

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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



## [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03813252.4

[45] 授权公告日 2007 年 10 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 100342972C

[22] 申请日 2003.6.4 [21] 申请号 03813252.4

[30] 优先权

[32] 2002. 6. 7 [33] SE [31] 0201738 - 2

[86] 国际申请 PCT/SE2003/000919 2003. 6. 4

[87] 国际公布 WO2003/103835 英 2003. 12. 18

[85] 进入国家阶段日期 2004. 12. 7

[73] 专利权人 阿米克股份公司

地址 瑞典乌普萨拉

[72] 发明人 P·O·厄曼 I·门德尔-哈特维

[56] 参考文献

US5837115A 1981. 11. 7

US6156273A 2000. 12. 5

EP1120164A2 2001. 1. 8

US5540888A 1996. 7. 30

审查员 雷 军

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 范 赤 段晓玲

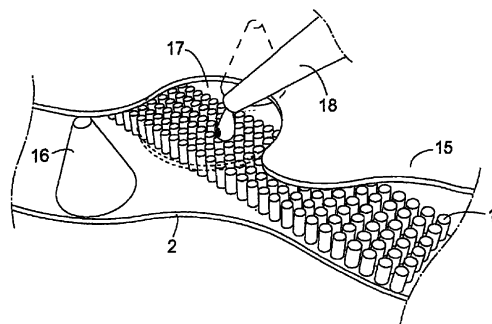
权利要求书 3 页 说明书 13 页 附图 8 页

[54] 发明名称

微流体结构

[57] 摘要

本发明涉及一种微流体系统，它包括基材以及在所述基材上提供的至少一个与功能设备相互联通的流道，其中液体样品可接受所要求程序的处理。流道被铺设成用来将液体样品送到和流出所述功能设备的式样。这些流道包含大量从所述基材朝上凸起的微柱，微柱之间的间距小到足以在施加到所述流道任何部位的液体样品中诱导毛细管作用，从而迫使所述液体从其被施加之处移动。



1. 一种微流体系统，它包括基材（2），以及在所述基材上提供的，至少一个流道和功能设备，其中液体样品可接受所需程序的处理，其中所述至少一个流道被铺设成用来将液体样品送到、使其通过和流出所述功能设备的式样；其特征在于，流道是开放式流道，并由大量从所述基材朝上凸起的微柱（1）组成；其中所述微柱沿所述流道连续间隔排列，微柱之间的间距能在施加到所述流道任何部位的液体样品中诱导毛细管作用，从而迫使所述液体从其被施加之处移动，其中功能设备包括一个或多个化学反应器、分离设备、加热设备、以电磁辐射辐照的设备、捕集所述功能设备内所述液体的磁成分的磁设备，对选择的区的液体施加电压的电极，或者任何其它对在所述功能设备内的液体样品进行化学、生物或物理处理用的器件或设备。

2. 权利要求 1 的微流体系统，其中所述基材（2）具有沟槽，该沟槽具有底表面和侧壁，且其中流道由从所述沟槽的底表面朝上凸起的微柱（1）组成。

3. 权利要求 2 的微流体系统，其中所述流道上覆盖着盖板或盖子（15），所述盖板或盖子对所述流动通道中的毛细管作用没有明显作用。

4. 权利要求 3 的微流体系统，其中盖子（15）具有使试剂、气体、液体、样品得以向所述流道中引入的进出孔。

5. 权利要求 1 的微流体系统，其中基材（2）基本上呈扁平状，且微柱（1）从所述基材凸起。

6. 权利要求 1 的微流体系统，其中在所述流道中的微柱的表面具有化学、生物或物理功能。

7. 权利要求 6 的微流体系统，其中微柱在其表面上具有化学反应性基团。

8. 权利要求 6 的微流体系统，其中微柱具有结合到其表面上的具有生物亲合力的物质。

9. 权利要求 6 的微流体系统，其中微柱在其表面上具有亲水基团。

10. 权利要求 6 的微流体系统，其中微柱在其表面上具有带正和/或负电荷的基团。

11. 权利要求 7 的微流体系统, 其中微柱在其表面具有疏水结构。
12. 权利要求 7 的微流体系统, 其中所述功能施加在整个流道中的微柱上, 或者局限于流道的不连续区域或部分。
13. 权利要求 7 的微流体系统, 其中所述功能选自微柱直径、高度、形状、横断面、表面涂层、每单位面积微柱数目、微柱表面的润湿性或其组合。
14. 以上权利要求中任何一项的微流体系统, 其中在所述至少一个流道内提供有颗粒。
15. 权利要求 14 的微流体系统, 其中所述颗粒化学或物理地结合在基材上, 或者被机械地截留在包含大量微柱的区域内。
16. 权利要求 15 的微流体系统, 其中所述流道具有一体化区或划界的表面, 该区或表面含有电极或其它用于对液体和/或试剂实施电操纵的设备。
17. 权利要求 16 的微流体系统, 其中所述流道具有一体化区或划界的表面, 该区或表面含有光学元件或其它用于传输、聚焦、反射或吸收光的设备。
18. 权利要求 17 的微流体系统, 其中所述流道具有一体化区或划界的表面, 该区或表面含有磁功能或用于操纵和/或检测磁物质的设备。
19. 权利要求 18 的微流体系统, 其中所述流道具有一体化区或划界的表面, 该区或表面含有用于调节所述区内温度的设备。
20. 一种实施微米尺度化学或生物化学过程的方法, 其特征在于, 采用权利要求 1 的微流体系统。
21. 一种实施离子交换色谱术的方法, 其特征在于, 权利要求 1、6、10 或 14 中任何一项的微流体系统被应用于所述色谱术的分离步骤中。
22. 一种实施疏水相互作用色谱术的方法, 其特征在于, 在所述色谱术的准备步骤中采用权利要求 1 的微流体系统。
23. 一种在实施微米尺度物理、化学或生物化学过程中浓缩样品的方法, 其特征在于, 采用权利要求 1 的微流体系统。
24. 一种在实施微米尺度物理、化学或生物化学过程中分离细胞或其它微观生物实体的方法, 其特征在于, 采用权利要求 1 的微流体

系统。

## 微流体结构

### 技术领域

本发明涉及微流体结构，特别是涉及限定一种液体流动系统的微结构，其中利用毛细管作用作为液体穿过所述结构进行输送的主要推动力。

本发明的微流体结构可用于各种不同应用领域如微型化生物测定、此种测定的准备步骤、分离、电泳、毛细管色谱术、微反应腔程序、微型化液体联通装置、生物传感器流通槽等。

### 背景技术

液体沿微米尺度通道或结构的输送在许多不同技术领域具有重要意义。

流体经微小通道的受控输送一直是个棘手的课题，其中微结构本身就构成在较大尺度领域未曾遇到的困难。大多数微通道结构中所利用的推动力依赖于电-内渗、重力、外压或毛细管迁移。

表面材料常常具有未结合电子、极性部分或其它产生表面电荷或反应性的特征。表面特征对微尺度系统的影响常常比比较大结构的影响更明显。这在流体流动依靠液体与液体流过的表面材料之间吸引力推动的微系统中尤其如此。

在封闭的毛细管中，推动力通常由下列方程代表：

$$h=2\sigma_{g1}\cos(\theta_c)/g\rho \quad (I)$$

其中  $h$ =流体在毛细管内的高度； $\theta_c$ =流体与毛细管材料的接触角。

如果毛细管材料相对于流体的接触角小于  $90^\circ$ ，就认为材料是亲水的。如果毛细管材料相对于流体的接触角大于  $90^\circ$ ，就认为材料是疏水的。 $\sigma_{g1}$  代表流体相对于空气的表面张力 [毫焦耳/米<sup>2</sup>, (mJ/m<sup>2</sup>)],  $g$  是重力常数 (m/s<sup>2</sup>),  $r$  是毛细管半径 (m), 而  $\rho$  是流体密度 (kg/m<sup>3</sup>)。

曾开发出内部做成大量沟槽或通道的平面微结构，典型的此种平面结构是通过首先在半导体基材如硅片上蚀刻出沟槽，随后在被蚀刻的表面上盖上盖板从而完成了这些通道。然而，此种结构生产起来颇为费时、费钱。

再者，当此种结构需要，例如，通过加入化学试剂、使表面功能

化等定制时，这些步骤常常需要由微结构生产商以外的一些人来做。实际上，微结构在一处制造，然后运到另一处，例如，去加试剂，做完以后又常常需要将它们返回到原制造厂以便加盖和密封。因此，本发明一个目的是提供一种微结构，它提供较大灵活性和简便性，特别是在后加工定制方面。

目前采用的系统利用外部设备，例如，重力、离心力（使表面上具有微通道的圆盘元件旋转）或者加压以迫使通道内的液体移动。另外，电场也可用来迫使微系统内的溶解、带电物质运动。为此，采用外部辅助设备，例如，产生圆盘旋转的马达、产生压力的泵、施加电场的电极和电源等。此种设备既昂贵，有时还比较复杂。另外，在某些情况下，上面提到的方法中涉及的各种力可能对敏感物质产生不利影响。因而，本发明另一个目的是提供一种具有体内固有功能性的微结构，从而消除和减少对迫使液体运动用的外部设备的需要。

#### 现有技术

EP 1 120 164 描述大量毛细管通道微结构的应用，所述通道具有至少一个弯曲部分，该通道包括：底部、由自中心点出发的第一半径限定的内壁和由大于第一半径的第二半径限定的外壁，该内壁和外壁固定在底部并限定毛细管通道的侧边界，以及至少从内壁延伸到外壁从而覆盖毛细管通道的盖子。现已查明，该微结构本身并不构成毛细管通道，而是仅仅影响流体沿所述毛细管通道中弯曲部分流动过程中的流动，因为该流动在弯曲部分的内壁附近比在外壁附近慢一些。

上面 EP 1 120 164 援引的美国专利 5,885,527 描述一种化验装置，包括形成反应壁垒的微结构。此种反应壁垒由波纹状或其它式样的表面构成，表面上具有许多沟槽，它们连同盖板或顶部件一起在所述装置中不同腔之间构成狭窄通道。从正文和附图中清楚地看出，毛细管通道的确仅当顶部件放在底部件上方一毛细管距离时才会形成。再有，顶部件和底部件的结合、各种空腔的密封和毛细管的形成可采用各种各样的技术完成，包括但不限于胶合、超声波焊接、铆接等。

美国专利 5,837,115 描述一种对单个微结构，例如，流体介质中的细胞、病毒、大分子或微小颗粒进行分级并同时观察的分类设备和方法。该发明的目的是以具有该受阻环境的均一分布、尺寸和形状的格栅结构替代琼脂糖凝胶和其它传统上使用的分级介质。此种受阻环

境可由柱子、舱室、v-形或杯状结构构成，它们形成对所研究的细胞、病毒等的筛选设备。该结构上覆盖着坐落在格栅上的顶板设备，从而导致微结构唯一地以基本上单层形式迁移穿过筛选设备。美国专利 5,837,115 的发明看来并未考虑毛细管力，而是建议设置电极在格栅结构的上方产生电场。

充填多孔材料的通道的应用是众所周知的，正如美国专利 5,540,888 举例说明的，所述多孔材料具有被狭缝、不透液分隔部分等分隔成的子通道，并包含试剂区和加样品区。滤纸常常是选中的材料，而关于在此种材料上施加试剂，则存在着各种各样的技术。

目前，仍然需要提供一种与载体制成一体的微流体结构，它适合大量生产，并使包含所述结构的微流体器件的构型易于在下游生产工艺中操作，特别是在器件的专门定制过程中。

鉴于不得不使用比较复杂的外部设备来影响液体的流动，并从而额外地带来损伤样品的缺点，若能使敏感物质的输送“自动化”，不采用复杂外部设备，也不使该物质冒变质，例如，变性或其它损伤的危险那将是有利的。

因而，本发明一个目的是提供一种微流体结构，即，一种限定液体流动系统的几何微结构，适合用于液体的毛细管运输，并且制造成本低廉，任选地允许制成一次性产品，任选地具有分支的流动通道，任选地表现出局部表面特征和提供材料选择上的大自由度，例如，有关表面、光学和电气性质等方面。

本发明背后的其它目的以及与本发明解决方案和实施方案相联系的优点，在研读了下面的说明和实施例并参考所附权利要求和附图之后自然变得明晰。

### 发明概述

本发明上述目的是利用毛细管作用的现象推动液体穿过设置在固体基材上的开放微结构流动实现的。广义地说，本发明微流体结构包含限定了所需液体流动系统的几何微结构的各种各样形式。

本发明的最广义方面是提供一种由大量微结构组成的流道，这些微结构能诱导和/或促进流体通过所述流道的流动，以及利用此种流道的方法。

具体地说，本发明提供一种微流体系统，它包含基材，以及在所

述基材上提供的，至少一个流道和功能设备，其中液体样品可接受所要求程序的处理，其中所述至少一个流道被铺设成用来将液体样品输送到输送过和流出所述功能设备的式样；其中流道由大量从所述基材朝上凸起的微柱构成；其中微柱之间的间距能在施加到所述流道任何部位的液体样品中诱导一种毛细管作用，从而迫使所述液体从施加所述液体之处移动。

#### 附图简述

在下文和非限定性实施例中将结合所附权利要求和附图更详细地描述本发明，附图包括：

图 1 是本发明结构一部分的 SEM（扫描电子显微镜）显微照片。

图 2-6 显示本发明不同实施方案的毛细管结构的横断面；

图 7 显示一种流道实施方案的立体图，其中毛细管结构由圆形断面微柱构成；壁和盖板对本发明毛细管作用都不具有显著贡献；

图 8 表示本发明一种流道实施方案，它包含许多区，在相邻区中的毛细管结构或微柱具有不同横断面和不同的尺寸。

图 9 示意地表示出，在沿垂直于器件的平面的横断面中，高度吸水性材料在维持和加强在本发明流道中流动方面的应用。

图 10 示意地表示本发明流道如何被阻止毛细管流动的“壁垒”分隔成一个个区，以及恢复或重新开始该流动的设备；

图 11 示意地表示一种器件的横断面，它具有在表面上形成流道的微结构，和对毛细管流动没有明显贡献的分离的盖子。

图 12 示意地表示本发明器件的局部部件分解图，以及正如图 11 所示，液滴，例如，样品，正在借助吸移管穿过所述分离的盖子上的孔被加入。

图 13 示意地表示一种实施方案，其中不同尺寸和/或功能的微柱构成一种不连续梯度。

#### 发明优选实施方案描述

在描述本发明之前要指出，这里所采用的术语仅用于描述具体实施方案，不拟具有限制性，因为本发明的范围将仅由所附权利要求及其等价物限定。

将用到以下术语：

词头“微”如在微流体、微结构等词中，被用来限定一种器件或



过程，它包含或涉及至少一种具有通常以微米 ( $\mu\text{m}$ ,  $1 \times 10^{-6} \text{ m}$ ) 表示的长、宽或高的特征。

词头“纳米 (nano)”在这里按照其普遍接受的含义使用，正如在纳米 (nanometer) ( $\text{nm}$ ,  $1 \times 10^{-9} \text{ m}$ ) 中那样。

术语“被动”，当用于，例如，“被动控制”或“被动流体动力学”时指的是，就本发明目的而言，一种控制，它不受在要实施的过程期间所采取的行动的影响，而是，该控制（效果）取决于固定的系统参数，这些参数依赖于设计。该被动控制是利用微米尺度上存在的天然毛细管力产生的。

术语“开放”在本文中指的是，由微结构限定的流道可从上面接近，并且不具有参与导致毛细管流动的盖板或盖子。然而，上面的定义并不排除可设置离开微结构有一段距离的二级盖板或盖子。

术语“亲水基团”是指具有极性和/或带电基团，例如，羟基、羧基、氨基、磷酸根、硫醇、醛等的基材和物质。

术语“疏水结构”是指具有非极性结构的基材和物质。

术语“化学反应性基团”是指所有能使分子共价结合到固体表面的过程中使用的并且为本领域技术人员已知的有机和无机基团，如羟基、羧基、氨基、磷酸根、硫醇、醛等。

术语“生物亲合力”是指对某物质或限定的一组相关物质具有特异结合力的物质。范例物质是抗体、抗原、半抗原、生物素、抗生物素蛋白、外源凝集素、糖、核酸、荷尔蒙及其受体。

广义地说，本发明提供一种多元件毛细管结构，适合于，利用在所述结构上或中提供的微结构促进和/或实现液体沿开放系统中所述结构的毛细管流动。利用了流体与接触该流体的表面之间的表面效应。这些表面效应在微米尺度上就开始起作用。

具体地说，提供一种器件，其结构包含至少一个液体流道，它任选地连接在所述结构内的不同处理区室用于实施多种不同的单元操作。此种处理区室、元件和/或器件的例子是化学反应区室、孵化区室、洗涤区室或元件，流动控制元件、测定元件、时间门、分离设备、加热设备、以电磁射线辐照的设备、捕集所述功能设备内所述液体的磁成分的磁设备，对选择的区的液体施加电压的电极、用于检测物理或化学性质，例如温度、pH 值、粘度、吸收度等的探测器，或者任何

其它对在或流经所述区室、元件和/或器件的液体样品或反应混合物进行化学、生物或物理处理用的器件或设备。

为了澄清本发明概念背后的原理，特做下面的说明：

考虑一种表面力效应的简单例子，正如当水在没有任何外力作用下被吸入到玻璃毛细管中所展示的。这是由水与玻璃表面之间的表面张力引起的，是后者将水拉入到毛细管中的。毛细管越细，使水流入到毛细管中的作用力越大。这常常被称作毛细管力。

表征毛细管力大小的一种物理参数是水与周围材料之间的接触角。接触角小于  $90^\circ$ ，该材料，例如玻璃，将被认为亲水，于是水被上吸到毛细管空间中。当材料的接触角大于  $90^\circ$  时，就认为它是疏水的。在疏水的情况下，需要加压来迫使水进入到该空间中。毛细管越细，需要的力就越大。然而，在这两种情况下，一旦水进入毛细管，水的流动速率就将更多地取决于压力梯度和摩擦，而较少取决于材料究竟是疏水抑或亲水。

为实现形成本发明流道的微结构的所要求功能，液体与固体材料表面之间的接触面积应最大化，以便使毛细管力增加从而能自发诱导流体在本发明流道内或沿着它流动并维持一段要求的时间。

这一过程代表所谓“被动流体动力学”。本发明人发现，有利的是利用此种被动流体动力学来控制 and 推动流体在某一表面上的开放微通道或结构中的流动。例如，本发明的运输机理的被动性质使其与方向无关，相比之下，在旋转圆盘上的系统则主要能沿径向运输。靠外加电场的运输最多也不过是双向的。毛细管流动则可以沿任意方向诱导产生，只要形成流道的微结构的式样设计得当。熟悉微结构以及在此种结构上的流体流道的设计的技术人员能应用本发明公开的技术，而无需不必要的实验。

图 1 显示体现本发明概念的一例微流体结构的 SEM 显微照片。从照片可清楚地看出，这些微柱具有形状相同和规则的形式并且按均匀的间隔排列在载体结构上。而且，微柱间的表面平坦。本领域技术人员不难看出，SEM 显微照片中所示微柱具有高的长径比。在该实施例中，微柱为约  $100\ \mu\text{m}$  高，具有  $20\ \mu\text{m}$  的直径，并且中心到中心的距离是  $30\ \mu\text{m}$ 。这正好说明长径比是 1: 5。一般认为，大于 1: 2 的长径比就是高长径比了。

图 2~6 显示形成本发明流体流道的微结构多种不同的横断面。微结构或微柱可具有的断面是圆形、椭圆、菱形、三角形、正方形、矩形、七角形、六角形等之一或者其组合。该断面也可以是上述形式的任何一部分，例如，半圆、新月形、U-形、X-形等，只要各个微结构的尺寸和中心到中心距离能使得毛细管流动能在不需要任何盖板或盖子限制流道的条件下诱导产生。

图 7 示意地表示由表面 2 上的大量圆微柱 1 构成的流道。微柱当然能具有任意断面、高度和中心到中心距离，只要所选参数能诱导毛细管流动。毛细管流动的方向由黑箭头指出。在图 7 中，载体 2 被示意地表示为具有与微柱的高度可比的厚度。虽然并不排除此种情况，但是最常遇到的载体将厚得多。因此，图 7 不过是一幅示意图而已。

本发明器件可含有载体和至少一个由如图 7 所示微结构组成的流道。然而，在大多数实际应用中，要求有大量形成通道系统的流道。各个通道连接不同的功能区、设备或器件，例如，反应区室、分离介质等。

当柱的性质及其诸如其材料、其形状和/或距离等性质，以及任选地还有基材的性质，在考虑待运输液体一起做了恰当选择时，就能造成一种通过所述结构的毛细管流动，其方向沿箭头所指，如果液体样品放在箭头所指的那一端，没有任何明显从该结构和流到周围基材表面上的泄漏的话。

因此，体现本发明概念的基本结构是一种基材，它具有至少一个设在其表面中或上的流道。该流道或通道由从所述载体表面凸出的柱状微结构或微柱形成。流道及其中的微柱的特征是，所述柱的尺寸和所述柱之间的距离应选择得能在其中维持液体的毛细管流动。具体地说，所述柱之间的距离介于  $0.1 \sim 1000 \mu\text{m}$ ，优选  $1 \sim 100 \mu\text{m}$ 。柱优选地高于  $1 \mu\text{m}$ ，更优选高于  $10 \mu\text{m}$ 。最优选地，所述微柱具有高的长径比，就是说，宽/高比大于 1: 2。

应该理解，微柱既可位于该表面的二级结构，例如，沟槽或凹陷区域内，也可直接在该表面上，从表面凸起。当微柱位于二级结构，例如，基材中的沟槽内时，流道有位于基材总表面以下的底部，和或多或少垂直的侧壁，其与该底部一起形成通道。然而，诱导和/或维持流动的毛细管作用则主要由液体与微柱之间的相互作用引起。

但是，按照优选的实施方案，微柱或柱排列成一个个由直立柱组成的区，优选狭长的区，而没有任何划界的侧壁。任何针对普通通道已经或将要在这里讨论的所有功能和特征都将同样地适用于此种类型结构，因而它们完全属于本发明概念的范围之内，正如权利要求中限定的。

按照本发明另一种实施方案，流道被细分为几个区，这些区中的柱可具有不同的柱高、直径、几何形状和/或不同柱密度，即，每单位面积的微柱数目。图 8 示意地表示该实施方案。大量微柱 1 设置在紧靠具有不同尺寸、形状或功能的相邻微柱组的部位。在图 8 中，这些组被标为 3、4 和 5，所示在尺寸、形状和间距上的差异仅仅为了便于表示。这样的组可构成具有要求功能的阵列。优选的是，所述诸组形成一种梯度，它可以是连续或者是不连续的，优选连续的。

在图 8 所示实施方案中，提供了第一较密区 3，其中微结构具有较小直径和较小距离。此种区可作为筛网或“栅栏”以防止较大颗粒如细胞通过。接着，就是区 4，它的柱具有较大间距。这可用来暂时缩短液-固面在所需区内相互作用的时间，例如，若要求该样品暴露于某一表面结合的部分某一限定的时间，以便让特定反应进行到合理的完成程度等。这以后，在这一低速区域之后，设有区 5，其中的较大微柱（在所示实施例中的方块）在其间具有相当窄的通道。这一区域以后，设有类似的第二个区 4。根据本说明和实施例中给出的信息，本领域技术人员可设计出各种不同符合要求目的的组合。

按照本发明另一实施方案，一个或多个毛细管流道具有由能毛细管运输的高吸水性材料构成的一体化表面或区。这示意地图示于图 9 中，其中表示出本发明概念的一种简单应用。

在此种情况中，有一种密闭通道结构，它包含填满通道的大量微柱 1。该结构具有底部基材 2 和盖子 6，基材也构成侧壁（未示出），并具有输入孔 7、任选的另一个孔 8，以及流出孔（未示出）。如果液滴 9 被加在孔 7 中，将立即开始毛细管流动，并且将持续从液滴抽取液体直至该液流到达出口，此处将不再有毛细管作用发生。然而，如果一尺寸足够的高吸水性材料如滤纸垫 10 之类被加在出口孔、其内或与之接触，则该材料将凭借其吸液能力起到“流动水槽”的作用，即，它将吸收从通道出来的液体，从而得以形成通过通道的基本连续

的流动。

具有流动水槽的另一个实施方案是这样一种密闭通道，其末端是微柱的开放区域或区，所述区域具有与通道相比较大的面积。该大区域将起到与上面讨论的高吸水性材料一样意义的流动水槽作用。如果，例如，提供一种加热设备来加热该区域，则可诱导液体的蒸发，从而造成一个原理上能无限地维持的流动水槽。液体的蒸发也能造成流中存在的组分在器件或采用此种器件的过程中的要求部位和要求时间被捕集。

图 10 示意地表示本发明流道构造的另一种实施方案和应用，该流道包含大量前后衔接的微流体结构，其间被不具有此种结构的区，即，小空间或中断 11 和 12 所打断，所述中断起毛细管壁垒作用，防止液体在没有辅助的情况下跨区输送。液流的方向由大水平箭头表示。

该中断可以搭桥变通途或者可造成一种辅助下的输送，例如，通过施加压力脉冲，借此打破空缺造成的毛细管壁垒。造成脉冲的设备可通过提供非常小的通道 13 和 14 来实现，该小通道通往空间，然后，例如，在所述通道中暂时施加副压（sub-pressure）（由垂直箭头指出）。在通道的另一端，可提供某种微小副压，借此，液体将被迫从中断的每一侧的区域进入该中断空间，而当间隙被填满时，毛细管流动将重新恢复。这要求一种密闭系统。在一种开放系统（或密闭系统）中，可利用该小通道引入液体以填满间隙，从而恢复流的连接，进而恢复毛细管流动。

图 11 显示本发明器件的局部示意图，其中微柱 1 设置在基材 2 上，所述基材具有较大凸起 16 用于承载盖板或盖子 15，所述凸起限定了基材表面与盖子之间的距离，该距离远大于微柱的高度，致使在基材与盖子之间无法产生毛细管相互作用。同样道理也适用于其替代方案，其中微柱位于表面的沟槽或凹陷内。盖板或盖子 15 另外还可具有孔 17，所述孔优选是标注点，用于加入样品或试剂，读取结果或者用于跟踪基材上发生的反应的进程。

按照优选的实施方案，盖板或盖子只有在基材表面已经功能化或专门处理以后，即，加入必要试剂和/或功能性（functionality）以后，才加到凸起 16 上。

图 12 示意地表示图 11 的实施方案的局部部件分解，其中表示出吸移管嘴 18，正在通过孔 17 沉积液滴到本发明的流道中。

图 13 表示一种实施方案，其中数组微结构在连续流道内构成在至少一项性质上的梯度，这些性质例如是形状、尺寸、中心到中心距离或功能/化学性质。在图中，流道包含在由组 A、B、C 和 D 代表的微结构的尺寸和中心到中心距离方面的不连续梯度。像这样一种梯度可起到以要求的方式延缓生物或化学实体，例如，颗粒、细胞、细胞类脂质、大分子之类的通过的作用，或者分离此种实体。在区 A 中被截留的实体用形状“a”表示，在区 B 中截留的用“b”表示，依此类推。形状“e”表示不受阻碍地通过该梯度的实体。

在另一种实施方案中，流道可包含含有多种不同功能元件或器件的一体化表面或区，用于对位于流道内或与之联通的介质实施多种不同操作。此种功能元件或器件的例子是电极和/或其它对液体和试剂进行电操纵的设备。电操纵可，例如包括物质的氧化/还原。其它代表性功能器件的例子是光学元件和其它操纵光的设备，例如，用于根据吸光度测定浓度，包括光照射诱导的构型改变等。

磁铁或探测磁性物质用的设备也可安排在流道内或周围。借此，磁性颗粒将可被捕捉或滞留在结构中的要求部位，以及借此可利用颗粒的磁性质作为成功运输至系统中某一点的标记或指示。再者，磁性颗粒可涂以具有生物亲合力的物质并被用于不同种类的检验。

另外，可在本发明流道中选择的部位设置操纵温度的设备。借此，可完成许多感兴趣的功能，例如，化学反应、孵化、热固化、PCR 反应、蒸发、干燥等。

在本发明的流道结构中，可在流道，至少在含有微结构如微柱或柱的区之一内或与之联通地提供颗粒，其中在有或没有这些结构的区之间还存在着进一步细分。于是，可借助物理力使颗粒结合在所述基材上，或者靠化学键，例如，共价键结合到所述基材上。替代地，所述颗粒可利用机械方式被捕集在含有所述结构的区中。

按照优选的实施方案，基材具有固定在表面的活性物质。此种活性物质可应用于化学或生物源物质的探测。活性物质可应用于生物以及非生物源物质的固定，即，它们被作为可与待固定的物质起反应从而结合到基材上的部位。

在基材上提供的活性物质的另一种应用涉及生物以及非生物源物质的分离，其中该物质可选择性地与希望与混合物中另一种物质分离的物质起反应。

本发明结构中的通道表面可通过化学或物理方式进行改性。借此，此种改性表面便可应用于生物和化学源物质的检测。此种改性表面可应用于生物和非生物源物质的固定。它还可应用于生物和非生物源物质的分离。

本发明流道或通道结构的另一种应用是，将流道用作多点检测的设备，借此，所述流道任选地具有设置在其中的颗粒，所述颗粒具有化学反应性基团或物质，这些基团或物质具有结合在该微点区域之中的生物-亲合力。

本发明流道结构的另一合适的应用领域是，生物样品，例如，血液、血清、原生质、尿、脑浆液、泪液、羊水、精液或唾液中的分析物的定量测定，这些测定优选地基于特异生物相互作用。

一种具体领域是，采用免疫学方法测定所述分析物。

分析物也可采取利用多-或低核苷酸，优选单链核酸或 aptameres 的特定相互作用来检测。

本发明流道结构也可用于细胞的分离，以及合成或生物信息库的筛选。

如上所述，就本发明目的而言的概念“通道”，已超出普通通道概念，因为它提供了一种完全开放的结构，除了承载微柱或柱结构的底部基材之外没有物理边界。

然而，在通道或流道包含沟槽（即，具有底和侧壁）时，则有两种选择：i）让通道朝上敞开，以及ii）放上顶盖以造成一种密闭系统。

这样两种不同的实施方案对不同领域具有特定优点。在希望操纵待输送液体和/或被所述液体输送的物质的情况下，有时可能更方便的是，具有从上面不受限制地接近的可能，例如，为了在结构中要求的部位加入试剂的目的，为了直接加热，或者在或多或少的任意点完成其它操纵。

某些系统可能对氧非常敏感，于是可能绝对必要将样品液体与外界大气隔绝。如果微流体结构带盖，则可在所述盖子上设置进出孔，

以便能引入，例如，试剂、气体、液体或样品到所述结构中。此种进出孔也可用于连接外部设备，例如，通过适当软管之类。

但是，这两种实施方案均在本发明概念范围内。

此种微结构的制造按其最简单的形式可这样完成：采用掩模直接固化沉积在基材上的光敏均聚物或预聚物，其中光透过掩模照射从而引发固化反应，随后，清洗未固化的区域（厚膜光刻胶法）。

另一种直接的方法是通过复制原片到聚合物上。原片可通过 DRIE-法（Deep Reactive Ion Etch（深反应离子蚀刻））被制作在硅上，此种方法可制成高长径比的结构。其它生产此种原片的方法例如可通过基材的或其上的激光加工、放电法、自由成型制造（FFM）、电化学或化学蚀刻、气相蚀刻、机械加工、厚膜光刻胶或其组合进行，所述基材例如硅、玻璃、石英、陶瓷、金属或塑料，例如 PMMA 或 Teflon。

最简便的复制方法将是在具有要求负形状的原片上直接流延均聚物或预聚物。其它生产聚合物复制件的方法可能涉及热塑性或热固性材料的注塑或压花。

如果原片在某些方面不能耐受复制过程，则可首先由原片生产一种适当材料的中间复制品（压模）。此种压模方法的实施例是，可首先在原片顶面上沉积导电层，随后通过电镀由原片形成负片。某些电镀材料如镍，也有助于压模的复制品的反复和非破坏性生产。这就既给从负到正的极性改变，也给一系列相同压模的生产以便于大量生产复制品提供了可能。压模制造的其它例子可能，在恰当选择的给定聚合物时，是利用铸造、压花或注塑方法制造原片的负形状。压模的反复和非破坏性制造复制品的同样可能性对于聚合物压模来说也成立。

如上所述，本发明微流体结构，当然，可为多种微流体目的而设计。在这些目的当中，例如有毛细管色谱术、离子交换色谱术、疏水相互作用色谱术、免疫测定法、杂交测定法和其它分子生物学测定、微反应腔程序、微型液体联通装置、生物传感器流通槽等。按照本发明构造的反应腔例如可用于各种形式固相合成，例如，肽或低核苷酸合成、PCR、DNA 固相序列反应、样品处理和检测，仅略举数例而已。

本发明微流体结构可按照不同的方式制造。上面概述了一种方便的方法，但也可以，当柱在适当基材上形成以后，将它们装配起来，由分开的零件制成该结构。



下面，将通过具体非限制性实施例来说明本发明。

### 实施例

#### 实施例 1. 在具有硅柱的开放通道中的流动

通过本领域技术人员熟知的标准方法蚀刻硅片生产出流道。获得的硅片长 25 mm，宽 5 mm。柱覆盖的面积为 10 mm 长和 4 mm 宽。柱高 100  $\mu\text{m}$ ，直径 20  $\mu\text{m}$ ，中心到中心距离为 30  $\mu\text{m}$ 。

以纯水、缓冲液和血浆进行毛细管流动试验。在距芯片远端几个毫米的地方放上芯吸膜 (Whatman WF1.5) 以促进液体流动。

加入到结构上的 8  $\mu\text{l}$  水用了 60~90 s 流过具有柱的该结构。类似的流动速率采用含 50 mmol/l 磷酸钠、6%牛血清清蛋白、0.2%Tween 20, pH7.5 的缓冲液测得。血浆比水和缓冲液略微快一些。

#### 实施例 2. 在具有环氧塑料制成的柱的开放通道中的流动

首先，通过本领域技术人员熟知的标准方法蚀刻硅片生产出流道。在硅晶片上均匀地涂以环氧薄层。所获环氧覆盖的片长 25 mm，宽 5 mm。柱覆盖的面积为 10 mm 长和 4 mm 宽。柱高约 90  $\mu\text{m}$ ，直径约 20  $\mu\text{m}$ ，中心到中心距离为约 30  $\mu\text{m}$ 。

以纯水和缓冲液进行毛细管流动试验。在距片远端几个毫米的地方放上芯吸膜 (Whatman WF1.5) 以促进液体流动。该片在加入水和缓冲液之前，以含 50 mmol/l 磷酸钠、6%牛血清清蛋白、0.2%Tween 20, pH7.5 的缓冲液进行预处理 (1 h, 室温)。加入到区 1 的 8  $\mu\text{l}$  水用了约 90 s 流过具有柱的该区。类似的流动速率采用含 50 mmol/l 磷酸钠、6%牛血清清蛋白、0.2%Tween 20, pH7.5 的缓冲液测得。

上面的实施例显示，可以创造一种由微结构组成的开放流道，并且它们具有这些功能，即，能产生必要的毛细管力和能出现液体运输过程。

虽然，已结合着构成本发明人目前已知最佳模式的优选实施方案对本发明做了描述，但要知道，各种各样改变和修改，正如本领域技术人员所显而易见的，仍可在不偏离本发明范围的条件下进行，本发明范围仅由所附权利要求限定。

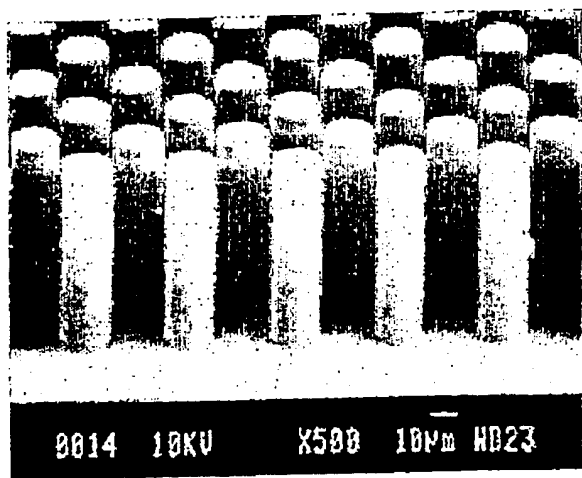


图 1

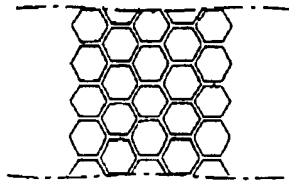


图 2

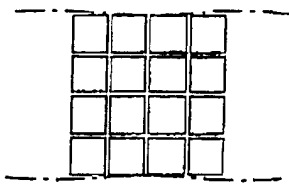


图 3

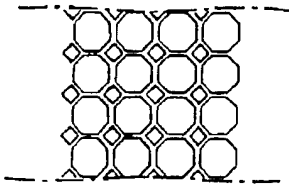


图 4

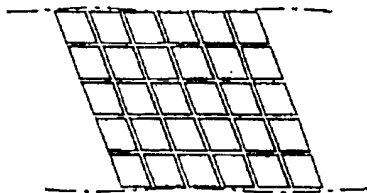


图 5

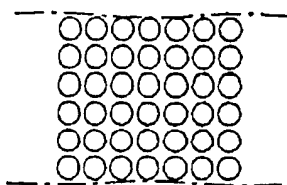


图 6

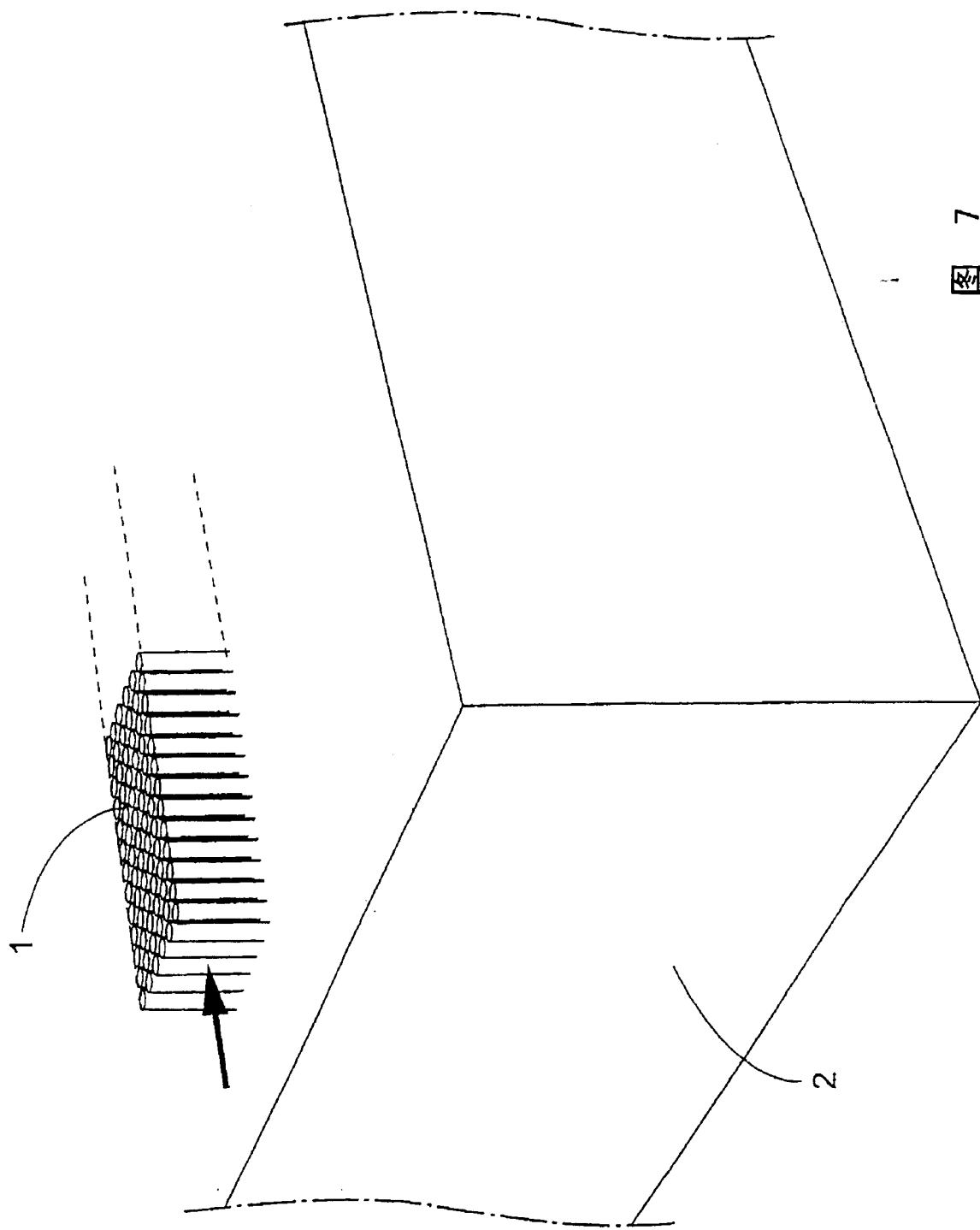


图 7

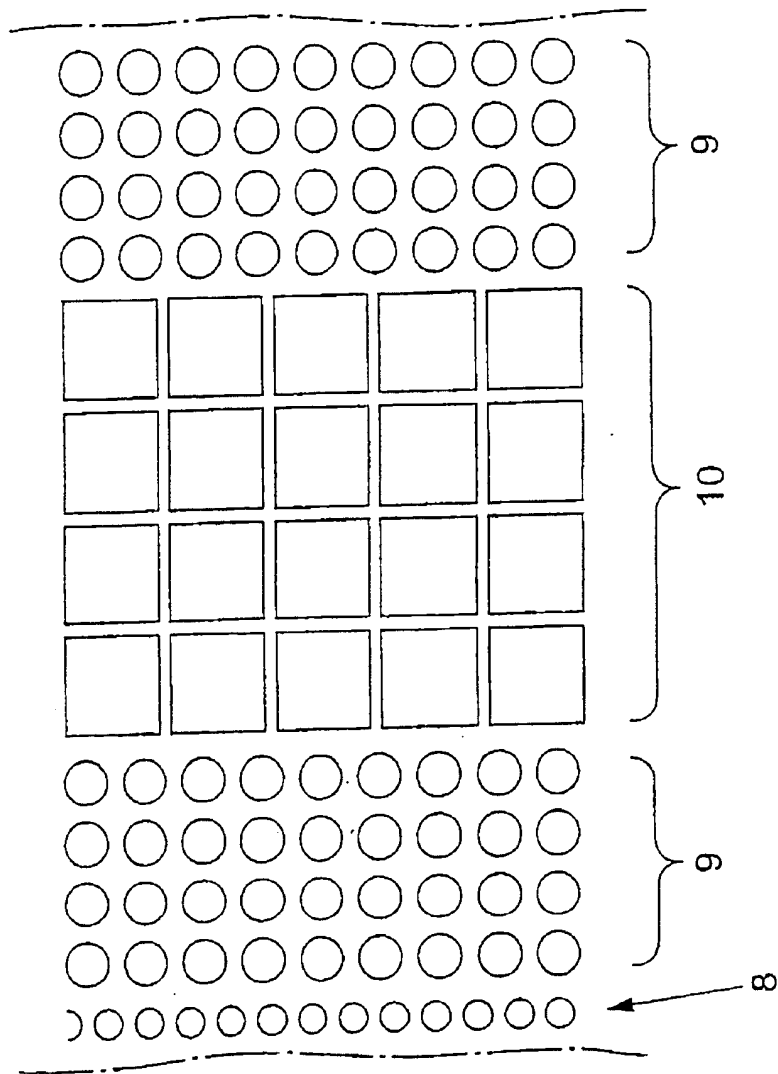


图 8

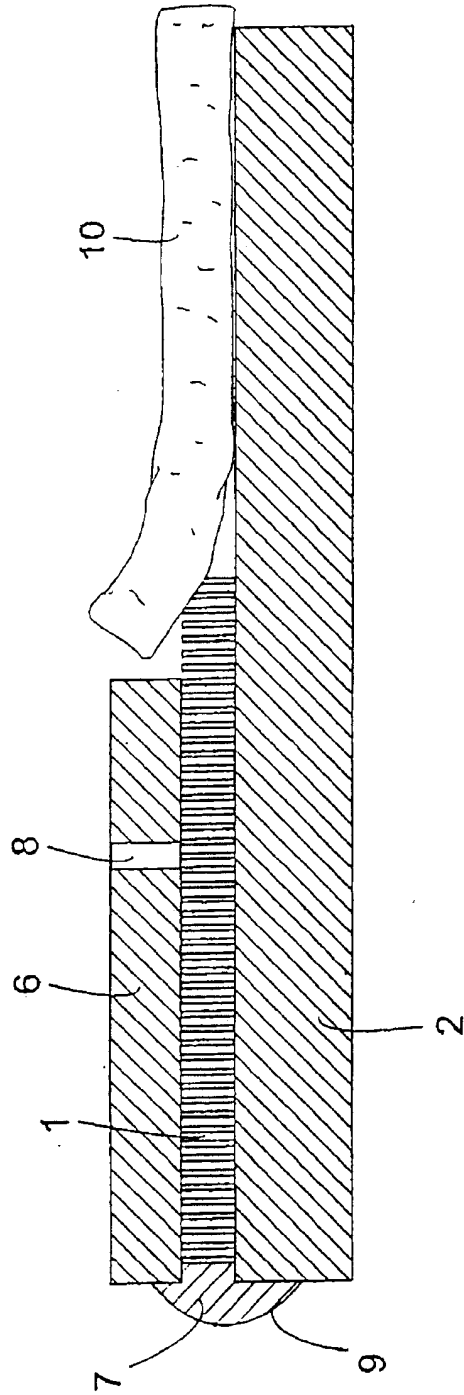


图 9

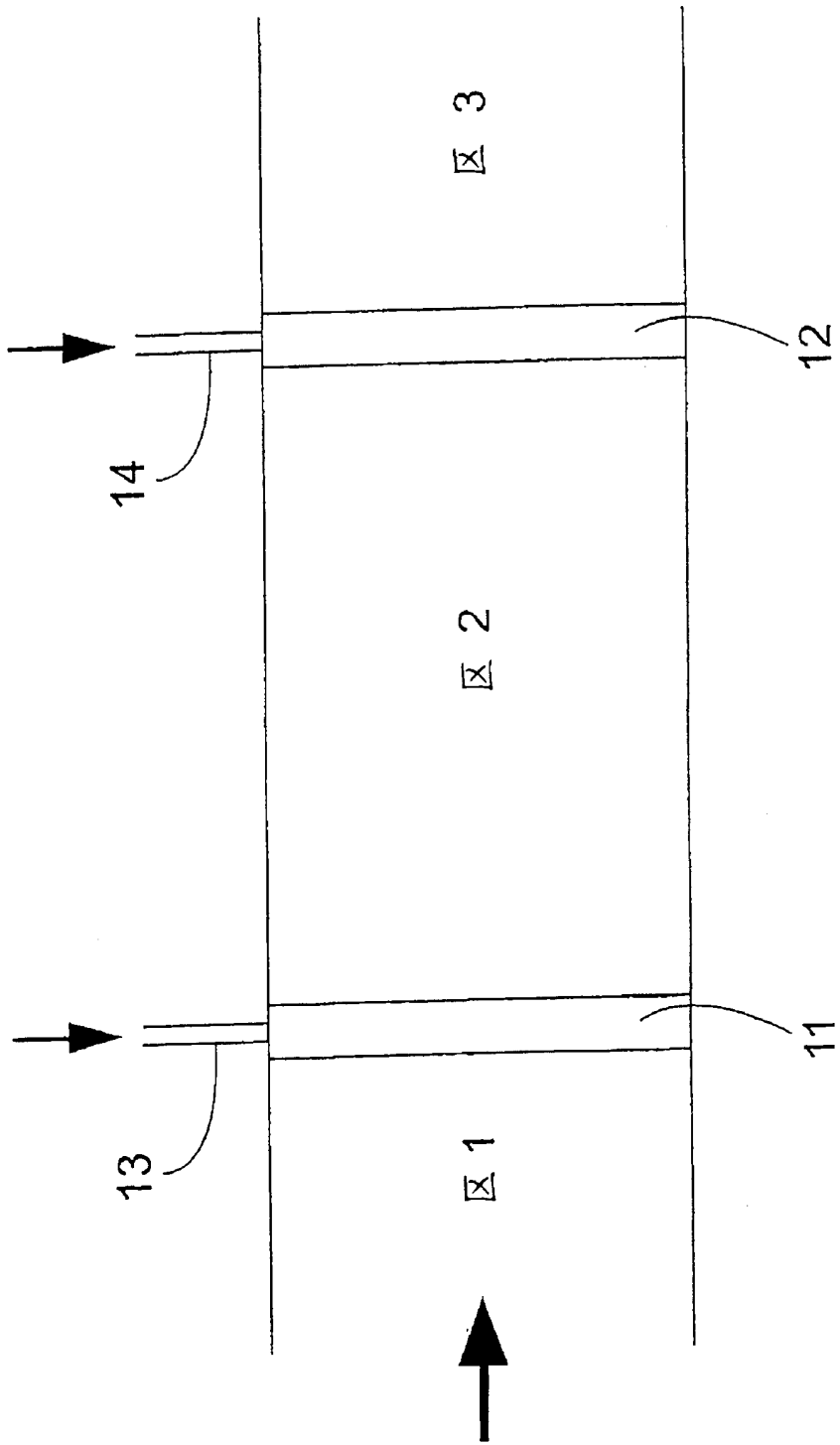


图 10

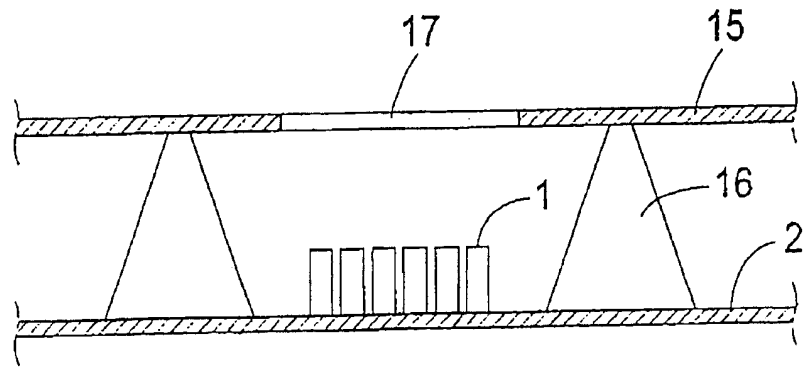


图 11

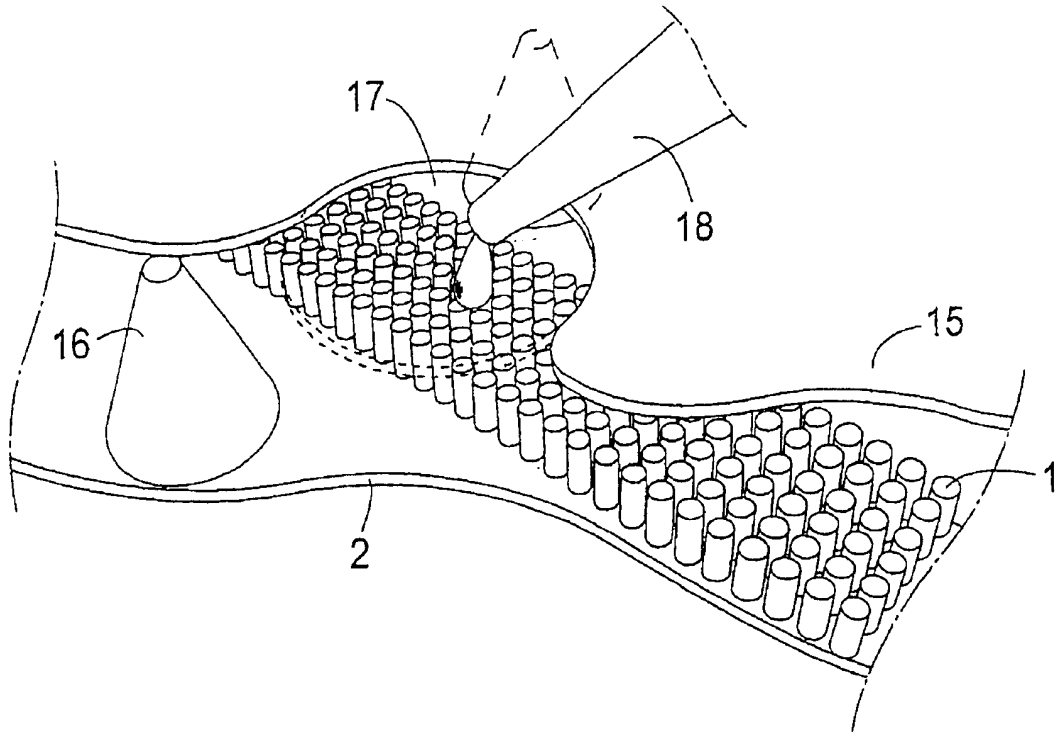


图 12



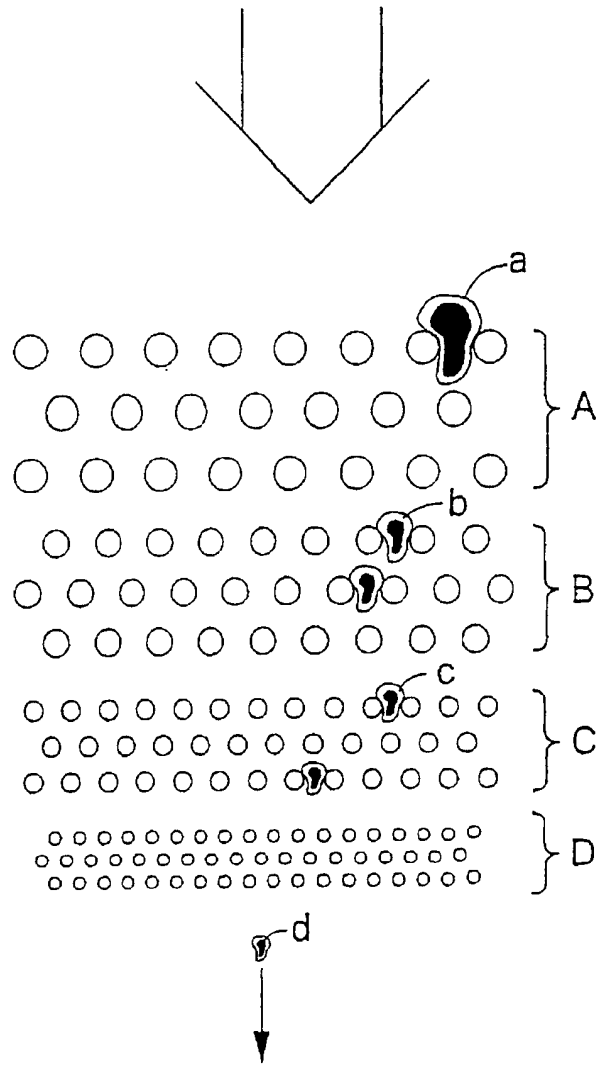


图 13