



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103185679 A

(43) 申请公布日 2013. 07. 03

(21) 申请号 201210581481. 0

G01N 1/40 (2006. 01)

(22) 申请日 2012. 12. 27

(30) 优先权数据

1162468 2011. 12. 27 FR

(71) 申请人 法国原子能及替代能源委员会

地址 法国巴黎

(72) 发明人 科斯拉·艾策尔 伊夫·富耶

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 李丙林 张英

(51) Int. Cl.

G01N 1/34 (2006. 01)

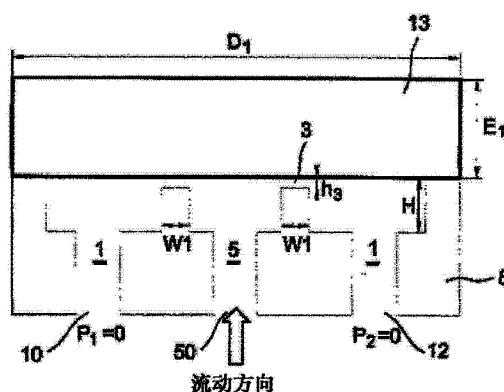
权利要求书2页 说明书12页 附图18页

(54) 发明名称

用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的纳米和微流体的设备和方法

(57) 摘要

本发明涉及一种用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的纳米和微流体的设备和方法。该设备, 包括: 第一微通道, 具有至少一个第一开孔; 至少一个第二微通道, 具有至少一个第二开孔、和端部; 所述第一微通道环绕至少部分的在所述端部的所述第二微通道; 所述第一微通道和所述第二微通道在所述端部通过至少一个纳米通道连接, 所述纳米通道在所述第一微通道和所述第二微通道之间形成一限制, 其几何形状在预定的时间期限固定; 盖, 在所述端部结合所述第一微通道、所述第二微通道和所述纳米通道, 所述第一微通道和所述第二微通道制作在第一基板中, 所述第一开孔和所述第二开孔开在该基板的同一面内。用于分离和浓缩生物样品, 如病毒、DNA 或合成分子的应用。



1. 用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备,包括:
 - 第一微通道,具有至少一个第一开孔;
 - 至少一个第二微通道,具有至少一个第二开孔、和端部;
 - 所述第一微通道环绕至少部分的在所述端部的所述第二微通道;
 - 所述第一微通道和所述第二微通道在所述端部通过至少一个纳米通道连接,所述纳米通道在所述第一微通道和所述第二微通道之间形成一限制,其几何形状在预定的时间期限内固定;
 - 盖,在所述端部结合所述第一微通道、所述第二微通道和所述纳米通道,所述第一微通道和所述第二微通道制作在第一基板中,所述第一开孔和所述第二开孔开在该基板的同一面内。
2. 根据权利要求1所述的设备,其中所述盖制作在与所述第一基板装配的第二基板中,所述纳米通道由在所述第一基板和所述第二基板之间的间隔物限定。
3. 根据权利要求1所述的设备,其中所述第一微通道具有两个第一开孔。
4. 根据权利要求3所述的设备,其中所述第二微通道具有单一的第二开孔。
5. 根据权利要求1所述的设备,其中在所述第一和第二微通道之间的限制根据闭合的环状或多边形的几何形状而空间分布的,在所述第一和第二微通道之间的所述连接由一个或多个根据该几何形状分布的纳米通道制成的。
6. 根据权利要求5所述的用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备,进一步包括多个均匀地间隔在所述限制内部而分布的形成额外高度的块,所述块具有至多等于所述限制的高度的高度 h_3 ,两个相邻的块限定纳米通道。
7. 根据权利要求6所述的用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备,其中所述块具有基本上等于由所述纳米通道形成的所述限制的高度的高度 h_3 ,并且被密封至所述盖,从而制成密封块。
8. 根据权利要求6所述的用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备,其中所述块具有低于由所述纳米通道形成的所述限制的高度的高度 h_3 ,并且未被密封至所述盖。
9. 根据权利要求1所述的用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备,其中所述盖适于在致动器的动作下能够被挠曲应变,同时在确定的时间期限内保持固定。
10. 根据权利要求9所述的用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备,其中至少一个机电致动器附接在所述盖的上面以使其挠曲应变。
11. 根据权利要求10所述的用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备,其中所述机电致动器是压电元件。
12. 根据权利要求1所述的用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备,包括至少两个由一个或多个具有闭合的环状或多边形形状的纳米通道形成的限制,围绕单一的第二微通道一个相对于另一个相互同心设置。
13. 根据权利要求12所述的用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备,其中由一个或多个纳米通道形成的两个限制之一的所述高度 h_3 与由一个或多个纳米通道形成的两个限制的另一个的所述高度 h_4 不同。
14. 根据权利要求1所述的用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备,包括至少两个第二微通道和至少两个由一个或多个具有闭合的环状或多边形形状的纳米通道或其部

分形成的限制,每一纳米通道的部分或全部围绕单一的第二微通道设置。

15. 根据权利要求 14 所述的用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备,其中两个纳米通道之一的所述高度 h_3 、 h_4 或 h_5 与两个纳米通道的另一个的所述高度 h_3 、 h_4 或 h_5 不同。

16. 根据前述权利要求任一项所述的用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备,其中所述第二微通道在所述端部的部分与和所述纳米通道相邻的所述盖的部分通过配体的存在官能化以使其表面通过甲硅烷化官能团固定,以便在所述部分捕获经浓缩的颗粒。

17. 用于操作根据权利要求 1 所述的用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备的方法,根据所述方法实施以下步骤:

a/ 通过所述第一和第二微通道之一开始注入缓冲液体溶液;

b/ 一旦所述缓冲液体溶液已到达所述纳米通道、或者从所述纳米通道溢流,从所述第一和第二微通道的另一个注入所述液体溶液。

18. 根据权利要求 17 所述的用于操作用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备的方法,其中步骤 a/ 由所述第二微通道实施,而步骤 b/ 由所述第一微通道实施。

19. 根据权利要求 17 所述的用于操作用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备的方法,其中缓冲液体溶液的所述注入被制成水动力注入模式,其中所述溶液根据步骤 a/ 开始注入的所述第一或第二微通道的压力分别高于所述第二或第一微通道的压力。

20. 根据权利要求 17 所述的用于操作用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备的方法,其中将压力施加于所述第一或第二微通道之一,并将低压分别进一步施加于所述第二或第一微通道的另一个。

21. 根据权利要求 17 所述的用于操作用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备的方法,其中一旦实施步骤 b/ 并且所述纳米通道充满所述缓冲液体溶液,实施步骤 c/ 的注入含有颗粒的液体以从所述第一或第二微通道之一中分离和浓缩,所述颗粒具有低于通过所述纳米通道的最小高度 h_3 的尺寸以便分别通过所述第二或第一微通道的另一个回收,与之相反具有高于所述纳米通道的最小高度 h_3 的尺寸的所述颗粒至少部分在所述第一或第二微通道的外周部分通过其中根据步骤 c/ 已经进行的注入进行浓缩。

22. 根据权利要求 21 所述的用于操作用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备的方法,其中根据步骤 c/, 具有高于所述纳米通道的最小高度 h_3 的尺寸的所述颗粒的至少一部分的浓缩在两个同心的纳米通道之间实施。

23. 根据权利要求 21 所述的用于操作用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备的方法,其中步骤 d/ 实施于其中电位差施加于所述第一和第二微通道之间处,接着实施所述步骤 c/ 的从所述第一微通道注入用荧光物质负载的颗粒。

24. 根据权利要求 23 所述的用于操作用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备的方法,其中在步骤 c/ 中注入的所述液体是去离子水,而所述荧光物质是荧光素。

25. 根据权利要求 23 所述的用于操作用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备的方法,其中所述盖作为在步骤 c/ 中的所述液体注入的所述盐分的函数而应变。

26. 根据权利要求 21 所述的用于操作用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备的方法,其中以流体动力注入方式或电动注入方式实施步骤 c/ 的含有颗粒的液体注入。

用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的纳米和微流体的设备和方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备。

[0002] 更精确而言,本发明涉及通过进行选择性的空间过滤和/或离子过滤而对从至少一个微通道中分流至至少一个纳米通道中的流体中存在的颗粒的分离和浓缩。

[0003] 在本文中特定的本发明的范围内,微通道(微米通道, microchannel)是指高度在微米范围内的流体通道,即典型地,通道的高度,或换言之通道的深度是几十个 μm (微米)的数量级。同样,典型地,微通道的宽度为约 50 至约 100 个 μm (微米)的数量级。

[0004] 也在本文中特定的本发明的范围内,纳米通道(毫微通道, nanochannel)是指流体通道的高度或换言之深度在纳米的范围内,即典型地,通道的高度小于或等于 100nm (纳米)。

[0005] 在本发明特定的范围内,颗粒是指纳米粒子和微米粒子。根据 ISO/TS/27687 标准,纳米粒子通常(但不是仅仅)是指个体平均直径小于约 100nm 的球形颗粒。有利地,意在通过根据本发明的设备分离和浓缩的颗粒的尺寸可以是几十至约一百个纳米,典型的在 50 至 120nm 之间。同样的尺寸实际上代表某些生物微粒如病毒、DNA 以及某些用于医学成像应用而开发的颗粒。

背景技术

[0006] 为了浓缩和分离存在于流体中的颗粒,已知利用空间效应在理论上是可能的,从而因此使流体通过其制造是已知的纳米通道。

[0007] 但是也指出,对于微米和纳米流体等级的液体流量控制可能是困难的。从而,由于纳米通道的尺寸低于约一百个纳米,因此认为流体阻力是很高的。从而,如果尝试直接通过流体动力注入(水动力进样, hydrodynamic injection)使流体从微通道通过至纳米通道,应当提供非常高的压力来实现流速 Q_1 ,流速 Q_1 总是保持非常低,约为每分钟几个纳升(nanolitre) (nl/min)。

[0008] 在本文中特定的通过流体动力注入是指在本发明的范围内,只通过施加在管路的入口和出口之间的压力差(超压(过压, overpressure)、抽吸或重力),将流体注入到流体管路中。

[0009] 特定的通过电动注入(电动进样, electrokinetic injection)是指通过施加电压将流体注入到流体管路中,以使存在于管路中的带电物质在电场的作用下移动,从而使移动速度是它们的电荷的函数。可以使用电渗或电泳技术。

[0010] 从而,在流体动力注入模式下,通过几毫升(ml)体积需要非常长的时间。在图 1 中示意性地示出这种构造:对于将流体从入口微通道 1 通过纳米通道 3 注入至出口微通道 2 而言,在入口微通道 1 中施加比出口微通道 2 的压力 P_2 高很多的压力 P_1 是必要的。此外,气泡可能被截留,堵塞纳米通道 3,甚至使其更加困难。最后,存在于流体中的颗粒可能在纳米通道 3 的入口累积,随之开始阻塞纳米通道 3。

[0011] 为了克服这些困难,通常将系统设计成“旁通”(旁路,by-pass)设备,在已经提出的文献中这是经常可以找到的。

[0012] 在图 2 中示出这样一种旁通设备:它由彼此平行的并通过一个或多个纳米通道 3 连接的两个微通道 1、2 构成,每个微通道 1、2 连接到流体入口 10、20 和出口 11、21 上。换言之,流体分别在给定的压力 P_1 或 P_3 下,从微通道的入口 10 或 20,通过每一个微通道 1 或 2,分别在 P_2 或 P_4 的压力下流动至微通道的出口 11 或 21,伴随每分钟几个微升($\mu\text{l}/\text{min}$)量级的流速 Q 。流体也通过从微通道 1 至微通道 2 的旁路,以几个 nl/min 量级的流速 Q_1 流动通过一个或几个纳米通道 3。这些已知的旁通设备的优点在于,它能够经由微通道 1、2 并以较高的流速(Q 为几个 $\mu\text{l}/\text{min}$ 的量级)控制较大量的液体体积。从而纳米通道可以更容易地填充,并且在不用施加巨大压力的情况下,可以更容易地清除可能的气泡。另一方面,这种旁通设备也有很多缺点,可以概括如下:

[0013] - 纳米通道 3 的高度是固定的并且是在工艺制造步骤期间确定的。

[0014] - 很小的渗漏就足以使系统不稳定(失稳,destabilize)。从而,例如,如果通过在微通道之一 1 的两端部 10 和 11 施加同样的压力($P_1=P_2$)以在纳米通道 3 中引起所期望的稳定的流速 Q_1 ,那么两端都是入口,如在图 3 中用符号表示的,从而仅一处泄漏就可能产生压力的波动($P_1 \neq P_2$),进而可能使通过纳米通道 3 的流速 Q_1 不稳定。

[0015] 在美国专利申请 2011/0198225 中,已知由彼此之间经由一个或多个纳米通道连接的微通道构成的另一种旁通设备。在被称为样品微通道的微通道的两端部施加电势差,流体通过样品微通道以抽取样品,而被称为缓冲微通道的微通道,与样品微通道平行并通过纳米通道与样品微通道连接,且其中存在缓冲液的缓冲微通道是接地的。从而在样品微通道上出现独特的排空区(depletion area),对于任何类型的带电物质起到电荷屏障的作用。

[0016] 所利用的物理现象称为离子浓度极化(ICP)。在本文中将根据图 4 至图 6D 描述该物理现象。

[0017] 在这些图中特定的带负电的离子种类用负号表示,而那些带正电的用正号表示。

[0018] 首先想到的是基板附近的称为德拜双层的叠加原理。如在图 4 中所显示的,在图 4 中,其中存在正离子和负离子的二氧化硅缓冲溶液 S 来到基板 30 的壁上(物质 SiO_2),根据德拜双层 C1、C2 的总厚度指示为 λd 。

[0019] 具有对于存在于表面处的离子种类的极性(相反)的第一反极性(在该实例中为正的)的第一离子层 C1,设置在所述表面的附近。形成包含可移动的离子种类的第二层 C2。包含所述第一极性离子的第二层 C2 迁移到第一层 C1 的附近。它还包含相反(负的)极性的离子以平衡电荷。第一层 C1 用于屏蔽表面电势(此处为负的),该屏蔽通过第二层 C2 完成。该被称为德拜双层的厚度为 λd ,其作为溶液盐度的函数而变化。

[0020] 取决于所考虑的缓冲液体 S,德拜双层的厚度范围从 1nm 至约一百个纳米。实际上,缓冲液体的盐度越低,德拜双层的厚度越大。从而,如果流体通道的至少一个尺寸具有德拜双层尺寸的量级,那么通道的双层可以叠加,取决于所考虑的材料表面电荷,该通道对一种类型的离子(阴离子或阳离子)具有选择性。实际上,在这些条件下,表面电荷是普遍的,然后将排斥具有相同电荷的离子,吸引具有相反电荷的离子。从而,本文中所强调的是称为“离子透过选择性”(“ion perm-selectivity”)离子选择透过性的静电现象。通过降

低流体的通道的高度至达到德拜双层厚度或者降低缓冲液的盐度以使德拜双层厚度可以达到通道的高度,从而可以获得离子选择透过性现象。在图 5A 至 5C 中,其中用符号表示了通道高度或在表面带负电的基板 30 之间形成的通道 40 中(即在阳离子渗透通道中)盐度的三种情况:从图 5A 至图 5C 通道 3 的高度是降低的($h_1 > h_2 > h_3$)。缓冲液体盐度的情况也如此。在图 5C 的情况下,达到了离子选择透过性,因为通道 3 的高度 h_3 等于 $2 * \lambda d$,即两个彼此叠加的德拜双层的厚度。典型地,对于受限于两个二氧化硅基板 30 的并且与去离子水缓冲液体接触的通道 3 而言,该通道的一个尺寸(高度 h_3)应当小于或等于约 100nm。

[0021] 现将根据图 6A 至 6D 描述对于在一个或多个纳米通道 3 和两个微通道 1、2 之间的去离子水的 ICP 现象,其中离子选择透过性可以在纳米通道 3 中获得。从而该纳米通道的高度 h_3 是 100nm 量级的。具体地,通道 3 和微通道 1、2 在二氧化硅基板上制成:没有施加电场。

[0022] 图 6A 表示阳离子可渗透的纳米通道,该微通道的上游和下游分别与两个微通道连接。当在该纳米通道的入口和出口之间施加电场时(图 6B),阳离子通过该纳米通道朝着阴极的方向移动。逐渐在端部 Z_N 附近,破坏了局部的电中性(图 6C)。

[0023] 为了恢复电中性,在阳极一侧形成一个离子排空区或多个排空区 Z_a ,而在阴极出现离子富集区。

[0024] 因此,阻止了任何另外的电荷传输以保持排空区 Z_a 的电中性。换言之,排空区是一个静电能垒。显然,如果通道表面是带正电荷的表面,则纳米通道 3 将选择阴离子,刚刚描述的现象在位置上将会逆转,排空区和富集区将会分别位于阴极和阳极侧。

[0025] 对于任何带电粒子,排空区可以起浓缩器的作用。

[0026] 从而,回到上述的美国申请 2011/0198225,通过所定义的电荷屏障增强液体的泵送,控制液体流量并去除海水盐分。在本专利申请中还提供了分离存在于用盐水稀释的人类血液中的白细胞。再一次,如在图 2 和 3 中示出的旁通设备,纳米通道的高度是固定的并且是在制造工艺步骤期间确定的。

[0027] 出版物 [1] 也描述了一种旁通设备,能够过滤、分离并立体浓缩聚苯乙烯纳米粒子以及血液病毒(疱疹和乙型肝炎),其粒度范围从 30 至 120nm。在图 7A 和 7B 中再现了如在该出版物中给出的设备图。在该出版物 [1] 中披露的设备由两个彼此平行的微通道 1、2 构成,并且微通道 1、2 彼此之间通过约一百个量级的互相平行的大量纳米通道 3 连接。每一个纳米通道 3 限制为侧斜面:从而,纳米通道 3 的高度从高度 h_1 转换至高度 h_3 (其他尺寸在图 7A 中另外指明)。从而,将如存在于缓冲液体中的纳米粒子的分析物引入微通道 1 的入口 10,使分析物捕获在通过侧斜面限定的捕集区 Z_p 中,另一方面将缓冲液体从出口微通道 2 的出口 20 排出或蒸发。如果用荧光物质标记该分析物,那么当分析物浓缩于捕集区 Z_p 时它可以发出荧光信号 F,如在图 7B 中用箭头 F 表示的。换言之,捕集区 Z_p 可以形成完整的检测区。根据阅读出版物 [1],整个设备是根据牺牲层工艺(sacrificial layer)制成的。可以列出这种旁通设备的如下缺点:

[0028] - 很可能阻塞它们的限制 Z_p 的纳米通道 3;

[0029] - 微通道 1、2 处的死体积可能使待检测的分析物产生巨大损失;

[0030] - 通过在该出版物中指明的毛细管现象填充通道,不可避免地限制填充流动速率;

[0031] - 制造方法复杂。

[0032] 由出版物 [2] 知道一种旁通设备,其包含具有内部锥体形状的纳米通道 3,具有从约 10nm 量级的 h_0 ,经由 100nm 的 h_3 ,至 500nm 量级的 h_1 的连续梯度的高度。图 8 中所显示的设备使得取决于聚苯乙烯纳米粒子的尺寸,沿着纳米通道高度梯度进行位阻分离。该设备使所述纳米粒子的计量学能够进行。它通过熵降低作用引起该高度梯度纳米通道中的 DNA 分子能够逐渐加长,被加长的 DNA 分子的容纳区(containment area)位于纳米通道的最低高度处(在图 8 中 h_0 和 h_3 之间)。可以列出这种旁通设备的如下缺点:

[0033] - 光刻制造方法是复杂的,并且留下尺寸约为 15nm 的粗糙度,即成为一个不得不考虑的可以产生吸附现象的尺寸以及对于有效的纳米通道高度的不确定性。

[0034] - 该设备的操作只能根据电动注入模式得以确保,因为根据流体动力注入模式,施加在纳米通道中的压力将会过高。

[0035] 从而,本发明的目的是提供一种用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的新设备,其部分或全部克服了上述的现有技术的缺点。

[0036] 本发明的一个独特的目的是提供一种用于分离和浓缩生物样品颗粒(如病毒、DNA 或合成分子)的新设备,特别用来用于医学成像应用。

[0037] 本发明的另一个独特的目的是提供一种用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的新设备,当待检测颗粒用荧光物质标记时,其还能够实现比根据现有技术的设备(特别是在出版物 [1] 中披露的设备)更好的光学检测。

发明内容

[0038] 为实现此目的,本发明的对象是一种用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备,包括:

[0039] • 第一微通道,具有至少一个第一开孔;

[0040] • 至少一个第二微通道,具有至少一个第二开孔、和端部;

[0041] • 所述第一微通道环绕至少部分的在所述端部的所述第二微通道;

[0042] • 所述第一微通道和所述第二微通道在所述端部通过至少一个纳米通道连接,所述纳米通道在所述第一微通道和所述第二微通道之间形成一限制(限制件),其几何形状在预定的时间期限固定;

[0043] • 盖,在所述端部结合所述第一微通道、所述第二微通道和所述纳米通道。

[0044] 所述第一微通道和所述第二微通道制作在第一基板中,所述第一开孔和所述第二开孔开在该基板的同一面内,或者在同一侧面上。尤其,该构造使得设备的制造更容易。

[0045] 进一步优选地,微通道的几何形状在预定的时间期限内固定。

[0046] 根据一个实施方式,第一微通道和第二微通道制作在第一基板中,而盖制作在与第一基板装配的第二基板中,纳米通道由在第一基板和第二基板之间的间隔物限定。

[0047] 第一微通道可以具有两个第一开孔。第二微通道可以具有单一的第二开孔。因而,根据本发明的设备可以制作成具有许多个三流体入口/出口。

[0048] 根据一个实施方式,在第一和第二微通道之间的限制(限制件)根据闭合的环状或多边形的几何形状而空间分布的,在第一和第二微通道之间的连接(连接件)由一个或多个根据该几何形状分布的纳米通道制成的。

[0049] 根据一个实施方式,该设备接着可以进一步包括多个均匀地间隔在该限制内部而分布的形成额外高度的块,该块具有至多等于该限制(限制件)高度的高度 h_3 ,两个相邻的块限定纳米通道。该块可以具有基本上等于由纳米通道形成的该限制(限制件)高度的高度 h_3 ,并且被密封至所述盖,从而制成密封块。可替代地,该块可以具有低于由纳米通道形成的该限制(限制件)高度的高度 h_3 ,并且未被密封至所述盖。

[0050] 有利地,所述盖适于在致动器的动作下能够被挠曲应变,同时在确定的时间期限内保持固定。致动器可以是至少一个附接在所述盖的上面以使其挠曲应变的机电致动器。机电致动器进而优选是压电元件。其也可以是流体自身,其通过在微通道之一中降压(负压,depression)或过压(超压,overpressure),有可能用以挠曲应变所述盖。

[0051] 根据一个有利的实施方式,该设备可以包括至少两个由一个或多个具有闭合的环状或多边形形状的纳米通道或其部分形成的限制(限制件),纳米通道的部分或其全部可以例如围绕单一的第二微通道一个相对于另一个相互同心设置。由一个或多个纳米通道形成的两个限制之一的高度 h_3 可以与由一个或多个纳米通道形成的两个限制(限制件)的另一个的高度 h_4 不同。

[0052] 根据一个实施方式,该设备可以包括至少两个第二微通道和至少两个由一个或多个具有闭合的环状或多边形形状的纳米通道或其部分形成的限制,每一纳米通道的部分或全部围绕单一的第二微通道设置。

[0053] 有利地,第二微通道在端部的部分与和纳米通道相邻的所述盖的部分通过配体的存在官能化以使其表面通过甲硅烷化官能团固定(secured),以便在所述部分捕获经浓缩的颗粒。

[0054] 因而,用于分离和浓缩颗粒的设备根据结构学(architecture)而设计,显然与根据以上提到的现有技术的旁通类型(旁路类型,by-pass type)的设备明显不同。

[0055] 与现有技术说明的这些旁路设备相比较,根据本发明的设备具有以下显著优点:

[0056] - 设备的紧凑性;

[0057] - 以流体动力或电动注入方式迅速和方便地填充;

[0058] - 更小的在设备中存在有害气泡的风险;

[0059] - 对于可能的压力脉动的更小的敏感性;

[0060] - 因为发生在位于每一个由纳米通道的矩形横截面限定的离散区域处的环形连续区域,因此改善了颗粒浓缩效应;

[0061] - 提高了荧光物质负载(fluorescent substance-laden)颗粒的光学检测阈值,尤其对于生物来源的可以以及作为结果的更高的疾病诊断快速性;

[0062] - 对于分离和浓缩具有初始多分散性的适合尺寸颗粒(in sizeparticles)的可能性;

[0063] - 根据本发明的纳米通道的高度作为液体溶液盐度的函数的适应性。

[0064] 根据本发明,纳米通道的几何形状在预定的时间期限内是固定的或恒定的,该预定的时间期限是对于该设备的操作期间,其是该设备浓缩和分离过程的期间,或者甚至是通过颗粒荧光进行实际检测的期间。如本文以下所描述的,纳米通道的高度可以被改变,当纳米通道被试图用以执行初始设备填充时,其能够使开放时间(专用时间,dedicated

time)降低,或者当其需要分离和浓缩具有在不同范围内的粒度(unit size)的颗粒时。换言之,在本发明的范围内,目的根本不在于制作其高度在操作过程中如在微流体泵中而改变的一个或多个纳米通道。

[0065] 本发明还涉及一种用于操作用于分离和浓缩存在于所描述的流体中的颗粒的设备的方法,根据所述方法实施以下步骤:

[0066] a/ 通过第一和第二微通道之一开始注入缓冲液体溶液;

[0067] b/ 一旦所述缓冲液体溶液已到达纳米通道、或者从纳米通道溢流,从第一和第二微通道的另一个注入该液体溶液。

[0068] 根据一个可替代方案,步骤a/ 由第二微通道实施,而步骤b/ 由第一微通道实施。

[0069] 当缓冲液体溶液的注入被制成流体动力注入方式时,其中该溶液根据步骤a/ 开始注入的第一或第二微通道的压力优选分别高于第二或第一微通道的压力。

[0070] 可以将压力施加于第一或第二微通道之一,并将低压(负压,depression)分别进一步施加于所述第二或第一微通道的另一个。

[0071] 一旦实施步骤b/ 并且纳米通道充满所述缓冲液体溶液,优选实施步骤c/ 的注入含有颗粒的液体以从所述第一或第二微通道之一中分离和浓缩,该颗粒具有低于通过所述纳米通道的最小高度 h_3 的尺寸以便分别通过第二或第一微通道的另一个回收,与之相反具有高于所述纳米通道的最小高度 h_3 的尺寸的颗粒至少部分在所述第一或第二微通道的外周部分通过其中根据步骤c/ 已经进行的注入进行浓缩。

[0072] 根据步骤c/,具有高于所述纳米通道的最小高度 h_3 的尺寸的所述颗粒的至少一部分的浓缩在两个同心的纳米通道之间实施。

[0073] 根据一个有利的实施方式,步骤d/ 可以根据其中电位差施加于所述第一和第二微通道之间处而实施,接着实施步骤c/ 的从第一微通道注入用荧光物质负载的颗粒。在步骤c/ 中注入的所述液体优选是去离子水,而所述荧光物质是荧光素。

[0074] 根据该实施方式,所述盖可以有利地作为在步骤c/ 中的所述液体注入的盐分的函数(或由于在步骤c/ 中的所述液体注入的盐分的作用)而应变。

[0075] 最后,可以以流体动力注入方式或电动注入方式实施步骤c/ 的含有颗粒的液体注入。

附图说明

[0076] 在阅读了参考以下附图所作的详细描述之后,本发明的进一步优势和特征将变得明了,其中:

[0077] - 图1是根据现有技术的流体设备的截面剖视示意图,包括在两个微米通道之间的连接处的纳米通道;

[0078] - 图2是根据现有技术的旁路(by-pass)型流体设备的俯视示意图,包括连接两个微通道之间的多个纳米通道;

[0079] - 图3是根据现有技术的旁路型流体设备的另一个俯视示意图,包括连接在两个微通道之间的多个纳米通道;

[0080] - 图4是示出在电荷壁附近包含带电荷物质的缓冲溶液德拜双层的叠加的物理现象的示意图;

- [0081] - 图 5A 至图 5C 示出了德拜双层叠加或未叠加至流体纳米通道中的三个不同位置；
- [0082] - 图 6A 至图 6D 示出了在根据图 1 的流体设备中进行 ICP 现象的不同阶段的截面剖视图；
- [0083] - 图 7A 至图 7B 分别是在出版物 [1] 中披露的旁路流体设备的俯视示意图和横截面剖视示意图；
- [0084] - 图 8 是在出版物 [2] 中披露的旁路流体设备的纳米通道的透视示意图；
- [0085] - 图 9 和图 9A 分别是根据本发明的用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备的第一种实施方式的俯视示意图和横截面剖视示意图；
- [0086] - 图 9A 至图 9C 是示出根据图 9 的设备的两个初始填充步骤的横截面剖视图；
- [0087] - 图 10 和图 10A 分别是根据图 9 和图 9A 的设备的第二种可替换实施方式的俯视示意图和横截面剖视示意图；
- [0088] - 图 11 和图 11A 分别是根据本发明的用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备的第二种实施方式的俯视示意图和横截面剖视示意图；
- [0089] - 图 12 和图 12A 分别是根据本发明的用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备的第三种实施方式的俯视示意图和横截面剖视示意图；
- [0090] - 图 13 和图 13A 分别是根据图 9 和图 9A 的设备的第二种可替换实施方式的俯视示意图和横截面剖视示意图；
- [0091] - 图 13B 示出了根据图 13 和图 13A 的盖的应变状态；
- [0092] - 图 14 和图 14A 至图 14B 分别示出了根据图 9 和图 9A 的设备的第三种可替换实施方式的俯视示意图和横截面剖视示意图；
- [0093] - 图 15 和图 15A 分别是根据本发明的用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备的第四种实施方式的俯视示意图和横截面剖视示意图；
- [0094] - 图 16A 至图 16C 是根据图 15 和图 15A 的设备在不同操作时间下的拍摄复制图；
- [0095] - 图 17 至图 17J 是示出制造根据本发明的用于分离和浓缩存在于流体中的颗粒的设备的不同步骤的横截面剖视图。

具体实施方式

[0096] 参考现有技术，上文已讨论了图 1 至图 8。因此，在下文中将不再进一步详细讨论它们。

[0097] 在随后的描述中，参照在根据本发明的用于分离和浓缩颗粒的设备中包含颗粒的流体(液体)的方向，使用了术语“进口”、“出口”、“上游”、“下游”。此外，参照根据本发明的设备的垂直物理方向，使用了术语“上(upper)”、“下(lower)”、“顶部(top)”、“底部(bottom)”。

[0098] 在此处说明，为了使附图清楚，没有考虑相对尺寸和比例。

[0099] 还需说明，除非明确说明，否则根据本发明的设备的填充是以流体动力注入模式描述的。但是在下文中详细描述根据本发明的所有设备也可以以电动注入模式填充，例如通过电渗透或电泳。

[0100] 还需说明，在所有示出的实施方式中，示出的微通道 1、5、5.1、5.2、5.3 在其临近

纳米通道 3、3.1、3.2、3.3 的部分剖面放大。事实上,优选这种放大是为了技术原因,与参照图 17- 图 17J 更好地描述制造相关。此外,这种放大有利地使得能够限定空腔(chamber),即增加的流体填充或颗粒浓缩体积。为了清楚,在下文中不再详细描述它们。

[0101] 通过实施例,可以对根据本发明的微通道和纳米通道给出在图中表示的以下尺寸:

[0102] - 纳米通道高度 h_3 、 h_4 、 h_5 、 h_6 ($h_3 \# h_4 \# h_5 \# h_6$): 1 至几百纳米;

[0103] - 纳米通道宽度 $W1$: 50 至 100 μm ;

[0104] - 纳米通道宽度 $W2$: 100 μm 至 1mm;

[0105] - 微通道的空腔部分的高度 H : 50 至 500 μm ;

[0106] - 盖厚度 $E1$: 几百微米。

[0107] 在图 9 和图 9A 中已示出了根据本发明的设备的第一种实施方式。

[0108] 示出的分离和浓缩设备包括安装有用厚度为 $E1$ 的玻璃盖 13 密封的硅基板 8 (硅衬底 8)。

[0109] 它们使得流体连通(fluidic communication)的高度为 H 的中心微通道 5 与其端部通常形成高度 h_3 和宽度 $w1$ 的环状限制(annular restriction)的单个纳米通道 3 结合在一起。通过微通道 5 的端部,意图使该微通道的区域接近盖 13。

[0110] 纳米通道 3 也通过其外周与具有设置在设备周围的高度也为 H 的两个开孔 10、12 的微通道 1 流体连通。在本发明的范围内,微通道 1 也可以仅具有单独的开孔 10 或 12: 在这种替代方式中,微通道 5 不再是中心通道,因为事实上,微通道 1 在微通道 5 的任何侧面都没有延伸。

[0111] 由于描述的设备使得随后的颗粒能够分离和浓缩,该设备首先由缓冲流体溶液填充。

[0112] 为了这个目的,将该设备置于流体工作台(fluidic bench)上,其使得该设备连接至液压发生器(hydraulic pressure generator)。

[0113] 因此,使得通过中心微通道 5 的液体(流体)注入可达(至多至)压力 $P5$, 周围微通道 1 的压力保持为零(图 9A)。逐渐通过相关压力步骤进行该溶液的注入以最大限度地防止中心微通道 5 中形成气泡。

[0114] 一旦液体到达纳米通道 3 或从其中溢流,在完全填充设备内部从而清除可能的气泡的某一压力下,通过其开孔 10 或 12 中的一个或两个由微通道 1 进行相同缓冲液体的注入(在图 9B 中在压力 $P1$ 下从周围微通道 1 的开孔 10 进行注入,周围微通道的另一个开孔 12 中压力 $P2$ 为零)。

[0115] 现在描述根据本发明的用于分离和浓缩一定尺寸(in size)的颗粒(例如微米颗粒或纳米颗粒)的设备的操作。考虑的颗粒可以是生物(DNA、病毒、细菌、细胞、脂质颗粒,等)或合成来源的,并且可以是标记有荧光团的,其允许光学检测,如结合图 15- 图 16A 的实施方式更好描述的。考虑的颗粒可以是带电荷的或电中性的。

[0116] 如上文描述的,在完全填充设备内部之后,直接从中心微通道(mechanical) 5 的单个开口 50 注入包含比纳米通道 3 的高度大(N_g)和小(N_p)的粒度(unit size)的液体溶液。在该分离 / 浓缩操作期间,纳米通道 3 的尺寸保持固定。换言之,它们是受控制的。

[0117] 在某一注入时间结束时,具有比纳米通道 3 大的粒度(N_g)的颗粒在可以检测(特

别是光学检测)它们的微通道 5 的端部 51 的空腔部分的位置浓缩。实际上,由于由环状纳米通道 3 形成的限制,所以在它们堆积(build up)的微通道 5 中捕获了这些颗粒。在整个注入期间,具有较小粒度(N_p)的颗粒通过纳米通道 3,并且可以在微通道 1 的开孔 10 或开孔 12 的出口处回收(图 9C)。

[0118] 如在图 9C 中表明的,包含将通过中心微通道 5 分离和浓缩的在(N_g, N_p)尺寸范围内的颗粒的液体溶液的注入模式可以是流体动力的(hydrodynamic)(P_1, P_2)。根据该流体动力注入模式,如果仅实施超压(过压),必须在中心微通道 5 和周围微通道 1 之间施加压力梯度($P_5 > P_1 = P_2$)。在周围微通道 1 中也可以实施负压(depression) ($P_1 = P_2 < 0$)以加快该过程。

[0119] 通过设计,该设备的中心微通道 5 比根据现有技术,更具体地在图 2 和图 3 中描述的那些旁路设备更不容易压力脉动。因此,根据本发明,由于能够在中心微通道 5 的空腔部浓缩颗粒 N_g ,因而可以实现更稳定的浓缩效应,获得的效果对于该设备的进口或出口可能的压力脉动依赖性很小。

[0120] 作为替代方式,也可以通过周围微通道 1 的开孔 10 或 12 中的一个进行颗粒注入,而不是通过中心微通道 5 进行。根据该替代方式,具有小于纳米通道 3 的高度 h_3 的粒度的颗粒 N_p 在中心微通道 5 中回收,而具有大于高度 h_3 的粒度的颗粒 N_g 在纳米通道 3 的外周处浓缩。

[0121] 在图 10 和图 10A 中示出了刚才描述的设备的可替代实施方式,根据该实施方式,设置具有与限制(限制件)相等的高度 h_3 的块,其均匀地间隔在该限制(限制件)中,并且被密封至盖 13 上,以便更好地固定纳米通道 3 的高度。此处,两个相邻的块 33 与纳米通道 3 结合。这样的替代是有利的,因为无论施加在盖上的压力如何,其都固定纳米通道的高度。换言之,无论施加至盖 13 上的压力如何,纳米通道 3 的高度 h_3 都确保保持恒定。

[0122] 根据第二种实施方式,根据本发明的设备可以形成围绕中心微通道 5 相对于另一个相互同心设置的多个环状纳米通道 3.1、3.2。纳米通道 3.1、3.2 的高度 h_3 、 h_4 可以彼此不同,以有利地使得具有不同粒度的颗粒能够分离(图 11 和图 11A)。

[0123] 在第三种实施方式中,根据本发明的设备可以形成彼此液压串联(hydraulic series)的环状纳米通道 3.1、3.2、3.3,各纳米通道 3.1、3.2、3.3 环绕中心微通道 5.1、5.2、5.3 而设置。纳米通道 3.1、3.2、3.3 的高度 h_3 、 h_4 、 h_5 可以不同于彼此,因而使得具有不同尺寸范围的纳米颗粒能够分离(图 12 和图 12A)。该实施方式是有利的,因为通过液压串联设置多个纳米通道,因此以这种方式制备颗粒分离基质(matrix),这允许以较大规模分离(图 12 和图 12A)。

[0124] 根据第二种可替代实施方式,根据本发明的设备可以形成减小的盖 13 的厚度 E_1 ,而增加微通道 5 和微通道 1 之间形成的微通道(3)的宽度 W_2 。这使得盖 13 能够当在致动器的动作下,向盖施加压力时被挠曲应变(图 13 和图 13A)。因此,通过盖 13 被挠曲应变可以产生纳米通道 3 的高度梯度。可以有利地利用该高度梯度(h_3' 至 h_3'')以分离具有不同粒度的颗粒(图 13B)。因此,使用取决于施加在中心微通道 5 中或多或少的高压的可挠曲应变的盖 13,盖 13 或多或少地应变,并且产生或多或少的高度梯度(在图 13B 中梯度从 h_3'' 降低至 h_3')。这样的替代是有利的,因为在相同的操作期间,具有不同粒度的颗粒可以通过简单地调节施加至盖的压力来分离。因此设备(one)可以具有粗糙度在几埃数量级的低厚

度 E1 的可应变玻璃盖。值得注意的是,根据该第二种替代方式,依赖于致动器使得能够控制盖的应变,以便将微通道 1 与微通道 5 分隔的纳米通道(3)的几何形状在预定的时间期限固定。

[0125] 在第三种替代实施方式中,根据本发明的设备可以形成可应变的盖 13 以及具有小于环状限制(限制件)3 的高度的高度 h_3 的块 34。此处,两个相邻的块 34 形成纳米通道 3,各纳米通道将微通道 5 与微通道 1 分隔。结合图 17- 图 17J 更好地描述了在制造期间制成的这些块 34,这些块未被密封至盖 13。当将应力施加至盖 13 时,这些块 34 作为控制纳米通道 3 的高度的止挡件(stop)(图 14A 和图 14B)。因此,在分离/ 浓缩操作相应的时间期限期间,通道的高度保持固定和恒定。该应力可以是盖 13 上的机械应力或者例如在中心微通道 5 中的负压(depression)。由于盖 13 的该应变,有利的是具有低厚度的玻璃,因而该设备开始可以更容易地从中心微通道 5 填充,因此可以清除可捕获在中心微通道 5 处的气泡。进行开始填充后,可以施加负压在中心微通道 5 中。因而实现了具有小于纳米通道高度的尺寸的纳米颗粒 N_p 的分离,这些纳米通道由于块 34 保持固定和恒定,这些颗粒通过纳米通道 3,以及具有较大粒度 N_g 的颗粒在纳米通道 3 的外周处的浓缩。

[0126] 在图 13 和图 14B 的替代方案中,盖 13 的可挠曲应变性使得根据本发明的设备在填充和待分离的颗粒的尺寸范围方面能够具有较大的操作灵活性。实际上,在这些替代方式中,纳米通道形成的环状限制的高度可以在空间和时间上是可变的。如已说明的,使得盖 13 的可挠曲应变性能够实现的致动器可以是附接至前者的致动器,如压电元件,或者也可以是设备内的流体本身,例如微通道 5 中的减压流体或微通道 1 中的超压流体。

[0127] 在图 15 至 15A 的第四种实施方式中,在根据本发明的设备中实施 ICP 物理原理。在本申请的前述部分中已给出了具有不同表示法(notations)的该原理。

[0128] 在本文中使用的根据图 10 和 10A 的设备:使用密封至玻璃盖 13 的硅块 33,形成环状几何形状的限制(件)的纳米通道 3 的高度 h_3 ,因而保持固定和恒定。

[0129] 在该实施方式中,例如,通过中心微通道 5 注入在去离子水中稀释的荧光素(荧光黄)溶液。当溶液填充纳米通道 3 并溢流在周围的微通道 1 中时,经由后者的微通道 1 填充整个设备。然后,使用电压发生器,在中心微通道 5 和周围微通道 1 之间施加电势差,观测负载荧光素的贫乏区 Z_p (depletion areas Z_p) 和浓缩区 Z_c (富集区, concentration area Z_c)。然后由周围微通道 1 施加渐进的压力(逐渐变化的压力)(图 15A)。

[0130] 更确切地,使用 epilfluorescent 光学显微镜,通过 ICP 现象已观测到荧光素的浓缩效应,结合图 15A、15B、16A-16C。

[0131] 首先,通过施加数值可达(最高)大约 1 巴(bar)的压力,通过中心微通道 5 注入在去离子水中稀释的荧光素溶液。逐渐注入使得能够在设备内部具有尽量少的气泡。

[0132] 此时,微通道 1 和 5 的所有电势 V_1 、 V_2 、 V_3 都是零(图 16A)。

[0133] 然后,施加适宜的电势以产生贫乏区。典型地,在周围微通道 1 中的电势是零(在开孔 10 和 12 中的电势: $V_1=V_2=0V$),而中心微通道 5 中的电势设置为 $V_3 = -50V$ 。由于荧光素是带负电的,随着在纳米通道 3 的外周处贫乏区扩大而被排斥。在图 16B 中看到的在纳米通道 3 处的黑色区域相当于开始延伸的离子贫乏区。

[0134] 然后向周围微通道 1 的去离子水施加几毫巴的渐变压力。在由低压区(负压区) Z_d 产生的静电屏障处观测到荧光的增加,这显示了浓缩效应(图 16C)。

[0135] 如上文已表明的,在相同设备中的时间和空间上改变纳米通道 3 的高度是可能的。这提供了较大的操作灵活性,特别是与注入的液体溶液的盐分以获得 ICP 物理现象相关。实际上,如果溶液基本不含盐,允许约 100nm 的纳米通道 3 的高度 h_3 ,因为在这种情况下,在一个或多个纳米通道 3 中的德拜双层的厚度基本上是相同数量级的。因而可以产生纳米通道(多个纳米通道)的叠加以获得如图 5C 显示的离子选择透过性,从而获得 ICP 现象。另一方面,对于盐分高的溶液,优选使盖 13 应变使得由纳米通道 3 形成的限制(件)的高度 h_3 较小,并且更容易产生 ICP 现象。因此,在 ICP 现象的持续时间内,通道高度应当保持恒定。

[0136] 为了根据需要使盖 13 挠曲应变,诸如压电元件的电机致动器可以有利地附接至盖 13 的上面。因而这可以实时和根据需要振动(oscillate),在希望获得 ICP 现象的实施方式中,低压区 Z_p 可以在一定时间内振动。

[0137] 在图 17-图 17J 中已示出了制造根据本发明的(更准确地,在图 9 和图 9A 中示出的那种)用于分离和浓缩颗粒的设备的方法的不同步骤。

[0138] 首先,形成第一基板(衬底)8,例如,由光滑的硅基板。典型地,其为直径 D 等于 100mm 以及厚度 E 为 500 μm 量级的硅“晶片”(图 17)。

[0139] 然后,进行第一光刻(photolithography)步骤:首先,使低厚度的正性光刻胶层 9 沉积在第一基板 8 的上面 80 上,然后暴露至光辐射下以限定最终产生的纳米通道 3 的基本环形图案 800 (图 17A)。

[0140] 然后,进行第一基板 8 的第一反应性离子蚀刻(reactive ion etching) (RIE)步骤,在期望的高度 h_2 下持续约 10 秒的时间以构造纳米通道 3,其中该高度 h_2 可以是 50 至 500nm (图 17B)。

[0141] 然后,在第一基板 8 上进行第一热氧化步骤,典型地在 800° C 至 1200° C 之间的温度下,获得了硬硅掩膜 81 (图 17C)。

[0142] 然后,进行第二光刻步骤:首先,使低厚度的正性光刻胶层 9' 沉积在第一基板 8 的上面 80 上,然后暴露至光辐射下以限定覆盖最终产生的纳米通道 3 的环形图案 800 和第一基板 8 的上面的外周的图案(图 17A)。

[0143] 然后,进行第二 RIE 蚀刻步骤,以构造对于蚀刻最终产生的微通道所需的硬硅掩膜 81。换言之,未被树脂 9' 覆盖的硬掩膜 81 的部分通过该第二 RIE 蚀刻步骤去除(图 17E)。

[0144] 然后,进行第三光刻步骤,首先,使低厚度的正性光刻胶层 9' 沉积在第一基板 8 的上面 80 上,然后暴露至光辐射下以限定流体开孔(图 17F)。

[0145] 然后,进行深度反应性离子蚀刻(deep reactive-ion etching)(DRIE),在第一基板 8 上产生微通道的开孔。换言之,在第一基板 8 的厚度中产生盲孔(blind hole)1"、5" (图 17G)。

[0146] 然后,进行第二和最终 DRIE 干蚀刻步骤以最终蚀刻微通道 1、5,并使它们开口至第一基板 8 的任一侧(图 17H)。

[0147] 然后,对第一基板 8 进行第二和最终热氧化步骤,以限定覆盖第一基板 8 整个面的硬的硅氧化层 82,从而确保所有流体通道(纳米通道 3 和微通道 1、5)的电绝缘(图 17I)。

[0148] 然后通过分子密封技术,用形成第二盖的低厚度玻璃基板 13 密封根据本发明的设备的上面(图 17J)。典型地,玻璃盖 13 具有 100mm 的直径 D_1 以及 500 μm 级别的厚度 E_1 。

盖 13 的厚度 E1 可以甚至小于 200 μm 以便是可挠曲应变的,从而使得上文所述的通过临时“增大(broadening)”的纳米通道 3 能够较快地填充流体通道,或在一定时间内能够改变纳米通道 3 的高度以在一定时间内获得差异化的 ICP 现象。

[0149] 理所当然地,当期望根据本发明的设备具有的形成额外高度的块仅充当密封至盖 13 的间隔物 33 (图 10A),或者充当未密封至盖 13 以确保盖 13 应变(弯曲)的邻接(abutment)的止挡件 34 时,因此应安排进行刚刚描述的制造步骤。

[0150] 在不背离本发明的范围的情况下,可以预期其他实施方式或替换方式。

[0151] 因此,如果以描述的第一硅基板 8 用于制造根据本发明的设备,其也可以是玻璃基板、塑料基板。

[0152] 此外,如果已描述的第二玻璃基板 13 用于制造根据本发明的设备,其可以是聚二甲基硅氧烷(PDMS)盖。

[0153] 此外,即使在详细说明中没有描述,环状部分可以在中心微通道 5 的端部 51 与和纳米通道 3 相邻的盖的部分通过配体的存在官能化,通过甲硅烷化官能团在它们的表面固定,以便在所述部分捕获经浓缩的颗粒。换言之,在根据本发明的设备内部,可以通过官能化部位如抗体实施颗粒捕获区。优选地,有些适宜向根据本发明的设备提供 DNA 芯片官能团的甲硅烷化官能团,是在以本申请人名义的专利申请 W02008/006871 中描述的那些。

[0154] 虽然详细描述的案例描述了包括具有多个流体进口 10、12 的微通道 1,但是该微通道可以仅有单个进口,其具有引起较高失压(pressure loss)的缺点,因为所有引入至微通道中的流体必须通过纳米通道。

[0155] 参考文献

[0156] [1]:Mark N.Hamblin et al,Department of Electrical and Computer Engineering,Brigham Young University,USA:“Selective trapping and concentration of nanoparticles and viruses in dual-height nanofluidic channels”;

[0157] [2]:Samuel M.Stavis et al,National Institute of Standards and Technology—Semiconductor Electronics Division,USA:“Nanofluidic structures with complex three-dimensional surfaces”。

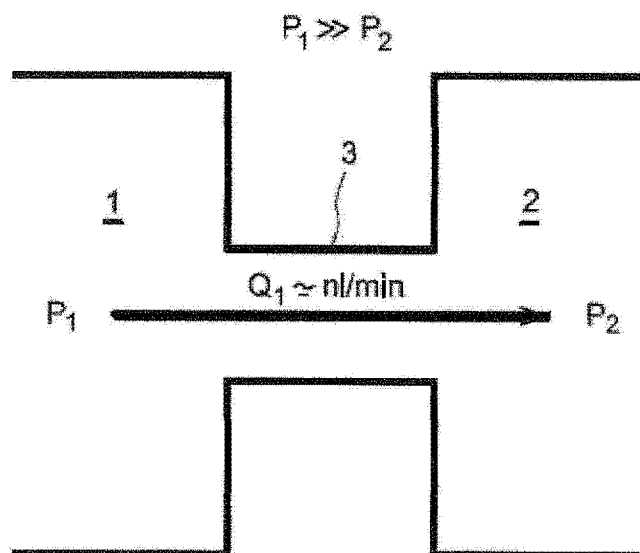


图 1

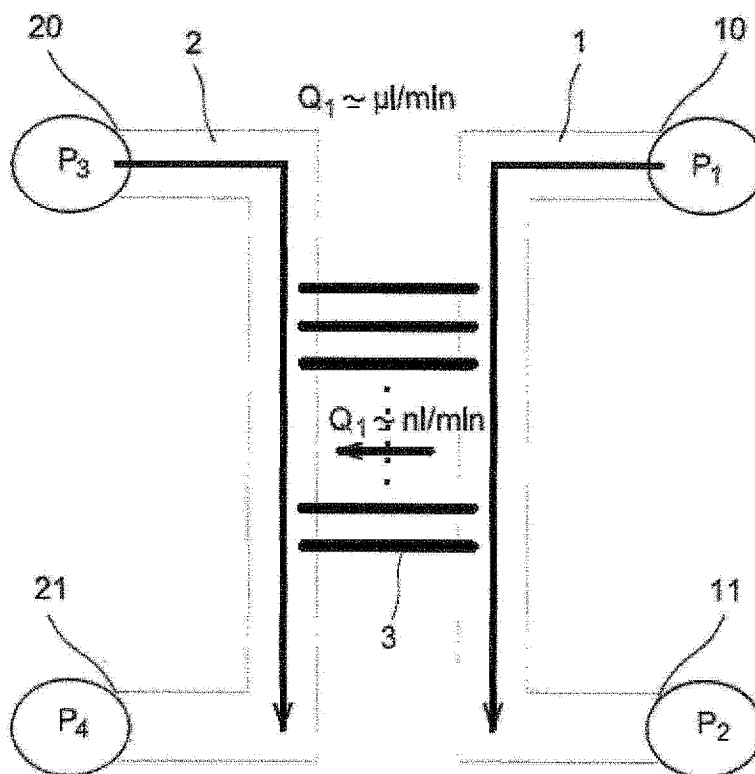


图 2

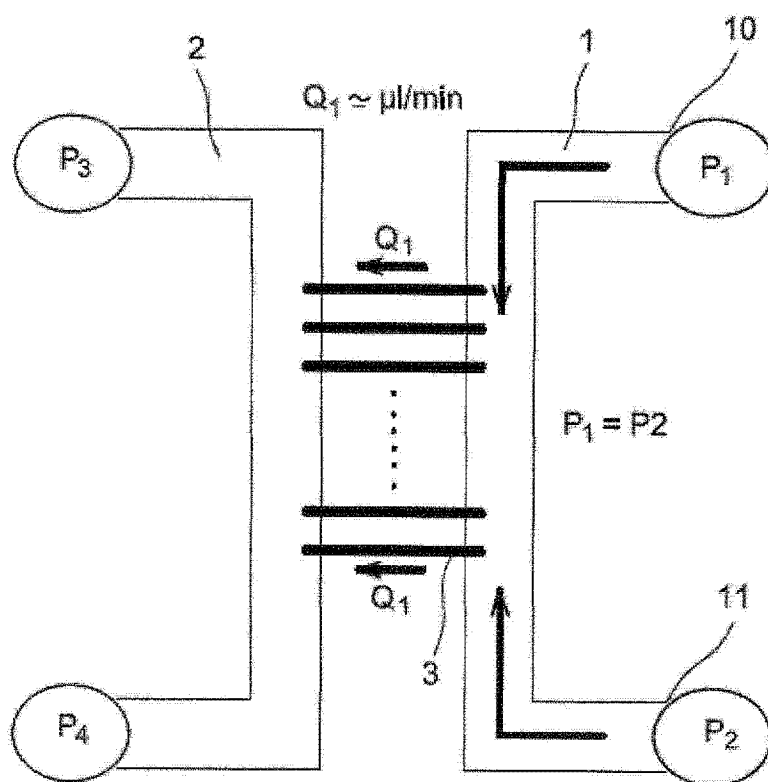


图 3

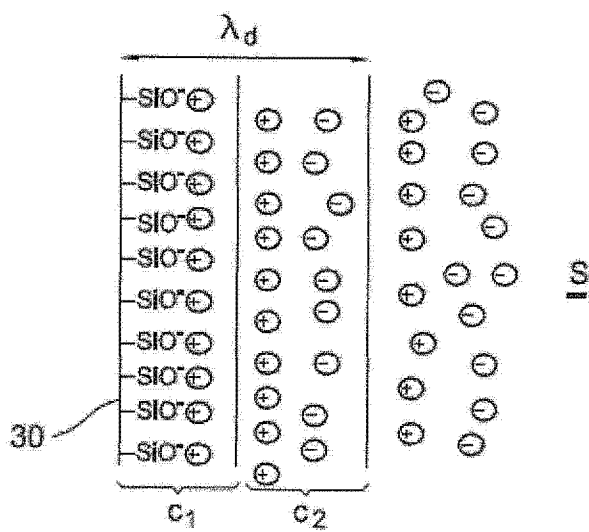


图 4

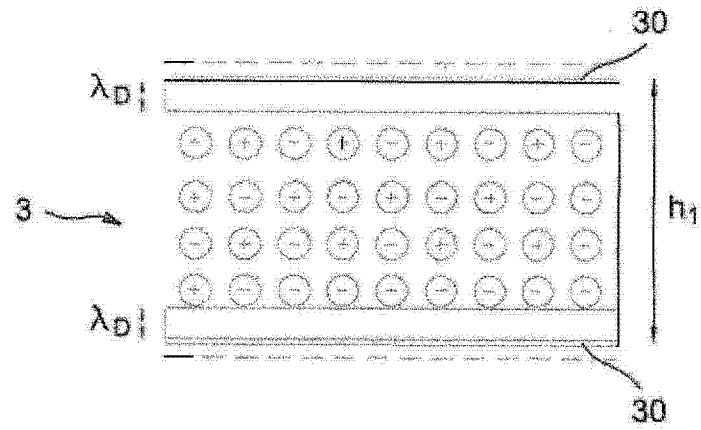


图 5A

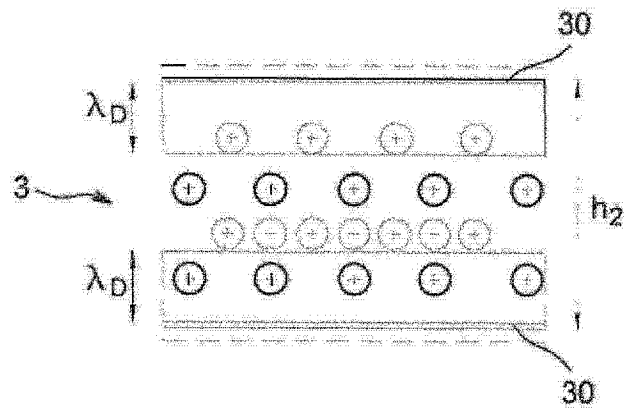


图 5B

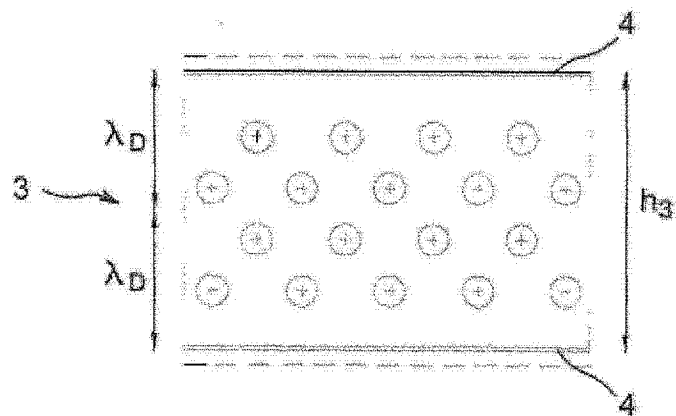


图 5C

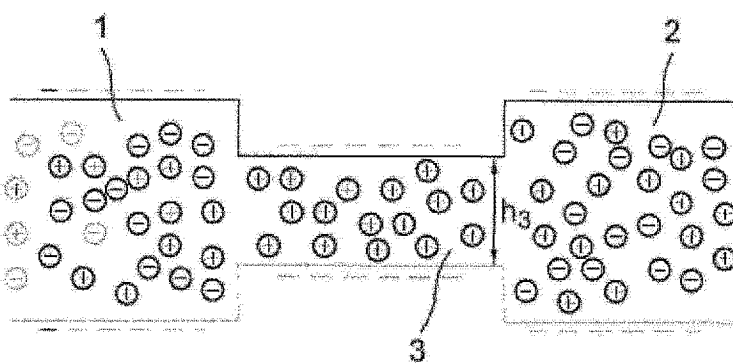


图 6A

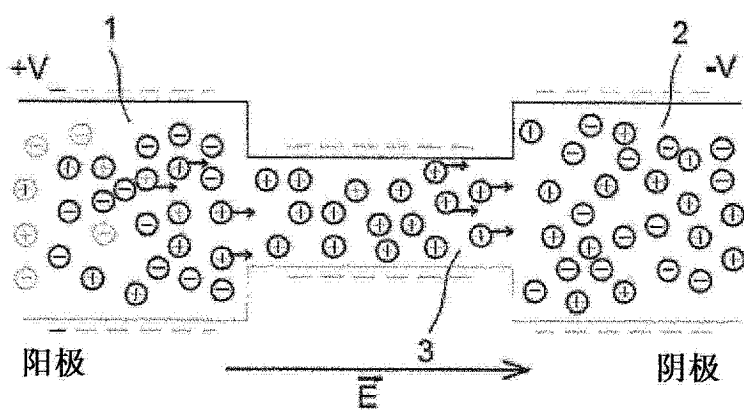


图 6B

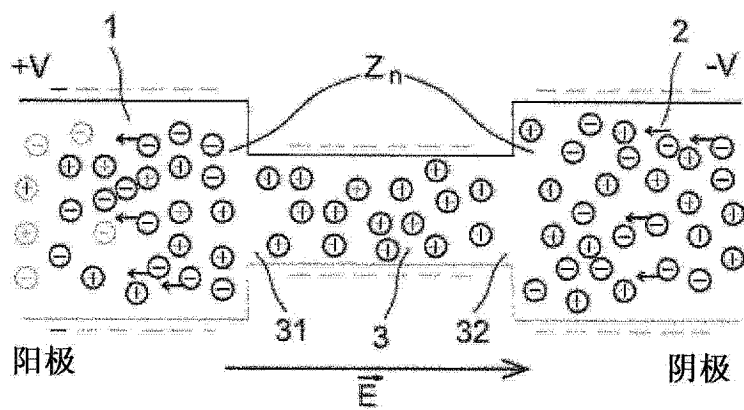


图 6C

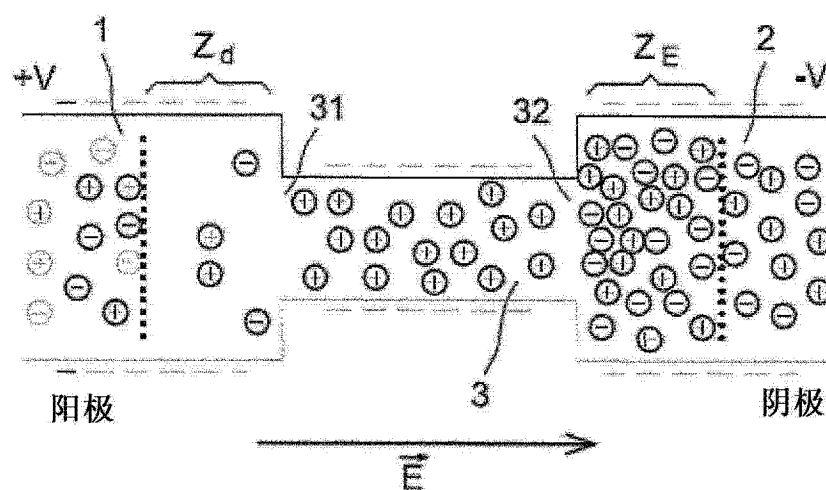


图 6D

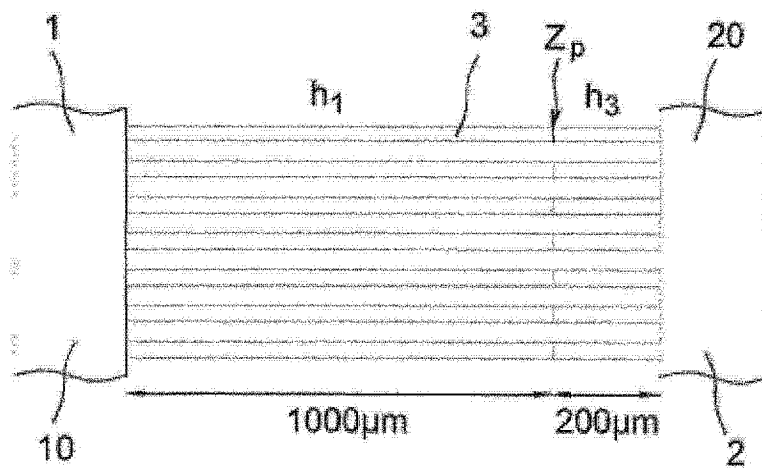


图 7A

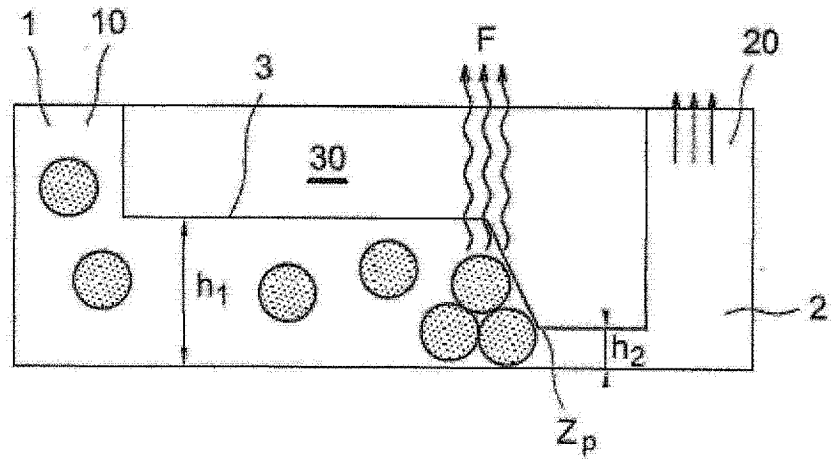


图 7B

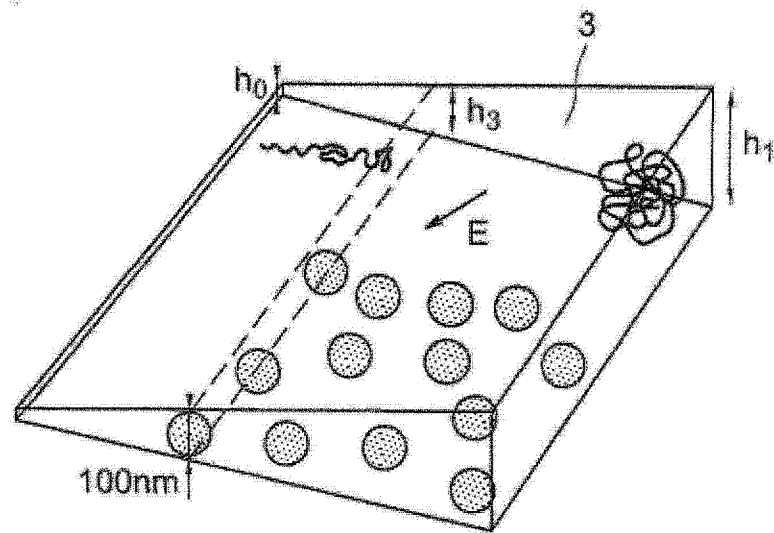


图 8

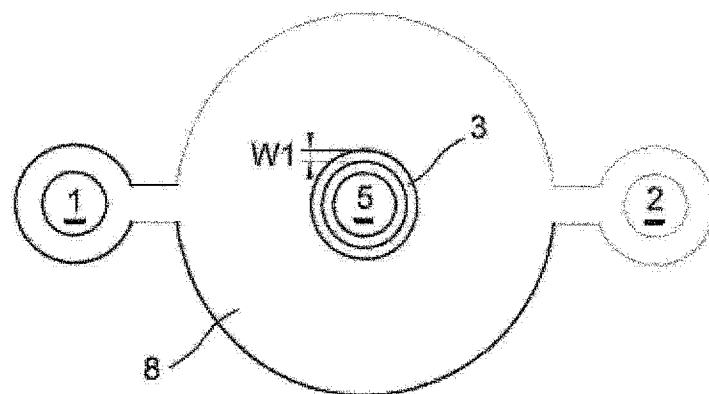


图 9

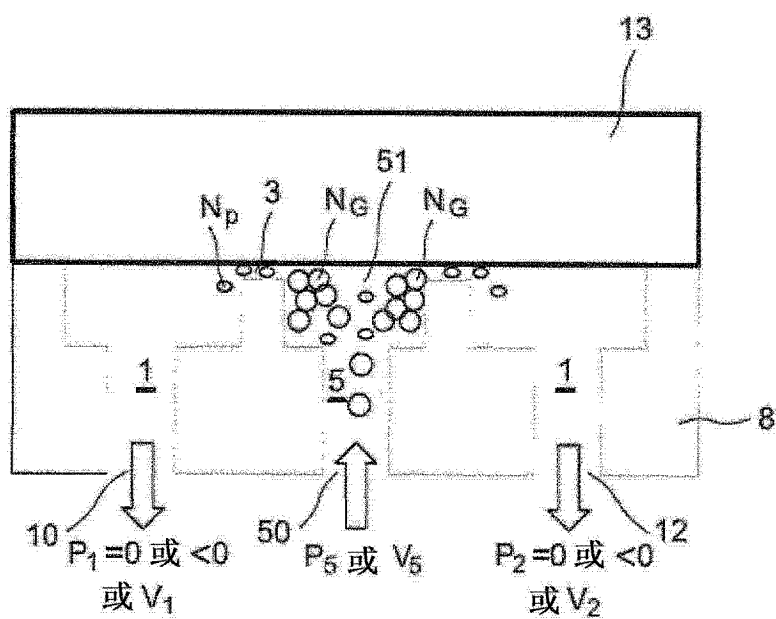


图 9C

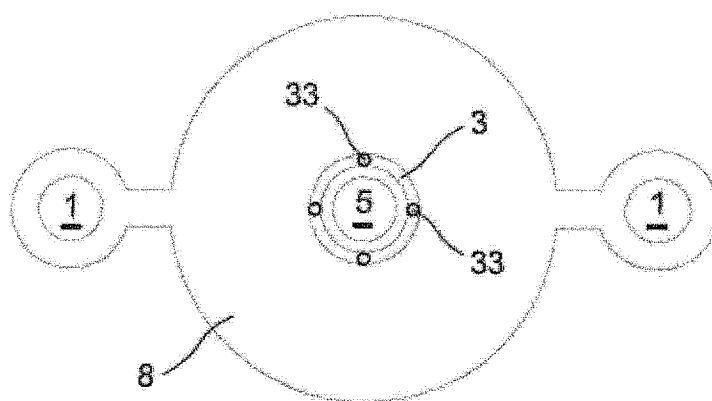


图 10

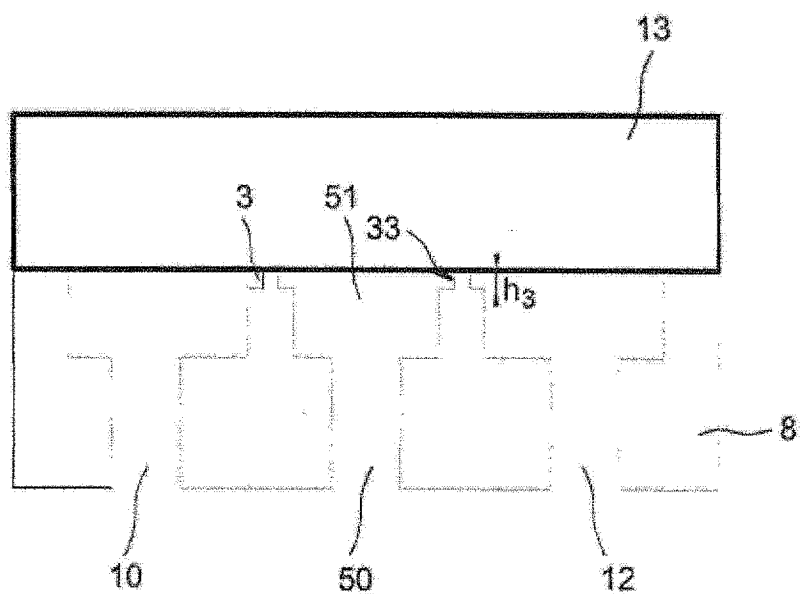


图 10A

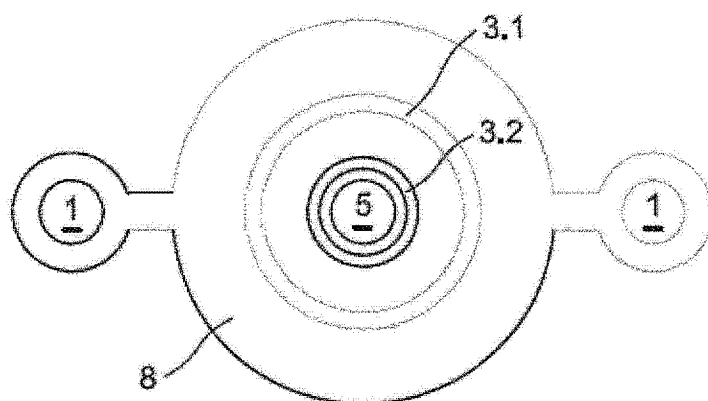


图 11

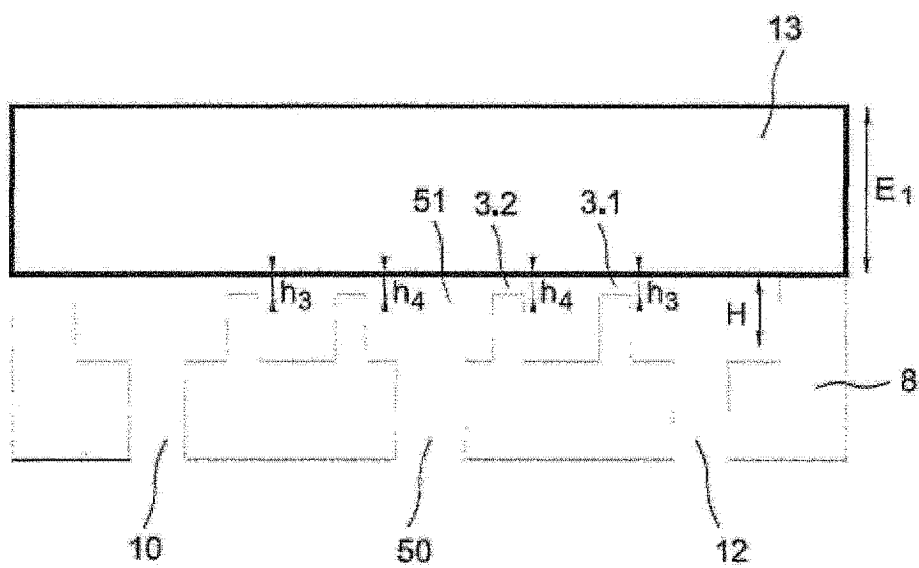


图 11A

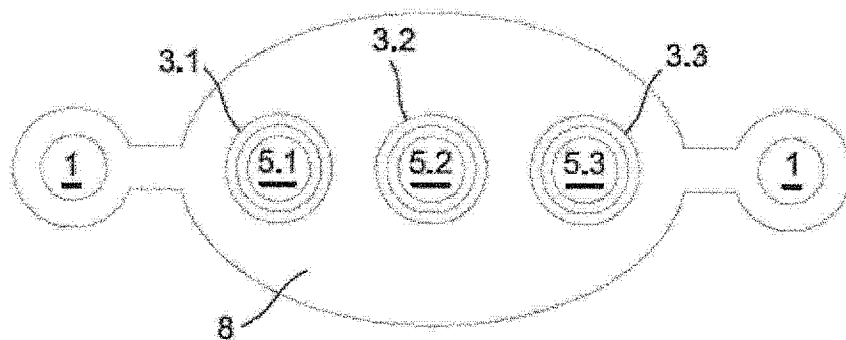


图 12

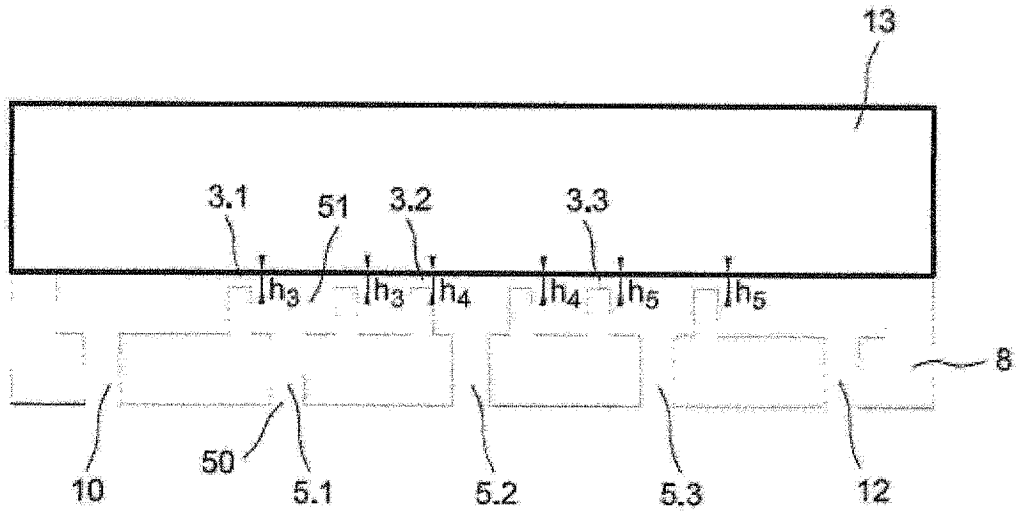


图 12A

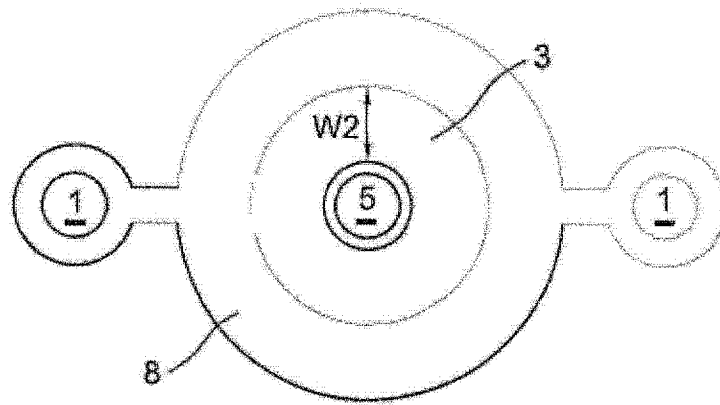


图 13

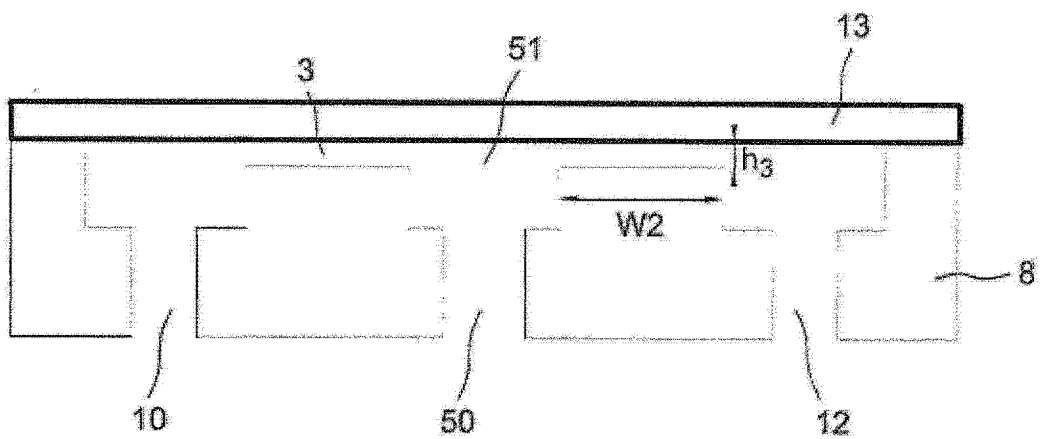


图 13A

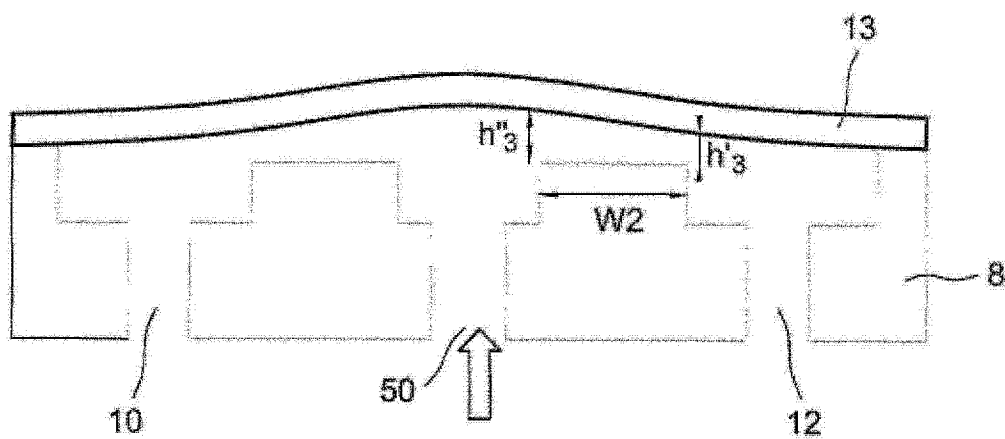


图 13B

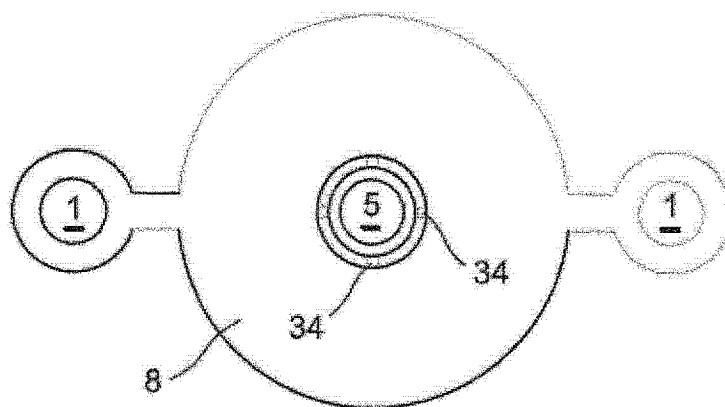


图 14

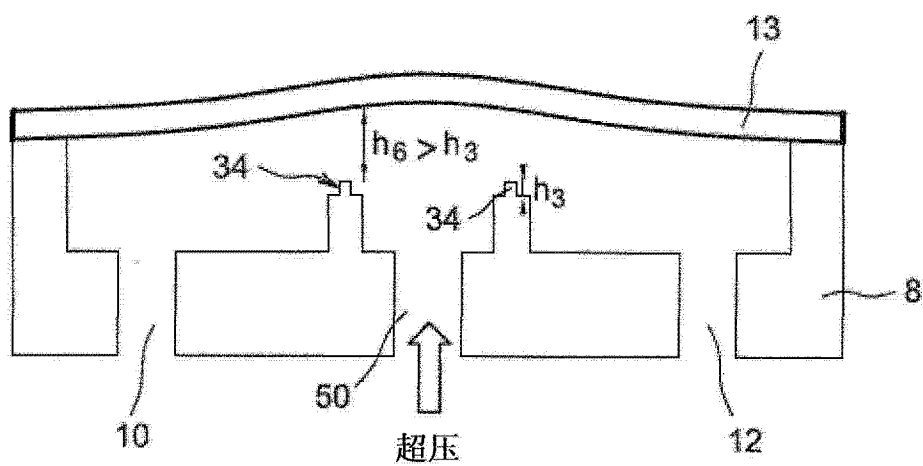


图 14A

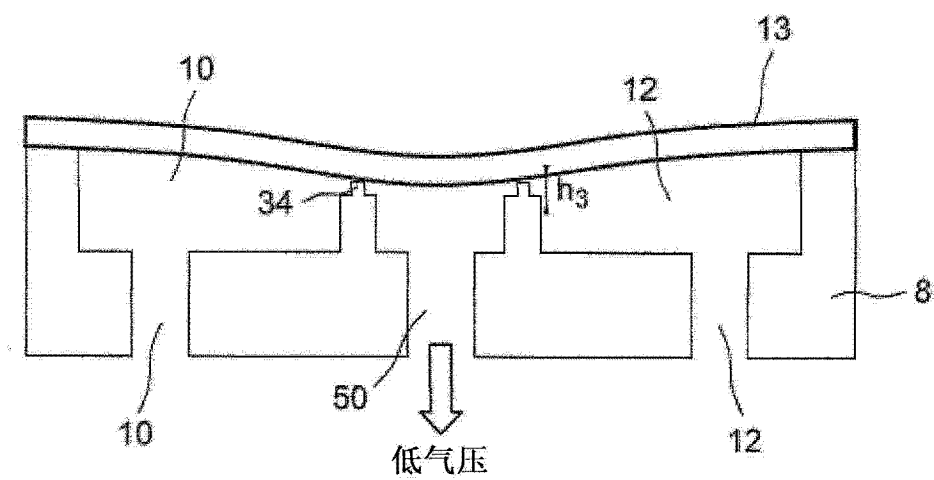


图 14B

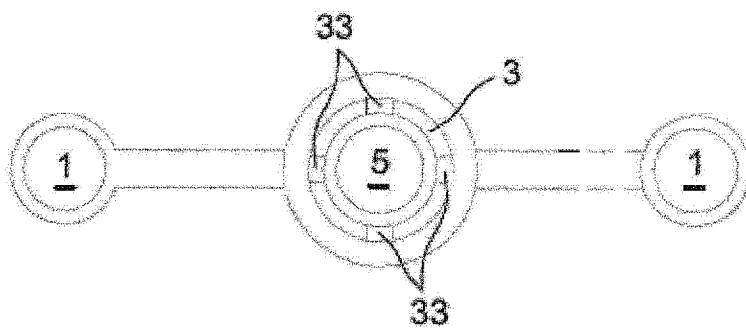


图 15

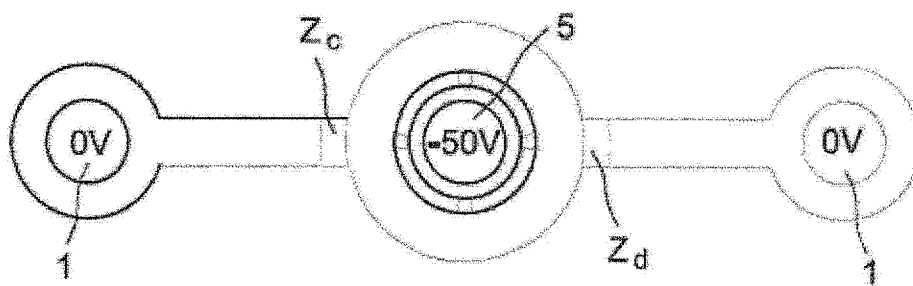


图 15A

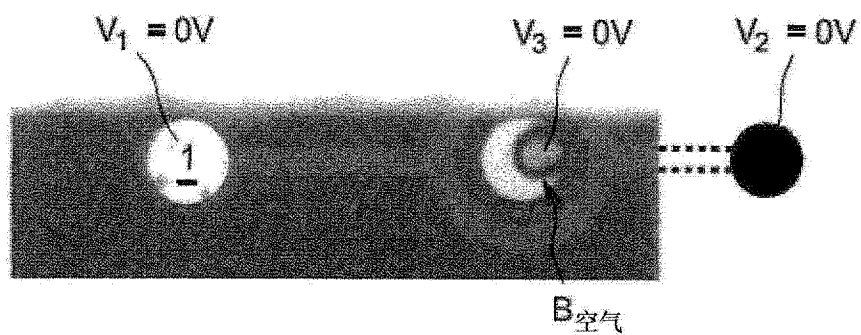


图 16A

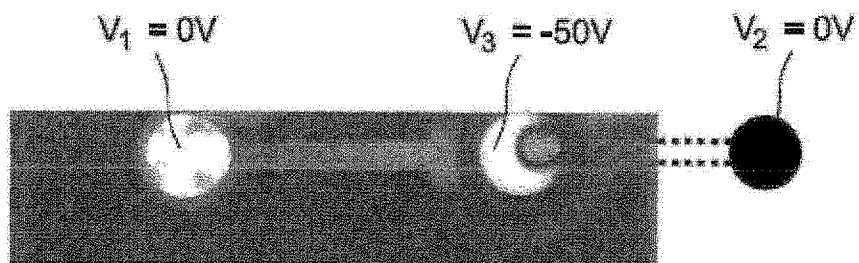


图 16B

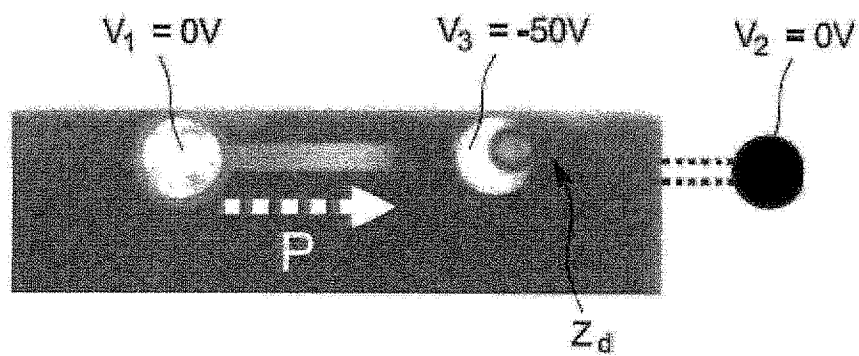


图 16C

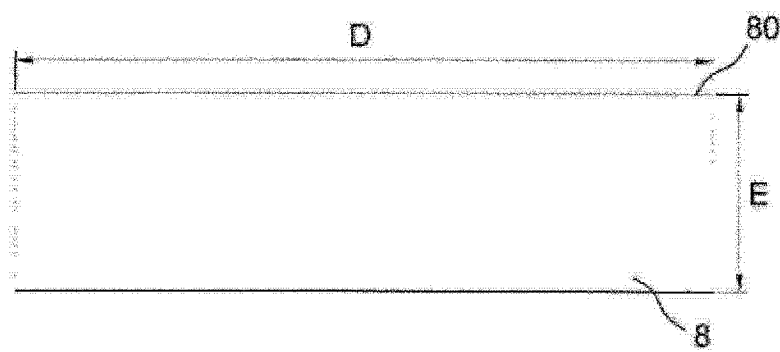


图 17

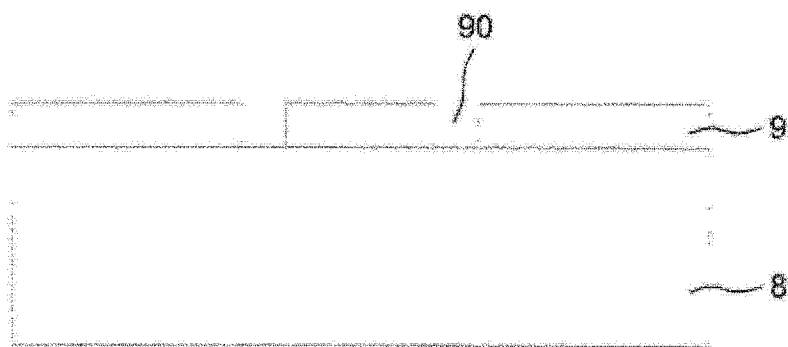


图 17A

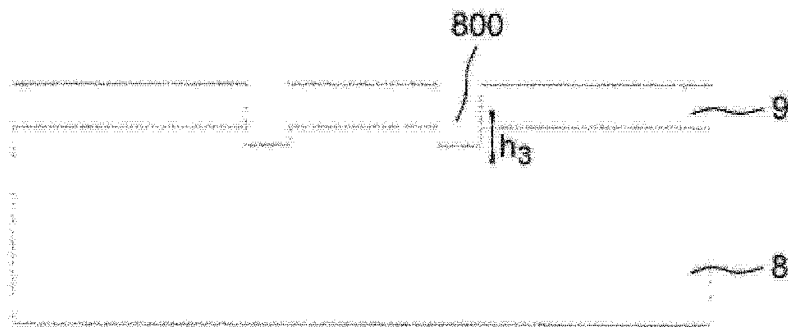


图 17B

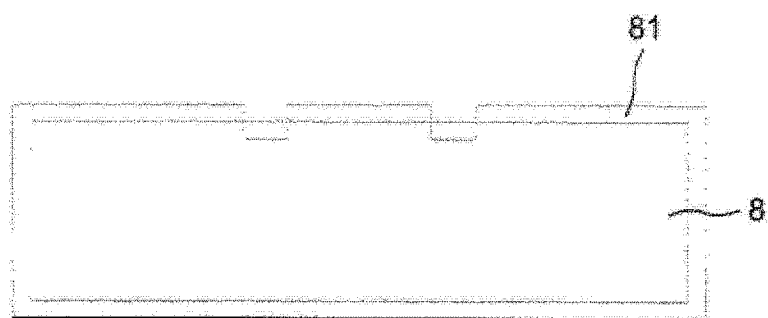


图 17C

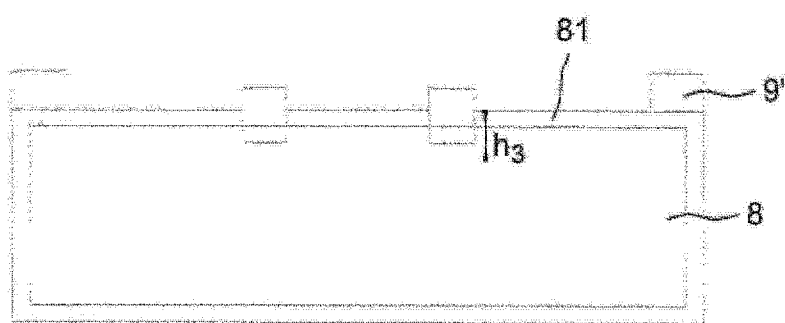


图 17D

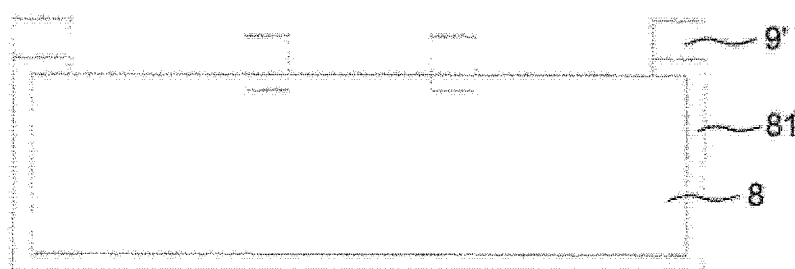


图 17E

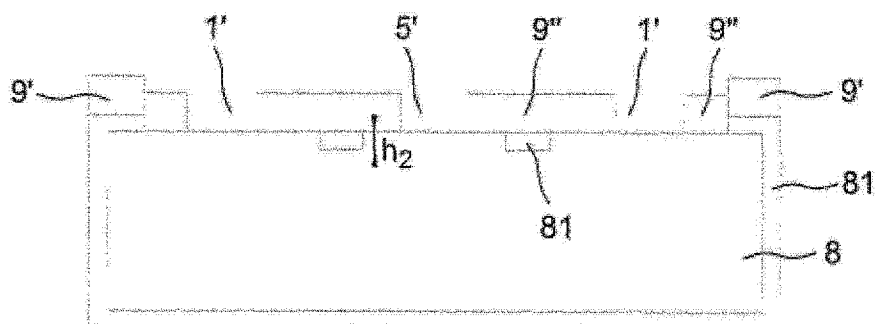


图 17F

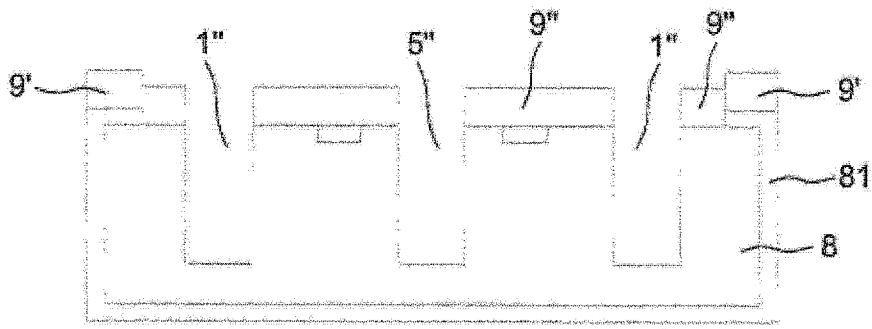


图 17G

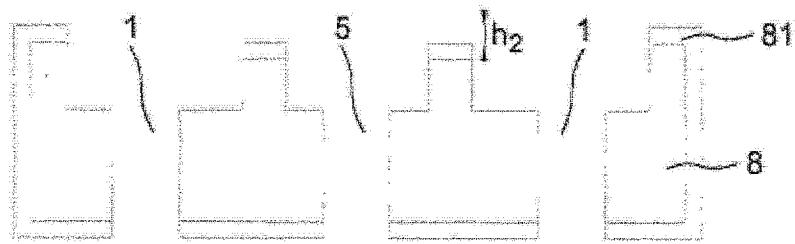


图 17H

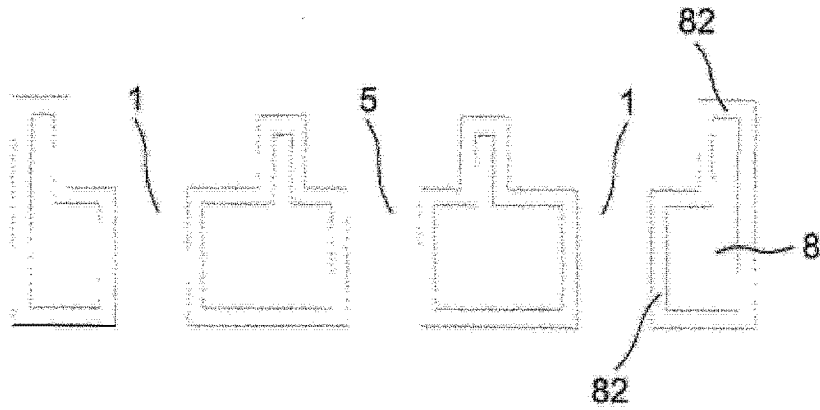


图 17I

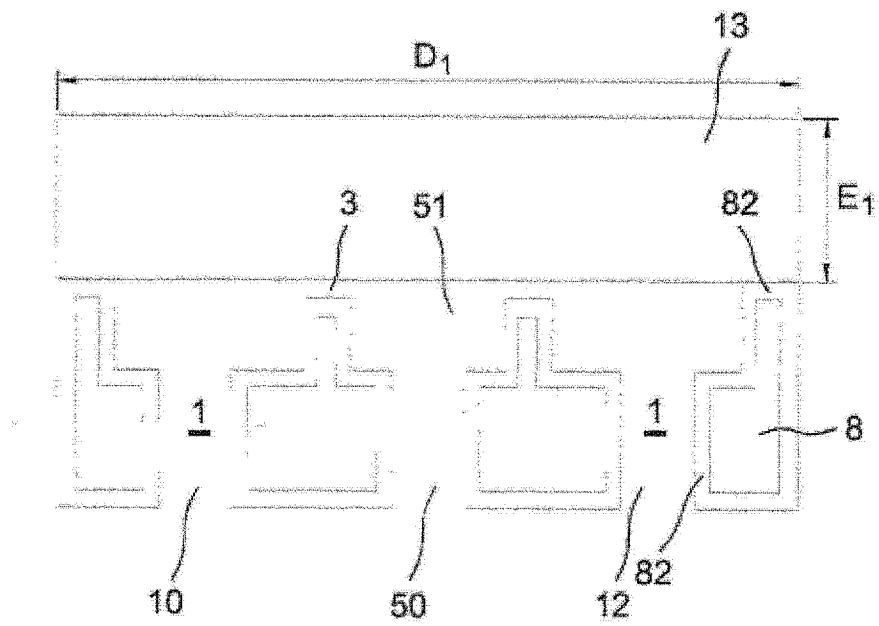


图 17J