



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106061608 B

(45)授权公告日 2019.09.10

(21)申请号 201480076549.7

(22)申请日 2014.12.22

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 106061608 A

(43)申请公布日 2016.10.26

(30)优先权数据  
14/144047 2013.12.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2016.08.29

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2014/078996 2014.12.22

(87)PCT国际申请的公布数据  
WO2015/101539 EN 2015.07.09

(73)专利权人 通用电气公司  
地址 美国纽约州

(72)发明人 V.D.桑佩尔 C.F.P.伦施  
C.伯尔德 R.J.萨尔瓦莫泽

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 刘林华 肖日松

(51)Int.Cl.  
B01L 3/00(2006.01)  
B01J 19/00(2006.01)

(56)对比文件  
US 2004/0238052 A1,2004.12.02,  
US 2004/0238052 A1,2004.12.02,  
US 2013/0000758 A1,2013.01.03,  
US 2004/0241042 A1,2004.12.02,  
US 2012/0264932 A1,2012.10.18,  
US 2005/0271563 A1,2005.12.08,  
US 2013/0252796 A1,2013.09.26,  
US 2011/0104024 A1,2011.05.05,  
US 2007/0200081 A1,2007.08.30,  
CN 101035601 A,2007.09.12,  
CN 101291729 A,2008.10.22,  
US 2012/0101268 A1,2012.04.26,  
US 2009/0181411 A1,2009.07.16,

审查员 陈启

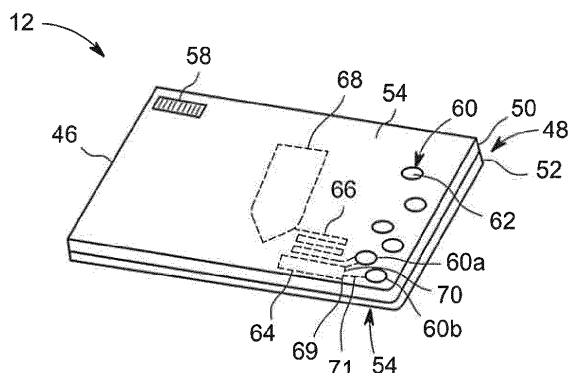
权利要求书2页 说明书12页 附图8页

### (54)发明名称

用于试剂储存的系统和方法

### (57)摘要

一种用于储存试剂的微流体装置包括单个单元,其包括第一部分,第一部分具有构造成盛放试剂的试剂储存室。装置还包括第二部分,其具有反应室,反应室构造成在反应过程期间支承试剂来形成产品。该装置还包括阀,其构造成在阀处于闭合状态时使试剂储存隔间与反应室隔离。



1. 一种用于储存试剂的微流体装置,包括:

单个单元,包括:

包括构造成盛放试剂的试剂储存隔间的所述微流体装置的第一部分;

包括构造成在反应过程期间接收所述试剂且支承所述试剂来形成产品的反应室的所述微流体装置的第二部分;以及

使所述试剂储存隔间与所述反应室有选择地隔离的器件,所述器件沿着在所述试剂储存隔间与所述反应室之间延伸的流动通路定位,其中使所述试剂储存隔间与所述反应室有选择地隔离的所述器件为阀,其构造成在所述阀处于闭合状态时使所述试剂储存隔间与所述反应室隔离;以及

密封机构,其定位在所述阀上邻近于所述装置的第一表面,且构造成接合所述装置的第二表面来将所述阀保持在所述闭合状态。

2. 根据权利要求1所述的微流体装置,其特征在于,所述微流体装置构造成在所述反应过程的开始之前储存所述反应过程中为了形成所述产品而使用的所有试剂且使所有试剂与周围环境隔离达一定时间段。

3. 根据权利要求1所述的微流体装置,其特征在于,所述密封机构构造成仅在所述密封机构的至少一部分破坏时允许所述阀处于开启状态。

4. 根据权利要求1或权利要求2所述的微流体装置,其特征在于,使所述试剂储存隔间与所述反应室有选择地隔离的所述器件为可破坏的隔膜。

5. 根据权利要求1或权利要求2所述的微流体装置,其特征在于,所述第一部分和所述第二部分联接在一起来形成所述单个单元。

6. 根据权利要求1或权利要求2所述的微流体装置,其特征在于,所述第一部分包括构造成可除去地接收所述第二部分的腔。

7. 根据权利要求1或权利要求2所述的微流体装置,其特征在于,包括设置在所述试剂储存隔间内的构造成减少所述试剂从所述试剂储存隔间的扩散的涂层。

8. 根据权利要求1或权利要求2所述的微流体装置,其特征在于,所述第一部分包括各自储存不同试剂的至少两个试剂储存隔间。

9. 根据权利要求1或权利要求2所述的微流体装置,其特征在于,包括所述试剂储存隔间内的所述试剂,其中所述试剂构造成生成PET或SPECT示踪剂。

10. 一种用于储存试剂的系统,包括:

微流体装置,包括:

形成基底的一个或更多个层;

构造成储存试剂且设置在所述基底内的试剂储存隔间;

反应室,其经由在所述试剂储存隔间与所述反应室之间延伸的流动通路流体地联接至所述试剂储存隔间,其中所述反应室构造成在反应过程期间盛放所述试剂;

跨过所述流动通路设置的使所述试剂储存隔间与所述反应室有选择地隔离的器件,所述器件沿着所述流动通路定位并且构造成使所述试剂储存隔间与所述反应室隔离,所述器件为阀;以及

密封机构,其定位在所述阀上邻近于所述装置的第一表面,且构造成接合所述装置的第二表面来将所述阀保持在闭合状态;以及

配置成操纵所述装置来开始使所述试剂从所述试剂储存隔间朝所述反应室移动的界面系统。

11. 一种制造用于储存试剂的微流体装置的方法, 包括:

生成具有一个或更多个层的基底;

在所述基底内创建试剂储存隔间, 所述试剂储存隔间具有入口和构造成将试剂从所述试剂储存隔间输送的流动通路;

将具有形成在其中的反应室的一个或更多个附加层联接至所述流动通路;

经由所述入口将试剂插入所述试剂储存隔间中;

沿着所述流动通路在所述试剂储存隔间与反应室之间应用器件以将所述试剂储存隔间与反应室有选择地隔离, 所述器件为阀, 其包括膜片; 以及

将密封机构定位在膜片上, 且穿过阀体来密封所述流动通路, 且将所述试剂容纳在所述试剂储存隔间内。

12. 根据权利要求11所述的方法, 其特征在于, 包括将涂层施加至所述试剂储存隔间的内部的至少一部分, 所述涂层构造成减少所述试剂离开所述试剂储存隔间的扩散。

13. 根据权利要求11所述的方法, 其特征在于, 所述密封机构包括延伸穿过所述一个或更多个层来接合所述阀体的表面以密封所述入口的一个或更多个臂。

## 用于试剂储存的系统和方法

### 背景技术

[0001] 各种医疗程序使用试剂或试剂的混合物来用于患者病症的治疗或诊断。例如,某些成像方式使用放射药剂(radiopharmaceutical)来生成患者的医学图像。一系列此类成像方式包括正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT)。PET和SPECT连同被用药(例如,注射)至患者的放射药剂或放射性示踪剂使用,这导致了患者体内位置的伽玛射线的发射。发射的伽玛射线然后由PET或SPECT探测器检测到,且图像基于探测到的伽玛射线发射的特征产生。此外,某些放射药剂可用于治疗各种患者病症。放射药剂的实例包括FDG (2- [ $^{18}\text{F}$ ]-氟-2-脱氧葡萄糖)、其它基于 $^{18}\text{F}$ 的氟化示踪剂、 $^{13}\text{N}$ 氨、基于 $^{11}\text{C}$ 的示踪剂、 $^{15}\text{O}$ 气体和 $^{15}\text{O}$ 水和其它。

[0002] 放射药剂具有通常范围从几分钟到几小时的短半衰期,且因此,注射和成像大体上在放射药剂的产生之后的短时间内发生。因此,为了防止使用之前此放射药剂的过度衰减,放射药剂通常在PET或SPECT成像系统所处的医疗设施处或附近的现场合成。然而,用于生成此放射药剂的系统通常仅能够生成一大批,这不但耗时且昂贵,而且通常生成不可由医疗设施使用且浪费的过多放射药剂产品。因此,期望的是提供一种允许放射药剂试剂的长期储存的系统 and 产生小批量的放射药剂的合成技术。

### 发明内容

[0003] 在一个实施例中,一种用于储存试剂的微流体装置包括单个单元,其具有第一部分,第一部分具有构造成盛放试剂的试剂储存室。装置还包括第二部分,其具有反应室,反应室构造成在反应过程期间支承试剂来形成产品。该装置还包括用以将试剂储存隔间与反应室有选择地隔离的器件。该器件可为阀,其构造成在阀处于闭合状态时将试剂储存隔间与反应室隔离开。在备选方案中,所述器件可为可破坏的隔膜。

[0004] 在一个实施例中,一种用于储存试剂的系统包括微流体装置,其具有形成基底的一个或更多个层,以及构造成储存设置在基底内的试剂的试剂储存隔间。该装置还包括经由流动通路流体地联接到试剂储存隔间上的反应室,流动通路在试剂储存室与反应隔间之间延伸,且反应室构造成在反应过程期间盛放试剂。该装置还包括跨过流动通路设置的阀,阀构造成在阀处于闭合状态时密封流动通路。该系统还包括界面系统,其构造成收纳装置且操纵装置来开始试剂从试剂储存隔间朝反应室的移动。

[0005] 在一个实施例中,提供了制造用于储存试剂的微流体装置的方法。该方法包括生成具有一个或更多个层的基底,以及在基底内创建试剂储存隔间,其中试剂储存隔间包括入口和流动通路,流动通路构造成将试剂从试剂储存隔间输送。该方法还包括经由入口将试剂插入试剂储存隔间中,沿流动通路施加具有阀体和膜片的阀,以及将密封机构定位在膜片上且穿过阀体,以密封流动通路且将试剂容纳在试剂储存隔间内。

### 附图说明

[0006] 在参照附图阅读以下详细描述时,本发明的这些及其它特征、方面和优点将变得

更好理解,附图中相似的标号表示附图各处相似的部分,在附图中:

[0007] 图1为按照实施例的使用微流体盒和界面系统来生成用于患者成像程序的放射药剂的技术的示意图;

[0008] 图2为按照实施例的使用微流体盒和界面系统生成放射药剂的方法的流程图;

[0009] 图3为按照实施例的具有试剂储存隔间、反应室、流动通路和阀的微流体盒的顶部透视图;

[0010] 图4为图3的微流体盒的一个实施例的多层的分解视图;

[0011] 图5为具有试剂储存隔间和反应室的微流体盒的截面侧部示意图;

[0012] 图6为按照实施例的具有隔离元件的试剂储存隔间的顶部示意图;

[0013] 图7为具有包括试剂储存隔间的第一部分和包括反应室的第二部分的微流体盒的截面侧部示意图,其中第一部分和第二部分可除去地联接在一起;

[0014] 图8为按照实施例的构造成控制试剂的流动的阀的截面顶部透视图;

[0015] 图9为按照实施例的处于开启构造的密封机构的侧部示意图;

[0016] 图10为按照实施例的处于闭合构造的密封机构的侧部示意图;

[0017] 图11为按照实施例的制造具有储存在试剂储存隔间中的试剂的微流体盒的方法的流程图;以及

[0018] 图12为按照实施例的构造成收纳微流体盒且便于生成放射药剂的界面系统的示意性透视图。

[0019] 图13示出了本发明的微流体盒。

## 具体实施方式

[0020] 本公开内容涉及构造成储存各种试剂(诸如用于放射药剂的合成的试剂)的微流体盒(microfluidic cassette)。微流体盒可连同界面系统(例如,合成器)使用,界面系统构造成便于来自储存在微流体盒内的试剂的放射药剂化合物的合成。尽管本申请的技术在PET或SPECT系统和适用于PET或SPECT成像的放射药剂的合成的背景下描述,但应当理解的是,本文公开的系统和方法可用于和/或适于储存多种试剂中的任一个,且/或用于在多种诊断或治疗背景中的任一个中使用。

[0021] 放射药剂产生相对复杂,且涉及专用设备和技术人员。用于放射药剂产生的微流体盒的使用便于使用点处的化合物的小规模生产,这继而又可允许此化合物在较小设施中且利用较小合成机器生产。本文提供了微流体盒的实施例,其允许用于合成放射药剂的试剂的长期储存且便于医疗环境中的放射药剂的更高效生产。本文还提供了用于制造微流体盒和用于连同界面系统使用微流体盒生成放射药剂的方法的实施例。

[0022] 鉴于前文,图1示出了用于生成适用于各种医学治疗或成像技术(诸如PET或SPECT成像技术)的放射药剂(例如,放射性化合物(radiocompound)或放射化合物(radioactive compound))的放射性化合物合成系统10。系统10包括微流体盒12(例如,盒、微流体芯片、微流体储存装置或微流体装置)和界面系统14(例如,放射药剂合成器、放射性化合物合成器或放射化合物合成器)。微流体盒12可构造成储存一种或更多种试剂,其可包括放射和/或非放射试剂(例如,非放射状态中的试剂)。微流体盒12可构造成储存干溶剂(例如,净化的有机溶剂)、含水物质(酸性、中性和碱性),以及冻干物质。按照本实施例,微流体盒12可包

括允许储存构造成产生放射药剂18和用于放射药剂生产过程中的一种或更多种溶剂的特征。这些特征和用于产生这些特征的制造技术在下文中详细论述。

[0023] 如图所示,界面系统14可具有任何适合的形式和/或功能,且可大体上为允许微流体盒12的期望功能的任何构件。例如,界面系统可为微流体盒12外部的任何构件,其构造成便于放射药剂18利用微流体盒12合成或生成。因此,本文所述的界面系统14的各种实施例不旨在为限制性的。如所示实施例中所示,界面系统14可包括槽口16(例如,容器或腔),其成形为容纳和/或容纳(例如,盛放)微流体盒12。因此,在合成过程期间,微流体盒12可置于槽口16内(例如,插入或载入)。不管其形式,界面系统14大体上构造成操纵微流体盒12和/或开始反应过程,以使用储存在微流体盒12内的一种或更多种试剂生成放射药剂18。微流体盒12和/或界面系统14还可构造成协调来提供反应状态(例如,温度、压力等),以用于放射药剂18的合成。如下文更详细所述,界面系统14可为基于处理器的机器,其配置成执行和/或开始合成步骤而没有用户干预,或界面系统14可配置成接收用户输入且响应于用户输入执行指令。一旦合成,则放射药剂18然后可在适合的治疗或诊断技术中使用。例如,如图所示,放射药剂18可被收集和/或转移至诸如注射器20的装置,且可被用药(例如,注射)到患者22中来用于使用PET系统24的PET成像。

[0024] 图2为用于使用微流体盒12和界面系统14来合成放射药剂18的方法30的实施例的流程图。方法30包括由框表示的各种步骤。应当注意的是,本文提供的任何方法都可通过系统(诸如系统10)执行为自动程序。此外,方法30的某些步骤可通过基于处理的机器来实施,该机器包括储存用于便于方法30的所有或部分特定步骤的指令的存储器。存储器可为任何适合的易失性存储器装置和/或非易失性大容量存储器装置,且在一些实施例中,基于处理器的机器可为界面系统14。基于处理器的机器可构造成执行某些步骤而没有用户干预,或可构造成接收用户输入且响应于用户输入执行指令。因此,此机器可包括适合的用户界面构件,包括显示器和/或用户输入控制器。指令可包括将输入提供至系统10的硬件构件,其可作用为与系统10的一个或更多个构件机械地或另外物理地交互。此外,尽管流程图示出了以一定顺序的步骤,但应当理解的是,步骤可以以任何适合顺序执行,且某些步骤可在适当情况下同时地执行。此外,方法的某些步骤或部分可由单独的装置执行。例如,方法的第一部分可由界面系统14执行,而方法的第二部分可由用户或由单独的处理装置执行。此外,尽管参照一个微流体芯片描述了方法30,但应当理解的是,界面系统14可构造成同时地或大致同时地(例如,在重叠时间段期间)接收和处理一个以上的微流体芯片(例如,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10个或更多)。通过此技术,可生成一批或更多批放射药剂18,或期望的不同产品。

[0025] 如图所示,方法30通过在步骤32处选择具有试剂储存隔间和反应室的微流体盒12而开始。如下文更详细所述,微流体盒12可包括任何适合数目的单独(例如,隔离的)试剂储存隔间(例如,1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10个或更多),其构造成盛放和/或储存一种或更多种试剂,且可选地具有一定范围的容积。试剂可为液体的或气态的,且在后一情况中,可在需要的情况下用作用于期望过程的压力源。此外,微流体盒12可包括任何适合数目的反应室(例如,1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10个或更多),其构造成经由在试剂储存隔间与反应室之间延伸的一个或更多个流动通路从试剂储存隔间接收一种或更多种试剂。反应室还可构造成在它们在反应过程(例如,混合过程、化学过程等)期间混合或另外处理(例

如,加热、冷却等)时盛放和/或支承一种或更多种试剂。微流体盒12可构造成储存试剂达长时间段(例如,几小时、几天、几个月、一年或更长),而没有试剂的污染或分解。

[0026] 在一些实施例中,步骤32可由操作者(例如,用户)执行,操作者基于期望的放射药剂18的类型和/或量(例如,体积)来选择微流体盒12。在某些实施例中,界面系统14或其它自动装置(例如,微流体盒处理装置)可构造成经由自动处理过程选择和/或取得微流体盒12(例如,从具有多种微流体盒12的库或其它储存装置)。此外,在一些实施例中,界面系统14可构造成接收用户输入且至少部分基于用户输入选择和/或取得适合的微流体盒12。在此情况下,多个不同微流体盒12可以是可用的(例如,储存在库或其它储存装置中),例如,微流体盒12构造成合成不同类型和/或量的放射药剂18。使用微流体处理系统来用于储存、选择和/或使用微流体盒的各种技术在美国专利申请公开号2013/0170931中公开,其通过引用以其整体并入本文中。

[0027] 在步骤34处,微流体盒12可联接至(例如,插入、放置、设置、载入)界面系统14,或可以以其他方式与界面系统14交互。如同步骤32,微流体盒12可手动地(例如,由操作者)或经由自动过程通过界面系统14或其它适合的装置联接到界面系统14上。在一些实施例中,微流体盒12可联接到界面系统的对应槽口16上。一旦联接到界面系统14上,则微流体盒12在步骤36处根据与微流体盒12相关联的特定参数和/或根据界面系统14的特定设置来处理。例如,在一些实施例中,界面系统14可操纵微流体盒12来打开一个或更多个控制装置(例如,阀),以允许一种或更多种物质(例如,试剂或溶剂)从试剂储存隔间至反应室的移动。在一些实施例中,界面系统14可操纵阀来便于诸如气体的材料转移(例如,移动或排出)离开微流体盒12的某些部分(例如,试剂储存隔间、反应室或其它内部部分)。在某些实施例中,界面系统14可配置成系统地且自动地控制微流体盒12的阀,以调整微流体盒12内的试剂或溶剂的移动(例如,流动)。在某些实施例中,界面系统14可根据编程设置来控制阀,因此在预定时间且以预定顺序打开阀。在一些构造中,微流体盒12的阀可与界面系统14内的各种促动器对准,以便于阀的控制,这在下文中更详细描述。

[0028] 在步骤38处,界面系统14可开始、指示和/或控制微流体盒12的反应隔间内的反应。在一些实施例中,反应可通过打开阀来允许试剂朝反应室的移动来开始。在某些实施例中,开始反应可包括附加或备选的技术。例如,界面系统14可包括热源、冷却源、机械搅拌(例如,振动)源等。在一些实施例中,界面系统14可监测反应(例如,反应室中的温度、pH或其它性质)和/或可适于调整反应状态(例如,温度、压力、搅拌等)。通过此技术,如步骤40中所提供的,系统10可经由反应来合成产品,诸如适用于PET成像的放射药剂18。由于微流体盒12可用于生成特定化合物(例如,微流体盒12专用于特定化合物),故界面系统14上的连续运行可使用不同类型的微流体盒12产生不同化合物。

[0029] 如下文更详细所述,在某些实施例中,微流体盒12可为整装装置,其储存用于生成放射药剂18的所有试剂,且/或放射药剂18可在微流体盒12上生成,而不与界面系统14或微流体盒12外的环境交换任何试剂或溶剂。如下文更详细所述,试剂或溶剂可在反应过程开始之前的时间段(例如,延长的时间段)内储存且与微流体盒12外的环境隔离。因此,反应过程可执行,且/或放射药剂18可在微流体盒12内生成,而不在开始反应过程之前将附加的材料或试剂(例如,没有除储存在试剂储存隔间或其它储存构件内的那些之外的附加材料或试剂)引入微流体盒12中。在某些实施例中,在生成放射药剂18之后,放射药剂18可从微流

体盒12转移(例如,由操作者手动地或经由自动处理系统)到另一个装置,诸如用于用药至患者22的注射器20。在一些实施例中,来自反应过程的废物可保持在微流体盒12中,其可喷射到单独的废物容器中且弃置(例如,一次性微流体盒)。在一些实施例中,例如,微流体盒12可总体地或部分地转移到另一个装置来用于清洁和再使用。因此,在一些实施例中,微流体盒12可再循环且准备来再使用(例如,通过清洁和再加载试剂)。如上文所述,多个微流体芯片可通过界面系统14经由方法30同时处理,或在某些实施例中,多个微流体芯片可根据方法30例如基于编程例行程序或用户输入来选择和连续处理。

[0030] 转到图3,示出了微流体盒12的一个实施例的示意性顶部透视图。如图所示,微流体盒12可包括基底46,其具有以层叠构造邻近于彼此布置(例如,直接接触或经由一个或更多个层间接接触)的多个层48。如下文更详细所述,微流体盒12可包括可联接在一起(诸如可除去地联接或固定地附接或连结在一起)的任何适合数目的层48(例如,1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10个或更多层)。如图所示,微流体盒12包括第一(例如,顶)层50和第二(例如,底)层52,其可直接或间接接触,且/或可经由连结或其它附接来联接在一起。在一些实施例中,层48可包括任何适合的材料,包括任何适合的聚合物材料,诸如环烯烃共聚物(COC)或热塑性聚合物。在某些实施例中,微流体盒12可此外或作为备选包括硅或玻璃结构或层48。各个层48均可包括各种特征或容器(例如,如下文所述,试剂储存隔间、反应室、流动通路或曲管、阀)中的所有或一部分,且/或多个层48可在层48联接在一起时形成微流体芯片的某些特征或容器。用于特征或容器的适合材料的实例包括玻璃、不锈钢、聚合物、陶瓷、或通过焊接、连结、胶合来密封的基于硅的基底,可选地施加表面涂层。

[0031] 当用于将试剂储存隔间与反应室有选择地隔离的器件是可破坏的隔膜时,用于破坏隔膜的方法取决于形成构件的材料。用于破坏的方法的非限制性实例可包括使用机械、声学、热或光学应力。可破坏的隔膜可由与第一部分和第二部分相同的材料形成,例如,可为可破坏或焊开的玻璃,可为易受声学或光学(例如,激光)应力的材料。通过热应力可实现破坏,其中不同材料的组合由于不同热膨胀性质而有助于此。对于机械应力,将试剂储存隔间与反应室有选择地隔离的器件可由与试剂储存隔间和反应室的材料不同的材料形成。非限制性实例包括箔片、玻璃(或许具有较小厚度)、由柔性聚合物制成的隔膜,或可转移的通道阻隔物。US2012027648 (A1)的对接盖布置可认作是适合的选择性隔离器件。为了执行机械应力,一个选择将为使用针。US2012025521 (A1)中描述的流体连接器装置也可适于结合本发明使用。

[0032] 此外,层48可构造成使得各种容器适当连接(例如,互连或流体连通),以允许试剂(例如,流体或干材料)在层48联接在一起时在层48的容器之间行进。例如,如下文所述,容器可通过对准层48且将层48连结在一起来连接。如图所示,层48可在第一(例如,顶)表面54与大体上与微流体盒12的第一表面54相对的第二(例如,底)表面56之间层叠且形成它们。用于储存和/或输送试剂的某些容器(例如,试剂储存隔间、流动通路和/或反应室)可完全容纳(例如,收纳)在层48内,使得没有容器部分突出或延伸经过表面54,56。此外,在一些实施例中,层48和/或表面54,56可为刚性的(例如,非柔性或非可弯曲的),且可具有与膜或涂层相比更大的厚度和刚度。此外,微流体盒12可具有任何适合的形状或形式,包括大体上矩形或圆形水平截面。

[0033] 在一些实施例中,微流体盒12可包括特征58,诸如表面特征(例如,缺口、切口、凸



起等)、颜色、材料性质和/或几何形状(例如,形状或尺寸),其构造成有助于用户或界面系统14识别微流体盒12或微流体盒12的类型。例如,构造成储存用于生成PET成像的放射药剂18的试剂的所有微流体盒12都可具有特定的可识别的特征或几何形状,而用于其它应用的微流体盒12可包括不同特征。在一些实施例中,例如,微流体盒12的表面特征可构造成与界面系统的槽口16内的对应特征对准,以提供微流体盒12与界面系统14之间的牢固配合或连接,且/或提供微流体盒12适当位于界面系统14来用于处理的确认。在某些实施例中,微流体盒12可利用识别信息或处理或处置指令标出或标记,以用于使用盒来通过界面系统14使合成和处理流线化。例如,微流体盒12的特征58可为条码、磁条、光学标记、RFID、颜色、物理性状、文本标签、电子标签、物理特征或任何其它适合的独特识别特征。识别信息可储存在微流体盒12上,且可由与界面系统14相关联的识别单元读取,且界面系统14可构造成响应于识别信息的读取来采取行动。

[0034] 如图3中所示,一个或更多个阀60可设置在微流体盒12的一个或更多个层48内。阀60可包括膜片62(例如,膜片阀),其定位邻近于微流体盒12的顶面54。阀60可构造成密封微流体盒12的试剂储存隔间64内的试剂来储存,且/或控制试剂移出(例如,流动、转移等)试剂储存隔间64来用于反应过程。在一些实施例中,如图3中所示,微流体盒12还可包括流动通路66(例如,曲管),其在试剂储存隔间64与微流体盒12的另一个特征或构件(诸如反应室68)之间延伸。出于论述的目的,下文描述的实施例大体上论述了试剂从试剂储存隔间64经由流动通路66至反应室68的转移,但应当理解的是,流动通路66可在任何适合的构件之间延伸,例如,包括试剂储存隔间64、反应室68、换热器、用于测量试剂体积的计量构件、感测构件、固相获取构件、过滤构件、分离构件、混合构件中的任一个。因此,流动通路66可允许试剂在微流体盒12的各种构件之间转移或输送。此外,如下文更详细所述,阀60可沿流动通路66定位,且因此,可构造成控制任何材料(诸如试剂)在微流体盒12的任何适合的构件或特征之间的移动。流动通路66可为曲折的或大体上弯曲的通道,以便提供大的表面面积来改善热传递,例如,这可在试剂移动穿过流动通路66时加热或冷却试剂。

[0035] 试剂储存隔间64(例如,各个储存隔间64)可包括入口69和出口70。在一些实施例中,各个入口69可具有对应的阀60a(例如,第一阀或输入阀),且各个出口均可具有对应的阀60b(例如,第二阀或输出阀)。在某些实施例中,例如,在制造期间,试剂可经由位于试剂储存隔间64附近的输入隔间直接地或经由入口通道71间接地提供至试剂储存隔间64。在一些此类实施例中,试剂然后可通过闭合第一阀60a密封入口69来密封在试剂储存隔间64内,第一阀60a可沿入口通道71定位。在沿流动通路66定位的第二阀60b的触动后,试剂可从试剂储存隔间64朝微流体盒12的任何适合的构件(诸如反应室68)经由流动通路66行进。

[0036] 在某些实施例中,一种以上的试剂可提供至反应室68,其在反应过程期间支承试剂来生成放射药剂18。反应室68也可防止不需要(例如,非期望)的材料(例如,水或氧)进入反应物的反应混合物中。例如,反应室68和相关联的阀可形成气密性密封。如上文所述,任何适合数目的阀60、试剂储存隔间64、流动通路66和/或反应室68可设在微流体盒12上来便于生成放射药剂18。附加的容器或通道可提供成用于在处理之前进一步操纵试剂,且/或用于在放射药剂18形成之后处理。例如,附加的通道或流动通路66以及阀60可提供成便于诸如气体的材料转移(例如,移动或排出)离开微流体盒12的某些部分(例如,试剂储存隔间、反应室或其它内部部分)。此外,此特征可被包括(例如,容纳或形成)在微流体盒12的任何

层48内。应当理解的是,试剂可储存在微流体盒12的任何适合部分中,例如,包括在反应室68、流动通路66中的一个或更多个或入口通道71内。

[0037] 图4为微流体盒12的多层48的一个实施例的分解透视图。如上文所述,微流体盒12可包括多层48(例如,2到50之间),其具有或形成可用于生成放射药剂18的各种室、容器或类似特征。此外,按照本文公开的技术,层48可构造成使得容器适当地连接来便于生成放射药剂18。在所示实施例中,顶层50支承阀60,且可包括入口通道71、试剂储存隔间64和/或延伸至反应室68的流动通路66。在一些实施例中,顶层50可包括腔72,其在顶层50和底层52联接在一起(例如,可除去地或固定地附接、连结、匹配等)时形成反应室68的顶部。如图所示,底层52可包括对应的特征(例如,形成在层52中的几何特征),其与顶层50一起形成诸如反应室68的容器。因此,反应室68在顶层50和底层52联接在一起时形成。此外,应当理解的是,层48中的一个可收纳微流体盒12的各种构件中的任一个。例如,试剂储存隔间64可完全收纳(例如,包围或隔离)在顶层50或底层52内,而反应室68可完全收纳或形成在顶层50或底层52内,其中层48经由流动通路66与彼此连通。此外,层48可经由任何适合的技术(例如,熔化、连结或粘合剂)联接在一起。

[0038] 微流体盒12还可包括具有一个或更多个相关联的开口或阀60的各种室和/或容器,以便于放射药剂18与其它反应成分(诸如溶剂)分离。用于微流体盒12的材料可选择成与使用的试剂和溶剂相容。例如,层48或形成在其中的室的任何试剂接触或溶剂接触表面都可由不影响(例如,不降解、溶解或相互作用)反应中使用的试剂或溶剂的材料形成或涂布。

[0039] 图5为具有试剂储存隔间64和反应室68的微流体盒12的一个实施例的截面侧部示意图。在绘出的实施例中,微流体盒为单件构造,其中试剂储存隔间64和反应室68收纳在单件连续材料内或固定地附接或连结在一起的多层48中。在此实施例中,试剂储存隔间64和反应室68不可与彼此分离,且可永久地固定在形成层48或多层48的材料内。此构造可为耐用的,且可能期望地提供单件微流体盒12,其容易在医疗环境中使用,这与其它储存方法(诸如泡罩包装等)相反。

[0040] 此外,如图所示,微流体盒12可包括各种特征,以便于试剂储存隔间64中的试剂的隔离和/或在储存期间减少试剂的污染或扩散。例如,涂层78(例如,表面涂层)可设置在微流体盒12的各种试剂接触表面上。如图所示,涂层78设置在试剂储存隔间64(例如,接触储存的试剂或溶剂的试剂储存隔间64的表面)的内表面79的至少一部分上。涂层78可为提供隔层来减少基底材料扩散到试剂储存隔间64(例如,进入试剂或溶剂中)和/或试剂或溶剂从试剂储存隔间64扩散的任何适合的材料。通过非限制性实例,涂层78可为任何适合的隔层材料,诸如金属层(例如,铝层)、玻璃或陶瓷,且涂层78可为可连结的或非可连结的。涂层78还可提供试剂储存隔间的内部与微流体盒12周围的外部环境之间的附加隔层。应当理解的是,此外或作为备选,涂层78可设置在流动通路66和/或反应室68的试剂接触表面的至少一部分上。在一些实施例中,多个不同类型的涂层78可设置在微流体盒12的试剂接触表面上。

[0041] 在某些实施例中,如图所示,试剂储存隔间64可由一个或更多个隔离特征80(例如,隔离臂或悬臂)至少部分地包绕或包围。在一些实施例中,一个或更多个隔离特征80可此外或作为备选部分地包绕其它室或容器(例如,反应隔间68)。此外,微流体盒12的至少一

部分可由副包装84包绕,副包装84构造成将微流体盒12和储存在其中的试剂与外部环境(例如,与气体、水分等)隔离开。任何适合的材料(例如,隔层材料)都可用于形成副包装84,诸如双轴定向的聚对苯二甲酸乙二醇酯(BOPET)包覆物、箔片包覆物等。

[0042] 图6为部分地包绕试剂储存隔间64的一个或更多个隔离特征80的顶视图。一个或更多个隔离特征80可在层48或基底材料中为长形间隙(例如,空隙),其增大了有效距离,且/或减小了试剂储存隔间64与基底材料之间的表面接触面积。因此,隔离特征80可提供隔层来隔离试剂或溶剂,且/或防止试剂和/或溶剂的非期望扩散。

[0043] 如上文所述,微流体盒12可包括一件式整体单结构(例如,由一件式整体单结构来构成或基本上由其构成),其具有所有反应室68、容器、通道等,适于形成和隔离放射药剂18。然而,在一些情形中,期望提供模块化微流体盒12,使得微流体盒12的各种部分或容器可容易地除去,以便于例如微流体盒12的再使用、替换、修理和灵活的定制。在此实施例中,微流体盒12可为单个单元,其为多个(例如,两个或更多个)一件式结构的组件,各个一件式结构具有用于生成放射药剂18的特征的单独部分。因此,图7为微流体盒12的一个实施例的侧部示意图,其中试剂储存隔间64和反应室68可除去地联接在一起。具体而言,在所实例中,第一部分90(例如,第一层、试剂储存部分或第一一件式结构)可包括试剂储存隔间64,而第二部分92(例如,第二层或反应部分)可包括反应室68。第一部分90和第二部分92可单独地制造,且可具有允许部分90,92联接在一起(例如,将微流体盒12形成组装的单个单元)的形状和/或几何形状。例如,第二部分92可如箭头94所示插入形成在第一部分90内的腔96中。应当理解的是,其它构造可用于形成微流体盒12。例如,第一部分90可插入形成在第二部分92内的腔中。

[0044] 部分90,92可经由诸如粘合剂、连结或机械配合(例如,对应机械或几何特征,以便形成摩擦配合、过盈配合、卡扣配合等)的任何适合的技术来联接。在一些实施例中,第一部分90和第二部分92可在试剂储存在试剂储存隔间64内之后联接在一起,且因此可能期望经由具有不影响储存的试剂的温度的任何适合的连结技术(诸如激光连结或超声连结技术)来将部分90,92联接在一起。在联接在一起时,各个部分90,92的流动通路66可对准在试剂储存隔间64与反应室68之间延伸,以如本文所述允许生成放射药剂18。此外,在一些实施例中,第二部分92可除去,使得第一部分90或第二部分92中的一者或两者例如可容易地清洁和/或再使用。在此实施例中,机械联接方法可为期望的,以便于拆卸和再组装,且避免使用其它昂贵的设备或可为潜在污染源的其它材料。在一些实施例中,使第二部分92与第一部分90在放射药剂18生成之后分离可便于将生成的放射药剂18转移至另一个装置,诸如用于用药至患者的注射器20。第一部分90和第二部分92可包括上文所述的任何材料,且各个部分90,92均可包括相同或不同的材料。此外,两个部分可为一次性或可再使用的,或在一些实施例中,一个部分可为一次性的,而另一个可为可再使用的。

[0045] 图8为阀60的一个实施例,阀60构造成控制试剂从试剂储存隔间64的移动,但阀60旨在为用于微流体盒12的阀的任何一个或组合的实例。如图所示,阀60可包括阀体100和膜片62。阀60还可包括定位在阀体100与膜片62(例如,将膜片62施加到阀体100上之前)之间的浮动垫圈102。阀体100和膜片62可由任何适合的聚合物材料(诸如微流体盒12基底材料)形成,而浮动垫圈102可由诸如含氟聚合物(例如,聚四氟乙烯或PTFE)的软材料制成。阀体100包括至少一个阶梯边缘103,使得在阀60组装时,阀体100和膜片62限定阀凹口104,浮动

垫圈102定位在阀凹口104中。此外,阀体100包括限定第一流体端口110和第二流体端口112的至少两个环形凹口,且两个端口110,112均与阀凹口104流体连通。第一流体端口110和第二流体端口112分别包括入口孔口116和出口孔口118,其允许试剂流入和流出阀60(且因此其流体地联接的试剂储存隔间64或通道)。各个阀60因此均可在孔口116,118处连接到两个隔离通道或导管(例如,流动通路66),以便于试剂移动穿过阀60。本文公开的实施例的阀60可包括通过引用以其整体出于所有目的并入本文中的美国专利申请公开号2012/0267561中公开的微阀(microvalve)的任何特征。

[0046] 在一些实施例中,阀60可通过将膜片62定位邻近于阀体100来密封。例如,膜片62可变形、粘结或以其它方式联接到阀体100上来密封阀60。在一些实施例中,阀60的制造或制作期间施加的力和/或热可引起膜片62变形、粘合或另外联接到阀体100上。因此,在一些实施例中,微流体盒12可包括便于打开阀60的特征。例如,微流体盒12和/或界面系统14可构造成将压力(例如,力)施加到试剂储存隔间64或微流体盒12的其它内部构件内,以使膜片62与阀体100分开,或通过将压力(例如,负压或拉力)施加到微流体盒12外来使膜片62与阀体100分开。

[0047] 在某些实施例中,可能期望提供密封机构120来控制/或密封阀60。图9为处于开启位置的密封机构120的一个实施例,且图10为处于闭合位置的密封机构120的一个实施例。密封微流体盒12的阀60可减少或防止试剂或溶剂泄漏出试剂储存隔间64(例如,以便意外引起反应),且/或可减少或防止试剂或溶剂的污染。如图所示,密封机构120可包括从支承结构124延伸的一个或多个延伸部122(例如,臂)。支承结构124可构造成在施加到阀60上时大体上平行于阀60的膜片62的顶面126。一个或多个延伸部122可从支承结构124延伸来接合阀60和/或接合微流体盒12的层48。在一些实施例中,一个或多个延伸部122大体上正交于支承结构124延伸。如下文更详细所述,密封机构120还可包括从支承结构124延伸的夹具128,夹具128定位成在密封机构120移动至闭合位置时覆盖第二流体端口112。

[0048] 密封机构120可具有允许密封机构120机械地锁定或卡扣到阀60周围的位置的形状和/或几何形状。例如,一个或多个延伸部122可包括构造成接合阀60的底面132或另外接合阀60的一部分的凸起130或其它表面特征。在一些实施例中,一个或多个延伸部122可经过和/或接合微流体芯片的一个或多个层48,且/或可经过微流体芯片28的所有层,接合底面132。在图9的开启位置,一个或多个延伸部定位在开口134内,其例如可形成在阀体100中或包绕阀体100的层48中。如图所示,当密封机构120如箭头136指出那样移动到闭合位置时,一个或多个延伸部122在开口134内移动,且扩张(例如,经由弹簧,诸如活弹簧机构)来接合阀60的底面132。如图10中所示,一个或多个延伸部122可偏压成使得它们在凸起130离开开口134时自动地扩张。此外,在闭合位置,夹具128压下膜片62和/或浮动垫圈102来密封第二端口112,因此将第二端口112与第一端口110隔离开,且防止物质移动穿过阀60。在一些实施例中,如图9中所示,支承结构124可在密封机构处于闭合位置时从平面转移至成角结构。

[0049] 在一些实施例中,密封机构120可用于密封阀60,因此控制试剂从试剂储存隔间64到反应室68的移动。在某些实施例中,一旦密封机构120被施加且装固在阀60(例如,处于闭合位置)上,则阀60可仅通过破坏、毁坏或另外除去(例如,不可替换地除去)密封机构120来打开。例如,阀60可通过破坏密封机构120的支承结构124来打开,因此允许夹具128从第二

端口112除去。在其它实施例中,阀60可通过破坏凸起130和/或一个或更多个延伸部122来打开,因此允许支承结构124和/或夹具128除去。因此,在操作中,界面系统14可构造成通过移动、破坏或毁坏密封机构120来开始和/或控制试剂离开试剂储存隔间64的移动。如上文所述,试剂可从试剂储存隔间64转移至微流体盒12的任何其它适合的构件,例如,反应室68。因此,密封机构120不但牢固地密封阀60,而且还允许界面系统14开始使试剂转移出试剂储存隔间64,且/或仅使用促动器或协议来开始反应过程以破坏密封机构120。

[0050] 本文所述的微流体盒12可包括形成在多层48(例如,层合基底)内的各种容器,且此微流体盒12可经由任何适合的制造过程形成。图11为按照一个实施例的用于制造微流体盒12的方法150的流程图。方法150包括由框表示的各种步骤。如上文所述,本文提供的任何方法或方法步骤都可由系统执行为自动程序。此外,方法150的某些步骤可通过基于处理的机器来实施,该机器包括储存用于便于方法150的所有或部分特定步骤的指令的存储器。此外,尽管流程图示出了以一定顺序的步骤,但应当理解的是,步骤可以以任何适合顺序执行,且某些步骤可在适当情况下同时地执行。此外,方法的某些步骤或部分可由单独的装置和/或单独的器件执行。此外,尽管参照一个微流体盒12描述了方法150,但应当理解的是,一个以上的微流体芯片(例如,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10个或更多)可由方法150同时或大致同时制造或生成(例如,在重叠时间段期间)。

[0051] 适用于本文所述的用于制造微流体盒的部分的室温基底连结方法是本领域中已知的(US 20130112650 A1)。选择对于激光波长基本透明的第一基底。然后选择用于在界面处与第一基底匹配的第二基底。透射指数的变化在界面处产生,且第一基底和第二基底在界面处匹配。第一基底然后以基本聚焦在界面处的透明波长的激光照射,且产生由激光施加的能量的界面处的局部高温。紧邻界面的第一基底和第二基底由跨过界面来熔化基底的扩散软化。

[0052] 如图所示,方法150在步骤152处通过生成具有一个或更多个层48(包括聚合物层48)的底座(例如,基底或框架)来开始。层48可经由注射模制技术、加工技术、蚀刻技术或任何其它适合的技术独立地制造,且各种容器或室(例如,试剂储存隔间64)可形成在层48内或上。层48可并行地制造,因此减少了制造时间和/或成本。

[0053] 在步骤154处,一个或更多个层48可经由任何适合的过程连结在一起,诸如热压缩熔化连结、溶剂协助连结或其它技术。在试剂储存隔间64包括涂层78(图5)的实施例中,可执行附加的密封或连结技术。例如,迷宫式密封件或夹持密封件可通过从模制过程期间产生的各层48的表面压缩小凸起来在相邻层48之间的接合处产生。

[0054] 在步骤156处,试剂经由入口(例如,入口隔膜)分送到试剂储存隔间64中。在某些实施例中,多种试剂和/或溶剂可分送到多个试剂储存隔间64中,其各自具有相应的入口。在一些实施例中,分送到各种试剂储存隔间64中的特定试剂和/或溶剂可用于生成PET或SPECT示踪剂。

[0055] 在步骤158处,在试剂和/或溶剂插入试剂储存隔间64中之后,入口经由任何适合的技术闭合和/或密封来阻止试剂离开试剂储存隔间64的入口的移动。在步骤160,阀60可施加到试剂储存隔间64的出口上。例如,如图8中所示,阀60可位于阀体100上。在步骤162处,密封机构120定位在阀60上,以密封出口且将试剂容纳在试剂储存隔间64内。例如,密封机构120可卡扣或机械配合就位,例如,如图10中所示。一旦密封机构120就位,则微流体盒

12可在使用之前储存较长时间段(例如,几天、几个月、一年、两年或更长),而没有储存的试剂的衰减或污染。在制造之后,微流体盒12可提供至医疗设施,在该处,其可连同界面系统14或其它适合的装置使用,以使用储存的试剂生成产品,如在图2中的方法30中提出。

[0056] 鉴于前文,图12为界面系统14的一个实施例,其可构造成收纳微流体盒12和控制反应过程。如上所述,界面系统14可构造成手动地或自动地开始和/或控制放射药剂18的合成,且可为包括储存可由用于便于放射药剂18的合成的一个或多个处理器执行的指令的存储器的任何适合的基于处理器的机器。此外,界面系统14可构造成在无用户干预的情况下执行步骤,或可构造成接收用户输入且作为响应执行指令。指令可包括将输入提供至系统10的硬件构件,其可作用为与界面系统14的一个或多个构件机械地或另外物理地交互。例如,指令可包括将输入提供至界面系统14的阀控制构件(例如,促动器),其可作用为机械地改变(例如,破坏或毁坏)微流体盒12上的密封机构120,以开始反应过程,正如上文所述。因此,在某些实施例中,界面系统14可配置成根据编程环境来执行阀控制构件,因此在预定时间且以预定的顺序打开阀60和/或改变密封机构120(图9)。

[0057] 在一些实施例中,界面系统14可包括构件(例如,盒处理构件),其构造成选择和/或取得如上文参照图2提出的微流体盒12(例如,从库或其它储存装置)。此外,如上文所述,界面系统14可包括热源、冷却源、机械搅拌(例如,振动)源等。在一些实施例中,界面系统14可包括配置成允许处理器监测反应(例如,反应室中的温度、pH或其它性质)的适合类型的传感器,例如,以可自适应地调整反应状态(例如,温度、压力、搅拌等)。通过此技术,如步骤40中提供那样,系统10可通过反应合成产品,诸如适用于PET成像的放射药剂18。

[0058] 在一些实施例中,界面系统14还可包括用于接收来自用户的输入和/或用于将信息传送至用户的各种特征。例如,界面系统14可包括显示器170或扬声器172,其构造成提供视觉或听觉信息,诸如报警或通知,其例如发出错误、反应过程结束(例如,完成)、反应过程的剩余时间、反应状态、使用指示或微流体盒12或合成的产品的类型的信号。在一些实施例中,界面系统14可包括一个或多个用户输入174,其可允许用户下拉出各种显示选择,以触发界面系统14开始反应过程,或允许用户输入期望的产品或例如提供其它指令来用于操作。此外,界面系统14可包括构造成便于或指示微流体盒12转移至废物容器来弃置或使任何可再使用的部分与一次性部分分开且将该部分转移至适合的废物或再循环容器的构件。在一些实施例中,界面系统14可构造成便于转移放射药剂至装置,诸如注射器20,以用于用药至患者22。

[0059] 如上文所述,尽管微流体盒12和用于制造和/或使用微流体盒12的技术在PET和SPECT成像系统的背景下论述,但应当理解的是,微流体盒12和公开的技术可适于结合使用小规模流体处理器和储存试剂的任何适合类型的系统使用。例如,公开的微流体盒12和技术可适于储存任何适合的流体或试剂且用于细胞处理、化学处理和/或生物分子处理系统。

[0060] 图13示出了具有连接到微流体盒12上的试剂储存隔间适配器组件200的本发明的微流体盒12。连接可为永久的或暂时的。试剂储存隔间(小瓶)201容纳处于气体、液体、固体或凝胶状态中的试剂。试剂储存隔间(小瓶)、试剂储存隔间适配器200和微流体盒12之间存在连接器界面。针202刺穿试剂储存隔间201的隔膜203。固相交换柱204为试剂储存隔间组件的一部分,且经由试剂储存隔间适配器200和管路205连接到微流体芯片上。还示出了试剂储存隔间适配器的附加的连接器端口206,以用于连接附加的试剂源或槽,诸如产品输

出、气体输入、试剂输入、样本输出、样本输入。

[0061] 本书面描述使用了实例来公开本发明,包括最佳模式,且还使本领域的任何技术人员能够实践本发明,包括制作和使用任何装置或系统,以及执行任何并入的方法。本发明的专利范围由权利要求限定,且可包括本领域的技术人员想到的其它实例。如果此类其它实施例具有并非不同于权利要求的书面语言的结构元件,或如果它们包括与权利要求的书面语言无实质差别的等同结构元件,则此类其它实例意图在权利要求的范围内。

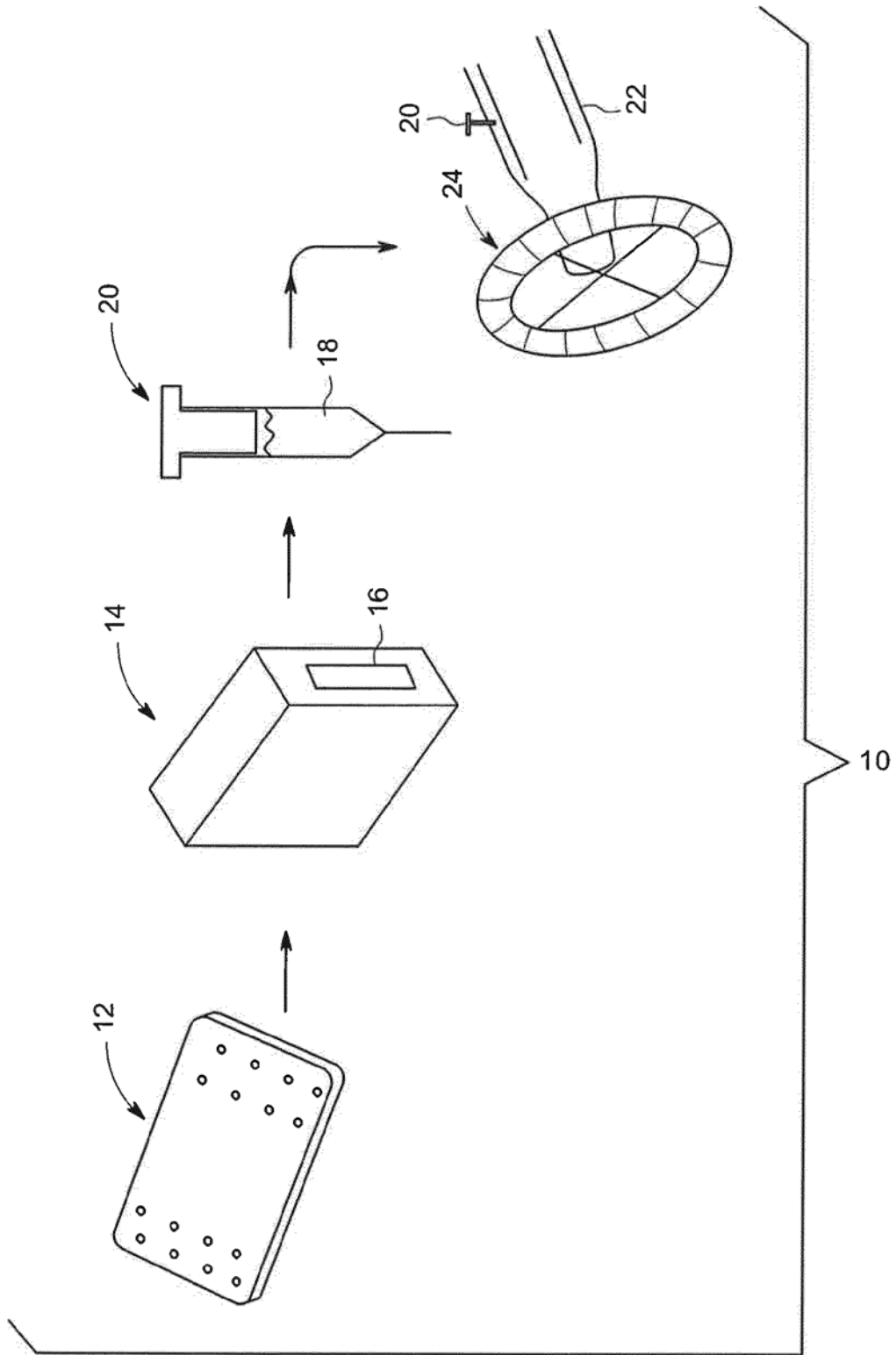


图 1



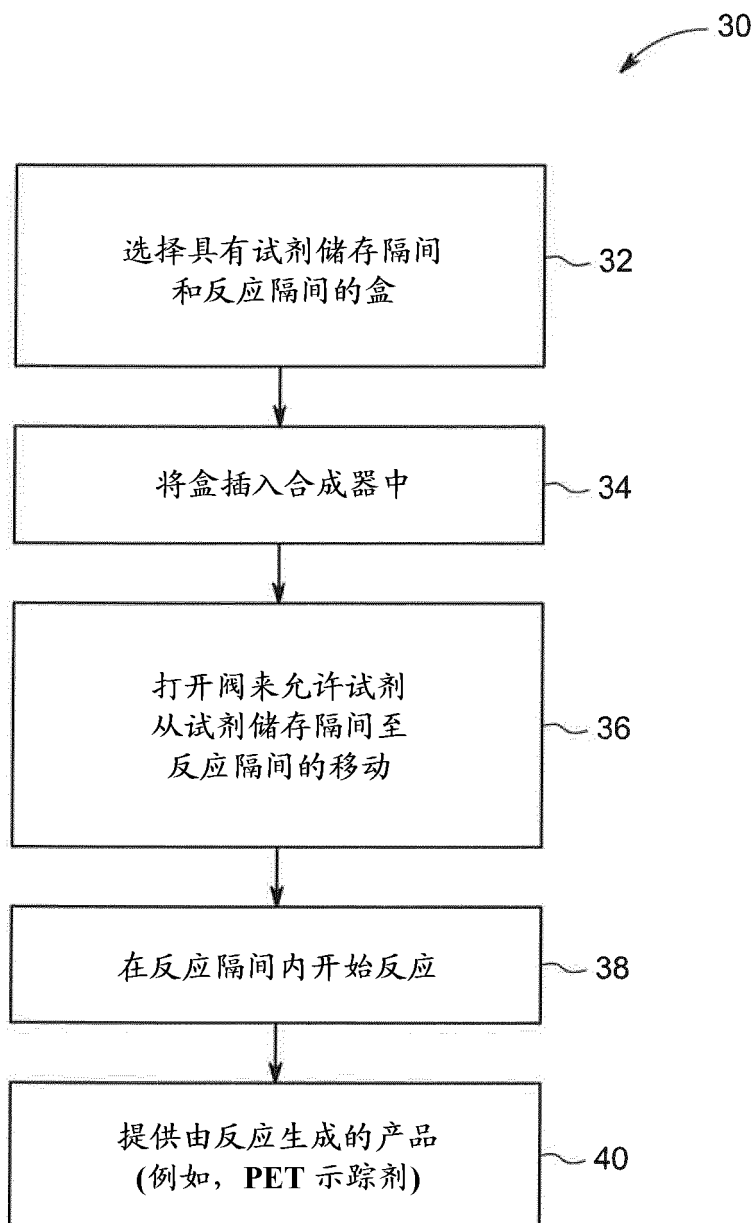


图 2

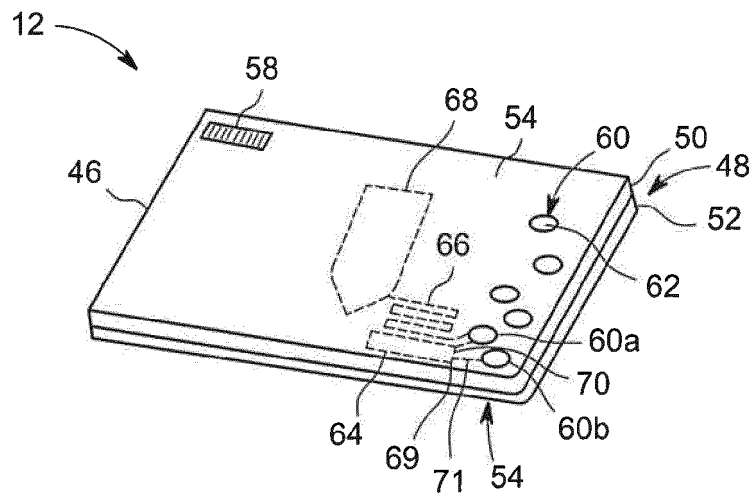


图 3

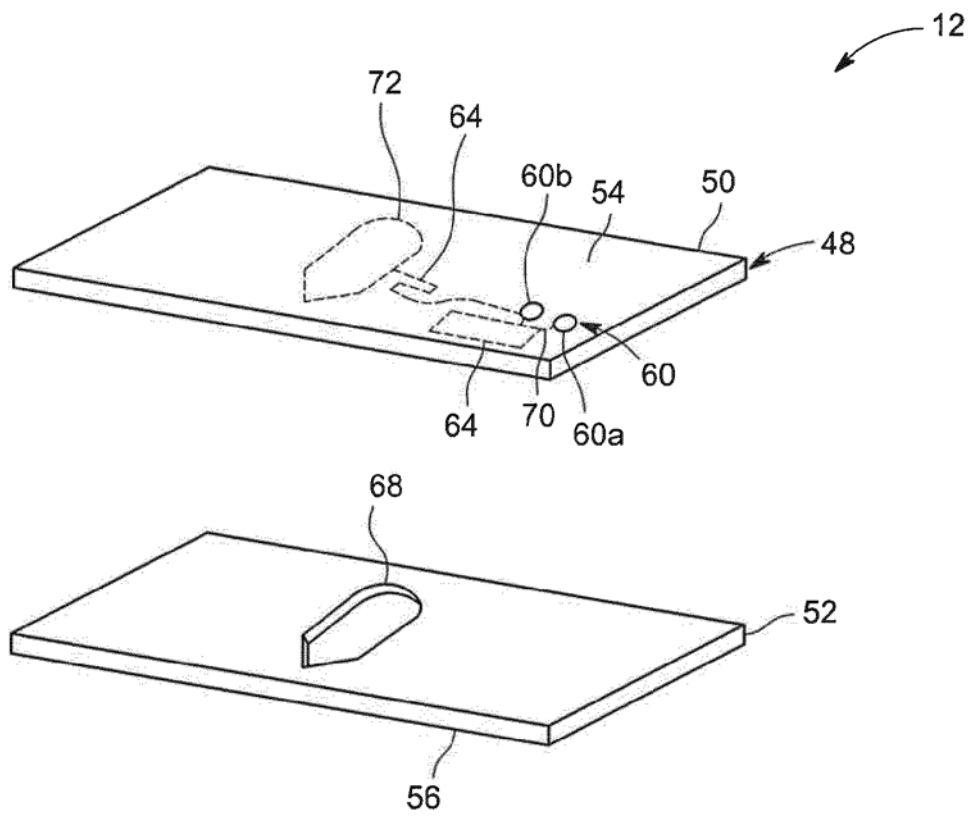


图 4

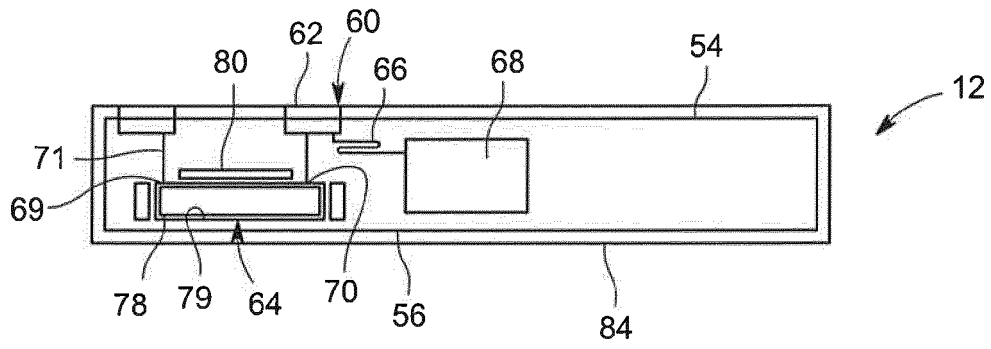


图 5

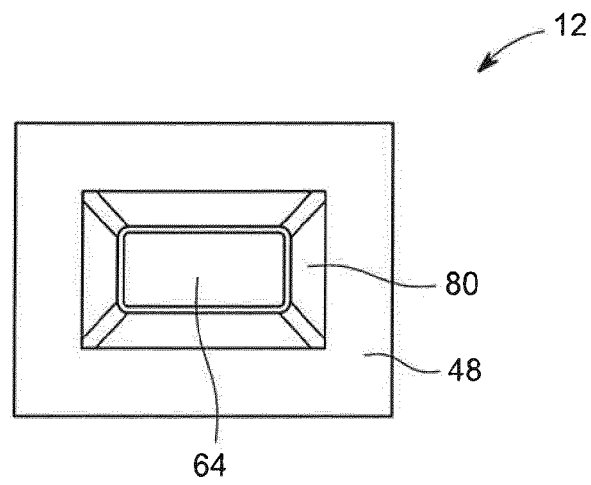


图 6

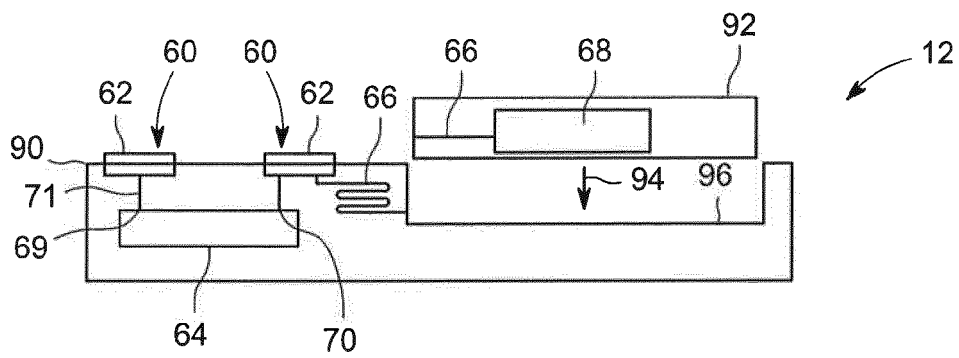


图 7

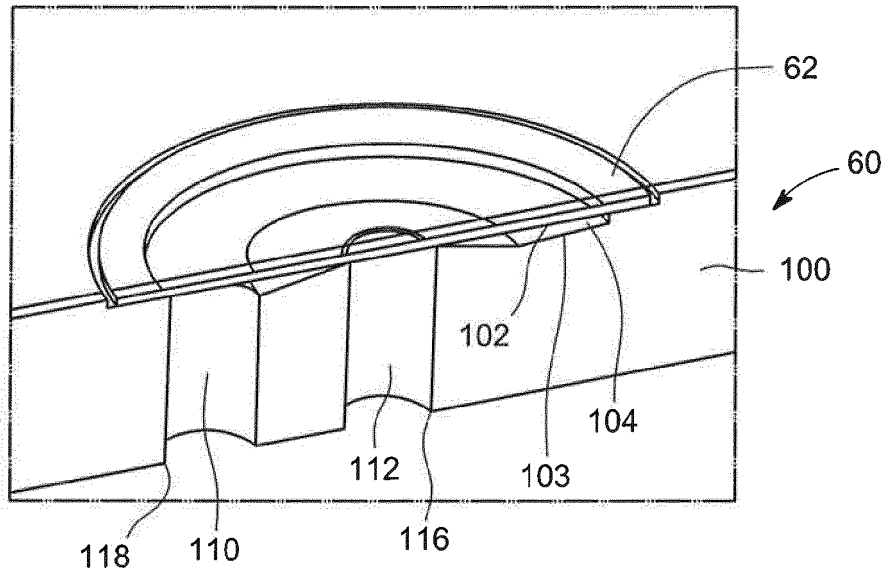


图 8

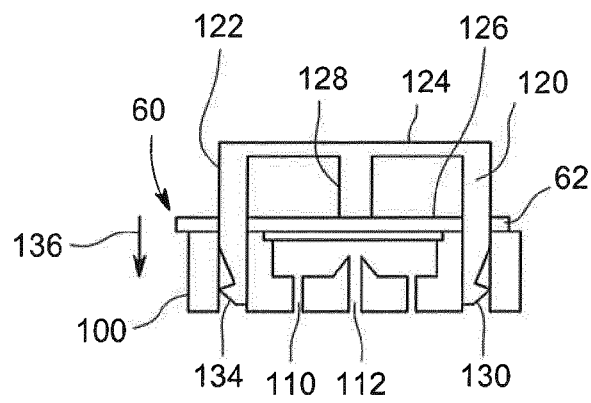


图 9

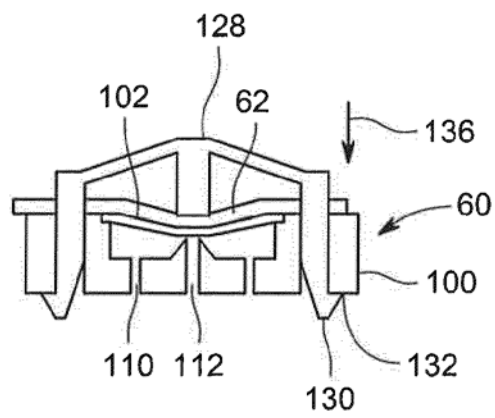


图 10

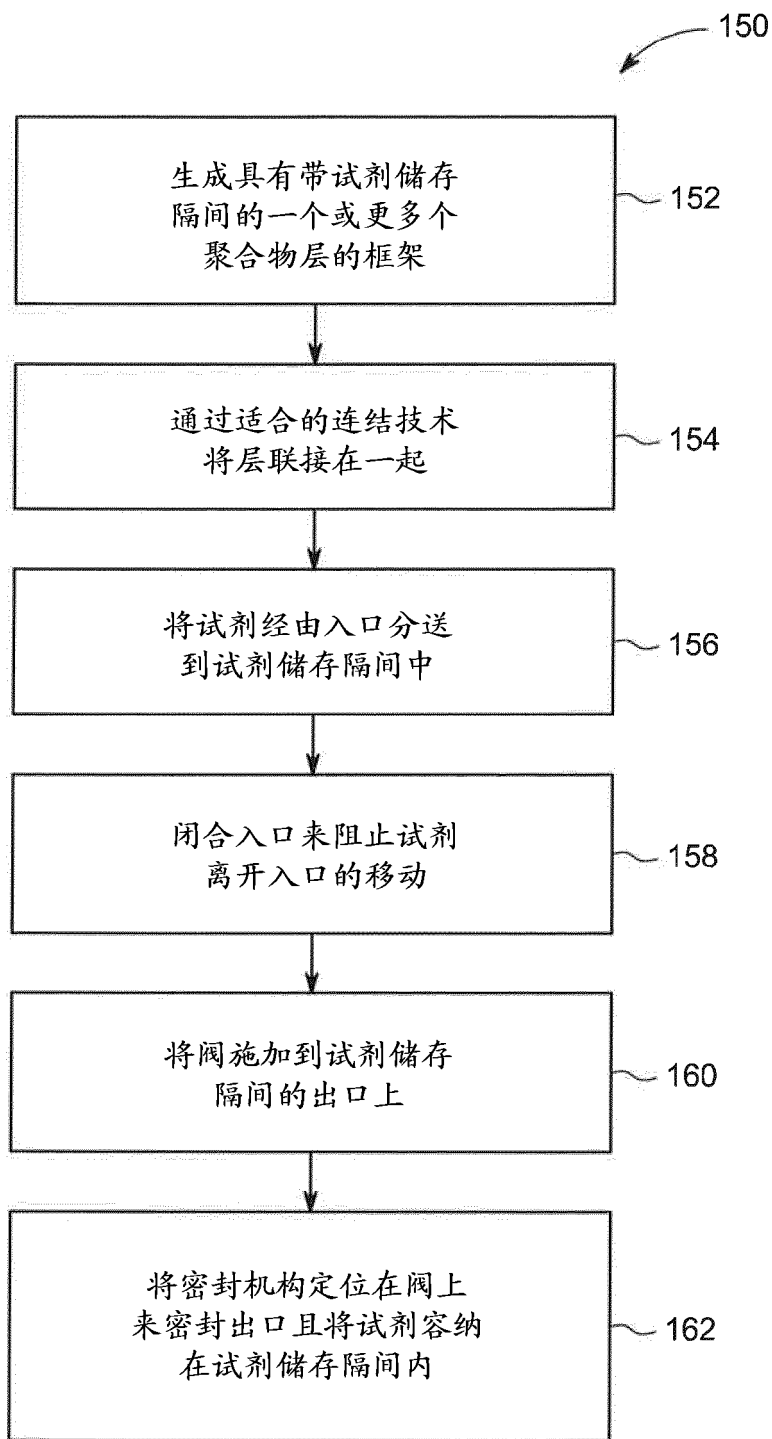


图 11

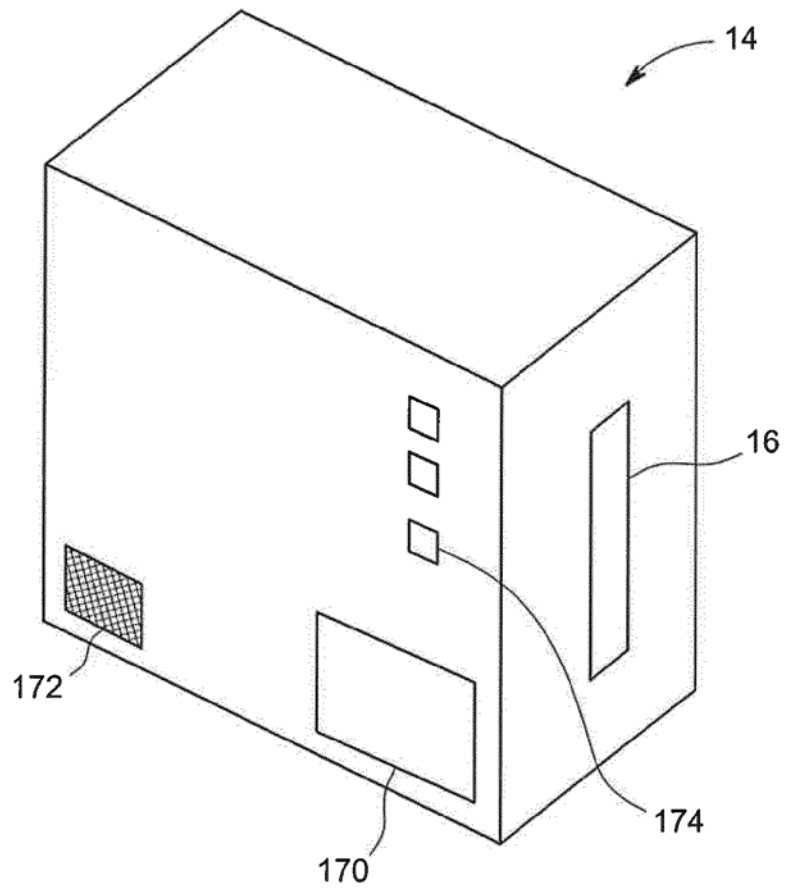


图 12

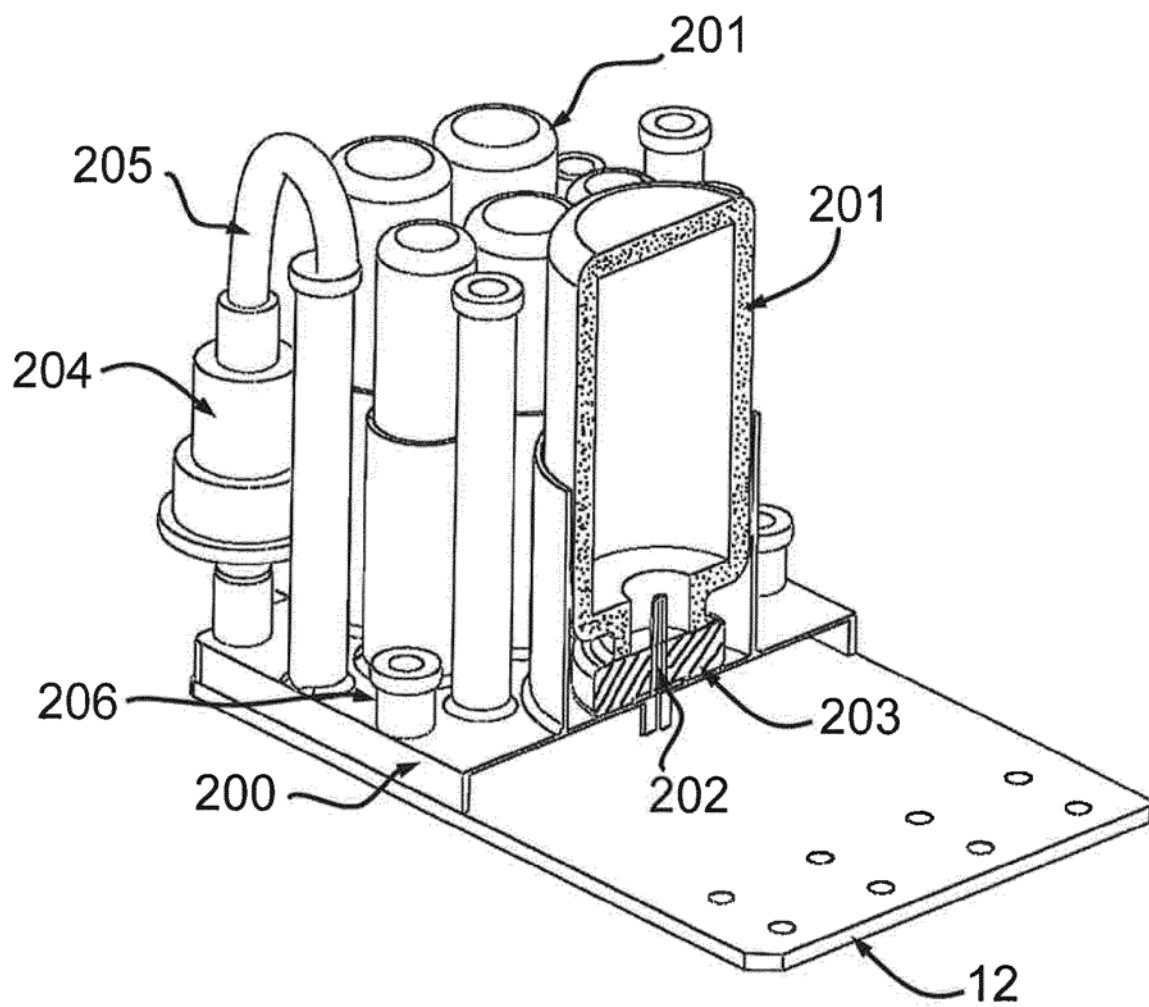


图 13