

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2004-93553  
(P2004-93553A)

(43) 公開日 平成16年3月25日(2004.3.25)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>  
G01N 1/00

F I  
G O 1 N 1/00 1 O 1 M

テーマコード (参考)  
2 G O 5 2

審査請求 有 請求項の数 21 O L (全 17 頁)

(21) 出願番号 (22) 出願日 (31) 優先権主張番号 (32) 優先日 (33) 優先権主張国	特願2003-158055 (P2003-158055) 平成15年6月3日 (2003.6.3) 10/232170 平成14年8月30日 (2002.8.30) 米国 (US)	(71) 出願人 (74) 代理人 (74) 代理人 (72) 発明者 (72) 発明者	591003943 インテル・コーポレーション アメリカ合衆国 95052 カリフォル ニア州・サンタクララ・ミッション カレ ッジ ブレーバード・2200 100067817 弁理士 倉内 基弘 100085774 弁理士 風間 弘志 ホルスト・ハウゼッカー アメリカ合衆国カリフォルニア州パロアル トー、ヘザー・レイン111 ナラヤン・サンダララジャン アメリカ合衆国カリフォルニア州サンフ ランシスコ、クレスピ・ドライブ126
(特許庁注：以下のものは登録商標) テフロン		最終頁に続く	

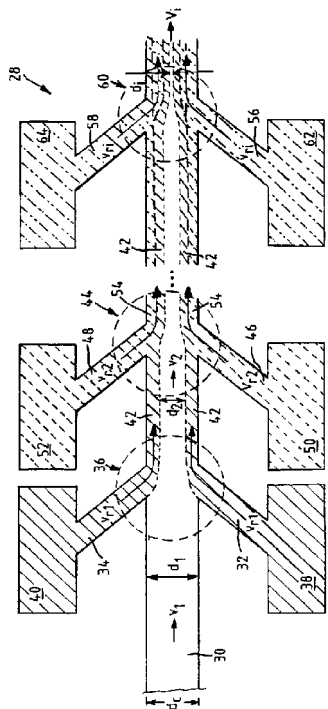
(54) 【発明の名称】 微小流動路用カスケード式流体力学的集束方法及び装置

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 微小流動の流体の流れを効率良く制御または集束させる方法及び装置を提供する。

【解決手段】 本装置は、本体構造物 2 8 及び本体構造物内に微小流動チャンネルを備え、微小流動チャンネルが中央チャンネル 3 0 及び複数のカスケード式の接続点 3 6 を介して中央チャンネルと流体の伝達が可能な複数の集束チャンネル 3 2 , 3 4 により構成されている。そしてその処理方法は、中央チャンネル内にサンプル流体を流すこと、集束チャンネルにシース流体を流すこと、及び集束チャンネル及びカスケード式接続点を通して中央チャンネル内に流れるシース流体の流速を調節すること、によってサンプル流体の流れを制御または集束する操作を含んでいる。本装置及び方法はさらに微小流動処理において特定の分子を検出するために使用することができる。

【選択図】 図 2



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

微小流動処理においてサンプル流体の流れを制御または集束するために使用される装置であって、本体構造物及び、前記本体構造物内に作製された微小流動チャンネルを備え、前記微小流動チャンネルが中央チャンネル及び複数のカスケード式の接続点を介して前記中央チャンネルと流体の伝達が可能な複数の集束チャンネルとから成る装置。

## 【請求項 2】

前記中央チャンネルがサンプル流体を収容する貯蔵所と流体の伝達が可能である、請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 3】

前記集束チャンネルがシース流体を収容する、1 つまたは複数の貯蔵所と流体の伝達が可能である、請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 4】

前記本体構造物がエラストマー、ガラス、シリコンベースの材料、石英、熔融石英、サファイア、重合体材料、及びそれらの材料の化合物または混合物から成る、請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 5】

前記重合体材料がポリメタクリル酸メチル、ポリカーボネート、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリジメチルシロキサン、ポリスルホン、及びそれらの材料の化合物または混合物から成るグループから選択される重合体または共重合体である、請求項 4 に記載の装置。

## 【請求項 6】

前記微小流動チャンネルの各チャンネルが流体学的径を持ち、前記集束チャンネルの流体学的径が全て同一である、請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 7】

前記微小流動チャンネルの各チャンネルが流体学的径を持ち、前記各集束チャンネルの流体学的径が前記中央チャンネルの流体学的径より小さい、請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 8】

前記微小流動チャンネルの各チャンネルが流体学的径を持ち、前記各集束チャンネルの流体学的径が前記中央チャンネルの流体学的径より大きい、請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 9】

前記微小流動チャンネルの各チャンネルが  $0.01 \mu\text{m}$  から  $500 \mu\text{m}$  の流体学的径を持つ、請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 10】

流体学的径が  $0.1 \mu\text{m}$  から  $200 \mu\text{m}$  である、請求項 9 に記載の装置。

## 【請求項 11】

流体学的径が  $1 \mu\text{m}$  から  $100 \mu\text{m}$  である、請求項 10 に記載の装置。

## 【請求項 12】

流体学的径が  $5 \mu\text{m}$  から  $20 \mu\text{m}$  である、請求項 11 に記載の装置。

## 【請求項 13】

微小流動処理においてサンプル流体の流れを制御または集束するために使用される方法であって：

(a) 内部に作製された微小流動チャンネルを備える本体構造物であって、前記微小流動チャンネルが中央チャンネル及び複数のカスケード式の接続点を介して前記中央チャンネルと流体の伝達が可能な複数の集束チャンネルとから成る本体構造物を準備すること；

(b) 前記中央チャンネル内にサンプル流体を流すこと；

(c) 前記集束チャンネルにシース流体を流すこと；及び、

(d) 前記集束チャンネル及びカスケード式接続点を通して前記中央チャンネル内に流れるシース流体の流速を調節することによってサンプル流体の流れを制御または集束すること、のステップから成る方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 14】

サンプル流体の流れが層流である、請求項 13 に記載の方法。

## 【請求項 15】

シース流体の流れが層流である、請求項 13 に記載の方法。

## 【請求項 16】

シース流体が互いに異なった流量で前記複数の集束チャネル及びカスケード式接続点を通して流れる、請求項 13 に記載の方法。

## 【請求項 17】

シース流体が前記中央チャネルの、対応する接続点のすぐ上流側を流れる流体の流量のより大きな流量で対応する集束チャネル及びカスケード式の接続点を通して流れる、請求項 13 に記載の方法。 10

## 【請求項 18】

微小流動処理において分子を検出するために使用される方法であって：

(a) 内部に作製された微小流動チャネルを備える本体構造物であって、前記微小流動チャネルが中央チャネル及び複数のカスケード式の接続点を介して前記中央チャネルと流体の伝達が可能な複数の集束チャネルとから成る本体構造物を準備すること；

(b) 互いに空間的に分離している、検出しようとしている分子を含むサンプル流体を前記中央チャネルを通して流すこと；

(c) 前記集束チャネルにシース流体を流すこと；

(d) 前記集束チャネル及びカスケード式接続点を通して前記中央チャネル内に流れるシース流体の流速を調節することによってサンプル流体の流れを制御または集束すること； 20

(e) 検出装置で単一の前記分子の検出を可能にするために、サンプル流体内の前記分子の間の間隔を増大すること；及び、

(f) 前記検出装置で前記分子を検出すること、のステップから成る方法。

## 【請求項 19】

サンプル流体の流れが層流である、請求項 18 に記載の方法。

## 【請求項 20】

シース流体の流れが層流である、請求項 18 に記載の方法。

## 【請求項 21】

本体構造物及び、前記本体構造物内に作製された微小流動チャネルを備え、前記微小流動チャネルが中央チャネル及び複数のカスケード式の接続点を介して前記中央チャネルと流体の伝達が可能な複数の集束チャネルとから成る装置。 30

## 【請求項 22】

前記中央チャネルがサンプル流体を収容する貯蔵所と流体の伝達が可能である、請求項 21 に記載の装置。

## 【請求項 23】

前記集束チャネルがシース流体を収容する、1つまたは複数の貯蔵所と流体の伝達が可能である、請求項 21 に記載の装置。

## 【請求項 24】

前記本体構造物がエラストマー、ガラス、シリコンベースの材料、石英、熔融石英、サファイア、重合体材料、及びそれらの材料の化合物または混合物から成る、請求項 21 に記載の装置。 40

## 【請求項 25】

前記重合体材料がポリメタクリル酸メチル、ポリカーボネート、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリジメチルシロキサン、ポリスルホン、及びそれらの材料の化合物または混合物から成るグループから選択される重合体または共重合体である、請求項 24 に記載の装置。

## 【請求項 26】

前記微小流動チャネルの各チャネルが流体学的径を持ち、前記集束チャネルの流体学的径が全て同一である、請求項 21 に記載の装置。 50

## 【請求項 27】

前記微小流動チャンネルの各チャンネルが流体学的径を持ち、前記各集束チャンネルの流体学的径が前記中央チャンネルの流体学的径より小さい、請求項 21 に記載の装置。

## 【請求項 28】

前記微小流動チャンネルの各チャンネルが流体学的径を持ち、前記各集束チャンネルの流体学的径が前記中央チャンネルの流体学的径より大きい、請求項 21 に記載の装置。

## 【請求項 29】

前記微小流動チャンネルの各チャンネルが  $0.01 \mu\text{m}$  から  $500 \mu\text{m}$  の流体学的径を持つ、請求項 21 に記載の装置。

## 【請求項 30】

流体学的径が  $0.1 \mu\text{m}$  から  $200 \mu\text{m}$  である、請求項 29 に記載の装置。

## 【請求項 31】

流体学的径が  $1 \mu\text{m}$  から  $100 \mu\text{m}$  である、請求項 30 に記載の装置。

## 【請求項 32】

流体学的径が  $5 \mu\text{m}$  から  $20 \mu\text{m}$  である、請求項 31 に記載の装置。

## 【請求項 33】

流体を制御または集束する方法であって：

(a) 内部に作製された微小流動チャンネルを備える本体構造物であって、前記微小流動チャンネルが中央チャンネル及び複数のカスケード式の接続点を介して前記中央チャンネルと流体の伝達が可能な複数の集束チャンネルとから成る本体構造物を準備すること；

(b) 前記中央チャンネル内にサンプル流体を流すこと；

(c) 前記集束チャンネルにシース流体を流すこと；及び、

(d) 前記集束チャンネル及びカスケード式接続点を通して前記中央チャンネル内に流れるシース流体の流速を調節することによってサンプル流体の流れを制御または集束すること、のステップから成る方法。

## 【請求項 34】

サンプル流体の流れが層流である、請求項 33 に記載の方法。

## 【請求項 35】

シース流体の流れが層流である、請求項 33 に記載の方法。

## 【請求項 36】

シース流体が互いに異なった流量で前記複数の集束チャンネル及びカスケード式接続点を通して流れる、請求項 33 に記載の方法。

## 【請求項 37】

シース流体が前記中央チャンネルの、対応する接続点のすぐ上流側を流れる流体の流量のより大きな流量で対応する集束チャンネル及びカスケード式の接続点を通して流れる、請求項 33 に記載の方法。

## 【請求項 38】

流体内の分子を検出する方法であって：

(a) 内部に作製された微小流動チャンネルを備える本体構造物であって、前記微小流動チャンネルが中央チャンネル及び複数のカスケード式の接続点を介して前記中央チャンネルと流体の伝達が可能な複数の集束チャンネルとから成る本体構造物を準備すること；

(b) 互いに空間的に分離している、検出しようとしている分子を含むサンプル流体を前記中央チャンネルを通して流すこと；

(c) 前記集束チャンネルにシース流体を流すこと；

(d) 前記集束チャンネル及びカスケード式接続点を通して前記中央チャンネル内に流れるシース流体の流速を調節することによってサンプル流体の流れを制御または集束すること；

(e) 検出装置で単一の前記分子の検出を可能にするために、サンプル流体内の前記分子の間の間隔を増大すること；及び、

(f) 前記検出装置で前記分子を検出すること、のステップから成る方法。

## 【請求項 39】

10

20

30

40

50

サンプル流体の流れが層流である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

シース流体の流れが層流である、請求項 38 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は流体の移送現象に関し、特に、微小流動 (microfluidic) システムにおける流体の流れの制御及び集束、並びに、それらの流体中の粒子 / 分子の正確な局在化 (または、位置測定) に関する。

【0002】

10

【従来の技術】

研究機関等の分析及び機能の小型化は、例えば、分析の時間や費用及び、分析を行うために必要な空間の節約または節減等の、多様な利点を与えることができる。微小流動システムに対しても、このような小型化 (または、微細化) を実施することが可能である。微小流動システムは、例えば、DNA 配列、イムノクロマトグラフィー (immunochromatography) 技術、血液分析の研究、及び、多様な種類の化学物質または生物学的種の特定及び合成等の、化学的または生物学的な研究に対して有効である。特に、これらのシステムは (例えば、酵素検定、免疫学的検定、受容体結合検定、及び、生化学システムのエフェクター (effector) に対するスクリーニングにおける他の検定等の) 検定の実施における、生物学的高分子の分離及び移送に使用されている。

20

【0003】

一般に、微小流動処理及び微小流動装置は多様な流体を移送させるための微細なチャネル (または、導管) を使用する。これらの処理及び装置内で、流体は付加的な他の流体と混合されたり、温度、pH 及びイオン密度を変化させられたり、または、組成物への分離のために処理されたりする。また、これらの装置及び方法は、例えば、インクジェット印刷技術等の、他の分野の技術にも使用することができる。微小流動方法及び装置の適応性は同様な分析を手作業で行ったときに発生する、人件費及び人為的要因または人為的ミス等にかかる費用や、または、人為的な作業の誤差や不完全性による費用に関連する付加的な節約または節減を与えることができるだろう。

【0004】

30

これらの複雑な分析や機能を実施するための能力は、これらの流体の微小流動システム内での移送の速度及び効率に依存する。特に、流体がこれらのシステム内を流れる速度は分析の結果に影響を与えるパラメーターに影響を与える。例えば、流体が大きさ及び構造を分析しようとしている分子を含む場合、システムは検出装置が必要な、寸法に対する分析及び構造分析を実施することができるよう、流体が目的の分子を適当な流量または流速で規則的に検出装置内を移送するように設計されなければならない。

【0005】

このような所望の流量または流速を達成するために、微小流動システムの設計に組み込むことが可能な多様な従来技術 (例えば、特許文献 1 参照) が存在する。例えば、流体は一体型のマイクロポンプ等の内部または外部の圧力源及び、流体を再方向付けするための機械的なバルブの使用によって移送を制御することができる。また、音響エネルギー、電気流体力学エネルギー、及び、流体の移動を達成するための他の電気的手段が使用されてもよい。しかしながら、これらの手段は、その機械的な複雑さのために、特に故障に関連する欠点を有することが多い。また、微小流動システムにこれらの手段を備えることはシステム全体のコストを増大させる。

40

【0006】

微小流動システムは通常、流体の伝達が可能な状態で相互に接続し、かつ 1 つまたは複数の流体貯蔵所 (または、流体タンク) に接続した複数の微小流動チャネル (または、微小流動導管) を含む。これらのシステムは 1 つまたは 2 つのチャネル (または、導管) 及び貯蔵所 (または、タンク) を含んだ非常にシンプルなものであってもよいし、多数のチャ

50

ネル及び貯蔵所を含む複雑なものであってもよい（例えば、特許文献2参照）。一般に、微小流動チャネルは少なくとも1つの、約1ミリメートル（mm）以下（通常、約0.1マイクロメートル（ $\mu\text{m}$ ）から約500 $\mu\text{m}$ ）の内側の横断寸法（transverse dimension）を持つ。一方、これらの微細流動チャネルの軸方向の寸法は10センチメートル（cm）以上に達することもある。

#### 【0007】

一般に、微小流動システムはエッチング、射出成形、型押（または、エンボシング）、または、型打ち抜き（または、スタンピング）によって平面状の基板に構成された微小流動チャネルと貯蔵所（または、タンク）のネットワークを含む。シリコン及びガラス基板上に微小流動装置を製作するために、マイクロエレクトロニクス産業によって開発された、石版印刷（または、リトグラフ）及び化学エッチング処理が慣例的に使用されている。また、多様な重合体基板上に微小流動装置を構成するために、同様なエッチング処理が使用されてもよい。平面状の基板上に微小流動チャネルと貯蔵所のネットワークを構成した後、基板は通常、流体の注入及び抽出のためのアクセスホール（または、流体の接続用の開口）、及び、（装置の最終的な使用方法にもよっては）電気的な接続を構成しながら、チャネル及び貯蔵所の上部及び底部を封止する、1つまたは複数の平面状のシート（または、薄板）と結合される。

10

#### 【0008】

##### 【特許文献1】

米国特許第4240029号明細書

20

##### 【特許文献2】

米国特許第6120666号明細書

#### 【0009】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は上述したような一体型のマイクロポンプ等の圧力源や機械的な弁等を使用せずに、効率良く、微小流動の流体の流れを制御または集束させることができる微小流動方法及び装置を提供することである。

##### 【課題を解決するための手段】

本発明は本体内部に作製された中央チャネル（または、中央導管）及び微小流動チャネル（または、微小流動導管）を備える微小流動装置において、複数の集束チャネルを中央チャネルにカスケード式に接続することによって上述の目的を達成する。すなわち、本発明は流れの方向に沿って複数の段として中央チャネルに接続された、複数の集束チャネルによって、流体を増幅的に、または徐々に制御または集束することによって、改善した流体の制御または集束を達成する方法及び装置を提供する。

30

#### 【0010】

##### 【発明の実施の形態】

以下の説明で使用される用語（または、接頭語）「微小（マイクロ）」は概略的に、約0.1マイクロメートル（ $\mu\text{m}$ ）から約500 $\mu\text{m}$ の範囲の、少なくとも1つの製造寸法を持つ、装置の構造的部材または形状、あるいは、部品を意味する。したがって、例えば、以下の説明で微小流動と呼ばれる装置または処理は、そのような寸法を持った少なくとも1つの構造的形状を含む。チャネル（または、導管）、接合点（または、合流点）、貯蔵所（または、タンク）等の流体工学的構成要素に対して使用される場合、用語「微小流動」は主に、約500 $\mu\text{m}$ 以下、通常、約0.1 $\mu\text{m}$ から500 $\mu\text{m}$ の間の、1つまたは複数の（例えば、深さ、幅、長さ、及び、径等の）内側の断面寸法を持った（例えば、チャネル、接合点、貯蔵所等の）流体工学的構成要素を意味する。

40

#### 【0011】

以下の説明で使用される用語「流体学的径」はPerry's Chemical Engineers' Handbook第6版（1984）の5-25の表5-8及びPerry's Chemical Engineers' Handbook第7版（1997）の6-12から6-13で定義されている径を意味する。これらの定義は非円形の

50

断面を持ったチャネル及び開水路、並びに、環形を流れる流体に対処している。

#### 【0012】

この分野で周知のように、レイノルズ数 ( $N_{Re}$ ) は以下の式で表される無次元数であり、流体システムにおける、粘性力に対する慣性力の比に比例する。

#### 【数1】

$$N_{Re} = \frac{lv\rho}{\mu}$$

ここで、 $l$  は流体チャネルの特性線形寸法 (characteristic linear dimension)、 $v$  は線形速度、 $\rho$  は流体密度、 $\mu$  は流体粘度である。 10

#### 【0013】

また、この分野で周知のように、用語「流線」は任意の時点において、全ての点で流れの方向を向いている線を意味する。用語「層流」は流線がそれらの全長にわたって互いに対して明瞭である（または、互いに対して区別可能である）流れを意味する。流線はこの基準が満たされれば、直線または一定の流れである必要はない。（Perry's Chemical Engineers' Handbook 第6版（1984）の5-25参照。）一般に、レイノルズ数が2100以下の場合、流れは層流であると見なされ、レイノルズ数が2100より大きい場合、流れは非層流（すなわち、乱流）であるとみなされる。好まれるものとして、多様な微小流動処理及び装置の流体の流れは層流である。 20

#### 【0014】

ここで、図面を参照する。各図において、同一または同様な構成要素は同一または同様な番号で示されている。図1は単一段式（非カスケード式）の流体力学的流体集束を実施した微小流動装置の、拡大された部分的な断面を概略的に図示したものである。装置の本体構造物10は中央チャネル（または、中央導管）12、並びに、接続点18を介して中央チャネル12と流体の伝達が可能な、対称形になった、第1及び第2の集束チャネル（または、集束導管）14及び16を備える。図1に示されているように、第1集束チャネル14は第1貯蔵所20と流体の伝達が可能であり、第2集束チャネル16は第2貯蔵所22と流体の伝達が可能である。図において、矢印は多様なチャネル12、14、16を通して流れる流体の流れの向きを示している。 30

#### 【0015】

示されているように、中央チャネル12は $d_c$ で示されている、固定した（または、一定の）内径を有する。接続点18より上流側において、サンプル流体（または、試料流体）は中央チャネル12内を速度 $v_1$ で流れ、中央チャネル12の内壁によって画定される流体学的径 $d_1$ を持った領域を占有する。接続点18の上流側において、 $d_1$ は $d_c$ と同一である。シース流体（または、外殻流体）は第1及び第2の貯蔵所20及び22から、それぞれ第1及び第2の集束チャネル14及び16、並びに、接続点18を通して速度 $v_r$ で流れる。シース流体とサンプル流体の密度及び粘性にも依存するが、（両方の）シース流体の流れの速度は同一であるので、接続点18を通して中央チャネル12に入ったシース流体の流れはサンプル流体の流れの周囲に独立したシース（または、外殻）24を形成するように合流される。 40

#### 【0016】

シース24の孤立性は、上述したように、流体の流れが層流であるときに確実にされる。接続点18より下流側において、サンプル流体は（上流側と）同じ流量で流れるが、異なった（すなわち $v_1$ より大きい）速度 $v_2$ で中央チャネル12を流れ、概略的に、流体学的径 $d_2$ を有する領域を占有する。第1及び第2の貯蔵所20及び22からのシース流体の流れは（中央チャネル12内に連続的な点線の流線で示されている）サンプル流体の周囲のシース（または、外殻）24を形成するために合流する。

#### 【0017】

一般に、図1に示されているような、単一段（非カスケード）の流体力学的集束は三路接続 50

点 1 8 によって、集束チャンネル 1 4 及び 1 6 からのシース流体がサンプル流体（または、試料流体）を中央チャンネル 1 2 の中心軸に近づく方向に押し込み、中央チャンネル 1 2 を通るサンプル流体の速度を  $v_1$  から  $v_2$  に増大させたときに達成される。図 1 において、この集束は中央チャンネル 1 2 内の連続的な点線によって表されている。接続点 1 8 より上流側の中央チャンネル 1 2 内のサンプル流体に浮遊または懸濁する粒子（または、分子）は、流体が接続点 1 8 を通過するときに、中央チャンネル 1 2 の中心軸方向に移動する。この様式により、粒子（または、分子）の空間的な局在化（*s p a c i a l l o c a l i z a t i o n*）を制御または集束することができ、下流側で分析及び処理を実施することができる。

【 0 0 1 8 】

10

しかしながら、単一の集束段で達成可能な最大の集束率は漸近的關係（*a s y m p t o t i c r e l a t i o n s h i p*）に従う流体学的及び幾何的な制約によって制限されてしまう。詳細に述べると、集束率（ $f_s$ ）は以下の式によって表される。

【 数 2 】

$$f_s = \frac{d_1}{d_2}$$

ここで、 $d_1$  及び  $d_2$  は上述の流体学的径である。

【 0 0 1 9 】

20

一般的に、この分野では高い集束率が望まれる。しかしながら、単一の集束段の場合、集束率は流体力学的効果、圧力勾配、及びチャンネルの寸法等によって課される制限を受ける。例えば、集束チャンネルの圧力が増加すると、中央チャンネルの流れは逆流を起こす可能性がある。すなわち、接続点の上流側の中央チャンネルの流速にも依存するが、集束チャンネルのシース流体の流量（または、シース流体によって課される圧力）が大きすぎる場合、シース流体が中央チャンネルの接続点より下流側の部分だけではなく、接続点の上流側の部分にも流れ込んでしまい、結果的に、サンプル流体の逆流を生じさせる可能性がある。

【 0 0 2 0 】

30

本発明に従うと、このような制限は複数の（または、多段式の）カスケード型の接続点（すなわち、流れの方向に沿って複数の段として配置された接続点）を利用し、連続する各接続点でサンプル流体を増大的に（または、徐々に）集束することによって克服することができることが判明した。図 2 及び図 3 は本発明に従った、多段式（カスケード式）の流体力学的流体集束を実施した微小流動装置の、拡大された部分的な断面を概略的に図示している。図 2 において、装置の本体構造物 2 8 は中央チャンネル 3 0、並びに、第 1 接続点 3 6 を介して中央チャンネル 3 0 と流体の伝達が可能な、対称形になった、第 1 及び第 2 の集束チャンネル 3 2 及び 3 4 を備える。図 2 に示されているように、第 1 集束チャンネル 3 2 は第 1 貯蔵所 3 8 と流体の伝達が可能であり、第 2 集束チャンネル 3 4 は第 2 貯蔵所 4 0 と流体の伝達が可能である。図において、矢印は多様なチャンネル 3 0、3 2、3 4 を通って流れる流体の流れの向きを示している。

【 0 0 2 1 】

40

図示されているように、中央チャンネル 3 0 は  $d_c$  で示されている、固定した（または、一定の）内径を有する。接続点 3 6 より上流側において、サンプル流体（または、試料流体）は貯蔵所（図示せず）から中央チャンネル 3 0 内を速度  $v_1$  で流れ、中央チャンネル 3 0 の内壁によって画定される流体学的径  $d_1$  を持った領域を占有する。接続点 3 6 の上流側において、 $d_1$  は  $d_c$  と同一である。シース流体（または、外殻流体）は貯蔵所 3 8 及び 4 0 から、それぞれ集束チャンネル 3 2 及び 3 4、並びに、第 1 接続点 3 6 を通って速度  $v_r$  で流れる。シース流体とサンプル流体の密度及び粘性にも依存するが、（両方の）シース流体の流れの速度は同一であるので、第 1 接続点 3 6 を通って中央チャンネル 3 0 に入ったシース流体の流れはサンプル流体の流れの周囲に独立した第 1 シース（または、第 1 外殻）4 2 を形成するように合流される。

50



## 【 0 0 2 2 】

第 1 シース 4 2 の孤立性は、上述したように、流体の流れが層流であるときに確実にされる。第 1 接続点 3 6 より下流側において、サンプル流体は（上流側と）同じ流量で流れるが、異なった（すなわち  $v_1$  より大きい）速度  $v_2$  で中央チャネル 3 0 を流れ、概略的に、流体学的径  $d_2$  を有する領域を占有する。第 1 及び第 2 貯蔵所 3 8 及び 4 0 からのシース流体の流れは（中央チャネル 3 0 内に連続的な点線の流線で示されている）サンプル流体の周囲の第 1 シース（または、第 1 外殻）4 2 を形成するために合流する。

## 【 0 0 2 3 】

（中央チャネル 3 0 のサンプル流体の流れの向きに対して）第 1 接続点 3 6 より下流側にある第 2 接続点 4 4 は対称的な、第 3 及び第 4 の集束チャネル 4 6 及び 4 8 から付加的なシース流体を、既にサンプル流体の周囲を囲む第 1 シース 4 2 を含んでいる中央チャネル 3 0 内に接続（または、合流）させる。図 2 に示されているように、第 3 集束チャネル 4 6 は第 3 貯蔵所 5 0 と流体の伝達が可能であり、第 4 集束チャネル 4 8 は第 4 貯蔵所 5 2 と流体の伝達が可能である。図において、矢印は多様なチャネル 3 0、4 6、4 8 を通って流れる流体の流れの向きを示している。

10

## 【 0 0 2 4 】

第 1 接続点 3 6 より下流側かつ第 2 接続点 4 4 より上流側において、サンプル流体は（上流側と）同じ流量で流れるが、異なった（すなわち  $v_1$  より大きい）速度で中央チャネル 3 0 を流れ、概略的に、流体学的径  $d_2$  を有する領域を占有する。シース流体は貯蔵所 5 0 及び 5 2 から、それぞれ第 3 及び第 4 の集束チャネル 4 6 及び 4 8、並びに、第 2 接続点 4 4 を通って速度  $v_{r2}$  で流れる。シース流体とサンプル流体の密度及び粘性にも依存するが、（両方の）シース流体の流れの速度は同一であるので、第 2 接続点 4 4 を通って中央チャネル 3 0 に入ったシース流体の流れはサンプル流体及び第 1 シース流体 4 2 の流れの周囲に独立したシース（または、外殻）5 4 を形成するように合流される。第 3 及び第 4 貯蔵所 5 0 及び 5 2 からのシース流体の流れは（中央チャネル 3 0 内に連続的な点線の流線で示されている）サンプル流体の周囲の第 2 シース（または、第 2 外殻）5 4 を形成するために合流する。

20

## 【 0 0 2 5 】

第 1 及び第 2 の接続点 3 6、4 4、並びに、これらの接続点を介して中央チャネル 3 0 と流体の伝達が可能な集束チャネル 3 2、3 4、4 6、4 8 は協働して、（この場合、特に、二段式集束または二接続点式の）流体力学的流体集束処理及び装置を達成する。図 2 に示されているように、装置は付加的な接続点 6 0 を介して中央チャネル 3 0 に付加的なシース流体を接続（または、合流）することが可能な付加的なチャネル 5 6 及び 5 8 を含んでもよい。上述の集束チャネルと同様に、これらの付加的な集束チャネルは、付加的なシース流体源であってもよい、付加的な貯蔵所 6 2 及び 6 4 と接続している。図 2 に示されているように、装置内で各集束段（ $f_i$ ）を個々に制御するために、各貯蔵所 3 8、4 0、5 0、5 2、6 2、6 4 内の圧力は、接続用のチャネル 3 2、3 4、4 6、4 8、5 6、5 8 でシース流体の所望の流速または流量を達成するために調節可能であることが好ましい。

30

## 【 0 0 2 6 】

図 3 は多段式（カスケード式）の流体力学的流体集束を実施したもう 1 つの微小流動装置の、拡大された部分的な断面を概略的に図示している。概略的に、この実施例は図 2 に図示されているものと同一であるが、図 3 の装置の本体構造物 6 6 は少数の（または、共通の）貯蔵所 6 8 及び 7 0 を利用している。図 2 と同様に、図 3 の装置も増大的に（または、徐々に）流体力学的流体集束を行うことができる。図 3 に示されているような、全ての集束チャネルが単一の貯蔵所に接続している装置内で各集束段（ $f_i$ ）を個々に制御するために、単一の貯蔵所に接続している個々の集束チャネルは、これらの個々のチャネル内のシース流体の所望の流速または流量を達成するように互いに異なった寸法で設計されてもよい。

40

## 【 0 0 2 7 】

50

図 2 及び図 3 に示されているような装置において、 $n$  個の段（または、接続点）によって達成される最終的な集束率（ $f_n$ ）は以下の式によって得ることができる。

【数 3】

$$f_n = \frac{d_1}{d_n} = \frac{d_1}{d_2} \frac{d_2}{d_3} \dots \frac{d_{(n-1)}}{d_n} = \prod_{i=1}^n \frac{d_i}{d_{(i+1)}} = \prod_{i=1}^n f_i$$

ここで、 $f_i$  は個々の集束段を意味する。特定の集束段（ $f_i$ ）の集束率是对应する接続点で中央チャネルに入るシース流体の流速または流量の制御することによって調節することができる。あるいは、特定の集束段（ $f_i$ ）の集束率は、シース流体が対応する接続点で中央チャネルに入るときに、シース流体によってサンプル流体に加えられる圧力を調節することによって調整されてもよい。

10

【0028】

単一の貯蔵所の組 68 及び 70 に接続し、各々が内径  $d_{fci}$  を持った集束チャネルに接続する  $n$  個の集束段（または、接続点）の場合（図 3 参照）、前述の式は以下のように表される。

【数 4】

$$f_n = (f_s)^n$$

20

式から明らかなように、 $f_s > 1$  の場合、集束率は単調増加する。

【0029】

連続する（または、隣り合った）接続点の間の距離は同一である必要はなく、目的の用途に応じて、設計者によって決定されてもよい。同様に、多様な微小流動チャネルの長さ及び流体学的径は互いに同一である必要はなく、目的の用途に応じて、設計者によって決定されてもよい。

【0030】

層流の保存則に従うと、サンプル流体の速度は各接続点を通過するごとに増大する。許容可能な最大の流体の速度を超えてしまうことを防ぐために、装置及び方法は（例えば、図 2 及び図 3 で  $v_1$  として示されている）入力時の流れの速度及び（例えば、図 2 及び図 3 で  $v_{r1}$ 、 $v_{r2}$ 、 $v_i$  として示されている）集束流の速度を考慮しながら設計されなければならない。

30

【0031】

微小流動システムが下流側の検出装置で、（例えば、ゲノムまたは DNA 配列技術の対象としての分子等の）単一分子（single-molecule）の検出のために使用される場合、サンプル流体（目的の分子を含んでいる流体）内の分子間の距離を増大的に（または、徐々に）引き伸ばすために上述の集束効果を使用することができるだろう。隣接した分子の間隔が非常に狭い状態から開始し、サンプル流体（目的の分子を含んでいる流体）が各集束段を通過するごとに、分子間の距離を増大させ、検出装置による正確で迅速な検出を可能にするのに十分な程度に、分子間の距離を増大させることができるだろう。もちろん、これは、微小流動システムにおいて、複数のカスケード式接続点を使用した流体学的集束が使用可能な 1 つの方法にすぎない。

40

【0032】

前述したように、流体は層流であることが望まれるが、そのような層流の場合でも、拡散的效果（diffusional effect）が存在する。特に、拡散的效果はシース流体がサンプル流体に接する期間が増大するときに現れる可能性がある。現れる効果は、例えば、サンプル流体が目的の分子を 10 個含むものとして、説明することができる。上述したように、このサンプル流体が中央チャネルを流れて、シース流体と接触するとき、流体の流れは制御または集束される。流体の流れは両方とも層流であるとみなされ

50

るが、シース流体とサンプル流体とが互いに接触している時間の長さが増大すると、拡散力 ( d i f f u s i o n a l f o r c e ) が目的の 10 個の分子のうちのいくつかをサンプル流体の流れからシース流体の流れの中に拡散させるだろう。

#### 【 0 0 3 3 】

これらの拡散力は、例えば、流体の流れの調節、シース流体と接触しているサンプル流体の期間の調節、適当なシース流体の選択、及び ( または ) 中央チャネルの長さの調節等によって制御することができるだろう。用途によっては、拡散の効果が望まれる場合、または便利な場合もあるだろうし、逆に、そのような効果が望まれない場合もあるだろう。例えば、これらの拡散効果は目的の分子が 1 つだけ存在する流体検出容量 ( f l u i d d e t e c t i o n v o l u m e ) を得るために使用することができるであろう。

10

#### 【 0 0 3 4 】

各微小流動チャネルの流体学的径は好まれるものとして、約 0 . 0 1  $\mu$  m から約 5 0 0  $\mu$  m であり、さらに好まれるものとして、約 0 . 1  $\mu$  m から約 2 0 0  $\mu$  m であり、さらに好まれるものとして、約 1  $\mu$  m から約 1 0 0  $\mu$  m であり、さらに好まれるものとして、約 5  $\mu$  m から約 2 0  $\mu$  m である。多様な集束チャネル 3 2、3 4、4 6、4 8、5 6、5 8 は同一の流体学的径を有してもよいし、異なった流体学的径を有してもよい。好まれるものとして、対称的な集束チャネルは同一または実質的に同一のサイズの流体学的径を有する。用途にもよるが、多様な集束チャネルは中央チャネルの流体学的径より小さい流体学的径を有してもよいし、大きい流体学的径を有してもよい。

#### 【 0 0 3 5 】

一般に、シース流体は互いに異なった流量で集束チャネル及びカスケード式の接続点を通して流れる。しかしながら、好まれるものとして、対称的な集束チャネルを通して流れる流体の流量は等しく、または、実質的に等しくされる。さらに、シース流体は中央チャネルの、対応する接続点のすぐ上流側を流れる流体の流量のより大きな ( または、小さな ) 流量で対応する集束チャネル及びカスケード式の接続点を通して流されてもよい。

20

#### 【 0 0 3 6 】

上述された微小流動装置及び方法の本体構造物は通常、一緒に接続または結合されたときに、説明されてきたようなチャネル及び ( または ) 小室等を含む所望の微小流動装置を形成する、2 つまたはそれ以上の別個の基板の集合体から構成される。通常、上述された微小流動装置は上部及び底部の基板部分、並びに、実質的に装置のチャネル ( または、導管 )、接続点、及び貯蔵所 ( または、タンク ) を画定する内側部分を含むことができる。

30

#### 【 0 0 3 7 】

適当な基板材料は ( 制限ではないが ) エラストマー、ガラス、シリコンベースの材料、石英、熔融石英、サファイア、重合体材料、及びそれらの材料の化合物または混合物を含む。重合体材料は ( 制限ではないが ) 重合体または共重合体であり、ポリメタクリル酸メチル ( P M M A )、ポリカーボネート、ポリテトラフルオロエチレン ( 例えば、テフロン )、ポリ塩化ビニル ( P V C )、ポリジメチルシロキサン ( P D M S )、ポリスルホン、及びそれらの材料の化合物または混合物を含む。これらの重合体基板材料は製造の容易性、低コスト、使い捨て性、及び不活性の点で好まれている。これらの基板は既存の微細製造技術及び、射出成形、型押 ( または、エンボシング )、型打ち抜き ( または、スタンピング )、または鋳型内での重合体前駆物質 ( p o l y m e r i c p r e c u r s o r m a t e r i a l ) の重合等の成形技術を使用して容易に製造することができる。基板の表面は多様な流れに関する特性を改善するために、この分野で周知の、微小流動装置で一般的に使用されている材料を使用して処理されてもよい。

40

#### 【 0 0 3 8 】

##### 【 発明の効果 】

上述された方法で複数のカスケード式の接続点を使用することにより、流体の流れを制御または再方向付けするための一体型のマイクロポンプや機械的バルブ等の、内部または外部の圧力源等の、従来の流れ制御装置を必要としない微小流動システムを構成することができる。また、上述の方法で複数のカスケード式の接続点を使用することにより、流体の

50

動きを達成するための音響エネルギー、電気流体力学エネルギー及び、他の電気的手段が不必要となる。（もちろん、本発明は従来の圧力源や電気的手段と共に使用されてもよい）これらの従来の装置を排除することにより、システムの故障の可能性が減るとともに、システムの操作や製造に関連するコストを削減することができる。

#### 【0039】

ここで説明されてきた微小流動方法及び装置は大規模な微小流動システムの一部として使用されてもよい。それらのシステムは流体の移送を監視するための計測装置、システムによって実施される操作の結果を検出または感知するための検出装置、事前にプログラムされた命令に従って、計測装置に命令を与え、検出装置からデータを受信し、データを分析及び格納し、容易にアクセス可能なフォーマットでデータ及び分析結果を与えるための、

10

#### 【0040】

本発明の上述の開示により、当業者には本発明の範囲に入る変更や改良が明白であるだろう。したがって、上述の説明は説明のためだけになされたものであり、本発明の制限のためのものではない。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】単一段式（非カスケード式）の流体力学的流体集束を実施した微小流動装置の、拡大された部分的な断面を概略的に図示している。

【図2】本発明に従った、多段式（カスケード式）の流体力学的流体集束を実施した微小流動装置の、拡大された部分的な断面を概略的に図示している。

20

【図3】本発明に従った、多段式（カスケード式）の流体力学的流体集束を実施した微小流動装置の、拡大された部分的な断面を概略的に図示している。

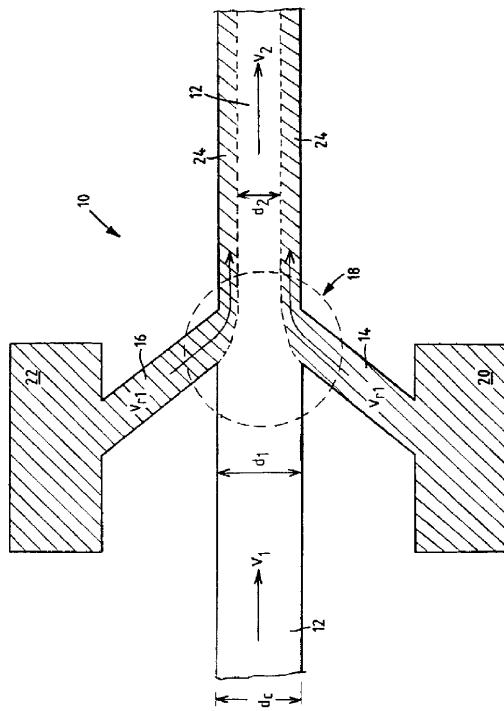
#### 【符号の説明】

- 10            微小流動装置の本体構造物
- 12           中央チャネル
- 14, 16       集束チャネル
- 18           接続点（合流点）
- 20, 22       貯蔵所
- 24           シース
- 28           微小流動装置の本体構造物
- 30           中央チャネル
- 32, 34       集束チャネル
- 36           接続点
- 38, 40       貯蔵所
- 42           シース
- 44           接続点
- 46, 48       集束チャネル
- 50, 52       貯蔵所
- 54           シース
- 56, 58       集束チャネル
- 60           接続点
- 62, 64       貯蔵所
- 68, 70       貯蔵所

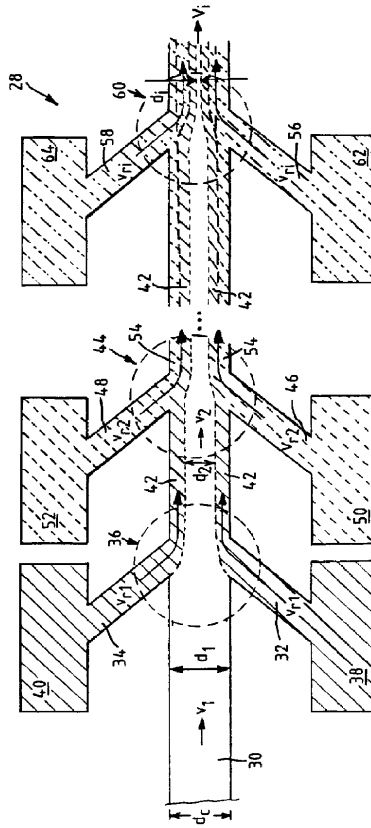
30

40

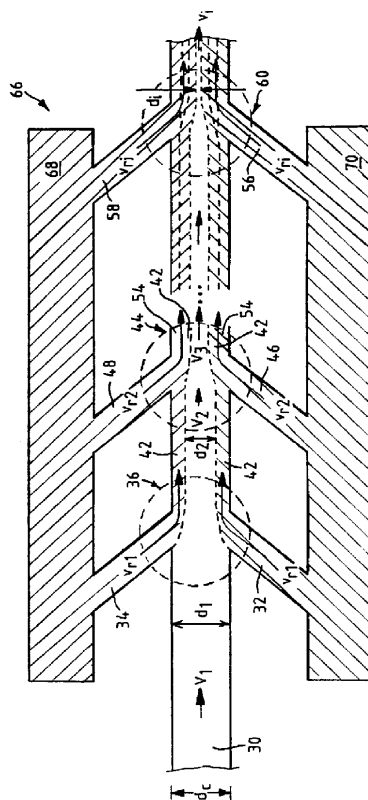
【図 1】



【図 2】



【図 3】



## 【手続補正書】

【提出日】平成15年7月9日(2003.7.9)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

微小流動処理においてサンプル流体の流れを制御または集束するために使用される装置であって、本体構造物及び、前記本体構造物内に作製された微小流動チャンネルを備え、前記微小流動チャンネルが中央チャンネル及び複数のカスケード式の接続点を介して前記中央チャンネルと流体の伝達が可能な複数の集束チャンネルとから成る装置。

【請求項2】

微小流動処理においてサンプル流体の流れを制御または集束するために使用される方法であって：

- (a) 内部に作製された微小流動チャンネルを備える本体構造物であって、前記微小流動チャンネルが中央チャンネル及び複数のカスケード式の接続点を介して前記中央チャンネルと流体の伝達が可能な複数の集束チャンネルとから成る本体構造物を準備すること；
- (b) 前記中央チャンネル内にサンプル流体を流すこと；
- (c) 前記集束チャンネルにシース流体を流すこと；及び、
- (d) 前記集束チャンネル及びカスケード式接続点を通して前記中央チャンネル内に流れるシース流体の流速を調節することによってサンプル流体の流れを制御または集束すること、のステップから成る方法。

【請求項3】

微小流動処理において分子を検出するために使用される方法であって：

- (a) 内部に作製された微小流動チャンネルを備える本体構造物であって、前記微小流動チャンネルが中央チャンネル及び複数のカスケード式の接続点を介して前記中央チャンネルと流体の伝達が可能な複数の集束チャンネルとから成る本体構造物を準備すること；
- (b) 互いに空間的に分離している、検出しようとしている分子を含むサンプル流体を前記中央チャンネルを通して流すこと；
- (c) 前記集束チャンネルにシース流体を流すこと；
- (d) 前記集束チャンネル及びカスケード式接続点を通して前記中央チャンネル内に流れるシース流体の流速を調節することによってサンプル流体の流れを制御または集束すること；
- (e) 検出装置で単一の前記分子の検出を可能にするために、サンプル流体内の前記分子の間の間隔を増大すること；及び、
- (f) 前記検出装置で前記分子を検出すること、のステップから成る方法。

【請求項4】

本体構造物及び、前記本体構造物内に作製された微小流動チャンネルを備え、前記微小流動チャンネルが中央チャンネル及び複数のカスケード式の接続点を介して前記中央チャンネルと流体の伝達が可能な複数の集束チャンネルとから成る装置。

【請求項5】

前記中央チャンネルがサンプル流体を収容する貯蔵所と流体の伝達が可能である、請求項1または4に記載の装置。

【請求項6】

前記集束チャンネルがシース流体を収容する、1つまたは複数の貯蔵所と流体の伝達が可能である、請求項1または4に記載の装置。

【請求項7】

前記本体構造物がエラストマー、ガラス、シリコンベースの材料、石英、溶融石英、サフ

ファイア、重合体材料、及びそれらの材料の化合物または混合物から成る、請求項 1 または 4 に記載の装置。

【請求項 8】

前記重合体材料がポリメタクリル酸メチル、ポリカーボネート、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリジメチルシロキサン、ポリスルホン、及びそれらの材料の化合物または混合物から成るグループから選択される重合体または共重合体である、請求項 7 に記載の装置。

【請求項 9】

前記微小流動チャンネルの各チャンネルが流体学的径を持ち、前記集束チャンネルの流体学的径が全て同一である、請求項 1 または 4 に記載の装置。

【請求項 10】

前記微小流動チャンネルの各チャンネルが流体学的径を持ち、前記各集束チャンネルの流体学的径が前記中央チャンネルの流体学的径より小さい、請求項 1 または 4 に記載の装置。

【請求項 11】

前記微小流動チャンネルの各チャンネルが流体学的径を持ち、前記各集束チャンネルの流体学的径が前記中央チャンネルの流体学的径より大きい、請求項 1 または 4 に記載の装置。

【請求項 12】

前記微小流動チャンネルの各チャンネルが  $0.01 \mu\text{m}$  から  $500 \mu\text{m}$  の流体学的径を持つ、請求項 1 または 4 に記載の装置。

【請求項 13】

流体学的径が  $0.1 \mu\text{m}$  から  $200 \mu\text{m}$  である、請求項 12 に記載の装置。

【請求項 14】

流体学的径が  $1 \mu\text{m}$  から  $100 \mu\text{m}$  である、請求項 13 に記載の装置。

【請求項 15】

流体学的径が  $5 \mu\text{m}$  から  $20 \mu\text{m}$  である、請求項 14 に記載の装置。

【請求項 16】

流体を制御または集束する方法であって：

(a) 内部に作製された微小流動チャンネルを備える本体構造物であって、前記微小流動チャンネルが中央チャンネル及び複数のカスケード式の接続点を介して前記中央チャンネルと流体の伝達が可能な複数の集束チャンネルとから成る本体構造物を準備すること；

(b) 前記中央チャンネル内にサンプル流体を流すこと；

(c) 前記集束チャンネルにシース流体を流すこと；及び、

(d) 前記集束チャンネル及びカスケード式接続点を通して前記中央チャンネル内に流れるシース流体の流速を調節することによってサンプル流体の流れを制御または集束すること、のステップから成る方法。

【請求項 17】

シース流体が互いに異なった流量で前記複数の集束チャンネル及びカスケード式接続点を通して流れる、請求項 2 または 16 に記載の方法。

【請求項 18】

シース流体が前記中央チャンネルの、対応する接続点のすぐ上流側を流れる流体の流量のより大きな流量で対応する集束チャンネル及びカスケード式の接続点を通して流れる、請求項 2 または 16 に記載の方法。

【請求項 19】

流体内の分子を検出する方法であって：

(a) 内部に作製された微小流動チャンネルを備える本体構造物であって、前記微小流動チャンネルが中央チャンネル及び複数のカスケード式の接続点を介して前記中央チャンネルと流体の伝達が可能な複数の集束チャンネルとから成る本体構造物を準備すること；

(b) 互いに空間的に分離している、検出しようとしている分子を含むサンプル流体を前記中央チャンネルを通して流すこと；

(c) 前記集束チャンネルにシース流体を流すこと；

( d ) 前記集束チャネル及びカスケード式接続点を通して前記中央チャネル内に流れるシース流体の流速を調節することによってサンプル流体の流れを制御または集束すること ;  
( e ) 検出装置で単一の前記分子の検出を可能にするために、サンプル流体内の前記分子の間の間隔を増大すること ; 及び、  
( f ) 前記検出装置で前記分子を検出すること、  
のステップから成る方法。

【請求項 20】

サンプル流体の流れが層流である、請求項 2、3、16 または 19 に記載の方法。

【請求項 21】

シース流体の流れが層流である、請求項 2、3、16 または 19 に記載の方法。

【手続補正書】

【提出日】平成 15 年 12 月 25 日 (2003.12.25)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

【文献 1】

米国特許第 4240029 号明細書

【文献 2】

米国特許第 6120666 号明細書

【文献 3】

国際公開第 00 / 70080 パンフレット



---

フロントページの続き

Fターム(参考) 2G052 AB16 AD06 CA02 CA04 CA11 CA38 FB09 HC04 HC28 JA13  
JA16