202327729

(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 202327729 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：111130342 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 08 月 12 日

(51)Int. Cl.： *B01L3/00 (2006.01)* *G01N33/48 (2006.01)*
G01N21/01 (2006.01)

(30)優先權：2021/08/12 美國 63/232,453
2022/08/09 世界智慧財產權組織 PCT/US22/39851

(71)申請人：美商柯古洛醫療技術股份有限公司 (美國) COAGULO MEDICAL TECHNOLOGIES, INC. (US)
美國

(72)發明人：弗里德曼 加利茨 H FRYDMAN, GALIT H. (US)；西爾弗曼 里歐尼德 SILVERMAN, LEONID (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：14 共 69 頁

(54)名稱

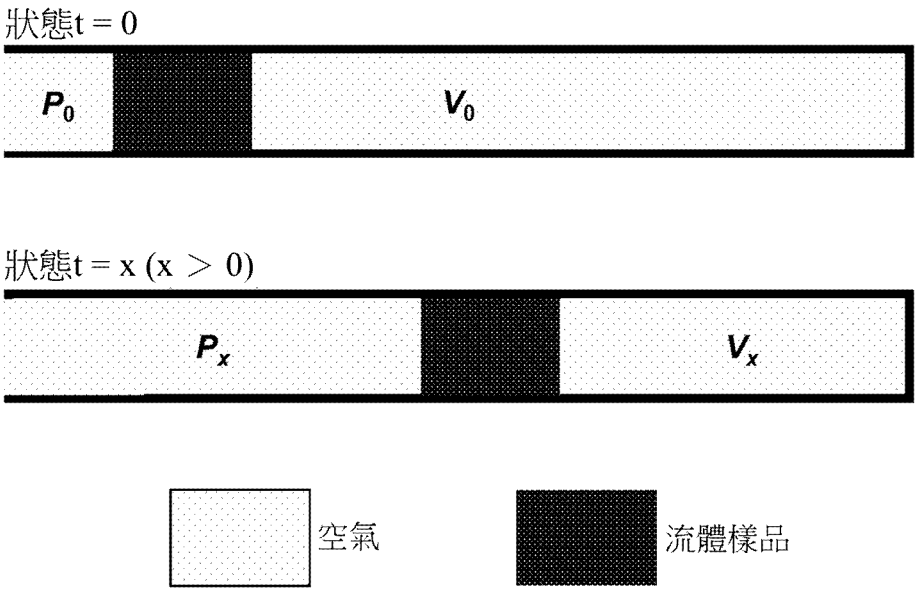
用於評估流體樣品的多個獨立部分之封閉微流體匣

(57)摘要

本發明係關於作為封閉系統操作之微流體匣。如本文所述的微流體匣允許獨立評估流體樣品(諸如(例如)血液樣品)之多個獨立部分。在某些實施例中，每個獨立部分具有預定體積。本發明亦關於使用單個匣同時評估流體樣品之多個獨立部分之方法。

The present invention relates to microfluidic cartridges that operate as closed systems. A microfluidic cartridge as described herein allows for the independent evaluation of multiple, isolated portions of a fluid sample (such as, e.g., a blood sample). In certain embodiments, each isolated portion has a predetermined volume. The present invention also relates to methods for simultaneously evaluating multiple, isolated portions of a fluid sample using a single cartridge.

指定代表圖：



【圖1】

20232[illegible]
20232[illegible]
專利案號：111130342

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於評估流體樣品的多個獨立部分之封閉微流體匣

【英文發明名稱】

CLOSED MICROFLUIDIC CARTRIDGE FOR EVALUATING MULTIPLE, ISOLATED PORTIONS OF A FLUID SAMPLE

【中文】

本發明係關於作為封閉系統操作之微流體匣。如本文所述的微流體匣允許獨立評估流體樣品(諸如(例如)血液樣品)之多個獨立部分。在某些實施例中，每個獨立部分具有預定體積。本發明亦關於使用單個匣同時評估流體樣品之多個獨立部分之方法。

【英文】

The present invention relates to microfluidic cartridges that operate as closed systems. A microfluidic cartridge as described herein allows for the independent evaluation of multiple, isolated portions of a fluid sample (such as, e.g., a blood sample). In certain embodiments, each isolated portion has a predetermined volume. The present invention also relates to methods for simultaneously evaluating multiple, isolated portions of a fluid sample using a single cartridge.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於評估流體樣品的多個獨立部分之封閉微流體匣

【英文發明名稱】

CLOSED MICROFLUIDIC CARTRIDGE FOR EVALUATING MULTIPLE, ISOLATED PORTIONS OF A FLUID SAMPLE

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於用於評估流體樣品的多個獨立部分之裝置、系統及方法。本文所述的裝置、系統及方法可用於包括(例如)在用於評估生物流體樣品(諸如用於評定血液樣品中之凝血)之醫學診斷方面之各種應用。

【先前技術】

【0002】 微流體於診斷及其他應用之用途變得越來越普遍。大多數當前微流體匣為開放系統，其中在匣之內部內容物與外部環境或自動讀取器之一部分(諸如注射器)之間存在開放通訊。一些此等系統被說明為將至或從外側環境或讀取器部分(諸如透過使用位於出口或入口埠附近的專用過濾器)污染之機會最小化。然而，此等系統中無一消除污染之風險。污染可很危險，尤其是當處理可在霧化後有害的生物或環境樣品時。此外，具有過濾器之開放系統不適合用於評估氣相流體樣品，因為此類樣品中之氣體可穿過過濾器之孔隙逃逸。類似地，對於使用閥以控制流體流動之系統，此類閥可為「液密」但不是「氣密」，且因此空氣可穿過此類閥逃逸。其他匣可包括廢料或為開放及非封閉之其他腔室(例如通風廢料腔室)，以便減小匣中之內部壓力。參見，例如，Miyazaki等人，*Processes*

8: 1360 (2020)；Ahrberg等人，*Lab Chip* 16: 3866-84 (2016)；Al-Faqueri等人，*Sensors* 15: 4658-76 (2015)。此類匣中之廢料腔室充作至外部環境之出口及開口。

【0003】 此項技術中存在對於一旦樣品經插入(例如以裝納危險病原體或其他危害劑(hazardous agent)於單次使用測試匣內)時為封閉系統之裝置之關鍵需求。此項技術中亦需要用於評估流體樣品的多個獨立部分，使得單一流體樣品的多個部分可使用單一裝置獨立且同時地評估之裝置、系統及方法。對於允許使用裝置內的固定特徵(例如使用微流體通道之幾何形狀)將流體樣品分流至多個獨立部分中及允許將各部分獨立於其他部分暴露至一或多種試劑(例如以避免部分之間的串擾，且避免任何化學或物理反應或信號從樣品之一個部分傳播至另一個部分)之裝置存在降低成本及/或降低複雜性的特定需求。本發明解決此等需求。

【發明內容】

【0004】 本發明提供用於評估流體樣品之裝置、系統及方法。該等裝置可例如用於血液樣品之體外評估，以評定個體的凝血狀態及/或表型。該等裝置亦可用於偵測流體樣品中之一或多種分析物。一個實例裝置包括具有複數個通道之微流體匣，該複數個通道中之各通道經結構設計成透過連接至該複數個通道之第一端(其可稱為上游端)之共同入口接受樣品之一部分，且該複數個通道之各通道導引至該通道中之下游腔室(或一系列腔室等)。下游腔室可為計量腔室或廢料腔室。該等計量腔室中之各者的下游可係另一腔室(或一系列腔室等)，於其中進行一些測量及/或進行一些其他分析。於其中進行分析的腔室(或阱等)在本文中稱為測試腔室、感測腔室、測量腔室、測試阱、感測阱等。該等測試腔室中之各者的下游係

空氣彈簧或其他封閉腔室。如本文進一步描述，前述腔室可藉由各種形狀及長度之通道路徑連接。

【0005】 本發明之實施例亦提供一種用於評估流體樣品之裝置，該裝置包括：具有複數個通道之微流體匣，該匣透過連接至該複數個通道的第一端之共同入口(使得該等通道中之各者連接至該入口)接受流體樣品，且其中該複數個通道包括至少三個通道，使得該流體樣品分流至至少三個通道中。在一些實施例中，至少兩個該等通道各自具有預定目標體積(例如計量體積)，且在其他實施例中，該預定目標體積由每個此種通道之幾何形狀決定。在某些實施例中，該至少兩個通道中之各者可包括計量腔室，使得該至少兩個通道中之各者中的流體樣品填充一或多個計量腔室。在一些態樣中，如本文所述，此類通道中之各者中之計量腔室之填充係基於由該等通道中之各者之尺寸及形狀所引起之壓力差。該複數個通道中之至少一個通道包括在其下游端處的廢料腔室。

【0006】 在本發明之裝置、系統及方法之實施例中，匣可為微流體匣、晶片或其他裝置，且該複數個通道可為微流體通道。在一些實施例中，該等方法可使用需要少於約1 mL、少於約500 μL、少於約100 μL、或少於約50 μL、或約5 μL或更少之流體樣品(例如，在一些實施例中，約一滴新鮮全血或經檸檬酸鈉抗凝血之全血即足夠)之裝置進行。在一些實施例中，通道寬度、通道高度或二者可為小於10 mm、小於6 mm或小於2 mm。在一些實施例中，單一通道可沿著通道之長度具有不同尺寸(例如寬度、高度、半徑等) (例如，沿著通道路徑之某些區域可更寬或具有大於其他區域之半徑)；此外，該複數個通道中之一者或多者可具有不同於其他通道之尺寸。該等通道(及沿著各通道長度之腔室及其他區域)可為各種形

狀，諸如(例如)等邊多邊形(例如六邊形)、非對稱多邊形(例如具有各種邊長之六邊多邊形)或筆直通道(例如矩形或圓柱形通道)。此外，對於所使用的任何幾何形狀，兩個面會合處的角及邊緣可為圓形(例如以促進流體流過通道)。在某些實施例中，可能期望使用各種不同通道幾何形狀。根據實施例，該複數個通道中之一或多個通道(例如全部通道)可具有相同體積，或該體積可因通道而異。相似地，在其中該複數個通道中之一者或多者包括串聯連接的多個功能區域(例如計量腔室、試劑腔室、混合腔室、感測腔室等)之實施例中，所有此類區域可具有相同體積，或體積可因區域而異(例如，在一個較佳實施例中，計量腔室可具有約3 μL之體積，試劑腔室可具有約1 μL之體積，及感測腔室可具有約2 μL之體積)。此外，形成該等通道之材料(及因此襯裡於例如該等通道之內表面之材料)可跨一或多個通道相同或可因通道而異。取決於實施例，通道彼此的相對位置亦可改變。例如，該等通道全部可形成於相同基板內且位於相同平面上；該等通道全部可形成於相同基板內，但可位於不同(例如平行)平面上；該等通道可形成於多個基板中(例如，在一些實施例中，藉由將材料層化)且位於單一平面上；或該等通道可形成於多個基板中且位於不同平面上(例如，如在其中一些通道形成於基板之一個平面內且其他通道位於另一平面上之多平面匣中，且其中一或多個平面上的通道之至少一個壁包含第二基板，諸如層化材料，例如壓感黏著劑)。

【0007】 在本發明之裝置、系統及方法之各種實施例中，該匣可裝納感測器(例如電極感測器)。在一些實施例中，該裝置之容納感測器之部分亦可形成該等通道中之一者或多者之一或多個壁。或者，在某些實施例中，該等通道中之一者或多者之一或多個壁可由感測器本身製成—例如，

如在具有一或多個暴露的電極跡線之多層PCB (印刷電路板)中。在其中使用具有暴露的電極跡線之多層PCB之實施例中，暴露的電極跡線可充作感測器，或其可用作其他目的，諸如，例如，充作整合加熱或冷卻單元。感測器可為暴露的電跡線(例如，用於測定阻抗的一對電極、指叉型電極等)或可為連接至PCB之其他類型之感測器(例如，光二極體、攝像鏡頭、分光光度計、光子感測器、壓電感測器等)。在其中使用PCB之一些實施例中，該PCB可包括刺激物(例如，光源等)及接收器(例如，光二極體等)。

【0008】 在一些實施例中，該匣可包括多個感測器，其中該等感測器為相同形狀(例如，測定電特性(諸如阻抗)之電極感測器)或各種類型。例如，匣可包括在一個面上的一種類型之感測器及在另一面上的不同類型之感測器；對於任何感測器，該感測器可為PCB之一部分或連接至PCB，如上文所討論。在某些實施例中，多層匣可包括PCB作為一個層，其中該PCB包括一或多個感測器，且該匣可進一步包括於一或多個其他層內或上之另外感測器。感測器層可由多個個別或連接的PCB製成，諸如作為匣的底層且與作為匣的頂層之PCB通訊之PCB；此種通訊可經由光源及光二極體等達成，其中該等PCB經定位成使得其測定通道中之流體樣品之一部分之活性及/或特性(例如，藉由攔截信號)。在一些實施例中，兩個PCB可彼此對齊以形成通道，同時各PCB可進行不同測量(例如，一個PCB包括測量電阻抗之感測器，及第二個PCB包括進行光學測量之感測器，諸如用於機器學習、人工智慧等)。在某些態樣中，兩個PCB，各PCB包括感測器，可彼此獨立且測量相同通道內(通道中之相同位置處或相同通道之不同區域處)之不同特性，或其可測量不同通道中及/或匣之不同部分內之不同特性(例如，透過使用兩個PCB，各PCB包括感測器，其中可在匣的一

個面上的一個通道中測量電阻抗，及可在匣的另一面上的另一通道中進行光學感測)。

【0009】 在一些實施例中，PCB可包括電極，例如，用作測定流體樣品之特性且進行測試之感測器，或用於感測流體之位置(例如，用作流體位置感測器)。

【0010】 在一些實施例中，如本文所述的匣可包括流體位置感測器。流體位置感測器可基於使用電極(例如(且如以上所提及))之電阻抗，或可由連接至PCB之另一組件製成。在各種實施例中，流體位置感測器可提供主動回饋給致動匣之外部組件，例如以確保匣內的流體移動及/或用於精確控制流體移動。描繪於例如說明於圖中之實施例中之此一特徵特別有利，因為其允許單個匣設計適合於測試具有不同黏度之各種類型之流體樣品(例如，不同血容比之血液樣品、尿液及唾液等)。因此，在一些實施例中，流體位置感測器可提供回饋給外部控制系統；此感測器及回饋可用於偵測匣內之流體的位置且對流體流動作出適宜調整(在某些實施例中，例如，以確認已達成最小所需填充)或控制流體移動(在各種實施例中，例如，藉由回應於從流體位置感測器所接收的輸入而施加特定量之壓力)。例如，在一些實施例中，流體位置感測器(其可為一對電極感測器或可為測量光、超音波、射頻、吸光度等之另一感測器)用於偵測計量腔室之填充體積，且一旦計量腔室之填充體積已達到特定位準，立刻修改(例如減小)施加至致動器之速度或壓力，使得尚未分流至通道中之其餘流體樣品移動至包含廢料腔室之通道而不是移動至包含計量腔室之通道。

【0011】 此外，在其中微流體匣用於評估血液樣品之一些實施例中，微流體匣可包括測定樣品中之血容比之感測器。血容比資訊可用於評

定樣品的黏度。測定血容比且提供此血容比資訊至外部控制系統之感測器可用於經由感測器回饋控制及調整流體移動。

【0012】 在某些實施例中，選擇特定特徵及/或材料以最佳化匣之特定區域中之測試條件可為有益。例如，可選擇某些層化材料(例如，用於整個層或製作光學窗之玻璃，以利於使用光學感測器之測量)，或可施覆某些塗層(例如，以改變表面拓樸)，及/或可使用某些處理(例如，用化學品(諸如使得表面為親水性或疏水性)或用生物材料處理匣之區域)。

【0013】 類似地，可選擇匣本體及/或匣層之材料以利於最適合於意欲在匣中進行的測試類型之流體動力學(例如，塑膠(諸如聚碳酸酯)比玻璃更具疏水性且對於某些類型之分析而言可能比玻璃更適合)。所使用的材料可影響流體移動及系統內的壓力，類似於流體之黏度或匣內流體之位置(例如，流體是否處在大腔室的中間還是在比較窄的阻力器中)可如何影響流體移動。例如，襯裡於通道之表面之更具疏水性之材料可幫助減少毛細作用且改良準確計量，尤其是在系統處於足夠低的壓力下使得毛細作用成為可能時。此外，在匣之一些區域中，可能期望用促進犧牲流體滯留之材料襯裡於通道之表面，如本文進一步描述。

【0014】 本發明亦提供適用作單次使用丟棄式匣之微流體匣。在其他實施例中，匣可為可重複使用之匣且可包括促進在重複使用之前清潔匣之特徵。如上文所討論，本文所述的匣可由單一材料或由多種材料製成。

【0015】 在一些實施例中，複數個通道形成於基材中，該基材可由各種材料(例如，丙烯酸系物(acrylic)、聚碳酸酯、液晶聚合物等)中之一者或多者，且藉由方法(例如，射出模製、機械加工、雷射蝕刻、層化等)中之任何一種或任何組合製成。在一些實施例中，匣包括主要基材及一或

多個層。例如，在某些實施例中，複數個流動路徑可形成於主要基材中，使得在基材本身中，該複數個流動路徑在一個側上(例如，在流動路徑之頂側上)開放，且一或多個蓋層(cover layers)可附接至主要基材以完全封閉模製於基材中且形成通道之流動路徑。雖然參考「通道」論述各種實施例，但其他術語(例如通路(lanes)、區室、分區(partitions)等)可描述彼此物理上分開且在一些實施例中具有彼此相同的幾何形狀之空間。

【0016】 在本發明之裝置、系統及方法之某些實施例中，匣具有連接至複數個通道的第一端之共同入口。在一些實施例中，該共同入口為匣的唯一開口。在其他實施例中，除了共同入口之外，匣可具有一或多個其他開口。例如，匣可具有共同入口及通風口。無論匣可具有多少開口，每個開口在樣品輸入之後且在實現流體樣品移動穿過該匣中之該複數個通道之前進行封閉係此類實施例之基本特徵。例如，通風口(若存在)可包括多孔膜，其在其被流體樣品潤濕時膨潤，使得其孔隙封閉。

【0017】 在一些實施例中，該匣可不具有內部移動部分。例如，匣可包括風箱，其可藉由外部組件致動以便將風箱中所含空氣體積推壓至匣中，作為一種控制內部壓力且因此控制流體移動之方式。

【0018】 在一些態樣中，該匣可具有單個移動部分，其加壓於系統且使流體樣品移動通過複數個通道。匣可包括(例如)具有柱塞之整合注射器；在此類實施例中，外部致動器可移動柱塞以控制系統中之壓力。在所有此等實施例中，外部組件可選擇性地加壓系統或使系統減壓以便向前或向後移動流體(例如，出於諸如將流體混合、使流體移動至測試腔室內的特定位置等之目的)。

【0019】 在本發明之裝置、系統及方法之實施例中，該複數個通道

中之各者之幾何形狀可併入空氣彈簧及阻力區域。

【0020】 在本發明之裝置、系統及方法之各種實施例中，匣可缺乏主動控制元件(除了例如如本文所述的致動器之外)、閥、通風口及疏水膜。

【0021】 在某些實施例中，內部(亦即包含在匣內)控制元件可用於允許封閉系統；此類元件包括(例如)多孔膜，其膨潤使得其孔隙在與流體樣品接觸後封閉。

【0022】 在本發明之裝置、系統及方法之實施例中，匣可使用流體樣品之向前及向後移動(諸如以進行流體樣品與試劑之混合)。在其他實施例中，流體流動可為單向。

【0023】 流體或流體樣品可包括(但不限於)體液(例如，血液、血漿、唾液、尿液、腦脊髓液(CSF)、腹膜液、胸部流體(包括胸腔積液(pleural fluid))或心包液)之樣品、體氣樣品(例如，來自呼氣(exhalation)之樣品)、化學品及/或環境樣品(包括(但不限於)呈液態或氣態形式之化學品樣品)、水樣品或空氣樣品。

【0024】 如本文所用，除非另有描述，否則「血液樣品」係指全血樣品或血漿樣品。術語血漿包括富血小板血漿(PRP)及缺血小板血漿(PPP)。在本文所述的裝置、系統及方法中之任何者中，血液樣品可為全血樣品或血漿樣品。使用全血對於某些應用(諸如彼等在患者床邊實施者)可能特別有用。

【0025】 在一些實施例中，流體樣品為氣體及用於加壓系統且使樣品順流移動穿過通道之介質可為另一氣體或空氣，或在一些實施例中，可為液體。可選擇用於加壓系統之介質以便最小化與樣品之反應性及對樣品

之滲透性。在其中使用除空氣以外的介質之實施例中，可存在容器(例如袋等)，其裝納此介質且其在開始匣測試時或在啟動致動器時(例如，在開始致動風箱或注射器泵時)釋放介質，諸如利用穿孔針或其他組件。

【0026】 術語「腔室」及其變化形式在本文中與術語「阱」及其變化形式同義地使用且為非限制性術語。此類腔室係沿著微通道之路徑定位。在一些實施例中，腔室可指通道內的特定位置，即使該特定位置處的通道幾何形狀未改變且與腔室之前及之後的通道幾何形狀相同。在其他實施例中，通道的幾何形狀可在腔室處改變，使得例如通道的體積在腔室之位置處增加。此外，雖然參考「測量腔室」、「感測腔室」或「測試腔室」論述各種實施例，但其他術語(例如，測試阱、感測阱等)亦可描述其中進行某種測量或分析的通道之區域(或匣之其他區域)。

【0027】 術語「封閉系統」及其變化形式一般係指作為死端系統之匣。封閉系統使用壓力梯度以在不同時間點引起特定位置中的背壓來控制流體流動。

【0028】 如本文所用，除非另有指明，否則以包括字母的數字(例如**140a**)提及編號特徵僅指該特定字母數字特徵；提及不包括字母的特徵(例如**140**)意欲指示所有此類編號特徵(例如**140a**、**140b**、**140c**等)。

【圖式簡單說明】

【0029】 **圖1**描繪封閉匣空氣彈簧設計的基礎操作原理。

【0030】 **圖2**將描繪於**圖1**中之操作原理擴展至多通道微流體匣，其中該等通道在其上游端處連接至共同入口。

【0031】 **圖3**模擬哈根-普瓦塞伊(Hagen-Poiseuille)系統(如封閉微流體空氣彈簧匣)之時間依賴性流體流動。

【0032】 **圖4A**至**4E**描繪在匣加壓之各種進行性狀態下之流體流動。**圖4A**描繪在狀態0下之流體流動。**圖4B**描繪在狀態1下之流體流動。**圖4C**描繪在狀態2下之流體流動。**圖4D**描繪在狀態3下之流體流動。**圖4E**描繪在狀態4下之流體流動。

【0033】 **圖5A**及**圖5B**分別描繪空氣彈簧匣系統之一個實施例。

【0034】 **圖6A**描繪具有九個測試腔室及三個廢料腔室之空氣彈簧匣系統之一個實施例。

【0035】 **圖6B**描繪通道(諸如描繪於**圖6A**中之實施例之通道**a**)之一部分，其包括介於計量腔室(**130**)與測試腔室(**140**)之間的另外路徑(例如，另外腔室或一系列另外腔室)及/或阻力特徵。

【0036】 **圖7**描繪對應於本文中(例如，**圖10A**、**10B**及**11**中)所述的一些匣實施例之系統。

【0037】 **圖8**顯示單個微流體通道(例如，顯示於**圖10A**至**10B**中之匣之單個通道)中之某些特徵如何位於多層微流體匣內。

【0038】 **圖9**顯示一個實施例，其中匣之九個通道中之各者包括多個電極對(各電極對顯示為一對點)。在某些通道中，兩個電極對係用於控制用來控制流體流動之主動元件之致動之回饋機制之一部分。此外，另一電極對(顯示為九個通道之中心中之一對點)位於流體樣品在其分流至多個通道中之前所駐留的共同通道中或附近；此電極對可充作感測器，且亦可用作用於控制流體流動之回饋機制之一部分。

【0039】 **圖10A**提供採用示意性地描繪於**圖7**中之系統之多層微流體匣之俯視圖及仰視圖。

【0040】 **圖10B**顯示描繪於**圖8**及**10A**中之相同匣實施例之各種層。

【0041】 **圖11**顯示採用示意性地描繪於**圖7**中之系統之微流體匣之實施例之俯視圖。

【0042】 **圖12A**至**12B**顯示使用中的匣之實施例，其中已插入流體樣品。**圖12A**提供顯示使用中的匣之影像，其中該流體樣品為已與染料混合以促進成像之水。**圖12B**提供顯示使用中的匣之影像，其中該流體樣品為檸檬酸化全血。

【0043】 **圖13A**至**13F**說明試劑混合且展示流體樣品之分離部分如何在該等部分流過其在匣中之相應通道時保持彼此分離。將不同顏色之染料點至腔室中，其中每個腔室接收一種或兩種顏色(紅色、黃色、或紅色及黃色) (**圖13A**)，且允許乾燥(**圖13B**)。如**圖13C**中所顯示，將水流體樣品引入至經組裝匣中且推壓穿過經組裝匣，及流體樣品部分發生完全分離且通道之間不存在顏色之混合。**圖13D**顯示乾點染料如何與混合腔室中之流體樣品之等分試樣混合，其中染料均勻分佈於混合腔室中的流體樣品內。**圖13E**及**13F**顯示當水流體等分試樣(在與乾點紅色及/或黃色染料混合之後)已進入至測試腔室(其已經藍色染料乾點)中時之影像；在測試腔室中，藍色染料未均勻地分散至流體樣品中且與流體樣品混合，展示在此匣實施例中，說明於**圖13D**中之混合為達成樣品與乾點染料之完全混合所必需。

【0044】 **圖14**顯示封閉匣系統中流體樣品之犧牲性滯留；在某些實施例中，此種犧牲性流體滯留可用於適應流體樣品之蒸發。

【實施方式】

【0045】 一般技術者在閱讀以下詳細描述後可更輕易理解本發明之特徵及優點。應明瞭，以上及以下在個別實施例上下文中描述的本發明某

些特徵亦可經組合以形成單個實施例。相反地，出於簡潔的原因而在單個實施例之上下文中描述的本發明各種特徵亦可經組合以便形成其子組合。此外，本文所述的本發明附圖及特定實施例係以實例方式說明，應明確理解，該描述及附圖僅用於說明之目的且該等特定實施例不旨在限定本發明之界限。

【0046】本發明提供一種用於分析流體樣品之自給式(self-contained)微流體匣。所揭示實施例之一個關鍵特徵係其允許使用單個匣來獨立評估流體樣品之多個獨立部分。更具體言之，本文所述的微流體匣將平行化空氣彈簧設計與固定特徵組合以控制插入至匣中之流體樣品之流動；此類匣僅使用匣外部的單個主動元件(例如，操作注射器、柱塞、風箱、泵等之致動器)來控制流體樣品之移動穿過封閉系統。該匣之外部主動元件推壓空氣及流體樣品穿過封閉微流體匣，而不需要任何另外閥或其他控制元件。

【0047】如下文進一步論述，在本文所述的封閉匣系統中存在兩個空氣區室：一個空氣區室在流體樣品的上游及另一個空氣區室在流體樣品的下游。上游空氣用於推壓流體樣品部分及在此等部分下游之空氣，從而導致流體樣品順流移動穿過通道。因為裝納上游空氣、流體樣品及下游空氣之體積變小，故此過程導致壓縮及壓力增加。

【0048】本文所述的微流體匣為死端系統(使得其流動路徑被封閉，且無開口(諸如通風口等))，其仰賴於壓力梯度及背壓來控制在各種時間點之流體流動至及穿過期望微流體通道(其可包括一或多個腔室)。在一些實施例中，本文所述的裝置、系統及方法使用空氣貯集槽、空氣彈簧及計量腔室來達成此等壓力梯度及背壓。在一些態樣中，壓力梯度及背壓確保

單向流體流動穿過微流體匣。此外，一些實施例亦可使用阻力器(例如，特斯拉閥(tesla valve)、蛇行狀流體流動路徑等)以控制及/或防止流體樣品之回流。

【0049】 本文所述的裝置、系統及方法提供優於現有微流體匣之許多益處，因為其提供以下特徵：

a. 可將流體樣品之各部分計量至已知體積(在本文中稱為等分體積或計量體積)，使得裝納在該等通道中之各者及一通道之各腔室(例如，試劑腔室、測試腔室)中之流體樣品之體積為已知體積；

b. 裝納在該等通道之各者中(且因此裝納在一通道之各腔室(例如，測試腔室以及廢料腔室)中)之流體樣品之各部分與裝納在其他通道中(及裝納在沿著彼等其他通道之任何腔室中)之流體樣品之所有其他部分分離；及

c. 匣係作為封閉系統操作且其內容物不暴露至外部環境。

【0050】 在一些實施例(諸如其中期望將流體樣品之各部分暴露至不同條件(例如，將該等部分暴露至不同試劑或不同濃度之一或多種試劑)之實施例)中，必須確保每個部分為已知體積(例如，使得所添加試劑之濃度可為已知且受控)。因此，本文所述的匣提供流體樣品之計量部分以達成已知體積之部分(流體樣品之一部分，一旦經計量至目標體積即稱為等分試樣)。跨通道之目標體積(其亦稱為計量體積)對於所有通道而言可相同或可隨通道而異。除了經計量的流體樣品之該等部分之外，流體樣品之一或多個其他部分可不經計量且可被接收至包括廢料腔室之通道(例如，**圖7**中之通道**120j**、**120k**及**120*l***) 中。確保該等通道之一者中(例如，通道的腔室之一者中)之化學或物理反應不影響可在任何其他通道中(例如，在其

他通道之腔室中)發生的任何化學或物理反應亦至關重要。

【0051】 在一些實施例(特別是其中分析危害及/或感染性流體樣品之實施例)中，期望讓封閉系統在匣內裝納樣品且確保插入樣品及/或運行分析之人員之安全性，以及允許在匣之分析及使用後安全處置匣(其裝納流體樣品)。

【0052】 本發明之實施例提供作為包含一定體積之流體(其可為空氣或液體)之封閉系統操作之微流體匣，該流體以受控方式移位以控制經插入流體樣品之移動。雖然可採用控制流體樣品之移動之其他機制，但如本文所述的封閉匣可仰賴於單個致動器以控制流體樣品之移動穿過匣的通道。對於仰賴於單個封閉致動器(例如，柱塞、風箱等)而不需要其他主動控制元件或閥、通風口、疏水膜等之匣，與需要另外元件以控制流體樣品插入及流動之其他裝置相比，此類匣可以較低成本製成。例如，對於定點照護或居家分析(例如，定點照護診斷)，或在其中測試有可能用於實地(例如，水品質測試)、嚴苛條件(例如，戰場、零重力等)或另一需要點(例如，國外僻遠地區之傳染病測試)之情況下，此種成本節省具有很大益處。使用單個封閉致動器亦可有利於組裝且促進匣之可製造性，因為匣之致動需要較少部件。類似地，使用單個封閉致動器可增加匣之堅固性，特別是在此類匣用作診斷儀器(例如，該等匣可具有更少移動及/或可破壞之部件)時。

【0053】 在一些實施例中，使用具有封閉系統之匣亦可消除對於匣外部(例如，在從匣達成測量之分析器中)的複雜流體管理(例如分析後程序，諸如洗滌)的需求。

操作原理

【0054】 本發明大體上係關於適用於分析流體樣品，例如適用於評估流體樣品之物理及/或化學特性之封閉空氣彈簧微流體匣。

【0055】 封閉微流體匣之操作可藉由參照理想氣體定律來解釋，該定律描述氣體相對於氣體之壓力(P)、體積(V)、溫度(T)及量(n)之行為，使得：

$$PV = nRT$$

其中R為理想氣體常數。為使封閉微流體匣恰當地發揮作用，匣內部的遠端空氣必須在測試過程期間保持不通風(換言之，遠端空氣(其為在插入流體樣品時陷留於流體樣品下游之空氣)不可在使用期間從封閉匣釋放)。在一些實施例中，其中n、T及R在整個測試過程中保持恆定，在整個過程中的任何時候，P與V之間將存在直接且成比例之關係。在其中T不保持恆定之其他實施例中，該系統對致動器提供回饋—例如，經由定位在該等通道之一者或多者中之各種位置之電極感測器，其中此類感測器確定通道內(例如，通道之特定腔室內)流體之量—且透過利用致動器之回饋機制，該致動器可隨後補償該系統內的壓力變化(例如，藉由推壓更多或更少，及/或藉由推壓更快或更慢)。在一些實施例中，流體樣品之黏度亦可在壓力變化及系統對致動器之回饋中發揮作用。匣的回饋回路(參見，例如，**圖9**)因此允許系統適應此等變數。

【0056】 為了說明空氣彈簧系統之操作，以下論述專注於穿過單個通道之流體移動。在單個通道之此種實例中，將流體樣品在微流體通道的第一端引入至微流體匣中，且流體樣品行進穿過通道，該通道在系統的第二端(亦即在通道的下游遠端端部)封閉。通道為供流體流動之任何連續路徑且可包括一系列經連接的流體流動路徑—例如，通道可為相對窄且然後

可加寬成腔室，此後通道再次窄化；且通道可包括沿其路徑之多個腔室。在本文所述的各種實施例中，通道的長度並不重要，只要遠端空氣不通風即可。此類條件確保一旦引入流體樣品或此後在測試期間的任何時間點，匣內部的空氣之初始量(其為已知量)不會改變，因為空氣將被匣內部的流體樣品陷留，且將不會隨著測試繼續進行而離開匣；空氣在一端被流體樣品陷留及在另一端被通道之封閉遠端端部陷留。在其中溫度保持恆定之一些實施例中，可使用在製程開始時($t = 0$) 陷留於流體樣品遠端之空氣之壓力及體積來預測及控制在製程後來的任何時間點流體樣品之位置($t = x$；$x > 0$)，使得：

$$P_0 V_0 = P_x V_x$$

$$V_x = P_0 V_0 / P_x$$

【0057】 例如，藉由增加壓力P_x，體積V_x成比例地減小。此原理，其為空氣彈簧之操作的基礎原理，描繪於**圖1**中。

【0058】 在一些情況下，流體樣品之物理性質(例如，樣品的黏度)可在測試期間，例如，由於樣品中發生的溫度或反應變化而改變。溫度變化可影響黏度且繼而影響流體樣品之流動速度，尤其是在展現非牛頓行為之流體(諸如血液等)之情況下。此外，對於非牛頓流體，流體樣品的黏度可隨樣品沿著具有變化尺寸之通道之路徑移動而變化，且由此將樣品暴露至不同剪切。此外，一些測試條件或樣品中之反應亦可影響通道內的壓力。例如，增加溫度可導致通道內之一些流體樣品蒸發及/或流體膨脹(其中流體佔據更多體積)。在一些情況下，樣品之可壓縮性可影響樣品之移動穿過經加壓通道。為了建立適合於多種樣品類型及條件之可靠封閉系統，可將流體位置感測器包括在匣內，且該匣可包含用於控制匣內樣品移

動之主動回饋機制。在此類情況下，該等流體位置感測器可與提供主動回饋迴路之補償機制通訊，其中該系統基於關於從位置感測器獲得的流體樣品位置之資訊進行加壓或減壓；該加壓及減壓控制樣品的移動，使得該樣品在期望時間到達通道內的期望位置且維持此期望位置一段期望時間期。涉及位置感測器之主動回饋迴路可導致通道之加壓或減壓，其可充分控制流體樣品通過通道及在通道內之移動。

【0059】 以上針對於單個通道所述的過程可應用於多個通道以使用單個空氣源來驅動流體樣品穿過微流體匣之多個通道。例如，**圖2**顯示其中微流體匣可透過連接至複數個通道的第一端之共同入口接收流體樣品之方式。然後將共同入口中之樣品分流至多個通道中；某些通道含有流體樣品之等分試樣，各等分試樣具有其自身通道且各等分試樣具有預定體積，同時另一通道接收任何過量流體樣品。等分試樣之體積可相同或可不同。例如，在其中等分試樣之體積不同之實施例中，此類不同等分試樣體積可藉由使用不同計量阱幾何形狀、及/或藉由操縱通道中之阻力器區域以將不同量之流體樣品引導至不同計量阱來達成。

【0060】 此外，在任何時候及對於任何給定通道，通道內流體樣品之等分試樣之位置可藉由等分試樣遠端(亦即下游)的空氣之體積來確定。使用遠端空氣(其為等分試樣下游之空氣)之體積來確定通道內等分試樣之位置提供獨立於通道幾何形狀及其他變數(例如，流體樣品之黏度)來確定等分試樣位置之方式。確定等分試樣位置及進一步使用空氣彈簧設計來調整通道內等分試樣之位置之此種方法提供優於習知微流體設計之幾個優點。例如，若陷留於匣內部的遠端空氣之體積足夠大(使得系統中之壓力足夠低以允許流體樣品相對容易地移動，且由此提供對流體樣品部分之移

動之改良控制)，則可藉由使用系統之空氣彈簧操作來適應通道之間或當中將以其他方式導致不同通道阻力且因此導致不準確測試結果之小變化。如本文所述的空氣彈簧系統可例如耐受可導致不同通道幾何形狀(其中期望相同通道幾何形狀)之製造缺陷。另一個優點係，使用空氣彈簧系統使得匣適合於不同樣品類型，包括其物理性質(例如，黏度)不同之流體樣品。跨越廣泛範圍之不同樣品類型之適合性在例如血液診斷上係重要的，因為具有不同血容比之血液樣品將具有不同黏度且因此將差異性地移動穿過微流體匣。

【0061】 因此，不同於習知系統，本文所述的空氣彈簧系統可適應寬廣範圍之流體性質(諸如寬廣範圍之黏度、密度、可壓縮性等)。例如，在相同條件下，較高黏度之流體可能需要與較低黏度之流體相比更長的時間才可到達匣中的給定目的地(例如，測試腔室)。藉由基於通道內流體樣品之位置及/或遠端空氣之體積調整通道內之加壓，空氣彈簧系統可適應此類黏度差異及不同流體移動速率，且因此如本文所述的匣可用於其物理性質大大不同之流體樣品(例如，血液相對唾液)。類似地，相對於單個流體樣品，樣品之個別等分試樣可當在匣中時獲得不同物理性質(例如，由於各等分試樣暴露至匣內之不同條件，例如在具有不同試劑之通道中，如本文所論述)；藉由允許基於遠端空氣之體積及使用以上所論述的加壓/減壓特徵獨立調整各等分試樣在匣內的位置，空氣彈簧系統可適應個別等分試樣之此類不同物理性質。

【0062】 **圖3**說明在如本文所述的空氣彈簧微流體匣實施例之Hagan-Poiseuille系統中之時間依賴性流動。為了確保適當計量，且因此確保用於測試之通道之各者中之已知且可確定之體積，壓力差(ΔP)、體

積流速(Q)及對流體流動之阻力(μ)之間的關係由下式給出：

$$\Delta P = 8\mu LQ/\pi r^4$$

其中r為圓柱形微通道之橫截面之半徑。一些實施例可使用矩形微流體通道，在該情況下，阻力(R)與μ以及微通道之高度(h)、寬度(w)及長度(L)相關，使得：

$$R = 12\mu L/h^2 w$$

【0063】 為了進行一致測量且因此確保跨越微流體匣之多個通道之準確分析，可首先進行計量步驟以確保各通道含有具有特定已知體積之流體樣品之等分試樣。在一些實施例中，此計量步驟進一步確保將計量下游之流體樣品之各等分試樣暴露至已知濃度之試劑(或多種試劑)。藉由施加壓力，流體樣品將流至且穿過各通道。此外，通道之幾何形狀可提供對流動之阻力；此種阻力可局部化至通道之特定區域。此種阻力將產生背壓，且此種背壓可造成壓力差(**圖3**中P_1與P_2間之差)。因此，此種背壓可充作減慢通道中流體流動之方式。因此，為匣的通道選擇特定通道尺寸(諸如通道橫截面及/或通道長度)係進一步控制流體移動穿過通道之速率之方式。只要存在壓力差，則流動將繼續，且流體將繼續順流移動(參見，例如，**圖3**)。

【0064】 **圖4A**至**4E**為描繪單個微流體匣之三個通道中之流體放置及在進行性時間依賴性狀態下之近端及遠端空氣之示意圖。**圖4A**描繪在將流體樣品插入共同入口處時，且在樣品已分流至三個通道中之前及在已發生任何計量之前的匣。特定而言，**圖4A**描繪在狀態0 ($t = 0$)下之匣，其中該匣內部的所有壓力均處於平衡且沒有壓力差。分流及流體流動隨後根據理想氣體定律且施加壓力以增加P1來達成。例如，**圖4B**顯示在狀態1 (t

= 1)下之相同匣，其中使用空氣彈簧將該流體樣品推壓至已知或預定位置。**圖4B**進一步顯示被三個封閉微流體通道之各者中之流體樣品陷留的空氣；此空氣為各通道中之流體樣品部分的遠端(下游)且與體積$V1_1$、$V2_1$及$V3_1$相關聯。與該等通道各者中之$V1_1$、$V2_1$及$V3_1$相關聯之壓力等於壓力$P1_1$，而通道中存在導致$P2_1$的壓力差 (亦即$P1_1 \neq P2_1$)。隨著時間推移(隨著在入口處施加壓力)，壓力$P1_1$變得大於壓力$P2_1$且流體樣品移動至與$P2_1$相關聯之腔室中。原則上，插入至微流體匣中(例如，經由**圖5A**中之入口**100**)之流體樣品之總體積必須大於跨越用於測試之通道(例如，**圖4B**中與$V1_1$、$V2_1$及$V3_1$相關聯之通道；**圖5A**中具有腔室**130a**及**130b**之通道)各者之所有計量等分試樣之總和。**圖4C**說明其中使壓力增加至預定狀態(在狀態2中，以$t = 2$指示)以使三個通道之各者填充期望流體體積之匣。此後，三個通道各者中流體之體積增加，且因此，該三個通道各者中之空氣經壓縮且$V1_2$、$V2_2$及$V3_2$分別減小；允許額外的流體進入各通道直至達成期望流體體積。在流體不移動之任何時候，與遠端體積V1、V2或V3相關聯之各通道中之壓力與壓力P1及壓力P2相同(因為系統趨向壓力平衡)。隨著P1增加且變得大於P2 (同時P1與和V1、V2及V3各者相關聯之壓力相同)，流體樣品將排出至與P2相關聯之腔室中。在達到各通道中之期望計量流體體積且過量流體樣品駐留在與P2相關聯之腔室中之後，與P1相關聯且位於流體樣品等分試樣上游(在流體之近端側)之空氣被推壓朝向與$V1_x$、$V2_x$及$V3_x$相關聯之通道，以確保與$V1_x$、$V2_x$或$V3_x$相關聯之通道各者中之等分試樣之分離；該過程中之此點($t = x$；$x > 2$)說明於**圖4D**中。空氣繼續推壓等分試樣穿過通道直至各等分試樣到達測量及/或感測位置(參見**圖4E**)。

【0065】 本文所述的裝置、系統及方法可應用於來自任何個體(尤其包括哺乳動物(例如，人類(諸如人類患者)以及非人類哺乳動物)、爬行動物、鳥類及魚類)之樣品，且可適用於研究及獸醫醫學。個體可為例如成熟(例如，成年)或不成熟(例如，兒童、嬰兒、初生兒或早產兒)。本文所述的裝置、系統及方法亦可用於環境樣品(例如，以測試水樣品中分析物之存在)。

【0066】 本文所述的裝置、系統及方法可用於診斷及/或預診斷。例如，本文所述的裝置、系統及方法允許於封閉系統中對患者樣品進行多工測試。此種測試在例如傳染性出血疾病(例如，登革熱病毒(Dengue virus)、馬爾堡病毒(Marburg virus)、伊波拉病毒(Ebola virus)等)之情況下特別有用，其中可將疾病特異性匣用於診斷及預測出血性併發症之可能性。

【0067】 本文所述的裝置、系統及方法可用於指導患者之療法，包括(但不限於)在醫院環境中。例如，醫生可使用允許進行等分試樣化流體樣品之多工獨立測試而無通道間串擾之多通道微流體匣(參見，例如，**圖7**、**10A**至**B**之匣實施例)以進行例如描述於美國申請案第16/046,816號(以US 2019/0111431公開)及美國申請案第17/195,615號中之檢定，以便例如確保需要抗凝血療法的患者接收適宜劑量之抗凝血劑以便引起適當生理反應。

【0068】 本文所述的裝置、系統及方法同樣可用於管理導致病理性出血或凝血之疾病或病症(例如，由SARS–CoV–2病毒引起之COVID–19、血友病等)，包括(但不限於)用於治療(例如，藥物)之臨床及臨床前評估。

【0069】 所揭示的裝置、系統及方法亦可用於研究及發現。例如，本文所述的裝置、系統及方法可用於基本藥物發現、用於理解疾病或病症病理生理學、用於新穎化合物及生物製劑之臨床前評估及用於監測實驗治療之不良事件及脫靶效應(off-target effects)。

實例

【0070】 包括空氣彈簧系統之封閉微流體匣之各種實施例顯示於**圖5A**、**5B**、**6A**、**6B**及**7**中。

【0071】 **圖5A**中之示意圖描繪基本封閉匣系統；該系統包括複數個通道(**120**)，該複數個通道中之各通道(**120a**、**120b**及**120j**)在第一端經由共同通道**110**連接至共同入口**100**，且該複數個通道中之各通道具有朝向其第二端之獨立腔室或一系列腔室(例如，**130a**、**130b**、**160a**)。在一些實施例中，該等通道各者中之獨立腔室可為計量腔室**130**或廢料腔室**160**。

【0072】 在採用此一設計之匣中，經由共同入口**100**引入(例如插入)流體樣品。在啟動致動器(未顯示於**圖5A**中) (參見，例如，**圖10B**中之特徵**700**；**圖11**中之特徵**900**)之後，流體樣品上游的空氣經推壓，從而引起該樣品在分流至通道**120a**、**120b**及**120j**中之前沿著微流體通道**110**移動。各微流體通道**120a**、**120b**及**120j**裝納至少一個阻力元件(分別為**121a**、**121b**及**121j**)，其控制該通道中，且因此進入至該通道中之各個腔室(例如，腔室**130a**及**130b**及廢料腔室**160a**)中之流體流動速率。在一些態樣中，此類阻力特徵可包括(例如)微流體通道之幾何設置(例如，通道縱橫比之變化或減小通道體積之其他通道幾何形狀變化等)。在一些實施例中，阻力特徵(例如，**121j**)可為(但不必為)物理上不同於通道(例如，由

121j所賦予的阻力可經由例如通道**120j**之幾何形狀來達成，在該情況下，阻力特徵將不會不同於通道)。在一些實施例中，通道**110**可分流至多於三個微流體通道中(參見，例如，**圖6A**、**7**、**10A**)。

【0073】 在本文所述的裝置、系統及方法之各種實施例中，流體樣品之部分可在流體樣品跨越多個通道分流之後進行計量，使得該等計量部分具有相等流體體積(流體樣品之計量體積亦稱為等分試樣)。在一個實例中，**121a**之阻力等於**121b**之阻力，且**130a**及**130b**充作以相同速率接收相同體積之流體樣品之計量腔室。在一些實施例中，其中通道(例如，**110**)分流至多於三個微流體通道中，應理解可存在多於兩個說明於**圖5A**中之計量腔室(參見，例如，**圖6A**、**7**、**10A**)。例如，**圖6A**、**7**、**10A**及**11**之微流體匣各顯示九個計量腔室(**130a**至**130i**)。一般而言，用於測試之各通道將包括作為計量腔室之區域。

【0074】 在顯示於**圖5A**中之匣實施例中，計量腔室**130**的下游為測試腔室**140** (其亦稱為感測腔室或測量腔室)。在此一實施例中，各測試腔室**140a**及**140b**可裝納感測器(例如，電極感測器)及/或可促進一些其他測量方法(例如，光學偵測)。感測器可裝納於通道內或可駐留於通道外部。如本文所述，感測器可包括允許測量或以其他方式測量流體樣品之特性(包括(例如)藉由測量電阻抗、測量電容、測量電阻、評估流速(例如，藉由評估存在於流體樣品中之珠粒之流速)、測量流動速度、測量壓力、測量黏彈性、螢光偵測(例如，使用螢光纖維蛋白原)、測量濁度、紅外光偵測、紅外光譜法、使用聲學感測器之偵測、使用光子感測器之偵測、流動式細胞測量術及視覺偵測之方法(例如，用於視覺凝塊(clot)偵測))之任何組件。

【0075】 在一些實施例中，一或多個測試腔室**140**亦可裝納試劑(包括(例如)多種試劑)。試劑可包括凝血因子、鈣、螢光或產色基質、凝血活化子(例如，玻璃、矽藻土、磷脂、高嶺土等)、電化學試劑(例如，用於凝血酶產生等)及血小板活化子(例如，磷酸腺苷、膠原蛋白、瑞斯特黴素(ristocetin)、腎上腺素等)。

【0076】 如**圖6B**中所顯示，在一些實施例中，在用於測試之通道之各者中在計量腔室**130** (例如，**130a**)與測試腔室**140** (例如，**140a**)之間存在一腔室(或一系列腔室)。在此類實施例中，此等額外腔室中之至少一者可裝納一或多種試劑。

【0077】 每個測試腔室(或阱等) **140** (例如，**140a**)經由一腔室(或一系列腔室) **210** (例如，**210a**)連接至遠端空氣彈簧**150** (例如，**150a**)。每個空氣彈簧係預定體積之封閉阱，使得其及廢料腔室(**160**)控制流體移動。在設計如本文所述的匣實施例中，可增加該等空氣彈簧之體積；此種體積之增加將減小系統之壓力(包括當等分試樣在測試腔室中處於其最終目的地時系統之壓力)。或者，可減小該等空氣彈簧之體積；此種體積之減小將增加系統之壓力(包括當等分試樣在測試腔室中處於其最終目的地時系統之壓力)。類似地，增加或減小每個廢料腔室(**160**)之體積將影響匣及空氣彈簧系統內的壓力值。

【0078】 在各種態樣中，匣可包括多於兩個計量腔室**130a**及**130b**及/或多於單個廢料腔室**160a**。以實例說明之，此類匣之示例性實施例說明於**圖6A**及**7**中。熟習此項技術者應理解，包括封閉空氣彈簧系統之匣之實施例可包括未描繪於**圖5A** (參見，例如，**圖6A**、**7**)中及/或未顯示於本文所述的特定實施例中之特徵。

【0079】在一些實施例中，可能期望以多個連續步驟分流流體樣品。例如，連續或模組分流可改良計量時間及/或跨越多個通道之流體填充。在其中將流體樣品分流成許多部分之實施例中，此類改良可係重要的。在一些實施例中，將流體樣品分流成三個獨立部分，每個部分移動至其自身通道中，且該三個獨立部分中之各者然後於隨後跨越三個或更多個計量腔室及一或多個廢料腔室分流。

【0080】在某些態樣中，顯示於**圖5A**中之實施例可包括另外特徵，諸如顯示於**圖5B**中之區域**113**之特徵。在此類實施例中，入口**100**連接至貯集槽**111**，且阻力器**112**控制及/或防止流體樣品之回流。貯集槽**111**可充作，例如，在將流體樣品分流至多個計量腔室及一或多個廢料腔室中之前的另外計量區域。在一些實施例中，阻力特徵**112**可包括(例如)特斯拉閥、蛇行狀微流體路徑及/或多孔膜。在一些實施例中，可能期望組合多個阻力元件(例如，並聯或串聯的多個阻力器區域)。此外，在一些實施例中，連接通道中之各個腔室之路徑(例如，**130**經由**200**連接至**140**；**140**經由**210**連接至**150**)亦可包括阻力特徵**201**及/或**211** (參見，例如，**圖5B**)。在一些態樣中，可經由介於腔室之間的路徑(例如，**200**、**210** (包括僅在其特定區域處))中之一者或多者之幾何形狀(包括形狀及/或該形狀之尺寸)來達成對流體流動之阻力，使得不存在與通道本身分開之不同對應阻力器。

【0081】在本文所述的匣之某些實施例中，可將流體樣品分流至至少十二個通道中：至少九個通道(**120a**至**i**)，每個通道裝納流體樣品之等分試樣，及三個廢料通道(**120j**至***l***)；參見，例如，描繪於**圖6A**中之實施例。流體樣品可單次分流至至少十二個通道中，或流體樣品可先分流成少

於十二個部分，接著進行後續分流(例如，流體樣品可分流兩次、三次、四次等)。例如，在**圖6A**之實施例中，共同入口**100**經由共同通道**110**直接連接至微流體通道**120a**至***l*** (比較，例如，**圖5A**)。在另一個實施例(諸如**圖10A**之實施例)中，流體樣品分流至三個通道中，每個此種通道於計量腔室**130**前方(上游)進一步分流至三個通道(參見標記為**120a**之通道)中。

【0082】 在各種實施例中，流體樣品可在分流之前先流至第一流體貯集槽**111**及/或阻力器**112** (參見，例如，**圖5B**、**7**)。如在**圖6B**中所說明，在一些實施例中，匣中之通道之一者或多者可進一步包括介於計量腔室(**130**)與測試腔室(**140**)之間的另外路徑(例如，另外腔室或一系列另外腔室)及/或阻力特徵。在一些態樣中，微流體通道中之各者(在沿各通道路徑之一或多個位置，例如，**120**、**200**、**210**)可(但不一定)包括阻力元件。**圖7**提供包括在沿通道路徑之各種位置的阻力元件之實施例之示意圖。

【0083】 在其中匣包括介於計量腔室(**130**)與測試腔室(**140**)之間的另外腔室及/或阻力特徵之某些實施例中，介於匣(例如，描繪於**圖7**中之匣)之各個通道中之計量腔室(**130**)與測試腔室(**140**)之間之該等另外腔室及/或阻力特徵之各者可用於特定目的或提供特定功能。例如，如上所述，介於計量腔室(**130**)與測試腔室(**140**)之間的一或多個腔室可裝納一或多種試劑。

【0084】 在某些實施例(例如，顯示於**圖6B**、**7**中之實施例)中，封閉微流體匣及其中包括在通道中之各種腔室及特徵經設計成允許：

a.將流體樣品分流至多個用於分析之通道(例如，**120a**至**i**)及至少一個廢料通道(例如，**120j**)中；

b.將用於分析之各個通道(例如，**120a**至**i**)中之流體樣品之各個部分

分離，且由此將此類部分與各個廢料通道(例如，**120j**至*l*)中且因此各個廢料腔室(**160a**至**c**)中之流體樣品之部分分離，且進一步

c.將用於分析之各個通道(例如，**120a**)中之流體樣品之各個部分與用於分析之各個其他通道(例如，**120b**至**i**)中之流體樣品之各個其他部分分離；

d.於用於分析之該等通道各者中(諸如在腔室**130a**至**i**中)計量該流體樣品之該部分，此可確保計量下游之腔室(例如，試劑腔室、測試腔室(或阱等))中之每個部分具有已知體積(跨通道之此類體積可或可不彼此相等)；

e.將已知體積的各個部分(稱為等分試樣)引入至一或多種試劑(諸如含在如以**300**描繪之腔室中)；

f.將流體樣品之每個等分試樣與一或多種試劑(諸如含在腔室**310**中)混合；及

g.測量或以其他方式分析該流體樣品之每個等分試樣之一或多種物理及/或化學特性(諸如在腔室**140**中)，其允許評估每個等分試樣的回應於一或多種試劑之反應。

【0085】 **圖6B**及**7**顯示此一匣，其可例如用於偵測及/或評估血液凝結。

【0086】 在一些實施例中，匣可包括多個堆疊層，且匣的通道及/或腔室可由不同材料製成及/或沿著不同平面駐留。**圖8**顯示一個此種實例，其中沿著**圖7**中之微流體通道之一者之路徑之該等腔室(例如，包括**120a**、**130a**、**300a**、**310a**、**140a**及**150a**之通道)以三維成型且定位，此類形狀及位置達成各種功能(例如，上述項a至g)。在一個較佳實施例中，該試劑腔

室及混合腔室經定尺寸且相對於彼此以及相對於連接其的通道路徑定位，使得該試劑腔室**300**可容納多至1.10 μL之流體樣品等分試樣，該混合腔室**310**可容納多至2.55 μL之流體樣品等分試樣，及連接其的通道路徑**400**可容納多至0.85 μL之流體樣品等分試樣。在一些實施例中，混合腔室之體積(及混合腔室中之流體樣品等分試樣之體積)可多至五倍或少至1.5倍地大於試劑腔室之體積(及試劑腔室中之流體樣品等分試樣之體積)。在各種態樣中，試劑腔室中之流體樣品等分試樣之體積與混合腔室中之流體樣品等分試樣之體積之比可取決於例如該一或多種試劑之吸濕行為、流體樣品之性質及/或試劑腔室之內表面之性質(例如，疏水性、親水性、圖案化等)。

【0087】 在某些實施例中，描繪於**圖8**中之組態確保一或多種試劑與流體樣品之等分試樣透過動力沖洗(power-washing)過程完全混合，此在試劑腔室中進行且然後接著在連接至測試腔室**140**之較大體積混合腔室**310**中進行混合。

【0088】 在一些實施例中，例如，其中一或多種試劑已乾點於微流體匣上或內時，可特別需要於此動力沖洗過程後進行混合。動力沖洗之效力說明於**圖13C**至**13F**中。

【0089】 **圖13A**顯示具有不同顏色染料之液滴之點樣及**圖13B**顯示一旦經乾燥(「乾點」)且經覆蓋放置於頂部上以完全形成通道之聚碳酸酯密封層之相同液滴。不同色彩的染料經乾點於試劑腔室中，且每個試劑腔室裝納紅色及/或黃色染料(以不同濃度)。該等測試腔室裝納藍色染料的斑點。混合腔室中不存在染料斑點，此在**圖13A**中不可見。**圖13C**及**13D**顯示水流動通過匣中之微流體通道時之影像。**圖13C**顯示當水流動通過且將乾燥著色斑點(乾燥的紅色及/或黃色染料)帶入至溶液中時之試劑腔室中之

顏色梯度；該乾燥染料用於代表實例試劑，諸如凝血促效劑。當每個流體樣品等分試樣在微通道的混合腔室中時，顏色染料與流體樣品(其在此示範中為水)完全混合，如**圖13D**中所顯示(其顯示染料均勻溶解於混合腔室內的整個水中)。使用染料之此示範亦顯示流體平行流動通過的九個通道之間不存在顏色混合或溢出(bleed-over)；換言之，通道之間不存在串擾，且因此可同時測試多個等分試樣。**圖13E**及**13F**顯示當已將其中混合有紅色及/或黃色染料的每個水等分試樣進一步順流推壓至裝納藍色染料之每個微通道的測試腔室中時匣之影像。

【0090】 **圖13A**至**13F**展示兩個重要概念：1)用於代表每個微通道中之試劑之染料顏色(紅色及/或黃色染料)與流體樣品等分試樣到等分試樣與試劑一起到達測試腔室的時候完全混合(參見**圖13D**)，及2)直接乾點至測試腔室中之試劑(在此說明中以藍色斑點表示)並未完全與每個微通道中之流體樣品等分試樣混合，如以每個測試腔室中之藍色梯度所見(參見**圖13E、13F**)。**圖13E**顯示測試腔室，其中每個測試腔室具有藍色染料顏色梯度。對於具有裝納紅色染料以代表試劑之試劑腔室之微通道，若紅色染料已完全與測試腔室中之藍色斑點混合，則整個測試腔室中之所得顏色應為紫色，但並非如此。類似地，對於具有裝納黃色染料以代表試劑之試劑腔室之微通道，若測試腔室中之藍色斑點已完全與流體樣品混合，則整個測試腔室中之所得顏色應為綠色(來自試劑腔室中之試劑之黃色與來自測試腔室試劑之藍色之組合)，但並非如此(亦參見**圖13F**)。相反地，僅相對小部分之測試腔室為綠色，且大部分測試腔室保留來自試劑腔室之染料之顏色。此說明證實試劑腔室中之動力沖洗接著於混合腔室中進行混合提供至等分試樣到達測試腔室的時候與等分試樣之良好試劑混合。

【0091】 在一些實施例中，匣(諸如**圖10B**中之**60**)可包括組件陣列。例如，匣可包括匣本體**600**，其可包括柱塞**601**、過濾器插塞**608**、支撐環**605**及隔膜**602**。匣可進一步包括第一壓敏黏著劑(PSA)層**606**、第二PSA層**607**及印刷電路板**800**。PSA層**606**及**607**及印刷電路板**800**另可與彼此且與匣本體**600**對準，且經黏附或黏結(例如，熱密封、熱熔接、雷射熔接等)至彼此及匣本體**600**。第一PSA層**606**及第二PSA層**607**可具有單面或雙面黏著劑。在一些實施例中，後部密封件**604**亦可黏結至匣本體**600**之底部以形成微流體通道。

【0092】 在一些實施例中，在插入流體樣品之後，流體樣品藉由推壓匣中之空氣而移動通過微流體匣。可經由整合柱塞**601**推壓空氣(參見，例如，**圖10B**)。例如，致動器可推壓柱塞**601**，使得柱塞**601**行進整合注射器**700**之長度(或長度之一部分)，該整合注射器在特定時候將流體樣品移動至匣內的期望位置。在一些實施例中，匣可替代地裝備有部件**901**，其包括操作以將流體樣品移動通過匣之風箱**900**(參見，例如，**圖11**)。

【0093】 各種材料(例如，丙烯酸系物、聚碳酸酯、玻璃、聚矽氧等)及製造方法可用於製造匣本體**600**。例如，可使用現有製造方法(例如，射出模製、機械加工、雷射蝕刻、層化(其可包括前述之任何組合，具有或不具有光剝蝕(photoablation)及/或犧牲層))中之一者或組合。在一些實施例中，即將使用的測試及測試條件(例如，待使用的試劑、溫度等)將告知用於製造匣本體之材料之選擇。

【0094】 在各種態樣中，匣可包括一或多個PSA層。在一些實施例中，PSA層可允許在匣之層(及不同平面)之間建立流體連接(在此類情況下，可使用具有特定開口圖案之PSA層)。PSA層可經大量生產且利用市

售雷射切割機切割。根據開口之期望解析度，亦可利用現成的雷射切割機來達成小型生產運行。此外，根據開口之模式及幾何形狀，PSA層可經模切以建立期望模式及/或幾何形狀。

【0095】 在其中匣包括印刷電路板(PCB) (諸如顯示於**圖10B**之實施例中之PCB **800**)之實施例中，此PCB可為剛性或撓性，或可包括其中此類層中之一者或多者為撓性及其他層為剛性之層。在一個示例性實施例中，將由Kapton®製成的撓性PCB附接至(例如，黏附至、雷射熔接至等)剛性化層(諸如剛性PCB)。在一些實施例中，撓性PCB允許螢光測量。PCB **800**亦可裝納加熱元件於電子裝置中。例如，凝血測試或聚合酶鏈反應(PCR)測試可能期望包括加熱元件。可將一或多個溫度感測器及/或加熱元件整合至PCB中，以在匣之一或多個特定區域中(諸如於裝納流體樣品之匣之區域上方)達成及/或維持期望溫度。在一些實施例中，每個測試腔室可具有其個自的溫度感測器及/或加熱元件。在其他實施例中，將個別溫度感測器及/或加熱元件定位至匣之個別區域允許將每個等分試樣暴露至不同溫度及/或施加不同溫度至每個通道之不同部分。溫度測量亦可由測試單元用於回饋溫度控制系統。

【0096】 如本文所述的具有封閉系統之匣(其中流體樣品之各個等分試樣經分離)可用於同時進行多項測試(例如，評估各個等分試樣中之凝血)。在涉及凝血測試之實施例中，此類測試可涉及評估經活化之凝結時間、凝血酶原時間、經活化之部分凝血激酶(thromboplastin)時間、稀凝血酶時間或凝血酶時間。此類測試可涉及凝血因子活性檢定、產色檢定(例如，評估抗活化第十因子(anti-Factor Xa)活性)、螢光基(fluorescence-based)檢定(例如，基於螢光纖維蛋白原之檢定)、基於電化

學之檢定(例如，凝血酶產生)及揭示於美國申請案第16/046,816號(公開為US 2019/0111431)及美國申請案第17/195,615號中之任何功能性檢定，該等案各者之內容以其全文引用之方式併入本文中。

【0097】 在一些實施例中，可評估流體樣品等分試樣之電化學，諸如(例如)用於測量一或多種電解質(例如，葡萄糖或乳酸鹽等)及/或生物標記(例如，基因或蛋白質生物標記)。可在添加特殊試劑、使用電極塗層、及/或電極功能化下達成此種分析。

【0098】 在一些實施例中，可在微通道中進行酶聯免疫吸附分析(ELISAs)，諸如用於偵測及定量一或多種生物標記及/或抗體。ELISAs可使用可經或可未經功能化(例如，直接利用抗體、利用奈米金或微米金粒子、及/或利用碳奈米管)之電極來進行，或可使用凝集、螢光、磁珠、產色方法、測試腔室內或外之感測器或其任何組合來進行。

【0099】 使各個流體樣品等分試樣分離，使得每個等分試樣移動通過單個微通道，在一些實施例中，使得可能使用單個匣以進行多項血小板活化及抑制測試，包括凝集度(aggregometry)、腺苷三磷酸(ATP)產生(例如，經由螢光素酶測量)、血小板黏著(例如，使用成像、或機械及/或電感測器)、及/或血小板計數(例如，經由成像及/或利用其他感測器)。在其他實施例中，可使用單個匣來進行凝血及血小板測試兩者。

【0100】 在一些實施例中，可進行PCR—例如，具有熱循環或等溫反應之傳統PCR、或較新PCR方法，諸如彼等使用規律間隔重複短迴文序列簇(CRISPR)者。

【0101】 可將各種類型之感測器併入至測試腔室中以便進行上述或可能另外期望之任何測試。此類感測器包括(例如)可用於偵測病原體、毒

素、揮發性有機化合物(VOCs)、或其他危害性化學品或生物劑之氣體感測器。在一些實施例中，此類感測器可用於評估測試腔室內的流體樣品之化學組成。如上所述，其他實施例可涉及電極感測器。此外，在一些實施例中，匣可包括除了用於評估測試腔室中之樣品等分試樣之感測器之外的感測器。此類另外感測器可放置在沿著流體路徑、不在測試腔室內的點(例如，另外感測器可位於測試腔室的上游)。此外，可將另外感測器定位於通道內部或通道外部。例如，在**圖10A**之微流體裝置中，可包括可用於評估血液樣品中血容比之量之電極對，如**圖9**中所顯示。

【0102】 在一些實施例中，用於製造匣之材料可為透明的，以便允許通道內的流體樣品等分試樣之光學測量及成像。例如，對於多層匣，一或多個層可為透明的或可以其他方式允許光學測量或成像。此類光學測量或成像可在通道之一或多個位置處(包括在不為測試腔室之位置處)進行。此外，此類匣可或可不包括用於測量樣品等分試樣之電特性(例如，電阻抗)之電極感測器。

【0103】 在一些實施例中，測試可能需要在不同時間將樣品等分試樣中之一者或多者暴露至多種試劑(例如，先將等分試樣暴露至一種試劑，接著再將等分試樣暴露至另一試劑)且亦可能需要加熱及/或冷卻流體樣品等分試樣。例如，凝血測試可能需要將裝納流體樣品之匣加熱至37℃；在其他實施例中，測試可能需要將匣及/或流體樣品之部分加熱至患者的體溫，以接近生理條件。

【0104】 在各種實施例(特別是其中測試過程涉及多個連續暴露條件及/或可能花費長於五分鐘(例如，長至六十分鐘)來完成)中，可能期望封閉微流體匣之微通道促進其表面上一些量之流體滯留(在本文中描述為犧

牲流體滯留)以補償測試期間匣內樣品之任何蒸發(參見，例如，**圖14**，其顯示流體樣品(其已經深色染料著色)即使在流體樣品等分試樣已一路行進至測試腔室之後仍順著微通道之內壁)。在一些情況下，極有可能由於接觸流體樣品(在近端或上游側及在遠端或下游側)之空氣(或其他氣體)及匣中之溫度，每個微通道中之流體樣品可能出現蒸發直至系統達到平衡。樣品之蒸發可在使用微米或奈米液滴進行測試之裝置中造成問題。通常，此等系統在裝置中之特定點處併入「犧牲」液滴，目的係使此類「犧牲」液滴而非樣品蒸發，且因此樣品維持呈恆定體積之液態。在本發明之某些實施例中，如**圖14**中所顯示，可選擇或處理用於組裝匣組件之材料，使得其接觸流體樣品之表面促進沿著每個微流體通道之特定路徑(或至少彼等用於測試且包括測試腔室之通道)之一定量之流體樣品滯留。例如，若流體樣品在其處於測試腔室中時之暴露表面積(當流體樣品處於測試腔室中時該流體樣品接觸空氣或其他氣體之面積)小於沿著微通道之壁之犧牲流體滯留之暴露表面積，則該犧牲流體將優先朝向平衡系統蒸發，流體樣品具有最小蒸發且因此對測試腔室樣品體積具有最小影響。通道表面可經塗覆(例如，利用親水塗層)以促進犧牲流體之滯留。在某些實施例中，使用PSA層來形成微流體通道之壁可提供促進犧牲流體滯留之通道表面；例如，對於由聚碳酸酯製成的PSA層，流體樣品傾向於在其通過通道時抓持至PSA上，從而導致犧牲流體之滯留。與測試腔室中樣品之暴露表面積相比，此犧牲流體沿著內襯於通道面之PSA散佈，使犧牲流體暴露至匣中之空氣(或其他氣體)之表面積更大，乃因測試腔室中之樣品僅暴露至兩個面(上游及下游面，且彼等面之表面積進一步可利用通道幾何形狀控制)上的空氣(或其他氣體)。

【0105】 儘管本發明已參考其某些實施例而特別顯示且描述，但熟習此項技術者根據本揭示內容將理解可在不脫離本發明之範疇下(例如，如隨附申請專利範圍所涵蓋)在其中做出形式及詳細內容之各種改變。

【符號說明】

【0106】

60: 匣

100: 共同入口

110: 共同通道

111: 貯集槽

112: 阻力器

113: 區域

120: 通道

120a: 微流體通道

120b: 微流體通道

120c: 通道

120d: 通道

120e: 通道

120f: 通道

120g: 通道

120h: 通道

120i: 通道

120j: 微流體通道

120j: 廢料通道

120k: 廢料通道

120l: 廢料通道

121a: 阻力元件

121b: 阻力元件

121j: 阻力元件

130: 計量腔室

130a: 腔室

130b: 腔室

130c: 腔室

130d: 腔室

130e: 腔室

130f: 腔室

130g: 腔室

130h: 腔室

130i: 腔室

140: 測試腔室

140a: 測試腔室

140b: 測試腔室

140c: 測試腔室

150: 遠端空氣彈簧

150a: 腔室

160: 廢料腔室

160a: 廢料腔室

160b: 廢料腔室

160c: 廢料腔室

210a: 腔室

210c: 腔室

210d: 腔室

210e: 腔室

210f: 腔室

210g: 腔室

210h: 腔室

210i: 腔室

300: 試劑腔室

300a: 腔室

310: 混合腔室

310a: 腔室

600: 匣本體

601: 柱塞

602: 隔膜

604: 後部密封件

605: 支撐環

606: 第一PSA層

607: 第二PSA層

608: 過濾器插塞

700: 特徵；注射器

800: 印刷電路板

900: 特徵

900: 風箱

901: 部件

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種微流體匣，其包括：

入口，其經組態以接收流體樣品，及

三個或更多個通道，在其上游端處連接至該入口，

其中：

該等通道中之至少二者為測試通道，每個測試通道包括計量腔室及測試腔室，且

該等通道中之至少一者為包括廢料腔室之廢料通道；且

其中該微流體匣為封閉系統，以致一旦在該入口處接收流體樣品，空氣即無法從該等通道排出。

【請求項2】

如請求項1之微流體匣，其中每個測試通道進一步包括試劑腔室。

【請求項3】

如請求項1至2中任一項之微流體匣，其中該微流體匣進一步包括兩對或更多對電極感測器。

【請求項4】

如請求項3之微流體匣，其中每對電極感測器經定位成測量該流體樣品之電特性。

【請求項5】

如請求項1至2中任一項之微流體匣，其中該微流體匣進一步包括兩個或更多個流體位置感測器。

【請求項6】

如請求項5之微流體匣，其中每個流體位置感測器係一對電極感測器。

【請求項7】

如請求項5至6中任一項之微流體匣，其中每個流體位置感測器係經組態成偵測該等測試通道之一者中之流體樣品之量。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之微流體匣，其中該微流體匣包括至少五個測試通道。

【請求項9】

一種評估流體樣品之方法，其包括將該流體樣品插入至如請求項1至8中任一項之微流體匣之入口中。

【請求項10】

如請求項9之方法，其包括將該流體樣品分流至在其上游端處連接至該入口之三個或更多個通道中，使得該流體樣品分流成三個或更多個部分，其中該等部分中之至少二者分流至測試通道中及該等部分中之至少一者分流至廢料通道中。

【請求項11】

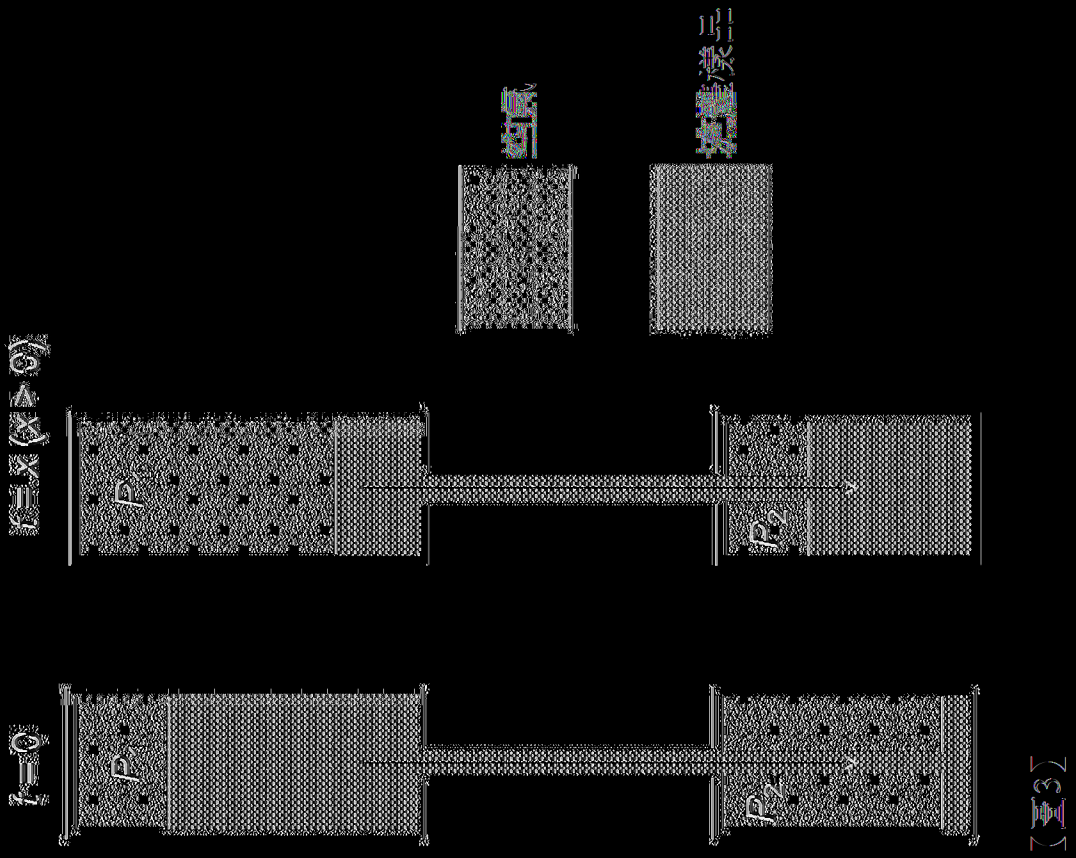
如請求項10之方法，其進一步包括將分流至該等測試通道之一者中的每個部分計量至特定體積，其中該計量係在每個測試通道之計量腔室中進行。

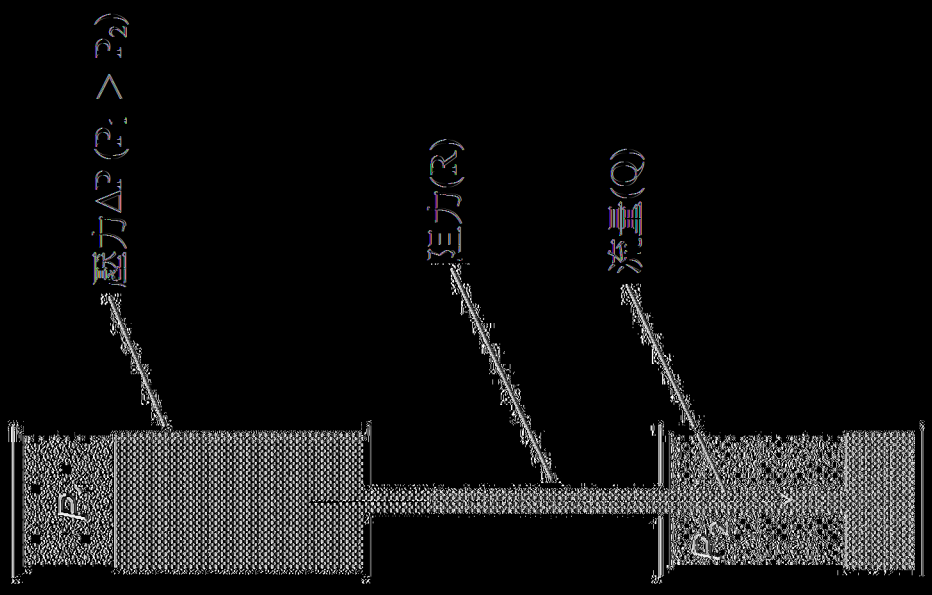
【請求項12】

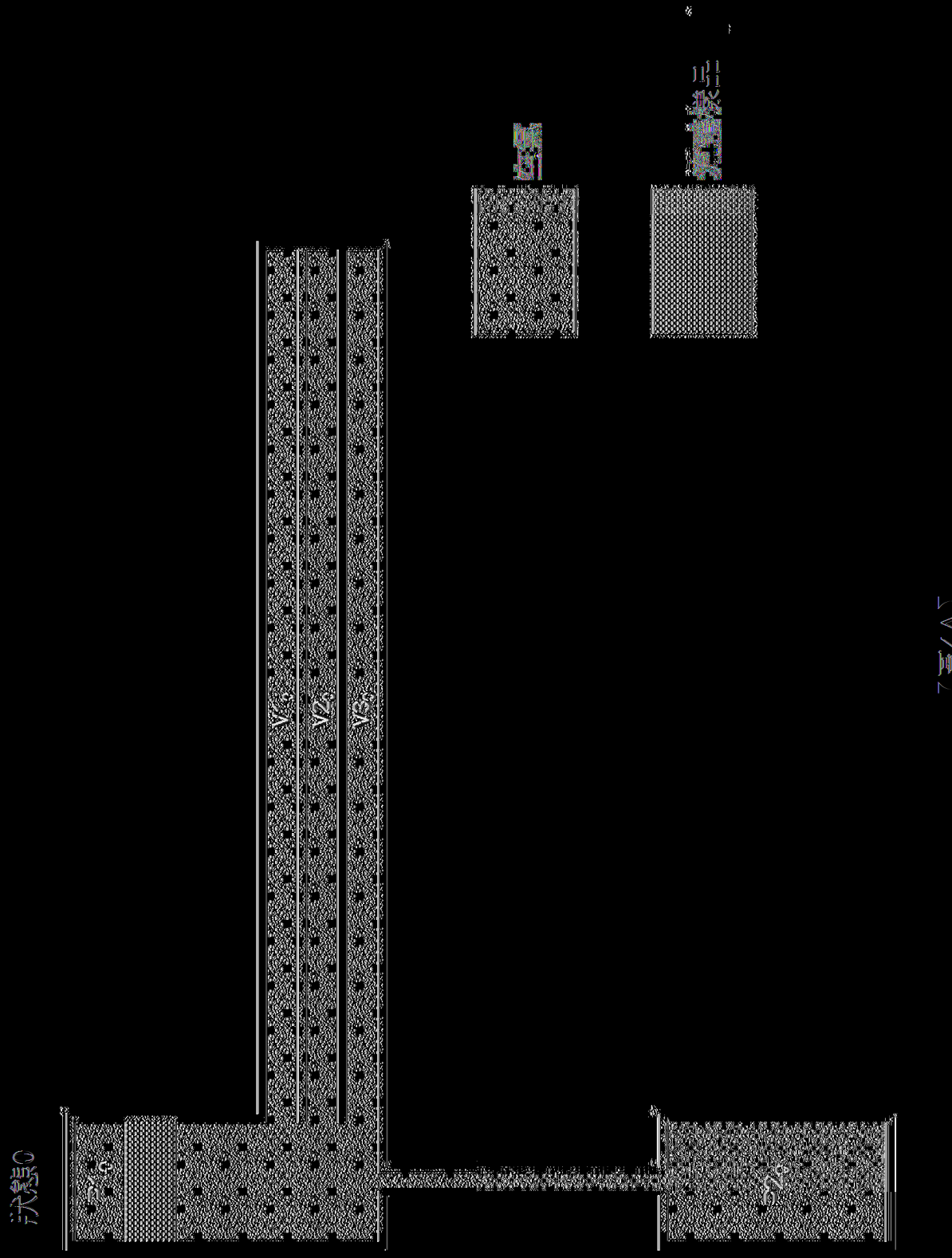
如請求項11之方法，其中將分流至該等測試通道中的所有部分計量至相同體積。

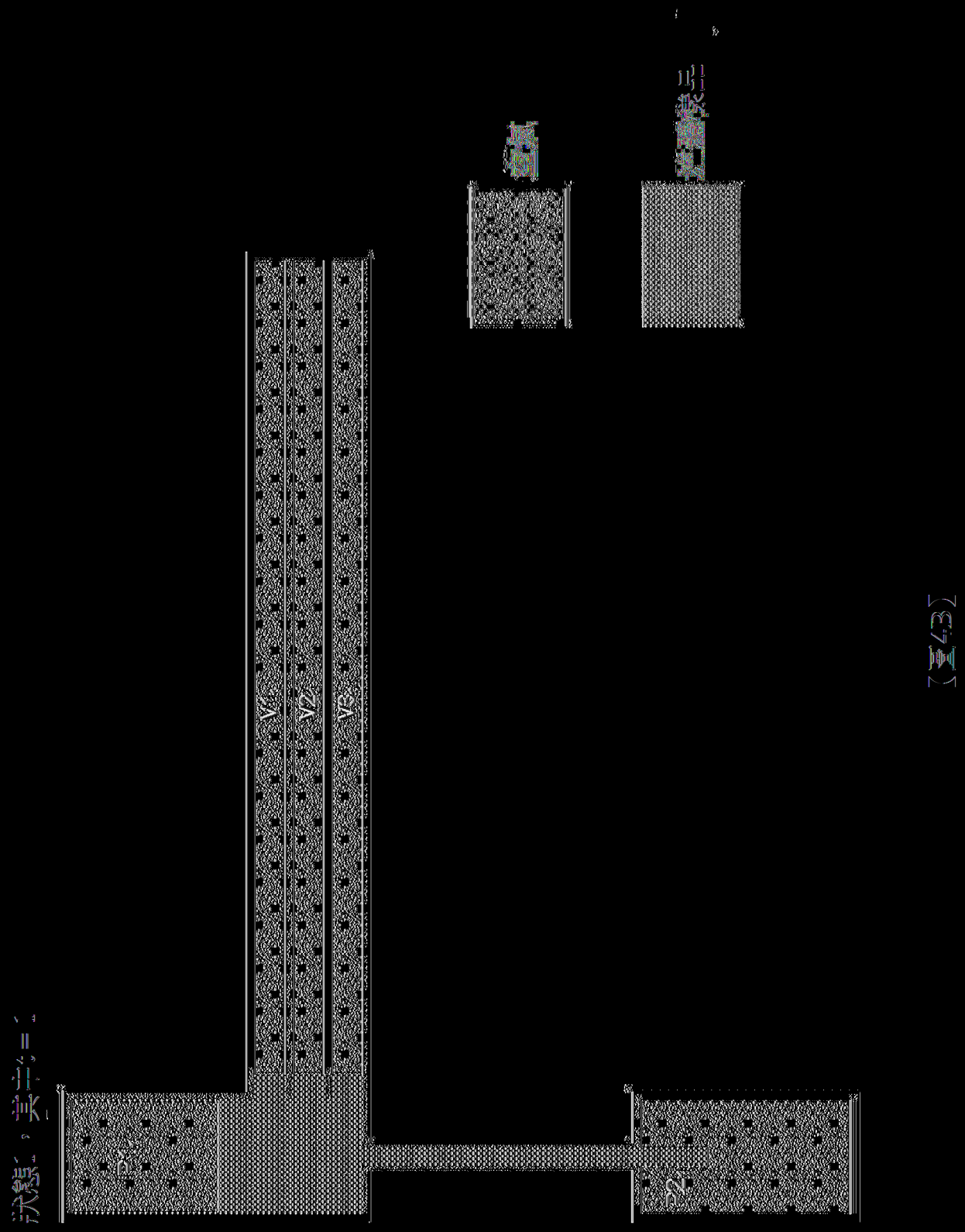
(發明圖式)

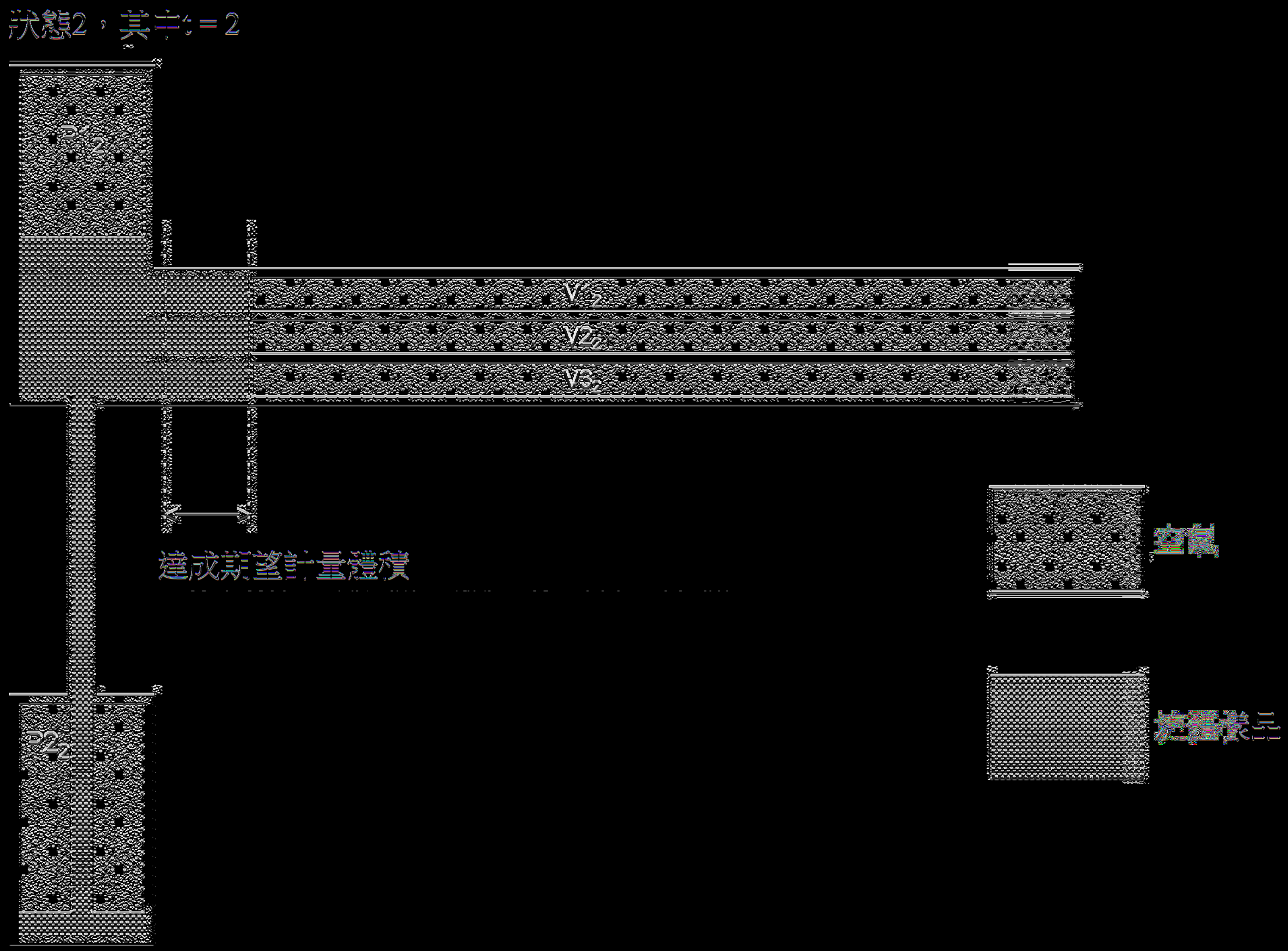
圖2






VG1
VG2
VG3
G
S
D


Y1
Y2
Y3

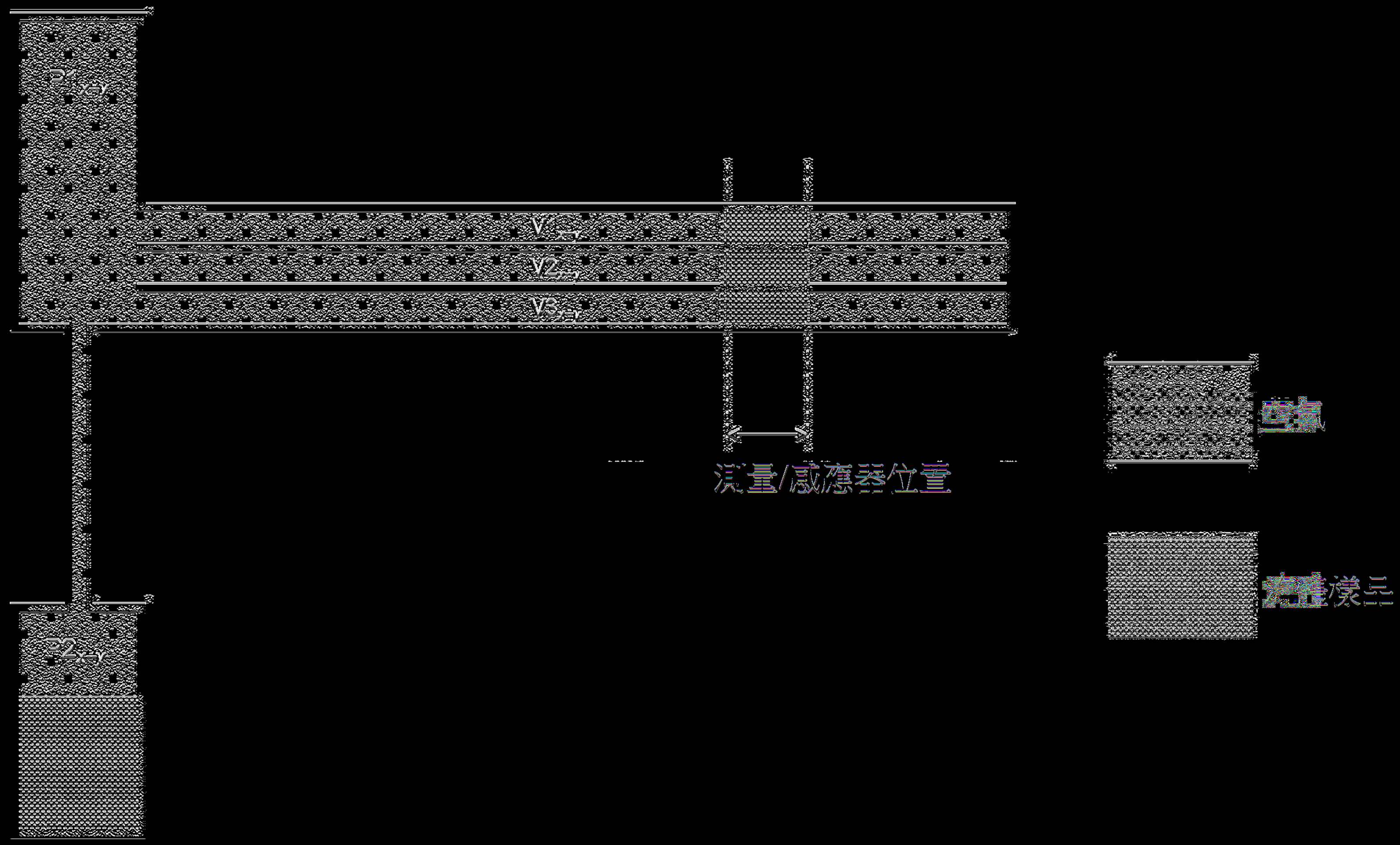


【圖4C】

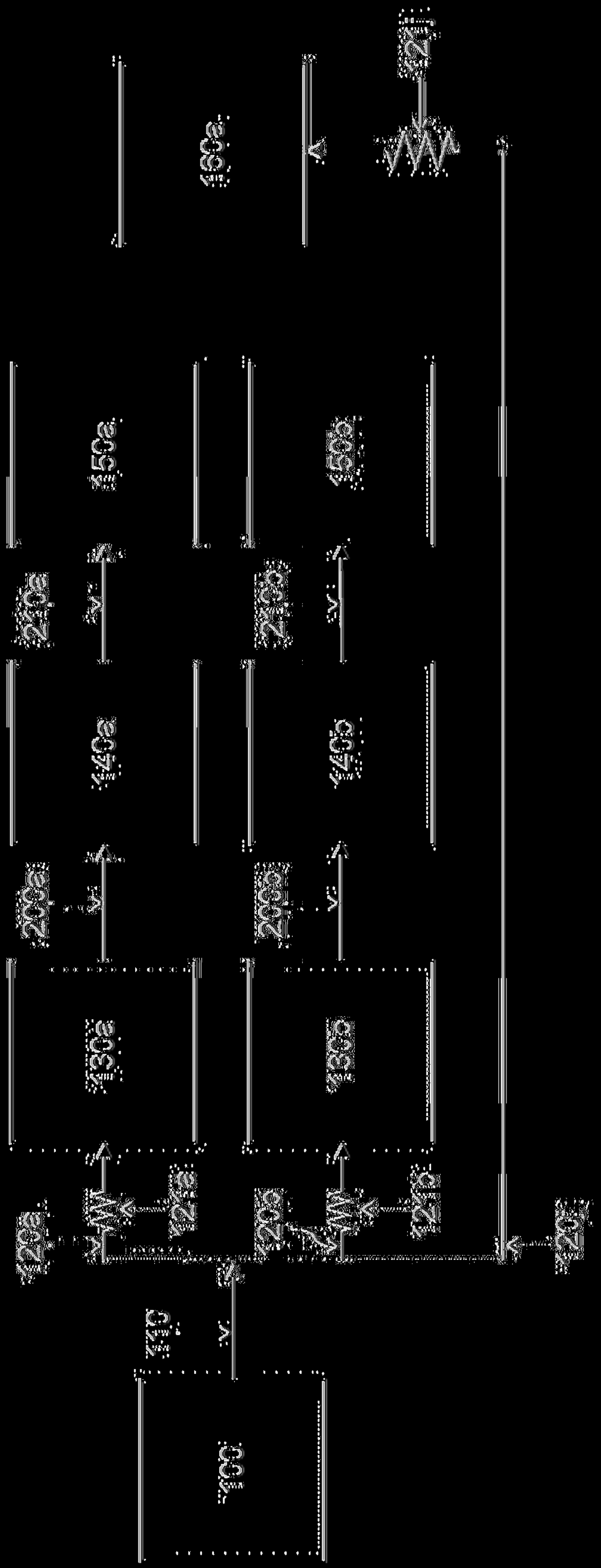
第一流線
第二流線
V_{1x}
V_{2x}
V_{3x}
V_x
V_{1x}、V_{2x}及V_{3x}為V_x之一次降冪多項式
V_x為x之二次多項式
$V_x=ax^2+bx+c$，其中$a\neq 0$，a、b、c為實數
S_1
S_2

（C）

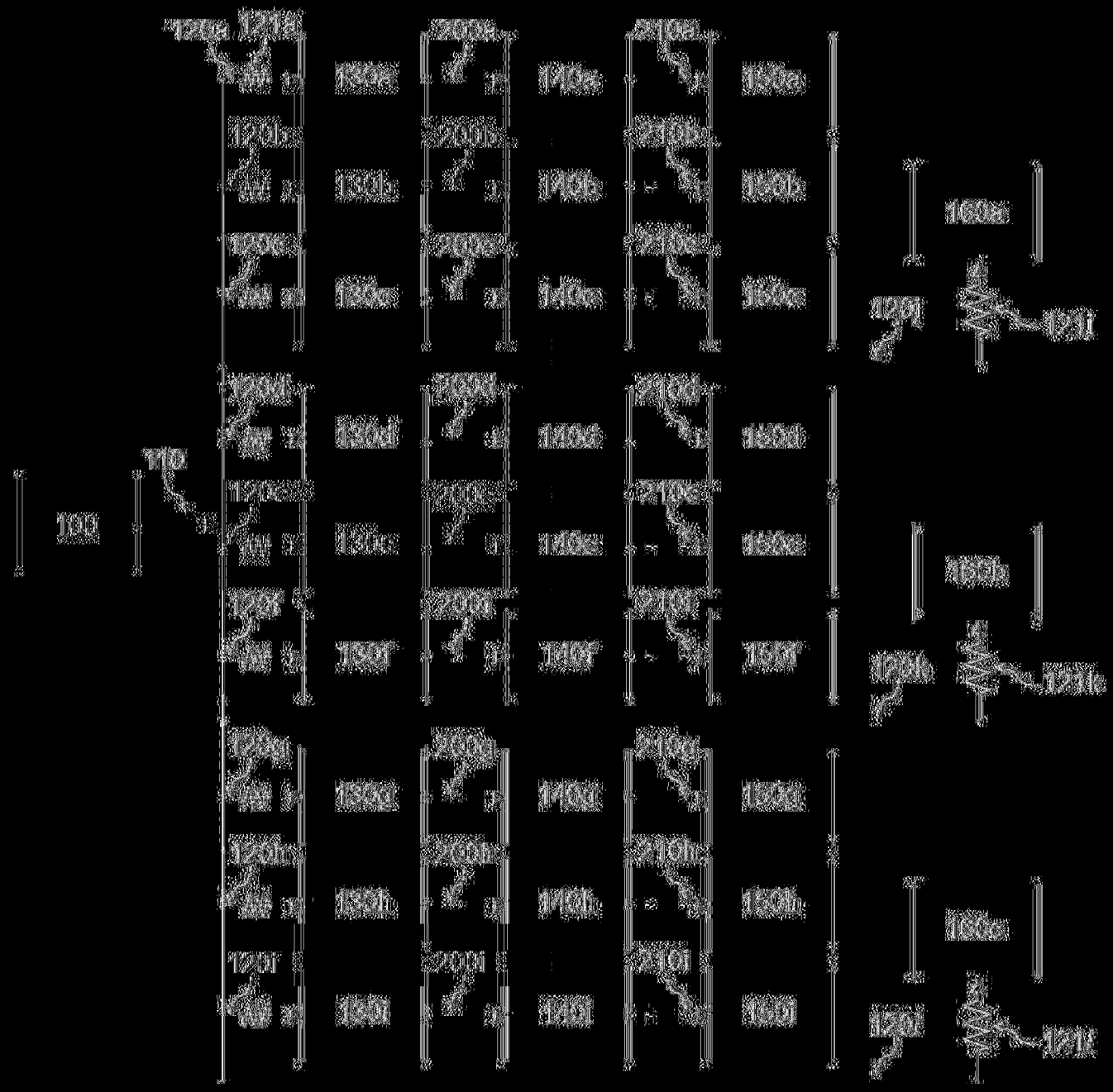
狀態4，其中t = x + y (y > 0)



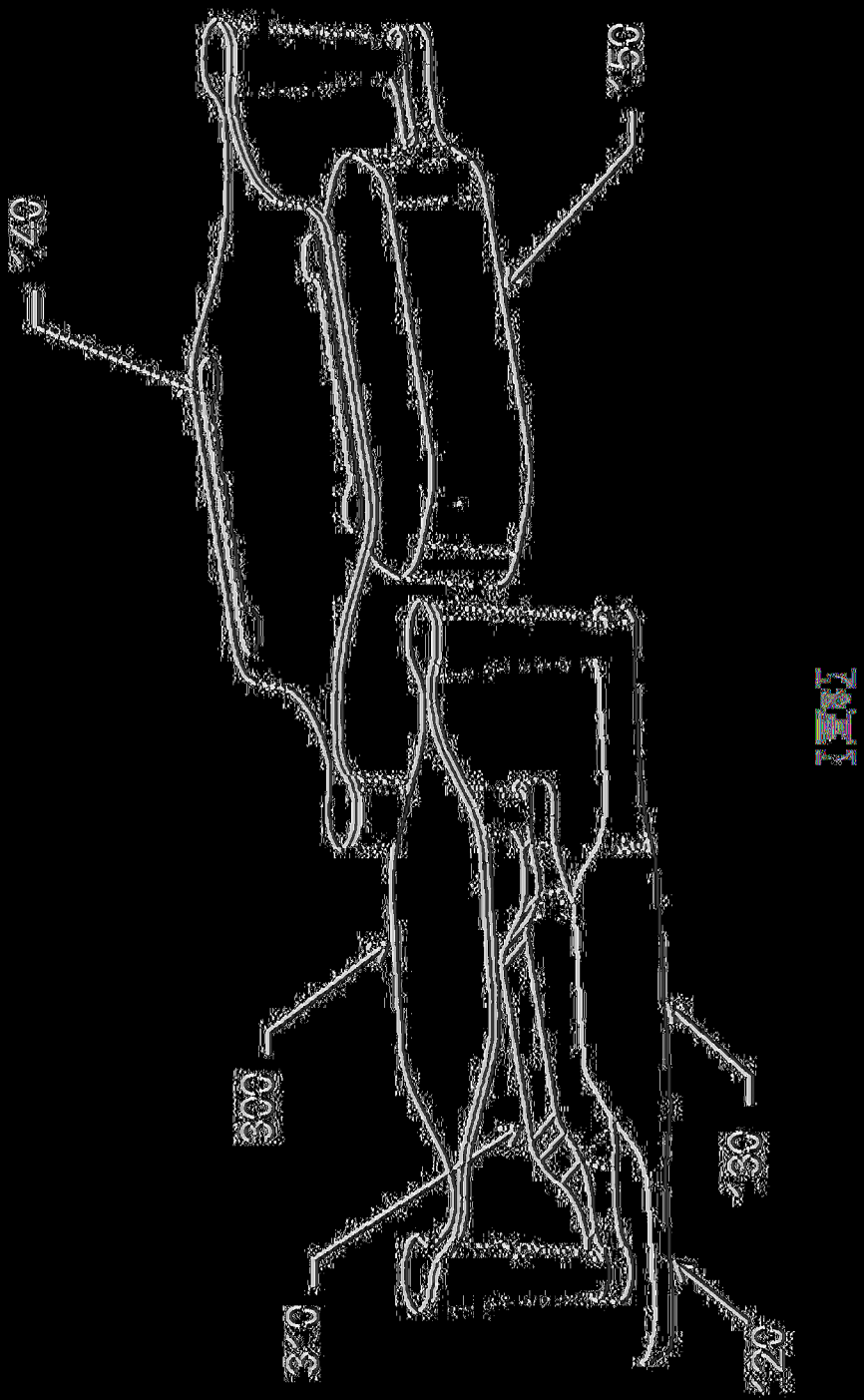
【圖43】



【圖5A】



|(圖6A)|



圖式

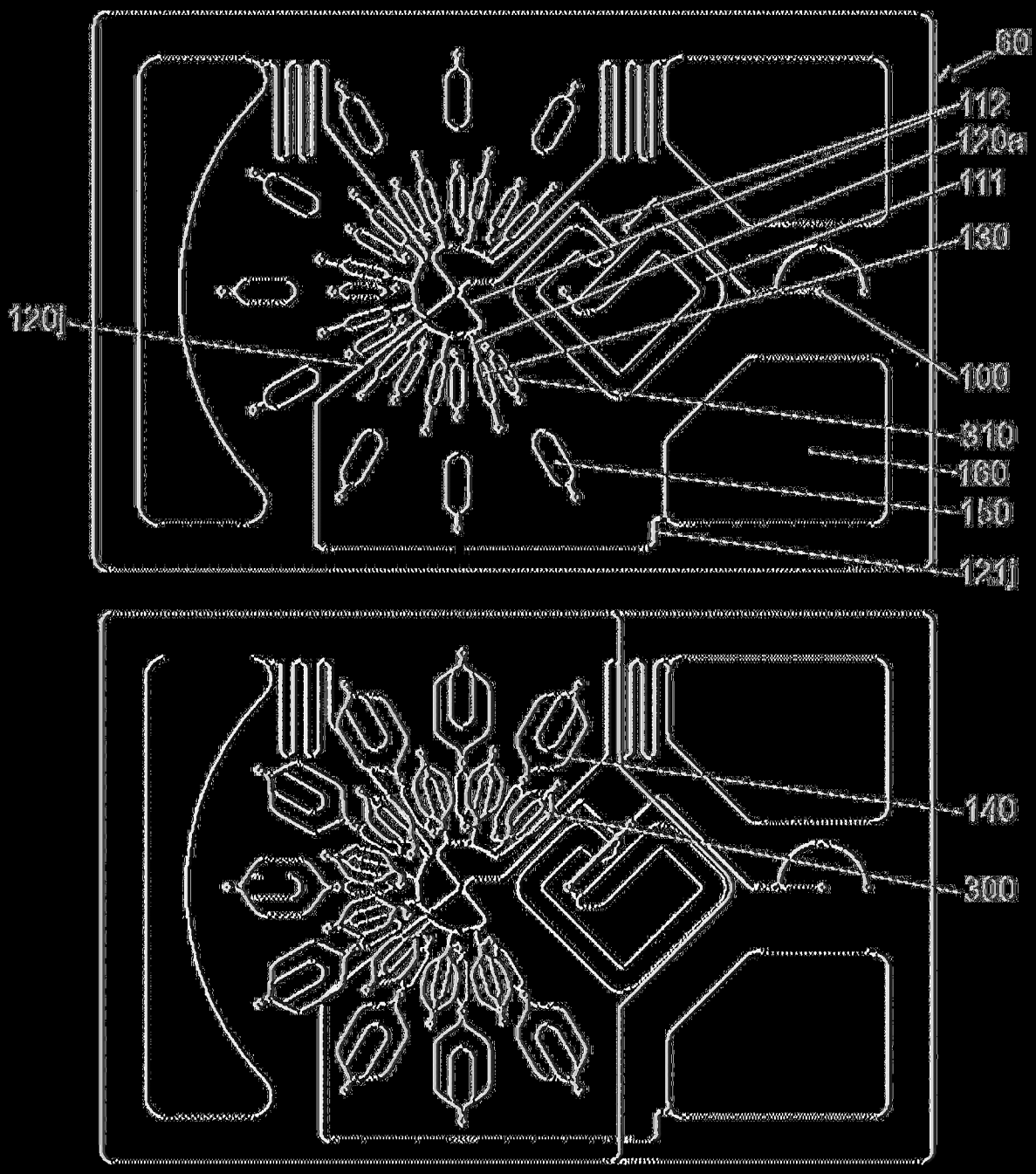
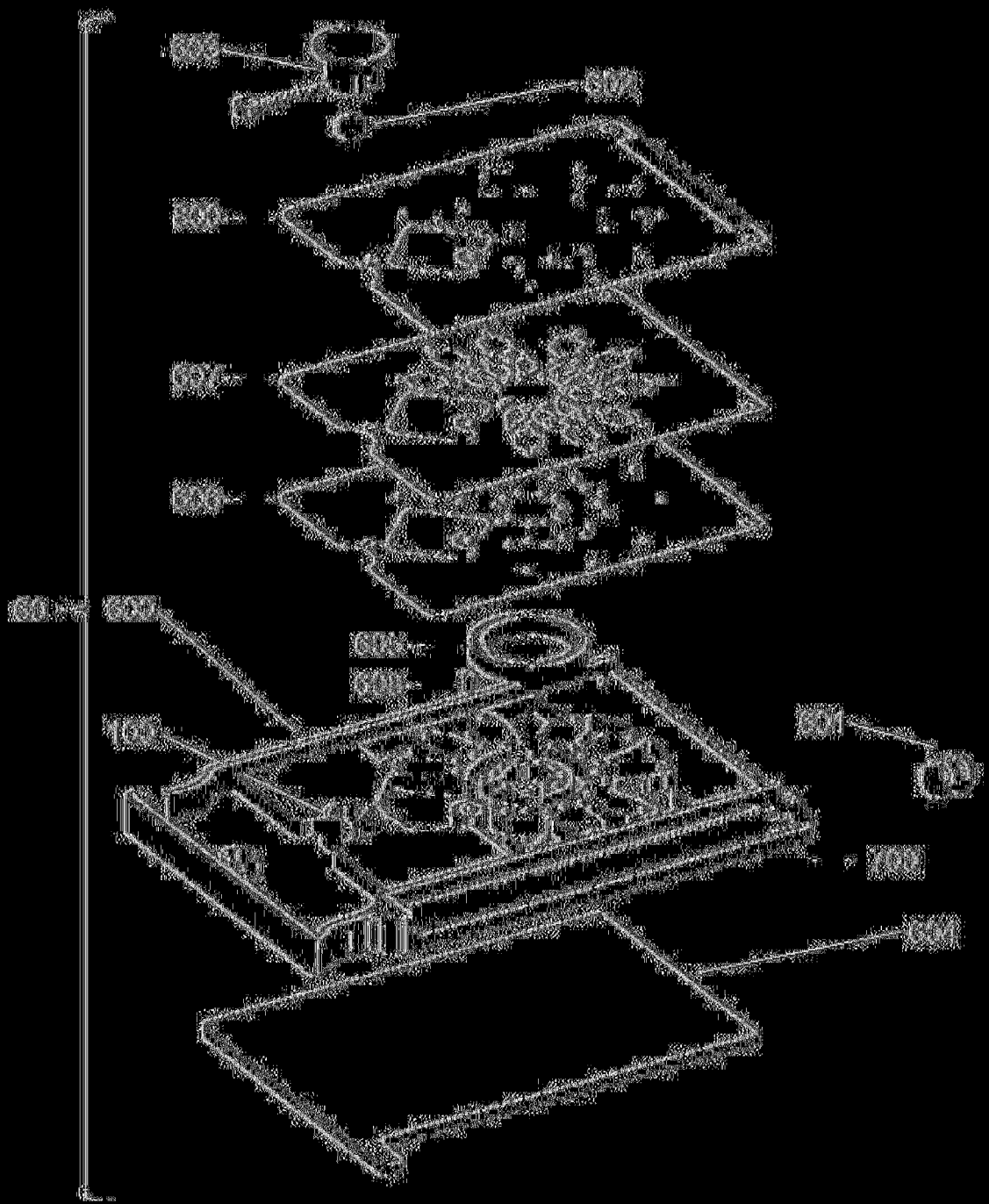
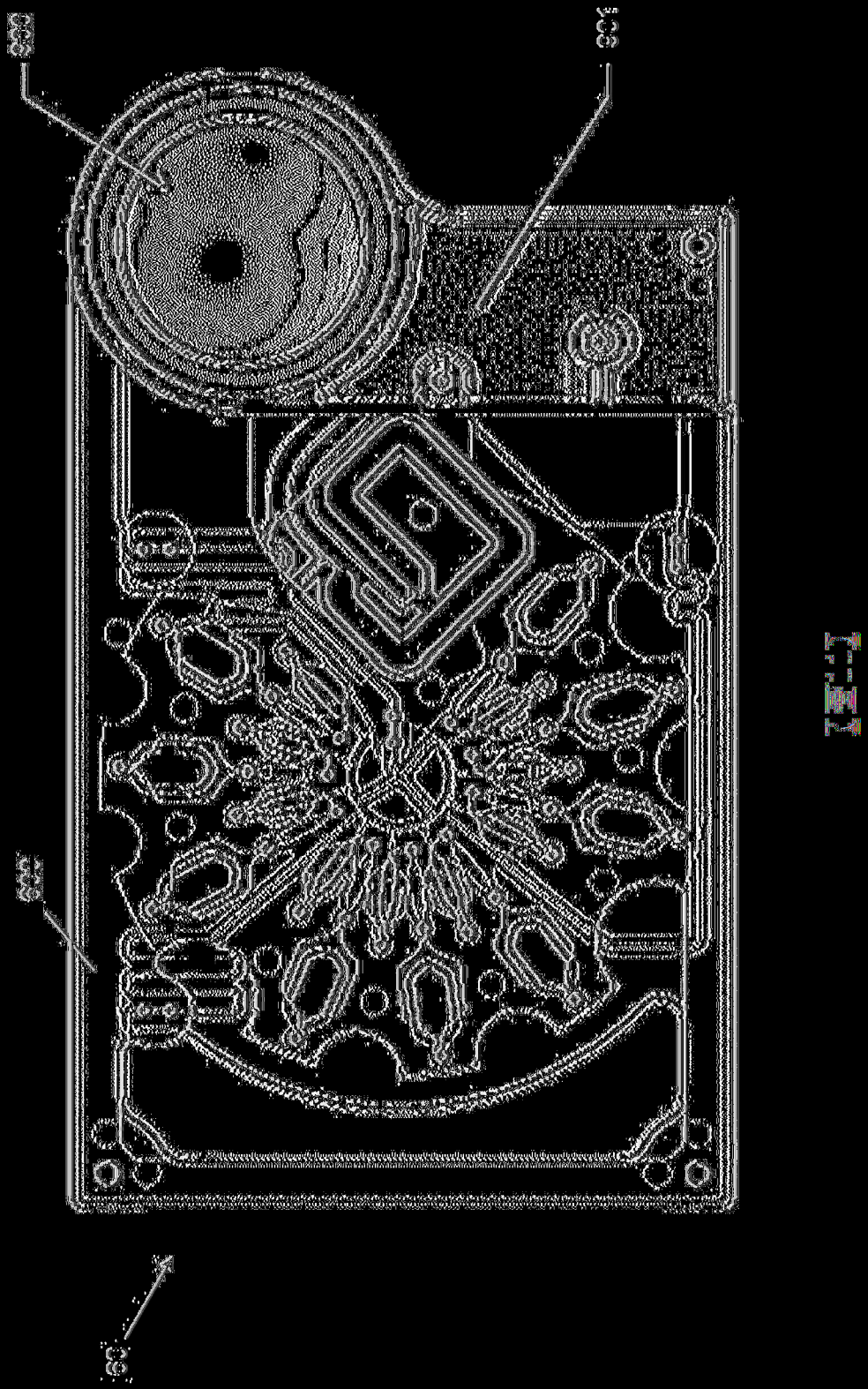
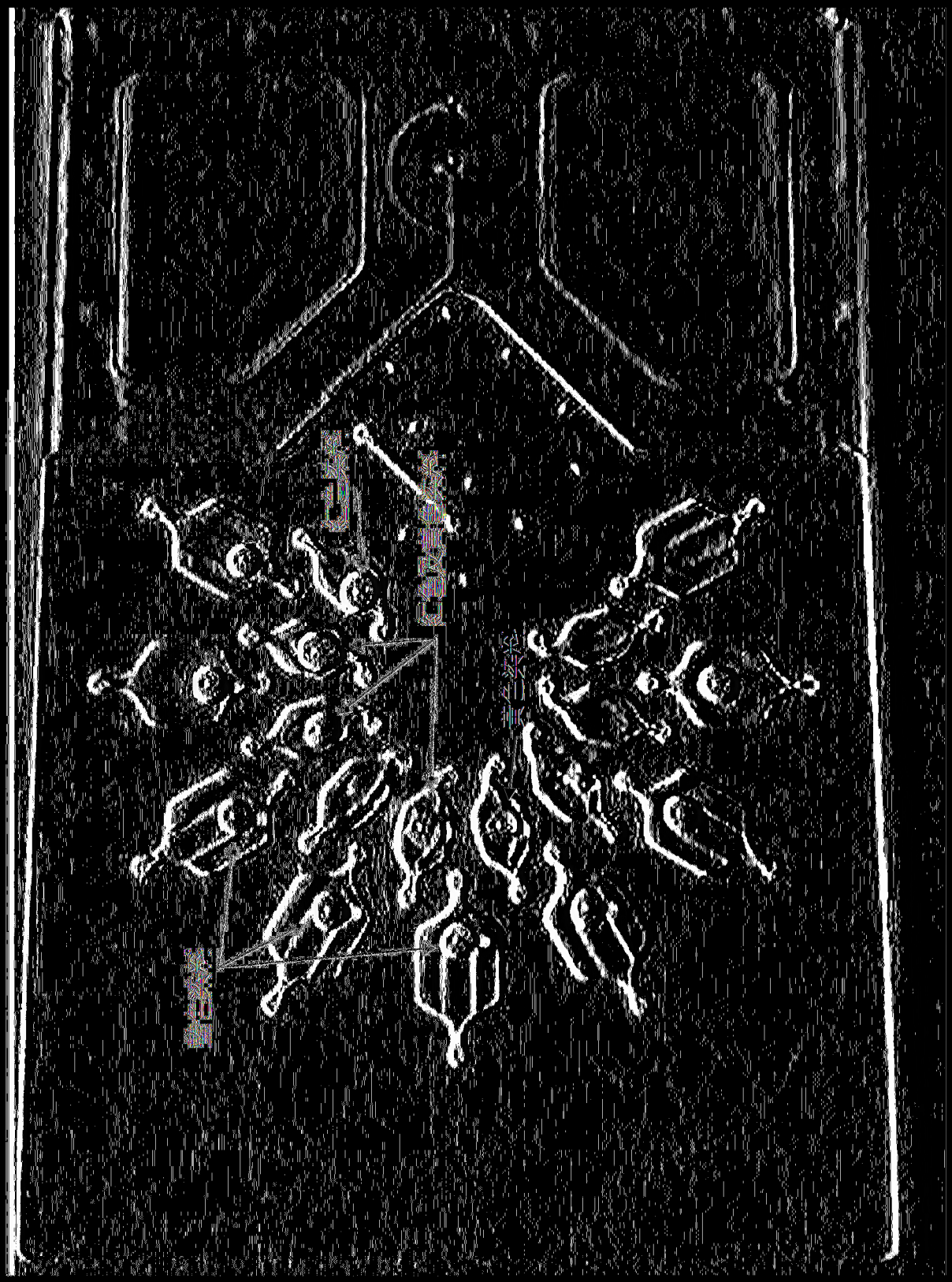


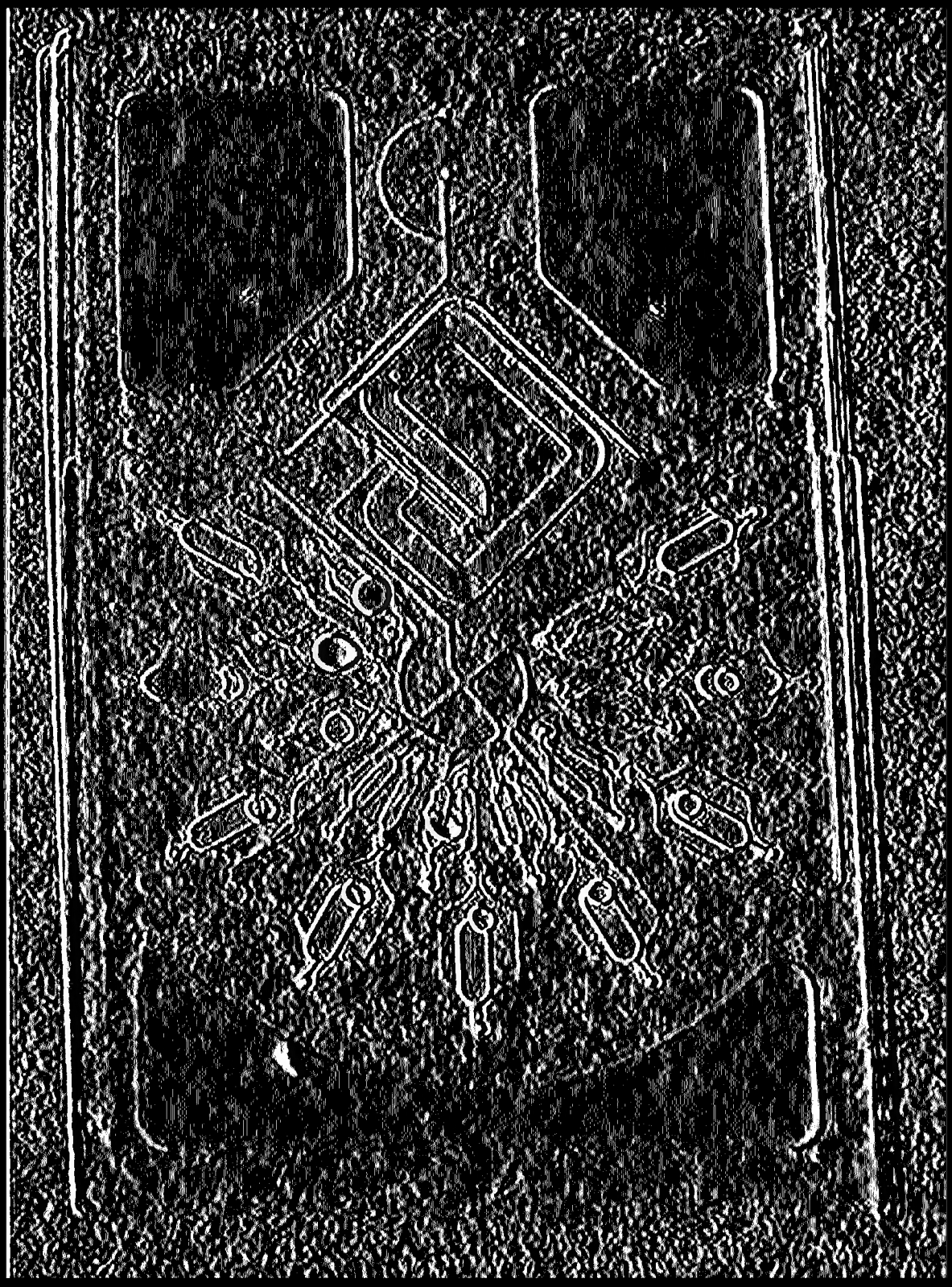
圖10A



|(圖10B)|







[圖3]

圖 5

本發明方法流程圖
【圖3】

圖(3)

圖3F

