



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201311352 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：101125840

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 07 月 18 日

(51)Int. Cl.：

B01L3/00 (2006.01)

G01N35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/08/08

歐洲專利局

11176811.5

(71)申請人：鋸儀器股份有限公司 (德國) SAW INSTRUMENTS GMBH (DE)

德國

(72)發明人：格茨烏爾里希 (DE)；波皮特馬庫斯 PERPEET, MARKUS (DE)

(74)代理人：蔡坤財；李世章

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：10 共 76 頁

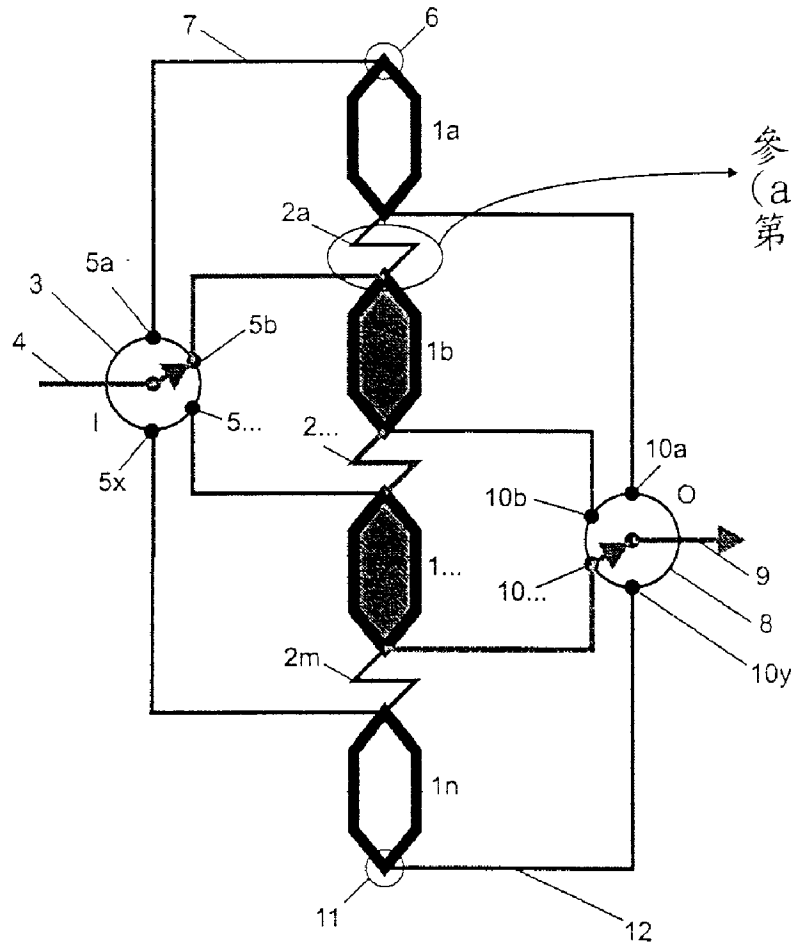
(54)名稱

有益於選擇性暴露一或多個液體樣本至一或多個取樣區的改良微流體裝置

IMPROVED MICROFLUIDIC DEVICES USEFUL FOR SELECTIVE EXPOSURE OF ONE OR MORE
SAMPLE LIQUIDS TO ONE OR MORE SAMPLE REGIONS

(57)摘要

本發明係關於改良微流體裝置、包括該微流體裝置的設備和該微流體裝置的部件。另外，本發明亦關於涉及前述的方法。改良微流體裝置特別包括表面聲波(SAW)感測器做為取樣區供液體樣本暴露。本發明的微流體裝置就先前技術微流體裝置的一或多個問題提供簡單又靈活的解決方式，例如使複數個取樣區的一或多個子集以如選擇性及/或預定方式暴露於一或多個液體樣本。此功能特別有利於操作、靈活性、產量、可靠度和裝置使用效能。



1a-1n：取樣區

2a-2n：連接通道

3：選擇閥

4：輸入

5a-5x：輸出埠

6：輸入

7：通道

8：選擇閥

9：輸出

10a-10y：輸入埠

11：輸出

12：通道

I：輸入選擇閥

O：輸出選擇閥



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201311352 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：101125840

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 07 月 18 日

(51)Int. Cl.：

B01L3/00 (2006.01)

G01N35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/08/08

歐洲專利局

11176811.5

(71)申請人：鋸儀器股份有限公司 (德國) SAW INSTRUMENTS GMBH (DE)

德國

(72)發明人：格茨烏爾里希 (DE)；波皮特馬庫斯 PERPEET, MARKUS (DE)

(74)代理人：蔡坤財；李世章

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：10 共 76 頁

(54)名稱

有益於選擇性暴露一或多個液體樣本至一或多個取樣區的改良微流體裝置

IMPROVED MICROFLUIDIC DEVICES USEFUL FOR SELECTIVE EXPOSURE OF ONE OR MORE
SAMPLE LIQUIDS TO ONE OR MORE SAMPLE REGIONS

(57)摘要

本發明係關於改良微流體裝置、包括該微流體裝置的設備和該微流體裝置的部件。另外，本發明亦關於涉及前述的方法。改良微流體裝置特別包括表面聲波(SAW)感測器做為取樣區供液體樣本暴露。本發明的微流體裝置就先前技術微流體裝置的一或多個問題提供簡單又靈活的解決方式，例如使複數個取樣區的一或多個子集以如選擇性及/或預定方式暴露於一或多個液體樣本。此功能特別有利於操作、靈活性、產量、可靠度和裝置使用效能。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於改良微流體裝置、包括該微流體裝置的設備和該微流體裝置的部件。另外，本發明亦關於涉及前述的方法。改良微流體裝置特別包括表面聲波（SAW）感測器做為取樣區供液體樣本暴露。本發明的微流體裝置就先前技術微流體裝置的一或多個問題提供簡單又靈活的解決方式，例如使複數個取樣區的一或多個子集以如選擇性及/或預定方式暴露於一或多個液體樣本。此功能特別有利於操作、靈活性、產量、可靠度和裝置使用效能。

【先前技術】

化學與生物試驗常用於檢驗化學或生物分析物存在與否。檢驗血液、食物或其他材料中是否存在化學或生物分析物可確保安全性或協助診斷醫療症狀。例如，試驗可用於確認從醫療患者取得血液樣本中的化學物、細菌或其他分析物、實驗目的開發的實驗室樣本、食物樣本等。此外，化學與生物試驗亦可用於檢驗醫療症狀，例如妊娠、糖尿病和各種其他會影響病患之化學或生物性的症狀。在另一應用中，研究實驗室將定期檢驗化學或生物分析物的結合和量化量或結合親和力。例如，瞭解候選藥物與其分子標靶或治療抗體與其抗原的結合性質

可大幅增進對治療藥劑的作用機制及/或其副作用的瞭解。在又一應用中，基於安全和執法目的，可進行分析物檢驗，該等分析物例如藥物或爆炸物。在此特殊應用中，可由汗水、氣息或表面擦拭來收集樣本而產生特別苛刻的靈敏度要求，此如 Frisk 等人所述 (Lab Chip 8: 1504, 2006)。

現在普遍利用自動化或半自動化製程及/或通常使液體樣本沿著流體路徑通過的儀器進行此試驗。因此，如同此類製程的一般描述，待檢測化學或生物分析物（包括液體混合物）存在與否的液體樣本通常會暴露於流體路徑的一或多個取樣區，以儲存、分析、分離或提供此液體樣本任何類型的處理步驟。故在此所用「取樣區」係指微流體裝置的任何部分，取樣區提供儲存、分析、分離液體樣本或對液體樣本提供、進行或涉及任何處理步驟。取樣區提供不僅於輸送液體樣本的功能或給予製程步驟。在涉及分析液體樣本或內含組分的取樣區特例中，取樣區被視為感測器（或感測區），例如感測表面。

不像傳統分析化驗，例如試管與玻片凝聚酶試驗或免疫檢定，當用於分析時，本發明的微流體裝置採用整合式感測器。在此所用「感測器」係指裝置，偵測至少一物性變化及產生訊號或包括訊號變化，以回應偵測變化。感測器偵測變化的方式例如可包括聲-機械變化、電化學變化、光學變化、光電變化等。例如，聲-機械感測器可利用共振頻率、相移、壓電性質等，電化學感測器

可利用電位和電流測量，光學感測器可利用吸收、螢光、自發光和消散波。

已開發化學或生物感測功能的一聲-機械感測器類型為表面聲波（SAW）感測器。SAW 一例為 Love 模式剪向水平表面聲波（SH-SAW）感測器。SH-SAW 感測器包括四個主要部件：(1)壓電基板；(2)設在基板上的輸入數位間轉換器（IDT），用以依據壓電作用來激發聲波；(3)設在基板上的輸出 IDT，用以接收傳遞聲波及利用壓電作用而產生電輸出；以及(4)置於 IDT 上面的波導層，用以讓波侷限於該導層，從而使波從輸入 IDT 傳遞至輸出 IDT。SH-SAW 表面上存有一或多個材料會影響波傳播通過波導層，因而協助特定分析物偵測。例如，SAW 感測器可為層狀類型，其中生物敏感層位於 SAW 裝置的表面。金膜或二氧化矽層可沉積在表面上。例如，高親和力的金會與蛋白質互相作用，故金可配合抗原偵測的特定抗體使用。操作時，SAW 感測器電氣耦接至電路，電路發送訊號至 SAW 感測器及接收來自 SAW 感測器的訊號。通常，電路包括高頻訊號產生器。

微流體裝置尺寸有持續縮小的趨勢，此主要係因需更進一步減少包含樣本本身的液體量或特別減少偵測特定分析物所需的試劑量所致，微流體裝置包含取樣區，例如上述感測器。在微流體裝置包含感測區的情況下，此類感測區可以少如微升範圍的液體量運作。該等少量液體需引入微流體裝置並提供至取樣區，讓取樣區暴露於

液體樣本（例如分析用液體或共同試劑），使得（在感測區的情況下）感測器偵測液體樣本中的分析物存在與否。因此，該等系統通常由微結構封閉通道組成，通道輸送流體至及/或越過一或多個為感測區的取樣區，例如感測表面。可以各種製程促使液體移動，包括：機械微型泵、電動力法、電滲、液靜壓差、毛細力、離心力、所謂的「電潤濕」（「Creating, Transporting, Cutting, and Merging liquid Droplets by Electrowetting Based Actuation for digital Microfluidic Circuits」；Cho S.K., Moon H. Kim C.J.; Journal of Microelectromechanical Systems; 12(1): 70-80, 2003），亦或以適於在表面輸送液體的表面聲波技術促使液體移動，例如「平原射流」（Wixforth A., Scriba J. and Gauer C. in mstnews 5/02, side 42-43）。

也有持續獲得更高產量和分析物複雜度增加的趨勢，例如任何特定調查所需的液體樣本/取樣區暴露總數。複雜度預期起因於以下兩個觀點之任一觀點：(i)利用大量近乎相同的感測區（即取樣區），就相同分析物分析大量不同的液體樣本；或(ii)利用適當數量的不同感測區，就一些（有時為大量）不同分析物分析單一（或少量）液體樣本，各感測區適於分析不同分析物。在一些應用中，調查範圍可能需進行兩種分析規模，即就大量不同的分析物分析大量不同的液體樣本（即利用大量不同的感測區）。故任何用於此應用的微流體裝置有利地具有較高產

量和較高靈活性來處理此分析數量及/或複雜度，或者此裝置有利地更為可靠及/或更易設置或操作。

在生醫與藥物研究領域中，很容易設想此複雜度，例如：(a)數百個病患的血液樣本需檢測數十種血型、血液標記或血源性感染；或(b)分析數百種候選藥物，以結合數十種醫學相關的蛋白質標靶。事實上，好些年來，數十萬類藥物分子庫在製藥產業已司空見慣，若此分子數量只針對研究科學家現因基因變革而可取得的成千上萬種人類基因（和其變體）子集分析，則很容易設想以高效率又靈活的微流體裝置來進行結合研究的需求。

故在此方面，特別係涉及分析檢測的微流體裝置或應用，提供具靈活性及/或擴充性的微流體裝置係有利的。

這樣的規模和複雜度亦強調須持續發展更小、更精巧的裝置，以於少量（往往為稀有或昂貴）液體樣本進行多個試驗。故許多此類微流體裝置內建的通道通常小於幾毫米寬或深，有時小於包括僅數百微米。然此類通道相較於其截面通常很長，以致通道邊界接觸流體的表面積比所含液體容積大。故通道邊界明顯潛在表面張力或摩擦作用。不侷限於理論，咸信此作用為障礙物（例如通道中的氣泡）保留的原因，此係幾乎所有實驗室晶片微流體裝置類型的共同問題。

在此所用「障礙物」係指任何不期或不當阻礙液體流動的組成物，特別係在微流體裝置內，例如取樣區或內含通道。障礙物可為固體微粒（例如灰塵）、細胞或細胞

叢、製造材料碎片或纖維（例如頭髮或紡織纖維）。同樣地，障礙物可為由液體本身產出的沉澱物或晶體。或者，障礙物可為氣體，特別係氣泡或另一氣體或蒸汽，或更普遍為缺少液體而產生的孔隙。障礙物亦可為和第一液體一樣或不同的另一液體。當通道內使用具不同密度或疏水性的不同液體（例如油和水溶液）時，將造成此類液體障礙物。液體障礙物亦可由具相同密度和疏水性、但與另一液體有不同表面張力的液滴形成。障礙物可由微流體裝置或通道內部來源（例如從通道壁面脫落的碎片）或污染物或用於建構通道的材料殘餘物引起。或者，障礙物可由微流體裝置或通道外部來源引起。即，障礙物從存於液體本身引入系統。一特殊形式的障礙物（例如氣泡或灰塵）可由內部或外部引起。例如，氣泡引入通道時可能已存於液體中，或只在液體一引入通道即形成。此係因溶於液體的氣體跑出溶液或液體本身蒸發所致。例如，氣泡可由液體的自發性去氣形成，特別係若液體貯槽保持在不同於感測單元的溫度，則液體從貯槽流到感測單元時，液體溫度變化會影響液體的載氣量。

至於某些微流體裝置及/或應用，當次單元、部分或整個裝置以液體、取樣區、通道或其他部件暴露於空氣的方式操作時，可引入空氣（特別係氣泡）、灰塵及/或其他障礙物。此例如發生於若液體連接改變，或特別係在裝置的部分、次單元或部件操作後，取樣區（例如感測區/表面）即暴露、交換、改質或以其他方式干涉的情況。

通常，此類敏感部件需定期替換、清潔或維修（例如每天使用前、或甚至每次實驗前），故此類動作往往無法避免地將障礙物或空氣引入裝置。

假若需較高化驗產量和靈活性（如上所述），則可依此設計微流體裝置，例如具有獨立並可分離的次單元，各次單元具有一些取樣區和通道，以提供更可擴充設計或更可實際生產者。例如，多個較小晶片可更容易、可靠又便宜地提供多個感測區（例如 SAW 感測區），每一晶片含有的感測區比提供含有感測區總數的單一大晶片少。具以次單元為基礎設計的微流體裝置提供許多其他優點，包括藉由只替換包含非功能部的次單元，便可替換裝置的非功能部，而不需替換裝置的大零件。然純粹基於機率法則，隨著此類以次單元為基礎的微流體裝置的複雜度和規模提升（例如具有多個次單元），替換（或其他操作）微流體裝置的任一或多個次單元將變得越來越有可能且頻繁。

故隨著微流體裝置的複雜度提升，讓空氣、氣泡或其他孔隙形成在通道、取樣區或微流體裝置別處內的一特定方式變得具有特殊意義，特別係若裝置以次單元為基礎設計，即當液體先引入裝置的倒空或實質倒空部分、次單元（例如打開、維修裝置部件，或液體或裝置內部特徵結構暴露於空氣後）時。若液體引入乾燥或特別係若引入部分乾燥的微流體裝置或其任何部件區段或次單元，則會形成氣泡或其他孔隙，或使空氣陷入，特別係

若未控制液體流入或通過微流體裝置（特別係流入或通過內含通道或取樣區）的流率或圖案時。在相關情況下，若部分微流體裝置（例如取樣區組）未按適當順序或次序填充液體，則會形成氣泡或其他孔隙，或使空氣陷入。

先前技術已知各種解決方式來降低氣泡或孔隙形成或最初引入微流體裝置的可能性（例如，如本文和同在申請中的專利申請案 EP10171508.4 所述）。然就此問題提出的更穩健方式為實際又簡單地移除氣泡、空氣或孔隙。更大體而言，期可實際又簡單地自微流體裝置的特定部分（例如取樣區或裝置的次單元）移除任何其他流體（例如氣體（例如空氣）或甚至其他不當液體），又不影響或將不當流體引入微流體裝置的另一特定部分。

故在此方面，特別係易發生此狀況的微流體裝置或應用，提供微流體裝置快速又簡單地移除氣泡、孔隙（或更大體而言為任何其他流體，例如氣體、空氣或甚至其他不當液體）或其他障礙物的解決方式係有利的。同樣地，提供在裝置內控制填充液體的解決方式可簡化、協助及/或更可靠地製備適用裝置，或特別係製備一或多個取樣區，例如 SAW 感測區。

若諸如孔隙（例如氣泡）等障礙物留在微流體裝置內，則障礙物會大大降低裝置應進行的製程效能，例如任何偵測化驗功能，特別係期定量偵測時。此對障礙物（例如氣泡）的敏感度在幾乎所有用於偵測化學或生物分析物存在與否的感測技術中很常見。然舉例來說，由於 SAW

感測器對其感測表面的質量變化很敏感，故留在 SAW 感測區表面且不期偵測到的障礙物，無論是固體障礙物（例如灰塵微粒）或氣態障礙物（例如氣泡），都將影響表面質量而大幅影響聲波傳播通過波導層，以致產生不正確或不當訊號。障礙物（例如氣泡）亦會留在微流體裝置的流體流動特徵結構別處，例如微流體通道，且仍對該微流體裝置的正確或最佳效能有不良影響。例如，在感測區之前或之後留在流體系統的氣泡將限制通道截面，其中一些液體流動系統將明顯降低液體通過該通道的流率並越過 SAW 感測區的表面。特別係障礙物完全限制通道及阻擋流體流動時，流率降低會大大影響 SAW 感測區的預定或預期效能，並可證實本身的影響，例如降低靈敏度、穩定性、準確性、可靠度及/或偵測化驗的再現性。若障礙物留在以其他偵測技術為基礎的微流體「實驗室晶片」微流體裝置內，特別係亦採用感測表面（例如以表面電漿子共振（SPR）為基礎的感測單元）者，也會出現類似問題。

同在申請中的申請案 EP10171508.4 描述具有特徵結構組合物的微流體裝置，該具有特徵結構組合物的微流體裝置可減少氣泡和其他障礙物留在感測單元，感測單元包括 SAW 感測區。此裝置亦包括協助視覺確認氣泡或障礙物、使氣泡或障礙物後續脫落及移除的特徵結構。本文所述以多通道 SAW 為基礎的微流體裝置呈現相同液體樣本依序流過所有感測區。

取自 GE Healthcare 的 Biacore 3000 儀器提供液體樣本從總共四個偵測流量槽選擇性流過一或更多偵測流量槽，各偵測流量槽包含 SPR 感測區（參見第 A 圖，摘自「Biacore 3000 儀器手冊」，GE Healthcare 的「第 2 圖至第 8 圖」）。藉由使用各種通道和個別閥，可達成選擇性流體流動，個別閥做為關斷閥，以調節使液體只流向所需或預定偵測流量槽。適合用於此應用的閥設計描述於 WO 02/36485。

US 2010/9191660 描述通道切換系統，該系統包括兩個微閥：第一「止動」閥（其可打開及關閉）和第二「保水」閥（其可操作以利用表面張力阻擋流體流動）。

US 5,230,866 描述微流體裝置，該裝置使用毛細止流接面，以將液流重新導入裝置的不同取樣區。

WO 2008/097559 描述在微流體裝置內使用油滴，以控制液體流動，例如結合入口閥與出口閥來按順序填充微孔（例如參見其中的第 12 圖）。

WO 2007/084425 描述自動化微流體晶片與化驗系統。藉由選擇性操作入口閥、分配（選擇）閥和流體泵，可達成從不同貯槽及沿著不同通道流動的各種流體流動圖案組合（例如參見其中的第 1 圖）。

US 2010/0028986 描述反應容器板和反應處理設備，該設備包含切換閥和由流體通道串聯（例如參見其中的第 1A 圖）或並聯（例如參見其中的第 14A 圖）連結在一起的複數個密封反應容器。

WO 2009/068201 描述形成於微晶片上的微型氣體分析儀，該分析儀包含各種分離管柱和偵測器，藉由使用特定接面和關斷閥配置可個別定址管柱和偵測器，以利用眾多接面和關斷閥而自下游氣流取樣氣體。

WO 2009/003520 描述用於液相色層分析儀的雙閥配置，其中依據第一和第二切換閥各自的設定，可選擇性定址第一或第二流體路徑。

EP 1 586 894 描述具有多個分離管柱的氣相色層分析儀。利用輸入選擇閥和輸出選擇閥，可使氣流通過任何個別分離管柱，其中各選擇閥具有連接至各分離管柱的一輸出（或輸入）。

WO 01/57520 描述用以進行分析測量及評估分子相互作用的方法的設備。設備包含樣本饋送系統組，各組可利用至少一切換閥切換到具有偵測器的分析流動路徑，其中每一樣本饋送系統由複數個取樣迴路組成，利用兩個同步切換閥可「相繼且彼此獨立」定址各取樣迴路。

儘管有這些發展，微流體裝置（特別係包含諸如 SAW 感測器等感測器者）仍有一些缺點，包括有限的產量、靈活性、效率及/或平行化，且即使先前技術提供各種解決方式來重新導引液流或減少微流體裝置內的障礙物脫落頻率，但特別係就高產量以次單元為基礎設計者還是常常受到不當功能及/或效能干擾或擾動，包括由諸如引入微流體裝置或微流體裝置產生的氣泡等障礙物所引起的干擾或擾動。故在一方面，期利用替代解決方式提供

改良微流體裝置，以重新導引液流。特別係應用到多通道或多部件微流體裝置（即包含複數個取樣區）時，此解決方式較現有解決方式提供一或多個優勢。例如，(i)可增進裝置的產量、靈活性及/或效率（例如減少每通道/化驗的液體樣本消耗）；及/或(ii)可簡化移除微流體裝置內的障礙物或填充倒空微流體裝置的程序，及/或可以更穩健或可靠的方式進行。此類程序能使裝置以較佳效能裝配、準備運作及/或操作，如此不僅可提高靈活性、擴充性及/或產量，還可降低留住障礙物的可能性。可自裝置的個別部分、次單元或部件（例如個別取樣區或一組取樣區）移除任何確認的障礙物，又不影響裝置的其他部分、次單元或部件（例如取樣區），例如準備好或操作中者。故在另一方面，期開發新的微流體裝置，例如以SAW感測器為基礎者在諸如靈敏性、準確度、穩定性、可靠度、容易使用、穩健性及/或再現性等方面展現改良效能。當微流體裝置用於偵測化驗時，這些改良特別實用。

【發明內容】

依本文主張、定義或敘述的本發明可解決一或多個上述問題、克服先前技術解決方式的一或多個缺點，以及/或提供替代先前技術的解決方式。

大體簡要而言，本發明的主要態樣說明如下。

在第一態樣中，本發明係關於用於液體的微流體裝置，該微流體裝置包含：

複數個取樣區，取樣區可經由一或多個連接通道串聯連接液體連續性；

第一（輸入）選擇閥，第一選擇閥具有取樣輸入和複數個輸出，每一閥輸出可經由一液體通道連接至取樣區的輸入；以及

第二（輸出）選擇閥，第二選擇閥具有取樣輸出和複數個輸入，每一閥輸入可經由液體通道連接至取樣區的輸出。

在第二態樣中，本發明係關於使複數個液體樣本暴露於本發明微流體裝置所含複數個取樣區的方法，該方法包含下列步驟：

至少設定該裝置的第一（輸入）和第二（輸出）選擇閥，以經由第一組取樣區提供從取樣輸入到取樣輸出的液體連續性；

將第一液體樣本引入取樣輸入，藉以供該第一液體樣本流通及暴露於該第一組取樣區；

至少設定該第一（輸入）和該第二（輸出）選擇閥，以經由第二組取樣區提供從取樣輸入到取樣輸出的液體連續性；以及

將第二液體樣本引入取樣輸入，藉以供該第二液體樣本流通及暴露於該第二組取樣區。

在另一態樣中，本發明係關於包含本發明微流體裝置

的設備及/或實行本發明方法的設備。在其他態樣中，本發明係關於利用本發明微流體裝置的偵測方法、準備使用微流體裝置的方法、用於微流體裝置的流量槽和用於本發明設備或方法的電腦程式產品。

【實施方式】

本發明和特別係本發明的非限定態樣及/或實施例將大致描述如下。

在第一態樣中，本發明係關於用於液體的微流體裝置，該微流體裝置包含（參照第 1 圖）：

複數個取樣區(1a...1n)，取樣區可經由一或多個連接通道(2a...2m)串聯連接液體連續性；

第一（輸入）選擇閥(3)，第一選擇閥具有取樣輸入(4)和複數個輸出(5a...5x)，每一閥輸出可經由液體通道(7)連接至取樣區的輸入(6)；以及

第二（輸出）選擇閥(8)，第二選擇閥具有取樣輸出(9)和複數個輸入(10a...10y)，每一閥輸入可經由液體通道(12)連接至取樣區的輸出(11)。

此微流體裝置在提供液體路徑方面可提供較大靈活性，因而提供各種路線供液體樣本流動，及依據第一（輸入）選擇閥和第二（輸出）選擇閥的設定，暴露各種個別取樣區（或相鄰取樣區子集）。例如，利用第 1 圖所示設定，可使引入選擇閥(3)的輸入(4)的液體樣本只暴露於

取樣區(1b)和(1...)。不侷限於理論，咸信存於其他取樣區和液體連接的液體不可壓縮性可防止液體樣本流入其他取樣區(或者，若為空的，則液體在接面的毛細作用和氣體有限的壓縮效能有效提供「止流」接面)。若第二(輸出)選擇閥(8)接著設為埠(10b)，則可讓液體樣本只暴露於取樣區(1b)。或者，若第一(輸入)選擇閥(3)設為埠(5a)且第二(輸出)選擇閥(8)接著設為埠(10y)，則液體樣本可通過及暴露於總體複數個取樣區(1a)至(1n)。此靈活性可用於如製備複數個感測區(例如 SAW 感測區)來偵測相同分析物(利用閥設定(5a)和(10y)，使所有感測區暴露於製備用的共同液體樣本)，接著讓各液體樣本依次暴露於一感測區，進而利用選擇閥(3)和(8)的適當設定，檢驗存在分析物的個別液體樣本。或者，在其他觀點，本發明微流體裝置的靈活性可用於如製備複數個感測區(例如 SAW 感測區)，各感測區偵測不同分析物(利用特定閥設定，使各感測區依次暴露於製備特定感測區用的特定液體樣本，以偵測特定分析物)，接著檢驗存在所有不同分析物的單一共同液體樣本(利用閥設定(5a)和(10y)，讓所有感測區暴露於液體樣本)。

本發明不僅提供如上述般更靈活的微流體裝置，還可節省成本；例如在液體樣本或其他所需試劑的容積/消耗方面，特定製程應只需要一或少量取樣區。未使用的取樣區可排除在液體路徑外，故可節省所需液體樣本(或其他液體試劑)總量。相應地，不讓不需要的取樣區(例

如昂貴的生物感測器)暴露於液體樣本，而是讓取樣區用於其他製程，亦可提供經濟優勢。在其他方面，本發明優於先前技術。例如，儘管取樣區透過連接通道(2a)至(2m)串聯液體連續性，然利用適當設定兩個選擇閥，可沖洗不當液體(例如先前製程使用或留下者)，及將新液體填入個別取樣區，又不流入其他取樣區。此外，若氣泡、孔隙或其他障礙物存於取樣區，則很容易自取樣區「沖掉」而廢棄，且不會進入另一取樣區。

在一些實施例中，本發明的裝置係用於(例如有益於或特別適合)壓力比 HPLC 低的液體。例如，此裝置可配合壓力小於約 500 千帕的液體使用，例如壓力為 10 至 500 千帕的液體。在替代實施例中，裝置不用於(例如不益於或特別不適合)壓力大於約 1、2、5、10、50 或 100 千帕的液體。

本發明的微流體裝置可用於任何數量的不同液體類型。例如，液體可具親水性或疏水性。適用微流體裝置的液體包括水性液體，例如分析物水溶液。適合液體或可為不同種液體的混合物，例如水性液體混合物(或其溶液)、有機溶劑混合物(或其溶液)、在親水性或疏水性液體中的親水性與疏水性液體或懸浮液乳液。在特定實施例中，液體係包含分析物的水性液體，分析物選自下列一或多個群組：蛋白質、胜肽、小分子、糖、碳水化合物與醣蛋白、核酸、細胞、細胞碎片、脂質、囊泡、薄膜與薄膜片段、細胞萃取物、食物萃取物、藥物/藥物

代謝物與爆炸物和上述物質混合物及/或組合物。

本發明微流體裝置的「可連接」部件可直接連接（如第 1 圖所示）或具有附加閥（例如選擇閥、關斷閥或切換閥，如第 5 圖至第 10 圖所示），附加閥重新導引液流至如特定處、從取樣區的一組至少一（例如兩個）可能輸入或輸出至選擇閥連接處。在特定實施例中，此類可連接部件透過、經由或利用提供可連接性及/或產生流體連接性的應用閥連接。

一般技術人士當理解，本發明裝置的選擇閥可由任何適合的閥組件提供，例如可提供從至少一（共用）埠選擇性到（或從）一些其他埠者。較佳選擇閥類型係旋轉選擇閥，例如由 Rheodyne 或 Vici 所製造者。在替代實施例中，提供類似功能的適合閥組件為歧管（即分成多個輸出埠的共用輸入埠），歧管的一或多個（較佳為全部）輸出埠上具有關斷閥、隔離閥或停止閥。此以歧管/關斷閥為基礎的選擇閥特別有益於本發明的某些裝置，例如需高流體產量或更高速分析者。

本發明的微流體裝置在二相鄰取樣區間包含一或多個連接通道。在一些實施例中，相鄰取樣區間（在相同次單元內）的至少一連接通道直接連接該對取樣區。例如，此連接通道不包含關斷閥、隔離閥或停止閥。

在本發明微流體裝置的其他一些實施例中，每一取樣區具有輸入，輸入可連接至第一（輸入）選擇閥的特定輸出；及/或每一取樣區具有輸出，輸出可連接至第二（輸

出)選擇閥的特定輸入。在此實施例中,各種部件可配置使(即輸入/輸出和閥構造配置成如連接使)液體可按下列任一者流動:(a)經由任何單一取樣區;或者(b)經由至少二取樣區(至多為所有取樣區),其中該流動至少取決於第一(輸入)閥及/或第二(輸出)選擇閥的設定。

在裝置的替代實施例中,並非每一取樣區都具有可連接至各選擇閥之特定輸出(或輸入)的輸入(及/或輸出)。例如,如第1(c)圖所示,二取樣區的子集具有此類輸入和輸出,如此可定址及讓流體暴露於取樣區對。

本發明的微流體裝置可包括第一(輸入)選擇閥及/或第二(輸出)選擇閥,選擇閥分別包含不可連接至取樣區的至少一輸出或輸入。此類不連接埠有助於沖洗、洗滌及/或輸送廢液通過各選擇閥和裝置相關部分,又不通過任何取樣區。

本發明的微流體裝置亦可進一步包含液體驅動源。該液體驅動源較佳設在第一(輸入)選擇閥上游。任何可用於液體的適合驅動源包括正位移泵或速度泵。在較佳實施例中,液體驅動源係注射泵。其他適合的液體驅動源包括蠕動泵或壓電泵。設置液體驅動源可利用本發明的微流體裝置來協助及控制液體流動和處理。

在微流體裝置的特定實施例中,取樣區包含感測區、取樣線圈、反應腔室、容器或分離管柱。本發明的微流體裝置較佳包括至少一取樣區(例如複數個或所有取樣區),取樣區包含一感測區,例如生物感測器,及/或此

感測區（或所有感測區）選自由下列所組成的群組：SPR 感測器、電化學感測器、光學感測器（例如螢光感測器或自發光感測器）、聲學感測器（例如 QCM 感測器或 SAW 感測器）。微流體裝置的各取樣區更佳包含 SAW 感測器。

在特定實施例中，裝置的至少一生物感測器（例如 SAW 感測器）適於讓偵測基元結合此感測器表面，或具有結合表面的偵測基元。該偵測基元較佳選自由下列所組成的群組：抗體、核酸（例如 DNA、RNA 或 PNA）、蛋白質、胜肽、適體、細胞、帶電分子、薄膜、囊泡、化學或電化學受體，更佳為單株抗體。改造感測區及結合偵測基元的方法為熟諳此技術者所知悉，包括 Gronewold 所描述者（Ed Mayer, Humana Press, New York 出版的「Nucleic Acid and Peptide Aptamer」中的「Aptamers and Biosensors」）。

在其他特定實施例中，裝置的至少一取樣區（較佳為所有）包含 SAW 感測器。SAW 感測器的表面積較佳為選自由約 20 平方毫米、10 平方毫米、7.5 平方毫米、5 平方毫米、2.5 平方毫米、2 平方毫米、1 平方毫米所組成的群組，或較佳為約 4 平方毫米至 8 平方毫米，例如約 6.0 平方毫米至 6.8 平方毫米。

在另一實施例中，本發明的微流體裝置以下列一或多個項為特徵：

就至少一相鄰取樣區對而言（較佳為就所有相鄰對而言），連接通道（例如第 1 圖的(2a)）隔開第一取樣區的

輸出和第二取樣區的輸入，連接通道：(a)具有約 0.01 微升至約 100 微升的容積，容積例如選自由約 0.02、0.04、0.05、0.1、0.25、0.5、1、10、20 和 50 微升所組成的群組，較佳為約 0.04 微升；及/或(b)具有約 0.01 平方毫米至 5 平方毫米的截面積，面積例如選自由約 0.02、0.04、0.05、0.1、0.25、0.5、1 和 3 平方毫米所組成的群組，較佳為約 0.04 平方毫米；及/或

就至少一液體通道（例如第 1 圖的(7)）而言（較佳為就所有此類通道而言），(i)液體通道的液體容積為約 1 微升至約 200 微升，容積例如選自由約 2、4、5、10、15、20、50 和 100 微升所組成的群組，較佳為約 7 微升；及/或(ii)該液體通道的截面積為約 0.005 平方毫米至約 5 平方毫米，面積例如選自由約 0.01、0.02、0.04、0.05、0.1、0.25、0.5 和 1 平方毫米所組成的群組，較佳為約 0.012 平方毫米；及/或

就至少一取樣區（例如第 1 圖的(1a)）而言（較佳為就所有取樣區而言），(x)該取樣區上方的通道截面積為約 0.1 平方毫米至約 3 平方毫米，面積例如選自由約 0.2、0.3、0.4、0.5、0.75、1 和 2 平方毫米所組成的群組，較佳為約 0.3 平方毫米；及/或(y)各該感測區的液體容積為約 0.25 微升至約 30 微升，容積例如選自由約 0.5、1.0、1.25、1.5、1.75、2.0、5、10、15 和 20 微升所組成的群組，較佳為約 3.0 微升；及/或

微流體裝置的至少一流體次單元的總液體容積為約 3

微升至約 500 微升，容積例如選自由約 5、10、15、20、50、100、150、250 和 400 微升所組成的群組，較佳為約 13 微升，其中內文中的「流體次單元」係指從第一（輸入）選擇閥的輸出經由二相鄰取樣區和其相關連接通道的裝置部分，但不包括任何從第二取樣區或液體通道到第二（輸出）選擇閥的輸出（例如第 1 圖的(7)、(1a)、(2a)和(1b)的總計容量）。

在本發明的一些實施例中，至少一連接通道的截面高寬比為約 1：0.1 至約 1：10，高寬比例如選自由約 1：0.5、1：0.75、1：1、1：1.5 和 1：2 所組成的群組；及/或至少一取樣區上方的通道截面高寬比係選自大約在取樣區中間的寬度與垂直尺寸高寬比，高寬比選自由約 2：1、5：1、7.5：1、10：1、15：1 和 20：1 所組成的群組，較佳為約 10.5：1 或 7.5：1。在一較佳實施例中，取樣區上方的通道截面在橫越通道的某一處垂直尺寸比另一處大，較佳在大約中間處的垂直尺寸比通道側邊大，如此該通道具有屋形截面（例如，如同在申請中的專利申請案 EP10171508.4 所述）。

可以任何適合方式提供及配置進及/或出取樣區的各輸入連接。例如（參照第 1(a)圖），就至少一取樣區（較佳為至少二、最佳為所有取樣區）而言，相關連接通道和此取樣區的輸入（或此取樣區的輸出）透過 T 型連接(13)而呈液體連續性；及/或（參照第 1(b)圖），就至少一取樣區（較佳為至少二、最佳為所有取樣區）而言，相

關連接通道和此取樣區的輸入（或此取樣區的輸出）透過各連接通道(14a)至此取樣區的獨立連接和取樣區的輸入（或取樣區的輸出）(14b)而呈液體連續性。

在本發明微流體裝置的一特定實施例中，就至少二取樣區（較佳為所有取樣區）而言，該等取樣區之相關輸入和輸出經由獨立連接至各取樣區而呈液體連續性。例如，分別參照第 2 圖及第 3 圖的輸入和輸出(214i/o)和(314i/o)；及/或至少一取樣區（較佳為至少二、最佳為所有取樣區）包含及/或至少部分由微流體裝置的獨立次單元組成；及/或至少二取樣區和其相關連接通道共同包含流量槽。較佳地，流量槽包含大致如第 2 圖的(21)或第 3 圖的(31)所示的流動邊界，及/或包含大致如各圖配置的相關輸入和輸出。

在另一較佳實施例中，本發明的微流體裝置包括至少二取樣區和其相關連接通道，取樣區和其相關連接通道共同包含流量槽；該流量槽包含微流體裝置的獨立次單元，當接觸微流體裝置的另一次單元時，獨立次單元適於形成該等取樣區和其相關連接通道（例如大致如第 2 圖及第 3 圖分別所示的(22)和(32)）。在一特佳實施例中，微流體裝置的其他次單元係感測表面，例如包含至少二 SAW 感測器者，如此接觸時，流量槽的各取樣區包含 SAW 感測器。

在本發明包含流量槽的所有態樣的特定實施例中，該流量槽適於讓液體引入取樣區（例如 SAW 感測器）附

近。流量槽的設計、位向及/或尺寸可適於以有利方式協助引入，例如減少包含分析物-液體的液體容量或降低在感測表面附近引入或留住氣泡或其他障礙物的可能性。若本發明包含流量槽，則流量槽可較佳適於決定研究互相作用的動力速率參數。流量槽可由生物相容材料製成，較佳選自聚縮醛、聚甲基丙烯酸甲酯、聚氯乙烯和射出成型熱塑性材料，例如聚苯乙烯或丙烯腈-丁二烯-苯乙烯，但不以此為限，及/或流量槽可由撓性及/或（適當）透明材料製成，例如矽氧烷。此類材料可提供流量槽適當的透明度，如此可觀察偵測到或確認存於流量槽的障礙物。如一般技術人士所知，撓性矽氧烷流量槽可利用矽氧烷橡膠製成，例如利用取自諸如 Dow Corning、Wacker Chemie 或 Quantum Silicones 等不同供應商的 2 份矽氧烷彈性體套件。流量槽的尺寸可適於決定分子互相作用的動力速率參數，即在此實施例中，流動特徵應容許在或非常接近感測表面處維持分析物配體的整體溶液濃度。在一些實施例中，流量槽通常為或較佳為 WO2009/153189、同在申請中的 EP10171508.4 或共同體外觀設計法規 001789785-0001 至-0009 所具體揭示者。

在本發明所有態樣的較佳實施例中，流量槽包含流動邊界及/或連接通道，流動邊界及/或連接通道能形成蜿蜒的液體樣本流動路徑越過複數個取樣區（例如 SAW 感測器），及/或提供取樣區設置成平鋪列，其中如圖所示流量槽，串聯流體連續性的兩個取樣區彼此實際相近（例

如互相平行)。此流量槽配置和設計對以晶片為基礎的感測器(例如該複數個取樣區係 SAW 感測器、單一晶片上包含列或陣列)特別有利。另外,特定取樣區的流體輸入/輸出可出現在取樣區各端(如第 3 圖所示)或可出現在連接通道內而構成部分流量槽(如第 2 圖所示)。在一些實施例中,流量槽提供取樣區在越過該等取樣區(例如 SAW 感測區)的截面積比連接通道的截面積大(例如較寬)。例如,越過取樣區的截面積及/或寬度比連接通道的截面積及/或寬度大約 2 倍至約 10 倍,例如大約 3、4、5 或 7 倍。在相關實施例中,流量槽提供流體流過取樣區(例如 SAW 感測區)的路徑長度比流體流過取樣區的寬度長約 1.5 倍至約 10 倍,例如長約 2、3、5 或 7 倍。在其他實施例中,流量槽包含垂直尺寸,其中在橫越通道的某一處垂直尺寸比另一處高,較佳在大約中間處的垂直尺寸比通道側邊處的垂直尺寸高,如此該通道為具屋脊的屋頂形狀,此如同在申請中的 EP10171508.4 所詳述。

如上所述,包含獨立部分或次單元、又有利設計擴充性、建構及維修的微流體裝置易受填充/沖洗液體所增加的問題影響,以減少不當流體(包括氣體或其他液體的氣泡/孔隙)從某一裝置次單元流到另一次單元。故本發明特別適合包含獨立次單元的微流體裝置,例如包含獨立或可分離的流量槽和感測表面,其中次單元互相連接而形成多通道微流體裝置,該裝置可選擇性定址、暴露

及/或填充/沖洗個別取樣區子集。在此實施例中，可分離裝置的一部分或次單元，以維修、清潔或裝配，此可能導致液體損失、乾燥此部分或次單元，及/或引入氣體（例如空氣）、氣泡或孔隙。故在一些實施例中，本發明的微流體裝置係多通道裝置，多通道裝置包含選自由 2、3、4、5、6、7、8、9、12、15、16、18、24、25、48、96、10 至 19、20 至 29、30 至 49 和 50 至 100 個所組成群組的一些取樣區，及/或全體複數個取樣區係由二或更多獨立流量槽（每一流量槽包含取樣區子集）提供，其中獨立流量槽可經由如第 4a 圖(41)所示的互連通道連接。

在特定實施例中，存於本發明微流體裝置的流量槽包含選自由 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 個所組成群組的一些取樣區。較佳地，微流體裝置包含 2 至約 5 個流量槽；及/或較佳地，微流體裝置的該流量槽包含大致如第 4 圖所示的液體連續性。一般技術人士當理解，雖然第 4 圖特別把流量槽描繪成如先前第 2 圖所示（和在其他實施例中）（且具有流動邊界(21)），但也可利用具類似第 3 圖(31)所示之流動邊界配置的流量槽，達成類似第 4 圖所示的液體連續性。故在特定實施例中，本發明的微流體裝置包含大致如第 4 圖所示的液體連續性，且包含至少二流量槽，每一流量槽包含大致如第 3 圖(31)所示的流動邊界。如第 4(a)圖所示，輸入(I)和輸出(O)選擇閥設定使液體樣本暴露於取樣區 A3、A4，並經由互連通道(41)而至 B1 和 B2。在第 4(b)圖中，

輸出選擇閥(O)設定使液體樣本只暴露於取樣區 A3、A4，出自 A4 的輸出的液體樣本則直接流向輸出閥(O)且不通過互連通道(41)而流入流量槽 B。

如上所述，在本發明特定裝置實施例的某些應用期間（如第 4 圖所示），分離/移除流量槽 A（例如，預計新應用/實驗而改變感測區，或清潔或進行其他檢視或維修工作）後，流量槽/取樣區的內部可能變得很乾或更乾，及/或空氣、氣泡或其他孔隙可能引入系統。接著將液體重新引入當時重組/重插的流量槽 A 會使空氣或一或多個氣泡或液體混合物（已留在互連通道(41)內）和空氣（出自流量槽 A）引入流量槽 B。此將導致失控濕潤流量槽 B 及/或內含取樣區（例如 SAW 感測器）。失控濕潤會造成空氣/氣泡（或其他障礙物）滯留，以致產生不可靠、不準確及/或（至少部分）非功能性取樣區（例如，如同在申請中的歐洲專利申請案第 EP10171508.4 號所述）。故在本發明微流體裝置的一些實施例中，至少一切換閥亦存於該裝置的液體連續性。在一些實施例中，該切換閥配置使一或多個取樣區被液體填充及/或沖洗，如此任何不當液體/空氣可流入裝置輸出且不流入任何其他取樣區。儘管附加特徵特別有利於本發明包含獨立流量槽的實施例，但一般技術人士當明白，切換閥提供的「填充/沖洗」特徵亦可用於其他裝置實施例。故參照第 5 圖（對應第 6 圖所示液體連續性的簡圖），當液體流入次單元 A 時（例如打開及重組次單元 A 後），次單元 A

具有如第 5(a)圖所示設定的切換閥(51)，任何殘留/不當液體或空氣將從次單元 A 的取樣區經由(輸出)選擇閥(O)的埠(iii)排出廢棄。故殘留/不當液體或空氣不會引入次單元 B 的取樣區。隨後，一旦已用液體適當填充、沖洗或製備次單元 A 的取樣區和液體通道，即將切換閥(51)設為第 5(b)圖所示位置，藉以提供從次單元 A 之最後一個取樣區的輸出到次單元 B 之第一個取樣區的輸入的液體連續性。另外，從第 5(a)圖的切換閥(51)設定可看出，可在不影響次單元 A 的功能的情況下，定址次單元 A 或 B 的各個別取樣區，或用液體填充/沖洗所有次單元 B。故包括切換閥可提供「填充/沖洗」附加功能，又不影響由適當設定第一(輸入)選擇閥(I)與第二(輸出)選擇閥(O)定址各取樣區(或相鄰取樣區組)及讓取樣區暴露於液體樣本的靈活性。

因此，本發明微流體裝置的特定實施例進一步包含(參照第 5 圖)至少一切換閥(51)，切換閥至少可連接至(i)第一取樣區(52)的輸出；(ii)第二取樣區(53)的輸入；以及(iii)第二(輸出)選擇閥(54)的輸入，如此(即輸入/輸出和閥構造配置成如連接使)液流可從第一取樣區的輸出切換到第二取樣區的輸入或第二(輸出)選擇閥的輸入；其中該切換閥較佳進一步連接至(iv)第一(輸入)選擇閥(55)的輸出，如此輸入到該第二取樣區的液流可從第一(輸入)選擇閥的該輸出或從該第一取樣區的該輸出切換。此微流體裝置實施例較佳包含大致如第 5 圖

或第 6 圖所示的液體連續性；及/或微流體裝置較佳包含至少二流量槽，每一流量槽包含大致如第 2 圖的(21)或第 3 圖的(31)所示的流動邊界。

一般技術人士在參照本發明揭示後可知，第 5 圖及第 6 圖係將切換閥表示為四埠之 2×2 切換閥（亦稱作「噴射閥」），然利用如六埠之 3×2 切換閥、但只使用兩對埠，使得 $n \times 2$ 切換閥功能用作 2×2 切換閥，也可達到類似功能。事實上，六埠之 3×2 切換閥往往更易取得且成本較低，故本發明各種應用實施例特別設想使用此類閥。

在第 5 圖及第 6 圖中，當切換閥處於「填充/沖洗」位置時（分別如第 5(a)圖及第 6(b)圖所示），液流從第一組取樣區（在二圖中標示為流量槽「A」）流至裝置的第二（輸出）選擇閥(O)，且不流至流量槽 B 的取樣區的輸入。處於切換閥的替代位置時（分別如第 5(b)圖及第 6(a)圖所示），出自第一組取樣區(A)中一個取樣區（在此例中為最後一個取樣區）的輸出的液流不流至第二（輸出）選擇閥(O)，而是經由互連通道(52)、(53)流至第二組取樣區(B)中另一取樣區（在此例中為第一取樣區）的輸入而提供複數個取樣區串聯液體連續性。

在第 5 圖所示特定實施例中（和第 6 圖所示對應液體連續性），該第一和第二取樣區係相鄰的，且分別代表流量槽 A 的最後一個取樣區和流量槽 B 的第一個取樣區。故在本發明微流體裝置的一實施例中，該第一取樣區鄰接該第二取樣區，例如該第一取樣區係第一流量槽的最

後一個取樣區，該第二取樣區係第二（例如相鄰）流量槽的最初（即第一個）取樣區。

然在本發明微流體裝置的替代實施例中，切換閥配置使該「第一」取樣區的輸出經由橋接連接器連接至非相鄰「第二」取樣區的輸入。故參照第 7 圖（對應第 8 圖所示液體連續性的簡圖），連接至切換閥(71)的埠(i)與(ii)的取樣區係來自次單元 A 與 B 的非相鄰取樣區。依此配置切換閥(71)和互連通道(74)可提供更靈活的取樣區可能配置使取樣區暴露於液體樣本，且特別係讓非相鄰取樣區暴露於液體樣本。例如，當切換閥(71)如第 7(a)圖所示設定時，液體樣本不能經由橋接通道(72a)流入(72b)，卻可藉由適當設定輸入選擇閥(I)和輸出選擇閥(O)來定址所有個別取樣區（或相鄰取樣區對），以提供和第 1 圖所示實施例一樣有效的靈活性。然將選擇閥設定成如第 7(b)圖所示後，液體即可流過橋接通道，讓非相鄰取樣區暴露於液體樣本。

第 8(a)圖至第 8(d)圖圖示藉由適當設定二選擇閥和切換閥，使液體樣本暴露於一或多個取樣區的一些不同可能圖案，包括暴露於如第 8(b)圖至第 8(d)圖所示的非相鄰取樣區。依據本文揭示，一般技術人士當可輕易設想各種可能配合本實施例的其他暴露圖案及如何擴大附加其他取樣區、流量槽及/或切換閥。

因此，本發明微流體裝置的特定實施例進一步包含（參照第 7 圖）至少一切換閥(71)，切換閥至少可連接至：(i)

第一取樣區的輸出；(ii)第二取樣區的輸入；以及(iii)第二（輸出）選擇閥(73)的輸入；其中該第一取樣區不鄰接該第二取樣區，且第一取樣區經由橋接連接器(72)可連接至切換閥(71)，如此（即輸入/輸出和閥構造配置使）液流可從第一取樣區(72a)的輸出切換到非相鄰（第二）取樣區(72b)的輸入或第二（輸出）選擇閥(73)的輸入。在此實施例中，複數個取樣區的串聯液體連續性由互連通道(74)提供。

如上所述，本發明實施例的切換閥和橋接連接器構造提供微流體裝置效用一些優勢。例如，特別係當取樣區總數增加及/或使用取樣區的（二或更多）次單元時，可大幅提升裝置靈活性，因為液體樣本可暴露於取樣區，該取樣區不必（直接）鄰接另一取樣區。故本發明的一些裝置實施例包含複數個第一取樣區、複數個第二取樣區、該切換閥和該等橋接通道，其中該等部件呈液體連續性，如此（即輸入/輸出和閥構造配置成如連接使）液體可視該切換閥設定而定：流過複數個第一取樣區的最後一個取樣區而至複數個第二取樣區的最初取樣區，或經由橋接通道從複數個第一取樣區的中間（第一）取樣區流至複數個第二取樣區的（第二）取樣區，其中該（第二）取樣區不鄰接該中間（第一）取樣區。該微流體裝置實施例較佳包含大致如第7圖或第8圖所示的流體連續性；及/或該微流體裝置較佳包含至少二流量槽，每一流量槽包含大致如第2圖的(21)或第3圖的(31)所示的流

動邊界。

一般技術人士當明白，視非相鄰取樣區的相對位置而定，在本發明實施例中，可能有供液體樣本暴露於複數個取樣區的不同圖案，相對定位可設計成達到更佳或預期的圖案。故在一些實施例中，本發明的微流體裝置包含複數個（N個）第一及/或第二取樣區，其中N選自由2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和12所組成的群組；橋接通道連接該選擇閥和定位在N-1或更低位置的中間取樣區。在此實施例中，N較佳選自由2、4、6和8所組成的群組，N-1選自由1、2、3和4所組成的群組。

如上所述，本發明可涵蓋切換閥的兩種不同功能：「填充/沖洗」和「橋接」，兩種功能提供優勢或有利於本發明裝置，包括本文所述者，例如靈活性和容易使用。在本發明的特定實施例中，兩種功能可結合在同一裝置，以提供結合優點的微流體裝置，即容許「填充/沖洗」及定址與使液體樣本暴露於非相鄰取樣區的裝置。

故在一些實施例中（參照第9圖），本發明的微流體裝置進一步包含第二切換閥，其中：

（第一）切換閥(91)配置以將液流從第一取樣區(90)的輸出切換到第二（輸出）選擇閥(92)或第二取樣區(94)的輸入，第二取樣區鄰接該第一取樣區；以及

該第二切換閥(93)配置以將液流從中間（第一）取樣區(95)的輸出切換到第二（輸出）選擇閥(92)或非相鄰（第二）取樣區(96)的輸入；

每一切換閥較佳為進一步連接至第一（輸入）選擇閥（97a/b）的至少一輸出，如此（即輸入/輸出和閥構造配置使）輸入到各第二取樣區的液流可從第一（輸入）選擇閥的該輸出或從各第一取樣區的該輸出切換。

此微流體裝置實施例較佳包含大致如第 9 圖所示的液體連續性；及/或該微流體裝置較佳包含至少二流量槽，每一流量槽包含大致如第 2 圖的(21)或第 3 圖的(31)所示的流動邊界。

結合「填充/沖洗」和「橋接」功能可提供本發明包含依此結合的微流體裝置特別增效的優點。例如，從第 8 圖可看出，當選擇閥呈「橋接」設定時（如第 8(b)圖所示），仍有可能讓平行液流通過 Z 形互連通道(81)及經由選擇閥(83)通過橋接連接器(82a/b)。視兩個液體路徑（經由(81)或經由(82a/b)）的相對液體流動阻力而定，在一些情況下，通過(81)的平行液流可能不少（或者在其他情況下，平行液流可能微不足道，故如第 8 圖所示實施例仍保有其效用）。相較之下，檢視具「填充/沖洗」和「橋接」功能之裝置實施例中的對應液體路徑（第 9 圖）圖示，藉由適當設定「填充/沖洗」選擇閥(91)（如第 9(b)圖所示設定），不可能讓平行液流通過相連二流量槽(98a/b)的連接通道，故在此實施例中，利用「填充/沖洗」切換閥(91)提供的功能，可增效加強切換閥(93)提供的「橋接」功能。一般技術人士當瞭解藉由適當設定二選擇閥（輸入(I)與輸出(O)選擇閥）和二切換閥（填充/沖

洗(91)與橋接(93)切換閥)可達成的各種暴露於取樣區的液體樣本圖案(包括非相鄰取樣區),及如何適當設定相同的四個閥,以填充、沖洗或準備使用流量槽A或B。

如上所述,任何圖示為 2×2 閥的切換閥可為任何適合的多埠切換閥(亦稱作「噴射閥」),例如 $n\times 2$ 切換閥,特別係 3×2 切換閥。

在上述實施例中(大致如第9圖所示),在使用兩個四埠之 2×2 切換(噴射)閥的情況下,「填充/沖洗」和「橋接」功能係由兩個獨立切換閥(91)和(93)提供。在本發明微流體裝置的替代實施例中,「填充/沖洗」和「橋接」功能可結合至具大於 2×2 切換能力的單一切換閥(例如 3×2 切換閥)。故在一些實施例中(參照第10圖),微流體裝置包含選擇閥(111),選擇閥至少可連接至:(i)第一取樣區(117)的輸出;(ii)第二取樣區(115)的輸入;以及(iii)第二(輸出)選擇閥(114)的輸入,如此(即輸入/輸出和閥構造配置以提供)液流可從第一取樣區的輸出切換到第二取樣區的輸入或第二(輸出)選擇閥的輸入;其中該切換閥較佳進一步連接至(iv)第一(輸入)選擇閥(116)的輸出,如此輸入到該第二取樣區的液流可從第一(輸入)選擇閥的該輸出或從該取樣區的該輸出切換。然在此實施例中,該選擇閥可進一步連接至至少一者:(v)第三取樣區(112)的輸出;以及(vi)第四取樣區(113)的輸入,其中第一和第二取樣區彼此相鄰,第三和第四取樣區彼此不相鄰,如此(即輸入/輸出和閥構造配置使):

液流可從第三取樣區(112)的輸出切換到第四(非相鄰)取樣區(113)的輸入或第二(輸出)選擇閥(114)的輸入；輸入到該第二取樣區(115)的液流可從第一(輸入)選擇閥(116)的該輸出或從第一(相鄰)取樣區(117)的該輸出切換；以及輸入到該第四取樣區(113)的液流可從該第一(輸入)選擇閥(116)的該輸出或從該第三(非相鄰)取樣區(112)的該輸出切換。該微流體裝置較佳包含大致如第 10 圖所示的液體連續性；及/或該微流體裝置較佳包含至少二流量槽，每一流量槽包含大致如第 2 圖的(21)或第 3 圖的(31)所示的流動邊界。

一般技術人士從第 10(a)圖可知，儘管所示一些特定選擇閥輸出可能「可連接」至兩個取樣區輸入，但第一(輸入)選擇閥(116)的各輸出「可連接」至取樣區的輸入，其中特定取樣區係由切換閥(111)的設定選擇或定址。相應地，就特定輸入而言，第二(輸出)選擇閥(114)的各輸入亦視切換閥(111)的設定而「可連接」至取樣區的輸出。在第 10(a)圖中，儘管圖示具有 8 埠，但兩個選擇閥只包含 7 個輸出(或輸入)，此係因為所示實施例未使用第 8 個埠。然在其他實施例中，此埠可用作輸出(或輸入)，以提供廢棄、洗滌或沖洗功能。

一般技術人士當理解，在本發明的任何實施例中，可採用包含比實際用於微流體裝置之液體連續性還多埠的選擇閥。另外，本發明微流體裝置的任何實施例可進一步增設附加取樣區、流量槽次單元和相關閥與流體通道

而加以擴充、放大或擴大。

在特定實施例中，本發明的微流體裝置進一步包含至少一感測器、特徵結構、轉接器或其他構件，以控制及/或檢查第一（輸入）選擇閥、第二（輸出）選擇閥及/或至少一切換閥（若有提供）的設定。該構件較佳控制及/或檢查裝置的所有閥位置；及/或該構件較佳控制及/或檢查液體驅動源（若存於裝置）的作業。

此類控制/檢查構件特別可用於如本發明包含一、二或更多切換閥的微流體裝置實施例。例如，在一些不同閥設定的實施例中，任何引入裝置的（共用）輸入（例如第一（輸入）選擇閥的輸入）的液體可能未連續又自由流出裝置的（共用）輸出（例如第二（輸出）選擇閥的輸出）。故此類設定組合會破壞裝置（或甚至可能招致使用者潛在危險），特別係若液體驅動源如利用泵主動引入（例如在壓力下）該液體，則最好應避免此類設定組合。一般技術人士已知適合的控制與檢查構件（例如利用可程式邏輯控制器或具適當程式的個人電腦（PC）及/或機電閥，例如由電磁閥或步進機或伺服馬達驅動者）。利用適當控制構件（通常為控制各種閥設定，但不容許對閥設定組合造成某些潛在破壞或「末路」的特定電腦程式），該控制/檢查構件只允許提供液體連續又自由流入及流出裝置的設定。在本發明不包含該控制及/或檢查構件的替代裝置實施例中，使用者可在將液體引入裝置前，控制及/或檢查閥設定。

在其他實施例中，本發明的微流體裝置進一步包含同在申請中的專利申請案 EP10171508.4 所揭示的一或多個特徵結構。例如，該裝置可包含：(a)感測表面，當裝設操作時，感測表面定向呈水平與垂直間的角度（但不等於水平與垂直角度），其中用於提供該流體樣本的流體埠較佳設置低於用於自感測表面移除該流體樣本的流體埠，使得流體樣本的流向大致向上；(b)取樣區上方的通道截面在橫越通道的某一處垂直尺寸比另一處大，較佳在大約中間處的垂直尺寸比通道側邊的垂直尺寸大，如此該通道具有屋形截面；及/或(c)覆蓋感測表面的部分裝置足夠透明，而可在一般操作期間，視覺偵測留在感測器中（例如該通道內或該感測表面上，較佳為該感測區上）的氣泡或其他障礙物，其中該通道接觸感測表面的側壁由可變形材料構成。在一些實施例中，一或多個特徵結構將進一步由同在申請中的專利申請案 EP10171508.4 描繪特徵，該申請案內容以引用方式併入本文中。

本發明的微流體裝置提供在製程產量及/或複雜度方面的靈活性，製程可透過或在暴露於一或多個取樣區後處理一或多個液體樣本，該裝置可用於本發明的各種製程。

故在第二態樣中，本發明係關於使複數個液體樣本暴露於本發明微流體裝置所含複數個取樣區的方法，該方法包含下列步驟：

至少設定該裝置的第一（輸入）和第二（輸出）選擇閥，以經由第一組取樣區提供從取樣輸入到取樣輸出的液體連續性；

將第一液體樣本引入取樣輸入，藉以供該第一液體樣本流通及暴露於該第一組取樣區；

至少設定該第一（輸入）和該第二（輸出）選擇閥，以經由第二組取樣區提供從取樣輸入到取樣輸出的液體連續性；以及

將第二液體樣本引入取樣輸入，藉以供該第二液體樣本流通及暴露於該第二組取樣區。

在採用包含至少一切換閥之微流體裝置的方法實施例中，方法的特徵更在於一（或二）設定步驟進一步包括設定該切換閥。

在本發明的一些方法實施例中，第一和第二組取樣區相差至少一個別取樣區。第一和第二組取樣區較佳相差所有個別取樣區；及/或各組取樣區係少於總數的一些取樣區。在特定實施例中，各組取樣區係個別取樣區。故在一些實施例中，該方法係使複數個液體樣本選擇性暴露於本發明微流體裝置所含複數個取樣區的方法。

本發明上述方法提供（利用本發明微流體裝置）使二液體樣本暴露於二（組）取樣區的方法。然一些方法實施例進一步包含反覆進行一對設定與引入步驟，使至少一附加液體樣本暴露於至少一其他取樣區（或取樣區子集）。藉由重複進行，例如反覆進行該對方法步驟 2、3、

4、約 5 或約 10 次，可使多個液體樣本暴露於多個（多組）取樣區。事實上，在較佳方法實施例中，可反覆進行此類步驟，直到至少一液體樣本已暴露於微流體裝置所含複數個取樣區的每一取樣區為止。

在液體樣本、裝置或取樣區所經歷或使用的一些應用或製程中，可能預定或預期單一液體樣本暴露於多個取樣區（例如，暴露於裝置內的所有取樣區）。故在特定實施例中，方法進一步包含下列步驟：

至少設定第一（輸入）和第二（輸出）選擇閥，以經由複數個取樣區的多個（例如所有）取樣區提供從取樣輸入到取樣輸出的液體連續性；以及

將共同液體樣本引入取樣輸入，藉以供該共同液體樣本流通及暴露於複數個取樣區的該等取樣區。

一般技術人士當瞭解，使共同液體樣本暴露於複數個取樣區的該等取樣區的附加步驟可在用於任何特定液體樣本的設定/引入步驟前及/或後實行。例如，共同液體可先暴露於所有取樣區，取樣區係感測區（例如 SAW 感測器），以製備所有感測區來偵測相同特定分析物，個別液體樣本再暴露於個別感測區，以偵測不同取樣區是否存在相同分析物。在替代實例中，個別感測區可先暴露於個別液體樣本，以製備個別感測區來分別偵測不同分析物，共同液體樣本再暴露於所有感測區，以偵測單一共同液體樣本是否存在各種不同的分析物。使共同液體樣本暴露於複數個取樣區的該等取樣區的該等附加步驟係

在本發明方法的其他步驟前或後實行將取決於特殊應用或裝置用途或實行製程。本發明的微流體裝置和方法提供此靈活性的可能性。

故本發明的方法可施以偵測：個別液體樣本中的複數個分析物；及/或複數個液體樣本中的個別分析物。在一些實施例中，至少二取樣區（較佳為裝置的所有取樣區）適於偵測液體樣本中的至少一分析物存在與否。在本發明針對偵測液體樣本之分析物的一方法實施例中，較佳地，該等取樣區的至少一取樣區係生物感測器。較佳地，該等取樣區的所有取樣區係生物感測器及/或 SAW 感測器。

在針對偵測的一些方法實施例中，至少二該等感測區各自適於先實行上述使二液體樣本暴露於二（組）液體樣本的方法，以偵測不同分析物存在與否，接著實行上述使共同液體暴露於該等取樣區的方法，以偵測共同液體樣本中的至少二分析物存在與否。然在替代實施例中，至少二該等取樣區各自適於先偵測相同分析物存在與否的方法（藉由實行上述使共同液體暴露於該等取樣區的方法），接著藉由實行上述使二液體樣本暴露於二（組）不同取樣區的方法，以偵測至少二液體樣本中的此分析物存在與否。

本發明的任何方法可進一步包含控制及/或檢查第一（輸入）選擇閥、第二（輸出）選擇閥及/或至少一切換閥（若有提供）設定的步驟。控制及/或檢查步驟較佳係

在將液體樣本引入微流體裝置的各步驟前進行，例如液體驅動源啟動前。控制及/或檢查步驟可由裝置的操作員施行，或可利用裝置的選擇性特徵結構，該特徵結構併入或適於協助及/或施行此控制及/或檢查步驟。

在一相關態樣中，本發明係關於利用本發明微流體裝置來偵測液體樣本中之複數個分析物存在與否的方法，微流體裝置包含複數個感測區（例如 SAW 感測器），該方法包含下列步驟：

使至少二液體樣本暴露於二（組）不同感測區，以製備該等不同感測區供不同分析物偵測（例如藉由實行上述方法）；

使共同液體暴露於該等感測區（例如藉由實行上述方法）；以及

藉由測量各感測區（或感測區組）的性質變化，以偵測共同液體樣本中是否存在（或缺少）各分析物。

在此方法的一些實施例中，反覆進行使特定液體樣本暴露於不同感測區（或感測區組）的步驟，直到感測區已備好用於偵測所有複數個分析物為止。

在此相關態樣的替代例中，本發明亦關於利用本發明微流體裝置來偵測複數個液體樣本中之一分析物存在與否的方法，微流體裝置包含複數個感測區（例如 SAW 感測器），該方法包含下列步驟：

使共同液體暴露於該等感測區，以製備該複數個感測區供該分析物偵測（例如藉由實行上述方法）；

使至少二液體樣本暴露於二（組）不同感測區（例如藉由實行上述方法）；以及

藉由測量各感測區（或感測區組）的性質變化，以偵測各液體樣本中是否存在（或缺少）該分析物。

在此方法的一些實施例中，反覆進行暴露特定液體樣本與相關偵測步驟，直到所有複數個液體樣本已暴露於不同感測區（或感測區組）。

一般技術人士當理解，在特定實施例中，一或多個上述偵測方法可在亦需複雜度或產量的其他偵測製程前實行。

在另一態樣中，本發明係關於準備使用本發明微流體裝置的方法，其中該裝置包含至少二次單元和具上述填充/沖洗功能的至少一切換閥，該等次單元的至少一者已事先操作，該方法包含下列步驟：

設定第一（輸入）選擇閥、第二（輸出）選擇閥和切換閥，使得液體樣本流過該事先操作的次單元而至第二（輸出）選擇閥，又不流入裝置的另一次單元；以及

將液體樣本引入該裝置，以製備該事先操作的次單元。

在特定實施例中，此方法進一步包含下列步驟：重新設定閥，使液體樣本流過裝置的至少一其他次單元而至第二（輸出）選擇閥，又不流入事先操作的次單元；以及將液體樣本引入該裝置，以製備裝置的至少一其他次單元。

在一些實施例中，此方法在設定/引入步驟之前或之後

進一步包含下列步驟：設定第一（輸入）選擇閥、第二（輸出）選擇閥和切換閥，使流體流過整個已操作次單元及/或該裝置的整個流體系統，接著引入氣體（例如空氣），以排出及/或乾燥任何留在該已操作次單元及/或裝置的液體樣本。

在一些實施例中，每一次單元包含本文所述流量槽和感測表面，感測表面包含複數個感測區，例如 SAW 感測器。

本發明的微流體裝置可併入或本發明的方法可實行當作設備的一部分。故本發明的第三態樣係關於包含本發明微流體裝置的設備及/或用於（例如有益於或特別適合）實行本發明方法的設備。較佳地，該設備包括或使用的微流體裝置係多通道生物感測器，例如多通道 SAW 感測裝置。

在一些實施例中，本發明的設備進一步包含自動取樣器。「自動取樣器」一詞為一般技術人士所熟知，且包括能定址及自複數個液體樣本移除（較佳為個別）特定液體樣本的機械系統。通常，複數個液體樣本係表示成容器（例如管）陣列或在微孔板內，自動取樣器使用位置控制取樣管或針，管或針可相對容器陣列朝三維移動（例如利用笛卡兒機電定位系統），使陣列中的各液體樣本可在 2 維定位，接著朝第三維移動管/針而進行取樣。適合自動取樣器的製造商為眾所周知，包括 Spark Holland。

在其他實施例中，本發明的設備進一步包含電腦程式

產品。該電腦程式產品較佳適於控制本發明的微流體裝置、適於實行本發明的方法，及/或該電腦程式產品包含指令來實行或控制本發明方法的步驟。電腦程式產品可包含資料載體，載體包括表示設備可用電腦程式的資料。例如，電腦程式產品可為可抹拭可程式唯讀記憶體（EPROM）、隨機存取記憶體（RAM）、唯讀記憶體（ROM）、硬碟、固態磁碟（SSD）、通用串列匯流排（USB）隨身碟或 CD/DVD，或者電腦程式產品可為外部個人電腦、可程式邏輯控制器（PLC）或主機板，在各情況下，包含表示適合電腦程式的資料。電腦程式產品可包含或進一步包含授權鑰（例如由授權標籤個別提供或做為個別資訊、或可儲存或利用 USB 傳輸器），授權鑰解鎖或容許預載或個別供應的電腦程式開始（完整）功能，或者授權鑰可為指令（例如網頁網址及/或登入/密碼），指令描述如何取得、加載或下載電腦程式。

在又一態樣中，本發明係關於本文描述、定義或主張的流量槽。較佳地，該流量槽係用於（或有益於或特別適合）本發明的微流體裝置，例如具有大致如第 2 圖的 (21) 或第 3 圖的 (31) 所示的流動邊界。

在又一態樣中，本發明亦關於本文描述、定義或主張的電腦程式產品。較佳地，該電腦程式產品係用於（或有益於或特別適合）本發明的微流體裝置或實行本發明的方法。

應理解一般技術人士在按照本文教示後，當可將本發

明教示應用到特定問題或環境，並將本發明的變體或附加特徵結構包括在內。本文描述本發明裝置、設備與其他態樣的代表性實例和其代表性使用方法或製程不應視為把本發明限定於此類代表性實例。

本文提及的所有參考文獻、專利和刊物全文以引用方式併入本文中。

【圖式簡單說明】

圖式圖示：

第 A 圖（先前技術）圖示液體樣本流過 Biacore 3000 儀器的兩個流量槽（「FC」）。符號「○」和「●」分別代表打開和關閉的閥。其他流動路徑配置未使用的閥和通道不包括在內。摘自 GE Healthcare 出版的「Biacore 3000 儀器手冊」。

第 1 圖圖示本發明的一實施例，包含：經由連接通道 (2a 至 2m) 串聯液體連續性的四個取樣區 (1a 至 1n)；第一（輸入）選擇閥 (3)，第一選擇閥具有共用輸入 (4) 和一系列輸出埠 (5a 至 5x)，各輸出埠經由液體通道 (7) 連接至取樣區的輸入 (6)；以及第二（輸出）選擇閥 (8)，第二選擇閥具有共用輸出 (9) 和一系列輸入埠 (10a 至 10y)，各輸入埠經由液體通道 (12) 連接至取樣區的輸出 (11)。第 1(a) 圖至第 1(b) 圖放大圖示取樣區、連接通道與取樣區的輸入（或輸出）間可能的液體連續性和連接。第 1(c) 圖圖

示本發明的相關實施例，其中相鄰取樣區對（相對於先前實施例的個別取樣區）連接至第一（輸入）和第二（輸出）選擇閥。

第 2 圖圖示本發明的一實施例，包含：經由連接通道 (22a 至 22m) 串聯液體連續性的四個取樣區 (1 至 4)，在形成於具流動邊界 (21) 之流量槽內的每一情況下，有獨立輸入 (214i) 和輸出 (214o) 連接至各取樣區；以及輸入 (I) 和輸出 (O) 選擇閥，選擇閥經由液體通道連接至各取樣區的該輸入與輸出連接。

第 3 圖圖示第 2 圖所示相關實施例，該實施例亦包含流量槽，但具有流動邊界 (31) 的替代圖案。

第 4 圖圖示本發明的另一實施例，包含兩個流量槽 A、B (各自大致如第 2 圖所示)，流量槽可經由互連通道 (41) 串聯連接流體連續性。第 4(a) 圖圖示藉由適當設定選擇閥 (I) 和選擇閥 (O)，使液體流動而經由互連通道 (41) 暴露取樣區 A3 至 B2。第 4(b) 圖圖示選擇閥 (O) 的替代設定，此設定選擇性只讓取樣區 A3、A4 暴露於引入微流體裝置的液體樣本。

第 5 圖圖示本發明的一實施例，包含二取樣區的兩個子集 (A 和 B)，且進一步包含切換閥 (51)，切換閥可依據本發明的「填充/沖洗」實施例連接。第 5(a) 圖圖示液體順著選擇閥 (I) 的設定流動而輸入感測區 A1 及順著選擇閥 (O) 的設定流動而從感測區 A2 輸出。液體樣本選擇性從選擇閥 (I) 流過及暴露取樣區 A1、A2，且透過切換閥 (51)

設定而經由選擇閥(O)廢棄，藉以填充/沖洗取樣區 A 的子集，又不使液體流入子集 B 的任何取樣區。第 5(b)圖圖示切換閥(51)和選擇閥(O)的替代設定，該設定選擇性不只讓取樣區 A1、A2 暴露於引入微流體裝置的液體樣本，還讓取樣區 B1、B2 經由液體流過切換閥(51)而至取樣區 B1 的輸入，並從 B2 的輸出經由選擇閥(O)廢棄。

第 6 圖圖示本發明的另一實施例，包含兩個流量槽 A、B（各自大致如第 2 圖所示），流量槽可經由切換閥串聯連接液體連續性，切換閥可依據本發明的「填充/沖洗」實施例連接。第 6 圖的液體連續性類似第 5 圖，除了第 6 圖的各取樣區次單元包含四個取樣區的流量槽(A、B)。第 6(a)圖圖示選擇閥(I)、切換閥和選擇閥(O)設定使液體樣本暴露於所有八個取樣區 A1 至 A4 和 B1 至 B4。第 6(b)圖圖示選擇閥(I)、切換閥和選擇閥(O)設定使液體樣本只暴露於取樣區 A4，以「填充/沖洗」A4 而廢棄。

第 7 圖圖示本發明的一實施例，包含二取樣區的兩個子集(A 和 B)，且進一步包含切換閥(71)，切換閥可依據本發明的「橋接」實施例連接。第 7(a)圖圖示輸入選擇閥(I)、切換閥和輸出選擇閥(O)設定使液體樣本暴露於所有四個取樣區 A1 至 A2 和 B1 至 B2，液流通過互連通道(74)。第 7(b)圖圖示切換閥設定使液流經由橋接連接器(72a/b)從 A1 的輸出「橋接」至非相鄰取樣區 B2 的輸入。

第 8 圖圖示本發明的另一實施例，包含兩個流量槽 A、B（各自大致如第 2 圖所示），流量槽可經由切換閥串聯

連接流體，切換閥可依據本發明的「橋接」實施例連接。第 8 圖的液體連續性類似第 7 圖，除了第 8 圖的各取樣區次單元包含四個取樣區的流量槽(A、B)，且「橋接」連接器(82)橋接四個取樣區各組的第二取樣區。第 8(a)圖圖示選擇閥(I)、切換閥和選擇閥(O)設定使液體樣本暴露於所有八個取樣區 A1 至 A4 和 B1 至 B4。第 8(b)圖圖示處於「橋接」位置的切換閥，用以提供從 A2 的輸出到 B3 的輸入的液體連續性，而讓液體樣本暴露於取樣區 A1、A2、B3、B4。第 8(c)圖圖示選擇閥(I)、切換閥和選擇閥(O)設定使液體樣本暴露於取樣區 A2 至 A4 和 B1 至 B3。第 8(d)圖圖示處於「橋接」位置的切換閥，用以提供從 A2 的輸出到 B3 的輸入的液體連續性，而讓液體樣本只暴露於該二取樣區。

第 9 圖圖示本發明的又一實施例，包含兩個流量槽 A、B(各自大致如第 2 圖所示)且具有兩個切換閥，切換閥(91)配置以依「填充/沖洗」模式運作，另一切換閥(93)依「橋接」模式運作。第 9(a)圖圖示閥設定使液體樣本暴露於所有八個取樣區。第 9(b)圖圖示兩個切換閥替代設定使液體流動而暴露取樣區 A1、A2、B3、B4。

第 10 圖圖示本發明的再一實施例，包含兩個流量槽 A、B(各自大致如第 2 圖所示)且具有 3×2 切換閥(111)，切換閥可依據本發明的另一實施例連接。第 10(a)圖圖示選擇閥(I)、選擇閥(O)和切換閥(111)設定以經由流量槽 A 的取樣區來「填充/沖洗」液體樣本。第 10(b)圖圖示選

擇閥(I)和選擇閥(O)設定以經由流量槽 B 的取樣區來「填充/沖洗」液體樣本。第 10(c)圖圖示選擇閥(I)、選擇閥(O)和切換閥(111)設定使液體樣本暴露於所有取樣區 A1 至 B4。第 10(d)圖圖示切換閥(111)設定使液體樣本暴露於取樣區 A1、A2、B3、B4。

【主要元件符號說明】

1-4、1a-1n	取樣區	2a-2n	連接通道
3、8	選擇閥	4、6	輸入
5a-5x	輸出埠	7、12	通道
9、11	輸出	10a-10y	輸入埠
13	T 型連接	14a	連接通道
14b	取樣區	21	邊界
22a-22m	連接通道	31	邊界
32	連接通道	41	互連通道
51	切換閥	52、53	連接通道
54、55	選擇閥	71	切換閥
72	橋接連接器	72a-b	橋接連接器/取樣區
73	選擇閥	74	互連通道
81	連接通道	82、82a-b	橋接連接器
83	選擇閥	90、94-96	取樣區
91、93	切換閥	92、97a-b	選擇閥
98a-b	流量槽	111	切換閥

112、113	取樣區	114、116	選擇閥
115、117	取樣區	214i、314i	輸入
214o、314o	輸出	I	輸入選擇閥
O	輸出選擇閥		

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫；惟已有申請案號者請填寫)

※申請案號：101125840

※申請日期：101年7月18日

※IPC分類：
B01L 3/00 (2006.01)
G01N 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

有益於選擇性暴露一或多個液體樣本至一或多個取樣區的改良微流體裝置

IMPROVED MICROFLUIDIC DEVICES USEFUL FOR SELECTIVE
EXPOSURE OF ONE OR MORE SAMPLE LIQUIDS TO ONE OR MORE
SAMPLE REGIONS

二、中文發明摘要：

本發明係關於改良微流體裝置、包括該微流體裝置的設備和該微流體裝置的部件。另外，本發明亦關於涉及前述的方法。改良微流體裝置特別包括表面聲波（SAW）感測器做為取樣區供液體樣本暴露。本發明的微流體裝置就先前技術微流體裝置的一或多個問題提供簡單又靈活的解決方式，例如使複數個取樣區的一或多個子集以如選擇性及/或預定方式暴露於一或多個液體樣本。此功能特別有利於操作、靈活性、產量、可靠度和裝置使用效能。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to improved microfluidic devices, apparatuses that include, and components of, said microfluidic devices. Further, the present invention also relates to methods involving the foregoing. The improved microfluidic devices may, in particular, include a surface acoustic wave (SAW) sensor as the sample region to which a sample liquid is exposed. The microfluidic devices of this

invention provide a simple and flexible solution to one or more problems of prior art microfluidic devices, for example enabling one or more subsets of a plurality of sample regions to be exposed, such as in a selective and/or predetermined manner, to one or more sample liquids. Such functionality has particular advantages for the operation, flexibility, throughput, reliability and otherwise for the performance of the devices when in use.

七、申請專利範圍：

1. 一種用於液體的微流體裝置，該微流體裝置包含：
複數個取樣區，該等取樣區可經由至少一連接通道串聯
連接液體連續性；
一第一（輸入）選擇閥，該第一選擇閥具有一取樣輸入
和複數個輸出，每一閥輸出可經由一液體通道連接至一
取樣區的一輸入；以及
一第二（輸出）選擇閥，該第二選擇閥具有一取樣輸出
和複數個輸入，每一閥輸入可經由一液體通道連接至一
取樣區的一輸出。
2. 如請求項 1 所述之微流體裝置，其中：
每一取樣區具有一輸入，該輸入可連接至該第一（輸入）
選擇閥的一特定輸出；及/或
每一取樣區具有一輸出，該輸出可連接至該第二（輸出）
選擇閥的一特定輸入。
3. 如請求項 2 所述之微流體裝置，其中該微流體裝置的
多個部件係配置使液體可按下述任一者流動：(a)經由任
何單一取樣區；或(b)經由至少二取樣區，其中該流動至
少取決於該第一（輸入）閥及/或該第二（輸出）選擇閥
的設定。

4. 如請求項 1 至 3 中任一項所述之微流體裝置，其中至少一取樣區包含一表面聲波（SAW）感測器；其中該 SAW 感測器的一表面積較佳為約 4 平方毫米至 8 平方毫米，例如約 6 平方毫米或 6.8 平方毫米。
5. 如請求項 1 至 4 中任一項所述之微流體裝置，其中：就至少二取樣區而言，該至少二取樣區的多個相關輸入和輸出係透過個別連接至該至少二取樣區各自的取樣區而呈液體連續性；及/或至少一取樣區包含及/或至少部分由該微流體裝置的一獨立次單元組成；及/或至少二取樣區和該至少二取樣區的多個相關連接通道共同包含一流量槽；其中該流量槽較佳包含大致如第 2 圖的(21)或第 3 圖的(31)所示的多個流動邊界。
6. 如請求項 5 所述之微流體裝置，其中：至少二取樣區和該至少二取樣區的多個相關連接通道共同包含一流量槽；以及該流量槽包含該微流體裝置的一獨立次單元，當接觸該微流體裝置的另一次單元時，該獨立次單元適於形成該等取樣區和該等取樣區的多個相關連接通道。
7. 如請求項 6 所述之微流體裝置，其中該流量槽包含選

自由 2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個和 12 個所組成群組的一些取樣區，

其中該微流體裝置較佳包含 2 個至約 5 個該等流量槽；及/或

其中該微流體裝置較佳包含大致如第 4 圖所示的液體連續性。

8. 如請求項 1 至 7 中任一項所述之微流體裝置，進一步包含至少一切換閥，該切換閥至少可連接至(i)一第一取樣區的一輸出；(ii)一第二取樣區的一輸入；(iii)該第二(輸出)選擇閥的一輸入；如此液流可從該第一取樣區的該輸出切換到該第二取樣區的該輸入或該第二(輸出)選擇閥的該輸入；

其中該切換閥較佳進一步連接至(iv)該第一(輸入)選擇閥的一輸出；如此輸入到該第二取樣區的液流可從該第一(輸入)選擇閥的該輸出或從該第一取樣區的該輸出切換；及/或

其中該微流體裝置較佳包含大致如第 5 圖或第 6 圖所示的液體連續性；及/或

其中該微流體裝置較佳包含至少二流量槽，每一流量槽包含大致如第 2 圖的(21)或第 3 圖的(31)所示的多個流動邊界。

9. 如請求項 8 所述之微流體裝置，其中該第一取樣區不

鄰接該第二取樣區，且可經由多個橋接連接器連接至一切換閥；如此液流可從該第一取樣區的該輸出切換到該非相鄰（第二）取樣區的該輸入或該第二（輸出）選擇閥的該輸入。

10. 如請求項 9 所述之微流體裝置，包含複數個第一取樣區、複數個第二取樣區、該切換閥和該等橋接連接器，其中該等部件呈液體連續性，故視該切換閥設定而定，液體可：

流過該複數個第一取樣區的最後一個取樣區而至該複數個第二取樣區的最初取樣區；或者

經由多個橋接通道從該複數個第一取樣區的一中間（第一）取樣區流至該複數個第二取樣區的一（第二）取樣區，其中該（第二）取樣區不鄰接該中間（第一）取樣區；

其中該微流體裝置較佳包含大致如第 7 圖或第 8 圖所示的流體連續性；及/或

其中該微流體裝置較佳包含至少二流量槽，每一流量槽包含大致如第 2 圖的(21)或第 3 圖的(31)所示的多個流動邊界。

11. 如請求項 8 所述之微流體裝置，進一步包含一第二切換閥，其中：

該（第一）切換閥配置以將液流從一第一取樣區的該輸

出切換到該第二（輸出）選擇閥或一第二取樣區的該輸入，該第二取樣區鄰接該第一取樣區；以及
 該第二切換閥配置以將液流從一中間（第一）取樣區的該輸出切換到該第二（輸出）選擇閥或一非相鄰（第二）取樣區的一輸入；

其中每一切換閥較佳為進一步連接至該第一（輸入）選擇閥的至少一輸出，如此輸入到各第二取樣區的液流可從該第一（輸入）選擇閥的該輸出或從各第一取樣區的該輸出切換；及/或

其中該微流體裝置較佳包含大致如第 9 圖所示的液體連續性；及/或

其中該微流體裝置較佳包含至少二流量槽，每一流量槽包含大致如第 2 圖的(21)或第 3 圖的(31)所示的多個流動邊界。

12. 如請求項 8 所述之微流體裝置，其中除該等連接器(i)至(iv)外，該選擇閥可進一步連接至以下之至少一者：
 (v)一第三取樣區的一輸出；以及(vi)一第四取樣區的一輸入，其中該第一取樣區和該第二取樣區彼此相鄰，該第三取樣區和該第四取樣區彼此不相鄰，使得：

出自該第三取樣區的該輸出的液流配置以切換到該第四（非相鄰）取樣區的該輸入或該第二（輸出）選擇閥的該輸入；

輸入到該第二取樣區的液流配置以從該第一（輸入）選

擇閥的該輸出或從該第一（相鄰）取樣區的該輸出切換；
以及

輸入到該第四取樣區的液流可從該第一（輸入）選擇閥
的該輸出或從該第三（非相鄰）取樣區的該輸出切換；
其中該微流體裝置較佳包含大致如第 10 圖所示的液體
連續性；及/或

其中該微流體裝置較佳包含至少二流量槽，每一流量槽
包含大致如第 2 圖的(21)或第 3 圖的(31)所示的多個流動
邊界。

13. 一種使複數個液體樣本暴露於複數個取樣區的方法，該複數個取樣區包含在如請求項 1 至 12 中任一項所述之一微流體裝置內，該方法包含下列步驟：

至少設定該裝置的該第一（輸入）選擇閥和該第二（輸出）選擇閥，以經由一第一組取樣區提供從該取樣輸入到該取樣輸出的液體連續性；

將一第一液體樣本引入該取樣輸入，藉以供該第一液體樣本流通及暴露於該第一組取樣區；

至少設定該第一（輸入）選擇閥和該第二（輸出）選擇閥，以經由一第二組取樣區提供從該取樣輸入到該取樣輸出的液體連續性；以及

將一第二液體樣本引入該取樣輸入，藉以供該第二液體樣本流通及暴露於該第二組取樣區。

14. 如請求項 13 所述之方法，其中該等取樣區包含在如請求項 8 至 12 中任一項所述之一微流體裝置內，且該等設定步驟的至少一者進一步包含至少設定一切換閥。

15. 如請求項 13 或 14 所述之方法，其中：

該第一組取樣區和該第二組取樣區相差至少一個別取樣區，其中該第一組取樣區和該第二組取樣區較佳相差所有個別取樣區；及/或

各組取樣區係少於總數的一些取樣區，其中各組取樣區較佳係一個別取樣區。

16. 如請求項 13 至 15 中任一項所述之方法，進一步包含反覆進行該設定步驟與該引入步驟，使至少一附加液體樣本暴露於至少一另外的取樣區子集；

其中該等步驟較佳係反覆進行，直到至少一液體樣本已暴露於該複數個取樣區的每一取樣區為止。

17. 如請求項 13 至 16 中任一項所述之方法，進一步包含下列步驟：

至少設定該第一（輸入）選擇閥和該第二（輸出）選擇閥，以經由該複數個取樣區的多個取樣區提供從該取樣輸入到該取樣輸出的液體連續性；以及

將一共同液體樣本引入該取樣輸入，藉以供該共同液體樣本流通及暴露於該複數個取樣區的該等取樣區。

18. 如請求項 13 至 17 中任一項所述之方法，用以偵測：
一個別液體樣本中的複數個分析物；及/或
複數個液體樣本中的一個別分析物。

19. 如請求項 18 所述之方法，其中：

至少二該等感測區各自適於先實行如請求項 13 至 18 中任一項所述之方法，接著偵測一共同液體樣本中的至少二分析物存在與否，以偵測不同分析物存在與否；或者
至少二該等取樣區各自適於偵測相同分析物存在與否，
接著實行如請求項 13 至 18 中任一項所述之方法，以偵測至少二液體樣本中的該分析物存在與否。

20. 一種設備，包含如請求項 1 至 12 中任一項所述之一微流體裝置，

其中該微流體裝置較佳係一多通道生物感測設備。

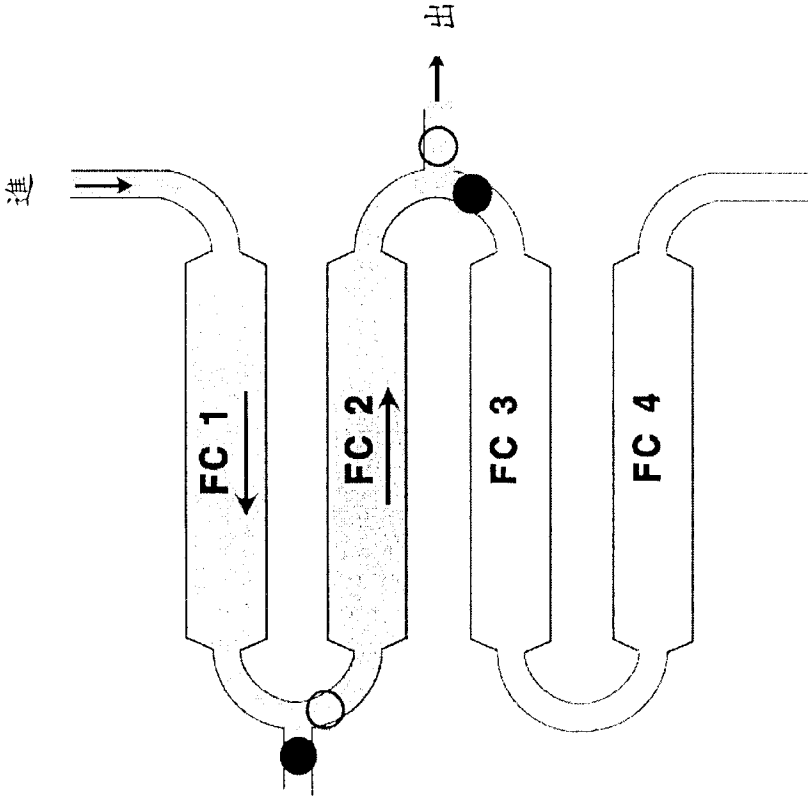
21. 一種準備使用如請求項 1 至 12 中任一項所述之一微流體裝置的方法，其中該裝置包含至少二次單元和至少一切換閥，該切換閥具有如前述請求項中任一項所述的一填充/沖洗功能，其中該等次單元的至少一者已事先操作，該方法包含下列步驟：

設定該第一（輸入）選擇閥、該第二（輸出）選擇閥和該切換閥，使得一液體樣本可流過該事先操作的次單元

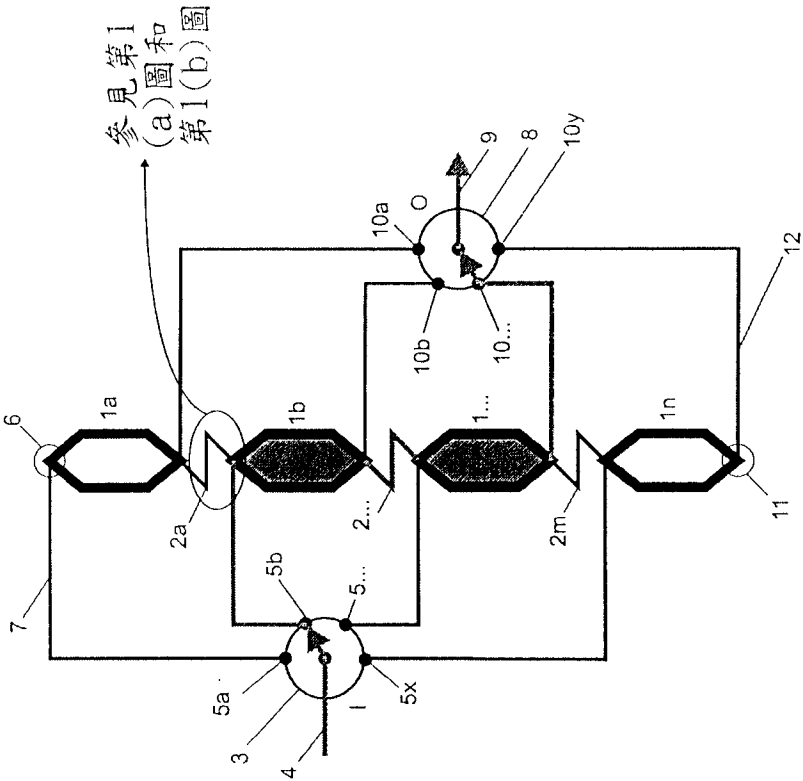
而至該第二（輸出）選擇閥，又不流入該裝置的另一次單元；以及

將一液體樣本引入該裝置，以製備該事先操作的次單元。

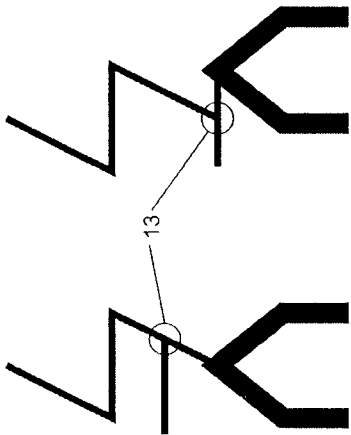
第A圖
[先前技術]



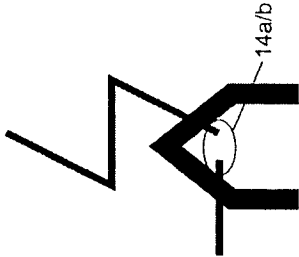
第1圖



第1(a)圖



第1(b)圖



第1(c)圖

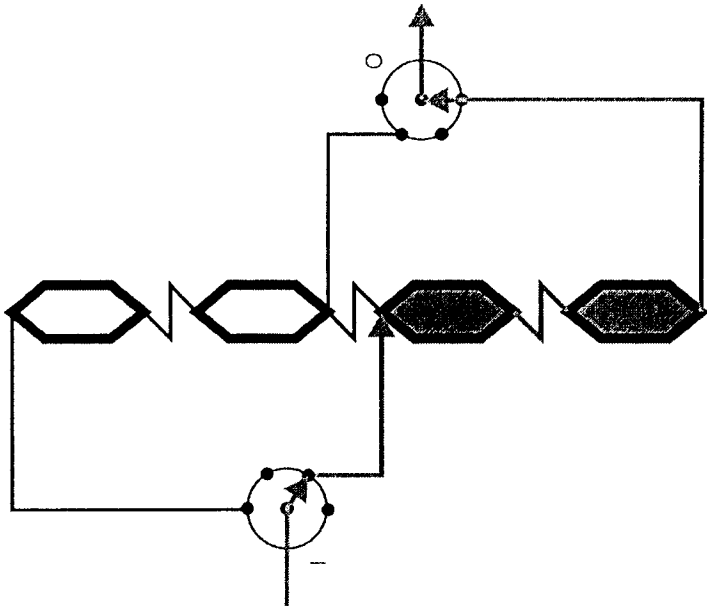


圖
第2

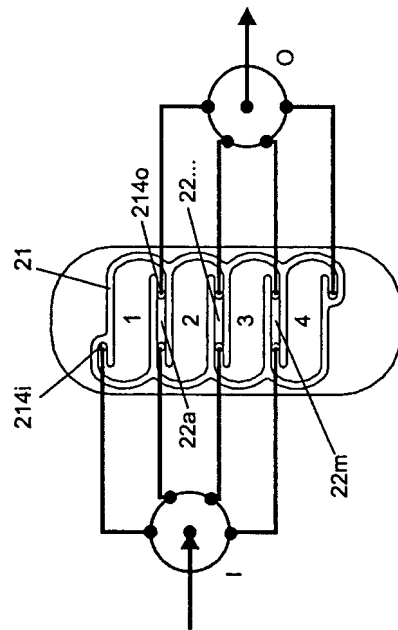
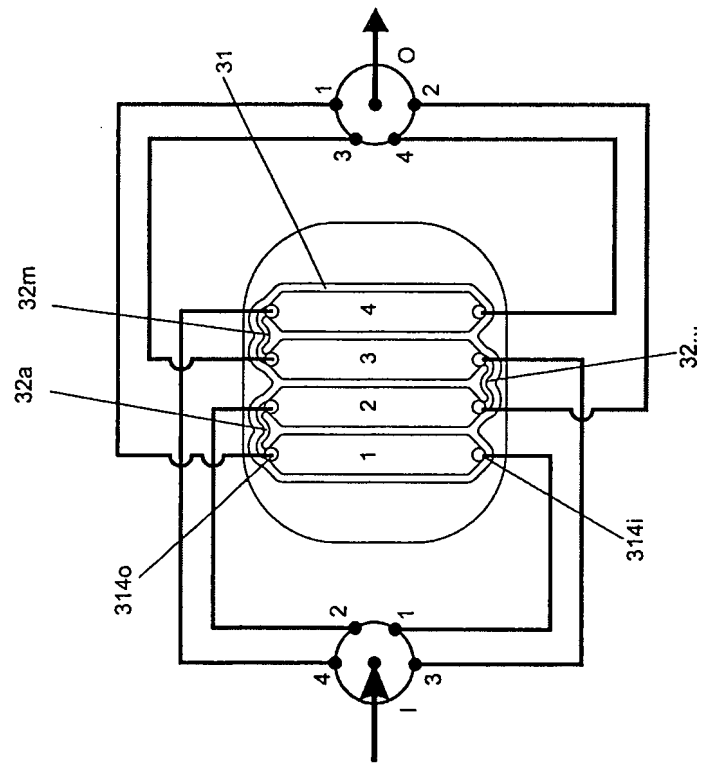
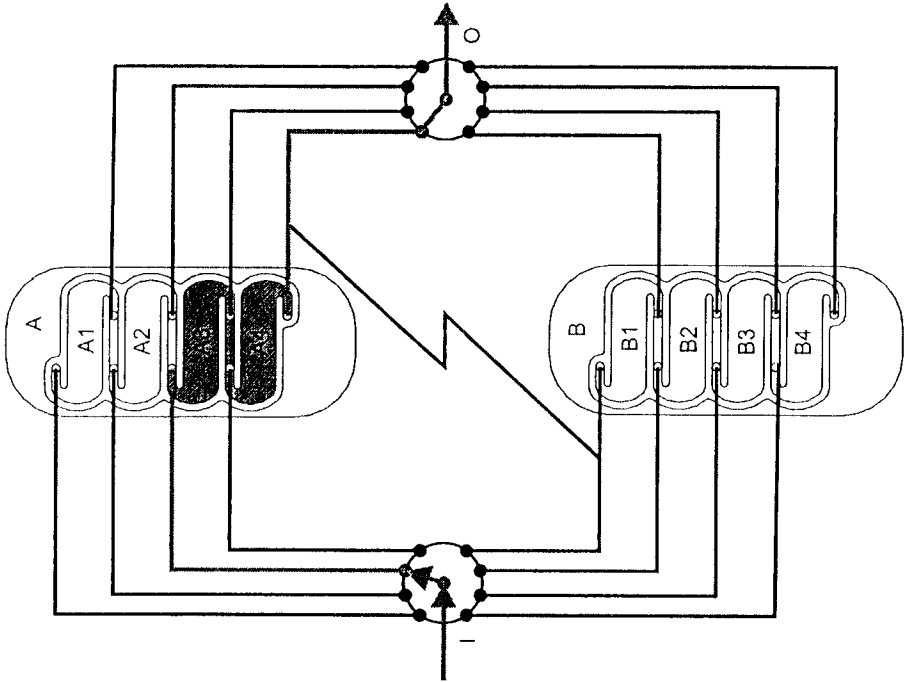


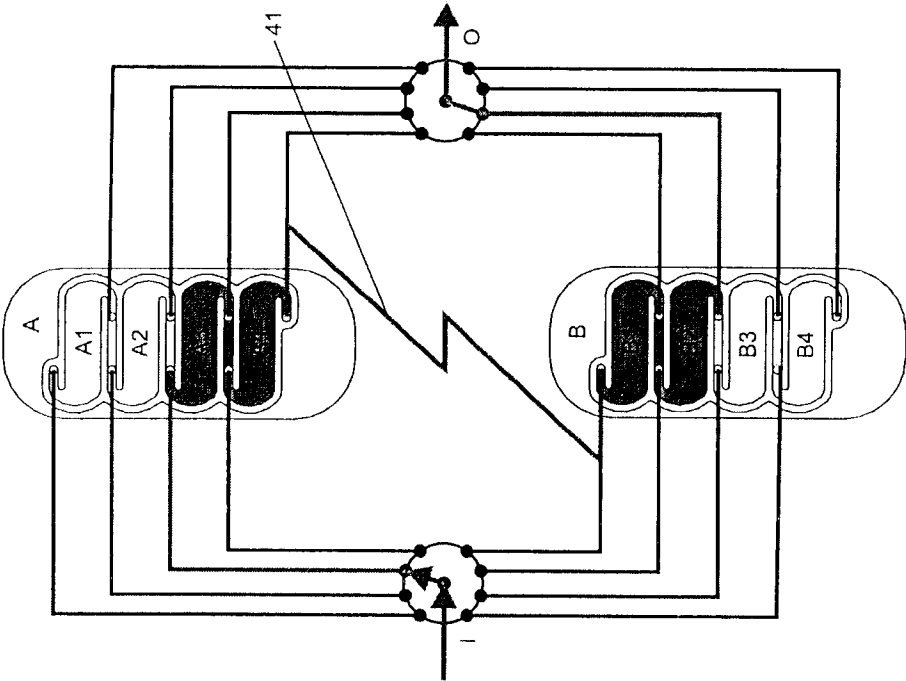
圖 3 第



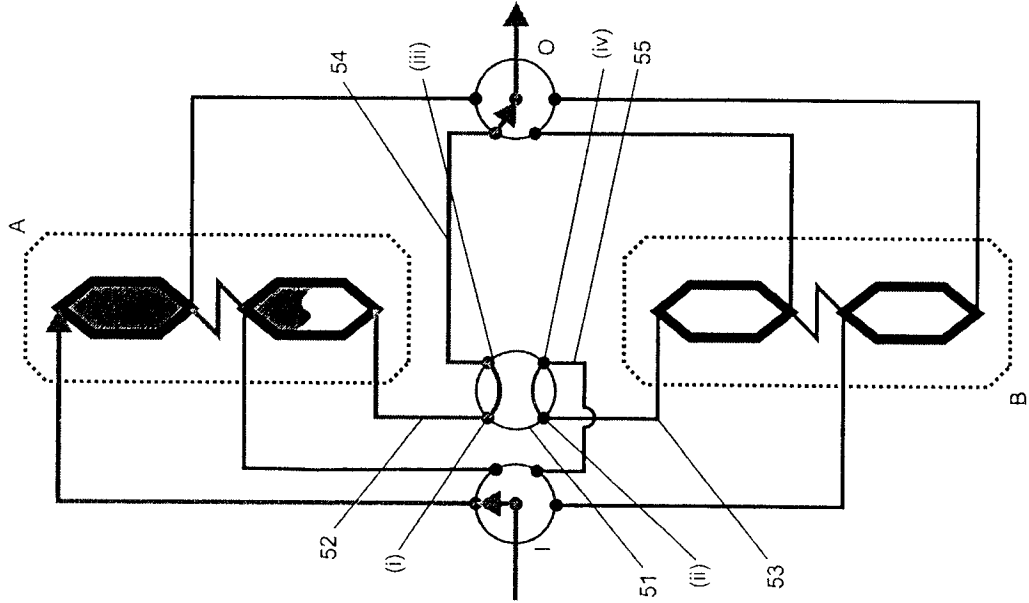
第4(b)圖



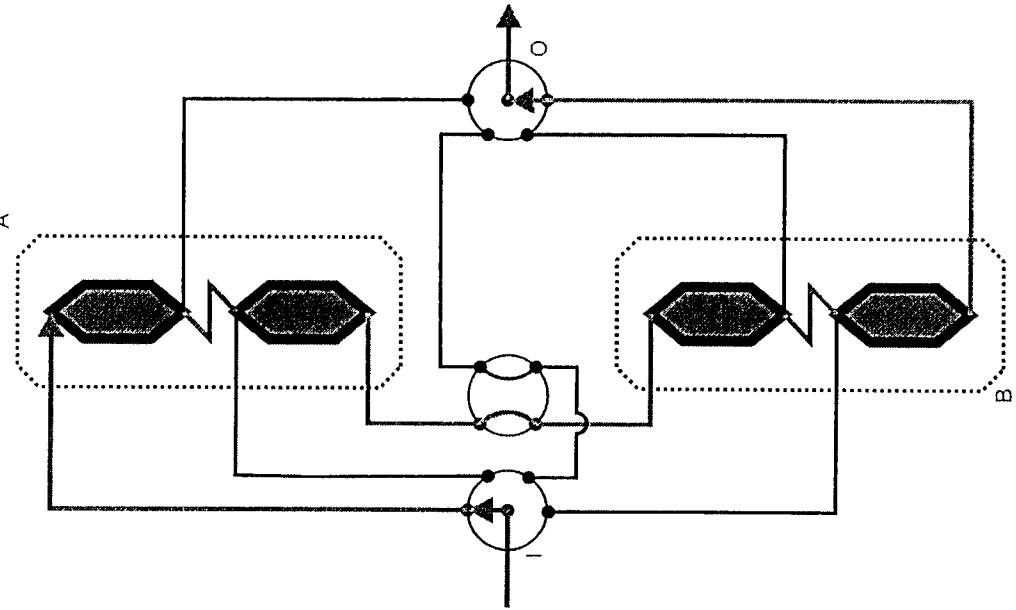
第4(a)圖



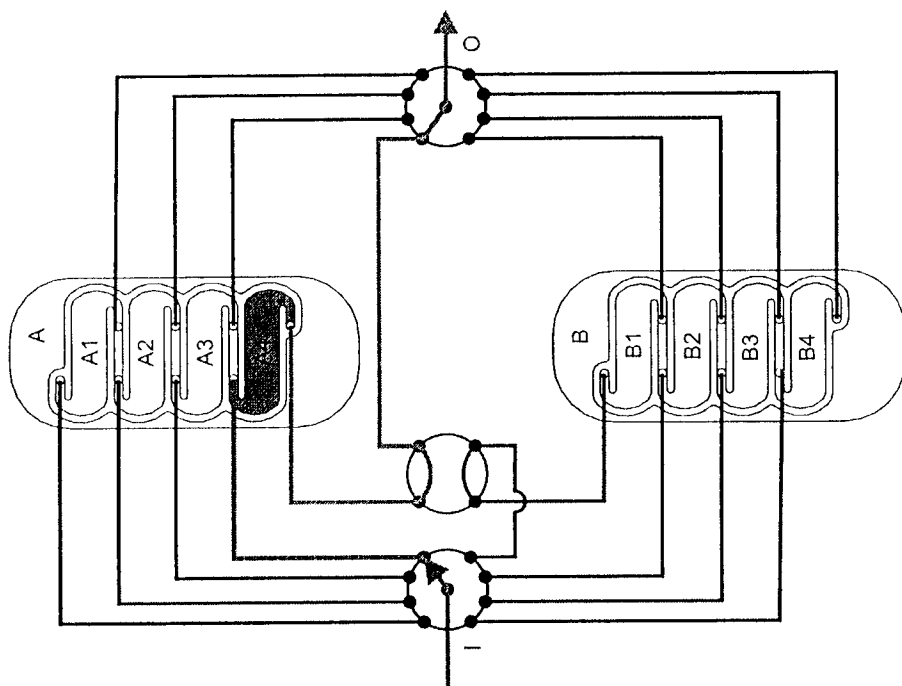
第5(a)圖



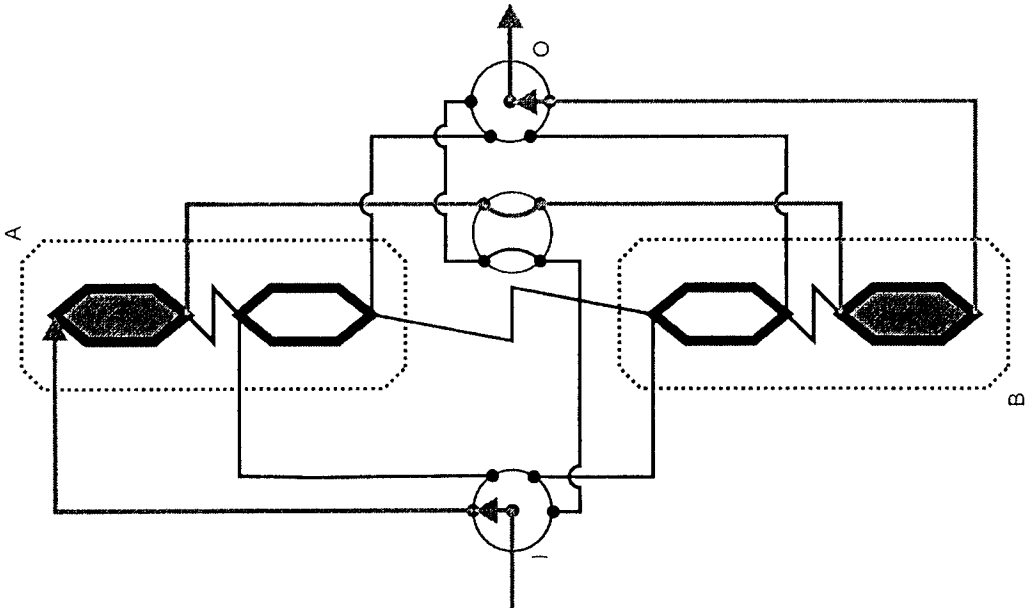
第5(b)圖



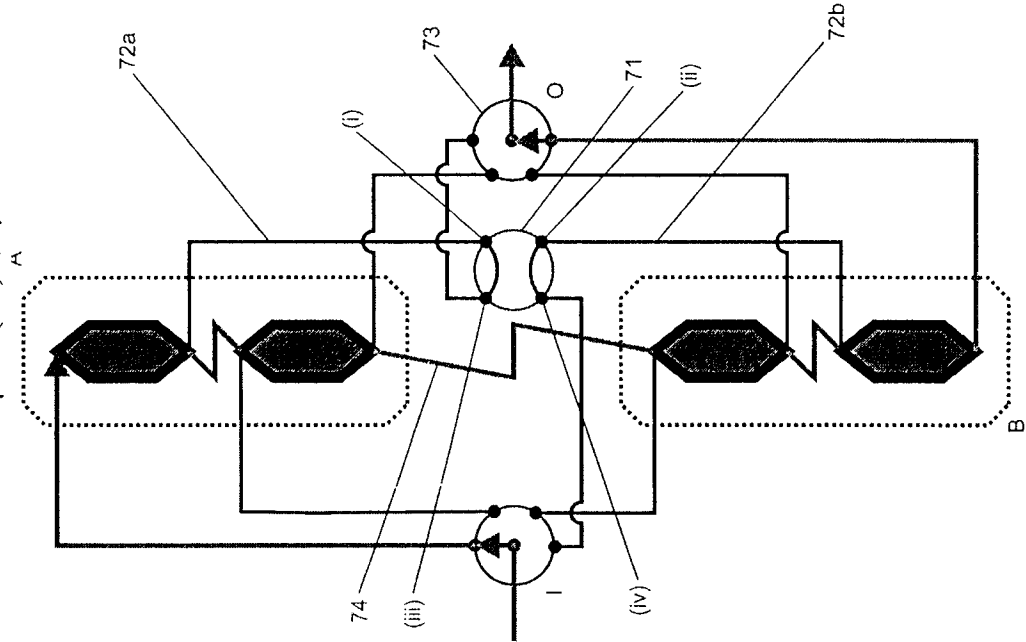
第6(b)圖



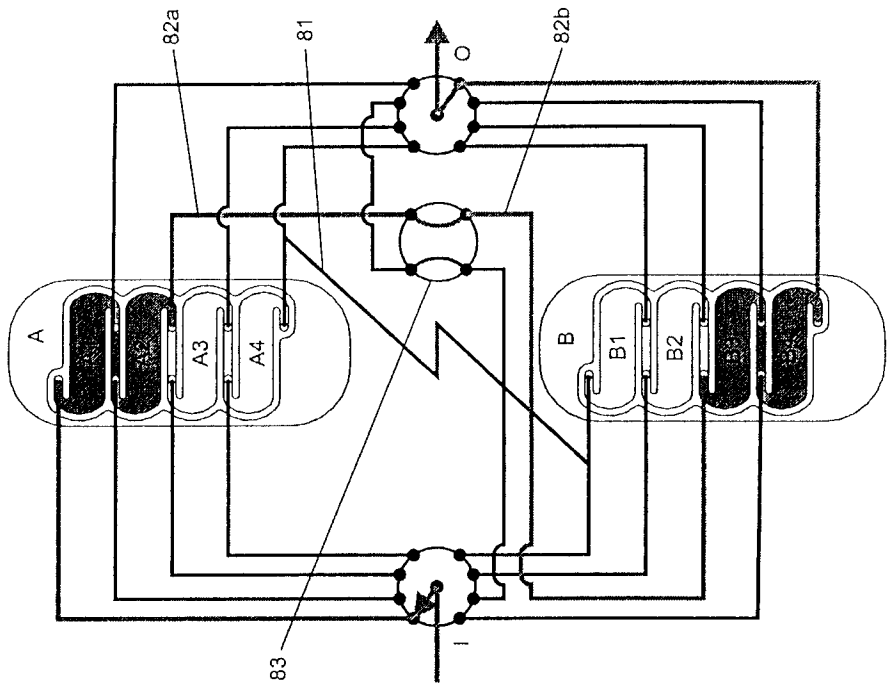
第7(b)圖



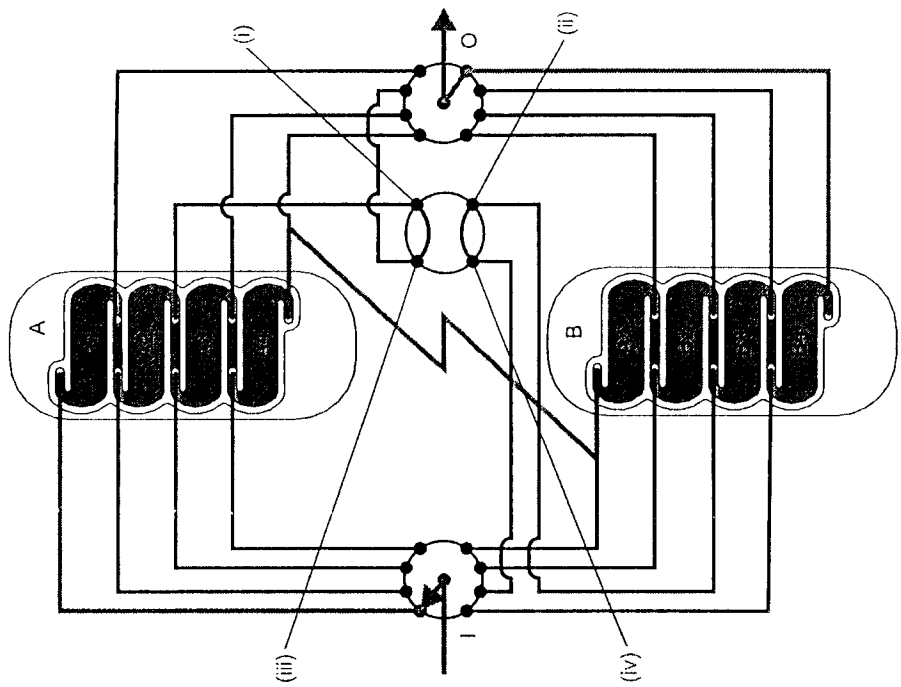
第7(a)圖



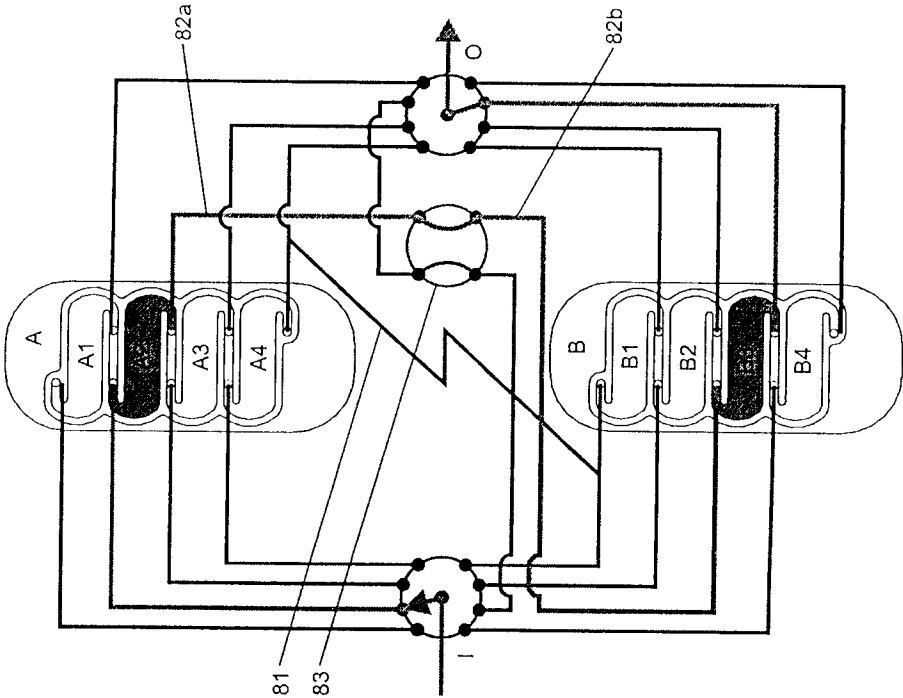
第8(b)圖



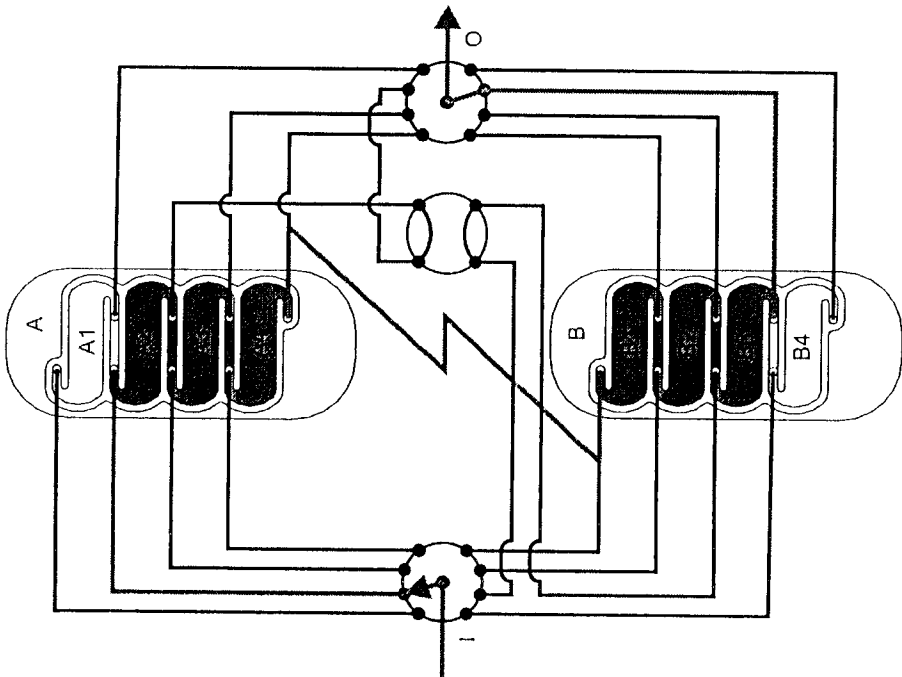
第8(a)圖



第8(d)圖



第8(c)圖



第9(a)圖

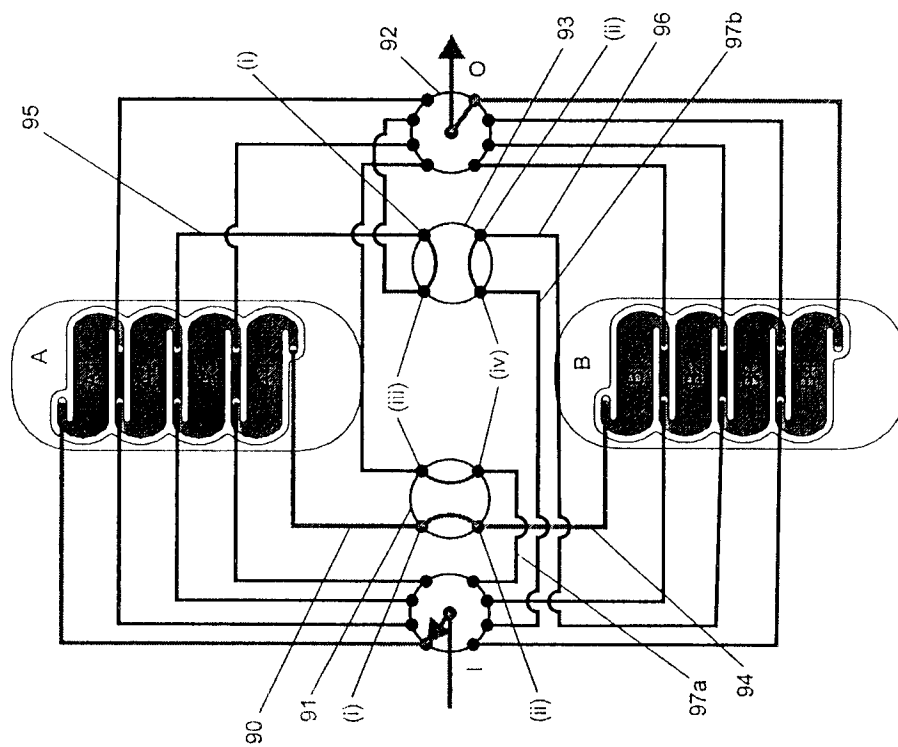
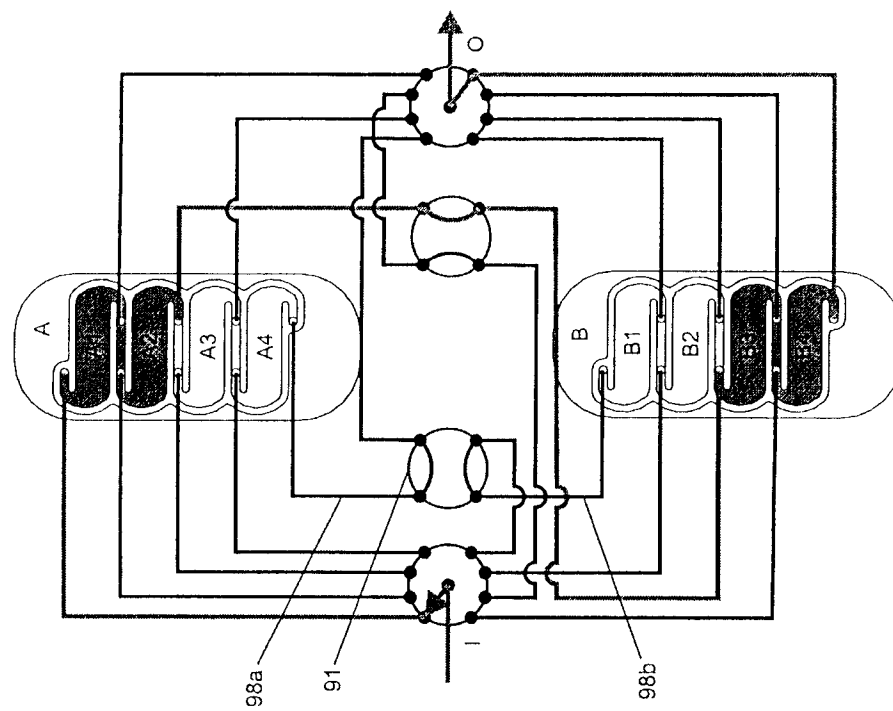
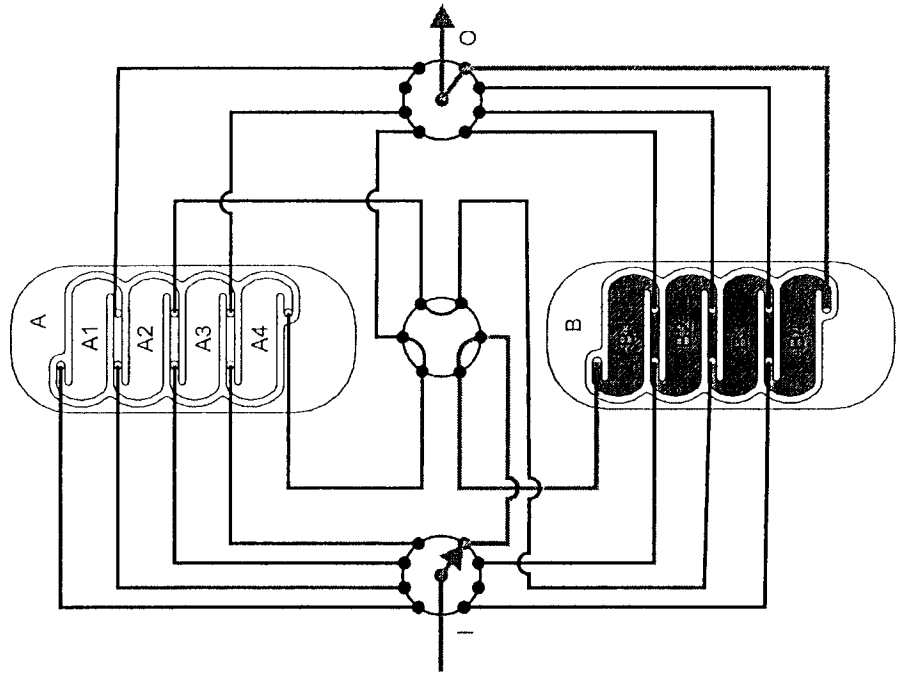


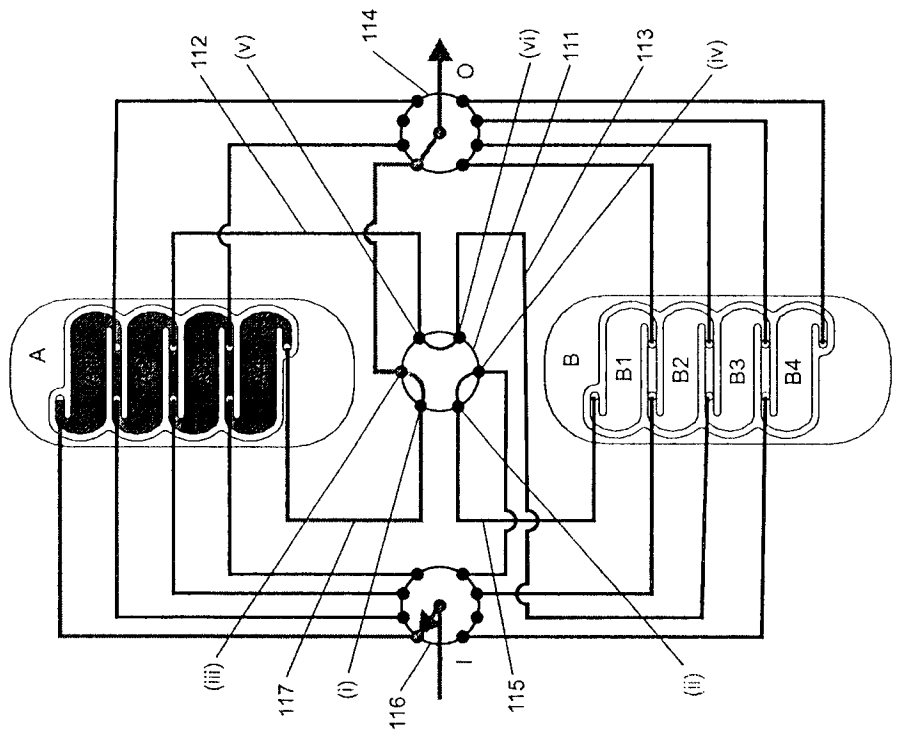
圖 9(b)



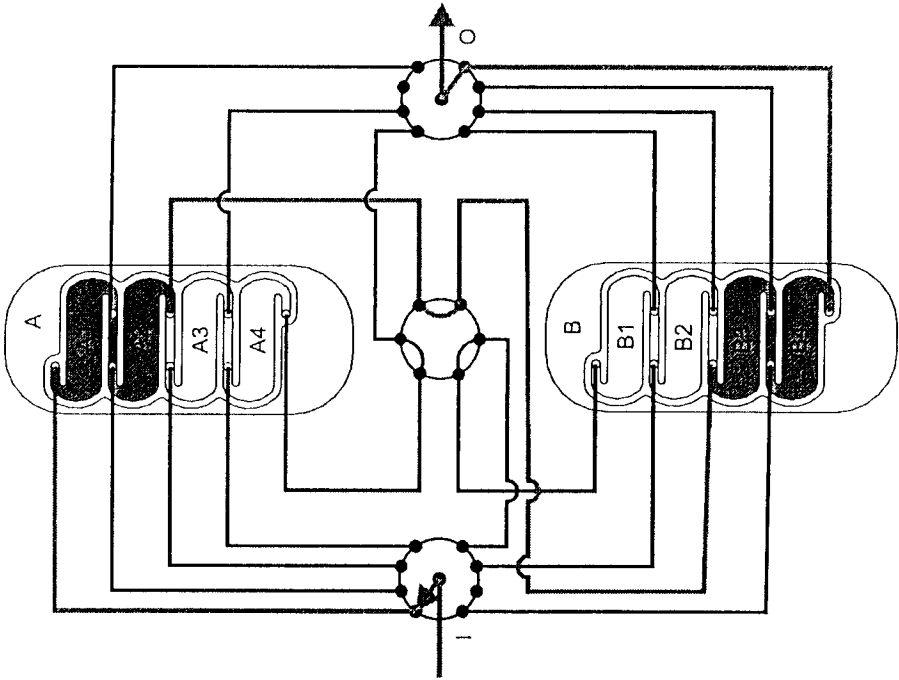
第10(b)圖



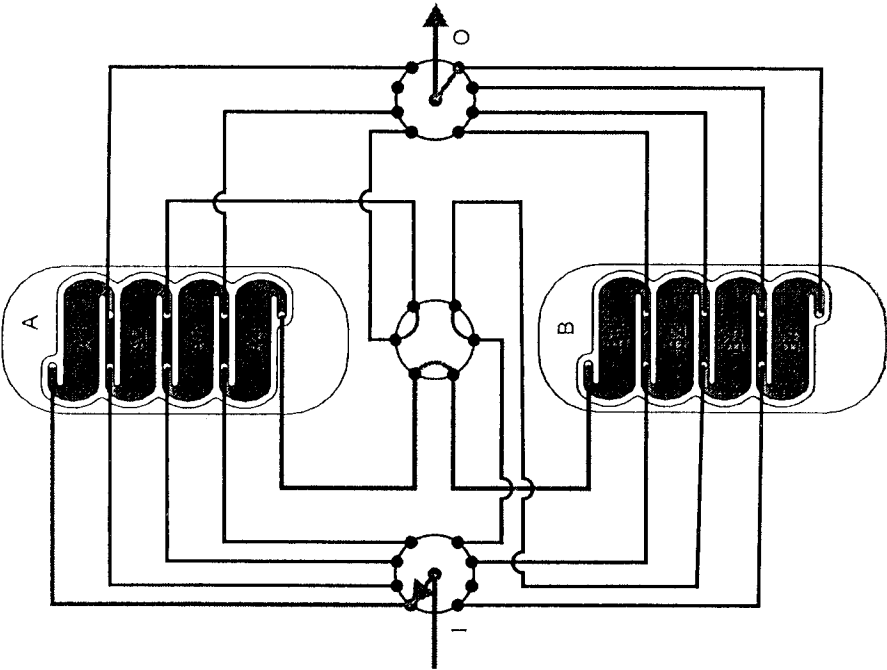
第10(a)圖



第10(d)圖



第10(c)圖



四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

1a-1n 取樣區
2a-2n 連接通道
3、8 選擇閥
4、6 輸入
5a-5x 輸出埠
7、12 通道
9、11 輸出
10a-10y 輸入埠
I 輸入選擇閥
O 輸出選擇閥

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

洗(91)與橋接(93)切換閥)可達成的各種暴露於取樣區的液體樣本圖案(包括非相鄰取樣區),及如何適當設定相同的四個閥,以填充、沖洗或準備使用流量槽A或B。

如上所述,任何圖示為 2×2 閥的切換閥可為任何適合的多埠切換閥(亦稱作「噴射閥」),例如 $n\times 2$ 切換閥,特別係 3×2 切換閥。

在上述實施例中(大致如第9圖所示),在使用兩個四埠之 2×2 切換(噴射)閥的情況下,「填充/沖洗」和「橋接」功能係由兩個獨立切換閥(91)和(93)提供。在本發明微流體裝置的替代實施例中,「填充/沖洗」和「橋接」功能可結合至具大於 2×2 切換能力的單一切換閥(例如 3×2 切換閥)。故在一些實施例中(參照第10圖),微流體裝置包含切換閥(111),切換閥至少可連接至:(i)第一取樣區(117)的輸出;(ii)第二取樣區(115)的輸入;以及(iii)第二(輸出)選擇閥(114)的輸入,如此(即輸入/輸出和閥構造配置以提供)液流可從第一取樣區的輸出切換到第二取樣區的輸入或第二(輸出)選擇閥的輸入;其中該切換閥較佳進一步連接至(iv)第一(輸入)選擇閥(116)的輸出,如此輸入到該第二取樣區的液流可從第一(輸入)選擇閥的該輸出或從該取樣區的該輸出切換。然在此實施例中,該切換閥可進一步連接至至少一者:(v)第三取樣區(112)的輸出;以及(vi)第四取樣區(113)的輸入,其中第一和第二取樣區彼此相鄰,第三和第四取樣區彼此不相鄰,如此(即輸入/輸出和閥構造配置使):

在本發明方法的其他步驟前或後實行將取決於特殊應用或裝置用途或實行製程。本發明的微流體裝置和方法提供此靈活性的可能性。

故本發明的方法可施以偵測：個別液體樣本中的複數個分析物；及/或複數個液體樣本中的個別分析物。在一些實施例中，至少二取樣區（較佳為裝置的所有取樣區）適於偵測液體樣本中的至少一分析物存在與否。在本發明針對偵測液體樣本之分析物的一方法實施例中，較佳地，該等取樣區的至少一取樣區係生物感測器。較佳地，該等取樣區的所有取樣區係生物感測器及/或 SAW 感測器。

在針對偵測的一些方法實施例中，至少二該等感測區各自適於先實行上述使二液體樣本暴露於二（組）樣本區域的方法，以偵測不同分析物存在與否，接著實行上述使共同液體暴露於該等取樣區的方法，以偵測共同液體樣本中的至少二分析物存在與否。然在替代實施例中，至少二該等取樣區各自適於先偵測相同分析物存在與否的方法（藉由實行上述使共同液體暴露於該等取樣區的方法），接著藉由實行上述使二液體樣本暴露於二（組）不同取樣區的方法，以偵測至少二液體樣本中的此分析物存在與否。

本發明的任何方法可進一步包含控制及/或檢查第一（輸入）選擇閥、第二（輸出）選擇閥及/或至少一切換閥（若有提供）設定的步驟。控制及/或檢查步驟較佳係