两个磁极阵列之间的磁感线，第一磁极阵列 7 为 N 极，第二磁极阵列 10 为 S 极。每个磁极阵列的长度范围（L1）和（L3）均为 1-10 毫米，
30 第一高导磁合金 6 和第二高导磁合金 9 的长度范围（L2）和（L4）与磁极阵列长度相等，范围也是

1-10 毫米。两个磁极阵列之间的距离 (L5) 为 1-3 毫米, 第三高导磁合金嵌入区域 8 的长度等于 $L1+L5+L3$ 。

附图 4 是图 3 中磁分选单元结构尺寸示意图, 分选通道和磁极通道的高度相等, 范围为 10-800 微米。分选通道的宽度 (W1) 为 10-1000 微米, 长度大于 20 毫米, 磁极通道的宽度 (W2) 为 5-500 微米, 长度大于 20 毫米, 第一高导磁合金 6 和第二高导磁合金 9 到磁极阵列的距离 (W3) 为 5-20 微米, 磁极阵列三角形尖端处到分选通道侧面的距离 (W4) 为 1-25 微米, 两个磁极尖端的距离 (W5) 为 10-500 微米, 该距离即为三角形的底边长度。在磁极通道内的过滤柱结构中, 允许通过的通道宽度 (W7) 为 5 微米。第一永磁体 19 和第二永磁体 17 到磁极阵列的距离 (W8) 为 1-2 毫米。

附图 5 是分选通道结构尺寸示意图。其中第三高导磁合金嵌入区域 8 到分选通道侧面的距离 (W11) 为 50-100 微米, 分选通道出口的宽度 (W9) 与分选通道宽度 (W1) 相等, 为 10-1000 微米, 三个分选通道出口的宽度相等, 每两个出口通道之间的距离 (W10) 为 2-100 微米。

在进行颗粒或者细胞分选时, 首先将不同尺寸的颗粒或者细胞在磁性液体中均匀混合, 颗粒浓度均为 2×10^7 个/毫升, 此实施例中以直径为 0.5 微米、1 微米和 2 微米的颗粒为例, 将三种颗粒在磁性液体 (磁流体或者顺磁性溶液) 中等量均匀混合, 然后用 0.001 米/秒-0.01 米/秒的流速将颗粒混合液体从颗粒入口 2 注入分选通道 11, 同时用相同的流速将无颗粒的磁性液体从夹流入口 3 注入, 通过夹流作用可将颗粒或细胞进行聚焦, 使其靠近磁极通道一侧, 其聚焦宽度为 2-600 微米。当处于磁性溶液中的非磁性颗粒或细胞经过磁分选单元 21 时, 将会受到磁极阵列产生的负磁泳力作用而远离磁极阵列, 由于磁极阵列尖端处离分选通道 11 的距离为 5 微米之内, 在此范围内磁极阵列能够产生高强度 (≥ 2.3 特斯拉) 和高梯度 (≥ 1100 特斯拉/米) 的磁场, 因此能够对小尺寸颗粒产生足够的分选磁力, 并且颗粒所受的磁力与体积成正比, 因此大尺寸的颗粒所受的负磁泳力较大, 其产生的侧向位移也更大, 而小颗粒由于所受作用力小, 侧向位移也更小, 通过侧向位移的不同, 在分选通道的出口处不同尺寸的颗粒或细胞将进入不同的分选通道出口, 附图 1 中 0.5 微米颗粒将进入第三分选通道出口 14, 1 微米颗粒将进入第二分选通道出口 13, 2 微米颗粒将进入第一分选通道 12, 从而实现了三种不同尺寸颗粒的分离。

当纳米磁性颗粒 (磁化率大于磁性溶液的磁化率, 直径为 0.2-1 微米) 和非磁性颗粒 (直径大于等于 0.5 微米) 以及磁性溶液混合, 然后从夹流入口 3 注入, 并且将颗粒入口 2 作为夹流入口 3 注入磁性液体, 在经过磁分选单元 21 时, 两种颗粒所受的磁力方向相反, 此时磁性颗粒将受到磁泳力作用而向磁极阵列移动, 而非磁性颗粒将受到负磁泳力而远离磁极阵列移动, 在附图 1 中 0.5 微米的非磁性颗粒将进入第二分选通道出口 13 和第一分选通道出口 12, 0.2-1 微米的纳米磁性颗粒将进入第三分选通道出口 14, 从而在同一个微通道中同时实现了磁泳和负磁泳分选。

实施例 3

本发明实施例 2 还公开了一种磁分选微流控芯片的制作方法, 如图 6-7 所示, 包括:

步骤 201、用 MEMS（微机电系统）工艺、软光刻方法或通过 3D 打印机打印制作微流控芯片；所述微流控芯片中具有微通道单元和多个高导磁合金嵌入区域；所述微通道单元包括：分选通道、磁极通道；所述磁极通道的数量为两个；所述高导磁合金嵌入区域包括第一区域、第二区域、第三区域；两个所述磁极通道各有一磁极通道入口，两个所述磁极通道共用一个磁极通道出口；

5 步骤 202、在所述第三区域嵌入第三高导磁合金，并在所述第三高导磁合金上方固定第三永磁体，所述第三永磁体的磁感线方向垂直于所述第三高导磁合金所在平面；

步骤 203、将由铁磁粉末与纯水混合均匀的溶液由两个所述磁极通道入口注入两个所述磁极通道中，以在所述第三高导磁合金、所述第三永磁体以及所述磁极通道中的过滤柱结构的作用下，将所述铁磁粉末初步固定在预设磁极阵列区域；

10 步骤 204、将液态 PDMS（聚二甲基硅氧烷）由两个所述磁极通道入口注入两个所述磁极通道，并穿过微通道过滤柱结构，且在第一区域和第二区域分别嵌入第一高导磁合金 6 与第二高导磁合金，然后使液态 PDMS 固化，从而将所述铁磁粉末完全固定在所述预设磁极阵列区域；所述第一高导磁合金和第二高导磁合金到磁极阵列的距离为 5-20 微米；

15 步骤 205、将所述第三高导磁合金和所述第三永磁体从所述微流控芯片中撤出，然后在所述第一高导磁合金 6 上方固定第一永磁体，在所述第二高导磁合金上方固定第二永磁体；所述第一永磁体与所述第二永磁体两者的磁感线均垂直于所述平面，但两者的磁极方向相反。

在一个具体的实施例中，所述溶液中铁磁粉末与纯水的质量比例范围为 1:500-1:50；所述溶液通过振动器和超声振荡器振荡均匀。

在一个具体的实施例中，所述液态 PDMS 中的预聚体和固化剂的比例范围为 3:1-12:1；

20 液态 PDMS 通过被放置在烘箱中用 80℃ 的温度烘烤 0.5-24 小时实现固化。

在一个具体的实施例中，

所述第三永磁体的体积 $\geq 1 \times 10^{-6}$ 立方米，材质剩磁大于等于 0.5 特斯拉；

所述第三永磁体与所述分选通道侧壁面的距离为 100-200 微米

具体的，附图 7 是磁分选芯片制作方法流程图，可以分为六个步骤。

25 第一步是用软光刻方法制作常规的微流控芯片，通过该步骤可制作芯片的微通道单元，包括第一磁极通道 20、第二磁极通道 16 和分选通道 11，以及第一高导磁合金嵌入区域 25、第二高导磁合

金嵌入区域 26 和第三高导磁合金嵌入区域 8。

第二步是在第三高导磁合金嵌入区域 8 中嵌入第三高导磁合金 24，使其到分选通道侧壁面的距离为 100-200 微米。

第三步是在第三高导磁合金 24 上方固定第三永磁体 27，第三永磁体 27 的体积 $\geq 1 \times 10^{-6}$ 立方米，
5 材质剩磁大于等于 0.5 特斯拉的强磁铁，磁场方向垂直纸面向下。

第四步是将铁磁粉末（材质为铁氧体粉末或者铁颗粒粉末，粒径范围 1-20 微米）与纯水按照 1:50-1:500 的质量比例配置成混合液体，用振动器振动 1 分钟，再用超声振荡器用 60 瓦的功率振荡 2 分钟，使粉末均匀分散后从第一磁极通道入口 1 和第二磁极通道入口 15 注入磁极通道中，在第一微通道过滤柱 22、第二微通道过滤柱 23、第三高导磁合金 24 和第三永磁体 27 的作用下，将铁磁
10 粉末初步固定在磁极阵列区域，其中微通道过滤柱能够将铁磁粉末截留，而液体则可以正常流通。

第五步是将液态的聚二甲基硅氧烷（PDMS，预聚体和固化剂的比例为 3:1-12:1）由第一磁极通道入口 1 和第二磁极通道入口 15 注入磁极通道，使其穿过微通道过滤柱结构，接着在第一高导磁合金嵌入区域 25 和第二高导磁合金嵌入区域 26 分别嵌入第一高导磁合金 6 和第二高导磁合金 9，然后放入烘箱中用 80℃ 的温度烘烤 1-2 小时，使液态 PDMS 固化，从而将铁磁粉末固定在磁极阵列区
15 域。

第六步是将第三高导磁合金 24 和第三永磁体 27 从芯片中撤出，然后 19 和第二永磁体 17，两个永磁体的磁感为：第一永磁体 19 的磁场方向垂直纸面向上，第二永磁体 17 的磁场方向则垂直纸面向下，从而使两个磁极阵列产生的磁场方向相反，并且均平行于微通道底面，至此便完成了磁分选芯片的制作。

20 以此，通过本方案中的磁分选微流控芯片，将负磁泳分选的分辨率提高到亚微米级别，并且将分选尺寸差别的分辨率提高到 1 微米。与此同时，

本发明能够在距离微通道的 1-25 微米的区域构建磁极阵列，可使磁极阵列和分选样品的磁力作用距离缩短至 25 微米以内，并通过软磁合金将永磁体产生的强磁场传导至磁极阵列，在微通道内部产生足够强的磁场强度和磁场强度梯度，使分选样品所受到的磁力得到极大提升。在负磁泳模式下，
25 可以实现直径为 0.5 微米及以上非磁性颗粒或者生物样品的二级分选和三级分选，将负磁泳分选的分辨率从微米级别提高到亚微米级别，并且将颗粒分选尺寸差别的分辨率提升至 0.5 微米，即可以分选直径尺寸差别为 0.5 微米的颗粒或者细胞，例如分选 0.5 微米和 1 微米非磁性颗粒。在磁泳和负磁泳相结合的模式下，可以实现纳米级磁性颗粒和 0.5 微米及以上非磁性颗粒的分选。以上两种分选模式的通量均能达到 10^6 个/小时。

30 此外，本发明除了可以进行非磁性粒子的负磁泳分选，也可以用于磁性粒子的捕获，例如捕获与磁珠特异性结合的生化样品，经过功能性修饰的磁珠可以通过抗原抗体特异性结合作用吸附在生化样品表面，从而使生化样品带有磁性而被捕获在磁极阵列附近，此时分选通道中的液体载体为非磁性液体。

本领域技术人员可以理解附图只是一个优选实施场景的示意图，附图中的模块或流程并不一定是实施本发明所必须的。

本领域技术人员可以理解实施场景中的装置中的模块可以按照实施场景描述进行分布于实施场景的装置中，也可以进行相应变化位于不同于本实施场景的一个或多个装置中。上述实施场景
5 的模块可以合并为一个模块，也可以进一步拆分成多个子模块。

上述本发明序号仅仅为了描述，不代表实施场景的优劣。

以上公开的仅为本发明的几个具体实施场景，但是，本发明并非局限于此，任何本领域的技术人员能思之的变化都应落入本发明的保护范围。

权 利 要 求 书

1. 一种磁分选微流控芯片, 其特征在于, 包括: 基底、芯片模型材料层、
微通道单元、磁分选单元; 所述芯片模型材料层设置在所述基底上, 所述微通道单元与所属磁分
5 选单元均设置在所述芯片模型材料层中;

所述微通道单元包括分选通道、磁极通道; 所述分选通道设置有多个分选通道入口与多个分
选通道出口;

所述磁分选单元包括永磁体、高导磁合金、设置在所述磁极通道中的磁极阵列; 其中, 所
述高导磁合金用于将所述永磁体的磁场传导至所述磁极阵列, 以使所述磁极阵列在所述分选通道
10 的同一侧左右位置产生高强度与高梯度且极性相反的两个磁场, 进而在所述分选通道将待处理颗
粒按照尺寸大小分选到不同的所述分选通道出口。

2. 如权利要求 1 所述的芯片, 其特征在于, 所述磁极通道包括对称排布的第一磁极通道与
第二磁极通道; 所述第一磁极通道设置有第一磁极通道入口、所述第二磁极通道设置有第二磁极
通道入口; 所述第一磁极通道与所述第二磁极通道两者设置有一个共用的磁极通道出口; 且所述
15 第一磁极通道与所述第二磁极通道两者中均设置有微通道过滤柱;

所述第一磁极通道与所述第二磁极通道两者内部的磁极阵列的磁极性相反。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的芯片, 其特征在于, 所述分选通道入口包括: 颗粒入口、夹流
入口; 所述颗粒入口与所述夹流入口两者的宽度之和与所述分选通道的宽度相同。

4. 如权利要求 3 所示的方法, 其特征在于, 所述颗粒入口与所述夹流入口的宽度比范围为
20 1:4-1:0.5。

5. 如权利要求 1 所述的芯片, 其特征在于, 所述微通道单元的高度范围为 10-800 微米;

所述磁极通道的宽度范围为 5-500 微米;

所述分选通道宽度范围为 10-1000 微米;

所述磁极阵列由三角形结构的铁磁粉末或者半圆形结构的铁磁粉末组成;

所述铁磁粉末的粒径范围为 1-20 微米；

所述磁极阵列尖端处到分选通道的距离为 1-25 微米；

所述高导磁合金为软磁合金；所述高导磁合金的厚度范围为 10-800 微米。

6. 如权利要求 1 所述的芯片，其特征在于，所述基底由玻璃或透明树脂材料制成，所述芯片模型材料层由聚二甲基硅氧烷、玻璃或者透明树脂材料制成。

7. 一种磁分选微流控芯片的制作方法，其特征在于，包括：

用 MEMS 工艺、软光刻方法或通过 3D 打印机打印制作微流控芯片；所述微流控芯片中具有微通道单元和多个高导磁合金嵌入区域；所述微通道单元包括：分选通道、磁极通道；所述磁极通道的数量为两个；所述高导磁合金嵌入区域包括第一区域、第二区域、第三区域；两个所述磁极通道各有一磁极通道入口，两个所述磁极通道共用一个磁极通道出口；

在所述第三区域嵌入第三高导磁合金，并在所述第三高导磁合金上方固定第三永磁体，所述第三永磁体的磁感线方向垂直于所述第三高导磁合金所在平面；

将由铁磁粉末与纯水混合均匀的溶液由两个所述磁极通道入口注入两个所述磁极通道中，以在所述第三高导磁合金、所述第三永磁体以及所述磁极通道中的过滤柱结构的作用下，将所述铁磁粉末初步固定在预设磁极阵列区域；

将液态 PDMS 由两个所述磁极通道入口注入两个所述磁极通道，并穿过微通道过滤柱结构，且在第一区域和第二区域分别嵌入第一高导磁合金与第二高导磁合金，然后使液态 PDMS 固化，从而将所述铁磁粉末完全固定在所述预设磁极阵列区域；

将所述第三高导磁合金和所述第三永磁体从所述微流控芯片中撤出，然后在所述第一高导磁合金上方固定第一永磁体，在所述第二高导磁合金上方固定第二永磁体；所述第一永磁体与所述第二永磁体两者的磁感线均垂直于所述平面，但两者的磁极方向相反；

所述第一高导磁合金和第二高导磁合金到磁极阵列的距离为 5-20 微米。

8. 如权利要求 7 所述的方法，其特征在于，所述溶液中铁磁粉末与纯水的质量比例范围为 1:500-1:50；所述溶液通过振动器和超声振荡器振荡均匀。

9. 如权利要求 7 所述的方法，其特征在于，所述液态 PDMS 中的预聚体和固化剂的比例范围为 3:1-12:1；

液态 PDMS 通过被放置在烘箱中用 80℃ 的温度烘烤 0.5-24 小时实现固化。

10. 如权利要求 7 所述的方法，其特征在于，

5 所述第三永磁体的体积 $\geq 1 \times 10^{-6}$ 立方米，材质剩磁大于等于 0.5 特斯拉；

所述第三永磁体与所述分选通道侧壁面的距离为 100-200 微米。

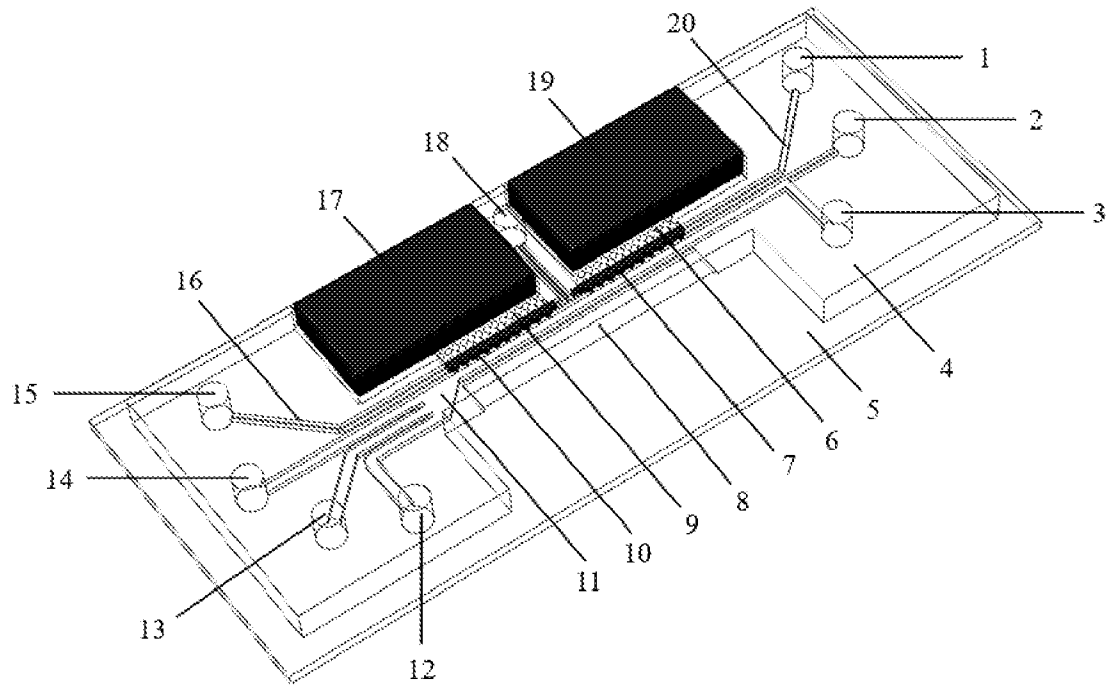


图 1

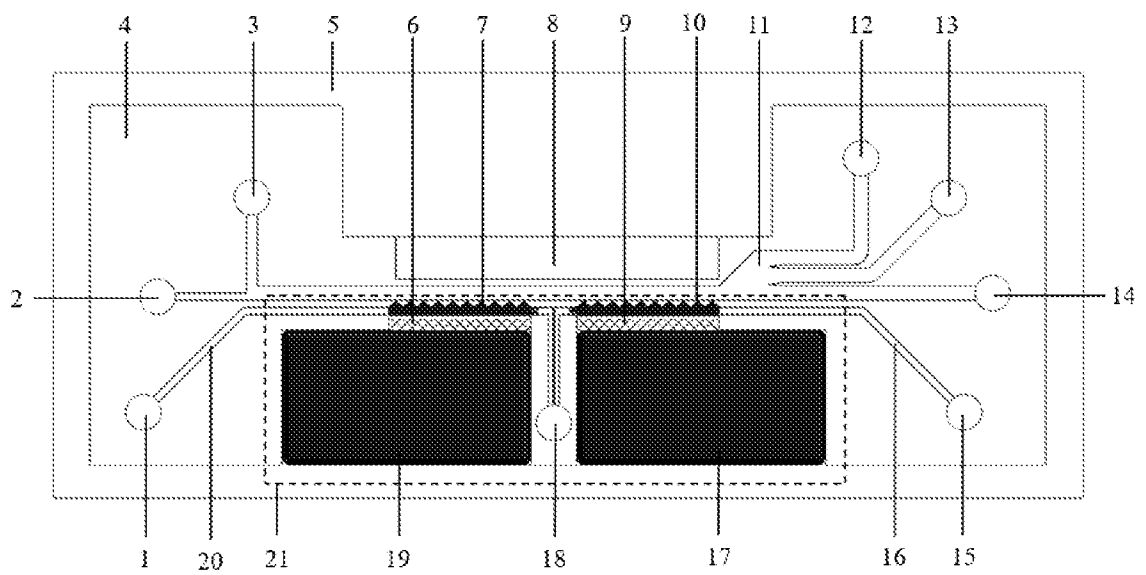


图 2

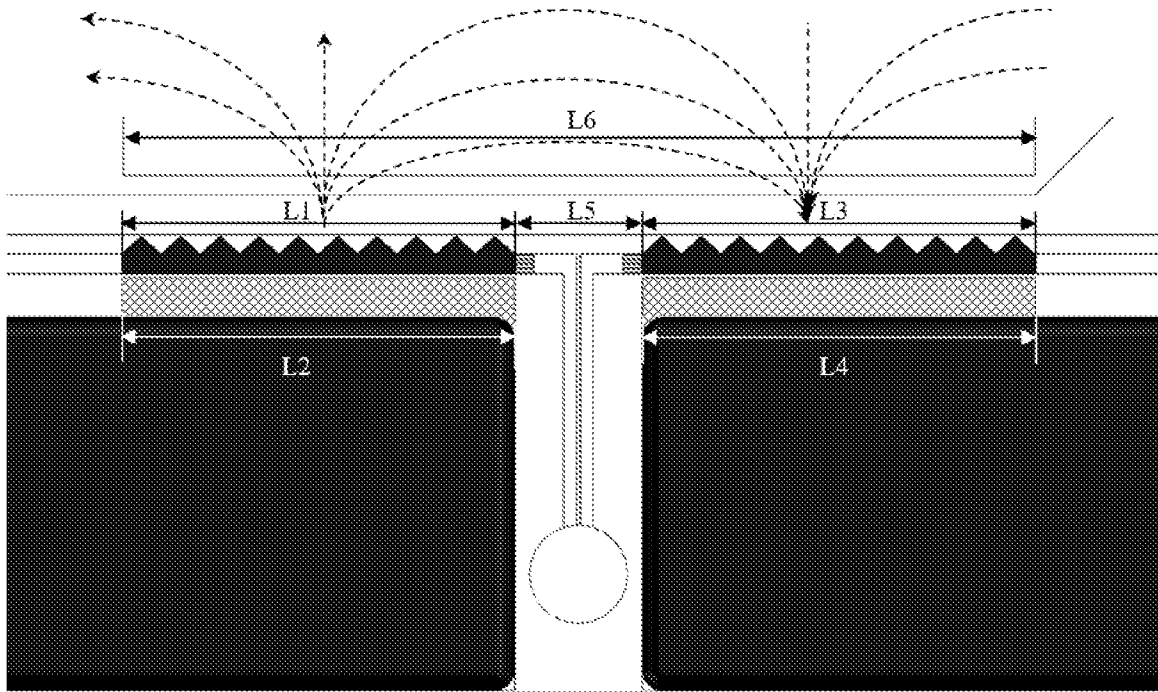


图 3

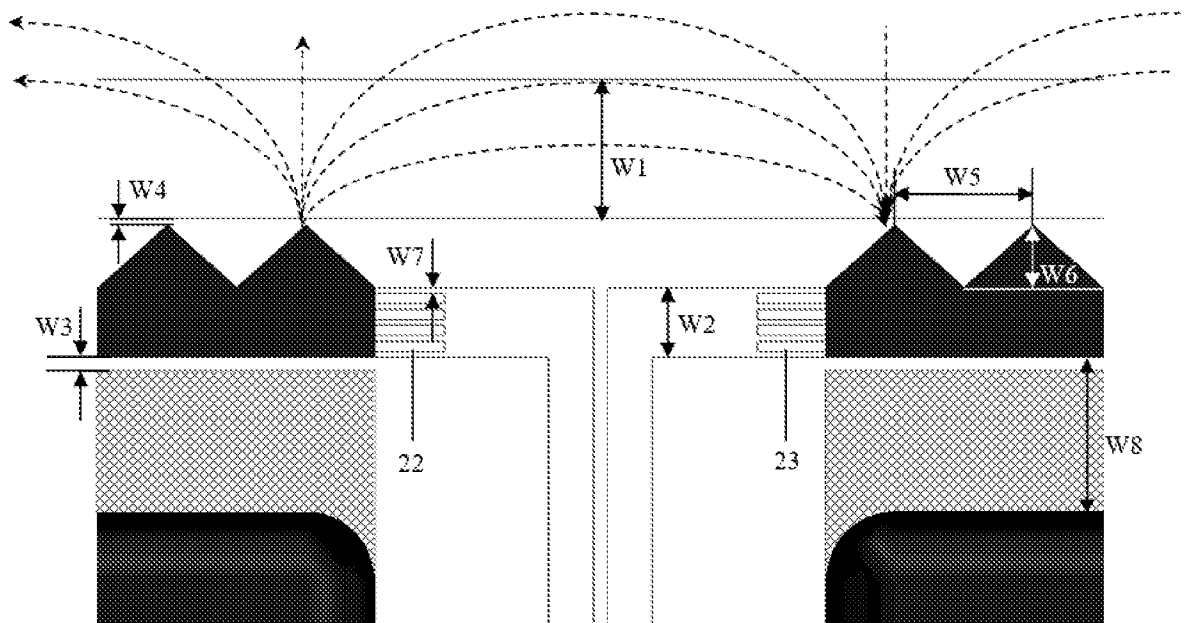


图 4

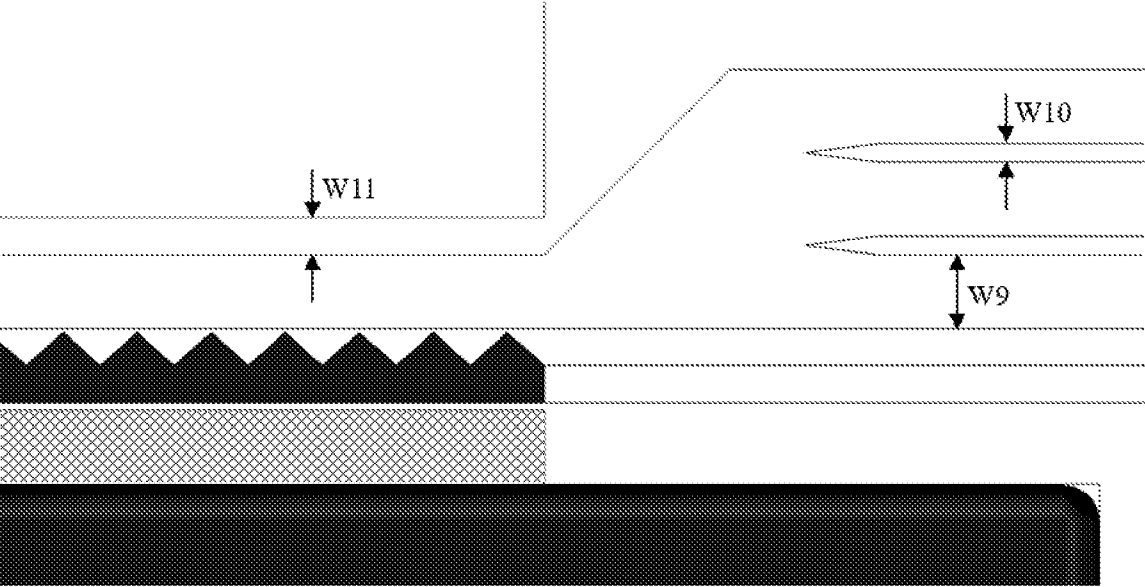


图 5

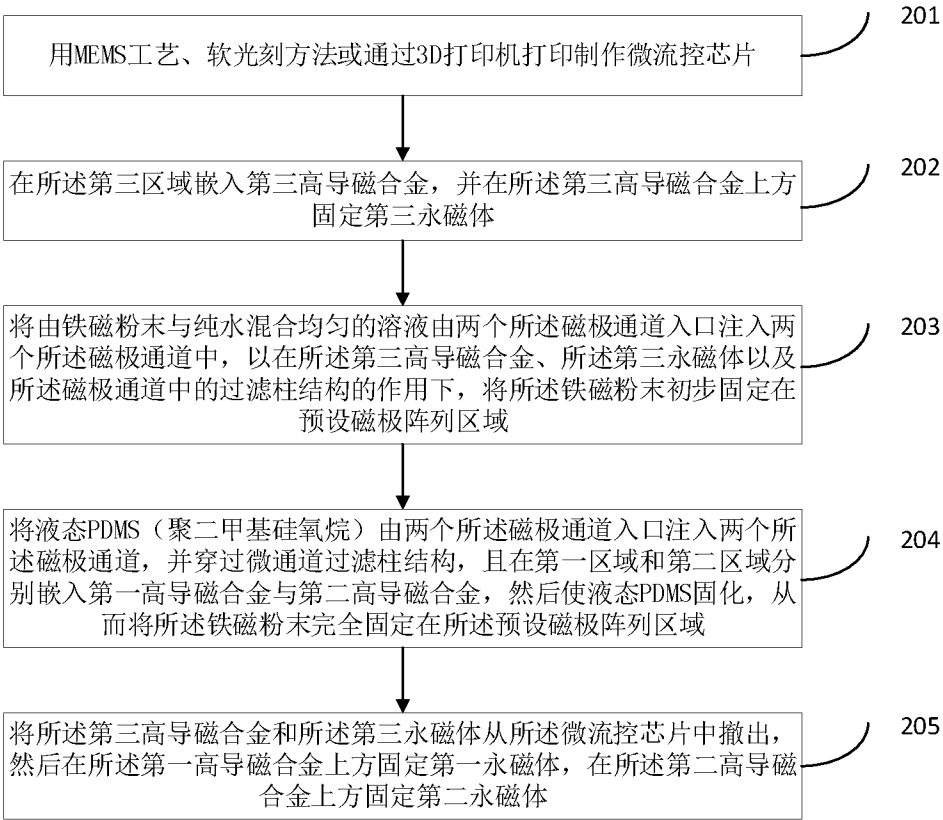


图 6

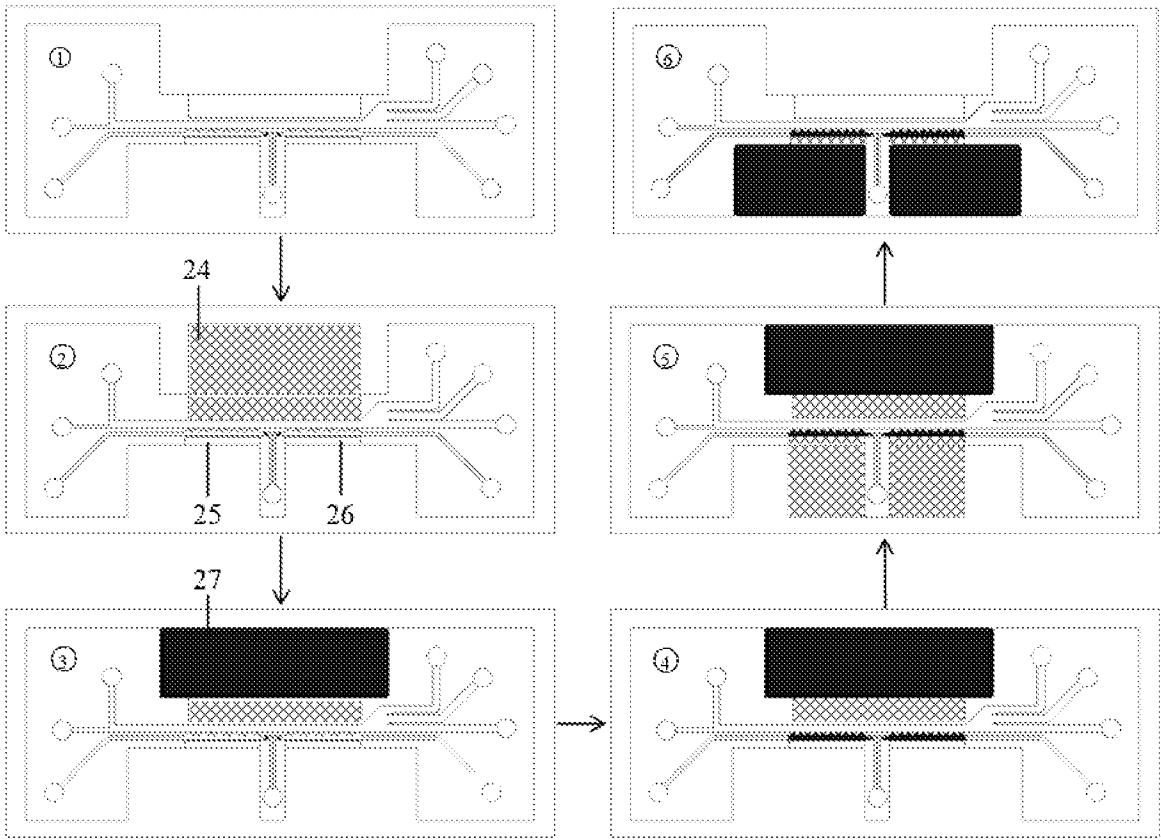


图 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/116866

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

B01L 3/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

B01L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, IEEE: 分选, 分类, 微流, 通道, 磁极, 永磁体, 磁铁, 颗粒, 流, sorting, classification, micro-flow, microfluidic, channel, magnetic pole, permanent magnet, magnet, particles, fluid

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 209451870 U (KUNMING UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 01 October 2019 (2019-10-01) description, paragraphs [0023]-[0030], and figures 1-4	1-10
A	WO 2010117458 A1 (HARVARD COLLEGE et al.) 14 October 2010 (2010-10-14) entire document	1-10
A	CN 101842161 A (CYNVENIO BIOSYSTEMS, INC.) 22 September 2010 (2010-09-22) entire document	1-10
A	CN 110964636 A (SOUTHEAST UNIVERSITY) 07 April 2020 (2020-04-07) entire document	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 May 2021

Date of mailing of the international search report

23 June 2021

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/116866

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	209451870	U	01 October 2019	None			
WO	2010117458	A1	14 October 2010	US	2012080360	A1	05 April 2012
				US	8689981	B2	08 April 2014
CN	101842161	A	22 September 2010	WO	2009026566	A1	26 February 2009
				GB	2464433	A	21 April 2010
				GB	2464433	B	20 June 2012
				US	2009053799	A1	26 February 2009
				JP	2010536565	A	02 December 2010
				GB	201002776	D0	07 April 2010
				EP	2178646	A1	28 April 2010
CN	110964636	A	07 April 2020	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/116866

A. 主题的分类

B01L 3/00 (2006.01) i

按照国际专利分类 (IPC) 或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献 (标明分类系统和分类号)

B01L

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库 (数据库的名称, 和使用的检索词 (如使用))

CNABS, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, IEEE: 分选, 分类, 微流, 通道, 磁极, 永磁体, 磁铁, 颗粒, 流, sorting, classification, micro-flow, microfluidic, channel, magnetic pole, permanent magnet, magnet, particles, fluid

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 209451870 U (昆明理工大学) 2019年 10月 1日 (2019 - 10 - 01) 说明书第[0023]-[0030]段, 图1-4	1-10
A	WO 2010117458 A1 (HARVARD COLLEGE等) 2010年 10月 14日 (2010 - 10 - 14) 全文	1-10
A	CN 101842161 A (辛温尼奥生物系统公司) 2010年 9月 22日 (2010 - 09 - 22) 全文	1-10
A	CN 110964636 A (东南大学) 2020年 4月 7日 (2020 - 04 - 07) 全文	1-10

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2021年 5月 13日

国际检索报告邮寄日期

2021年 6月 23日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局 (ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

张莹

电话号码 86-(20)-28950735

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/116866

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利		公布日 (年/月/日)
CN	209451870	U	2019年 10月 1日	无		
WO	2010117458	A1	2010年 10月 14日	US	2012080360	A1 2012年 4月 5日
				US	8689981	B2 2014年 4月 8日
CN	101842161	A	2010年 9月 22日	WO	2009026566	A1 2009年 2月 26日
				GB	2464433	A 2010年 4月 21日
				GB	2464433	B 2012年 6月 20日
				US	2009053799	A1 2009年 2月 26日
				JP	2010536565	A 2010年 12月 2日
				GB	201002776	D0 2010年 4月 7日
				EP	2178646	A1 2010年 4月 28日
CN	110964636	A	2020年 4月 7日	无		