



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102149628 B

(45) 授权公告日 2015.09.02

(21) 申请号 200980135997.9

B32B 29/06(2006.01)

(22) 申请日 2009.08.10

G01N 33/00(2006.01)

(30) 优先权数据

B81C 1/00(2006.01)

2008904179 2008.08.14 AU

(56) 对比文件

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

WO 2006/074665 A2, 2006.07.20, 说明书第  
41页第2-3段、附图1.

2011.03.14

CN 1630557 A, 2005.06.22, 全文.

(86) PCT国际申请的申请数据

审查员 陈翔

PCT/AU2009/001009 2009.08.10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/017578 EN 2010.02.18

(73) 专利权人 莫纳什大学

地址 澳大利亚维多利亚

(72) 发明人 沈卫 李煦 田君飞

坦赫·许恩·阮 吉尔·加尼尔

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限  
公司 11227

代理人 杜诚 李春晖

(51) Int. Cl.

B01L 99/00(2010.01)

B81B 5/00(2006.01)

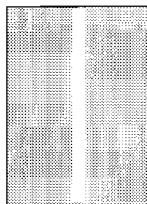
权利要求书1页 说明书6页 附图4页

(54) 发明名称

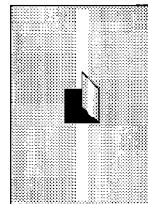
用于微流体系统的开关

(57) 摘要

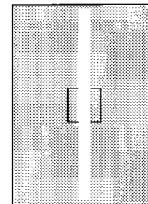
一种微流体系统，包括：片状基底；被支持在该基底的表面上的至少一个亲水性微流体通道；以及被形成为该基底的部分的至少一个功能部件，该至少一个功能部件用于提供用于该微流体通道的功能部件，其中该功能部件包括基底内的至少一个切口以用于为该微流体通道提供开关或过滤器部件。



(a)



(b)



(c)

1. 一种微流体系统,包括:

片状纤维素基底;

被支持在所述基底的表面上的至少一个亲水性微流体通道;以及

被形成为所述基底的部分的至少一个功能部件,所述至少一个功能部件用于提供用于控制沿所述微流体通道流动的流体的开关,其中所述功能部件与所述基底整体地形成。

2. 根据权利要求 1 所述的微流体系统,其中,通过设置在所述基底内的至少一个切口形成所述功能部件,所述切口用于定义所述基底的部分,所述部分能够相对于所述基底的其余部分位移,所述基底部分支持所述微流体通道的至少部分。

3. 根据权利要求 1 所述的微流体系统,包括多个所述开关,所述开关控制反应物从添加区域到至少一个检测区域的流动。

4. 根据权利要求 3 所述的微流体系统,其中,将所述检测区域设置在所述开关上。

5. 根据权利要求 1 所述的微流体系统,包括多个所述开关,所述开关控制多个反应物从多个添加区域到至少一个反应区域的流动。

6. 根据权利要求 1 所述的微流体系统,其中,单个所述开关控制流体沿多个微流体通道的流动。

7. 根据权利要求 2 所述的微流体系统,其中,所述微流体通道被所述功能部件支持的所述部分提供用于所述微流体通道内的流体的过滤器。

8. 一种制造纸基微流体系统的方法,所述微流体系统具有:片状纤维素基底;被支持在所述基底的表面上的至少一个亲水性微流体通道;以及被形成为所述基底的部分的至少一个功能部件,所述功能部件与所述基底整体地形成,其中所述功能部件提供用于控制沿所述微流体通道流动的流体的开关,所述方法包括:通过在所述基底内制作至少一个切口来形成所述功能部件,所述至少一个切口用于定义所述基底的部分,所述部分能够相对于所述基底的其余部分位移,所述基底部分支持所述微流体通道的至少部分。

## 用于微流体系统的开关

### 技术领域

[0001] 本发明一般涉及微流体系统，并且具体涉及在这种系统中使用的开关、过滤器和其它功能部件。虽然将关于片状的纸基基底描述本发明，但是应理解本发明不局限于由该材料制成的基底，并且可以在其它材料的基底上使用，例如亲水性聚合物基底。

### 背景技术

[0002] 在纸和其它织造和非织造纤维及多孔表面上制造廉价的微流体通道以产生微流体系统的概念已被成功地证明。片状的纸是容易获得的，并且能够制造用于这种微流体系统的非常低成本的基底。建立这种系统的一个目的是制造低成本的生物分析和指示装置，其直接设想的应用是检测饮用水中的水生细菌、体液中的某种特定蛋白质或生物标记的存在（癌症测试）、人或动物血样及尿样中的葡萄糖及其它生化物质的水平。低成本纸基生物分析和环境分析装置的发展到目前为止已允许快速的和单步的反应以检测流体样本中的分析物。由 Whitesides 领导的哈佛大学的研究者们（见 Martinez, A. W. , Phillips, S. T. , Butte, M. J. 和 Whitesides G. M. , “Platform for Inexpensive, Low-Volume, Portable Bioassays”, Angew. Chem. Int. Ed. 46, 1318-1320 (2007)）近来通过印刷常规光致抗蚀剂聚合物 (PDMS) 图案而在纸上创建通道。纸提供毛细管通道，而光致抗蚀剂聚合物形成定义该通道的屏障。最近，该哈佛的小组使用 x-y 绘图仪在纸表面上绘制通道（见 Bruzewicz, D. A. , Reches, M. 和 Whitesides, G. M. , “Low-Cost Printing of Poly(dimethylsiloxane) Barriers to Define Microchannels in Paper, Anal. Chem. 80, 3387-3392 (2008) 以及 Martinez, A. W. ; Phillips, S. T. ; Carrilho, E. ; Thomas III, S. W. ; Sindi, H. ; Whitesides, G. M. , “Simple telemedicine for developing regions :camera phones and paper-based microfluidic devices for real-time, off-site diagnosis”. Anal. Chem. 80 (2008) 3699-3707）。将绘图仪的笔填充以聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 在己烷中的疏水溶液，并产生大量带有 1cm 到 2mm 宽的通道的 10cm 长的图案。他们的第二个在纸表面上创建的微通道系统克服了第一个微通道系统的主要缺点，即，常规光致抗蚀剂聚合物的坚硬和易碎的屏障材料。然而，他们的第二个系统具有较差的通道分辨率和清晰度，因为不能控制 PDMS 溶液在纸张中的穿透度。

[0003] 在美国 7125639, 即分子传递光刻中，发明人 Charles Daniel Schaper (分类 430/253、430/258) 描述了一种用于图案化基底的过程，包括步骤：1) 用光敏材料涂覆载体，2) 将光敏材料暴露于辐射的图案，以及 3) 将暴露的材料物理地传递到基底上。

[0004] 在 Paul G Clem 等人的美国 6518168, 即自组装单层直接表面图案化 (提交日 11/02/1998) 中，一种用于形成沉积在表面上的材料的图案的技术包括：在表面上以一图案形成自组装单层，以及经由化学气相沉积或经由溶胶 - 凝胶处理，以与自组装的单层图案互补的图案在表面上沉积材料。该材料可以是金属、金属氧化物等。

[0005] 在 BUTTE, Manish, J. 等人的 WO/2008/060449, 即微流体检测器 (申请日 9-11/2007) 中，提供了用于确定指示疾病状态的分析物的物件和方法。在一些实施例中，

这里所描述的物件和方法能够用于定性或定量地确定流体样本中某成分的存在,该成分诸如是特定类型的细胞。在一个具体实施例中,提供了用于快速检测T细胞的低成本微流体系统。该微流体系统可以使用通道中的固定化抗体和粘附分子以从诸如少量血液的流体样本中捕捉T细胞。可以使用专门针对T细胞受体(TCR)的抗体,以金属胶体(例如金纳米微粒)标记所捕捉的T细胞,并且可以将金属银催化沉淀到这些细胞上。可以对所捕捉的T细胞的数量进行计数,并且所捕捉的T细胞的数量可以指示病人的疾病状态,诸如重症综合型免疫缺乏症或人类免疫缺陷病毒。

[0006] 上述专利均未描述任何用于在微流体系统中控制流体的运动或以其它方式影响流体的功能部件。另外,不能通过上述系统进行多步骤反应。

[0007] 因此,本发明的一个目的是提供一种包括这种功能部件的微流体系统。

[0008] 本发明的另一个优选目的是提供一种微流体系统,其允许进行多步骤反应或功能。

## 发明内容

[0009] 根据本发明的一个方面,提供一种微流体系统,包括:片状基底;被支持在该基底的表面上的至少一个亲水性微流体通道;以及被形成为该基底的部分的至少一个功能部件,该功能部件用于提供用于该微流体通道的功能。

[0010] 根据一个优选实施例,该功能部件是由设置在该基底内的至少一个切口形成的,该至少一个切口用于定义该基底的部分,该部分能够相对于该基底的其余部分位移,该基底部分支持该微流体通道的至少部分。根据另一个优选实施例,通过设置在基底内的至少一个切口和材料的带形成功能部件,该带通过切口以形成滑动开关,该带由与基底相同或相似的材料构成,其中微流体通道的至少部分被支持在该带上。

[0011] 该功能部件可提供用于控制流体沿微流体通道的流动的开关。优选地,可以提供多个所述开关,该开关控制反应物从添加区域到至少一个检测区域的流动。可以将所述检测区域设置在每个开关上。可替选地,该开关可以控制多个反应物从多个添加区域到至少一个反应区域的流动。根据另一优选实施例,单个所述开关可以控制流体沿多个微流体通道的流动。

[0012] 根据另一个优选实施例,上述至少一个亲水性通道和(或)至少一个功能部件被形成在两片或更多片相同或不同的基底上。通过启动至少一个片上的至少一个功能部件,允许流体从一片芯吸(wick)到另一片,因此提供能够控制流体在三维纸基微流体装置中的运动的功能部件。

[0013] 根据本发明的另一个优选实施例,微流体通道的被功能部件支持的部分可以提供用于微流体通道内的流体的过滤器。

[0014] 本发明优选地提供开关和其它功能部件,其能够在制造在片状基底上的微流体系统上被启动。开关启动系统可以依赖于不同的启动机制,包括:1) 机械的,2) 电磁的,3) 化学的,4) 光学的。

[0015] 申请人已开发出在非织造多孔材料上制造微流体通道的新的两步骤方法。该新方法由两步骤过程组成。在第一步中,对表面实施疏水性处理以降低基底的表面能(对于疏水性多孔材料,不需要该步骤)。在第二步中,在经处理的表面上刻蚀所选图案的精确通道。

等离子体处理显著地提高该多孔基底的表面能,使其能够被水和水相液体润湿。多孔材料可被液体润湿的性质因此提供毛细管驱动力,并允许液体在由等离子体处理产生的通道内或沿该通道穿过。可以产生各种图案;等离子体处理不在基底表面留下任何可见标记,并且不使材料的柔韧性或硬度改变超过 5%。

[0016] 申请人也已开发出了制造微流体系统的方法,其中疏水剂被印刷在亲水性基底上,以形成定义微流体通道的疏水性 / 亲水性差异。在申请人的国际专利申请 PCT/AU2009/000889 号中更详细地描述了以上引述的两个制造方法。

[0017] 可以由机械地影响该系统的任意力来产生更改流体流动的开关启动的机械模式。可以通过真空或通过对该系统的压力来直接地、间接地施加该力。

[0018] 可以由任何允许改变流体流动的电场、磁效应或其结合来产生流体启动触发的电磁模式。

[0019] 触发微流体系统开关的化学模式包括任意类型的化学原理。其包括反应,溶解,沉淀,以及疏水性、粘性和光致反应的改变等。其涉及单个或多个反应物、表面活性剂、聚合体、胶体。

[0020] 优选地,本发明还提供在非织造材料上制造微流体图案的方法,该微流体图案具有能够被触发动作启动的过滤器或反应物释放部位。

[0021] 优选地,本发明还提供在纸表面上制作微反应器的方法,该微反应器具有受控的反应物输入。

[0022] 优选地,本发明还提供便于多步骤反应和测试的方法,该多步骤反应和测试需要反应的每个步骤间的时间延迟。

[0023] 根据本发明的另一个方面,提供一种制造具有片状基底的微流体系统的方法,至少一个亲水性微流体通道被支持在基底的表面上,并且至少一个功能部件被形成为基底的部分,以用于提供用于微流体通道的功能;该方法包括通过在基底内制作至少一个切口来形成功能部件,该切口用于定义基底的部分,该部分能够相对于基底的其余部分位移,该基底部分支持微流体通道的至少部分。

[0024] 根据本发明的另一方面,提供一种制造具有片状基底的微流体系统的方法,至少一个亲水性微流体通道被支持在基底的表面上,并且至少一个功能部件被形成为基底的部分,以用于提供用于微流体通道的功能;该方法包括通过在基底内制作至少一个切口,以及使材料的带通过该切口以形成滑动开关,来形成功能部件,该带由与基底相同或相似的材料形成,微流体通道的至少部分被支持在该带上。

[0025] 等离子体处理显著提高多孔基底的表面能,使其能够被水和水相液体润湿。多孔材料可被液体润湿的性质因此提供毛细管驱动力,并允许液体在由等离子体处理产生的通道内或沿该通道穿过。

[0026] 将疏水剂印刷到亲水性纸上以在纸上定义微流体图案。使用纸表面上电子生成的印刷图案来制作纸基微流体图案的容易程度使得印刷成为在纸上制造通道的非常令人满意的有效的可选方法。

[0027] 能够制作这种装置的材料包括但不限于:非织物、织物、泡沫材料、合成物、膜以及薄膜。特别感兴趣的是由纤维素材料制成的材料,包括纸和非织物以及织物。感兴趣的纸制品包括滤纸、办公用纸、层析纸、纸巾(手巾纸、面巾纸、湿纸巾、擦拭纸)、新闻用纸、包装

纸、非织造聚合物支架 (non-woven polymer scaffold) 等。

[0028] 可以选用本领域任何已知的方法来对表面 / 基底进行疏水化。本发明的一个实施例由吸收或吸附溶解在挥发性溶剂中的疏水性物质的溶液组成。疏水性物质包括但不限于 :AKD、ASA、松脂、乳胶、硅树脂、含氟化合物、聚烯烃乳剂、树脂和脂肪酸、天然及合成蜡、以及任何本领域已知的疏水性物质。另一个应用是通过疏水性物质的气相沉积。

[0029] 优选地,本发明可以提供流体图案,用于输运流体以并行分析不同检测区域。典型的通道尺寸可以在 1mm 到 10cm 的长度范围以及从 2cm 到 100 μm 的宽度范围内改变。该流体系统通常具有与原始基底相同的硬度、机械、特性和软度。

[0030] 或者,本发明可以提供开关,其能够通过以下方式 (但不限于这些方式) 启动 : 接触机械力、非接触机械力 (诸如真空和气动空气喷射)、静电和电磁触发机制。

[0031] 本发明还可以提供用于微流体系统的过滤器、离子交换部位和反应物释放储藏,其能够根据需要被切换到微流体通道中。

[0032] 因此,本发明提供用于在基底上制造廉价的微流体图案系统的简单且通用的技术,该系统包括带有功能部件的柔性基底,基底诸如纸、非织物、泡沫材料和多孔介质,功能部件诸如开关、微反应器和过滤器。应用包括低成本生物检测和指示器,以监视特定健康状态或环境状态。这些功能部件有力地增强了纸微流体系统的能力,使得能够在低成本微流体系统上进行由多于一个反应组成的测试。本发明的优选实施例由使用等离子体处理在多孔、非织物和织物基底上制造微流体装置组成,其中该微流体装置具有功能和智能部件,该等离子体处理使用掩模以及数字或接触印刷方法。

[0033] 另外,本发明指出建立在纸和其它多孔材料上的微流体系统使得能够进行多步骤反应以及被用作指示器和微反应器的潜能。为了实现该潜能,开关、过滤器和反应部位能够被设计和建立在微流体通道中以控制分析物和指示剂的流动和反应。

## 附图说明

[0034] 参照附图将便于进一步描述本发明,附图示出本发明的示例。其它示例是可能的,因此附图的具体性不应被理解为取代对本发明的上述描述的一般性。

[0035] 在附图中 :

[0036] 图 1(a) 至图 1(c) 是示出本发明的第一示例的图解视图 ;

[0037] 图 2(a) 至图 2(c) 是示出本发明的第二示例的图解视图 ;

[0038] 图 3(a) 至图 3(c) 是示出根据本发明的开关的操作的照片 ;

[0039] 图 4 是本发明的第三示例的图解视图 ;

[0040] 图 5 是本发明的第四示例的图解视图 ;

[0041] 图 6 是示出图 5 的示例的操作的图解视图 ;

[0042] 图 7 是示出工作中的图 5 的过滤器的照片 ;

[0043] 图 8 是本发明的另一示例的图解视图 ;

[0044] 图 9(a) 至图 9(e) 是示出图 8 的示例的操作的照片 ;

[0045] 图 10 是用于三维纸基微流体系统的控制开关的示意图。

## 具体实施方式

[0046] 以下说明描述包含根据本发明的功能部件的微流体系统的各种示例。

[0047] 示例 1

[0048] 首先参照图 1 至图 4, 示出了这样的布置, 其中以与支持微流体系统的基底相同的材料整体地形成根据本发明的功能部件。

[0049] 在本发明的一个示例中, 通过将滤纸浸没在 AKD 溶解于庚烷中而形成的溶液中而将滤纸疏水化, 并且允许该溶剂挥发。对所处理的纸在 100°C 的炉中进行 30–50 分钟的热处理。在第二步中, 将固体掩模施加到纸基底, 并将系统暴露于等离子体反应器 (K1050X 等离子体灰化器 (Quorum Emitech, 英国) 以 12–50W 的强度进行 10–100 秒)。等离子体处理不在样本上留下可见标记, 并且样本保持其原始柔软度和柔韧性。经处理的通道变得能够被水溶液润湿并且允许溶液的毛细管运输 (图 1(a))。在第三步中, 以图 1(b) 所示的方式 (但不限于该方式) 在通道上形成切口, 以形成根据本发明的功能部件。当以相对于纸片的某角度折叠该通道时, 通道中的毛细管流在切口点处停止 (图 1(b))。当切口段被折回纸片中时, 使得经等离子体处理的区域接触流体通道, 使得毛细管流能够通过被切割的纸 (图 1(c))。毛细管流继续。因此该功能部件为机械开关的形式。也可以通过以上所声称的使用接触和非接触动作的各种装置来实现对开关的启动。

[0050] 另一种方式是以在毛细管流通道上制作两个平行切口的机械开关的形式制作功能部件 (图 2)。可以通过拉动作来启动该开关。也可以通过以上所声称的使用接触和非接触动作的各种装置来启动该开关。

[0051] 图 3 示出使用图 2(a) 至图 2(c) 中的设计制作的开关的操作, 并且示出:(a) 将液体引入到该装置上; (b) 开关处于关断 (0) 位置; (c) 开关被机械接触力触发并处于导通 (1) 位置。

[0052] 如图 1 至图 3 所示的功能部件能够被容易地结合到纸基微流体系统中。图 4 示出许多可能性之一, 其示出由一个样本添加区域 (中心) 和六个检测区域构成的微流体系统的设计; 能够通过操作各开关将样本导引到任意检测区域。(0) 为关断而 (1) 为导通。

[0053] 使用该设计, 经由各开关的使用, 能够将添加到任意样本添加区域的流体以任意需要的时间延迟导引到该流体线路的任意其它部分。

[0054] 示例 2

[0055] 图 5 至图 7 示出这样的布置, 其中使用与微流体系统的基底相同或相似的材料形成根据本发明的功能部件, 其中与基底分离地形成功能部件。

[0056] 在该示例中, 以图 5(a) 所示的方式等离子体处理多于一张纸。较浅的区域指示被处理的区域。纸上的流体通道并非被处理为完全贯穿该纸, 而是具有等于或大于 0.5mm 的缺口。平行于该通道并且在未经处理的缺口的两侧形成两个切口。如图 5(a) 所示, 在宽于流体通道中的缺口的纸带上给予等离子体处理。

[0057] 可以将这两张纸组装以形成如图 5(b) 所示的具有滑动开关形式的功能部件。图 5(b) 示出该开关的“关断”位置, 因为纸带上经处理的区域不匹配毛细管流通道。当该带被拉动时, 该滑动开关被启动, 并且允许液体穿过并通过该滑动开关。图 5(c) 示出处于“导通”位置的滑动开关。

[0058] 示例 3

[0059] 在如图 6 所示的本发明的示例中, 将图 5(a) 至图 5(c) 中所示的“滑动开关”装置

用于不同的应用以提供微流体过滤器。也可以将这些过滤器和反应物释放部位建立在由纸或其它非织造材料制成的微流体系统中。可以将离子交换树脂、高比表面积功能化和非功能化纳米颗粒、抗体和抗原沉积或印刷在任意上述过滤器上。当将复杂样本溶液传送到样本添加区域时，能够经由过滤器将其发送到检测或反应区域，该过滤器能够在样本中的干扰离子和分子到达检测和反应区域之前将样本中的干扰离子和分子固定化。当样本液体经由毛细管芯流过过滤器时，特定离子、特定分子、病毒和特定生物分子将被过滤器中的材料束缚和固定化（图 6(c)）。

[0060] 图 7 示出工作中的图 6(a) 至图 6(c) 的过滤器。所使用的样本是经稀释的喷墨墨水，过滤器是一张具有染料捕捉涂层的亚光喷墨纸。为了示出该概念，未控制涂覆区域的大小。将经稀释的喷墨墨水溶液从该装置的右端引入。大多数染料被过滤器上的染料捕捉涂层固定化。穿过过滤器到达该装置左侧的样本液体没有染料。

[0061] 可以以类似于过滤器的方式设计反应物释放部位。纸带（图 5(a)）不需要等离子体处理。在纸带上沉积由亲水性涂覆介质支持的水溶性反应物图层的窄带。当纸带被启动时，样本将从纸带上的涂覆介质过滤掉反应物并携带反应物前进。

[0062] 示例 4

[0063] 此示例示出本发明的应用，其允许将微流体系统用于要执行的多步骤限制或功能。

[0064] 可以使用微通道和根据本发明的功能部件，诸如过滤器和开关，在纸基材料和其它基于非织物的材料上制作良好受控的微流体反应器。图 8 示出具有两个入口的简单反应器的概念。

[0065] 建立在低成本微流体检测器、指示器、诊断装置上的微流体反应器的概念独特地有助于多步骤反应。

[0066] 该微流体反应器由两个样本添加区域 (A1 和 A2)、一个反应区域 (B) 和两个开关 (S1 和 S2) 构成。可以以所需要的任意时间延迟，以受控的方式将各反应物引入到反应器 B 中。

[0067] 图 9 示出工作中的微流体反应器。少量酚酞指示剂被置于反应区域 (B) 内以展示酸碱中和反应。建立图 8 的设计的微流体反应器以用于展示（图 9(a)）。NaOH 和 HCl 溶液被分别引入到样本添加区域 A2 和 A1 中（图 9(b)）。两个开关均处于“关断”位置。然后将开关 S2 导通以允许 NaOH 溶液进入反应区域。由于 NaOH 溶液进入反应区域，观察到指示剂颜色的改变（图 9(c)）。然后将 S1 导通以允许 HCl 溶液进入反应区域（图 9(d)）。由于 HCl 溶液进入反应区域，中和反应发生。图 9(e) 示出由于中和反应完成而预期的指示剂颜色的褪色。

[0068] 图 10 是用于三维纸基微流体系统的控制开关的示意图。可以如图 10 所示构建三维纸基微流体装置。在顶部纸片和底部纸片两者上形成亲水性通道。在顶部纸片上，如图 10 所示切割亲水性通道以使其能够移动 (S1)。具有切口（或孔，未示出）的片状或膜状的疏水介质被夹在两个片之间。通过将纸片上的通道与疏水介质中的凹口对齐，可以形成开关。开关的操作包括将开关 (S1) 按下以通过疏水膜中的凹口接触底部纸片中的亲水性通道。

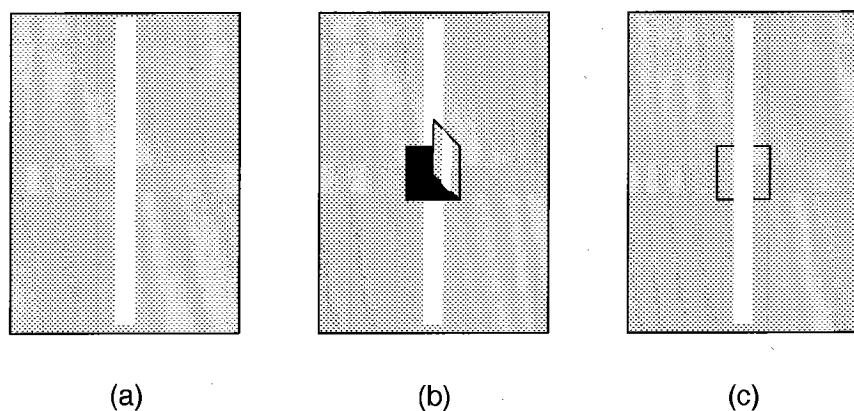


图 1

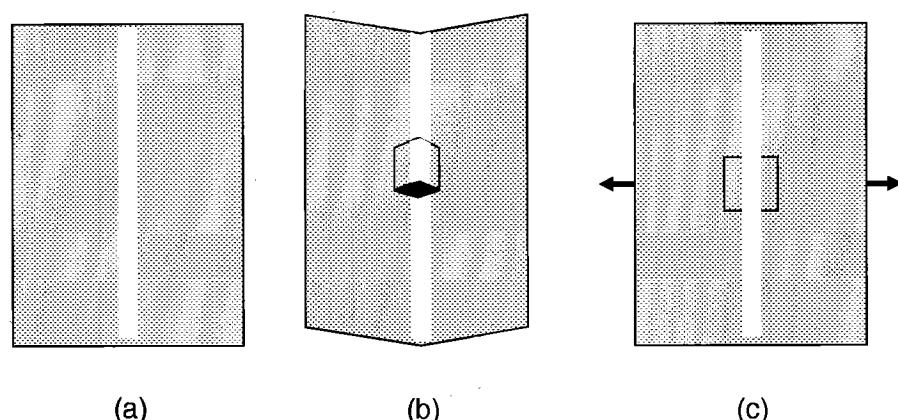


图 2

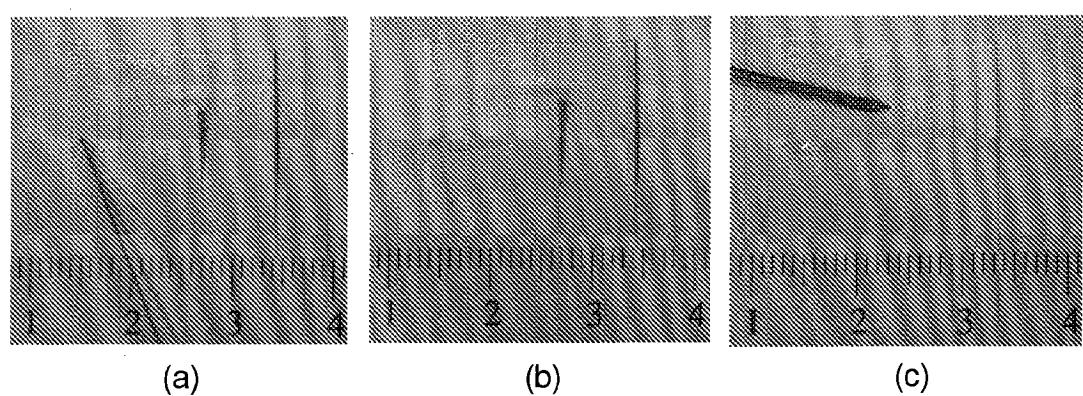


图 3

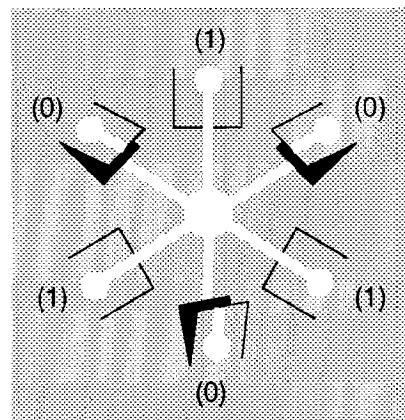


图 4

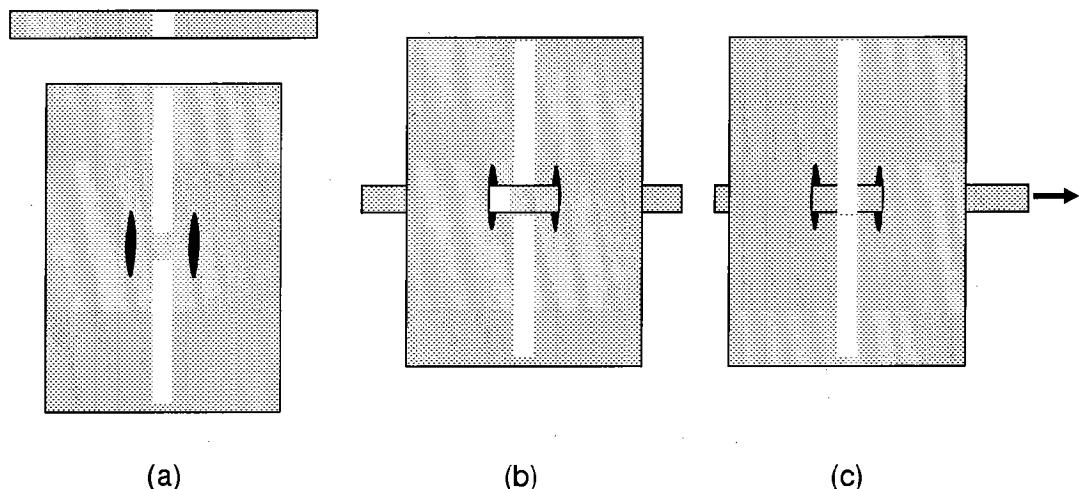


图 5

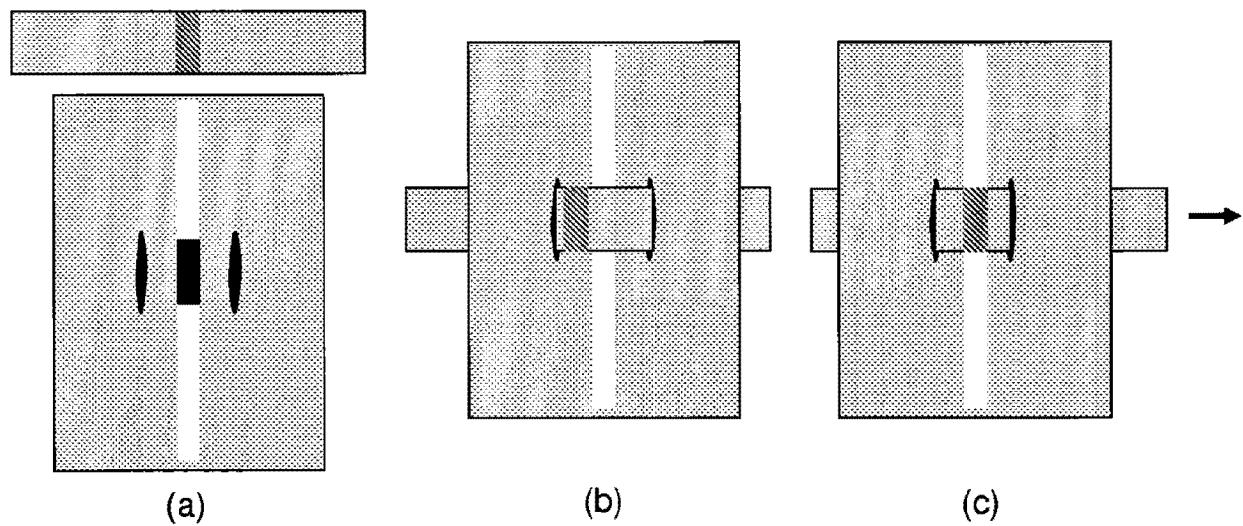
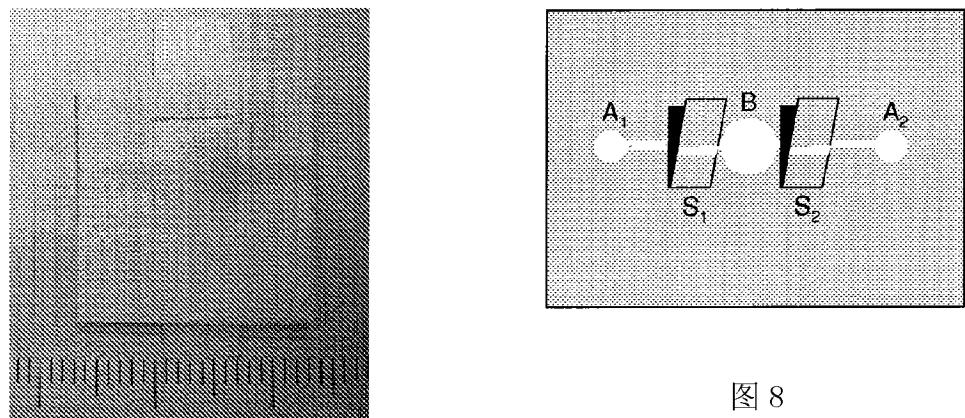


图 6



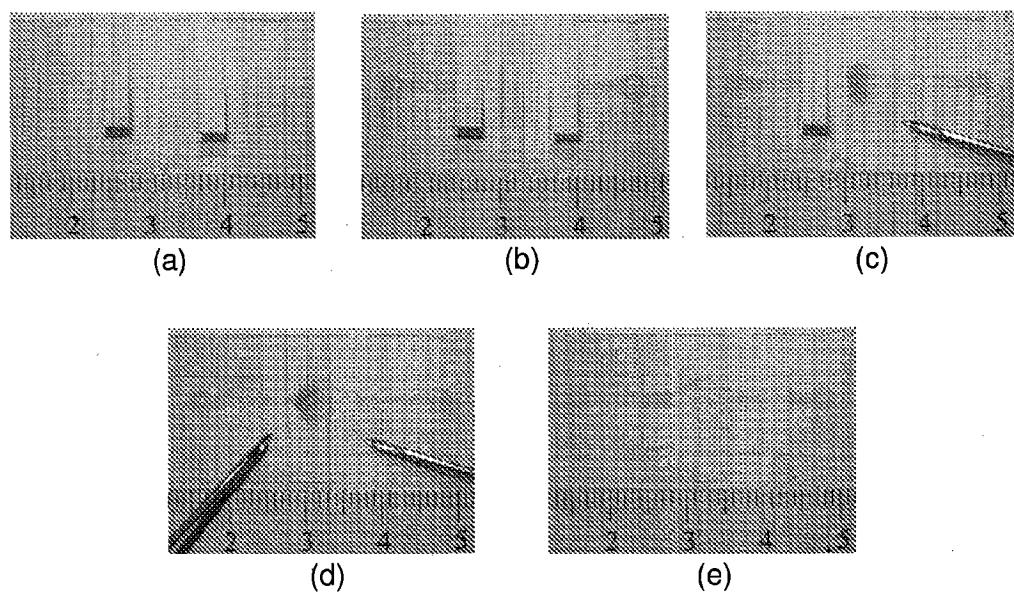


图 9

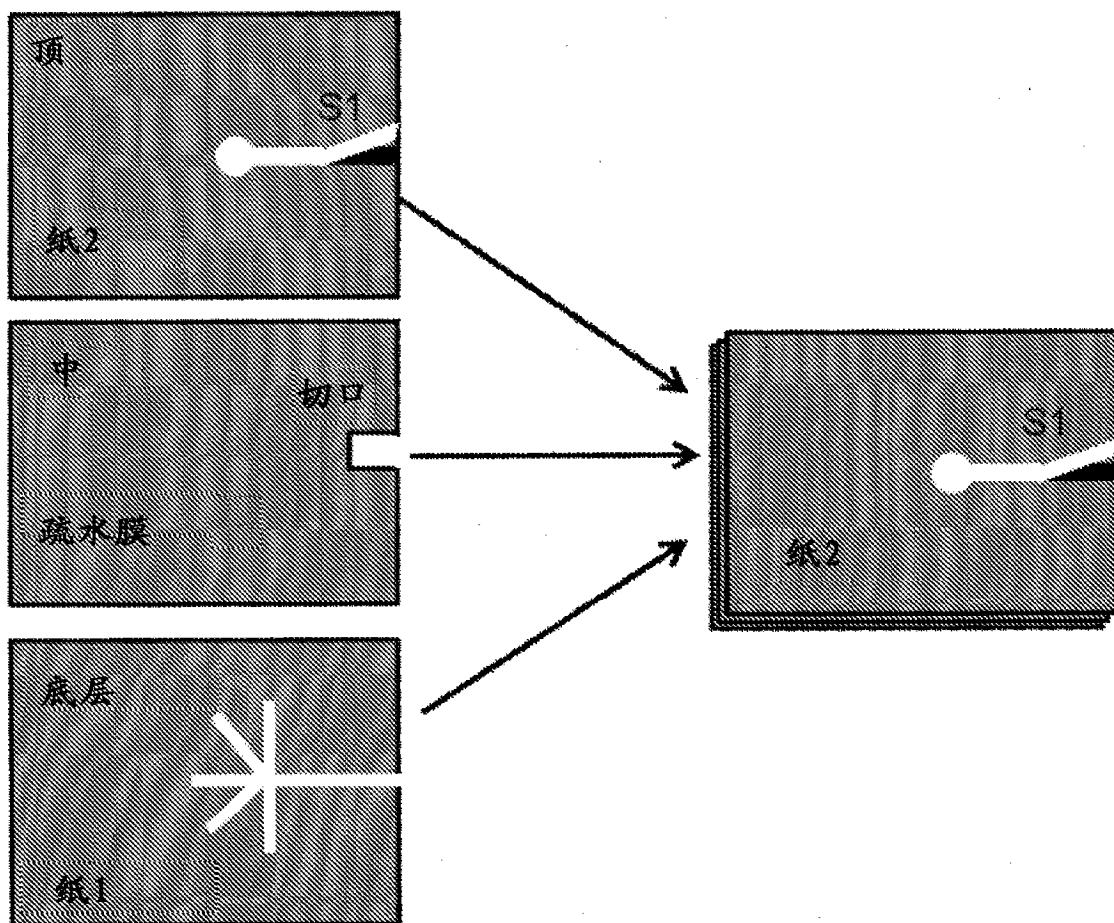


图 10