

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4323743号  
(P4323743)

(45) 発行日 平成21年9月2日(2009.9.2)

(24) 登録日 平成21年6月12日(2009.6.12)

(51) Int.Cl.

F I

GO 1 N 37/00 (2006.01)

GO 1 N 37/00 1 O 1

GO 1 N 1/00 (2006.01)

GO 1 N 37/00 Z C C

GO 1 N 1/00 1 O 1 L

請求項の数 23 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2001-507943 (P2001-507943)  
 (86) (22) 出願日 平成12年6月30日(2000.6.30)  
 (65) 公表番号 特表2003-503716 (P2003-503716A)  
 (43) 公表日 平成15年1月28日(2003.1.28)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2000/006142  
 (87) 国際公開番号 W02001/002737  
 (87) 国際公開日 平成13年1月11日(2001.1.11)  
 審査請求日 平成19年3月7日(2007.3.7)  
 (31) 優先権主張番号 9902474-7  
 (32) 優先日 平成11年6月30日(1999.6.30)  
 (33) 優先権主張国 スウェーデン(SE)

(73) 特許権者 505358004  
 ユィロス・パテント・アクチボラグ  
 Gyros Patent AB  
 スウェーデン751 83ウプサラ、ウプ  
 サラ・サイエンス・パーク  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 稔  
 (74) 代理人 100101454  
 弁理士 山田 卓二  
 (72) 発明者 ヘレネ・デランド  
 スウェーデン、エスー187 35タビー  
 、エンスタヴァーゲン33番  
 (72) 発明者 パール・アンデション  
 スウェーデン、エスー117 34ウプサ  
 ラ、ホルンスガータン147番  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポリマ・バルブ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

マイクロ・フォーマットのマイクロ・チャンネル(32)及びチャンバを含むマイクロ・チャンネル構造内の液体の流れを制御する方法であって、液体の移送システムを定める前記マイクロ・チャンネル構造が基板に形成されており、前記方法が：

前記マイクロ・チャンネル構造内の少なくとも1つの場所、好ましくは複数の場所の各々に、外部から加えられるエネルギーに応答し、前記チャンネルの液体の流れを阻止する第1の体積を提供する第1の状態と、液体の流れの自在な通路を与える第2の体積を提供する第2の状態との体積の変化をする性質を有するインテリジェント・ポリマからなるポリマ材料(34)のプラグを設けるステップと；

前記2つの状態の間で体積を変化させ、それによって前記ポリマを前記第1もしくは第2の内の所望のいずれか1つに導くよう、選択された少なくとも1つの前記プラグのポリマ材料に、適切な形態と程度のエネルギーを選択的に加えるステップと、から構成されることを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記ポリマ材料が、熱応答性ポリマ、光応答性ポリマ、磁石応答性ポリマ、pH応答性ポリマ、及び電界応答性ポリマからなる群から選択されることを特徴とする、請求項1の方法。

【請求項 3】

前記ポリマ材料(34)の少なくとも一部分が、前記マイクロ・チャンネル(32)内

部の表面に固定されることを特徴とする、請求項 1 または 2 のいずれか一の方法。

【請求項 4】

前記ポリマ材料(34)が、前記マイクロ・チャンネル表面の材料に化学的に結合されることを特徴とする、請求項 1 から 3 のいずれか一の方法。

【請求項 5】

前記ポリマ材料が、前記マイクロ・チャンネル内の機械的障害物(42、46)の手段により前記マイクロ・チャンネル(32)内に固定されることを特徴とする、請求項 1 または 2 のいずれか一の方法。

【請求項 6】

前記マイクロ・チャンネル表面の材料が、例えば、ポリカーボネート、ポリスチレン、シクロオレフィン重合体等のプラスチック；ゴム；金属；カーボン；無機酸化物、窒化物、炭化物；シリコン；石英からなる群から選択される材料からなることを特徴とする、請求項 1 から 5 のいずれか一の方法。

【請求項 7】

前記マイクロ・チャンネルの表面材料が、湿式エッチング、プラズマ処理、コロナ処理、UV処理、グラフティング、吸着コーティング等の表面処理が施されることを特徴とする、請求項 3 から 6 のいずれか一の方法。

【請求項 8】

前記エネルギーを加えるステップが前記ポリマ材料を加熱することからなり、前記ポリマ材料が熱応答性ポリマからなることを特徴とする、請求項 1 から 7 のいずれか一の方法。

【請求項 9】

前記加熱が、例えば光、マイクロ波、もしくは赤外線照射などの電磁照射線による照射によって行われ、前記ポリマ材料が、例えば光、マイクロ波、赤外線照射等の電磁照射線に応答するポリマからなることを特徴とする、請求項 8 の方法。

【請求項 10】

前記ポリマが光に感応し、前記エネルギーを加えるステップが、前記ポリマ材料を適切な波長の光で照射することからなり、前記ポリマ材料が光応答性ポリマからなることを特徴とする、請求項 1 から 7 のいずれか一の方法。

【請求項 11】

前記エネルギーを加えるステップが、前記ポリマを磁界に曝すことからなり、前記ポリマ材料が磁石応答性ポリマからなることを特徴とする、請求項 1 から 7 のいずれか一の方法。

【請求項 12】

前記エネルギーを加えるステップが、前記ポリマを電界に曝すことからなり、前記ポリマ材料が電気に応答するポリマからなることを特徴とする、請求項 1 から 7 のいずれか一の方法。

【請求項 13】

外部から加えられるエネルギーに対して体積を変化させることによって応答する性質を有し、マイクロ・フォーマットのチャンネル及びチャンバを有するマイクロ・チャンネル構造(20、22、24、26)の少なくとも1つのチャンネル(31a-d)内の選択された場所に配置される、インテリジェント・ポリマからなるポリマ材料の複数のプラグ(34)を有し、流体の移送システムを定める前記マイクロ・チャンネル構造が基板に形成されていることを特徴とする、マイクロ・チャンネル・バルブ・システム。

【請求項 14】

前記インテリジェント・ポリマが、熱応答性ポリマ、光応答性ポリマ、磁石応答性ポリマ、電界に応答するポリマ、pH応答性ポリマからなる群から選択されることを特徴とする、請求項 13 にかかるバルブ・システム。

【請求項 15】

前記インテリジェント・ポリマからなるポリマ材料が、ポリビニルエーテル、ポリアクリルアミド、ポリビニルアミド、ポリアルキレングリコール、セルロースエーテル、ポリ

10

20

30

40

50

アクリレート、ポリメタクリレート；及びN、N - ジエチルアクリルアミド、N、N - ジエチルビスアクリルアミド、N - ビニルカプロラクタムのポリマ、及びN - イソプロピルアクリルアミドとN、N - メチレンビスアクリルアミドの重合によって得られるポリマ、からなるポリマの群から選択されるポリマであることを特徴とする、請求項 1 3 または 1 4 のいずれかーにかかるバルブ・システム。

【請求項 1 6】

前記ポリマ材料が、前記マイクロ・チャンネル内部に化学的接合により固定されていることを特徴とする、請求項 1 3 から 1 5 のいずれかーに係るバルブ・システム。

【請求項 1 7】

前記ポリマ・プラグが、膨張状態の当該プラグと、前記マイクロ・チャンネルの内部表面との間で接触する表面の一部でのみ固定されている（部分固定）ことを特徴とする、請求項 1 3 から 1 6 のいずれかーにかかるバルブ・システム。

10

【請求項 1 8】

前記ポリマ・プラグが、機械的手段によって、前記マイクロ・チャンネル内部の固定された場所に止められることを特徴とする、請求項 1 3 から 1 6 のいずれかーに係るバルブ・システム。

【請求項 1 9】

マイクロ・チャンネル（2 2、2 4、2 6）によって相互につながれた複数のマイクロ・チャンバ（2 0）からなり、前記マイクロ・チャンネルの少なくとも 1 つに請求項 1 3 から 1 8 のいずれかーに係るバルブ・システムを有することを特徴とする化学反応器。

20

【請求項 2 0】

前記チャンバ及びチャンネルが、平坦な基板（2 1）上に設けられていることを特徴とする、請求項 1 9 に記載の化学反応器。

【請求項 2 1】

前記基板が、例えば、ポリカーボネート、ポリスチレン、シクロオレフィン重合体等のプラスチック；ゴム；金属；カーボン；無機酸化物、窒化物、炭化物；シリコン；石英からなる群から選択される材料からなることを特徴とする、請求項 2 0 に記載の化学反応器。

【請求項 2 2】

前記基板が円形であることを特徴とする、請求項 2 0 または 2 1 のいずれかーに記載の化学反応器。

30

【請求項 2 3】

前記基板が矩形であることを特徴とする、請求項 2 0 または 2 1 のいずれかーに記載の化学反応器。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

（技術分野）

本発明は、マイクロ・チャンネル構造内の液体の流れを制御するための装置及び方法に関する。

【0 0 0 2】

40

（背景技術）

近年、各種反応や分析を行うためのマイクロ・チャンバ及びチャンネル構造が広く使用されるようになってきている。このようなマイクロ・チャンネル構造を備えた装置を使用する科学分野の例として幾つかを挙げれば、分離技術（ガス・クロマトグラフィ、電気泳動）、細胞生物学、DNA 配列決定、試料調製、コンビナトリアル・ケミストリなどがある。本発明において、「チャンバ」と「キャビティ」とは、他に言及がない限り互換性をもって使用される。チャンバやキャビティは、マイクロ・チャンネルの一部になり得る。

【0 0 0 3】

特定の適用分野において、反応が行われたり、あるいは後の使用に備えて培養をする際には、複数のマイクロ・チャンバが設けられるのが一般である。材料を 1 つのチャンバから

50

他のチャンバへ移すことがしばしば所望され得る。この目的のため、複数のチャンバがマイクロ・チャンネルによってつながれる。材料が通過した後にそのチャンネルを閉鎖する手段が必要になったり、さらには、より多くの材料が通過できるよう前記チャンネルを再開放可能にすることが好ましいことは明らかである。

【0004】

WO 94 / 29400号特許には、微細加工チャンネル・システムが開示されている。このシステムは、電気泳動やクロマトグラフィなどの例えば化学分析の使用を目的にデザインされている。1つの構造形式では、チャンネル及び／又はキャピティ・システムが2つの平坦な材料層の間に形成され、前記チャンネルやキャピティに対応する各窪みが対向する層表面の一方もしくは双方に形成されている。これらの層は、通常、接着により一体化される。

10

代替として、2つの層が熱可塑性プラスチックであれば融解して一体化される。

【0005】

WO 9721090号特許では、ポリマの性質を基にしたバルブ機能を有する微細流体システムが開示されている。このバルブ機能の開放は外部からの加熱により動作される。しかしながらこのバルブ機能は、加熱の中断、すなわち冷却によってはバルブが閉じないという欠点を有する。

【0006】

本発明にかかるシステムの形式は、液体の流れ／搬送用の毛細管次元のチャンネルを有することができる。1つのチャンネルにある2つの対向する壁の間の距離は、例えば100  $\mu\text{m}$ 以下などの1000  $\mu\text{m}$ 以下、さらには1  $\mu\text{m}$ 以下などの10  $\mu\text{m}$ 以下とすることができる。このシステムの形式では、前記チャンネルにつながる1つもしくはそれ以上の個別のチャンバを含むことができ、それらは、例えば100  $\mu\text{l}$ 以下などの500  $\mu\text{l}$ 以下、さらには1  $\mu\text{l}$ 以下などの10  $\mu\text{l}$ 以下の容積を有している。前記チャンバの深さは、通常1000  $\mu\text{m}$ 以下であり、例えば100  $\mu\text{m}$ 以下や10  $\mu\text{m}$ 以下、極端には1  $\mu\text{m}$ 以下であり得る。

20

【0007】

この寸法の下方の限界は製造技術の限界によって定まるが、例えば10 nm以下、100 nm以下、もしくは1000 nm以下などのナノ・メートルの単位であり得る。

この形式の1つもしくはそれ以上の流体搬送システムは、例えばCD形式のディスクなど、回転可能な一般的なプレート上に置くことができる。回転形式の場合には、前記ディスクを回転させること（遠心力）により、液体が前記搬送システムの1つもしくはそれ以上の区域を強制的に通過させられる。すなわち、前記液体は、ディスクの中心に対して外側方向に搬送される。圧力を発生させる他の形式のシステムが使用されてもよい。

30

【0008】

チャンネルと、深さが例えば100  $\mu\text{m}$ 以下などの1000  $\mu\text{m}$ 以下、さらには1  $\mu\text{m}$ 以下などの10  $\mu\text{m}$ 以下のチャンバとからなる1つもしくはそれ以上の液体搬送システムを備えた装置は、微細製造装置、もしくはマイクロ・チャンバ及びチャンネル構造／システム、もしくは微細流体構造／システムとも呼ばれる。これらチャンバ／チャンネルと装置、構造とシステムは、マイクロ・フォーマットであるといわれる。微細製造装置は通常、例えばディスクなど平板の表面などの1つの平面にチャンネルとチャンバとを持つ。この平板は、円形、楕円形、矩形（正方形を含む）、その他、如何なる二次元の幾何学形状であってもよい。

40

【0009】

前記チャンネル及び／又はチャンバは、システム内での流路パターンを形成し、これらは仕切りによって縁取られている。前記仕切りは、平坦な表面内の、もしくは平坦な表面上に位置する物理的な壁、底、天井の形態であり得る。流路を形成して液体の流れを導くため、すなわち微細製造装置内の壁などを置き換えるため、水溶性の液体と混合させた疎水性の仕切り、もしくはこの逆のものが無極性液体に対して提案されている（WO 99 / 58245号特許参照）。前記パターンに対しては通常、更に2つ目の表面が加えられ、前

50

記パターンの表面を覆って液体の蒸発を防ぐ役割を果たす（液体の追加／除去を意図する僅かな部分／箇所を除く。）。

【 0 0 1 0 】

上述したような形式の液体搬送システムは、更にバルブ、ポンプ、フィルタなどを含み得る。

【 0 0 1 1 】

上述したように、特定の適用においては、チャンバ及びチャンネル構造は、プラスチックのディスク内もしくは上に設けられる。2つもしくはそれ以上のマイクロ・チャンバが、チャンネルを介して半径方向に配列される。前記ディスクが回転すると中心近くに位置するチャンバ内の材料は前記チャンネルを通過して外側に位置するチャンネルへ移動し、これによって反応物が1つのチャンバから他のチャンバへ通過する制御可能な流路が提供される。

10

【 0 0 1 2 】

しかし、当然のことながら、前記流れを制御することは容易ではない。ある特定の時間における試料の位置を把握するため、前記ディスクの回転を位置表示手段と関連付けることは可能だが、バルブ機能がない限りチャンバ間においては常にある量の「洩れ」がある。

【 0 0 1 3 】

例えば、微細加工、分離、薬剤送達システムなど、多くの目的で刺激応答性材料と呼ばれるものを使用することが知られている。この形式の材料と調製法は、Radiat. Phys. Chem. Vol. 46, No 2, 185-190頁, 1995年, イチジョウ氏ほかの表題「Thermo-responsive gels」の論文に記述されている。

20

【 0 0 1 4 】

1つの可能性のある使用法は、チューブ内に設けられる自動ゲル・バルブである。チューブの出口を覆うネットが取り付けられ、多孔性P V M E（ポリ（ビニル・メチル・エーテル））ゲル・プラグが前記チューブ内に挿入され前記ネット上に配置される。前記チューブを通過して流れる湯に反応して前記ゲルが崩壊するため、湯は自由に通過可能となる。冷水が導入されると、前記ゲルが膨張状態に復帰し、これによって前記出口を塞ぐ。この方法によればチューブ内に1つのゲル・プラグしか挿入できないので、このバルブ機能のコンセプトは多弁構造に適用することができない。既に挿入されたプラグは、その後のプラグを下流に挿入する際の障害となる。後のプラグを既に挿入されたプラグの上流に配置することも、前記上流に配置されたプラグに妨害ネットを提供することが不可能なためにできない。

30

【 0 0 1 5 】

米国特許第5,547,472号（オオニシ氏ほか）では、カテーテルに取り付けられた穴の開いたバルーンに刺激応答性ポリマをコーティングし、前記穴を例えば温度変化に応じて開閉可能としている。前記ポリマは、バルーンの表面に貼り付けられており、穴内には導入はされないように見られる。

【 0 0 1 6 】

優先期間の内に、本発明と同じ技術分野において、Beebe氏ほか（Nature 404（2000年4月6日）588-590）、Liu氏ほか及びMadou氏ほか（Micro Total Analysis System 2000年、Ed. Van der Berg氏ほか、2000年5月14-18日オランダ、エンシェーデで開催のシンポジウム、Proceedings of the  $\mu$ TAS 2000年、45-48頁及び147-150頁）によって各種手法が発表されている。

40

【 0 0 1 7 】

（発明が解決しようとする課題）

以上より、上述の問題を解消した、マイクロ・チャンネルの液体の流れを制御する手段及び方法のニーズが存在していた。特に、1つの毛細管チャンネル内に、オプションとしてマイクロ・チャンネル構造の反応チャンバ間に、順番に配置された選択的に操作可能な複数のバルブ機能を提供することが望まれており、又、これが本発明の目的でもある。

【 0 0 1 8 】

50

(その解決手段)

前記目的は、クレーム 1 に記載の方法、クレーム 13 に記載のマイクロ・チャンネル・バルブ・システム、及びクレーム 19 に記載の化学反応器によりそれぞれ達成される。

【0019】

ここでは、外部から加えられるエネルギー(刺激)に対して、体積が変動するように性質を変化して応答する能力を有し、これによって閉じ込められた位置でのスペースをより多く、もしくはより少なく占めるインテリジェント・ポリマ(=刺激応答性ポリマ)が用いられる。インテリジェント・ポリマではこの変化は可逆的であり、すなわち、与えられた刺激(エネルギー)が取り除かれると、ポリマは元の体積に復帰する。適切な形態と大きさのエネルギーを加えることによって、マイクロ・チャンネル内のこの種のポリマからなるバルブを通る通路を開くか閉じるかする、いずれかの所望の方向(増加もしくは減少方向)に体積を変化させることが可能となる。ここで「エネルギーを加える」とは、プラスとマイナスのエネルギー値の付与、すなわち、エネルギーを加えることと取り除くこととの双方を含んでいる。

10

【0020】

必要とされるエネルギーの形態は、特にポリマに応じて変化し、いわゆる化学システムのフリー・エネルギーが含まれる。エネルギーを加えるには、加熱、照射(UV、IRなど)、もしくは前記ポリマと接触する液体の化学組成を変化させること(例えば、pH、溶媒、当該ポリマと可逆的に反応する化合物の濃度などの変化)により実行し得る。「外部から加える」の用語は、ポリマの外部から、すなわち、当該ポリマを囲む壁を介して、もしくは当該ポリマと接触する液体を介してエネルギーを加えることを意味する。この中には、搬送のためにチャンネル内に介在する液体にエネルギーを与え、さらにこの液体から本発明のバルブ内にある刺激応答性ポリマへ与えることを含む。

20

【0021】

好ましい実施の形態では、前記ポリマは、外部から加えられる熱、もしくは外部の冷却に対し、コンフォメーション(立体配座)の変化を実行することによって応答する。

他の実施の形態では、前記ポリマは、与えられる電界に応答する。

更に他の実施の形態では、前記ポリマは光に応答する。

更に他の実施の形態では、前記ポリマが磁界に応答してもよい。

【0022】

前記ポリマは、好ましくはゲル形態(溶媒和の形態、バルブ閉鎖)でチャンネル内に配置され、固定した位置に止まるか、もしくは前記チャンネルの少なくとも1つの表面に固定されてもよい。活性化したときには、前記ポリマは収縮し(前記ゲルが崩壊もしくは溶解し、バルブ開放)、チャンネル内の表面に沿って、もしくはポリマが固定されていない表面に沿って自在通路が形成される。

30

【0023】

(発明の実施の形態)

本発明につき、非限定的な実施例と添付図面を参照し、以下に詳述する。

本明細書において、「化学反応器」の用語は、化学的及び生物学的試薬もしくは反応介在物を収容し、これらの化学物質がその中で反応、すなわち、合成、分析、分離の目的で、あるいは他の化学的、物理化学的もしくは生物学的プロセスの目的で他の物質との相互作用することが可能な如何なる構造をも意味している。

40

【0024】

図1において、WO94/29400号特許の主題を構成する微細製造されたチャンネル構造の断面を示す。

図1に示す構造は、対向する表面が一体に結合された2つの要素11、12から構成される。前記表面の一方もしくは双方は、開放チャンネル14、もしくはその表面に設けられたキャビティを有する。前記結合は、前記2つの要素の表面材料を融解する能力を持ち、これらよりも低い融点を有する材料で、(溶媒中では)前記要素の表面材料をほぼ溶解しない溶媒に溶かした材料の溶液からなる薄層13を加えることによって実施される。溶

50

媒が除去されて前記要素の表面が合わされ、層 1 3 を融解するよう加熱されて両表面が一体となる。

【 0 0 2 5 】

図 2 には、例えば W O 9 4 / 2 9 4 0 0 号特許によって製造し得るチャンバ及びチャンネル構造を備えた、簡略化された C D (コンパクト・ディスク) 形式の装置 2 1 の平面図が例示されている。

【 0 0 2 6 】

このように、前記ディスクは、チャンネル 2 2 を介してつながった 2 つのチャンバ 2 0 から構成される。さらには、試薬を導入するための上向きの開口部 (図示せず) を有する入口チャンネル 2 4 と、反応後の物質を排出する開口部 (図示せず) を有する出口チャンネル 2 6 とが設けられている。

【 0 0 2 7 】

当該構造は、例えば 2 つのステップの連続反応を 1 つのチャンバ 2 0 につき 1 つのステップで実施するために使用可能であり、第 1 のステップは内側 (半径方向に対して) のチャンバで、第 2 のステップは外側のチャンバで実施される。このように、この構造は、例えば合成反応の実施に使用される、上で定義した「化学反応器」を構成する。しかしながら、制御された方法でこれを実施するには、本発明に係るバルブ機能が少なくとも連結チャンネル 2 2 と出口チャンネル 2 6 とに提供される。これによって、前記第 2 のチャンバは第 1 のチャンバから切り離され、第 1 のチャンバ内での反応は必要なだけ実施することが可能である。その後、前記バルブが作動して第 1 のチャンバ内の反応混合液が第 2 のチャンバ内に搬送可能となり、ここには新たな反応物を介在させることができ、前記第 2 のステップが実施される。

【 0 0 2 8 】

前記チャンバ間で材料を搬送するための駆動力は、前記ディスクの回転による遠心力とすることができる。電気泳動の適用に対しては、電界が用いられる。カラム様構造、すなわち、第 2 のチャンバの上に第 1 のチャンバが配置される垂直方向の構造が用いられていれば、搬送の駆動力として重力が使用され得る。

【 0 0 2 9 】

次に、本発明に係るバルブ機能を、図 3 a - 3 e を参照して説明する。

本発明の第 1 の実施の形態 (図 3 a と 3 b ) によれば、刺激に応答して構造変化するポリマ (刺激応答性ポリマ) 3 4 が、上述のチャンネル及びチャンバ微細構造のチャンネル 3 2 内に配置される。前記ポリマが刺激に曝されると、ポリマが崩壊し、もしくは収縮し、少なくとも前記チャンネルの一部に液体が自在に流通可能な隙間を生ずる。

【 0 0 3 0 】

本発明の他の実施の形態によれば、刺激に応じて構造変化を生ずる性質をもつポリマが、上述した形式のチャンネル及びチャンバ微細構造のチャンネル 3 2 内に固定される。前記ポリマは、刺激に曝されると崩壊し、もしくは収縮し、少なくとも前記チャンネルの一部に液体が自在に流通可能な隙間を生ずるように固定されている。通常、前記チャンネルの断面は矩形であり (図 3 c 参照)、すなわち、ほぼ相互に直交する 4 つの壁 3 1 a - d がある。この形状であれば、ポリマ 3 4 は、前記壁の好ましくは 1 つ (3 6 で概略示す)、2 つ、場合によっては 3 つに固定される。この概要を図 3 c に示しており、ここでは前記ポリマが膨張した状態にあり、それによって前記チャンネルを完全に閉鎖している。図 3 d では、このポリマが、例えば加熱などの刺激を受け、崩壊して前記チャンネル 3 2 に液体が流通可能な隙間を設けた状態を示す。次に、図 3 e には、前記ポリマがチャンネルの 3 つの壁に固定された実施の形態を示している。例えば加熱などの刺激を受けると、ポリマは収縮しようとするが、3 つの壁に固定されているために、上方に液体が自在に流通可能な凹状の隙間を作る。

【 0 0 3 1 】

前記刺激応答性ポリマを前記チャンネルの壁に固定するには 2 つの主な手段がある：

( a ) 共有結合、もしくは物理的吸着 (例えば、イオン力、ファンデルワールス力、双

10

20

30

40

50

極子 - 双極子作用など)を含む化学結合/固定と、

(b) 狭い出口及び/又は入口を有するチャンバなどの機械的手段による保持、とがある。

(a) の手段では、前記ポリマ材料は前記チャンネル表面の一部のみに結合される必要があり、すなわち、前記ポリマ材料が収縮状態のときには前記ポリマ材料と前記チャンネル表面との間に自在な流体通路が生ずるよう、接合されていない部分が必要となる。このように、この形式では、膨張状態で前記マイクロ・チャンネル表面と前記プラグとの間で接触する部分の一部のみが結合される必要がある。

#### 【0032】

前記刺激応答性ポリマは、例えば、壁材料のポリマ・ユニットと前記刺激応答性ポリマとの相互間の架橋結合反応(共有固定/付着/結合)を起こすことにより結合され得る。当業者にとって利用可能な前記ポリマを固定する手段は多くあるが、その幾つかを非限定目的で以下に例示する。

#### 【0033】

1) 遊離基の重合(ラジカル)で調製されるポリマ(例えば、ポリアクリルアミド、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリビニルアミド)については、前記チャンネル表面は、前記重合に関与し得る反応基を含むよう修飾することができる。このような基は、重合開始剤として活性可能なもの(例えば、アゾ基、もしくは過酸化物の基)、共重合可能な基(例えば、二重結合)、もしくは鎖転移基(例えば、チオール、もしくは3級アミン)であり得る。前記反応基を以下に例示目的で記す：

#### 【0034】

- メタクリル・シラン、ビニルシラン、チオール・シランと反応したガラス、シリカ、もしくはシリコンの表面。
- アリル・グリシディル・アガロース、ポリブタジエン、不飽和ポリエステル樹脂等の二重結合を含むポリマの薄層でコーティングした各種表面。
- 二重結合がポリマ表面上に形成される条件下で、ポリマ表面にプラズマ(グロー放電)処理を施したもの。

#### 【0035】

2) より一般的に適用可能な手段は、前記ポリマの機械的な結合の可能性を有する粗い表面を提供すること、もしくは前記ポリマと重合体基板との間の境界に相互浸透性のポリマ・ネットワークを構築することでもよい。

#### 【0036】

さらには、前記ポリマ・ゲルを固定位置に止めるために機械的な手段を使用することもできる。これらの代替案につき、以下に例示する。

#### 【0037】

前記マイクロ・チャンネル表面の材料は、表面の性質を改善するために、湿式エッチング、プラズマ処理、コロナ処理、UV処理、グラフティング、吸着コーティングなど、各種表面処理が施され得る。

#### 【0038】

前記ポリマの構造変化を穴内で起こさせる前記刺激は、pH、イオン、溶媒組成、化学物質、加熱、電気、紫外線照射などの光、から選択される。ポリマの構造変化は膨張と収縮である。本発明では、外部刺激が溶媒和状態と脱溶媒和状態との間を可逆変化させる、インテリジェント・ポリマの性質を利用している。

#### 【0039】

本発明のバルブに使用される当該ポリマの重要な特性は、これまでに記したように、膨張した状態(溶媒和状態)から収縮した状態(脱溶媒和状態)に、もしくはこの逆の方向に可逆的に変化することである。したがって、現状の状態は、与えられた刺激の程度/密度に応じて決まり、例えば、刺激が一定の限界程度/密度を越えたときに現状の1つの状態になる。化学物質であれば、前記程度/密度は一般に化学密度に対応する。前記の限界程度よりも低くなると、前記ポリマは他の状態に変化する。下限臨界溶液温度(LCST)

10

20

30

40

50



を有する熱反応性ポリマでは、前記LCSTを超えた温度に上昇すると溶媒和状態から脱溶媒和状態に変化し、温度がこの逆の方向に変化すると、状態変化も逆になる。上限臨界溶液温度(UCST)を有するポリマを使用するときは、温度上昇によって脱溶媒和状態から溶媒和状態へと変化する。

#### 【0040】

例えば、ポリマ電解ゲルは、ポリマ鎖内の電解イオン、及び電解イオンの溶媒との反応による浸透圧変化によって構造変化することが知られている。さらに、前記ポリマ電解ゲルは、pH、溶媒組成、イオン濃度の変化に応じて可逆的に収縮する。電気刺激(電位、電圧、電流による)は、pHやイオン濃度の局部変化をもたらしことができるので、前記ポリマの収縮に効果的に利用することができる。例えばビニルメチル・エーテルとN-イソプロピルアクリルアミドのポリマもしくはコポリマなどの非イオン性ポリマの中には、熱に応答して親水状態と疎水状態の間で変化し、水性溶媒に応答して収縮状態となる。その後、電気抵抗、もしくは混合による熱の発生を利用することにより、前記穴の有効径を変化させ得る。化学物質によって得られる刺激は、もし水素結合などを利用して合成物が形成されれば、穴内で膨張したポリマ鎖は収縮するように作用する。例えば、もし穴内で膨張したカルボキシル基のポリマがポリエーテルを含む薬剤に接触されると、前記ポリカルボン酸が前記ポリエーテルと反応して高分子量の合成物を形成して付随的に収縮し、前記穴は流体が流通可能な隙間をより大きくする。本発明に係るバルブは、マイクロ・チャンネル・システムの選択された位置に提供される。これらは、例えばin situで前記刺激応答性ポリマを感光性樹脂化することにより調製でき、照射はマスクを介して行われ、前記ポリマは照射された領域のみに生成される。前記ポリマの例えば熱収縮の後、残余のモノマは前記チャンネル・システム外に洗い流される。光による照射の代替として、マイクロ波、電子ビーム、その他、マスク規制ができるいかなる他の形式の照射も可能である。

#### 【0041】

更に考え得る他の方法は、前記チャンネル・システムの全体にポリマを形成し、その後、決められた領域を除いて選択的に全てを分解(例えば、光、放射により)させる。この分解生成物は、前記バルブ領域の収縮の後に洗い流される。

#### 【0042】

本発明につき、以下に非限定の実施例を示して説明する。

以下の実施例においては、図2に概略示すようなマイクロ・チャンネル及びチャンバからなるCD(コンパクト・ディスク)形式の装置が使用可能である。

#### 【0043】

##### (実施例1)

N-イソプロピルアクリルアミド(0.5g)とN,N-メチレンビスアクリルアミド(0.01g)が水(4.0ml)に溶解された。その後、モノマ溶液と混合される前に、0.1mlの光重合開始剤(Irgacure 184、Ciba-Geigy、メチレングリコール中100mM)が0.5mlの水に溶解された。プラスチック(ポリカーボネート)製の微細製造CDディスク内のチャンネルに一滴のモノマ溶液が滴下され、顕微鏡ガラスカバー・スリップによりカバーされた。前記チャンネル内のモノマ溶液は、その後、当該モノマを重合させるため前記ガラスカバー・スリップを通して10分間UV照射された。

#### 【0044】

重合が完了すると、水性着色溶液を使用した静水圧が前記チャンネルの入口に加えられた。前記チャンネル(図5a参照)からの流体の流れは見られなかった。前記CDディスクはその後40で5分間放置され、前記チャンネルに再度静水圧がかけられた。このときには液体は直ちに前記チャンネルを通過して流れた(図5b参照)。その後、前記CDディスクは室温に戻され、静圧が再度かけられた。前記チャンネルからの流体の流れは無かった。熱処理前後の前記バルブの写真が、図5a、5bにそれぞれ示されている。

#### 【0045】

##### (実施例2)

顕微鏡カバーガラスがメタクリルオキシトリエトキシシランで拭われ、水とエタノールで洗浄された。0.5 gのN、N - ジエチルアクリルアミド、10 mgのN、N' - メチレンビスアクリルアミド、6.5 mlの蒸留水、エチレングリコールに溶解されたIragacure 184の0.1 M溶液の0.1 mlからゲル形成溶液が調製された。この溶液一滴が、表面上に100 µm深さのチャンネル・パターンを有するポリカーボネートCDディスクのチャンネルに滴下され、顕微鏡カバーガラスが、前記処理された側を下向けにして前記滴下された滴を覆って配置された。このパッケージが低圧水銀灯のアレーの下で冷たいスチール板上に配置され、5分間照射されて前記モノマを重合した。前記チャンネル内に透明のゲルが生成され、これは45℃まで加熱されると不透明になり、これが室温以下に冷却されると透明に戻った。水性着色溶液は45℃で前記チャンネルに浸透することができ、これは流体が自在に流通する流路が設けられたことを示している。室温においては、前記チャンネルはブロックされ、着色溶液は何ら浸透しなかった。その後、カバーガラスが顕微鏡観察された。

#### 【0046】

##### (実施例3)

0.5 gのN、N - ジエチルアクリルアミド、10 mgのN、N' - メチレンビスアクリルアミド、6.5 mlの蒸留水、エチレングリコールに溶解されたIragacure 184の0.1 mlから、ゲル形成溶液が調製された。この溶液一滴が、表面上に100 µm深さのチャンネル・パターンを有するポリカーボネートCDディスクのチャンネルに滴下され、顕微鏡カバーガラスが前記処理された側を下向けにして前記滴下された滴を覆って配置された。このパッケージが低圧水銀灯のアレーの下で冷たいスチール板上に配置され、5分間照射されて前記モノマが重合された。前記チャンネル内に透明のゲルが生成され、これは45℃まで加熱されると不透明になり、これが室温以下に冷却されると透明に戻った。水性着色溶液が45℃で前記チャンネルに浸透することが出来、これは流体が自在に流通する流路が設けられたことを示している。室温においては前記チャンネルはブロックされ、着色溶液は浸透しなかった。

#### 【0047】

##### (実施例4)

実施例2と同様の調製が繰り返され、但し、照射の間にアルミ・マスクにより前記カバーガラスが部分的にマスクされた。前記熱応答性ゲルが前記チャンネルシステムの照射部分のみに形成された。

#### 【0048】

##### (実施例5)

図4に概略示すような構造を有するプラスチック製(ポリカーボネート)の微細製造CDディスク内のマイクロ・チャンネル構造が作られた。この場合には、バルブが必要なチャンネル44内の位置に機械的障害物が設けられた。これらの障害物は、図4aに示すように垂直に配列されたピン42のグリッド形式とすることができる。図4aはこのような障害物が構成されたチャンネルを切断した断面である。前記ゲル(図示せず)は、実施例1に示すのと同じ手順で前記グリッドの上流のチャンネル内で重合される。

#### 【0049】

重合が完了すると、水性着色溶液を使用した静水圧が室温で前記チャンネルの入口に加えられる。前記チャンネルを通過する液体は認められなかった。前記CDディスクはその後40℃で5分間放置され、その後前記チャンネルに再度静圧が加えられる。このとき、直ちに液体が前記チャンネルを流通した。その後、前記CDディスクが室温に戻され、そして再度静圧が加えられる。前記チャンネルを通過する液体はなかった。

#### 【0050】

##### (実施例6)

図4bに概略示すような構造を有するプラスチック製(ポリカーボネート)の微細製造CDディスク内のマイクロ・チャンネル構造が作られた。この場合には、前記ポリマ・プラグが配置される領域、すなわちバルブが要求される位置に分布する突起物46形態の機

10

20

30

40

50

械的障害物が前記チャンネル内に設けられた。これらの障害物は図 4 a に示すと同様な形態に作ることができ、もしくは図 4 b に示すようにニップル状に短くすることもでき、前記ゲルを止める役割を果たす。前記ゲルは、実施例 1 で示したものと同一手順で前記ピンが位置する領域の前記チャンネル内で重合される（図示せず）。このように、前記ピンは前記ゲル・チャンネル内部に形成され、これによって前記チャンネル内からのゲル・プラグの移動を阻止する。

#### 【0051】

重合が完了すると、水性着色溶液を使用した静水圧が前記チャンネルの入口に室温で加えられる。前記チャンネルを通過する液体は認められない。前記 CD ディスクがその後 40 で 5 分間放置され、その後前記チャンネルに再度静圧が加えられる。このときには直ちに液体が前記チャンネルを流通した。その後、前記 CD ディスクが室温にで戻され、そして再度静圧が加えられる。前記液体は、前記チャンネルを流れなかった。

#### 【0052】

（実施例 7）

その他の固定方法も勿論使用可能である。1つの代替案は、図 4 c に概略示すような「側室」等の、チャンネルの広い部分を設けることである。ゲル・プラグは、前記チャンネル 44 の側室内に「固定」されるように配置される。前記側室が十分大きく形成されていれば、前記プラグは静水圧下のチャンネル内で有効に移動が阻止されよう。

#### 【図面の簡単な説明】

【図 1】 本発明が適用可能な、WO 94 / 29400 号特許に係るマイクロ・チャンネル及びチャンバの例を示す。

【図 2】 図 1 の微細構造がチャンネル及びチャンバを含む場合の構造を示す平面図である。

【図 3 a】 刺激応答性ゲルのプラグが、どの表面にも固定されず、膨張した状態でチャンネル内に配置されたマイクロ・チャンネル構造のチャンネルで切った断面図である。

【図 3 b】 図 3 a と同様の断面図で、ポリマが刺激されてつぶされ、自在通路を形成した状態を示す。

【図 3 c】 刺激応答性ゲルのプラグがチャンネルの 1 つの表面に固定され、膨張した状態のマイクロ・チャンネルのチャンネルで切った断面図である。

【図 3 d】 図 3 c と同様の断面図で、ポリマが刺激されてつぶれ、自在通路を形成した状態を示す。

【図 3 e】 ポリマが、チャンネルの 3 つの表面に固定され、収縮した状態にあるチャンネルで切った断面図である。

【図 4 a】 ゲル・プラグの移動を阻止する機械的手段としてのグリッドを備えたチャンネルの部分断面斜視図である。

【図 4 b】 チャンネルの表面上に設けられた複数の突出部を有し、ゲル・プラグの移動を阻止する固定手段を提供するチャンネルの部分断面斜視図である。

【図 4 c】 ゲル・プラグが入り込むことができ、移動が阻止される側室を有するチャンネルの部分断面斜視図である。

【図 5 a】 実施例 1 で調製されたゲルが膨張状態にある顕微鏡写真である。

【図 5 b】 図 5 a に示す同じゲルが収縮した状態を示す。

#### 【符号の説明】

11、12．要素、13．薄層、14．開放チャンネル、20．チャンバ、21．コンパクト・ディスク形式の装置、22．連結チャンネル、24．入口チャンネル、26．出口チャンネル、31a～31d．壁、32．チャンネル、34．刺激応答性ポリマ、36．壁、44．チャンネル、42．ピン、46．突起物。

10

20

30

40

【図 1】

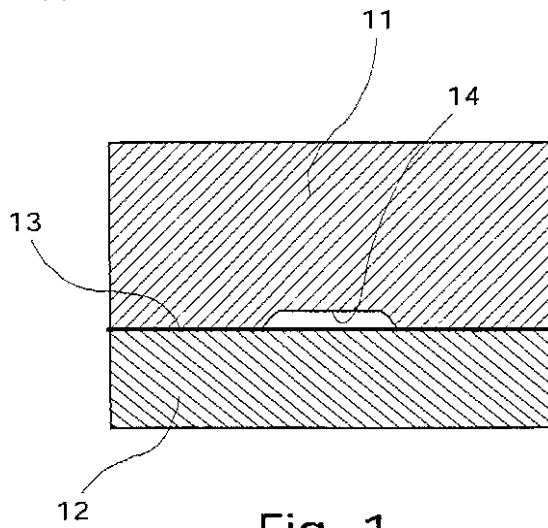


Fig. 1

【図 2】

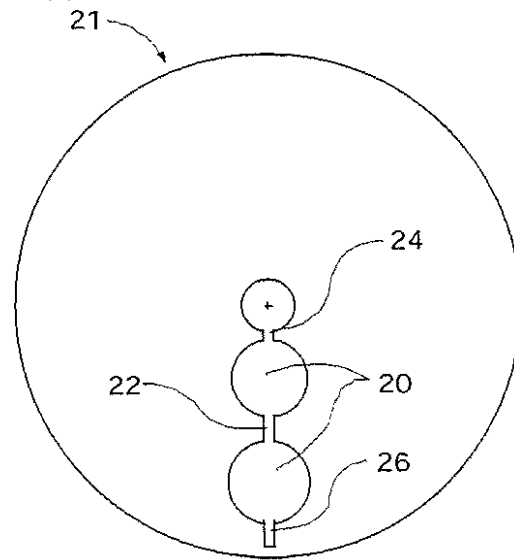


Fig. 2

【図 3 a】

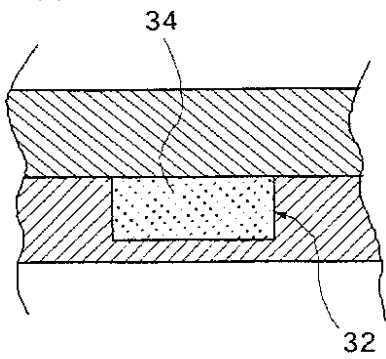


Fig. 3a

【図 3 c】

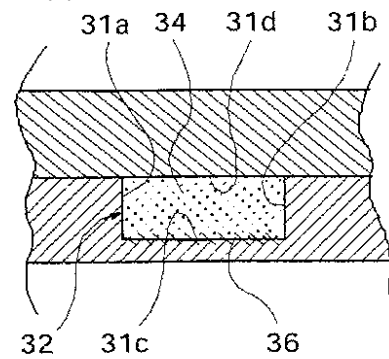


Fig. 3c

【図 3 b】

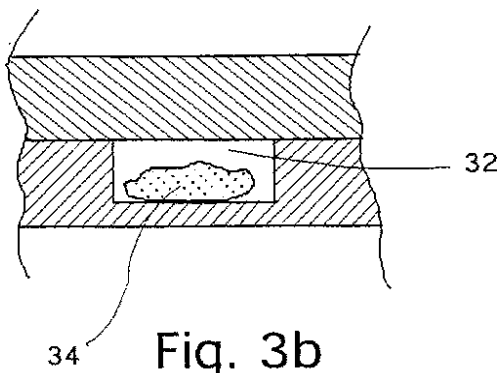


Fig. 3b

【図 3 d】

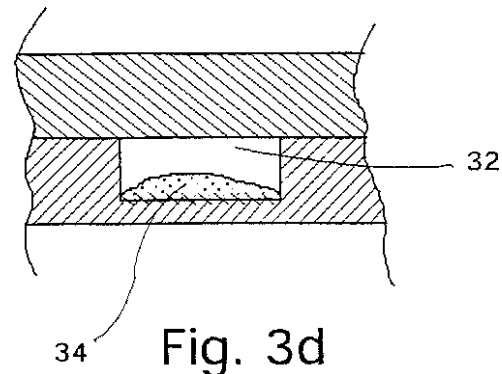


Fig. 3d

【図 3 e】

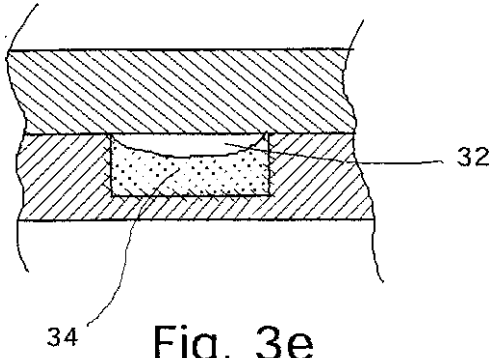


Fig. 3e

【図 4 a】

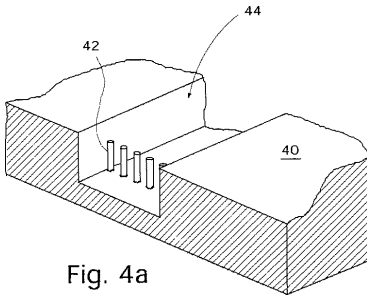


Fig. 4a

【図 4 b】

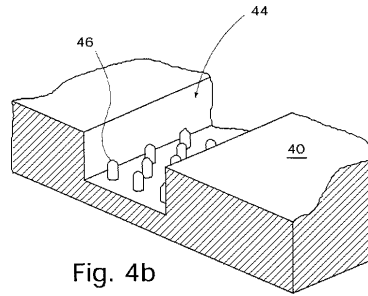


Fig. 4b

【図 4 c】

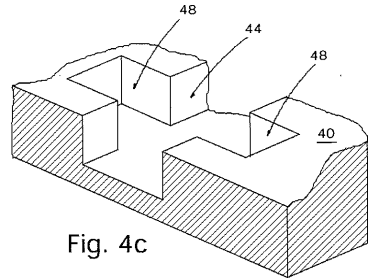


Fig. 4c

【図 5 A】

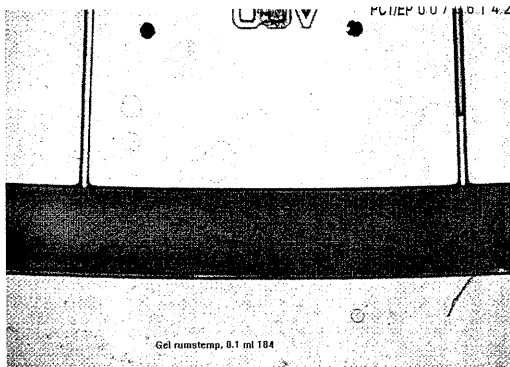


FIG 5A

【図 5 B】

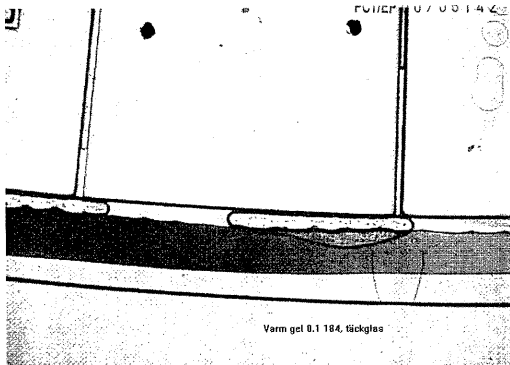


FIG 5B

---

フロントページの続き

(72)発明者 アンデッシュ・ラーション  
スウェーデン、エス - 1 6 7 7 2 プロマ、タペツェラルヴァーゲン 1 4 番

審査官 尾崎 淳史

(56)参考文献 米国特許第 0 5 5 4 7 4 7 2 ( U S , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

G01N 37/00

G01N 1/00