

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480039700.6

[51] Int. Cl.

C09J 5/10 (2006.01)

G01N 15/06 (2006.01)

G01N 33/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 12 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 100567429C

[22] 申请日 2004.10.13

[21] 申请号 200480039700.6

[86] 国际申请 PCT/US2004/033791 2004.10.13

[87] 国际公布 WO2006/043922 英 2006.4.27

[85] 进入国家阶段日期 2006.7.3

[73] 专利权人 北京博昂尼克微流体技术有限公司
地址 102200 北京市昌平区白浮泉路 10 号 2 号楼 725 室

〔72〕发明人 周 朋 林肯·C·扬

[56] 参考文献

US6509085B1 2003.1.21

US6074725A 2000.6.13

WO99/56954 A1 1999.11.11

US2002/0182241A1 2002.12.5

审查员 艾变开

〔54〕发明名称

层状微流体结构与制造方法

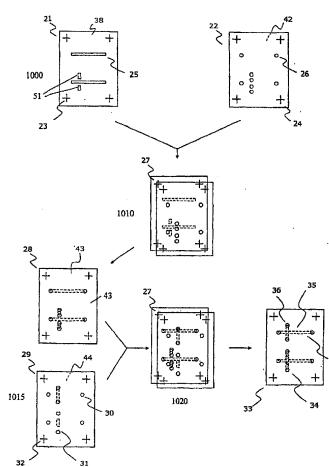
〔57〕 摘要

层状微流体结构与制造方法，描述了一种通过用弱键合试剂，尤其是乙腈与醇类的混合物，键合二个或二个以上含有微结构的部件(层)来制备聚合物微流体结构的方法。方法之一，乙腈可用作弱键合试剂来封闭非弹性聚合物如聚苯乙烯，聚碳酸酯，聚甲基丙烯酸甲酯或其它线性高聚物上的微结构以形成三维的微流体空间。键合步骤包括在较低的特定温度下用弱键合试剂温润至少一个聚合物待键合的表面并使之与另一待键合表面接触，热活化并维持该键合温度一定时间。所述相接触的聚合物可在升温加压引发键合前滑动对准。本发明也描述了一种层状聚合物微结构。

[74] 专利代理机构 北京市商泰律师事务所

代理人 毛燕生

权利要求书 5 页 说明书 12 页 附图 7 页



1. 一种层状微流体结构，其包含：

第一聚合元件，该元件具有第一和第二表面，其中至少所述表面之一包含微结构，且其中所述第一聚合元件为聚合材料；及

第二聚合元件，该元件具有第一和第二表面，其中所述第二聚合元件的第一和第二表面中的一者分别通过键合试剂固定于所述第一聚合元件的第二和第一表面中的一者；其中所述键合试剂是乙腈或是乙腈与惰性溶剂的混合物；

其中所述第一、第二聚合元件包括聚苯乙烯材料、聚碳酸酯材料或丙烯酸类聚合物材料。

2. 根据权利要求 1 所述的微流体结构，其中所述第一和第二表面基本上是平整且平行的。

3. 根据权利要求 1 所述的微流体结构，其中所述第一和第二表面不平行。

4. 根据权利要求 1 所述的微流体结构，其中所述第二聚合元件为薄膜。

5. 根据权利要求 1 所述的微流体结构，其中所述微结构为微流体路径。

6. 根据权利要求 1 所述的微流体结构，其中所述微结构为微通道。

7. 根据权利要求 1 所述的微流体结构，其中所述微结构为微储槽。

8. 根据权利要求 1 所述的微流体结构，其中所述微结构为微阀。

9. 根据权利要求 1 所述的微流体结构，其中所述微结构为微过滤器。

10. 根据权利要求 1 所述的微流体结构，其中所述第二聚合元件在所述第一和第二表面的至少一者中包括微流体路径。

11. 根据权利要求 1 所述的微流体结构，其中所述第一和第二聚合元件的至少一者中包含多个微结构。

12. 根据权利要求 11 所述的微流体结构，其中所述多个微结构中的至少两个相互连通。

13. 根据权利要求 1 所述的微流体结构，其进一步包含各自具有第一和第二表面的 n 个另外的层压聚合元件，其中所述每第 n 个元件的第一和第二表面的至少一者通过所述键合试剂固定于直接相邻元件的对应第二或第一表面上。

14. 根据权利要求 13 所述的微流体结构，其中所述 n 个元件中至少有 n-1 个元件的所述第一和第二表面中至少一者包括微结构。

15. 根据权利要求 14 所述的微流体结构，其中所述至少 n-1 个元件的至少一者包括

多个微结构。

16. 根据权利要求 15 所述的微流体结构，其中所述多个微结构的至少两个相互连通。

17. 根据权利要求 15 所述的微流体结构，其中所述 n 个元件的每一者的所述第一和第二表面基本上是平整且平行的。

18. 根据权利要求 13 所述的微流体结构，其中所述 n 个元件的每一者的所述第一和第二表面基本上是平整的，而且其中所述 n 个元件的至少一者的所述第一和第二表面不平行。

19. 根据权利要求 14 所述的微流体结构，其中所述微结构为微流体路径。

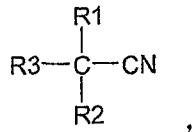
20. 根据权利要求 14 所述的微流体结构，其中所述微结构为微通道。

21. 根据权利要求 14 所述的微流体结构，其中所述微结构为微储槽。

22. 根据权利要求 14 所述的微流体结构，其中所述微结构为微阀。

23. 根据权利要求 14 所述的微流体结构，其中所述微结构为微过滤器。

24. 根据权利要求 1 所述的微流体结构，其中所述键合试剂具有如下化学式：



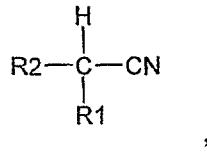
其中，

$\text{R}_1 = \text{H}$ 或 R ，其中 $\text{R} =$ 烷基；

$\text{R}_2 = \text{H}$ 或 R ，其中 $\text{R} =$ 烷基，且

$\text{R}_3 = \text{H}$ 或 R ，其中 $\text{R} =$ 烷基。

25. 根据权利要求 1 所述的微流体结构，其中所述键合试剂具有如下化学式：

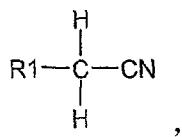


其中，

$\text{R}_1 = \text{H}$ 或 R ，其中 $\text{R} =$ 烷基，且

$\text{R}_2 = \text{H}$ 或 R ，其中 $\text{R} =$ 烷基。

26. 根据权利要求 1 所述的微流体结构，其中所述键合试剂具有如下化学式：



其中，

R1 = H 或 R，其中 R = 烷基。

27. 一种层压至少两个聚合元件以形成层状聚合物微流体结构的方法，其包含：

将键合试剂涂覆于所述至少两个聚合元件中的一者的表面上；及

使所述至少两个聚合元件的相对表面相邻接触，所述相对表面包括具有所述已涂覆所述键合试剂的表面；

在涂覆所述键合试剂之前，冷却所述至少两个聚合元件的其中一者；

其中所述键合试剂是乙腈或是乙腈与惰性溶剂的混合物；

其中所述两个聚合元件包括聚苯乙烯材料、聚碳酸酯材料或丙烯酸类聚合物材料。

28. 根据权利要求 27 所述的方法，其进一步包含在使所述至少两个聚合元件的相对表面相邻接触之后，热活化键合试剂。

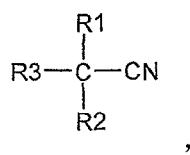
29. 根据权利要求 27 所述的方法，其进一步包含在热活化键合试剂的同时，向所述至少两个聚合元件施加压力。

30. 根据权利要求 28 所述的方法，其进一步包含在热活化键合试剂之前，使所述至少两个聚合元件对准。

31. 根据权利要求 27 所述的方法，其进一步包含在涂覆所述键合试剂并使所述至少两个聚合元件的相对表面相邻接触之后，将所述至少两个聚合元件滑动对准。

32. 根据权利要求 27 所述的方法，其进一步包含在涂覆所述键合试剂之前和使所述至少两个聚合元件的相对表面相邻接触之后，使所述至少两个聚合元件对准。

33. 根据权利要求 27 所述的方法，其中所述键合试剂具有如下化学式：



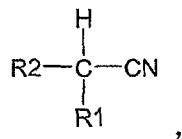
其中，

R₁ = H 或 R, 其中 R = 烷基；

R₂ = H 或 R, 其中所述 R = 烷基；且

R₃ = H 或 R, 其中 R = 烷基。

34. 根据权利要求 27 所述的方法，其中所述键合试剂具有如下化学式：

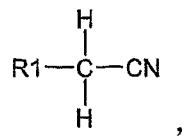


其中，

R₁ = H 或 R, 其中 R = 烷基；

R₂ = H 或 R, 其中所述 R = 烷基。

35. 根据权利要求 27 所述的方法，其中所述键合试剂具有如下化学式：



其中，

R₁ = H 或 R, 其中 R = 烷基。

36. 根据权利要求 27 所述的方法，其中所述键合试剂为乙腈。

37. 一种用于制造层状聚合微流体结构的方法，其包含：

提供具有第一和第二表面的第一聚合元件，其中所述表面的至少一者包括微结构，而且其中所述第一聚合元件为聚合材料；

提供至少一个具有第一和第二表面的第二聚合元件，其中所述第一聚合元件的所述第一和第二表面中的一者拟固定于所述第二聚合元件的对应第二和第一相对表面；

将所述键合试剂涂覆于所述第一和第二聚合元件的至少一者上；

及使所述相对表面相邻接触；在使所述相对表面相邻接触之后热活化所述键合试剂；其中所述键合试剂是乙腈或是乙腈与惰性溶剂的混合物；

其中所述第一、第二聚合元件包括聚苯乙烯材料、聚碳酸酯材料或丙烯酸类聚合物材料。

38. 根据权利要求 37 所述的方法，其包含在接近室温或更低的温度下，涂覆所述键合试剂。

39. 根据权利要求 37 所述的方法，其中涂覆所述键合试剂包含将所述键合试剂喷洒于所述第一和第二聚合元件的至少一者的所述第一和第二表面的一者上。

40. 根据权利要求 37 所述的方法，其中涂覆所述键合试剂包含将所述第一和第二聚合元件的至少一者浸入所述键合试剂中。

41. 根据权利要求 37 所述的方法，其中涂覆所述键合试剂包含使所述第一和第二聚合元件相邻接触，并将所述弱溶剂键合试剂涂覆于所述已相邻接触的元件的至少一个共用边缘上。

42. 根据权利要求 37 所述的方法，其进一步包含在使所述第一和第二聚合元件相邻接触之后、涂覆所述键合试剂之后、热活化键合试剂之前使所述第一和第二聚合元件对准。

43. 根据权利要求 37 所述的方法，其进一步包含在使所述第一和第二聚合元件相邻接触之后、涂覆所述键合试剂之前，使所述第一和第二聚合元件对准。

44. 根据权利要求 37 所述的方法，其进一步包含在热活化键合试剂期间，向所述已相邻接触的元件的暴露表面施加压力。

层状微流体结构与制造方法

技术领域

本发明主要针对微流体领域，更具体地说，是针对一种层状聚合物微流体结构及这种层状聚合物微流体结构的制造方法。

背景技术

操纵微小体积的生物和化学流体的技术广泛地被称为微流体学。微流体学已有的和潜在的应用包括疾病诊断、生命科学研究、生物与/或化学传感器的开发及该领域技术人员所了解的其它应用。

由单个或数个具有一个互相连通或不相互连通的流体路径的基板及其盖板所形成的微流体结构通常可称为微流体芯片。有时将高度集成的微流体芯片称为“芯片上的实验室（Lab On a Chip）”。无机材料如玻璃、石英或硅制成的微流体芯片具有抗有机溶剂、高的热稳定性与结构稳定性和高精确的加工精度等特性。这些芯片一般采用已成熟的半导体工业微制造技术加工制造而成。然而，当流体路径需要较大的面积或所述芯片为一次性使用芯片时，无机芯片的材料和制造成本会高的令人无法接受。此外，许多已建立的生物分析方法利用了聚合物的表面特性。而在无机材料表面上重新开发这些分析法将需要大量的时间和资源投入。

与上文所述的无机微流体结构不同，聚合物亦可用来制造微流体结构或器件。聚合物微流体结构具有材料成本低和可产业化的潜在优势。然而，用聚合物制造微流体芯片面临许多挑战。举例而言，微流体芯片可以含有密封的微结构。所述微结构可以通过用薄盖板来封闭一个或多个含微流体通道的底板来形成三维流体网而成。所述路径或其他微结构通常具有微米至毫米范围内的尺寸。这种层状微流体结构可通过多种传统技术集成或连接在一起。这些技术包括热键合、超声波焊接和溶剂键合。但由于聚合材料在上述键合条件下其三维结构的刚性过低，键合表面往往严重扭曲或微流体路径被完全阻断。

用胶粘层压可以避免因使用过多热能或强有机溶剂而产生某些所述潜在问题的发生。然而，将胶粘层引入封闭的流体路径表面会引起其它的制造与/或应用问题。市售胶粘剂一般具有 12-100 微米的典型涂覆厚度。使元件层之间均匀密封所需的压力通常会将胶粘剂挤压至流体路径中，导致微通道尺寸的改变或阻塞。使用胶粘剂的另一潜在

问题是封闭后的微结构内含有胶粘剂壁从而使得微结构表面的均一性改造变得困难。此外，胶粘剂层很难形成不同的平面图形，这使它的应用局限于两个均匀连续相对平整的表面。这种情形造成了流体无法通过粘结层面而只能在一个平面流动。这一限制阻碍了应用前景更为广泛的三维流体空间的使用。

使用强有机溶剂连接两个或两个以上的塑料部件是此领域熟知的操作。在称为溶剂焊接的方法中，键合溶剂通过侵入性地渗透聚合元件的大分子而起作用。溶剂的作用使得大分子与大分子之间的键松弛而将其从聚合网状结构中解开或释放而生成软化的表面。当两个相对的软化表面接近至一定程度时便会生成新的大分子间相互作用力。当溶剂挥发之后，在键合处新形成的大分子网状物便具有与大分子间的相互作用力相同的机械强度。塑料层压中所使用的典型的强有机溶剂包括酮类（丙酮、甲基乙基酮或 MEK）、卤代烃类（二氯甲烷、氯仿、1, 2-二氯乙烷）、醚（四氢呋喃或 THF）或芳香族分子（二甲苯、甲苯）和所属领域技术人员已知的其他溶剂。

使用上述强溶剂键合由聚苯乙烯、聚碳酸酯或丙烯酸系材料为基板的微流体芯片亦存在问题。已知用于溶剂键合领域中的所有溶剂都为“强”（根据其溶解聚合基板的能力定义）有机溶剂。也就是说，这些溶剂在键合过程中会过度软化或溶解所述基板的表面而导致层压基板时微流体结构的完全消失、阻断或流体路径的破坏。举例来说，在室温条件下，丙酮、二氯甲烷或二甲苯在应用的数秒内即开始溶解聚苯乙烯板。尽管有可能通过混合所述溶剂与诸如甲醇或乙醇等“惰性”溶剂来减弱所述溶剂的强度，但由此产生的键合结果通常无法令人满意。

近期的专利文献描述了使用热键合、热熔融胶粘合、液体硬化胶粘剂和弹性胶粘剂等方法来封闭相同或不同材料的两个微流体结构对应表面。据介绍，这些方法可用于制造各种形状和尺寸的微通道。然而，这些方法对制造与工艺条件的苛刻要求可能会导致令人无法接受的产量和产率。

另有报导技术表明，如果相对键合的基板具有不同的玻璃化温度，则热层压聚合微通道的品质可以得到显著改善。虽然此方法提供了一种可以在热键合过程中保持微结构完整的可能性，但其成功率将取决于精确的工艺控制。因此，所述技术在微流体芯片制造中的应用受到限制。

最近的发表的文献描述了一种在相对基板非功能区域中沿微流体通道壁的长度方向建立多个凹槽结构，然后在这些凹槽结构内填加粘结剂的方法来完成粘结。此方法据称可以增加由粘剂粘制造的微流体装置的制造产率，但如何向所述凹槽结构中加入适量粘结剂却未提及。仅靠控制使用小体积粘结剂未必能保证高产率。

鉴于上述，本专利发明人认识到一种简单、重复性高、高产率封闭聚合物微结构方法的必要性。此方法对于由聚苯乙烯（在生物化学、细胞和生物分析中应用最广的材料）、丙烯酸酯类材料和聚合材料制造微流体芯片将尤具价值。这种方法最好能同时用于实验室制备与规模生产，尤其是从前期雏形产品到工业化生产的直接转移。由此方法制造微流体结构的生产过程最好还具有经济和简易的特性。因此，本发明的实施不仅针对目前微流体结构和制造技术现状中公认缺点的方法，它还进一步提供了所属领域的技术人员能意识到的其它益处和优势。

发明内容

本发明的实施主要针对一种以弱有机溶剂作为键合试剂来固定地键合或层压所述微流体结构的两个或两个以上的元件（层）来制造聚合物微流体结构的方法。尤为重要的是，所述弱溶剂键合试剂为乙腈（CH₃CN，CAS 第 75-05-8 号）。在所述特定情况下，乙腈可以作为弱键合试剂以封闭非弹性体聚合物诸如聚苯乙烯、聚碳酸酯、丙烯酸聚合物材料或其他线性聚合物中或其上的微结构以形成三维微流体网状物。

一种层状微流体结构，其包含：

第一聚合元件，该元件具有第一和第二表面，其中至少所述表面之一包含微结构，且其中所述第一聚合元件为聚合材料；及

第二聚合元件，该元件具有第一和第二表面，其中所述第二聚合元件的第一和第二表面上的一者分别通过键合试剂固定于所述第一聚合元件的第二和第一表面中的一者；其中所述键合试剂是乙腈或是乙腈与惰性溶剂的混合物；

其中所述第一、第二聚合元件包括聚苯乙烯材料、聚碳酸酯材料或丙烯酸类聚合物材料。

在一种情况下，所述方法包括下述步骤：在指定、较低的温度范围内，用所述弱键合试剂润湿所述聚合物基板元件的至少一个待键合表面；使所述键合表面相邻接触；在高于所述较低温度范围的温度下，热活化保持一段指定的时间。一方面，所述较低温度范围是介于约-10°C 至+35°C 之间，且更通常介于约 0 至+20°C 之间。所述较低温度范围一般包括在本文中称为室温的温度。所述较高温度大于约+35°C。另一方面，向所述已接触的键合元件施加压力以协助键合过程。显然，热活化弱溶剂键合所需的较高温度将由键合过程和所施加的压力而定。所施加的压力通常可以高达约 10 psi。更确切的范围是所施加的压力可以高达约 5 psi，或者高达约 2.5 psi。另一方面，基板的质量或可

以提供足够的粘接力，真空也可用来使所述表面达到均匀接触的程度。典型的层压键合过程可以介于约数秒（当使用滚筒覆膜器时）至约数分钟（当使用热压机时）之间。

在另一种情况下，所述方法可用来通过向多个（n）包括一个或一个以上的微结构的基板元件的相对键合表面逐一使用弱键合试剂来制造多层微流体结构。一方面，多个基板元件可以在润湿所选择的表面及使相对键合表面相邻接触之后、加热键合试剂之前滑动对准。另一方面，可以经由所述基板元件中垂直定位的通孔，通过垂直对准并连接嵌入在不同基板水平处的分立微结构进行所述对准。

在另一种情况下，可以用以弱溶剂键合试剂结合的聚合薄膜密封聚合的微结构图案化基板，所述弱熔剂键合试剂在所述薄膜与所述基板表面接触后热活化。在这种情况下，可以在键合表面接触之前用所述弱溶剂键合试剂将所述基板或所述薄膜的接触面润湿。或者，可以使所述键合表面相邻接触，并将所述弱溶剂键合试剂施加于暴露边缘，由此将所述键合试剂吸入所述表面之间。随后，可以使键合件通过诸如滚筒覆膜机的热压源来完成热压键合。此方法提供了一种实现大规模微流体芯片制造的可行性。另外，弱溶剂亦可经由熟知的蒸汽相或气相冷凝的方法施加。施加前，可以冷却基板而非冷却溶剂。

本发明的另一种实施例是针对一种层状、聚合微流体结构。一方面，所述层状微流体结构包括第一元件，其具有第一与第二表面以及一个或多个微结构；和第二聚合元件，其具有第一与第二表面，其中所述第二元件是通过弱溶剂键合试剂固定于所述第一元件。尤为重要的是所述弱溶剂键合试剂为乙腈。在许多情况下，所述第二表面是可将微结构封闭于所述第一元件上的聚合物薄膜。或者，所述层状结构可以包括多（n）个具有一个或一个以上可相互连通或不相互连通的微结构的聚合物基板。所述元件的表面可为平面且平行、平面但不平行，或具有一致曲率的或具有其它波形的非平面。

以下图例的详解明示了本发明的潜在应用，其它内容，特点及其优势。

附图说明

图 1A、1B 和 1C 是应用本发明将微结构的基板元件暴露于弱溶剂键合试剂之前和之后的图像；

图 2 是说明根据本发明制备层状聚合物微流体结构的制造方法示意图；

图 3A 和 3B 是应用本发明封闭所述微结构之前和封闭之后基板元件的俯视图图像的实例；

图 3C 是图 3B 中所示结构的截面图图像；

图 4 是根据本发明包括对准步骤的层状微流体结构制造方法的图式说明；

图 5 是根据本发明重复使用溶剂键合以制备复杂结构的层状微流体结构方法的图例说明；及

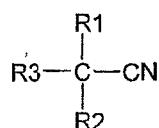
图 6A 和 6B 分别是根据本发明一说明性实施例的层状微流体结构的分解装配图和三维立体图。

具体实施方式

本文所使用词语“微结构”通常是指具有多个壁的微流体基板元件上的结构特性，所述壁至少在一个方向上的尺寸在约 0.1 微米至约 1000 微米范围内。这些特性可为（但不限于）微通道、微流体路径、微储槽、微阀或微过滤器。术语“聚合的”是指分子量明显高于组成单体的分子量且通过聚合反应所产生的大分子结构或材料。在本文中称为“塑料”的所有材料都是聚合材料。术语“丙烯酸类聚合物”是指 Acrylite*、Plexiglas*、PMMA 或聚甲基丙烯酸甲酯的其他商品名。“二维微流体网状物”是指共存于一个元件内或一平面元件的平面中的至少两个互联微流体路径或通道。“三维微流体网状物”是指至少三个互联的微流体路径或通道，所述三个通道中的至少一个与所述元件非共平面或在另一非平面元件中。本文所使用的术语“弱溶剂”是指除非在适当温度、力（可由压力、真空与/或质量产生）的条件下极少或大体无键合作用的有机溶剂。术语“惰性溶剂”是指可以与所述弱溶剂混溶但单独使用不具有键合能力的溶剂。

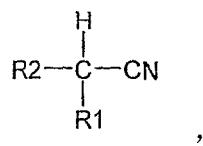
本发明的实施是基于发明人意外的发现在温和条件下用弱溶剂键合试剂来键合非弹性聚合物如聚苯乙烯、聚碳酸酯、丙烯酸类聚合物材料或其他线性聚合物时，基板上的微结构未受影响。此发现使得经济地制备产品雏型以及大规模生产制造层状聚合微流体结构成为可行。

情形之一，所述弱溶剂键合试剂在化学上的定义为：



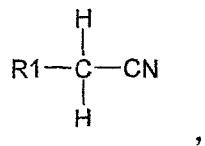
其中， $\text{R}_1 = \text{H}$ 或 R ，其中 $\text{R} =$ 烷基或不存在； $\text{R}_2 = \text{H}$ 或 R ，其中 $\text{R} =$ 烷基或不存在；且 $\text{R}_3 = \text{H}$ 或 R ，其中 $\text{R} =$ 烷基或不存在。

或者，所述弱溶剂可以具有如下化学式：



其中， $\text{R1} = \text{H}$ 或 R ，其中 R = 烷基或不存在；且 $\text{R2} = \text{H}$ 或 R ，其中 R = 烷基或不存在。

或者，所述弱溶剂可以具有如下化学式：



其中， $\text{R1} = \text{H}$ 或 R ，其中 R = 烷基或不存在。

在一特定情形，所述弱溶剂键合试剂为乙腈。乙腈是一广泛用于分析化学和其他应用的通用溶剂。乙腈可与水 100%混溶，并显示出极佳的光学特性。乙腈的合适的介电常数、溶解性参数和低氢键合能力使得它成为蛋白质和 DNA 序列分析的有用溶剂。然而，由于乙腈对于许多有机分子的溶解性有限，一般不会用于有机合成。事实上，与许多酮类、卤代烃、醚或芳香族分子相比，乙腈使聚合材料膨胀的能力亦极为有限。因此，在本文中将乙腈称为弱溶剂。由于在下文详细描述的本发明的多个实施例中将乙腈用作键合试剂，因此它代表了一种制备层状聚合微流体结构用弱溶剂键合试剂的例子。乙腈对塑料表面较弱的溶解能力使得它尤其适用于层压键合聚合材料如聚苯乙烯、聚碳酸酯、丙烯酸类聚合物材料和其他线性聚合物。举例来说，在室温下用乙腈处理聚苯乙烯基板上的微结构至少数分钟未造成任何显著的特性损坏。与聚苯乙烯相比，丙烯酸类聚合物材料和聚碳酸酯对乙腈更为敏感，但这种敏感性的增强可以通过在较低的温度下使用乙腈或通过使用乙腈与其他惰性溶剂的混合物来得以控制。

图 1 说明聚苯乙烯基板和相关微结构对乙腈的物理稳定性。将尺寸约 2.5 至约 $5 \mu\text{m}$ ，深度为约 $10 \mu\text{m}$ 的测试微结构 100 复制于 1 mm 厚的聚苯乙烯板 110 上。图 1A 为所述测试微结构 100 经乙腈处理前的图像。图 1B 为乙腈覆盖的测试微结构 100 的图像。图 1C 为在室温下将测试微结构 100 经乙腈处理 5 分钟后的图像。无迹象表明室温下经乙腈处理会造成所述测试微结构任何显著的表面破坏。

乙腈层压键合的最明显独特的特性在于：当与根据本发明实施的微流体结构的聚合元件关联使用时，所述弱溶剂在不同温度下具有显著不同的溶解性强度。尽管众所周知大部分无机或有机物质的溶解度随所用的溶剂温度的升高而增加，但利用此不同温度下的溶解度变化来控制微流体结构溶剂层压键合需要一个精细的可操作区间。键合基板必须能够承受室温的溶剂处理，同时在升温升压时有足够的溶解度。与所有目前已知的通常用于溶剂层压的强有机溶剂相比，乙腈提供了层压溶剂键合制备微流体结构所需的操作区间。

本发明的一实施例是针对一种制造层状聚合物微流体结构的方法。图 2 是用于制备聚苯乙烯微流体结构 9 的基于乙腈弱溶剂键合试剂的层压两步法 200 的示例。在步骤 225 中，提供一说明性包含聚苯乙烯平面底板的第一元件 1，所述聚苯乙烯平面底板包括 1 个至 n 个微结构 2。在步骤 230a 中，所述底板 1 的预接触表面 11 是通过在室温下将所述元件浸于含有乙腈 4 的溶剂容器 3 中来润湿。或者，如步骤 230b 所示，可以在室温下经喷嘴 10 将乙腈 4 喷洒于所述底板 1 的预接触表面 11 上。在步骤 235 中，提供第二元件 5，显示为含有流体流通孔 6 的盖板。在步骤 240 中，所述盖板与第一元件 1 的表面 11 相邻接触。通过相对于所述底板滑动盖板或相对于所述盖板滑动底板，可以使微结构 2 与通孔 6 对准以形成 245 所示的组合件 9。在步骤 250 中，于 40-45°C 下将组合件 9 放置于加热板 8 上加热活化乙腈并同时用滚筒 7 压紧。对于具有 1 mm 厚度的聚合板而言，约 1 分钟即可以完成键合过程，得到 255 处所示的已完成层压键合的微流体芯片结构 9。用温热压机或滚筒覆膜机代替加热板 8 和滚筒 7 可以进一步提高键合产品的质量和产率。

用俯视和横截面分析图 3 所述的经乙腈键合的层状微流体结构 9。所述结构 9 的微结构 2 是宽度为 200 至 1000 μm 之间且深度为 30 μm 的微流体路径。底板 1 是包括有所述流体路径的 1 mm 厚聚苯乙烯基板。盖板 5 是 1 mm 厚的聚苯乙烯板。图 2 为通过上述方法封闭的微流体路径 2。图 3A 和 3B 分别是经由层压键合底板 1 和盖板 5 来封闭微流体路径 2 之前和之后的俯视图像。图 3C 是已封闭路径的横截面图。从中基本上观察不到路径变形或其他尺寸改变。所述键合后的基板 9 也未观察到裂痕或其他材料损坏，其结构表面和光学清晰度得到了良好的保护。

乙腈层压键合的优点之一在于：根据本发明的实施例方法能够对含有盖板与底板的多元件或网状微流体结构进行基板校准。不同于快速渗透聚合物基板表面并在应用溶剂数秒内便使键合表面粘粘的传统强溶剂，在室温下，乙腈显示出极弱的软化基板的能力。加热前，在较低温度下当乙腈存在于相邻表面之间时，它只起到类似于润滑剂的作用，

已相邻接触的表面可彼此相对自由滑动。只有对乙腈加热加压时，相邻接触的表面才稳定键合。

图 4 为所述校准方法的实施方法。在步骤 400 中，利用上文所述的适当的方式在室温下用乙腈润湿含有微结构 14 和对准键 15 的聚苯乙烯底板 12。在步骤 410 中，将含有流体入口 16 和对准键 17，与底板 12 具有相同材料的盖板 13 相邻接触放置于底板 12 上。在步骤 420 中，使用对准键 15 和 17 对准键合面上下相置的组合件 18 以得到校准的组合件 19。随后，在 425 中，在升温升压的条件下，短时间层压键合所述已校准的组合件 19 以制备层状微流体结构 20。乙腈的使用温度范围一般可介于约 -10°C 至 +35°C 之间，更确切的是介于约 0 至 +20°C 之间。热键合温度大于约 +35°C。为辅助层压键合过程而施加于相邻接触元件上的压力值一般可高达约 10 psi，更确切的是介于 0 至 2.5 psi 之间。层压键合过程的压缩时间为数秒（当使用滚筒覆膜机时）至数分钟（当使用热压时）。

三维流体网状物的形成对于开发微流体应用而言至关重要。类似于二维印刷电路板（PCB）中“印刷”电线无法在不电连接的情况下彼此交叉，二维流体通道或路径也无法在流体通道不相互贯通的情况下彼此交叉。为了在微流体芯片中建构简易的交叉结构，必须将流体通道定位于交叉部分的不同层处，并通过垂直流体路径使其连接以形成流体网状物。

图 5 说明本发明用于形成三维流体网状物微流体结构的制造方法的一实施例。本例所用的方法包括三层基板和两步弱溶剂层压键合。包括微结构 25 和对准键 23 的第一聚合底板 21 可通过例如直接机械加工、热印或微成型方法制造。第二聚合盖板元件 22 具有流体通孔 26 和对准键 24。在步骤 1000 中，在室温下用弱溶剂键合试剂乙腈润湿第一元件 21 的键合表面 38。将第二元件 22 设置于底板 21 上，从而使 21 的顶面 38 与 22 的相对底面 42 相邻接触。借助对准键 23 和 24 使上下相置的元件 21 和 22 滑动对准。然后，在步骤 1010 中，在升温升压（处于上文所述的范围内）条件下层压键合微流体组合件 28 的下半部份。在步骤 1015 中，第三盖板元件 29 包括流体网状物 31 的一部份、通孔 30 和对准键 32。用上述方法在室温下用弱溶剂键合试剂乙腈润湿组合件 28 的顶面 43。接着将第三元件 29 置于所述组合件 28 上，从而使元件 22 的顶面 43 和元件 29 的相对底面 44 相邻接触。借助对准键 24、32 使上下相叠的元件 28 和 29 滑动校准。然后，在步骤 1020 中，在升温升压条件下层压键合以制造包括两个交叉微结构 34 和 35 的三维微流体结构 33。当两个交叉微结构 34、35 均相互跨越地输入液体但却不相互连通时，底板 21 上由这两个交叉微结构所产生的流体模式却截然不同。交叉微结构 35 是通过封闭在微流体结构 33 的不同水平处所制造的两个直通道 36 和 37 而形成的。不同通道或

通道片段并不共用任何平面。而交叉微结构 34 则相对复杂。如元件 21 中所示，除相互跨越地传递不互联的流体路径之外，交叉微结构 34 还能够使一部份上层流体网状片段 51 与 38 共平面并在二维空间中形成经分离的流体片段 51。美国专利申请案第 20030156992 号中有对二维空间中不连续流体片段的效用描述，此申请全文以可允许的最大程度并入本文作为参考。图 6A 和 6B 分别为由关联图 5 所述的制造方法产生的微流体结构的分解图和组装的器件图。

当元件中的微结构较小，例如具有约 $5 \mu\text{m}$ 或更小的深度，而结构图形的平面宽度较大，例如 1 mm 或更大，且此外封闭膜的厚度约 $200 \mu\text{m}$ 或更小时，键合时施加于元件的压力可以使上下元件接触而键合，导致路径的阻塞。防止此问题的方式之一为控制所述微结构中存在的键合试剂量。如果在热活化时所述路径中不存在键合试剂，则所述上下部件便不会键合。当组合件恢复到室温时，所述上部元件将回归至其预定位置。

在使用乙腈键合试剂层压两个组件的同时保证经封闭的微结构形状完好的方法有多种。当使含有所述微结构的基板与盖板相接触时，所述两个元件之间的间隔通常为约 50 至 100 nm ，远小于微结构的深度，即约 $1 \mu\text{m}$ 或更大。一个熟知的原理是作用于液体的毛细管力与所述液体填充间隙的宽度成反比。因此，在键合的区域有比所述微结构中更强的毛细管力。这一现象可以用来使所述弱溶剂仅存在于待键合的微结构区域内。如上所述，也可以将溶剂喷洒于所述两个基板上并使其接触。所述溶剂通常将完全填充所述基板包括所述微结构之间的空隙。之后可以将溶剂从所述微结构中吸出，使所述溶剂仅存留在基板之间待键合的区域中。或者，在使用溶剂之前将所述基板的相对待键合表面相邻接触，随后将所述溶剂应用于已接触元件的暴露边缘。这将会使所述溶剂“吸入”元件相邻接触的区域，而微结构中则无溶剂。

所述的微流体结构，包含有如下特征：

其中所述第一和第二表面基本上是平整且平行的。

其中所述第一和第二表面不平行。

其中所述第二聚合元件为薄膜。

其中所述微结构为微流体路径。

其中所述微结构为微通道。

其中所述多个微结构中的至少两个相互连通。

其进一步包含各自具有第一和第二表面的 n 个另外的层压聚合元件，其中所述每第 n 个元件的第一和第二表面的至少一者通过所述键合试剂固定于直接相邻元件的对应第二或第一表面上。

其中所述 n 个元件中至少有 n-1 个元件的所述第一和第二表面中至少一者包括微结构。

其中所述至少 n-1 个元件的至少一者包括多个微结构。

其中所述 n 个元件的每一者的所述第一和第二表面基本上是平整且平行的。

其中所述 n 个元件的每一者的所述第一和第二表面基本上是平整的，而且其中所述 n 个元件的至少一者的所述第一和第二表面不平行。

一种层压至少两个聚合元件以形成层状聚合物微流体结构的方法，其包含：

将键合试剂涂覆于所述至少两个聚合元件中的一者的表面上；及

使所述至少两个聚合元件的相对表面相邻接触，所述相对表面包括具有所述已涂覆所述键合试剂的表面；

在涂覆所述键合试剂之前，冷却所述至少两个聚合元件的其中一者；

其中所述键合试剂是乙腈或是乙腈与惰性溶剂的混合物；

其中所述两个聚合元件包括聚苯乙烯材料、聚碳酸酯材料或丙烯酸类聚合物材料。

所述的方法，其进一步包含在使所述至少两个聚合元件的相对表面相邻接触之后，热活化键合试剂。

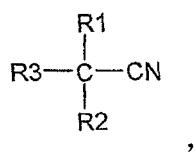
所述的方法，其进一步包含在热活化键合试剂的同时，向所述至少两个聚合元件施加压力。

所述的方法，其进一步包含在热活化键合试剂之前，使所述至少两个聚合元件对准。

所述的方法，其进一步包含在涂覆所述键合试剂并使所述至少两个聚合元件的相对表面相邻接触之后，将所述至少两个聚合元件滑动对准。

所述的方法，其进一步包含在涂覆所述键合试剂之前和使所述至少两个聚合元件的相对表面相邻接触之后，使所述至少两个聚合元件对准。

所述的方法，其中所述键合试剂具有如下化学式：



其中，

R1 = H 或 R，其中 R = 烷基；

R2 = H 或 R，其中所述 R = 烷基；且

R₃ = H 或 R, 其中 R = 烷基。

一种用于制造层状聚合微流体结构的方法，其包含：

提供具有第一和第二表面的第一聚合元件，其中所述表面的至少一者包括微结构，而且其中所述第一聚合元件为聚合材料；

提供至少一个具有第一和第二表面的第二聚合元件，其中所述第一聚合元件的所述第一和第二表面中的一者拟固定于所述第二聚合元件的对应第二和第一相对表面；

将所述键合试剂涂覆于所述第一和第二聚合元件的至少一者上；

及使所述相对表面相邻接触；在使所述相对表面相邻接触之后热活化所述键合试剂；其中所述键合试剂是乙腈或是乙腈与惰性溶剂的混合物；

其中所述第一、第二聚合元件包括聚苯乙烯材料、聚碳酸酯材料或丙烯酸类聚合物材料。

所述的方法，其包含在接近室温或更低的温度下，涂覆所述键合试剂。

所述的方法，其中涂覆所述键合试剂包含将所述键合试剂喷洒于所述第一和第二聚合元件的至少一者的所述第一和第二表面的一者上。

所述的方法，其中涂覆所述键合试剂包含将所述第一和第二聚合元件的至少一者浸入所述键合试剂中。

所述的方法，其中涂覆所述键合试剂包含使所述第一和第二聚合元件相邻接触，并将所述弱溶剂键合试剂涂覆于所述已相邻接触的元件的至少一个共用边缘上。

所述的方法，其进一步包含在使所述第一和第二聚合元件相邻接触之后、涂覆所述键合试剂之后、热活化键合试剂之前使所述第一和第二聚合元件对准。

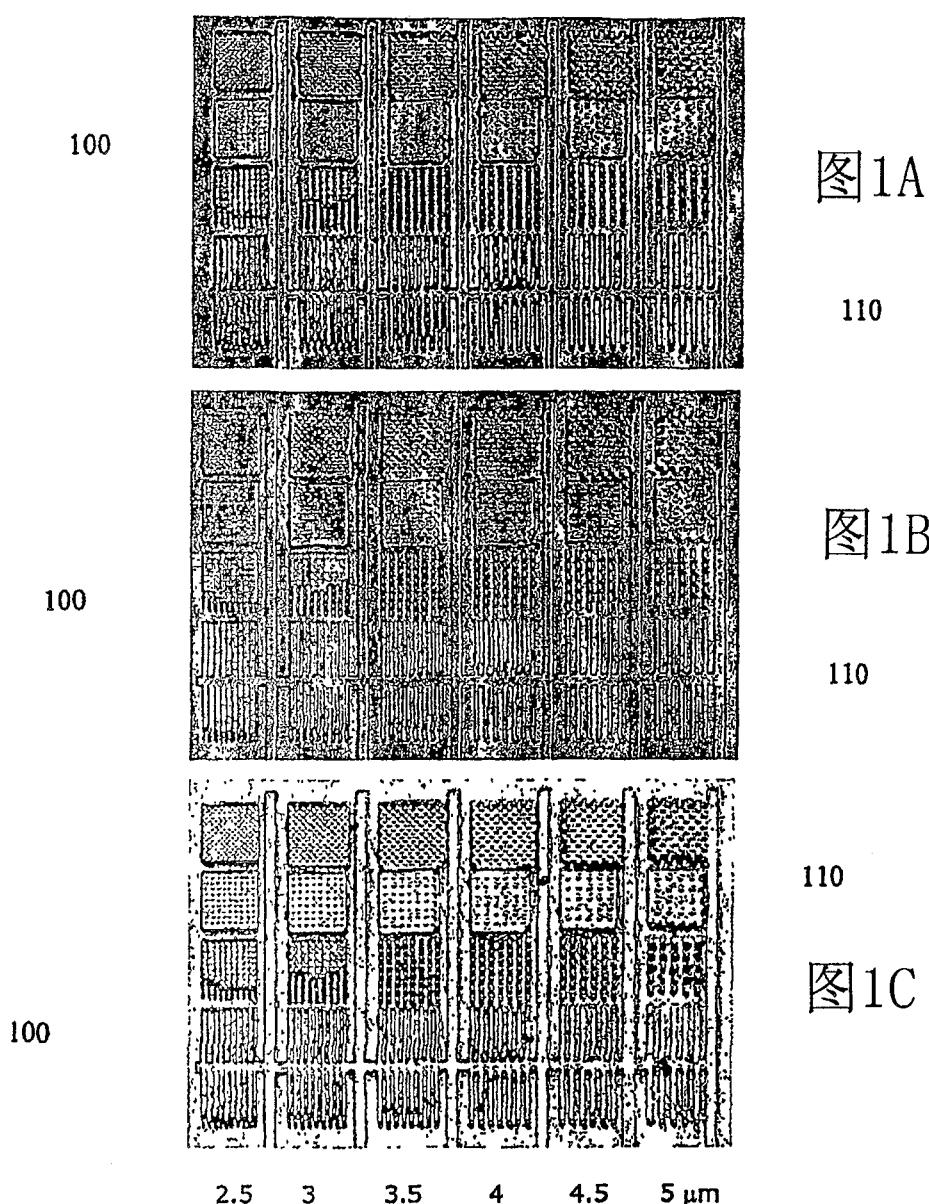
所述的方法，其进一步包含在使所述第一和第二聚合元件相邻接触之后、涂覆所述键合试剂之前，使所述第一和第二聚合元件对准。

所述的方法，其进一步包含在热活化键合试剂期间，向所述已相邻接触的元件的暴露表面施加压力。

如上文所述，乙腈需热活化才能在聚合物元件之间产生键合。这种热可由多种方式提供。通过将所述元件放置在热源上来对所述元件施加热量时，热量只能经由所述元件导入键合界面。此方法尽管简单，但可能难以应用于基板体积较大或在热活化条件下对溶剂敏感的精细结构的情形。这里，将另一种可在键合界面处提供必需的能量而无需对基板元件显著加热方法称为溶剂辅助微波键合。在此方法中，可用如上所述方法制造用于键合的所述基板元件。然而，与传统的整体结构接触高温源进行加热不同的是，已装配的元件暴露于微波能量。由于所述微波能量主要由极性溶剂分子吸收，因而整个塑料

元件结构不会受影响，从而达到加热键合界面而不是整个基板的目的。此方法尤适用于加热区域需要限制在表面上的情形。另外，还可在施加弱溶剂之前，冷却待通过弱溶剂键合试剂键合或层压的结构。

上文对本发明优选实施例的描述是出于说明和描述的目的，而不是完全概括或精确限制本发明。许多修改和变更均可依上述原理衍生。本发明的保护范围不应限于此详细描述，而是以随附权利要求书为准。



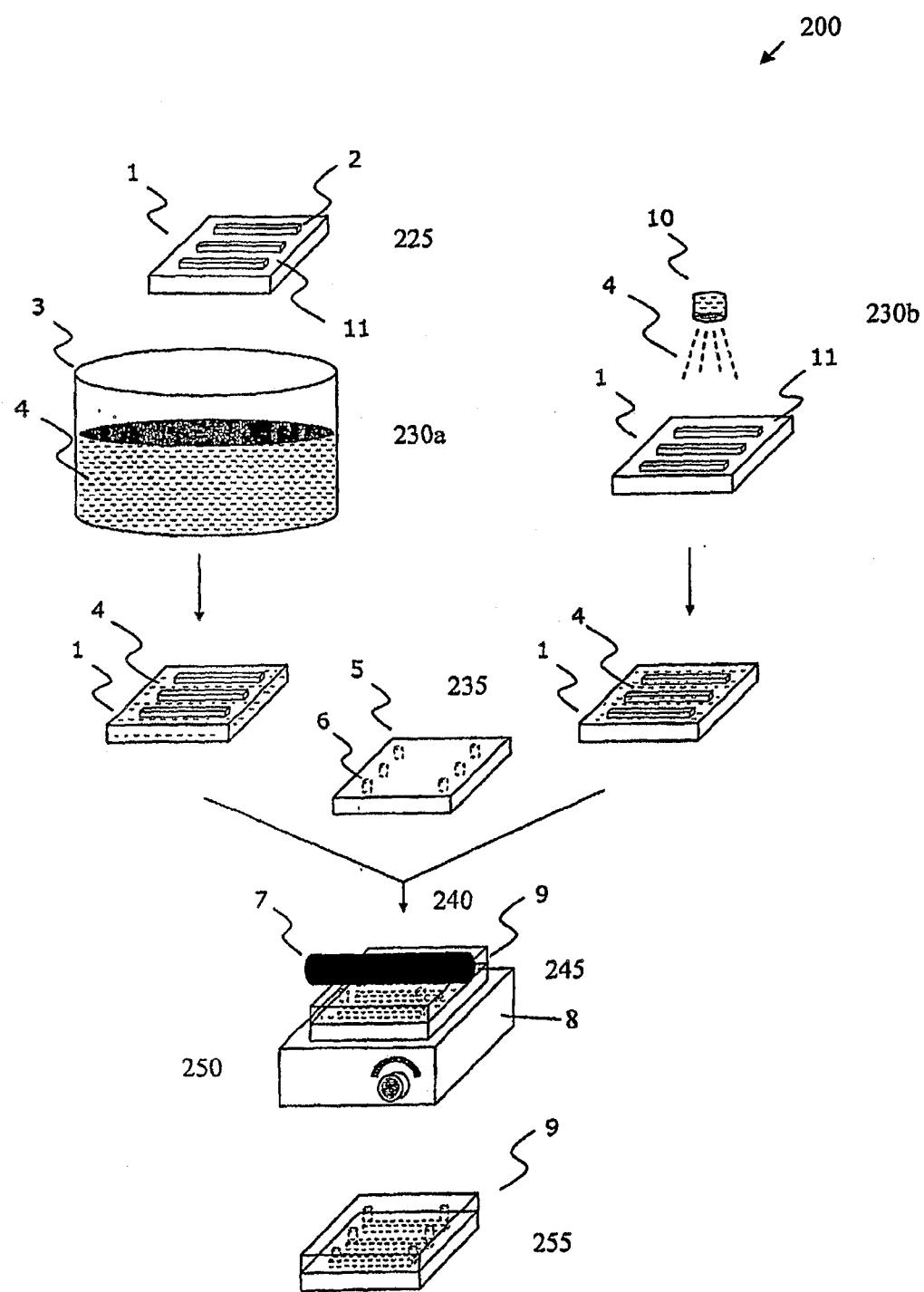


图2



图3A

— 9 —



图3B

— 5 —

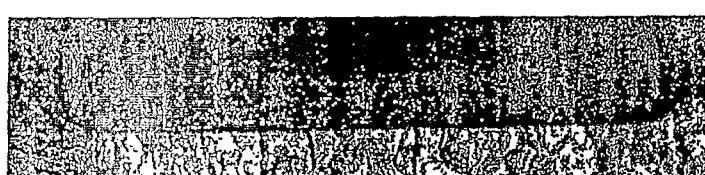


图3C



图3

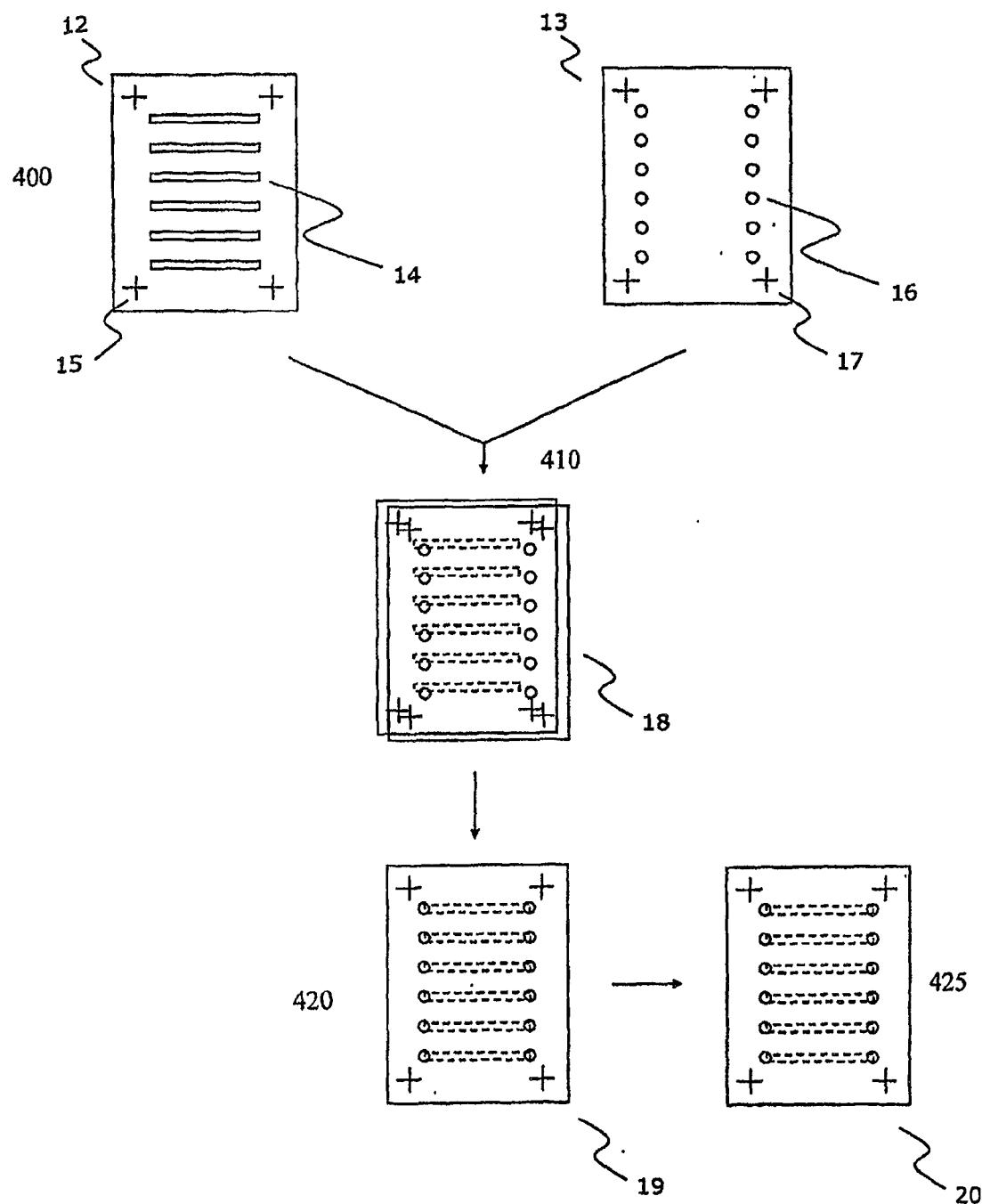


图4

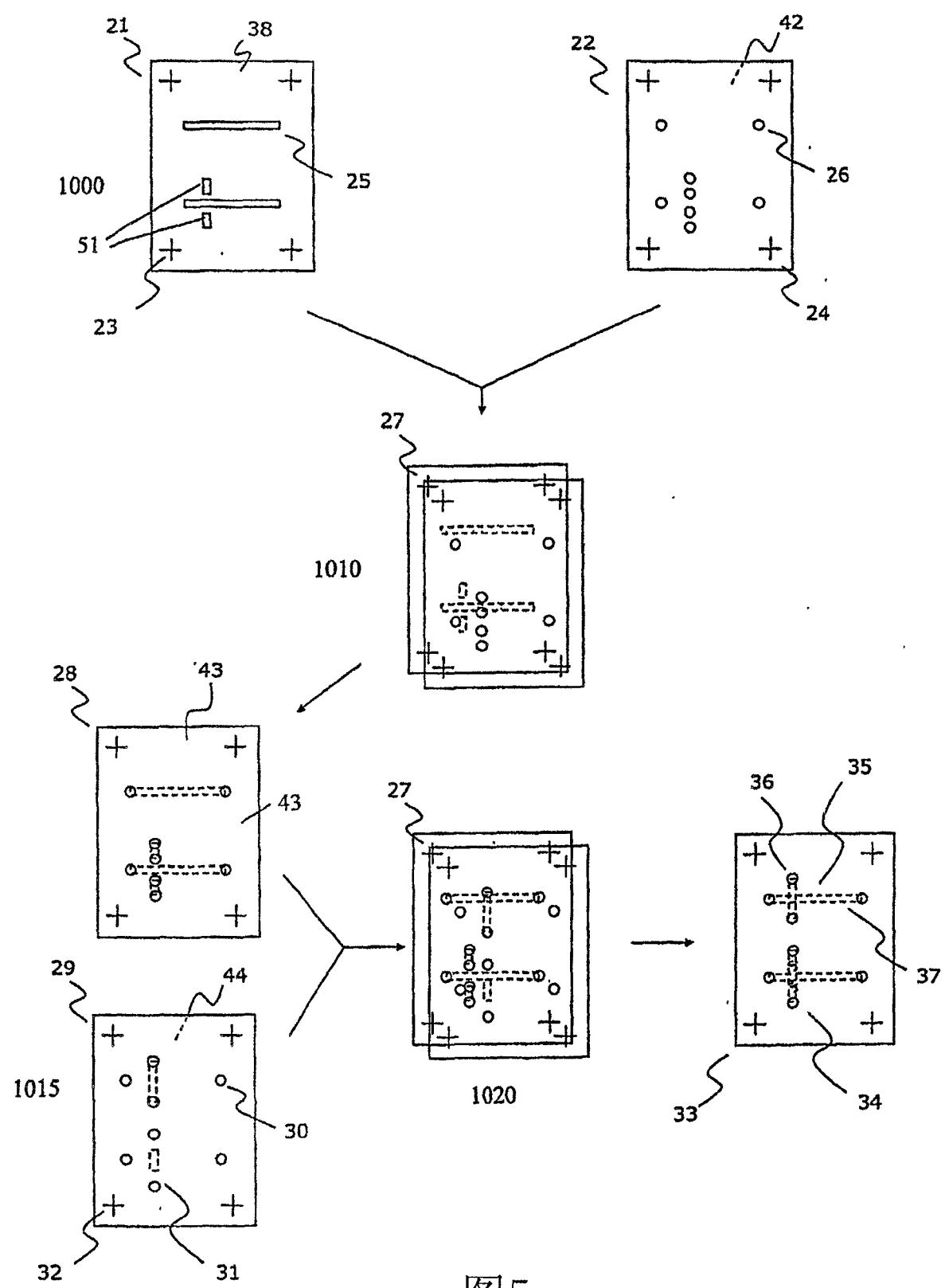


图5

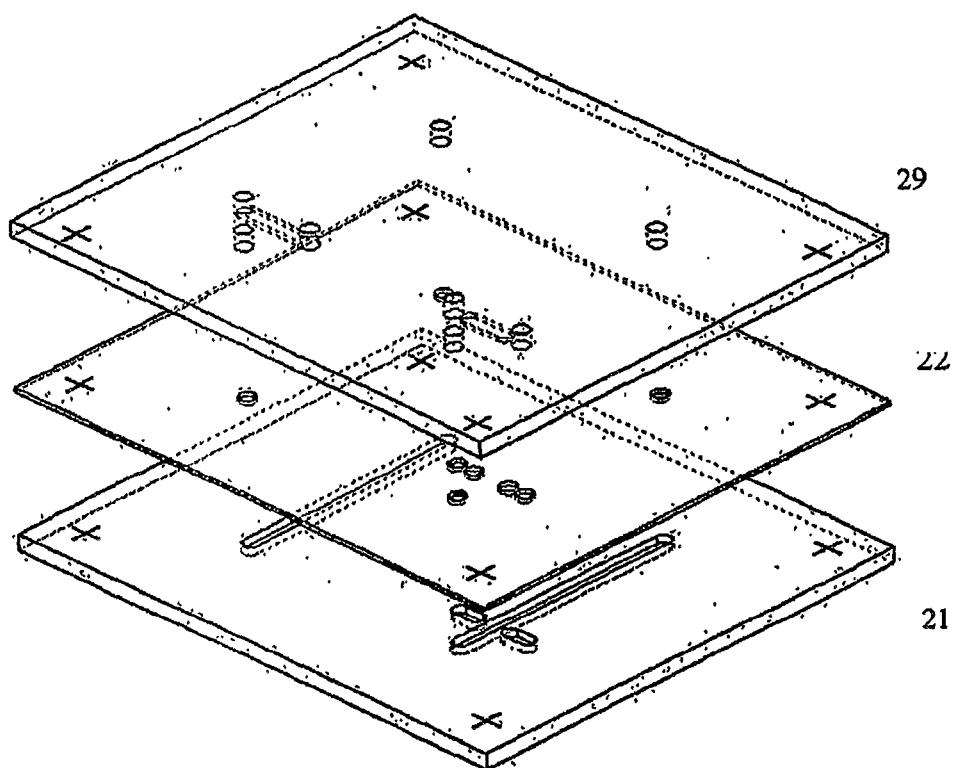


图6A

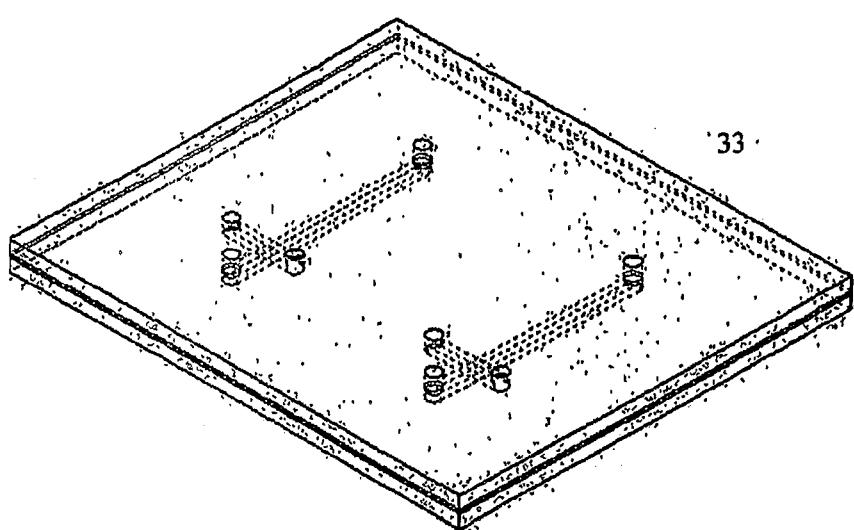


图6B