

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

B01L 3/00 (2006.01)

G01N 33/49 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200410092305.6

[45] 授权公告日 2009 年 1 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 100453182C

[22] 申请日 2004.11.8

[21] 申请号 200410092305.6

[30] 优先权

[32] 2003.11.7 [33] DE [31] 10352535.1

[73] 专利权人 伯林格 - 英格尔海姆显微部件股份公司

地址 联邦德国多特蒙德

[72] 发明人 格特·布兰肯斯坦 克劳斯·马阔特

[56] 参考文献

US5837115A 1998.11.17

US20020196435A1 2002.12.26

US6319719B1 2001.11.20

US6156270A 2000.12.5

审查员 王 辉

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 张兆东

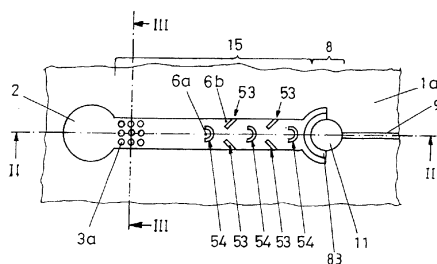
权利要求书 5 页 说明书 17 页 附图 5 页

[54] 发明名称

用于从含有微粒的液体中分离液体组分的微结构的分离装置和方法

[57] 摘要

一种用于分离液体的各部分的微结构的分离装置，所述液体具有液体组分和至少一种类型的微粒和/或至少一种类型的相互结合微粒的复合物，具有下列特征：所述装置包括一个液体入口(2)、一个汇集段(11)和一个从入口(2)到汇集段(11)的输送路径(15)；所述输送路径(15)包括在输送方向上前后依次设置的一个重悬浮段(3)、一个培育段(4)、一个第一分离段(5)和一个第二分离段(8)，所述第一分离段用以拦住至少一部分复合物和/或用以阻滞至少一部分复合物的和/或至少一部分微粒的运动，所述第二分离段用以拦住至少一部分复合物和/或至少一部分微粒和/或用于阻滞微粒的运动；第一分离段(5)以及第二分离段(8)都具有一种微结构，所述微结构具有一个或多个微结构元件。



1. 一种用于分离液体的各部分的微结构的分离装置, 所述液体具有液体组分和至少一种类型的微粒和/或至少一种类型的相互结合微粒的复合物, 具有下列特征:

- 所述装置包括一个液体入口 (2)、一个汇集段 (11) 和一个从入口 (2) 到汇集段 (11) 的输送路径 (15);

- 所述输送路径 (15) 包括在输送方向上前后依次设置的一个重悬浮段 (3)、一个培育段 (4)、一个第一分离段 (5) 和一个第二分离段 (8), 所述第一分离段用以拦住至少一部分复合物和/或用以阻滞至少一部分复合物的和/或至少一部分微粒的运动, 所述第二分离段用以拦住至少一部分复合物和/或至少一部分微粒和/或用于阻滞微粒的运动;

- 第一分离段 (5) 以及第二分离段 (8) 都具有有一种微结构, 所述微结构具有一个或多个微结构元件。

2. 如权利要求 1 所述的分离装置, 其特征在于, 所述第一分离段 (5) 的微结构元件具有朝入口 (2) 方向敞开的凹袋 (6a), 和/或所述微结构元件包括至少部分地具有与微结构元件相邻的输送路径边界面的、朝入口 (2) 方向敞开的凹袋 (6b)。

3. 如权利要求 1 所述的分离装置, 其特征在于, 所述第一分离段 (5) 的微结构元件包括立柱或碑柱。

4. 如权利要求 3 所述的分离装置, 其特征在于, 所述立柱具有一矩形或椭圆形横截面。

5. 如权利要求 2 至 4 中任一项所述的分离装置, 其特征在于, 所述第一分离段的微结构元件包括至少一个隔片 (53)。

6. 如权利要求 5 所述的分离装置, 其特征在于, 所述隔片 (53) 垂直或倾斜于输送方向设置。

7. 如权利要求 1 所述的分离装置, 其特征在于, 所述第一和第二分离段 (5, 8) 的微结构元件限定一个或多个第一通流孔 (16), 所述通流孔具有允许微粒和复合物通过的几何尺寸。

8. 如权利要求 1 所述的分离装置,其特征在于,所述第一分离段(5)的微结构元件限定第一和/或第二通流孔(17),所述通流孔具有只允许微粒或一定类型的微粒通过的几何尺寸。

9. 如权利要求 8 所述的分离装置,其特征在于,所述第二通流孔(17)部分地设在第一分离段(5)的微结构元件的凹袋(6a、6b)中。

10. 如权利要求 7 至 9 中任一项所述的分离装置,其特征在于,所述第一通流孔(16)具有 $1\mu\text{m}$ 至 $500\mu\text{m}$ 的宽度和/或高度。

11. 如权利要求 7 至 9 中任一项所述的分离装置,其特征在于,第一通流孔(16)的通流面积在输送方向上减小。

12. 如权利要求 8 或 9 所述的分离装置,其特征在于,所述第二通流孔(17)具有 $1\mu\text{m}$ 至 $500\mu\text{m}$ 的宽度和/或 $0.1\mu\text{m}$ 至 $100\mu\text{m}$ 高度。

13. 如权利要求 8 或 9 所述的分离装置,其特征在于,所述第二通流孔(17)的通流面积在输送方向上减小。

14. 如权利要求 1 所述的分离装置,其特征在于,在所述输送路径(15)的重悬浮段(3)中设置至少一种用于制造微粒复合物和/或利于制造微粒复合物的物质。

15. 如权利要求 14 所述的分离装置,其特征在于,所述至少一种物质干燥地粘附在重悬浮段(3)的至少一个边界面上。

16. 如权利要求 14 所述的分离装置,其特征在于,其中至少一种物质以丸粒状、片剂状或粉末状设置在重悬浮段(3)中。

17. 如权利要求 14 所述的分离装置,其特征在于,其中至少一种物质安置在一载体上或者所述载体浸渍在该物质中,并且所述载体设置在重悬浮段(3)中。

18. 如权利要求 14 至 17 中任一项所述的分离装置,其特征在于,所述微粒至少部分地是生物源物质的微粒,并且该物质或这些物质之一引起、促使或加速活性微粒的聚集、附聚、凝集和/或凝结。

19. 如权利要求 18 所述的分离装置,其特征在于,所述物质或这些物质之一至少部分地化合在细胞表面的抗原组分上。

20. 如权利要求 17 所述的分离装置,其特征在于,所述物质或载体

安置在重悬浮段(3)的其中一个边界面的空隙中。

21. 如权利要求1至4中任一项所述的分离装置,其特征在于,所述第二分离段(8)的微结构元件包括一个阶梯。

22. 如权利要求1至4中任一项所述的分离装置,其特征在于,所述第二分离段(8)的微结构元件包括相互间隔的立柱。

23. 如权利要求1至4中任一项所述的分离装置,其特征在于,所述第二分离段(8)的微结构元件包括一个或多个隔片(83)。

24. 如权利要求1至4中任一项所述的分离装置,其特征在于,所述分离装置在第一分离段(5)之前或在第一分离段(5)与第二分离段(8)之间具有一个分支段(19),从该分支段开始由第一输送路径(15)分支出一个第二输送路径(18)。

25. 如权利要求1至4中任一项所述的分离装置,其特征在于,这样确定输送路径(15)到汇集段(11)的长度尺寸,即,由于层离效应而使得只有液体组分或者选定类型的液体组分和微粒到达汇集段(11)。

26. 如权利要求1至4中任一项所述的分离装置,其特征在于,这样确定输送路径(15)到第二分离段(8)的长度尺寸,即,由于层离效应而使得只有液体组分或选定类型的液体组分和微粒到达第二分离段(8)。

27. 如权利要求1至4中任一项所述的分离装置,其特征在于,所述培育段具有一种长度、一种横截面、一种外形和/或表面特性,通过它们调整培育时间。

28. 一种用于分离液体的各部分的方法,所述液体具有液体组分和至少一种类型的微粒和/或至少一种类型的相互结合微粒的复合物,该方法包括下列步骤:

- 最迟在一培育时间过后,在此培育时间中已形成了至少一种复合物,将液体给到一个分离装置的第一分离段(5)上;

- 在第一分离段(5)中通过微结构元件拦住复合物和/或阻滞复合物的和/或一定类型的微粒的运动;

- 接着在所述分离装置的一个汇集段(11)中汇集分离出来的液体组分和微粒部分和/或复合物。

29. 如权利要求 28 所述的方法, 其特征在于, 在所述分离装置的第二分离段(8)中拦住复合物和/或微粒, 和/或阻滞一定类型的微粒的运动。

30. 如权利要求 28 或 29 所述的方法, 其特征在于, 在培育时间开始以前往液体中添加至少一种物质, 它起到制造和/或促进制造相互结合的微粒的复合物的作用。

31. 如权利要求 30 所述的方法, 其特征在于, 所述物质、载体或微粒是直径为 $0.05\mu\text{m}$ 至 $200\mu\text{m}$ 的聚合物小球或玻璃小球。

32. 如权利要求 31 所述的方法, 其特征在于, 所述载体通过一种或多种物质覆层。

33. 如权利要求 28 或 29 所述的方法, 其特征在于, 将液体置于分离装置的一个培育段(4)中进行培育。

34. 如权利要求 33 所述的方法, 其特征在于, 所述至少一种物质在分离装置的一个重悬浮段(3)中重悬浮。

35. 如权利要求 28 或 29 所述的方法, 其特征在于, 所述复合物至少部分地通过微粒的附聚、凝集和/或凝结构成。

36. 如权利要求 28 或 29 所述的方法, 其特征在于, 所述物质包括抗体覆层组分, 并且所述复合物至少部分地由微粒所包含的生物细胞通过抗原组分在膜上的化合而构成。

37. 如权利要求 28 或 29 所述的方法, 其特征在于, 所述复合物和/或微粒的运动通过在第一分离段(5)中的微结构元件至少部分地被阻滞, 并且所述复合物至少部分地被其微结构元件拦住。

38. 如权利要求 28 或 29 所述的方法, 其特征在于, 所述复合物被第二分离装置(8)的微结构元件拦住和/或微粒部分地被这些微结构元件拦住和/或至少微粒部分的运动通过这些微结构元件被阻滞。

39. 如权利要求 28 或 29 所述的方法, 其特征在于, 分离出来的液体组分和微粒部分和/或复合物在汇集段进行分析。

40. 如权利要求 28 或 29 所述的方法, 其特征在于, 在第一分离段(5)或在第二分离段(8)中浓缩的微粒和/或复合物被分析。

41. 如权利要求 28 或 29 所述的方法, 其特征在于, 所述微粒和/或复合物在输送路径 (15, 18) 中被分析。

42. 如权利要求 39 所述的方法, 其特征在于, 所述分析包括一个光学的和/或电化学的检测。

43. 如权利要求 40 所述的方法, 其特征在于, 所述分析包括一个光学的和/或电化学的检测。

44. 如权利要求 41 所述的方法, 其特征在于, 所述分析包括一个光学的和/或电化学的检测。

45. 如权利要求 28 或 29 所述的方法, 其特征在于, 在一第二汇集段中浓缩与第一汇集段 (11) 中不同类型的微粒。

46. 如权利要求 28 或 29 所述的方法, 其特征在于, 所述汇集段包含反应介质。

47. 如权利要求 45 所述的方法, 其特征在于, 所述汇集段包含反应介质。

48. 如权利要求 28 或 29 所述的方法, 其特征在于, 所述液体通过毛细作用力或数量级相当的作用力进行输送。

用于从含有微粒的液体中分离液体组分的 微结构的分离装置和方法

技术领域

本发明涉及一种用于分离液体的各部分的微结构的分离装置，该液体具有液体组分和至少一种类型的微粒和/或至少一种类型的相互结合微粒的复合物。

背景技术

大多数临床化验是对无（血）细胞血液、血浆或血清进行的，这是因为，血细胞或其内含物质可能造成虚假检测结果。对于这种分离，目前在血液学中主要使用过滤分离技术和离心分离技术。例如通过 15 分钟的 1500 转/分钟的离心分离实现血细胞的全部分离，而不会破坏其膜，并且将其内含物送给到检验溶液里面。这种方法是费事且耗费时间的，因此人们寻求相应的可选替的系统。此外，在几微升范围内的小容积不能通过这里所述的方法进行操作，这在临床诊断的现场检验（Point-of-Care）领域以及在制药学的原料检验中尤为重要。

而借助于微系统技术能够处理特别小的样品量。而且许多个分析系统组成部分可以集成于最小的空间内。由此能够使医学诊断经常更加简单、更加经济、对病人更有利地且主要是更接近患者地实现。

例如由文献 US 6,319,719 B1 已知一种用于从原血（Vollblut）中分离血细胞（Haematokrit，血细胞比容）的微结构的分离装置。这个文献公开了一种分离装置，它具有一个入口，在入口上连接一个通向反应区的毛细输送路径。沿着输送路径设置许多障碍。为了从一个血滴大小的样品中分离血细胞，所述毛细输送路径含有约 10^5 个障碍。每个障碍在其相对于液体流动方向顺流的一侧具有一凹入的形状。在每个障碍的凹入处具有一 10^{-4} 至 10^{-5} 微升的容积，在其中有选择地拦住血细胞。所有凹

入区域的容积基本等于要被分离的血细胞的体积。障碍之间的间隔一方面足够地大，以便不产生过滤效应，另一方面该间隔足够地小，以便使在毛细输送路径中含有的液体体积最小化。两个障碍之间的最小间隔优选约为 10^{-5} 米。这些障碍优选六边形稠密地布置。

发明内容

本发明的目的是，建议一种分离装置，通过它可以快速地进行分离过程。本发明的另一目的是，建议一种分离装置，通过它可以含有某些微粒的液体中分离液体的和微粒的组分。例如当对于某些分析目的只需要白血球和血浆时，要能够使血浆和白血球与其余血液分离。此外还要能够例如将包含在血液中的细胞组分、细菌或病毒与血液中的其余组分分离或者能够检验血浆贫少的液体—在该液体中微粒以富集形式存在。

为此，本发明提供一种用于分离液体的各部分的微结构的分离装置，所述液体具有液体组分和至少一种类型的微粒和/或至少一种类型的相互结合微粒的复合物，具有下列特征：所述装置包括一个液体入口、一个汇集段和一个从入口到汇集段的输送路径；所述输送路径包括在输送方向上前后依次设置的一个重悬浮段、一个培育段、一个第一分离段和一个第二分离段，所述第一分离段用以拦住至少一部分复合物和/或用以阻滞至少一部分复合物的和/或至少一部分微粒的运动，所述第二分离段用以拦住至少一部分复合物和/或至少一部分微粒和/或用于阻滞微粒的运动；第一分离段以及第二分离段都具有一种微结构，所述微结构具有一个或多个微结构元件。

按照本发明，微结构的分离装置具有一个液体入口、一个汇集段和一个从入口到汇集段的输送路径。该输送路径除了包括一个第一分离段和一个第二分离段以外，还包括一个重悬浮段和一个培育段，它在输送方向上设置在第一分离段前面，所述第一分离段用以拦住复合物和/或用以阻滞复合物和/或至少微粒部分的运动，所述第二分离段用以拦住复合物和/或至少微粒部分和/或用以阻滞至少微粒部分的运动。不仅第一分离

段而且第二分离段都具有有一种微结构，该微结构具有一个或多个微结构元件。所述微结构元件不是必需以一定的类型和方式构成。它们仅需这样构成，即，使所述分离段能够满足为其所分配的任务。在按照本发明的分离装置中，所设的培育段用于在液体到达第一分离段之前，能够对液体添加物质，以便形成复合物。

在输送路径的重悬浮段里面可以设置至少一种物质，用于由微粒制造复合物和/或用于促进由微粒制造复合物。因此，不必在用液体填充分离装置之前添加所述物质。确切地说，是将液体直接充进分离装置，并在到达重悬浮段之后使液体接受设置在重悬浮段里面的这种物质或这些物质——如果在那里设有多种不同的物质的话。

所述输送路径的表面与微结构分离装置输送路径的封闭容积的比例与在一般的化验室中常见的检验容器不同，它被显著地加大。由此引起大的比例偏差。

表面效应、毛细和吸附现象与体积效应相比经常具有更重要的作用。在 $100\mu\text{m}$ 以下尺寸和 100cm/sec 以下的流动速度中，液体流动呈层状，即所谓的层流。不产生涡流。液体具有小的雷诺数，一般 $\text{Re} = 100$ 以下。由此不产生液体在涡流上的混合。另一方面，由于尺寸微小，扩散是迅速而有效的混合机构。

所述输送路径有利地这样构成，使液体通过毛细作用力移动。除此以外，为了输送液体可以充分利用其它的驱动力，如电渗透作用力 (EOF)。为此相应地设计本装置的输送路径，通过该路径要输送液体。这要考虑到其横截面面积、横截面形状和表面特性。

对于本发明意义上的微粒例如可以是由玻璃、塑料、树脂构成的固体微粒，或者是生物源微粒如原核的和真核的生物细胞、细胞键、细胞碎屑、细胞器、大分子如核酸、蛋白质等等或固体微粒与生物源微粒的组合例如用细胞覆层的玻璃载体。

本发明意义上的复合物是在液体中多种相互结合微粒的各种聚集体。在此可以是均匀设置的微粒或任意相互结合的微粒。所述结合可以通过微粒之间的作用力产生。但是所述结合也可以通过一种附加的用于

使各微粒结合的物质产生。一种复合物的微粒可以是相同或不同的类型。

所述复合物原则上可以通过自然发展的过程产生。但是按照本发明通过在重悬浮段中对液体掺入物质或掺入多种物质形成复合物或加速其形成。

按照本发明的分离装置足以满足对其提出的要求。它能够实现特别是明显更快地进行分离过程。通过第一分离段实现阻止复合物和/或例如较大的微粒或者使其运动这样阻滞，即，使得液体组分和与复合物结合的微粒可以迅速地进入第二分离段，在第二分离段里面阻止或者阻滞要在汇集段中聚集的剩余微粒。在汇集段中，最终只有这些要与其液体分离的液体组分和可能的微粒部分聚集。因为在汇集区域完全充满之后不可能有其它的在其中含有其它微粒的液体组分或者根本没有复合物可以进入充满的汇集段，因此可以实现一个快速和可靠的分离。在按照本发明的分离装置中，与由现有技术已知的分离装置不同，对于一个有效的分离过程，有 5 至 100 个微少数量的微结构元件就足够了。

按照本发明的分离装置在输送路径中具有培育段，它在输送方向上设置在第一分离段前面。在重悬浮段中已经接受物质的液体被输送到培育段，液体以这样的速度通流培育段，即，使得在液体通流期间在培育段中所述物质引起或加速所期望的复合物形成。由此可以保证，所述复合物在到达第一分离段时由液体构成或绝大部分由液体构成。通过所述培育段的结构（横截面面积、长度、表面特性如粗糙度和润湿性）能够有利地反复调节通流速度并由此调节液体在培育段中的停留时间。

所述第一分离段的微结构元件具有向着入口、即与输送方向相反的方向上敞开的凹袋和/或微结构元件，包括至少部分地通过与微结构元件相邻的输送路径边界面向着入口方向敞开的凹袋。

一个优选的按照本发明的装置允许血液分离成血浆和血细胞，在不添加物质而充分利用包含在血液中的特性的条件下对于缓慢流动或不循环的血液形成细胞聚集，即复合物。一个用于在自然条件下（不添加化学药品）产生复合物的例子是红血球聚集、尤其是形成缗线状红血球簇（Rouleau）。在此约千分之八毫米（八微米）大的红血球（Erythrozyten）

硬币滚动式地、部分分支地，以平侧面相互顶靠并形成长链。这些长链可以通过一般的显微技术（暗区照射或相位对比照射）无需大费用地在使用一个光显微镜条件下通过所连接的摄像机示出。这样设计该装置的结构，即，使流动速度并由此使剪切力这样微小，从而可以产生这种缢线状红血球簇。

按照本发明对于第一分离段的微结构元件至少部分地涉及立柱或碑柱，它们可以具有一个圆形的、六边形的、正方形的、矩形的或椭圆形的横截面。此外微结构元件可以至少部分地包括一个或多个隔片。这个或这些隔片可以垂直或倾斜于输送方向设置。此外所述隔片可以 U 形或 V 形地弯曲或折弯，使得它们具有逆着输送方向开口的凹袋。

所述第一分离段的微结构元件有利地限定一个或多个第一通流孔，它们具有允许微粒部分和至少较小的复合物以及液体的液体组分通流的几何尺寸。这样构成的第一通流孔尽管能够使微粒部分和/或至少较小的复合物通过，但是使微粒和/或复合物的输送变慢，因为它们绝大部分停留在微结构元件处或者部分地在变形后-例如对于红血细胞-才可以通过第一通流孔。液体组分可以无阻碍地通过第一通流孔。由多个这种复合物的碰撞可以在第一通流孔内部形成较大的复合物。

此外所述第一分离段的微结构元件可以限定第一和/或第二通流孔，它们具有只允许微粒或某些类型的微粒以及液体的液体组分通流的几何尺寸。这样构成的第一和/或第二通流孔拦住复合物，而微粒或某些类型的微粒变慢或者在变形—这也使微粒的输送变慢—之后才可以通过。液体组分可以无阻碍地通过第一和第二通流孔。两个通流孔可以部分地位于第一分离段的微结构元件的凹袋里面或上面。由此能够使复合物的一部分汇集在凹袋里面并阻止继续输送，但是单个微粒或复合物的一部分和液体组分通过第二通流孔可以继续输送方向上流动。按照本发明，第一通流孔可以具有一个 $1\mu\text{m}$ 至 $500\mu\text{m}$ 的宽度和/或高度。第一通流孔的通流面积可以在输送方向上减小。

按照本发明，第二通流孔可以具有一个 $1\mu\text{m}$ 至 $500\mu\text{m}$ 的宽度，而高度可以为 $0.1\mu\text{m}$ 至 $100\mu\text{m}$ 。第二通流孔的通流面积与第一通流孔的通

流面积一样同样可以在输送方向上减小。

一个将所述物质布置在一个按照本发明装置的重悬浮段里的方法是，使这些物质或这个物质干燥地粘附在重悬浮段的至少一个边界面上。另一方法是，至少一种物质以粒状、片状或粉状设置在重悬浮段里面。同样可以使至少一种物质设置在一个载体上，其中该载体设置在重悬浮段里面。在此，所述物质或载体可以安置在重悬浮段边界面的一个空隙里面。

所述微粒可以至少部分地是生物源、例如细胞或其细胞器、病毒或类似物质。通过一种物质或多种物质的聚集、粘结或凝结等产生、促使或加速微粒复合物的出现。其中，所述物质或这些物质之一至少部分地化合在细胞表面的抗原组分上。

所谓聚集，在血液学中可以理解为红血球的可逆聚合，主要是血液的较大白血球通过相对（液体损失）或绝对的增加（附聚，例如纤维蛋白原、结合珠蛋白）。关于凝集，可以理解为大多不可逆的携带抗原的部分的粘结（红血球、细菌或者是乳液微粒、聚苯乙烯微粒被动间接凝集的情况），其通过相应的凝集素如抗原体或外源凝集素进行。抗原抗体反应起到使微粒抗原成团的作用。对于直接凝集，凝集的抗体针对细菌或细胞结合的抗原，对于间接凝集，则使溶解的抗原耦联到一个固定的载体上。相关微粒大多大到足以通过显微镜可观察。

为了执行本发明，作为凝集的物质也可以使用凝集的抗体，位于样品中的携带抗原的微粒相互粘接（凝集）成复合物。这种反应一方面可以作为隔离方法，以使某些微粒脱离含有微粒的溶液，或者另一方面作为分析方法，用以证明某些微粒存在于样品溶液里面。为此所述分离段同时作为检测区。视觉上难以鉴别的微粒通过组合成复合物可以被看到并富集（浓缩）于分离区。它们能够方便和简单地通过光学方法，如散射或浑浊检测或光学显微的方法鉴别。

这些算得上本发明意义上的物质的抗体也可以涂覆到球形载体上。这些球形载体通常为直径为 $0.05\mu\text{m}$ 至 $200\mu\text{m}$ 的聚合物或玻璃微粒。

所述第二分离段的微结构元件可以包括一个阶梯、相互间隔的立柱

和/或一个或多个隔片，它们与装置的一个顶部件或盖板构成一个缝隙或提供一个或多个通流孔。第二分离段原则上可以这样设计，如同例如在德国专利申请 103 13 201.5/44 中所公开的分离装置所描述的那样。

按照本发明的分离装置的另一结构形式，可以在第一分离段之前或第一分离段与第二分离段之间具有一个分支段，从该分支段开始从第一输送路径分支出一个第二输送路径。所述分支段和从分支段开始的第二输送路径能够在第一或第二分离段堵塞时通过形成一个所谓的“过滤饼”使后续流进的液体自动充填第一或第二分离段。沉积在入口前或第一或第二分离段的入口区的微粒或复合物通过持续的后续流进的液体被排到第二输送路径。由此使第一或第二分离段对于分离过程总是保持畅通。

按照本发明，这样设计第一输送路径到第二输送段的长度，即，由于复合物的受限制的移动性而使这些液体组分或这个液体组分和微粒首先到达第二分离段。有利地，可以这样构成输送路径的长度、横截面、表面特性和微结构元件的形状，即，使得只有液体组分，必要时连同某些微粒，到达汇集段。具体而言，这样确定输送路径到汇集段的长度尺寸，即，由于层离效应而使得只有液体组分或者选定类型的液体组分和微粒到达汇集段；以及，这样确定输送路径到第二分离段的长度尺寸，即，由于层离效应而使得只有液体组分或选定类型的液体组分和微粒到达第二分离段。

由于至少部分输送路径优选的亲水特性，样品的移动的液体组分比微粒或复合物更快地充满汇集段，微粒或复合物由于其质量、体积和尺寸部分地或完全地被拦在分离段。

相应地，本发明还提供一种用于分离液体的各部分的方法，所述液体具有液体组分和至少一种类型的微粒和/或至少一种类型的相互结合微粒的复合物，该方法包括下列步骤：最迟在一培育时间过后，在此培育时间中已形成了至少一种复合物，将液体给到一个分离装置的第一分离段上；在第一分离段中通过微结构元件拦住复合物和/或阻滞复合物的和/或一定类型的微粒的运动；接着在所述分离装置的一个汇集段中汇集

分离出来的液体组分和微粒部分和/或复合物。

按照本发明，用于分离液体的各部分的方法包括下列步骤—所述液体具有液体组分和至少一种类型的微粒和/或至少一种类型的相互结合微粒的复合物：最迟在培育时间过后，在培育时间中形成至少一种复合物，将液体给到一个分离装置例如按照本发明的分离装置的第一分离段上。在第一分离段里面拦住复合物和/或阻滞复合物和/或某些类型微粒或所有微粒的运动。

聚集在汇集区的分离的液体部分可以在汇集段进行分析或者为了在分离装置外部进行其它分析而从汇集区提取出去。微粒和/或复合物也可以在分离段本身或在输送路径的其余部分里面进行分析。

在所述分离装置的第二分离段可以拦住复合物和/或微粒和/或阻滞某些类型微粒或所有微粒的运动。

在开始培育时间之前可以往液体中添加至少一种物质，它起到一种制造和/或利于制造相互结合的微粒的复合物的作用。所述液体可以在分离装置的培育段进行培育。此外还可以使物质在分离装置的重悬浮段添加到液体并由液体重悬浮。

所述复合物至少部分地通过微粒的附聚、凝集和/或凝结构成。可以添加到液体里面的物质可以包含覆有抗体或外源凝集素的载体（部件），它们例如通过抗原抗体反应与微粒表面抗原作用而形成凝集（复合物）。

这里，所述物质包括抗体覆层组分，并且所述复合物至少部分地由微粒所包含的生物细胞通过抗原组分在膜上的化合而构成。

所述复合物和/或微粒的运动性可以通过在第一分离段中的微结构元件至少部分地限制，所述复合物可以至少部分地通过第一分离段的微结构元件被拦住。

按照本发明，所述复合物可以通过第二分离段的微结构元件拦住和/或微粒部分地通过这些微结构元件拦住和/或至少微粒部分的运动可以通过这些微结构元件阻滞。

有利地，在一第二汇集段中浓缩与第一汇集段中不同类型的微粒。所述汇集段包含反应介质。

按照本发明，液体或液体的分离的组分可以通过毛细作用力和/或其它数量级相当的作用力例如电渗透作用力输送。

按照本发明，所述装置可以包括一个样品载体，在其中形成入口、输送路径和汇集段，其中所述装置可以包括一个顶部件或一个盖板，它有利地遮盖输送路径和汇集段，即遮盖除入口以外的样品载体的微结构侧面。所述样品载体的微结构侧面可以至少部分地亲水，如果所述装置对于样品具有亲水特性，例如水质样品或血液。

按照本发明的方法也可以应用于除血液之外的其它复合结构液体。某些微粒可以在液体中复合且富集（浓缩）并验证。为此也可以将富集在分离段的复合物例如用于分析目的。

按照本发明，作为凝集的物质也可以使用凝集的抗体，它们与位于液体中的抗原载体微粒相互粘接（凝集）成复合物。这种反应一方面可以作为隔离方法使用，以使某些微粒脱离含有微粒的溶液，或者另一方面作为分析方法，用于证明样品溶液中存在某些微粒。在此，所述分离段同时也作为检测段。视觉上难以鉴别的微粒通过聚集成复合物而可以被看到，在分离区域中富集（浓缩）并因此能够通过光学方法方便而简单地进行鉴别。

这些物质也可以涂覆到球形载体上。这些球形载体通常为直径 $0.05\mu\text{m}$ 至 $200\mu\text{m}$ 的聚合物或玻璃微粒。

附图说明

下面借助于附图详细描述按照本发明的分离装置的实施例。附图中：

图 1 示出按照本发明的第一分离装置底部的俯视图，

图 2 示出对应于图 1 中第一分离装置剖切线 II - II 的剖面图，

图 3 示出对应于图 1 中第一分离装置剖切线 III - III 的剖面图，

图 4 示出按照本发明的第二分离装置底部的俯视图，

图 5 示出对应于图 4 中第二分离装置剖切线 V - V 的剖面图，

图 6 示出对应于图 4 中第二分离装置剖切线 VI - VI 的剖面图，

图 7 示出按照本发明的第三分离装置在分离过程期间的一部分，

图 8 示出在按照本发明的分离装置的第一分离段中用于微结构元件的不同示例，

图 9 至 11 为按照本发明的分离装置的第四、第五以及第六实施例的底部俯视图，

图 12 示出一个按照本发明的分离装置的入口结构的变化，

图 13 示出按照本发明的分离装置的第七实施例的端部俯视图，

图 14 示出对应于第七实施例剖切线 X IV - X IV 的剖面图，

图 15 示出对应于图 14 中第七实施例剖切线 X V - X V 的剖面图，

图 16 示出第八实施例的样品载体俯视图，

图 17 示出对应于图 16 中第八实施例剖切线 X VII - X VII 的剖面图，

图 18 示出一个用于执行按照本发明的方法的简单装置的底部以及样品载体的俯视图。

具体实施方式

在附图中所示的按照本发明的分离装置的实施例具有部分相同和部分相应的特征，它们以相同的标记符号表示。

图 1 至 3 中所示的第一实施例具有一个底部 1a，在其中形成一个具有圆形横截面的入口 2。从这个入口 2 侧向分支出第一输送路径 15，它一直延伸到汇集段 11。所述汇集段 11 通过一个排气通道 9 与环境连接。一个位于输送通道 9 里面的毛细塞可以防止聚集在汇集段 11 里面的液体组分排出。

这种毛细塞可以通过输送通道 9 的突变几何尺寸实现。所述输送通道 9 的表面特性同样可以突变，例如从亲水性到疏水性。

在入口 2 与汇集段 11 之间的输送路径 15 分成不同的部段。在液体输送方向上，即在从入口 2 到汇集段 11 的方向上先后地设置一个重悬浮段 3、一个培育段 4、一个第一分离段 5 和一个第二分离段 8。不仅第一分离段 5 而且第二分离段 8 都具有在第一分离段 5 中的具有微结构元件 53、54 的微结构以及在第二分离段 8 中的微结构元件 83。

除了底部 1a，其中可以是一个样品载体，在图 1 至 3 中局部示出的

第一分离装置还具有一个盖板 1b, 它遮盖输送路径 15、汇集段 11 和排气通道 9 而仅使入口 2 外露。

在图 1 至 3 中示出的第一分离装置适合于从血液中获得血浆, 其中血细胞在沿着输送路径 15 输送时保留在输送路径 15 的第一分离段 5 和第二分离段 8 里面, 使得只有血浆汇集到汇集段 11。

所述血细胞可以通过在一种输送路径 15 输送血液时产生的表面效应与血浆分离。

含有微粒的液体在第一分离段 5 按照下面的原理分离: 微粒和复合物的移动性与其液体相比受到限制, 使它们比液体的其余组分更慢地通过毛细作用输送。通过形成复合物 (这起到提高质量、体积和尺寸的作用) 使得在复合物中结合的微粒在体积流中比未结合的微粒再一次更少地移动。

通过加入到分离段 5 里面的、最好垂直于流动方向的微结构元件 53、54 继续影响复合物在连续通流中的运动或速度。在复合物中结合的微粒与其余含有微粒的样品液体的分离涉及到上述质量、体积、载荷和尺寸的变化。

由于其粘弹的特性, 红血球也可以隙缝或毛细通流, 它们小于其直径或其厚度。一个红血球穿过具有小于 $5\mu\text{m}$ 缝孔的毛细缝是复杂的并由于滚压运动产生阻滞, 该运动不能按照 Hagen - Poiseuille 来描述。第二分离段 8 的隔片 83 与装置顶部之间的缝高, 当血浆要从血液中隔离时最好小于 $5\mu\text{m}$, 以便使各个未结合的来自样品液体的血球被拦在分离段 8 里面。红血球被拦在或制动在分离段并只能缓慢地挤进分离段, 而分离段 8 对于血浆没有或只有微小的阻力。在此红血球的挤入深度取决于缝高和液体完全充满汇集段 11 的时间。这样选择分离段 8 在流动方向上的长度, 即, 使得在第一红血球完全克服分离段 8 之前, 汇集段 11 已经完全由移动的血浆充满。

所述微结构元件 53、54 尤其在第一分离段 5 中与输送方向相反地、即朝入口 2 的方向形成敞开的凹袋 6a、6b。所述微结构元件 54 由在俯视图上 U 形的隔片构成, 其两个侧腿指向入口 2 的方向。在 U 形侧腿之

间构成凹袋 6a。第一分离段 5 的微结构元件 53 由倾斜于入口方向的隔片 53 构成，它们连接在输送路径 15 的侧边界面上。在隔片 53 与输送路径 15 的侧边界面之间构成的锐角区形成这个第二微结构元件 53 的凹袋 6b。在微结构元件 53、54 的凹袋 6a、6b 中聚集复合物和血液微粒（血细胞），其沿着输送路径的输送由此被中断或至少被阻滞，而较小的血液微粒同样可以阻滞地通过第一分离段 5。但是这些较小的微粒被拦在第二分离段 8，其中一个隔片 83 起到拦住或至少阻滞血细胞的较小微粒运动作用。较大的微粒，它们尽管被阻滞但是仍然通过输送路径 15 的第一分离段 5，无论如何都被第二分离段 8 的微结构元件拦住。

按照图 1 至 3 的分离装置具有另一特征，它尤其涉及本发明的第二实施例。所述输送路径 15 在第一分离段之前包括培育段 4。在这个部段里面或在按照本发明的分离装置的另一实施例的培育段 4 里面，事先被添加到血液或其它要被处理的液体中的物质可以作用于液体。这样选择这些物质，使它们产生或至少加速形成由包含在液体中的微粒组成的复合物，例如形成由红血球组成的复合物。尤其对于血液通过聚集、凝集或凝结红血球和/或白血球或其它包含在血液中的细胞或病毒可以产生这种复合物。

引起或促使形成复合物的物质容纳在第一分离装置的重悬浮段 3。在液体在输送方向上流过培育段 4 期间，物质作用于液体，因此当液体到达第一分离段 5 时，构成或基本上构成复合物。微粒或血细胞的复合物通过微结构元件 53、54 部分地被拦住并部分地减慢。被拦住的复合物例如聚集在微结构元件的凹袋 6a、6b 里面。所有凹袋的总体积最好等于包含在液体中的微粒即血细胞的体积。基本上只还含有未与复合物结合的个别微粒或血细胞的液体到达第一分离段 5 端部。这些最后的微粒或血细胞在第二分离段 8 里面通过设置在那里的隔片 83 拦住或阻滞，从而，直到汇集段完全充满时，没有细胞组分或类似物质的血浆最终到达汇集段。

设置在重悬浮段 3 里面的物质 3a 可以以片剂形式安置在输送路径 15 或重悬浮段 3 的下边界面上。

在图 4, 5 和 6 中所示的第二分离装置的第一分离段的剖面图示出一个 U 形隔片 54 和倾斜于输送方向设置的隔片 53 作为微结构元件, 它们与按照图 1 至 3 所示的分离装置第一实施例的第一分离段 5 中的微结构元件类似。第一通流孔 16 位于两个相互对置的隔片之间、一个隔片 54 与输送路径 15 的侧边界面之间以及两个相邻隔片 53、53 或 54、54 或 53、54 之间。按照图 4 至 6 的隔片 53、54 与按照图 1 至 3 的相应隔片 53、54 的不同之处在于, 所述隔片在凹袋 6a、6b 处配有第二通流孔 17。第二通流孔 17 的几何尺寸只允许包含在血液中的至少个别较小微粒和/或血浆穿过, 而拦住微粒复合物。第二通流孔 17 小于第一通流孔 16。第一通流孔 16 不仅允许微粒复合物而且允许个别微粒以及血浆通过。通过第二通流孔 17, 空气从凹袋逸出到汇集段 11 方向, 而液体和微粒或微粒复合物进入凹袋。

在图 7 中示出, 在第三分离装置中如何可以借助于按照本发明的方法从血液中获得血浆。微粒在图 7 中示出输送路径 15 的一部分、即培育段 4 和第一分离段 5。此外示出具有液体阵面 12a 的血浆 12, 其中在血浆中漂浮个别细胞 13、细胞群 14a 或所谓的血细胞簇 (Roulaus) 14b。细胞群 14a 和细胞簇 14b 在培育段中在输送到未示出的重悬浮段中的物质的影响下形成。通过沿着输送路径起作用的毛细作用力使血液从培育段 4 输送到第一分离段 5。在此细胞群 14a、细胞簇 14b 或个别细胞 13 聚集在微结构元件 53 和 54 的凹袋 6a 和 6b 里面。通过第二通流孔 17 可以使同样流进凹袋 6a、6b 的血浆 12 从凹袋里再在输送方向上出来。在两个相邻微结构元件 53 和 54 之间以及在微结构元件 54 与输送路径 15 侧边界面之间的第一通流孔 16 不仅允许通过个别细胞 13 而且允许通过复合物, 如细胞群 14a 或细胞簇 14b。通过完全或绝大部分地拦住由细胞聚集构成的复合物或个别细胞在血液的前端流动面中构成一个区域, 该区域基本上只含有血浆和个别细胞。由血浆 12 和个别细胞 13 构成的混合物通过输送力由第一分离段 5 输送到未详细示出的第二分离段 8。

在图 8 中示出的微结构元件在第一分离段中的变化可以单独或以不同的组合设置在第一分离段里面。对于微结构元件 a, 可以是具有基本

上椭圆形横截面的隔片或立柱，它们从第一分离段 5 的下边界面一直延伸到一个分离装置的顶部件。所述微结构元件 b 是立柱，它们先后地排列成三排。第一通流孔 16 位于两个相邻的微结构元件之间或两个相邻的微结构元件 b 之间。所述微结构元件 c 是马蹄形结构的隔片，它们分别通过相邻的马蹄形隔片或通过第一分离段 5 的侧边界面限定第一通流孔 16。所述隔片可以从下边界面一直延伸到一个分离装置的顶部件 1b，或者在马蹄形隔片的顶面与顶部件 1b 之间保留一个缝隙。该缝隙对于微结构元件 a 和 b 以及微结构元件 d 也适用，其中涉及到一个折弯的隔片，它们与输送方向相反地在第一分离段里面延伸。第一通流孔 16 位于两个相邻折弯的隔片的端部之间。

对于微结构元件 e，可以是一个隔片，它在输送路径 15 的整个宽度上从第一侧边界面延伸到第二侧边界面。在这个隔片中包含第二通流孔 17。对于微结构元件 e 的一个变化结构微结构元件 f，其中可以是一个单独的马蹄形隔片，它与隔片 e 一样包含第二通流孔 17 并且从输送路径的第一侧边界面一直延伸到第二侧边界面。微结构元件 g 也是隔片，它们以一个与输送方向的锐角设置，以便拦住和/或减慢复合物以及减慢个别微粒，但是能够使液体组分尽可能无干扰地通过。

按照图 9 的按照本发明的分离装置的第四实施例除了入口 2 和汇集段 11 以外还具有一个输送路径 15，它具有一个培育段 4、一个第一分离段 5、一个第二分离段 8 和一个在第一分离段 5 与第二分离段 8 之间的分支段 19。所述输送路径 15 从分支段 19 以直角折弯，而在分支段 19 上连接一个第二输送路径 18，它与培育段 4 和第一分离段 5 位于一条直线上。从这个第二输送路径 18 向外引一个排气通道 9。

与上述示例不同，在整个分离过程期间，从分支点向着第二输送路径 18 和向着第二分离段 8 有一个体积流。待过滤的液体平行地流向第二分离段 8。一部分液体相应地垂直于汇集段 11 的方向放出。由于要被分离的液体连续地流向分支段 19 使微粒通过体积流连续冲洗第二输送路径 18 并且使第二分离段 8 表面的覆层减小。覆盖率可以根据体积流相应地变化。但是体积流总是以小于 100 的雷诺数层流。在液体仅仅由毛细作

用力驱动的实施例中，体积流可以通过通道尺寸和表面特性相应地进行调整。

在图 10 中示出按照本发明的第五实施例，它与按照图 9 的第四实施例非常近似。但是按照图 10 的第五实施例与按照图 9 的第四实施例的不同在于，所述分支段 19 设置在第一分离段前面。不仅第一分离段 5 而且第二分离段 8 都平行于分支段 19 且平行于从分支段 19 到第二输送路径 18 的液体输送方向地设置。所述第二输送路径 18 设置在向着培育段 4 的直线延长段上。通过第二分离段 5 平行于分支段 19 的布置使第一分离段 5 的入口区自动地被冲洗。第一分离段 5 的入口区不通过一个在那里构成的“过滤饼”堵塞。在第一输送路径 15 和第二输送路径 18 里面实现一个恒定的体积流，直到汇集段 11 充满结束。

按照图 11 的按照本发明的分离装置的第六实施例与图 1 的实施例近似，其中与图 1 中的第一实施例的不同在于，在输送路径 15 中不存在重悬浮段 3。作为第二分离段 8 的微结构元件是一个具有垂直于下边界面竖立的缝隙的隔片（例如与图 8 中微结构元件 e 或 f 一样）。在这个第二分离段 8 后面液体的液体组分汇集在一个汇集段 11 里面。从汇集段 11，有一个排气通道 9 穿过汇集段 11 的下边界面。

在图 12 中示出一个按照本发明的分离装置的横剖面图。在入口 2 里面所述重悬浮段 3a 作为圆形表面位于入口 2 的下边界面上。在入口 2 中充入的液体直接遇到重悬浮段 3a 的物质，通过它使液体中的物质与微粒之间的化学的或生物的反应被引发或加速，以便由微粒产生具有相同或不同微粒的复合物。

在图 13、14 和 15 中示出的按照本发明的分离装置的第七实施例同样具有一个入口 2、一个输送路径 15 和一个汇集段，其中第二分离段和汇集段未示出。在图 13 中仅示出入口和第一分离段 5，这个第一分离段 5 具有一个在俯视图中呈 U 形的隔片，它从第一分离段 5 的下边界面一直延伸到分离装置的顶部件 1b。这个隔片将分离装置相互分离成两个在流体技术方面在通流方向上处于前后的区域。第一区域 A 设置在隔片的侧腿之间并直接与入口 2 连接。第二区域 B 通过一个汇集通道构成，它

在外面包围在俯视图中呈U形的隔片并通过一个输送通道22与未示出的第二分离段连接。在第一分离段5的第一区域微结构元件例如是倾斜于输送方向设置的隔片53、U形隔片54或立柱55，它们以上述方式和方法阻止或减慢复合物的输送并使个别微粒的输送减慢。在位于通流方向的第一区域A的端部上所述U形隔片在其圆弧里具有一个通流孔21。所述U形隔片的圆弧和侧腿以与第一分离段5的下边界面的均匀距离向着分离装置的顶部件1b开缝。在此这样设计缝隙23的宽度，即，使个别微粒和液体的液体组分可以流过。该缝隙23构成本发明意义上的两个通流孔。

在图13至15中所示的按照本发明的分离装置如下进行工作。将液体给到入口2，从那里液体通过毛细作用力从第一分离段5的第一区域A开始输送到端部。在此各种复合物和/或微粒被微结构元件53、54、55拦住或在第一区域A减慢。液体组分和各种复合物进入U形隔片的缝隙23。因为从缝隙23过渡到分离段5的第二区域B对于液体组分来说是一个毛细堵塞，因此液体首先不通过缝隙23输送到第二区域B。位于圆弧的通流孔21不设计成毛细堵塞，并且进入这个通流孔21的液体可以无阻力地进入第二区域B。这一点例如可以通过缺口或类似结构实现。一旦液体组分完全充满第一区域A并且通流孔21在U形隔片圆弧被浸润，液体就通过通流孔21进入第二区域B并充满它。在此，液体浸润U形隔片的外面和缝隙23，由此抵消在U形隔片外面的毛细堵塞。在缝隙23中出现的液体可以从缝隙23排出，液体和包含在其中的各种微粒开始从第一分离段5的第一区域A到第二区域B的输送。在第二区域B，具有各种微粒的液体的液体组分聚集。由于在第二区域B和输送通道22里作用的毛细作用力而将液体组分和各种微粒组成的混合物输送到第二分离段，其中各种微粒通过上面已经多次描述的方式和方法脱离液体。

在一种对于按照图13至15的分离装置的可选择的结构形式中，所述U形隔片通过其微结构元件（缝隙）这样构成，即，使这个U形隔片已经构成按照本发明的分离装置的第二分离段，并且所述第二区域在U形隔片的外面用作为按照本发明的分离装置的汇集段。

在图 16 和 17 中所示的装置与在图 13 至 15 中所示的装置近似地构成。第一分离段完全被一个隔片 103 包围并也包括这个隔片 103。该隔片 103 通过许多缝隙 12 被断开，它们使第一分离段与平行于第一分离段设置的构成汇集段的通道 102 连接。在此，所述缝隙 23 最好具有与汇集通道 102 相同的深度。该缝隙具有一个用于液体在输送方向上从第一分离段到汇集通道 102 方向的毛细堵塞。所述缝隙 23 具有 $1\mu\text{m}$ 至 $100\mu\text{m}$ 的深度和 1mm 至 $500\mu\text{m}$ 的宽度以及至少 $50\mu\text{m}$ 的长度。所述通流孔 21 具有与汇集通道 102 相同的深度并且对于达到的液体不建立毛细堵塞。

在将含有微粒的液体给到冲入区域以后，通过毛细作用力使分离段完全充满。微粒和复合物在此部分地被微结构元件 53 和 54 拦住。一旦液体充满通流孔 21，液体就流进汇集通道 102 并在入口方向（见箭头 104）上充满该通道。汇集通道 102 的横截面小于汇集通道 100 的横截面，由此使通过通流孔 21 进入的液体优选首先充满汇集区 102 然后才通过汇集通道 100 继续流动。在汇集区 102 充满过程期间各个缝隙 23 被浸润，由此抵消其毛细堵塞功能，使得隔片 103 内部的起先实际上静止的液体可以通过各缝隙 23 在汇集通道 100 方向上流动。在此，微粒或复合物被拦在现在位于通流方向上的微结构元件 54 里面并通过缝隙 23 部分地被拦住，从而，使一种基本上无微粒的溶液通过汇集区 102 在通向第二分离段（未示出）的汇集通道 100 方向上流动。

在图 18 中示出样品载体，也与其余在上述附图中所示的装置一样，其适用于执行按照本发明的上述的方法。该样品载体为此除了入口 2 以外仅仅具有包括微结构元件的第一分离段 5 和汇集段 11。

图1

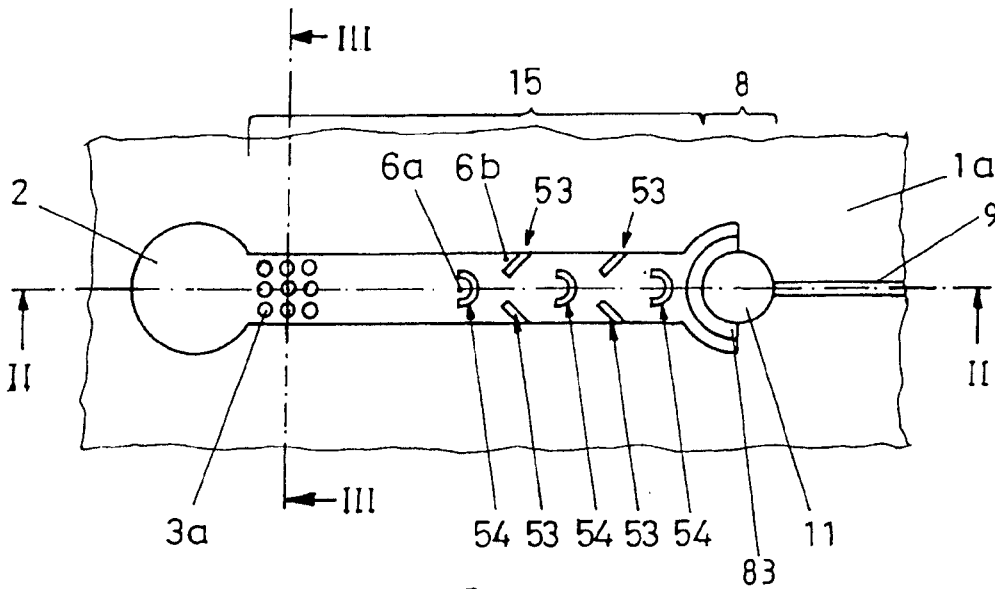


图2

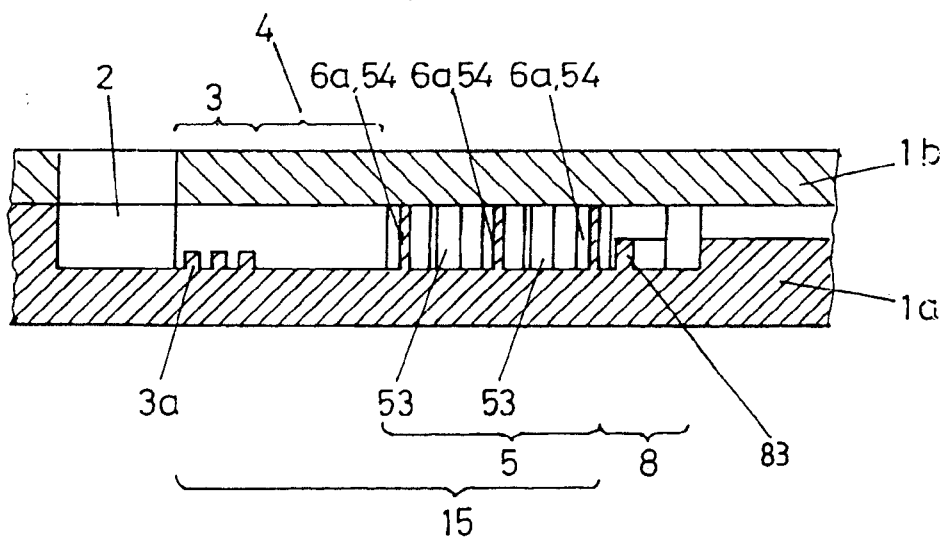


图3

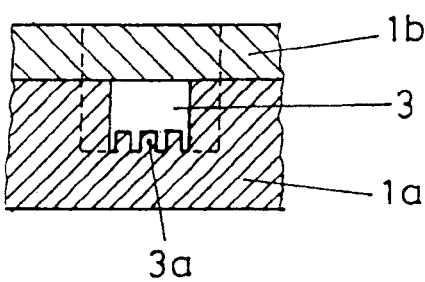


图 4

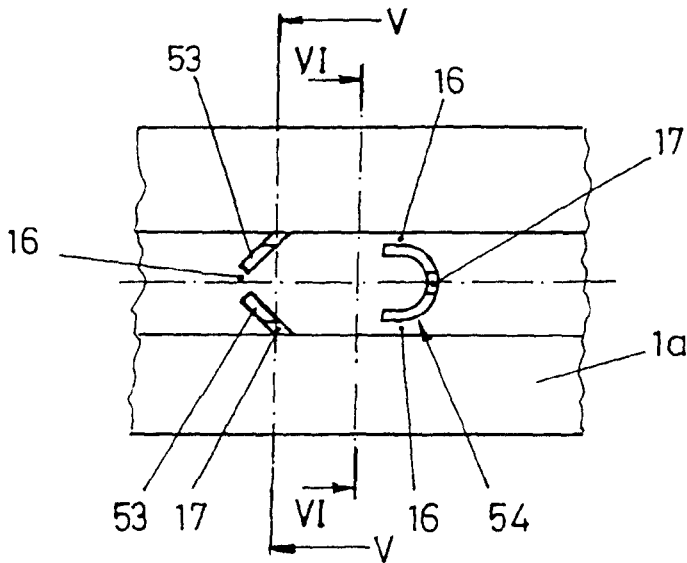


图 5

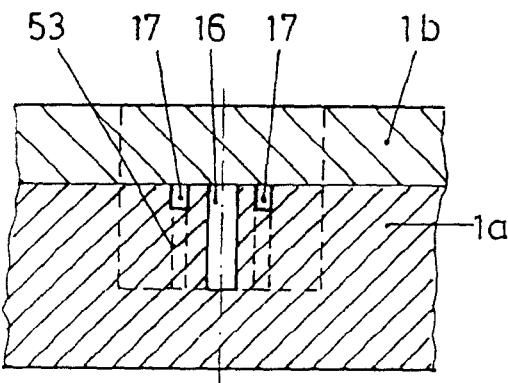


图 6

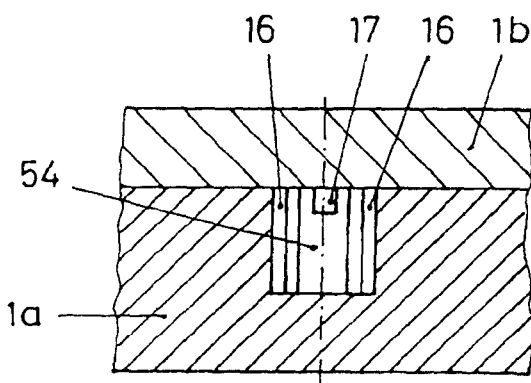


图 7

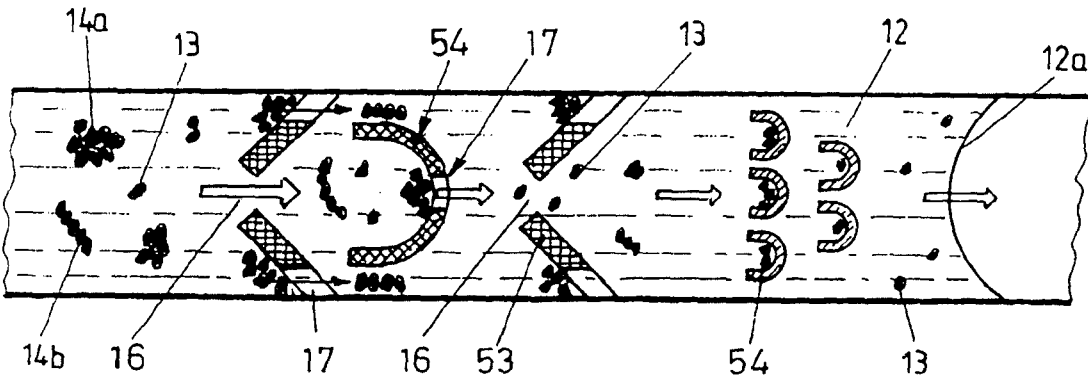


图 8

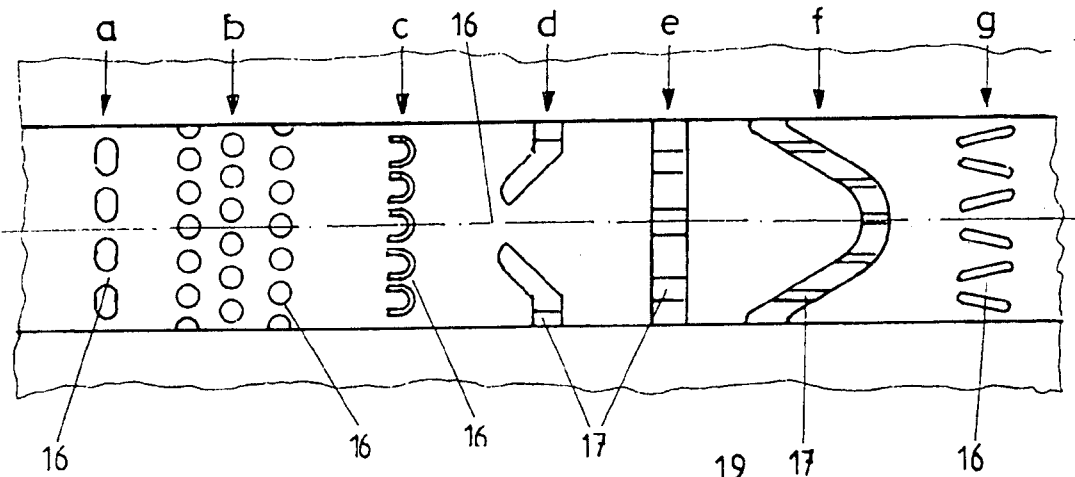


图 9

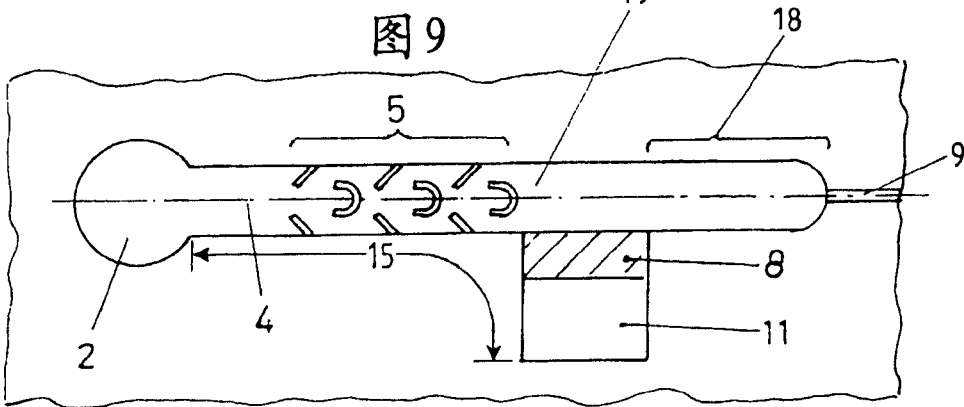


图 10

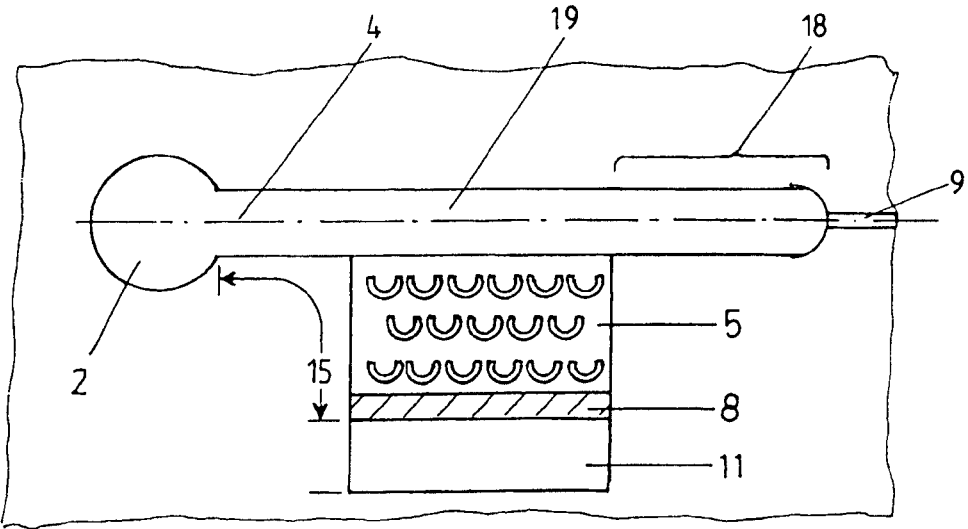


图 11

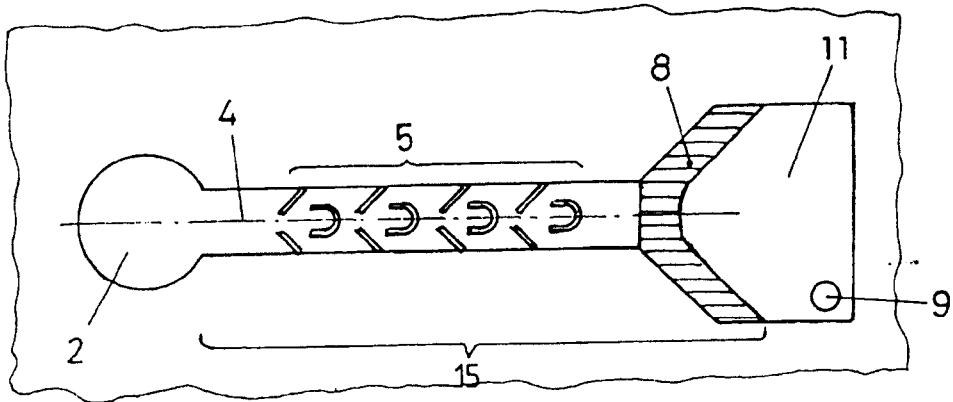


图 12

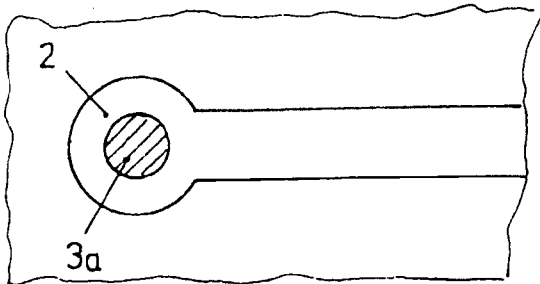


图 13

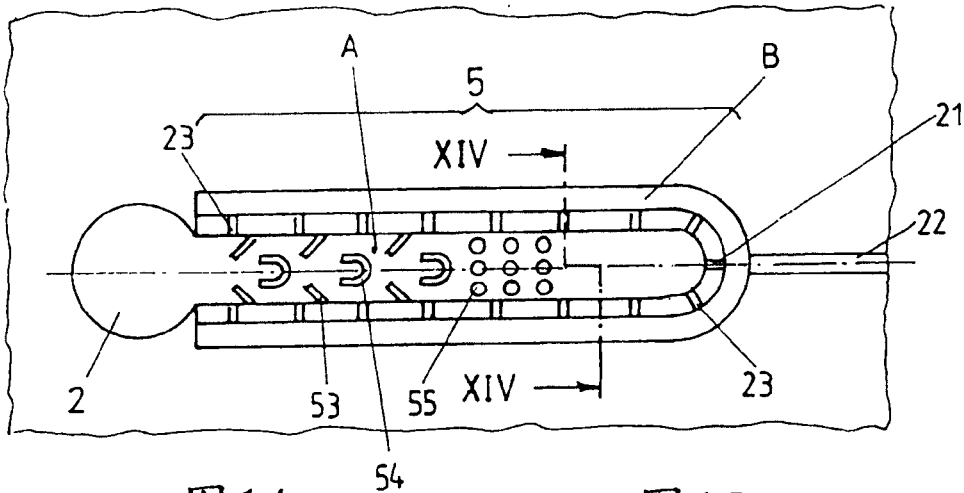


图 14

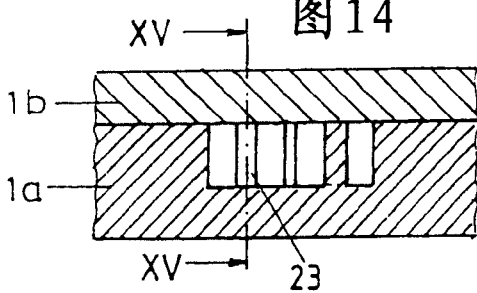


图 15

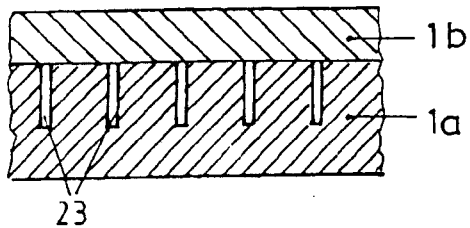


图16

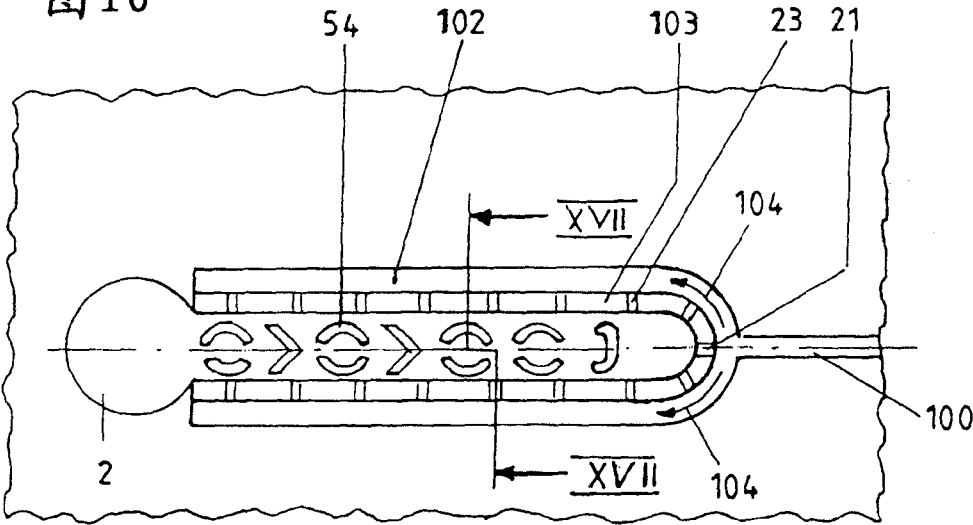


图17

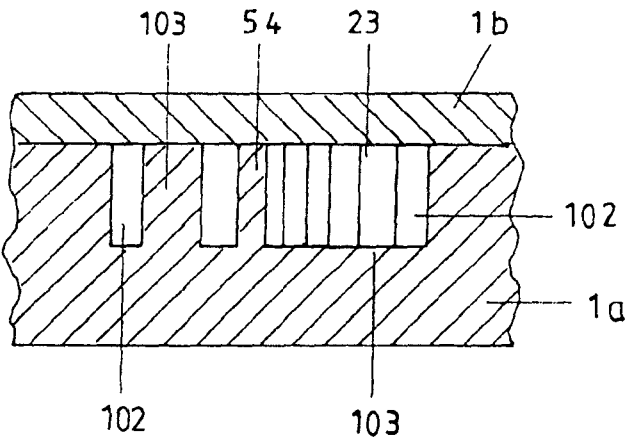


图18

