



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103282706 B

(45) 授权公告日 2016. 01. 20

(21) 申请号 201280004320. 3

(22) 申请日 2012. 01. 20

(30) 优先权数据

11151705. 8 2011. 01. 21 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 06. 25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/050835 2012. 01. 20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/098214 EN 2012. 07. 26

(73) 专利权人 拜奥卡蒂斯股份有限公司

地址 比利时梅赫伦

(72) 发明人 罗埃尔·彼得曼

约翰尼斯·凡爱默伦

雷霍德·温贝格尔-弗里德尔

亨里克·凡阿默龙根

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 张华卿 郑霞

(51) Int. Cl.

F16K 99/00(2006. 01)

(56) 对比文件

US 2007026269 A1, 2007. 02. 01,

WO 2009149986 A1, 2009. 12. 17,

CN 101588838 A, 2009. 11. 25,

CN 101520034 A, 2009. 09. 02,

审查员 刘建平

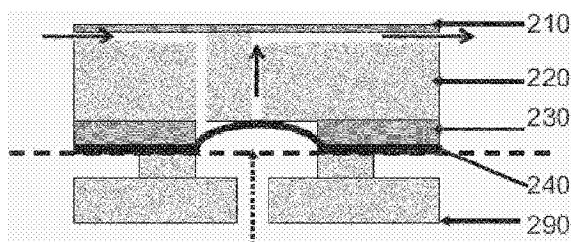
权利要求书3页 说明书13页 附图5页

(54) 发明名称

微泵或常闭式微阀

(57) 摘要

本发明涉及用于生物传感器中的微阀、微流控设备、这样的设备的用途以及微流控元件。生物传感器用于检测生物样品中的分子和/或离子，诸如蛋白质、药物、DNA、RNA、激素、葡萄糖、胰岛素、酶、真菌、细菌等。传感器可以用于诊断应用，但例如，药物，如治疗药物或药物滥用也可以在如血液、尿以及唾液中被检测到。



1. 一种用于微流控设备中的常闭型微阀,包括主体部分、阀座、出口开口、入口以及一个或多个柔性的预压缩的或预拉伸的分隔物,所述一个或多个柔性的预压缩的或预拉伸的分隔物被布置成使得在常闭状态中预压缩或预拉伸迫使所述一个或多个柔性的预压缩的或预拉伸的分隔物贴着阀座,

其中所述一个或多个柔性的预压缩的或预拉伸的分隔物是膜,

其中所述主体部分具有入口通道和出口通道且其中所述入口通道和所述出口通道以相对于所述膜的平面成 45 到 135° 之间的角度进入所述阀座周围的室,

且其中所述微阀被布置成通过施加到所述一个或多个柔性的预压缩的或预拉伸的分隔物的外侧上的真空力而被打开。

2. 如权利要求 1 所述的常闭型微阀,其中所述膜是非穿孔的膜。

3. 如权利要求 1 至 2 中任一项所述的常闭型微阀,还具有腔、通道、密封件、粘合剂、流量调节器、控制器以及框架中一种或多种。

4. 如权利要求 3 所述的常闭型微阀,其中所述密封件是密封环,且所述流量调节器是限流器。

5. 如权利要求 1 至 2 中任一项所述的常闭型微阀,其中所述阀座具有比所述一个或多个柔性的预压缩的或预拉伸的分隔物的宽度小的宽度,且每一个所述一个或多个柔性的预压缩的或预拉伸的分隔物具有大于所述阀座的区域。

6. 如权利要求 5 所述的常闭型微阀,其中所述微阀还包括用于将所述主体部分流体密封固定到所述一个或多个柔性的预压缩的或预拉伸的分隔物中的每一个的大于所述阀座的所述区域的装置。

7. 如权利要求 6 所述的常闭型微阀,其中用于流体密封固定的所述装置是双面胶带。

8. 如权利要求 1 所述的常闭型微阀,其中所述角度是 75 到 105° 之间。

9. 如权利要求 1 所述的常闭型微阀,其中所述角度是 80 到 100° 之间。

10. 如权利要求 1 所述的常闭型微阀,其中所述角度是 90° 。

11. 如权利要求 1 至 2 中任一项所述的常闭型微阀,具有开口,该开口适于允许施加外力以至少有助于打开所述微阀。

12. 如权利要求 11 所述的常闭型微阀,其中所述开口适于允许流体压力被施加到所述一个或多个柔性的预压缩的或预拉伸的分隔物的面,该面远离与所述阀座接触的面。

13. 如权利要求 12 所述的常闭型微阀,其中所述流体压力是真空。

14. 如权利要求 1 至 2 中任一项所述的常闭型微阀,其中所述阀座的高度是所述出口开口的第一高度的 1.1-5 倍。

15. 如权利要求 14 所述的常闭型微阀,其中所述阀座的高度是所述出口开口的第一高度的 1.2-2.5 倍。

16. 如权利要求 15 所述的常闭型微阀,其中所述阀座的高度是所述出口开口的第一高度的 1.5-2 倍。

17. 如权利要求 1 所述的常闭型微阀,其中所述一个或多个柔性的预压缩的或预拉伸的分隔物包括选自包括弹性体的组的材料,或其中所述一个或多个柔性的预压缩的或预拉伸的分隔物被预拉伸到超过初始尺寸 1 倍到高达 10 倍的伸长率。

18. 如权利要求 17 所述的常闭型微阀,其中所述弹性体是 PDMS、天然橡胶、合成橡胶或

热塑性塑料。

19. 如权利要求 17 所述的常闭型微阀,其中所述弹性体是饱和橡胶或不饱和橡胶。

20. 如权利要求 17-19 中任一项所述的常闭型微阀,其中所述一个或多个柔性的预压缩的或预拉伸的分隔物被预拉伸到初始尺寸 1.05 到 7 倍之间的伸长率。

21. 如权利要求 20 所述的常闭型微阀,其中所述一个或多个柔性的预压缩的或预拉伸的分隔物被预拉伸到初始尺寸 1.1 到 5 倍之间的伸长率。

22. 如权利要求 21 所述的常闭型微阀,其中所述一个或多个柔性的预压缩的或预拉伸的分隔物被预拉伸到初始尺寸 1.25 到 2 倍之间的伸长率。

23. 微流控元件,包括根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的常闭型微阀。

24. 如权利要求 23 所述的微流控元件,其中所述微流控元件是微流控泵。

25. 如权利要求 23 或 24 所述的微流控元件,其中所述微流控元件用于在高温下使用和/或用于减轻渗漏。

26. 微流控设备,包括:不超过四层,该四层包括覆盖层、在所述覆盖层下面的第一图案化层、在所述第一图案化层下面的中间层以及在所述中间层下面的第二图案化层;以及一个或多个根据权利要求 1 至 22 中任一项所述的常闭型微阀。

27. 如权利要求 26 所述的微流控设备,包括样品输入单元和/或一个或多个处理单元、或一个或多个容器、或者过滤器、微致动器、密封物、进口、出口、入口、偏置装置中的一种或多种。

28. 如权利要求 27 所述的微流控设备,其中所述容器是试剂容器,且所述微致动器是泵。

29. 如权利要求 26 至 28 中任一项所述的微流控设备,其中所述微流控设备是以下中的一种或多种:生物传感器、盒。

30. 如权利要求 29 所述的微流控设备,其中所述盒是用于诊断的盒。

31. 如权利要求 29 所述的微流控设备,其中所述盒呈一次性盒的形式。

32. 如权利要求 29 所述的微流控设备,其中所述盒在包装中,所述包装能够处于真空或压力下。

33. 如权利要求 32 所述的微流控设备,其中所述包装包括用于维持压力的另外的密封物。

34. 如权利要求 26 至 28 中任一项所述的微流控设备,其中所述微流控设备具有检测窗口以允许检测器被布置成邻近所述微流控设备并允许检测一种或多种分子和/或离子的存在、不存在和/或量,用于细胞培养,以及允许检测磁性颗粒的存在、不存在和/或量。

35. 如权利要求 34 所述的微流控设备,其中所述分子和/或离子是核酸、抗体、激素、葡萄糖、真菌、细菌、病毒。

36. 如权利要求 34 所述的微流控设备,其中所述分子和/或离子是蛋白质。

37. 如权利要求 34 所述的微流控设备,其中所述分子和/或离子是 DNA、RNA、细胞膜或胰岛素。

38. 如权利要求 34 所述的微流控设备,其中所述分子和/或离子是细胞膜碎片。

39. 如权利要求 34 所述的微流控设备,其中所述分子和/或离子是细胞器官。

40. 如权利要求 34 所述的微流控设备,其中所述分子和/或离子是酶。

41. 如权利要求 34 所述的微流控设备,其中所述分子和 / 或离子是药物。
42. 如权利要求 35 所述的微流控设备,其中所述细菌是致病菌。
43. 如权利要求 26 至 42 中任一项所述的微流控设备的用途,用于检测一种或多种分子和 / 或离子的存在、不存在和量,和 / 或分离一种或多种分子和 / 或离子,和 / 或纯化一种或多种分子和 / 或离子,用于在分析中的阵列中的细胞培养。
44. 如权利要求 43 所述的用途,其中所述分子和 / 或离子是核酸、激素、葡萄糖、真菌、细菌、病毒。
45. 如权利要求 43 所述的用途,其中所述分子和 / 或离子是蛋白质。
46. 如权利要求 43 所述的用途,其中所述分子和 / 或离子是 DNA、RNA 或胰岛素。
47. 如权利要求 43 所述的用途,其中所述分子和 / 或离子是酶。
48. 如权利要求 43 所述的用途,其中所述分子和 / 或离子是药物。
49. 如权利要求 44 所述的用途,其中所述细菌是致病菌。

微泵或常闭式微阀

技术领域

[0001] 本发明涉及用于生物传感器中的微阀和 / 或微泵、微流控设备、这样的设备的用途以及微流控元件。本发明尤其涉及用于诊断应用的微流控盒(microfluidic cartridge)。微流控盒可以用于插入到气动仪器的平行气动界面中,一种用于与微流控盒连接且在气动仪器之间的界面,一种包括这样的微流控盒的用于在微流控盒内流体致动的系统和这样的界面以及涉及气动仪器。

背景技术

[0002] 生物传感器用于检测生物样品中的分子和 / 或离子,诸如蛋白质、药物、DNA、RNA、激素、葡萄糖、胰岛素、酶、真菌、细菌等。传感器可以用于诊断应用,但是例如药物,如治疗药物或药物滥用也可以在如血液、尿以及唾液中被检测到。

[0003] 这样的测试被发展用在许多不同的环境中,如在用于医疗应用的护理时候,或发生药物滥用(DOA)的任何期望的地方,如路边。在所有情形中,都需要稳定、可靠且灵敏的设备,该设备还必须成本低廉,因为在测量后需要丢弃该设备。

[0004] 实施这样的生物化学分析需要一定程度的流体处置,至少样品流体必须被引入到感测设备中,以便允许靶向分子结合至传感器表面。术语流体指的是流质且可以指液体、气体及其组合。根据分析种类,设计了或多或少复杂的微流控系统。由于样品本身产生污染,其在测量期间和测量之后禁止与仪器接触且必须被安全地存储在如盒内。

[0005] 一直集中在开发充分集成的芯片上的微流控生化系统或芯片实验室系统(lab on chip system)。这些微流控系统的问题是操纵来自不同反应室和至不同反应室的流体,为此通常需要诸如泵和阀的微致动器。可以以许多方法进行泵送和阀调节,Oh&Ahn 给出了微阀构想的概述且 Laser&Santiago 给出了微泵的概述(K. W. Oh&C. H. Ahn, 'A review of microvalves', J. Micromech. Microeng. 16(2006)R13 - R39 和 D. J. Laster&J. G. Santiago, 'A review of micropumps', J. Micromech. Microeng. 14(2004)R35 - R64)。

[0006] 对于在医疗诊断或其他应用方面的集成的盒来说,重要的是可靠地存储(生物)化学试剂。例如,湿试剂在存储时可以不蒸发和 / 或渗漏出。一些试剂不能够或仅有限地接触携带细菌和真菌的氧气或环境空气。优选常闭型阀。因此,基于使用微致动器,即可单个定址的阀和泵处置活性流体的微流控系统方面的挑战是在使用诸如芯片或盒的设备之前液体的存储。为了在芯片 / 盒未被定地址,即不起作用时防止不期望的流体流动和混合,必须密封试剂室。此外,为了长的使用寿命,此密封必须具有高质量,即在长时间段内和高温下挥发性组分的低渗透且无渗漏,同时在(分析)仪器内不存在盒使得不能够致动动力密封设备。另外的特征在于当使用时,用盒和仪器内存在的工具应该容易打开这些密封。为了低的成本且低的复杂度,优选不需要额外的元件,像机械穿透或局部加热以破坏密封,而使用存在的用于致动流体的流体致动装置。图 1 显示了已知的阀或微泵。通过使用致动器将薄膜的底部按压到压力室内来以机械方式闭合隔膜。在微泵中,致动器前后移动。作为阀,在被致动器闭合之前,通常是打开的。这种阀或微泵的问题是致动器与压力室或孔(由“1”

表示)的对准,尤其在存在多个阀时。

[0007] 多篇文献叙述了阀及其用途。

[0008] US2010137784(A1) 详述了一种单向阀,包括座和具有位于座上的内部部分的膜,其中在使用时,内部膜部分被选择性地偏离座,使得产生从膜的一侧到另一侧的流路以便打开阀,且其中膜的外部外周部分比内部部分硬,使得膜偏离被基本上限制到仅内部部分。单向阀可以被使用在用于灌注系统的泵中。此文献并未描述常闭型阀。膜是穿孔的。阀依赖于致动阀的流体压力。此外,所使用的双材料膜是相当复杂的。

[0009] US2010171054(A1) 详述了一种集成的微阀系统,包括至少第一流体支路和由控制通道内的控制压力控制的微阀。微阀适于控制第一流体支路内的流体流动。限流器布置位于控制端口与控制通道之间以产生微阀的预定的开启和关闭响应特征。优选地,限流器布置包括平行布置的放气通道和充气通道。每一个通道包括止回阀和限流器,限流器可以具有不同的流量限制以产生微阀的不同的开启和关闭响应特征。

[0010] 此文献并未描述常闭型阀。不需要充气 and 放气来操作阀。系统在没有电源时不可靠,如必须维持足够的压力来保持阀关闭。

[0011] US2007275455(A1) 描述了一种带阀的微流控设备,公开了结合这种设备的微流控细胞培养设备和系统。带阀的微流控设备包括基底、液体可以穿过其从设备内的一个工作站移动到另一个工作站的微通道以及适于在开启和闭合状态之间转换以控制流体流过微通道的气动微阀。微阀由三个柔性膜形成,其中一个响应于施加到阀的气动压力,而另两个发生变形以产生更密封的通道横截面。细胞培养设备提供了阀调节以允许将细胞受控地加载到设备的单个孔内并交换孔内的细胞培养组分。

[0012] US2007237686(A1) 详述了膜阀并提供了用于微流控设备的自锁阀结构。多路分离器可以用于定址自锁阀结构。膜阀和自锁阀结构可以用于形成气动逻辑回路,包括处理器。

[0013] US2010151565(A1) 详述了一种用于检测样品中的靶向核苷酸序列的存在、不存在和/或量的盒,包括一个或多个核酸序列。盒包括可彼此连接的第一部件和第二部件,第一部件包括至少第一流体开口和第一密封表面且第二部件包括至少第二流体开口和第二密封表面。当第一部件和第二部件连接时,第一流体开口与第二流体开口流体相通且第一密封表面与第二密封表面是可贴着彼此移动的以密封第一流体开口与第二流体开口之间的流体相通。该发明的特征在于盒包括用于在第一密封表面的方向上偏置第二密封表面的偏置装置。

[0014] US2010078584(A1) 详述了一种阀设备,包括基底和弹性膜,膜至少在阀区域周围被连接至基底。基底包括第一通道和第二通道,两个通道均终止于阀区域,第一通道在阀区域内具有第一通道终止表面且第二通道在阀区域内具有第二通道终止表面,其中第一通道终止表面的面积显著大于第二通道终止表面的面积。

[0015] 目前的微阀的不足在于这些微阀不能够经受住超过 1 巴的压力。此外,目前的微阀不能够在高温下使用。

发明内容

[0016] 本发明的目的是提供一种微阀、微泵、微流控设备、这样的设备的用途、微流控元件或生物传感器、生物反应器或包括这样的微阀的微全分析系统。

[0017] 本发明涉及用于使用在微流控设备中的常闭型微阀,包括阀座、出口开口、入口以及一个或多个柔性的预拉伸的或预压缩的分隔物(separator),优选膜或隔膜,该一个或多个柔性的预拉伸的或预压缩的分隔物被布置成使得在常闭状态至预拉伸或预压缩迫使一个或多个分隔物贴着阀座。作为分隔物,可以使用非穿孔的膜或隔膜。这具有下述优势:微阀的操作不依赖于致动阀的流体压力且进一步导致更可靠的闭合状态。

[0018] 这样的阀可以被用作微泵、微流控设备等中的微流控元件。本发明的实施方案可以如应用在其中要求快速、灵敏且便宜的测试的任何生物感测应用中。还可以应用在用于诊断应用和生命科学的盒中。

[0019] 因此,本发明提供了一种用于使用在化学传感器、生物传感器以及生物反应器中的阀,且包括在检测分子/离子的微流控设备、以及诸如微全分析系统的系统中的用途。这样的生物传感器、生物反应器以及系统通常具有取样单元、一个或多个试剂容器、使这些试剂容器互联的微流控通道以及根据本发明实施方案的至少一个阀。

[0020] 这样,本发明的实施方案可以克服一个或多个上述缺点和/或问题,而不会损害其的其他期望的特征。

[0021] 根据本发明实施方案的阀可以被用在盒中且可以几乎不具有渗漏,这是比现有技术的阀的显著改进。本设计的试验显示出没有因阀(测试了>100个盒)的渗漏而导致故障。

[0022] 设想增加的可靠性主要是因为阀膜的预拉伸或预压缩,即膜被偏置贴着阀座,而不必需要电源。任选地,膜可以被进一步按压贴着阀座。向膜的远离阀座的面施加压力进一步增大了阀的渗漏压力,如通道内产生的压力。

[0023] 盒可以包括取样单元、容器诸如试剂容器、过滤器、泵、混合室、反应器室中的一种或多种。盒可以是一次性盒。

[0024] 例如,本发明可以提供一种可以被用在自动化富集方案的一个实施方案中的阀。该方案可以由如呈盒形式的诊断设备来执行,该诊断设备包括阀且适于任选地分离、确认和/或纯化病原体遗传信息诸如来自流体样品的DNA或RNA、或病原体蛋白、抗体或针对病原体引起的抗体的一部分、病原体脂质、病原体细胞膜或其部分、病毒或其部分等,流体样品诸如体液样品,如0.1-10ml或1-5ml的全血液样品、尿样品、唾液样品、精液样品、痰样品、创伤渗出物样品、眼泪样品、呼出的气体样品等。其他样品可以从诸如受到污染的空气或水样品的空气或水样品中获得。盒可以如包括过滤器。过滤器可以用于在选择性地溶解细胞诸如溶解哺乳动物、爬行动物或鸟类或昆虫细胞之后滤出完好无损的病原体或其部分。例如,用于洗涤的装置可以被提供且洗涤后,装置被提供使得病原体可以被溶解在过滤器上且遗传信息诸如DNA或RNA被洗脱以便进一步纯化且任选地扩增如通过PCR。使用大体积的流体样品诸如血液样品结合过滤方法需要可靠的阀,诸如本发明的实施方案中提供的可以经受住超过1巴的压力的阀。这些高的压力是获得足够的通过时间所需要的。

[0025] 当阀处于常闭型条件时,本发明实施方案中的预拉伸的或预压缩的膜密封接触阀座。例如,密封接触可以将试剂室与通道密封开。根据本发明实施方案的阀的特征可以是下面的一个或多个:

[0026] - 预拉伸的或预压缩的柔性膜或隔膜以及相应的阀座;

[0027] - 该阀通常是闭合的,且因此适合于试剂存储;

[0028] - 为了打开阀,向膜的外侧(与流体通道侧相对)施加诸如真空的力(气动致动);

- [0029] - 任选地, 阀是泵和 / 或其他微流控元件的一部分 ; 以及
- [0030] - 预拉伸或预压缩分隔物可以任选地与在闭合状态中向分隔物施加压力相结合, 这提供了采用 0.5-2 巴量级的压力未显示出渗漏的非常可靠的阀。
- [0031] 通过增加阀座的尺寸, 如高度、宽度或厚度, 膜可以被进一步预拉伸或预压缩, 增强了闭合状态时对渗透的抵抗性, 由此进一步改进了可靠性。
- [0032] 为了提供对渗漏的增强的抵抗性, 在本发明的示例中, 柔性的膜可以在预拉伸的或预压缩的状态时通过双面胶带层被附着到阀的主体。
- [0033] 可选择的且独立的本发明包括微阀, 其包括主体部分、膜以及阀座, 主体部分具有入口通道和出口通道且其中入口通道和出口通道以相对于膜的平面成 45 到 135° 之间、优选 75 到 105° 之间、更优选 80 到 100° 之间如 90°, 即大体竖直的角度进入阀座周围的室。阀主体可以由一层或多层材料, 诸如塑料形成, PMMA 是塑料的一种示例, 且入口通道和出口通道的至少一部分通过穿过阀主体的通孔形成。
- [0034] 本发明还包括一种系统, 诸如微全分析系统, 包括一个或多个根据本发明实施方案的阀、根据本发明任一个实施方案的微流控元件或根据本发明任一个实施方案的微流控设备。

附图说明

- [0035] 参考附图, 将进一步阐明本发明的这些和其他方面, 附图中 :
- [0036] 图 1 是现有技术的阀的示意性横截面图。
- [0037] 图 2 是根据本发明的实施方案的微流控设备的示例。
- [0038] 图 3 是根据本发明的实施方案的包括根据本发明的任一个实施方案的阀的微流控设备的示例。
- [0039] 图 4 是根据本发明的实施方案的包括根据本发明的任一个实施方案的阀的微流控设备的示例。
- [0040] 图 5a、b 是根据本发明的实施方案的设备的两个图案化的层的示例。
- [0041] 图 6a-l 是根据本发明的实施方案的示意性横截面图。
- [0042] 图 7a、b 是根据本发明的实施方案的盒和目前的桌的照片。

具体实施方式

- [0043] 由本发明的实施方案提供的隔膜阀或膜阀包括具有两个或更多个端口的阀主体、隔膜(膜)以及“鞍状物”或座, 在座上隔膜闭合阀。隔膜阀可以由致动器控制。
- [0044] 由本发明的实施方案提供的隔膜泵或膜泵阀是正排量泵, 其采用隔膜或膜的往复作用和合适的阀诸如止回阀的组合来泵送流体。
- [0045] 液体被认为是物质的聚集体, 包括能够彼此流过的分子或颗粒, 诸如液体、气体、等离子体及其组合。
- [0046] 体液被广义地解释且包括从活的或死的生物获得的液体或气体。体液并不限于人类或哺乳动物, 而是包括可能携带病原体的任何生物, 诸如脊椎动物或无脊椎动物, 诸如鸟类、哺乳动物、爬行动物、啮齿动物、昆虫、鱼、水生贝壳类动物。
- [0047] 正如说明书和权利要求中使用的, 词汇“分隔物”指的是使流体室与其他室分隔的

元件。为了实现此,分隔物优选是未穿孔的。根据本发明的实施方案,分隔物是无孔的永久性层,这不允许流体从流体室穿过层到另一个元件,如微阀的外面。

[0048] 根据本发明,“预拉伸的”意指分隔物在阀准备用于操作时处于张紧状态,而在其被致动之前处于静止状态,即在阀中。预拉伸可以通过阀座在分隔物被安装在阀中时迫使分隔物延伸来实现和/或分隔物可以在使其处于阀座上的合适位置之前被张紧或延伸。

[0049] 根据本发明,“预压缩的”意指分隔物在阀准备用于操作时处于压缩状态,而在其被致动之前处于静止状态,即在阀中。预压缩可以通过阀座在分隔物被安装在阀中时迫使分隔物压缩来实现和/或分隔物可以在使其处于阀座上的合适位置时以压缩状态被安装。

[0050] 因此,对预拉伸和预压缩来说,分隔物具有处于常闭型且被动的状态的弹性势能。

[0051] 将关于特定的实施方案并参考某些附图描述本发明,但本发明并不限于此,而仅受到权利要求的限制。所描述的附图仅仅是示意性的,而并不是限制性的。在附图中,基于阐释的目的,一些要素的尺寸可能被夸大且不按比例绘制。除非其他地方明确陈述,否则如果当提及单数名词,如“一个(a)”或“一个(an)”、“该(the)”来使用不定冠词或定冠词时,它们包括该名词的复数。

[0052] 使用在权利要求中的术语“包括”不应该被解释为限制于之后所列出的装置;其并不排除其他要素或步骤。因而,表达“包括装置A和B的设备”的范围并不应被限制于仅由部件A和B组成的设备。该表达意指相对于本发明,设备的唯一相关的部件是A和B。

[0053] 此外,说明书和权利要求中的术语第一、第二、第三以及类似术语用于区分类似的要素且不一定用于描述连续的或按时间顺序的次序。应理解,所使用的术语在合适的情形中是可互换的且本文描述的本发明的实施方案能够以非本文描述的或阐释的其他顺序操作。

[0054] 此外,说明书和权利要求中的术语顶部、底部、之上、之下以及类似术语用于描述性的目的而不一定是描述相对位置。应理解,所使用的术语在合适的情形中是可互换的且本文描述的本发明的实施方案能够以非本文描述的或阐释的其他方位操作。

[0055] 本发明涉及常闭型阀,该阀任选地在未被施加外力时保持闭合。为了提供额外的安全性,可以施加外力。

[0056] 根据第一个方面,本发明涉及用于使用在微流控设备中的常闭型微阀,其包括阀座、出口开口、入口以及一个或多个柔性的预拉伸的或预压缩的分隔物,优选膜或隔膜,一个或多个柔性的预拉伸的或预压缩的分隔物被布置成使预拉伸或预压缩迫使一个或多个分隔物贴着常闭状态的阀座。

[0057] 优势在于:如果没有压力用于保持阀关闭,那么常闭型阀是闭合的且无源的,即未提供动力的且因此不依赖于电池或其他电源。这优于那些现有技术需要施加正闭合力的设计,这意味着现有技术的设计需要电源且是有源设备。此外,微通道可以以穿过阀的主体的通孔(via)被提供且这样的通孔设计易于使用传统的MEMS技术或诸如注射成型的宏观技术来处理。

[0058] 作为分隔物,可以使用未穿孔的膜或隔膜。这具有优势:微阀的操作不依赖于致动阀的流体压力并进一步导致更可靠的闭合状态。

[0059] 阀可以被使用在盒中,尤其是一次性盒中,诸如诊断盒。如果使用检测器,那么其可以与阀一起机载放置,但优选地位于盒的外面,这使得设计和实施更容易。这意味着昂贵

的和 / 或复杂的检测单元可以被制造成笔记本电脑的尺寸,同时盒是小尺寸的且是一次性的。

[0060] 出口和入口开口适于允许流体以应用所需的量通过。

[0061] 在示例中,本发明的阀具有一个或多个腔、通道、主体部分、密封件诸如密封环、粘合剂、流量调节器诸如限流器、控制器以及框架。就功能性而言,本发明的阀设置有腔或容器或类似物以便储存流体或使流体通过其中。可以存在一个或多个腔。腔还可以被用作反应室和 / 或检测室。通常,本发明设备的不同部件诸如腔、阀、调节器等通过一个或多个通道连接,允许流体通过。通常,通道是即具有 1-100 μ m 直径的微通道。阀通常具有主体部分,诸如实心体,通常由塑料或类似物形成,但不限于此。为了实现多种功能和 / 或储存流体,阀的部件具有一个或多个密封构件。通常,多层被诸如双面粘合剂的粘合剂连接,或层可以通过性质附着和 / 或通过添加粘合剂附着。为了流动目的,可以设置一个或多个流量调节器,诸如限制器。还可以存在用于实现多个所需功能的控制器。控制器可以是机载微控制器。微控制器可以由板上电源诸如电池提供动力或可以包括光伏电池或太阳能电池或任何其他能量采集设备(energy scavenging device)。

[0062] 在示例中,本发明的阀还包括主体部分且其中阀座具有比一个或多个柔性的预压缩的或预拉伸的分隔物(如膜或隔膜)的宽度小的宽度,且每一个分隔物具有比阀座大的区域。这样,分隔物(如膜或隔膜)完全覆盖阀,可以被迫牢固地贴着阀座,防止渗漏,可以被充分预压缩或预拉伸,且仍能够在诸如压力的外力下操作,该压力可以是(相对)负的。

[0063] 在示例中,微阀还包括用于将主体部分流体密封固定至一个或多个柔性的预压缩的或预拉伸的分隔物如膜或隔中的每一个的区域的装置,该区域大于阀座。在一个实施方案中,优选地,用于流体密封固定的装置是双面胶带。这样的流体密封固定提供了更长的储存寿命并允许使用更高的压力,由此如增强了功能性。

[0064] 在可以与本发明一起使用的或与除本文描述之外的其它膜类型一起使用的独立的示例中,阀设置有主体部分,主体部分具有入口通道和出口通道以及阀座和膜,其中入口通道和出口通道以相对于膜的平面成 45 到 135° 之间、优选 75 到 105° 之间、更优选 80 到 100° 之间,诸如 90°,即大体垂直的角度进入阀座周围的室。这样的通道可以以通孔的形式被提供且因此可以通过常规的半导体或 MEMS 加工被提供。这样,更稳固的设计被提供,降低了其损坏风险,并提高了储存寿命并减轻渗漏。

[0065] 在示例中,本发明的阀具有适于允许施加外力以至少帮助打开微阀的开口。这样,阀可以被致动且实现多种功能。开口可以适于与桌面检测器一起使用。

[0066] 在示例中,开口适于允许向一个或多个柔性的预压缩的或预拉伸的分隔物(如膜或隔膜)的面施加流体压力,该面远离接触阀座的面。流体压力优选地是真空。流体压力通常通过诸如泵的装置提供,这种装置存在于桌面检测器中,桌面检测器在包括本发明的阀的设备的下面,如在检测期间。

[0067] 在示例中,阀座的高度是出口开口的第一高度的 1.1-5 倍、优选 1.2-2.5 倍,诸如 1.5-2 倍。通过增大阀座的高度,分隔物(如膜或隔膜)被更紧密地固定至座,由此提高储存期并防止渗漏。进一步,阀可以在较高的压力下操作。通过实验发现,为了实现期望的效果,高度不需要太大,高度略微取决于所使用的膜的类型。如果高度增加得少,那么观察到可忽略不计的效果。通过实验发现,通过增加高度 20% 或更大观察到了显著的效果。

[0068] 在示例中,分隔物(如膜或隔膜)包括选自包括弹性体诸如 PDMS、天然橡胶和合成橡胶、饱和橡胶和不饱和橡胶以及热塑性塑料的组的材料。

[0069] 弹性体例如为具有粘弹性性质(通俗地说“弹性”)的聚合物,通常具有比其他材料显著低的杨氏模量和高屈服应变。杨氏模量可以小于 1MNm^{-2} , 诸如 0.5MNm^{-2} 。从弹性聚合物衍生出的该术语通常与术语橡胶可互换使用,尽管当提及硫化橡胶时优选术语橡胶。与形成聚合物有关的每一种单体通常由碳、氢、氧和 / 或硅构成。弹性体通常是在高于它们的玻璃转化温度下存在的无定形聚合物,使得相当大的链段运动是可能的。因而在室温下,橡胶是相对柔软的 ($E \sim 3\text{MPa}$) 和可变形的。它们的主要用途是用于密封件、粘合剂以及模制的柔性部件。

[0070] 弹性体的示例是可以通过硫化而被固化的不饱和橡胶,诸如天然聚异戊二烯,诸如顺式-1,4-聚异戊二烯天然橡胶(NR)和反式-1,4-聚异戊二烯杜仲胶、合成的聚异戊二烯(IR 关于异戊二烯橡胶)、聚丁二烯(BR 关于丁二烯橡胶)、氯丁二烯橡胶(CR)、聚氯丁烯、氯丁橡胶, Baypren 等,丁基橡胶(异丁烯和异戊二烯的共聚物, IIR), 卤代丁基橡胶(氯代丁基橡胶:CIIR、溴代丁基橡胶:BIIR)、苯乙烯-丁二烯橡胶(苯乙烯与丁二烯的共聚物, SBR)、丁腈橡胶(丁二烯与丙烯腈的共聚物, NBR), 也称为 BunaN 橡胶、氢化丁腈橡胶(HNBR) 诸如 Therban 和 Zetpol, 不能够通过硫化而被固化的饱和橡胶, 诸如 EPM (乙丙橡胶, 乙烯与丙烯的共聚物) 和 EPDM 橡胶(三元乙丙橡胶, 乙烯、丙烯与二烯组分的三聚物)、表氯醇橡胶(ECO)、聚丙烯酸酯橡胶(ACM、ABR)、硅橡胶(SI、Q、VMQ)、含氟硅橡胶(FVMQ)、含氟弹性体(FKM 和 FEPM) 诸如 Viton、Tecnoflon、Fluorel、Aflas 以及 Dai-El、全氟弹性体(FFKM) 诸如 Tecnoflon PFR、Kalrez、Chemraz、Perlast、聚醚嵌段酰胺(PEBA)、氯磺化聚乙烯(CSM)、(Hypalon)、乙烯-醋酸乙烯酯(EVA)。多种其他类型的弹性体是:热塑性弹性体(TPE) 如 Elastron、热塑性硫化胶(TPV) 如 Santoprene TPV、热塑性聚氨酯(TPU) 以及热塑性烯烃(TPO)。另外的示例是蛋白质诸如节肢弹性蛋白和弹力蛋白以及聚硫橡胶。上述材料的组合也是可能的。

[0071] 在示例中,本发明的阀分隔物(如膜或隔膜)被预拉伸至是初始尺寸的超过 1 倍到高达 10 倍、优选地 1.05 到 7 倍之间、更优选 1.1 到 5 倍之间诸如 1.25 到 2 倍之间的伸长率。根据所使用的分隔物(如膜或隔膜)的类型,分隔物(如膜或隔膜)可以被预拉伸至超过 5% 到超过约 700% 的伸长率。为了获得改进,需要一定程度的预拉伸,优选采用 5% 或更大。过大的预拉伸延续到材料的典型边界,因为材料将会破裂或出现类似情形,或发生蠕变而导致阀打开,这是不期望的。通过实验,分隔物(如膜或隔膜)被预拉伸 10% 至 100%, 诸如 20% 或更大时获得了最佳结果。

[0072] 根据第二个方面,本发明涉及微流控元件诸如微流控泵,包括根据本发明实施方案的阀。当以泵操作时,与单向阀相结合提供了(如,顺序施加真空)用于分隔物(如膜或隔膜)的往复运动的装置。由于本发明的阀尤其适合在高温下使用和 / 或用于减轻渗漏,因此预期这样的用途的微流控元件被特别设想。

[0073] 根据第三个方面,本发明涉及包括不超过四层的微流控设备,包括覆盖层、在所述覆盖层下面的第一图案化层、在所述第一图案化层下面的中间层以及在所述中间层下面的第二图案化层,以及一个或多个阀,优选一个或多个根据本发明的阀。

[0074] 根据本发明的示例,提供了用于放置到气动仪器的平行气动界面板上的微流控

盒。盒包括三维流体通道,其中将由气动仪器的气动泵送来传输流体。此外,微流控盒包括柔性的分隔物(如膜或隔膜),其中柔性的分隔物横跨平面且其中柔性的分隔物构建盒的外表面。另外,三维流体通道在空间上在三个方向上由盒的内壁与柔性的分隔物(如膜或隔膜)界定,其中当未向柔性的分隔物(如膜或隔膜)施加压力或真空时,柔性的分隔物(如膜或隔膜)处于基础状态或静止状态。当盒被置于平行气动界面板上时,柔性的分隔物(如膜或隔膜)在两个方向上,垂直于柔性的分隔物(如膜或隔膜)的平面是可气动偏离基础状态的。

[0075] 换句话说,流体未在平面表面上被输送,而是沿着三维的液体通道运动。

[0076] 此外,柔性的分隔物(如膜或隔膜)可以在为盒的外表面的一部分的区域内是气动地可偏离的。换句话说,在第一区域内,柔性的分隔物(如膜或隔膜)横跨流体通道,第一区域是盒的外表面的一部分。根据此示例性的实施方案,柔性的分隔物(如膜或隔膜)可以在盒的外表面下的第二区域内另外延伸,使得分隔物(如膜或隔膜)在该第二区域中从盒的外面不可接近。

[0077] 此外,“柔性的分隔物(如膜或隔膜)的基础状态”描述了向柔性的分隔物(如膜或隔膜)未施加压力,也未施加真空的情形。从此情形开始,柔性的分隔物(如膜或隔膜)朝向盒的内部部分是可偏离的且也远离盒可偏离。这可以如图2所见,其中柔性的分隔物(如膜或隔膜)在不同的位置沿着分隔物向上和向下偏离导致期望的液体传输。换句话说,柔性的分隔物(如膜或隔膜)在两个方向上即朝向流体通道和远离流体通道是可偏离的。

[0078] 在此实施方案中和在任何其他实施方案中,盒可以是如一次性盒,该盒允许通过气动仪器与盒之间的可逆气动互联实施的气动致动,由柔性的分隔物(如膜或隔膜)形成该互联。气动驱动器被集成在用于盒的低成本的和可靠的解决方案的仪器内。盒内的流体通道中所包含的流体的致动通过可以被附接到盒的主要表面的柔性的分隔物(如膜或隔膜)的偏离来实现。因而,当盒被附接到或插入在气动界面板内时,由盒的柔性的分隔物(如膜或隔膜)和气动界面板的部分形成隔室。这些隔室内的可能由不同的气动仪器产生的压力决定了柔性的分隔物(如膜或隔膜)的偏离,而该偏离又致动流体,通过该致动引起运动。

[0079] 此微流控盒利用了气动致动的高功率和大冲程,同时保持了盒的简单和低成本并允许使其他物理传输易于通过界面板引入,像热或声振动。

[0080] 此外,大量的致动器可以易于被集成到平的气动界面板内,因为气动致动不需要单个固定,类似管线连接。

[0081] 换句话说,由于气动管线连接元件和压力或真空产生元件不存在于微流控盒处且不存在于相应的互联界面板处,因此大量的致动器可以易于被集成在界面板内。换句话说,提供了可以关于平面气动界面板而允许在盒内便利地且可靠地气动驱动流体,而不需要在盒内的管线连接的平面的微流控盒。此外,这可以易于扩展到大量的气动元件且可以简化热、声或其他界面板在同一平面内的集成。

[0082] 在本发明的此实施方案和所有其他实施方案中,术语气动元件描述了在柔性的分隔物(如膜或隔膜)被气动致动时的位置,即阀和泵,或更通常是相互作用区域。该术语还是改变位置的灵活性且能够使位置最接近,这是本发明的优势。

[0083] 可以将通过气动仪器实现流体在盒内的致动看作所提供的微流控盒的特征。重要的是下述事实:气动驱动利用了柔性的盒分隔物(如膜或隔膜)且分隔物(如膜或隔膜)下面

的气动室被可逆地组装。这意味着盒与气动仪器之间的分隔平面横穿气动室。

[0084] 换句话说,当去除盒时,气动供给通道、气动通道和气动室是敞开的。致动膜下面的室通过盒与仪器上的界面板的组合来形成。当盒被抬升时,与管线连接相比,压力可能不再传递给膜,管线连接不用于根据本发明的膜的致动且管线连接通过机械方式固定。

[0085] 微流控盒可以与气动仪器组合使用,其包括用于气动驱动的供给通道且包括朝向包括流体通道的微流控盒的基本上平的界面板。流体通道由柔性层限制,柔性层如分隔物,诸如膜或隔膜,一旦盒被置于仪器上,分隔物可以被致动。通过向上和向下移动柔性的分隔物(如膜或隔膜),盒内的体积被移置且分隔物(如膜或隔膜)可以闭合通道以在流体通道内提供阀功能。

[0086] 分隔物(如膜或隔膜)偏离的冲程基于分隔物(如膜或隔膜)触碰气动仪器的气动界面板时的位置(正如可以从如下面的图 7 看到的)和 / 或触碰盒内的分隔物(如膜或隔膜)之上的基底室(控制特征)时的位置之间的高度。

[0087] 换句话说,微流控盒包括覆盖流体路径的柔性的分隔物(如膜或隔膜)。由此,柔性的分隔物(如膜或隔膜)覆盖可能包含若干流体路径的总流体通道系统。并不必须是整个外表面的每一个地方。但柔性的分隔物(如膜或隔膜)构建盒的整个外表面的实施方案也是可行的。然而,柔性的分隔物(如膜或隔膜)总是附接于盒。在将盒插入到气动仪器内时,分隔物(如膜或隔膜)因仪器上的气动而局部偏离,使得流体沿着盒内的流体路径移动。分隔物(如膜或隔膜)被局部抽吸远离或朝向盒推动,产生流体路径的改变的体积且在分隔物(如膜或隔膜)下面,借助体积改变,流体被输送通过盒。此外,盒可以包括与柔性的分隔物(如膜或隔膜)一起界定改变的体积的壁,流体可以被输送通过壁。因此,本发明允许在盒与用于处理盒的仪器之间使用相对简单的界面板来在微流控盒内输送流体。与连接气动脉管相反,盒与仪器之间的界面板由柔性的分隔物(如膜或隔膜)形成,分隔物由仪器偏离使得流体在盒内被输送。

[0088] 由于盒不包括气动或电气元件,那么其可以以便宜且可靠的方式获得。

[0089] 柔性的分隔物(如膜或隔膜)与界面相结合导致仅通过气动力将盒固定到界面板上的可能性。因此,除了由气动仪器产生的气动力之外,可以不需要其他固定媒介物,像螺钉及类似物。这就是为什么气动界面板被称为平行界面的原因。换句话说,在闭合气动系统内产生柔性的膜的偏离,该系统包括盒和界面板且偏离又导致固定。膜内的抽吸产生固定。

[0090] 用于桌面诊断的盒应包含诊断所需的所有试剂且必须能够被储存长的时间段,而不会使最终的诊断结果劣化。诊断结果应优选地在最长 20 分钟内获得。这意味着盒不仅应该设有所有的试剂,而且应该被设计成实施诊断所需的微流控操作并安全地储存试剂长的时间段。检测优选地不在盒本身内进行,因为这使得盒更昂贵。最好是代替地具有复杂的和尖端的且精确的检测设备,检测设备位于桌面诊断设备内并通过窗口进入盒。窗口可以是用于光学的、红外光的、紫外光的、核辐射或电、气动、磁检测技术。

[0091] 如果盒包含电源来维持试剂完整性,这意味着盒的寿命被缩短且存在盒在电源耗尽后被使用的风险,这可能导致不准确的诊断 - 可能威胁生命的情形,具有相关的医疗产品责任。

[0092] 即使在储存期间为保持试剂完整性而使用电源,那么如果断电情形仍不是有害

的,即存在回退机制(fall-back mechanism)是优选的,即使在电池耗尽后仍保持试剂完整性。

[0093] 通过能量采集可以增加电池寿命且这被包括在盒的选项中。

[0094] 为了保持完整性,本发明提出了常关型阀,其通过预拉伸或预压缩阀的分隔物(如膜或隔膜)而被防止打开,这迫使分隔物(如膜或隔膜)贴着阀座。这提供了没有电源的即无源的安全的常闭型阀,该阀可以用于防止试剂劣化。在示例中,可以向分隔物(如膜或隔膜)施加侧面压力以进一步增强安全性。这样可能在盒内需要电源。在示例中,盒被预加压,在此情形中不需要电源。在另外的示例中,分隔物(如膜或隔膜)可以被压缩。

[0095] 上文也适用于生物反应器。

[0096] 在示例中,本发明的设备还包括一个或多个根据本发明的阀。这样,获得了所提及的优势。

[0097] 在示例中,本发明的设备包括一个或多个容器,该容器具有 0.1-10ml、优选 0.5-5ml 诸如 2-3ml 的体积。容器可以如是试剂容器、废弃物容器、反应室等。

[0098] 在示例中,本发明的设备包括根据本发明的微流控元件和 / 或样品输入单元,和 / 或一个或多个处理单元。样品单元可以被提供用于取样和 / 或将样品引入到盒中。此外,一个或多个处理单元,诸如分析单元、功能单元等可以被提供以便获得检测或类似的。通常,样品需要被处理,如需要实施反应,需要进行过滤,需要发生分离等。在另一个示例中,还存在(电子)控制单元。

[0099] 在示例中,本发明的设备包括一个或多个过滤器、微致动器诸如泵、密封件、进口、出口、入口以及偏置装置。这样是与本发明的阀可比拟的。

[0100] 在示例中,本发明的设备是一个或多个生物传感器、盒,诸如用于诊断的盒。

[0101] 在本发明设备的示例中,设备呈一次性盒的形式,任选地在包装中,该包装可以处于真空或压力下,和 / 或任选地包括用于维持压力的另外的密封件。优选地,设备是一次性的,将要使用一次,通常与桌相结合。可以提供维持压力 / 真空的另外的装置,以便提高存储期。

[0102] 在示例中,本发明的设备包括检测窗口以允许检测器被布置成邻近所述微流控设备并允许检测一种或多种分子和 / 或离子的存在、不存在和 / 或量,用于细胞培养,以及允许检测磁性颗粒的存在、不存在和 / 或量,所述分子和 / 或离子诸如蛋白质、药物、DNA、RNA、核酸、核酸序列、细胞膜或细胞膜碎片、细胞器官、抗体、激素、葡萄糖、胰岛素、酶、真菌、细菌,诸如致病菌、病毒。优选地,对血液样品进行检测,诸如人类的血液样品。还可以测试另一种人类体液。

[0103] 根据第四个方面,本发明涉及用于检测如一种或多种分子和 / 或离子的存在、不存在和量,和 / 或分离一种或多种分子和 / 或离子,和 / 或纯化一种或多种分子和 / 或离子的用途,用于在阵列中或在分析中的细胞培养,所述分子和 / 或离子诸如蛋白质、药物、遗传信息诸如 DNA、RNA、核酸、核酸序列、或蛋白质诸如激素、胰岛素、酶、或其他分子诸如葡萄糖、或生物诸如真菌、细菌,诸如致病菌、病毒。

[0104] 根据第五个方面,本发明涉及一种包括一个或多个本发明的阀、根据本发明的微流控元件,根据本发明的微流控设备的系统。

[0105] 参考附图将进一步说明本发明且说明书仅主要包括示例性的预拉伸的膜,但本发

明的范围未受到限制,由此仅由权利要求限制。

[0106] 图 1 是现有技术的阀的示意性横截面图。阀具有其内带通道的主体和阀室。膜形成阀的一部分,且在中间显示了密封阀室。致动器(参见箭头)-,施加压力以弯曲膜并迫使其贴着阀座。由点化圆表示的区域和数字 1 涉及设计内的弱化点,其中该设计有渗透问题,尤其是在所表示的区域内。从左到右,显示了(闭合的)通道。

[0107] 在此设计中,可以施加到阀上的最大压力主要由阀主体与膜之间的渗漏决定。发现这主要是由于取决于设计的入口通道和出口通道的位置造成的。当通道刚好位于膜层之上时,盒可以被局部地推动离开且所产生的渗漏增大了为保持盒固定于桌面型检测器而处于真空下的周围区域内的压力。图 2 是根据本发明的实施方案的微流控设备的示例。其中显示了顶部(覆盖)层 210,诸如单面胶带。在顶面下面,存在图案化层 220,诸如模制的或激光图案化层。图案化层提供了阀的主体且可以由可以被模制和/或机械地、电地或化学加工的诸如 PMMA 的材料制成。在图案化层下面,存在双面胶带(未显示)。下面存在第二图案化层 230。图案化层提供了设备的大多数功能,包括阀座。在第二图案化层下面,存在密封构件 240,诸如柔性的膜或隔膜。柔性的膜可以由如上所述的材料制成。膜还形成阀的一部分,如在中间显示的。膜不是穿孔的或多孔的,即其起到分隔物的作用。膜具有大于阀座的区域。膜优选地被预压缩成使得正力推动膜贴着阀座而处于其通常的且无源的条件。这可以通过形成具有面朝阀座的凸部分或圆顶的膜来实现,如图 2 所示。圆顶的尺寸选择成使得在其处于静止位置时,圆顶被压缩贴着阀座。因此,圆顶抵住阀座密封而不需要额外的电源。点划线箭头表示被任选地施加来打开阀的压力/真空或被施加以对膜提供进一步的压力并改进密封的压力。实线箭头表示流体流过打开时的阀的方向。水平的点划线表示本发明的设备与桌面检测设备之间的分隔线。

[0108] 示例显示了本发明的设备具有实心基础。因此易于施加真空,而没有渗漏且此外,膜可以被更容易且更牢固地附接。本发明的微流控设备任选地适于静置在桌面设备 290 上且与其相互配合,桌面设备提供了进一步的功能,诸如压力/真空、诊断等。

[0109] 与如图 1 的现有技术相比,由于出口和入口被垂直放置且处于不同的位置,因此诸如真空的外力的影响被削弱或甚至不存在且获得了好得多的渗漏预防。

[0110] 图 2 中的桌面设备 290 可以包括气动驱动本发明的设备的一个或多个泵送装置。

[0111] 在一个实施方案中,本发明提供了具有比现有技术的盒少一层的盒。膜层,诸如橡胶层成为新的盒设计的底层。膜不是穿孔的或多孔的,即其起到分隔物的作用,使得膜将阀与外部密封开。因而提供了具有四层的盒,其中两层被图案化(橡胶-胶带层-PMMA 层-覆盖层)。另外的优势在于盒与桌面型检测设备之间的界面现在可以由可以易于被清洁的材料,诸如金属的材料制成。金属(桌面设备上)-橡胶连接(盒上)将提供密封。这样,提供了稳定的界面,这可以反复使用。实验显示出没有“老化”效应(如橡胶层产生的)。另外的优势在于可以向阀安全(没有渗漏)施加的压力明显较高(~1 到 3 巴),此压力可以易于被增大到 5 巴或甚至更大。增大的压力允许另外的功能性,提高的处理时间等。

[0112] 本发明的实施方案的另外的优势在于新颖的盒设计和/或其新颖的应用易于发展和制造,因为提供了标准化的且普适的平台,允许多次设计和应用。因此,本发明涉及多用型盒技术,这允许集成各种复杂的方案、灵活的设计以及快速的原型化。发明人已经显示出新的设计可以在 1 周内实现并测试。换句话说,本发明涉及普适仪器,为低成本的台面上

原型仪器,其接纳用于运行不同方案的盒,且提供不同的功能,诸如混合、泵送、过滤以及加热,如果需要和 / 或期望的话。

[0113] 本发明的设计提供了改进的盒:改进了技术的稳固性并减少了盒内的部件的数目。

[0114] 图 3 是根据本发明的优选实施方案的微流控设备的示例,包括根据本发明的实施方案的阀。类似于图 2,显示了顶层 310、第一图案化层 320、第二图案化层 330、膜 340 以及桌子。图案化的层提供了阀的主体且可以由可以被模制和 / 或被机械、电或化学加工的诸如 PMMA 的材料制成。在第一图案化层下面可以存在双面胶带(未显示)。第一和第二图案化层形成阀的主体。图案化层提供了设备的大多数功能,包括阀座。阀座 350 被另外表示,通常由与第二图案化层相同的材料制成。在第二图案化层下面,存在密封构件 340,诸如柔性的膜或隔膜。为了实现此,膜不是穿孔的或多孔的,即其起到分隔物的作用。在此实施方案中,膜被预拉伸成使得膜在静止位置被迫贴着阀座,使得阀是通常闭合的。通过阀座与用于膜的固定装置之间的相互配合,膜可以保持预拉伸的状态。由于膜被预拉伸,其将密封空间,可能包含流体。这样,产生了储存设备。柔性的膜可以由如上所述的材料制成。膜具有大于阀座的区域。为了改进阀的主体与膜之间的密封,膜可以被附接至第二图案化层。膜优选地被预拉伸成使得在其正常的且无源的条件正力推动膜贴着阀座。点划线箭头表示任性地被施加以打开阀的压力 / 真空或被施加以对膜提供进一步的压力并改进密封的压力。实线箭头表示流体流过打开时的阀的方向。水平的点划线表示本发明的设备与桌面检测设备之间的分隔。

[0115] 示例显示了本发明的设备具有实心基础。因此易于施加真空,而没有渗漏且此外,膜可以被更容易且更牢固地附接。本发明的微流控设备任性地适于静置在桌面设备 390 上且与其相互配合,桌面设备提供了进一步的功能,诸如压力 / 真空、诊断等。图 3 中的桌面设备 390 可以包括气动驱动本发明的设备的一个或多个泵送装置。

[0116] 与如图 1 的现有技术相比,由于出口和入口被基本上垂直放置且处于不同的位置,因此诸如真空的外力的影响被削弱或甚至不存在且获得了好得多的渗漏预防。此外,正如在此示例中,阀的出口和入口大体垂直于阀的主平面,主平面垂直于图,阀稳定得多且防止渗漏。包括流体的本发明的阀可以被储存超过 6 个月,而没有观察到任何渗透。这是主要的改进。

[0117] 图 4 是根据本发明的微流控设备的示例,包括根据本发明的阀。类似于图 3,显示了顶层 410、第一图案化层 420、第二图案化层 430、膜 440 以及桌面型设备 490。阀座 450 被另外表示,通常由与第二图案化层相同的材料制成。阀座的尺寸,即厚度或高度被由另外的层 451 进一步增大。这增强了膜 440 的预拉伸。这样,获得了甚至更好的密封。为了实现此,膜不是穿孔的或多孔的,即其起到分隔物的作用。由胶带层可以提供另外的层,其可以应用到第二图案化层且在通过局部激光图案化制造期间本身被图案化。胶带可以在其之上存在 PET 保护层。为了改进阀的主体与膜之间的密封,膜可以被附接至第二图案化层。其他细节是关于图 3 的设备描述的。

[0118] 图 5a、b、c 是根据本发明的设备的两个图案化层的示例。可以观察到本文中的多个细节,诸如通道 521、通孔 523、取样单元 524、534、试剂室 522、532、过滤器 537、出口 / 入口开口 532、废弃物室 536 以及阀 538。两层被一起放置使得一层内的通道和容器彼此相通。

通常,层通过模制和 / 或通过激光被图案化。另外,表示了待分析的分子 590,诸如 DNA。

[0119] 图 6 显示了根据本发明的实施方案的阀的非限制性的示意图。这些示例的实质是包括阀座和柔性的膜的阀,膜在阀座周围被预拉伸,如用于将试剂室与通道密封开。为了实现此,膜不是穿孔的或多孔的,即其起到分隔物的作用。主要特征在于阀包括阀座和柔性的膜,阀是通常闭合的,且因此适于储存试剂。为了打开阀,可以向膜的外面(即,与流体通道相对的面)施加机械力诸如真空(如气动致动);以及预拉伸柔性的膜。此布置可以任选地与向处于闭合状态的柔性的膜施加压力相结合以得到非常可靠的阀,其使用 0.5-2 巴量级的压力并不显示出渗漏。试验(>100 个所测试的盒)未因阀的渗漏而出现故障。

[0120] 图 6a-d 是根据本发明的实施方案的阀的示意性横截面图。在左侧上(图 6a),显示了处于闭合(顶部)和打开(底部)(图 6c)状态的阀的横截面。为了打开阀,向膜 640 下面的开口施加诸如真空的机械力。为了实现,膜不是穿孔的或多孔的,即其起到分隔物的作用。膜的向下运动受到桌面型检测设备 690 内的开口的上表面的限制。这防止膜在阀打开时被过度拉伸。过度拉伸能够造成塑性变形或蠕变,这减轻了膜被释放时的丧失力。在右侧(图 6d),显示了垂直于通道的横截面。

[0121] 这样的盒可以通过将图案化层诸如激光图案化的 PMMA 层 620 层压在一起形成阀的主体,固定层诸如双面胶带层(650, Nitto5015P)和膜诸如橡胶层(640, 胶乳)来构建。阀座可以通过激光图案化胶带层诸如顶层 651 上存在的 PET 保护层来构建。阀座的此另外的部件 651 可以在形成第二图案化层 650 时被构建。在构建设备期间,去除保护层,PET 局部保持在阀座顶部后面。

[0122] 图 6e-h (上面的左侧到下面的右侧)是根据本发明另外的实施方案的阀的示意性横截面图。在左侧上(图 6e),显示了处于闭合(顶部)和打开(底部)状态的阀的横截面图。在此示例中,通道与膜的平面平行。在右侧上(图 6f,h),显示了处于闭合(顶部)和打开(底部)状态的阀的横截面图,其中进一步,入口和出口通道垂直于阀膜或与阀膜成一角度形成。平行于膜平面的这些通道可以通过如上所述的机械加工或蚀刻第一和第二层的匹配表面形成。与膜平面成一角度或垂直于膜平面的这些通道可以通过穿过阀主体的通孔形式,如通过激光图案化、蚀刻或其他形式的机械加工。在所显示的示例中,入口和出口通道两者进入形成在膜与阀座之间的阀室。

[0123] 在图 6i-l 中(上面的左侧到下面的右侧)显示了阀的两个另外的实施方案。在左侧上(图 6i,k)显示了具有位于处于闭合(上面)和打开(下面)的状态的阀座内的入口 / 出口通道中的一个的阀的横截面。在右侧上(图 6j,l),入口和出口通道都位于阀座内,这类似于上面所描述的。平行于膜平面的这些通道形成在阀主体 650 的顶层与覆盖层 610 之间。在这些示例中,阀包括预拉伸的膜 640、具有通道和阀座的流控部件 650、结合膜和顶层 610 以密封通道的粘合剂。

[0124] 图 7a、b 是本发明的盒和本发明的桌面检测设备的照片,盒被置于桌面检测设备之上,由箭头表示,且借助真空保持在合适的地方,真空可以用于将盒保持在合适的地方并打开阀。

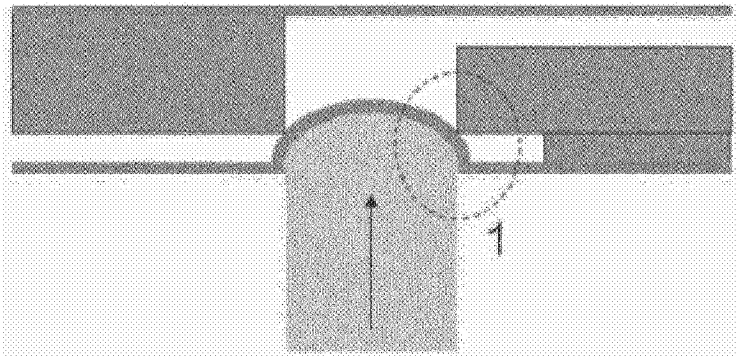


图 1

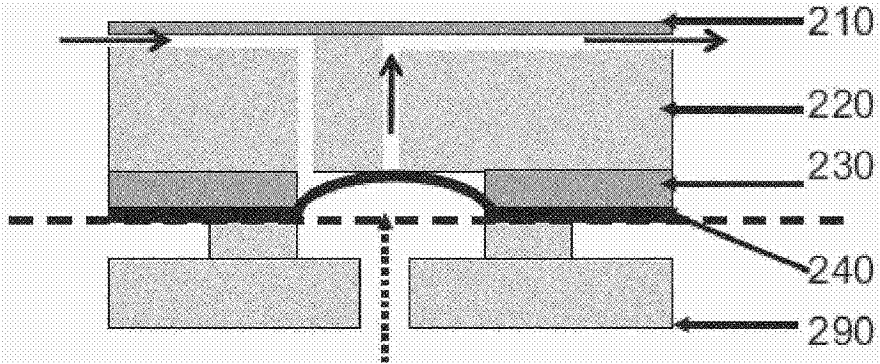


图 2

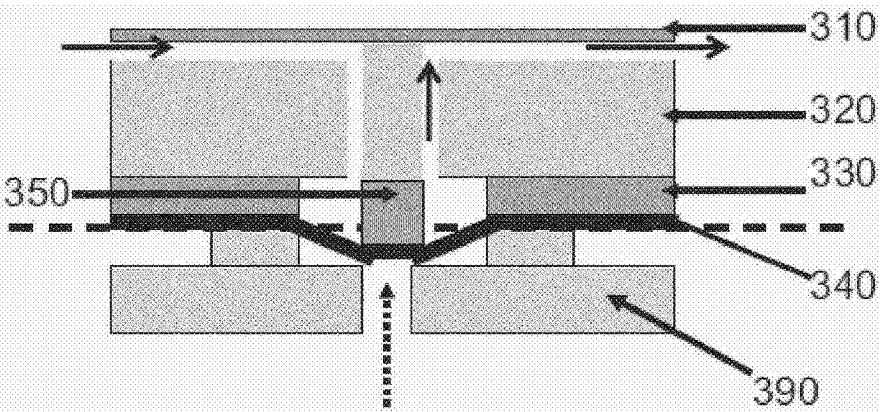


图 3

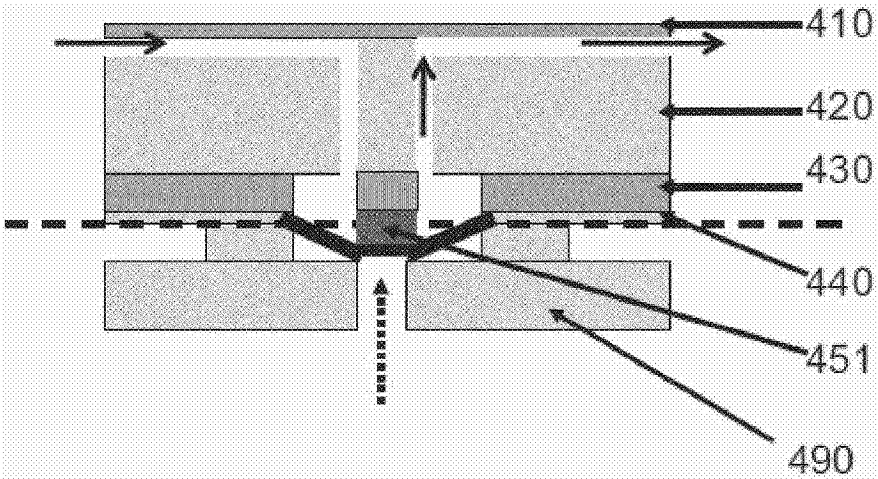


图 4

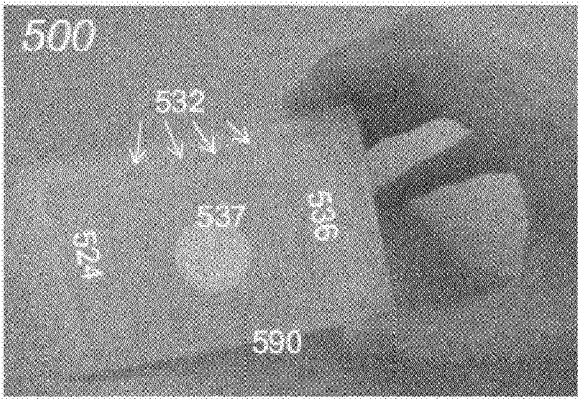


图 5c

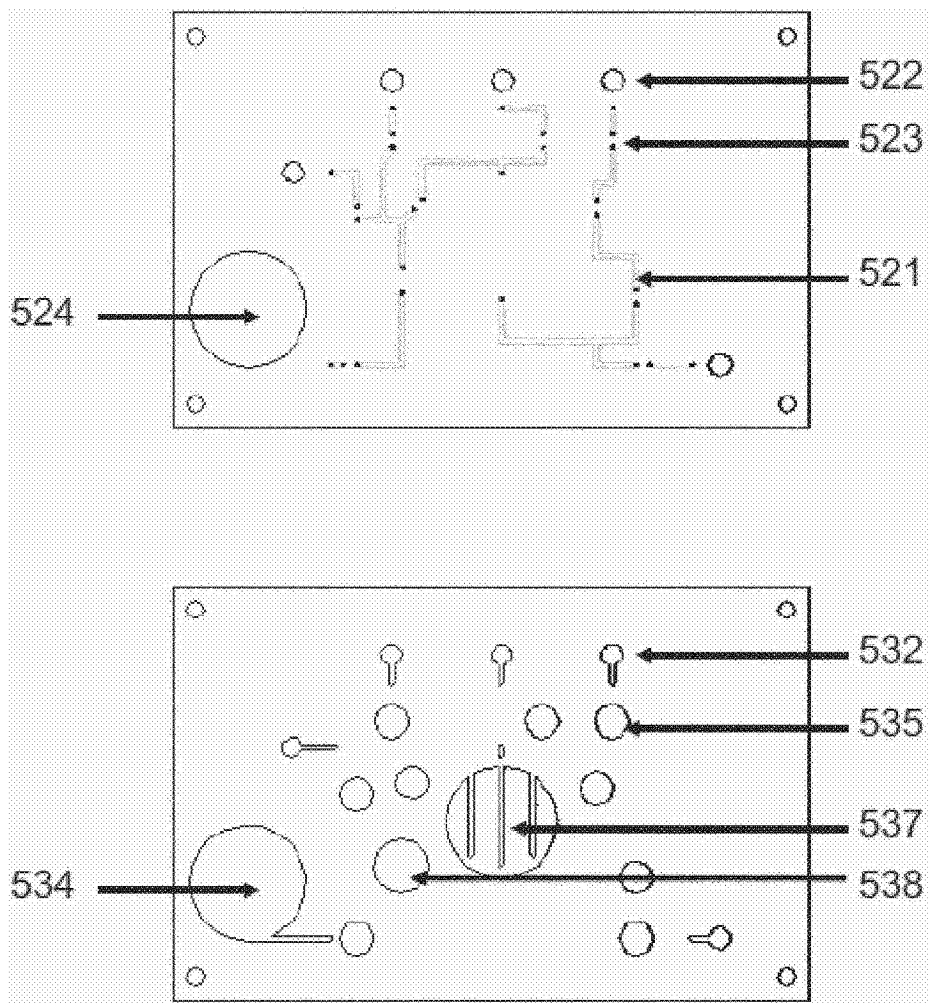


图 5a(顶部)和 b(底部)

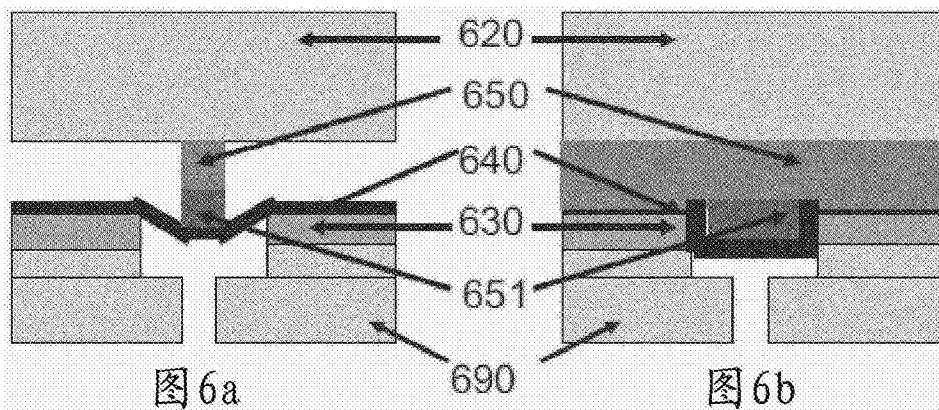


图 6a

图 6b

