



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108043481 B

(45) 授权公告日 2020.10.27

(21) 申请号 201810068316.2

(22) 申请日 2018.01.24

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108043481 A

(43) 申请公布日 2018.05.18

(73) 专利权人 北京博奥晶典生物技术有限公司
地址 101111 北京市大兴区经济技术开发区
科创六街88号院C座

(72) 发明人 徐友春 许俊泉 任永红 魏丽
慕庶 王姝杰 欧阳兆槐

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
代理人 徐宁 谢斌

(51) Int. Cl.
B01L 3/00 (2006.01)

(56) 对比文件

- CN 106423319 A, 2017.02.22
- CN 106423319 A, 2017.02.22
- CN 206339492 U, 2017.07.18
- CN 102652264 A, 2012.08.29
- CN 107398307 A, 2017.11.28
- CN 104360091 A, 2015.02.18
- CN 107262170 A, 2017.10.20
- WO 2013183013 A1, 2013.12.12
- EP 1955770 A2, 2008.08.13

审查员 刁航

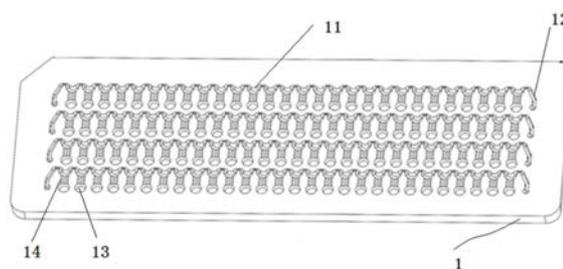
权利要求书2页 说明书5页 附图5页

(54) 发明名称

一种多指标检测微流控芯片及其使用方法

(57) 摘要

本发明公开了一种多指标检测微流控芯片及其使用方法,其特征在于:该芯片包括基片和密封配合于所述基片上表面的盖片;所述基片的上表面上具有一条以上主管道,每一所述主管道呈上下蜿蜒的蛇形结构,每一所述主管道的两端均设有加样孔,两所述加样孔均与所述主管道相连通;在位于每一所述主管道一侧的所述基片上沿所述主管道的长度方向间隔设置多个反应孔,每一所述反应孔通过一连接通道与其对应侧的所述主管道的蜿蜒底端相连通。



1. 一种多指标检测微流控芯片,其特征在于:该芯片包括基片和密封配合于所述基片上表面的盖片;所述基片的上表面上具有一条以上主管道,每一所述主管道呈上下蜿蜒的蛇形结构,每一所述主管道的两端均设有加样孔,两所述加样孔均与所述主管道相连通;在位于每一所述主管道一侧的所述基片上沿所述主管道的长度方向间隔设置多个反应孔,每一所述反应孔通过一连接通道与其对应侧的所述主管道的蜿蜒底端相连通;

所述连接通道的横截面为圆弧形结构、具有倒圆角的矩形或倒梯形结构;

所述基片采用聚丙烯、环烯烃共聚物、环烯烃聚合物、聚甲基丙烯酸甲酯和聚碳酸酯中的一种或两种以上的高分子聚合物材料通过注塑方式制成,或者采用上述的高分子聚合物材料与金属复合注塑形成,所述盖片采用能够与所述基片进行热封的薄膜材料。

2. 如权利要求1所述的一种多指标检测微流控芯片,其特征在于:所述主管道远离所述反应孔的蜿蜒顶端的宽度小于其蜿蜒底端的宽度,且该蜿蜒顶端横截面呈凸台结构,所述凸台结构为上窄下宽的正梯形结构,正梯形结构的腰边和底边的夹角为 $30^{\circ}\sim 80^{\circ}$ 。

3. 如权利要求1或2所述的一种多指标检测微流控芯片,其特征在于:所述基片为矩形结构,其长宽与标准载玻片尺寸接近,所述基片的三个角形成倒圆角,剩余一角形成倒角或更大半径的倒圆角。

4. 如权利要求1或2所述的一种多指标检测微流控芯片,其特征在于:所述加样孔穿透所述基片,使其入口端位于所述基片的与所述盖片相背离的面上,且其入口端呈漏斗形结构;所述基片上的所述主管道、连接通道和反应孔的部分或全部具有面向所述盖片方向的拔模角度,使所述主管道、连接通道和反应孔面向所述盖片的上表面的尺寸大,远离所述盖片的下表面尺寸小。

5. 如权利要求1或2所述的一种多指标检测微流控芯片,其特征在于:每一个所述反应孔和与之连通的所述连接通道的体积之和不大于一所述反应孔对应的主管道的一个蛇形单元的体积;所述反应孔和与之连接的所述连接通道的体积之和为一所述主管道的一个蛇形单元体积的0.8-1倍;所述反应孔的容积为0.1-10 μL ,且在所述反应孔内预先装载有与待测样品中的成分发生特异性反应的物质或材料。

6. 如权利要求2所述的一种多指标检测微流控芯片,其特征在于:所述主管道远离所述反应孔的蜿蜒顶端的最窄处宽度为0.1~0.4mm;所述凸台结构顶端的管道深度为0.1~0.4mm;所述连接通道最深处的深度为0.05~0.3mm;所述反应孔为圆形结构,直径为1~2mm,同一行相邻的两反所述应孔的中心距为2.25mm,不同行的相邻所述反应孔中心距为4.5mm。

7. 如权利要求1或2所述的一种多指标检测微流控芯片,其特征在于:所述基片上的多条主管道呈S形连通,在首尾两条所述主管道对应连通所述加样孔以使整个主管道贯通。

8. 一种基于权利要求1所述的多指标检测微流控芯片的使用方法,其包括以下步骤:

1) 将待检样本通过加样孔加入芯片,待检样品充满主流道完成加样后通过胶粘密封方式将加样孔密封;

2) 将芯片放置在离心装置上,保持芯片中的主管道朝向离心装置的离心中心,反应孔相比于主管道远离离心装置的离心中心,在离心装置的作用下,注入充满主管道中的待检样本在离心力的作用下通过连接通道被分配到反应孔中;

3) 将分配完成后的芯片放置在与芯片适配的热压设备中,通过热压的方式将连接通道

热封,连接通道上方的盖片局部变形和下面的基片融合,使得连接通道的局部或全部堵塞以达到物理隔离各个反应孔,之后进行相关的生化反应和检测。

一种多指标检测微流控芯片及其使用方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种多指标检测微流控芯片及其使用方法,属于微流控芯片领域。

背景技术

[0002] 微流控技术是一种广泛应用在分析领域的热门技术,其具有样本消耗量小、反应速度快、自动化程度高等优势。基于微流控技术的分析系统已经在生化分析、免疫分析和分子诊断等领域快速发展,很多产品已经实际应用到相关的诊断和分析中。要完成相关应用,需要在芯片中完成试剂存储、样本和各种反应液的加载、以及对样本进行分离、混合、反应等多种流体操作,最终完成对样本的处理为后续分析做准备或直接在芯片上完成结果检测。在以上过程中,如何实现样本的较均匀的分配和分配后不同反应孔之间的物理隔离是两个关键技术点。以上过程涉及到流体驱动的问题,目前在芯片上驱动流体的方式有利用外界泵阀的方式,有借助电磁力、离心力等方式。利用外界泵阀的主要缺点是芯片跟外界泵阀系统需要有连接接口,存在系统比较复杂且芯片可能自身并不封闭,有污染仪器或环境等问题。利用电磁力或离心力有可能实现芯片上无需与外界通过管道连接,而只通过芯片内部力驱动液体,有着独特的优势。

[0003] 专利文献1(CN101609088A)公开了一种基于电场力驱动液滴,从而控制颗粒在微流体管道中向各个分支区域移动的装置。该方法虽然无需外接管道控制流体,但芯片中需要有生成可控电场的复杂结构和控制系统;另外该方法中液体需要形成液滴后再定向输运,对液滴所处的环境有要求。若周围的介质是空气,液滴挥发是个问题,若周围的介质是油相,则油相的存储又会带来其他一些问题,因而一定程度上限制了其应用范围。

[0004] 相比而言,利用离心力驱动流体所需的硬件非常简单,因而成为很多多指标分析所采用的方案。专利文献2(CN103831140B)提出了一种光盘式结构的微流控芯片,通过离心力将注入芯片中的液体分配到芯片外周的反应孔中。该方法中虽然采用了山形结构的加样管道,以及管道峰部和谷部不同的横截面积来使得不同反应孔中的样本分配更均匀,但是芯片在使用过程中,不同反应孔之间通过充满空气的管道连接,水溶液的蒸发和冷凝极易引起不同反应孔之间的液体接触而导致交叉污染,尤其应用于核酸扩增检测中。为克服上述问题,分配完成后对不同反应孔进行物理隔离是一个有效的方法。专利文献3(US6627159B1)采用离心的方式将样品分配到管道两侧的反应腔体中,然后利用外部设备让附有压敏胶的金属基材变形,将主管道中的液体挤出并堵塞连通反应腔体的主管道,从而实现主管道两侧的反应腔体的物理隔离。该方法虽然能实现物理隔离,杜绝反应过程中不同反应腔体之间的交叉污染可能,但在分配后物理隔离前,所有的反应腔体和与之连接的主管道都充满液体,此时存在各个反应腔体中的物质溶出交叉污染的可能,且这种方法会浪费在主管道中的大量样本。

[0005] 因此,目前面临的技术性难点在于研发一款结构简单、使用方便的微流控芯片,不仅能实现样本往不同反应腔体的均匀分配,而且能杜绝不同反应孔之间的交叉污染,从而实现高通量、高灵敏度和稳定的多指标检测。

发明内容

[0006] 针对上述问题,本发明的目的是提供一种样本分配均匀精确且避免交叉污染的多指标检测微流控芯片及其加工使用方法。

[0007] 为实现上述目的,本发明采用以下技术方案:一种多指标检测微流控芯片,其特征在于:该芯片包括基片和密封配合于所述基片上表面的盖片;所述基片的上表面上具有一条以上主管道,每一所述主管道呈上下蜿蜒的蛇形结构,每一所述主管道的两端均设有加样孔,两所述加样孔均与所述主管道相连通;在位于每一所述主管道一侧的所述基片上沿所述主管道的长度方向间隔设置多个反应孔,每一所述反应孔通过一连接通道与其对应侧的所述主管道的蜿蜒底端相连通。

[0008] 所述主管道远离所述反应孔的蜿蜒顶端的宽度小于其蜿蜒底端的宽度,且该蜿蜒顶端横截面呈凸台结构,所述凸台结构为上窄下宽的正梯形结构,正梯形结构的腰边和底边的夹角为 $30^{\circ}\sim 80^{\circ}$ 。

[0009] 所述连接管道的横截面为圆弧形结构、具有倒圆角的矩形或倒梯形结构。

[0010] 所述基片为矩形结构,其长宽与标准载玻片尺寸接近,所述基片的三个角形成倒圆角,剩余一角形成倒角或更大半径的倒圆角。

[0011] 所述加样孔穿透所述基片,使其入口端位于所述基片的与所述盖片相背离的面上,且其入口端呈漏斗形结构;所述基片上的所述主管道、连接通道和反应孔的部分或全部具有面向所述盖片方向的拔模角度,使所述主管道、连接通道和反应孔面向所述盖片的上表面的尺寸大,远离所述盖片的下表面尺寸小。

[0012] 所述基片采用聚丙烯、环烯烃共聚物、环烯烃聚合物、聚甲基丙烯酸甲酯和聚碳酸酯中的一种或两种以上的高分子聚合物材料通过注塑方式制成,或者采用上述的高分子聚合物材料与金属复合注塑形成,所述盖片采用能够与所述基片进行热封的薄膜材料。

[0013] 每一个所述反应孔和与之连通的所述连接管道的体积之和不大于每一个所述反应孔对应的主管道的一个蛇形单元的体积;所述反应孔和与之连接的所述连接管道的体积之和为所述主管道的一个蛇形单元体积的0.8-1倍;所述反应孔的容积为0.1-10 μ L,且在所述反应孔内预先装载有与待测样品中的成分发生特异性反应的物质或材料。

[0014] 所述主管道远离所述反应孔的蜿蜒顶端的最窄处宽度为0.1~0.4mm;所述凸台结构顶端的管道深度为0.1~0.4mm;所述连接管道最深处的深度为0.05~0.3mm;优选地,所述反应孔为圆形结构,最大处直径为1~2mm,同一行相邻的两反所述应孔的中心距为2.25mm,不同行的相邻所述反应孔中心距为4.5mm。

[0015] 所述基片上的多条主管道呈S形连通,在首尾两条所述主管道对应连通所述加样孔以使整个主管道贯通。

[0016] 本发明还提供了一种基于多指标检测微流控芯片的使用方法,其包括以下步骤:

[0017] 1) 将待检样本通过加样孔加入芯片,待检样品充满主流道完成加样后通过胶粘密封方式将加样孔密封;

[0018] 2) 将芯片放置在离心装置上,保持芯片中的主管道朝向离心装置的离心中心,反应孔相比于主管道远离离心装置的离心中心,在离心装置的作用下,注入充满主管道中的待检样本在离心力的作用下通过连接通道被分配到反应孔中;

[0019] 3) 将分配完成后的芯片放置在与芯片适配的热压设备中,通过热压的方式将连接

管道热封,连接管道上方的盖片局部变形和下面的基片融合,使得连接管道的局部或全部堵塞以达到物理隔离各个反应孔,之后进行相关的生化反应和检测。

[0020] 本发明采用以上技术方案,其具有如下优点:1、本发明的基片与盖片密封连接,基片上具有一条以上呈上下蜿蜒的蛇形结构主管道,每一主管道的两端均设有与其连通的加样孔,每一反应孔通过一连接通道与其对应侧的主管道的蜿蜒底端相连通,这样在芯片进行离心处理时,即使不同反应孔相对于离心装置的中心不在同一半径上也能实现样品的较均匀分配,同时离心分配后利用热压方式堵塞每一连接通道,使反应孔之间的物理隔离,从而从根本上避免不同反应孔之间的交叉污染。2、本发明的蜿蜒顶端横截面呈凸台结构,凸台结构为上窄下宽的正梯形结构,正梯形结构的腰边和底边的夹角为 $30^{\circ}\sim 80^{\circ}$,能够使样品液体更加均匀地分配不同反应孔内。3、本发明的连接通道的横截面为圆弧形结构、具有倒圆角的矩形或倒梯形结构,能够方便连接通道位置的盖片热压后与基片融合,堵塞连接通道从而隔离反应孔,能较好地保证容纳样本的反应孔及部分连接管道的体积,从而保证各个被密封的反应单元的体系大小一致,有利于提高检测的重复性和稳定性。

附图说明

[0021] 图1是本发明的整体结构示意图;

[0022] 图2是本发明的局部放大示意图;

[0023] 图3是图2的A-A向剖面示意图;

[0024] 图4是图2的B-B向剖面示意图;

[0025] 图5是本发明的仰视结构示意图;

[0026] 图6是本发明的加样孔的剖面结构示意图;

[0027] 图7是本发明的加样孔与现有的移液Tip头配合的结构示意图;

[0028] 图8是本发明的主管道、连接管道和反应孔的连接结构示意图;

[0029] 图9是本发明的主管道内充满液体的结构示意图;

[0030] 图10是本发明的主管道内的液体分配至反应孔内的结构示意图;

[0031] 图11是本发明的另一整体结构示意图。

具体实施方式

[0032] 下面结合附图和实施例对本发明进行详细的描述。

[0033] 如图1所示,本发明提供了一种多指标检测微流控芯片,该芯片包括基片1和与基片1上表面密封配合的盖片(图中未示出);基片1的上表面上具有一条以上主管道11,每一主管道11呈上下蜿蜒的蛇形结构,每一主管道11的两端均设有加样孔12,两加样孔12均与主管道11相连通;在位于每一主管道11一侧的基片1上沿主管道11的长度方向间隔设置多个反应孔13,每一反应孔13通过一连接通道14与其对应侧的主管道11的蜿蜒底端相连通。

[0034] 上述实施例中,基片1为矩形结构,其长宽与标准载玻片尺寸接近,标准载玻片尺寸为长75mm×宽25mm,基片1的三个角形成倒圆角,剩余一角形成倒角或更大半径的倒圆角,能够在芯片使用过程中避免放反等操作性失误,起到防呆定位作用。

[0035] 上述实施例中,如图2、图3所示,主管道11远离反应孔13的蜿蜒顶端的宽度小于其蜿蜒底端的宽度,且该蜿蜒顶端横截面呈凸台结构15,凸台结构15优选为上窄下宽的正梯

形结构,正梯形结构的腰边和底边的夹角为 $30^{\circ}\sim 80^{\circ}$ 。这样,在进行芯片离心处理时,位于每两个反应孔13之间的蜿蜒顶端内的样品液体在指向反应孔13方向的离心力作用下,液体能够更加均匀的流向反应孔13的方向,减少液体随机分配的带来不同反应孔13分配的体积之间的偏差,有利于芯片在离心时的液体均匀分配。

[0036] 上述实施例中,如图4所示,连接管道14的横截面为圆弧形结构、具有倒圆角的矩形或梯形结构,有利于芯片在使用时热压堵塞连接管道14。

[0037] 上述实施例中,如图5~7所示,加样孔12穿透基片1,使其入口端位于基片1的与盖片2相背离的面上,且其入口端呈漏斗形结构,以保证常规的移液Tip头插入加样孔12时,加样孔12的漏斗形结构的入口端的底部刚好卡住常规的移液Tip头,且保证移液Tip头的端头不接触到盖片2,实现移液Tip头与加样孔12紧密接触,保证加样的过程中液体不会泄露;同时,漏斗形结构的入口端便于移液Tip头的插入定位,还能容纳完成进样拔出移液Tip头时溢出的少量液体,从而避免样本的污染。

[0038] 上述实施例中,为了便于芯片的注塑加工,基片1上的除加样孔12外的其他结构部分或全部具有面向盖片2方向的拔模角度,即基片1上的主管道11、连接通道14和反应孔13的部分或全部具有面向盖片2方向的拔模角度,使主管道11、连接通道14和反应孔13面向盖片2的上表面的尺寸大,远离盖片2的下表面尺寸小。

[0039] 上述实施例中,基片1采用聚丙烯(PP, Polypropylene)、环烯烃共聚物(COC, Cycloolefin copolymer)、环烯烃聚合物(cycloolefin polymer, COP)、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA, polymethyl methacrylate)或聚碳酸酯(PC, polycarbonate)等高分子聚合物材料通过注塑等方式直接制成,或者采用上述的多种高分子聚合物材料以及高分子聚合物材料与金属等其他材料复合注塑形成,盖片2采用能够与基片1进行热封的薄膜材料,基片1和盖片2通过热压或激光焊接的方式封装。

[0040] 上述实施例中,如图8~10所示,每一个反应孔13和与之连通的连接管道14的体积之和不大于每一个反应孔13对应的主管道11的一个蛇形单元16的体积;优选地,反应孔13和与之连接的连接管道14的体积之和为主管道11的一个蛇形单元16的体积的0.8-1倍。

[0041] 上述实施例中,反应孔13的容积为0.1-10 μ L;且在反应孔13内预先装载有可与待测样品中某些成分发生特异性反应的物质或材料,如核酸扩增的引物。

[0042] 上述实施例中,主管道11远离反应孔13的蜿蜒顶端的最窄处宽度优选为0.1~0.4mm;凸台结构15顶端的管道深度优选为0.1~0.4mm;连接管道14最深处的深度优选为0.05~0.3mm;反应孔13优选为圆形结构,直径优选为1~2mm。

[0043] 上述实施例中,同一行相邻的两反应孔13的中心距优选为2.25mm,不同行的相邻反应孔13中心距优选为4.5mm。

[0044] 上述实施例中,如图11所示,基片1上的多条主管道11呈S形连通,在首尾两条主管道11对应连通一加样孔12以使整个主管道11贯通,这样芯片可通过一次加样离心后可以实现对更多反应孔13的样本分配。

[0045] 基于上述芯片,本发明还提供了一种多指标检测微流控芯片的使用方法,其包括以下步骤:

[0046] 1) 将待检样本通过加样孔12加入芯片,待检样品充满主流道11,加样完成后通过胶粘等密封方式将加样孔12密封;

[0047] 2) 将芯片放置在离心装置上,保持芯片中的主管道11朝向离心装置的中心,反应孔13相比于主管道11远离离心装置的中心,在离心装置的作用下,注入充满主管道11中的待检样本在离心力的作用下通过连接通道14被分配到反应孔13中;

[0048] 3) 将分配完成后的芯片放置在与芯片适配的热压设备,通过热压的方式将连接管道14热封,连接管道14上方的盖片2局部变形和下面的基片1融合,使得连接管道14的局部或全部堵塞以达到物理隔离各个反应孔的目的,之后进行相关的生化反应和检测。

[0049] 本发明的微流控芯片可以通过荧光、浊度、显色以仪器检测或肉眼直接观察,可以在反应过程中实时检测,也可以在反应结束后检测。

[0050] 本发明仅以上述实施例进行说明,各部件的结构、设置位置及其连接都是可以有所变化的。在本发明技术方案的基础上,凡根据本发明原理对个别部件进行的改进或等同变换,均不应排除在本发明的保护范围之外。

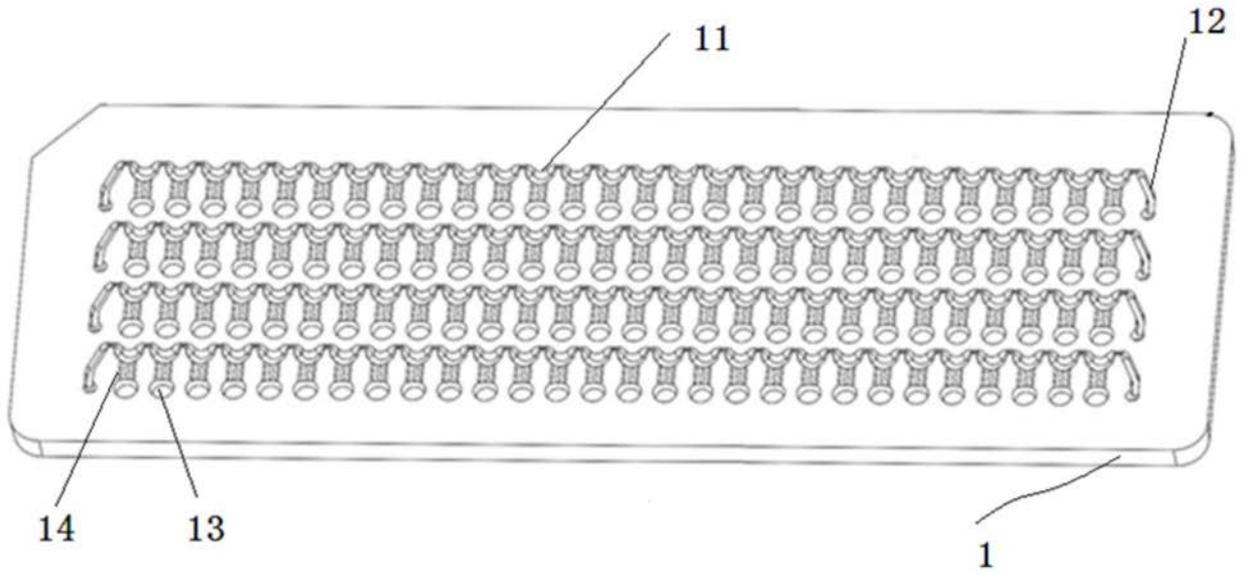


图1

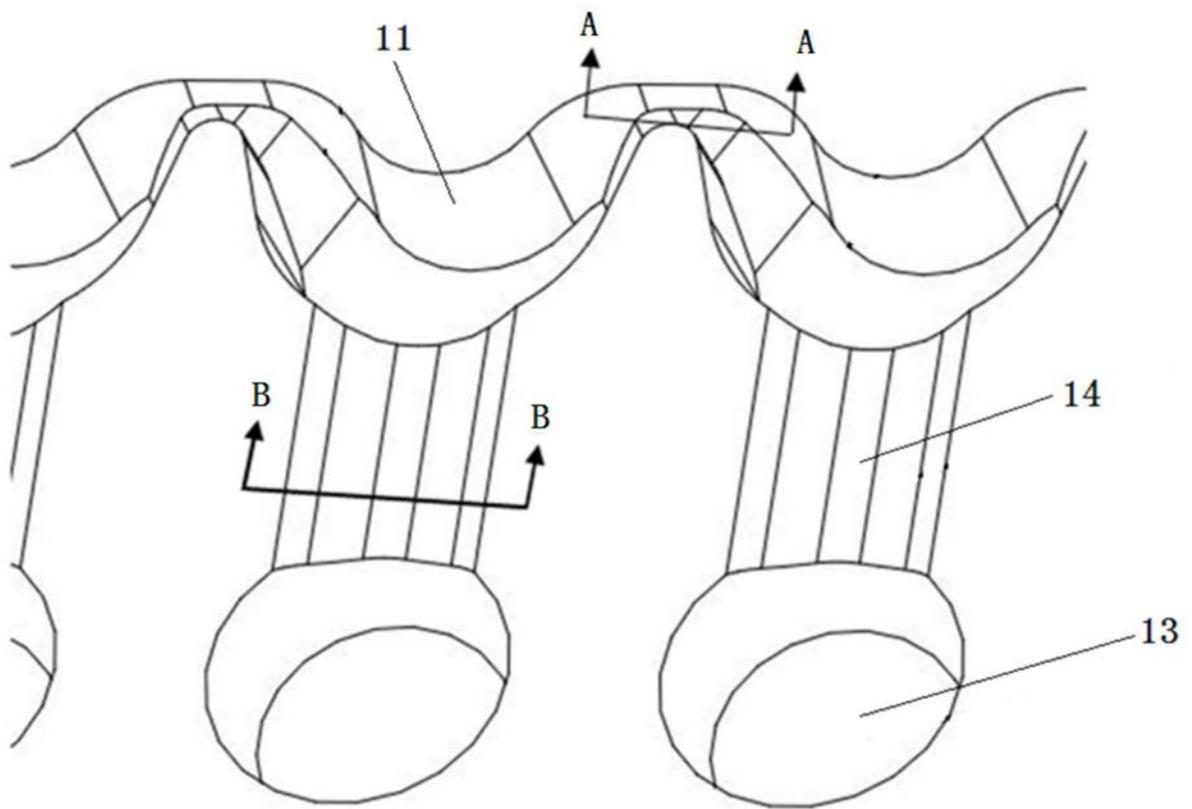


图2

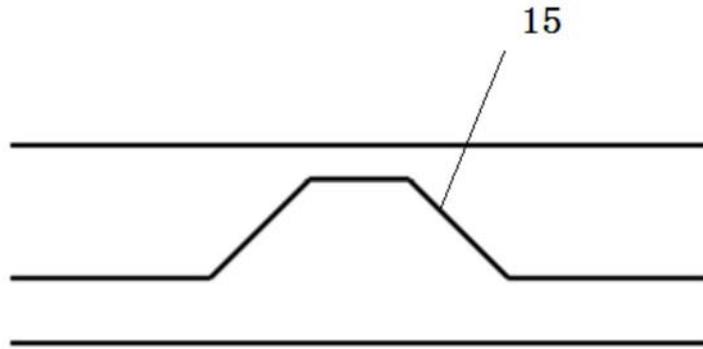


图3

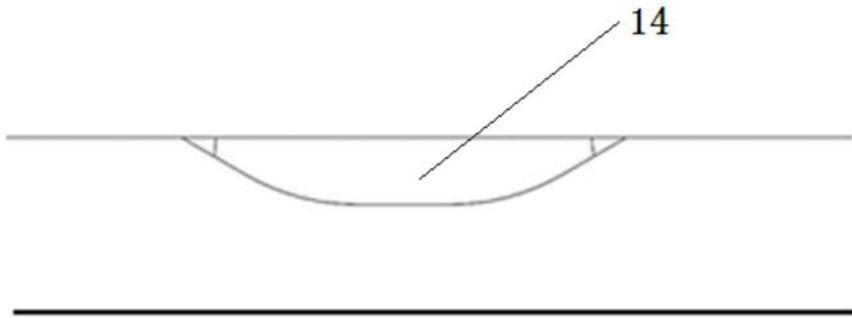


图4

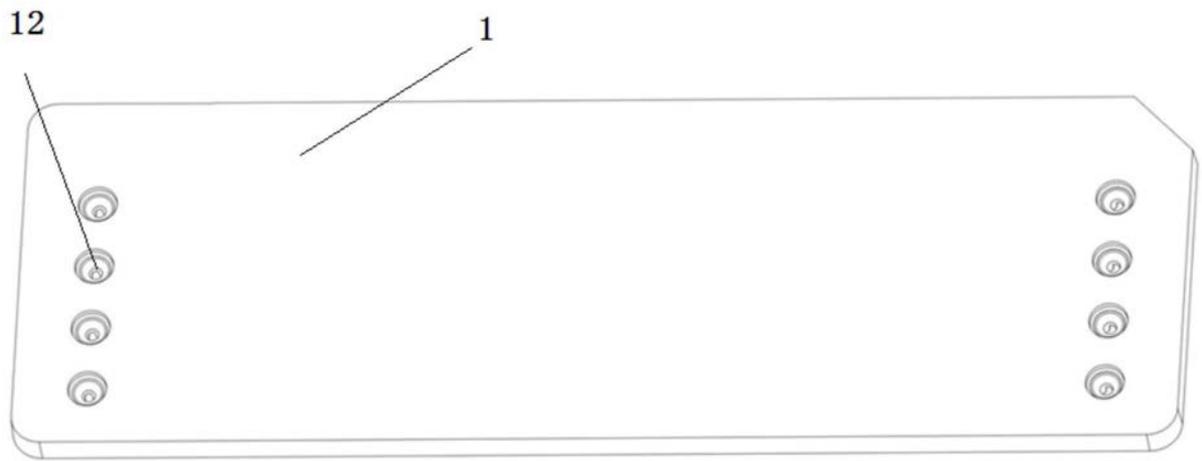


图5

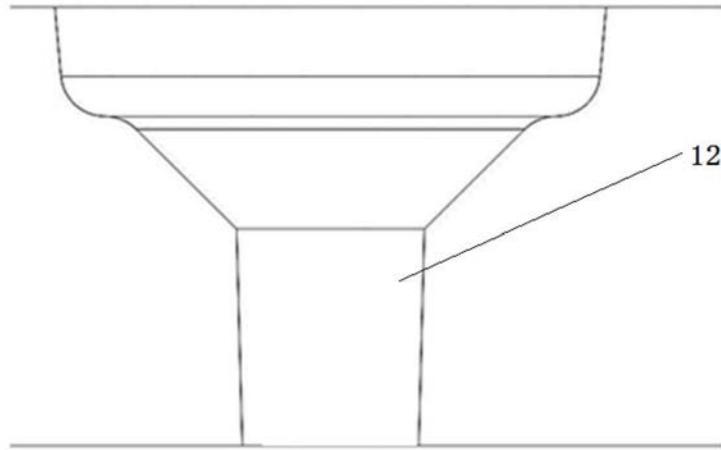


图6

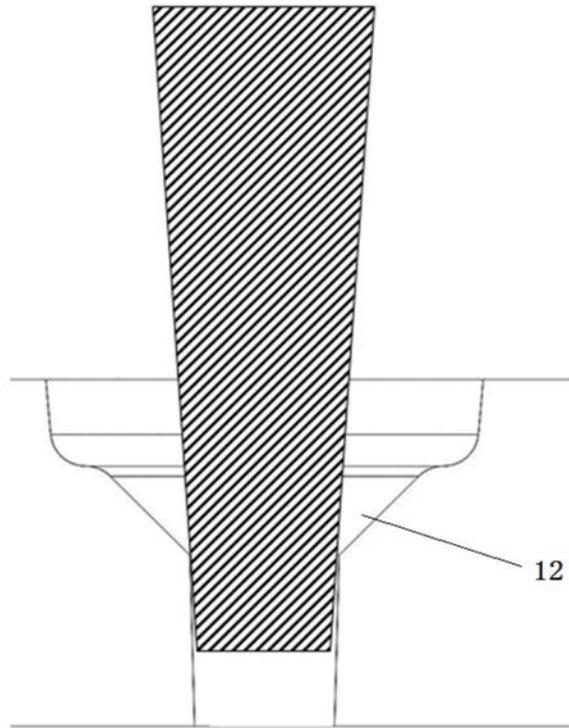


图7

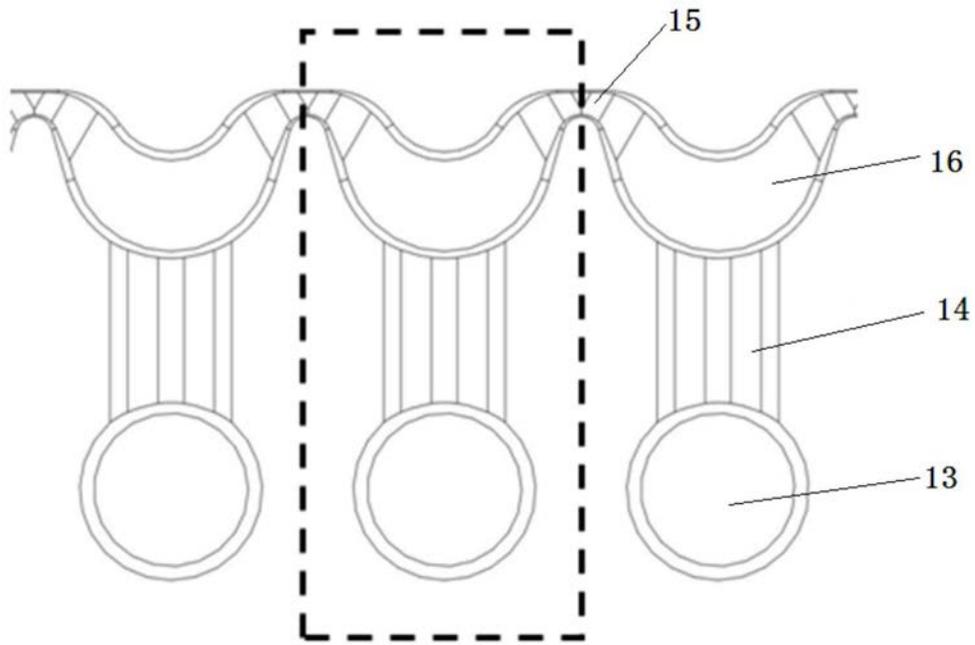


图8

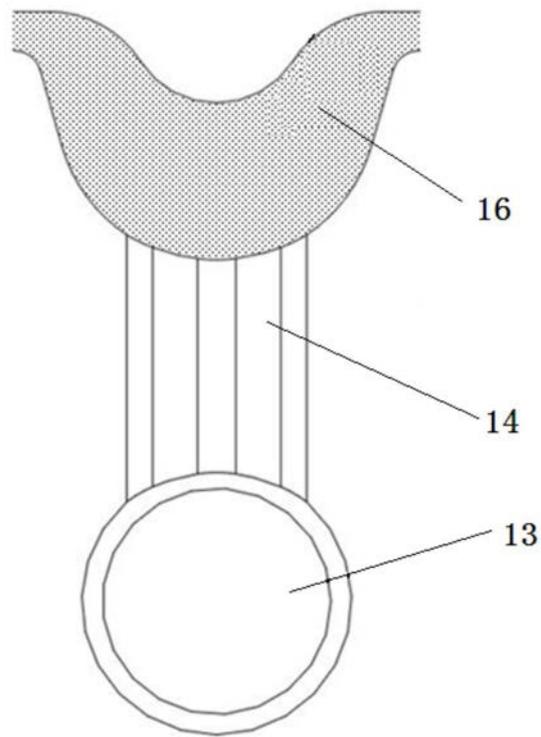


图9

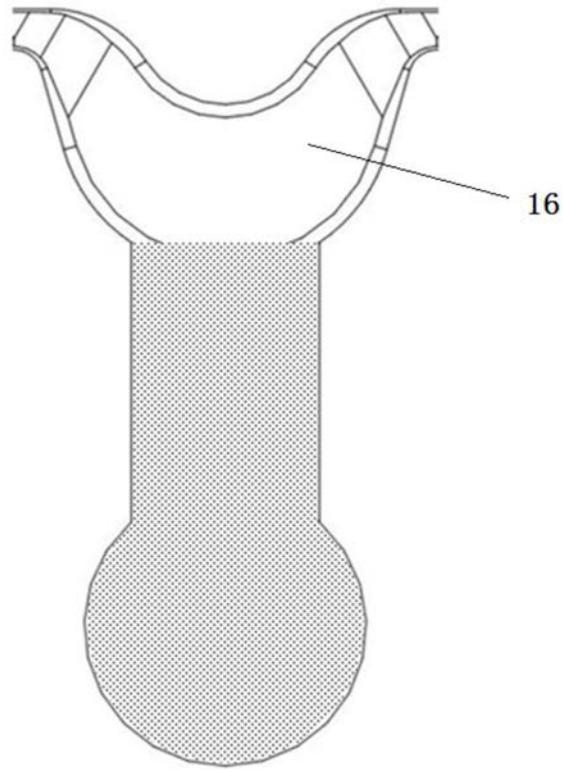


图10

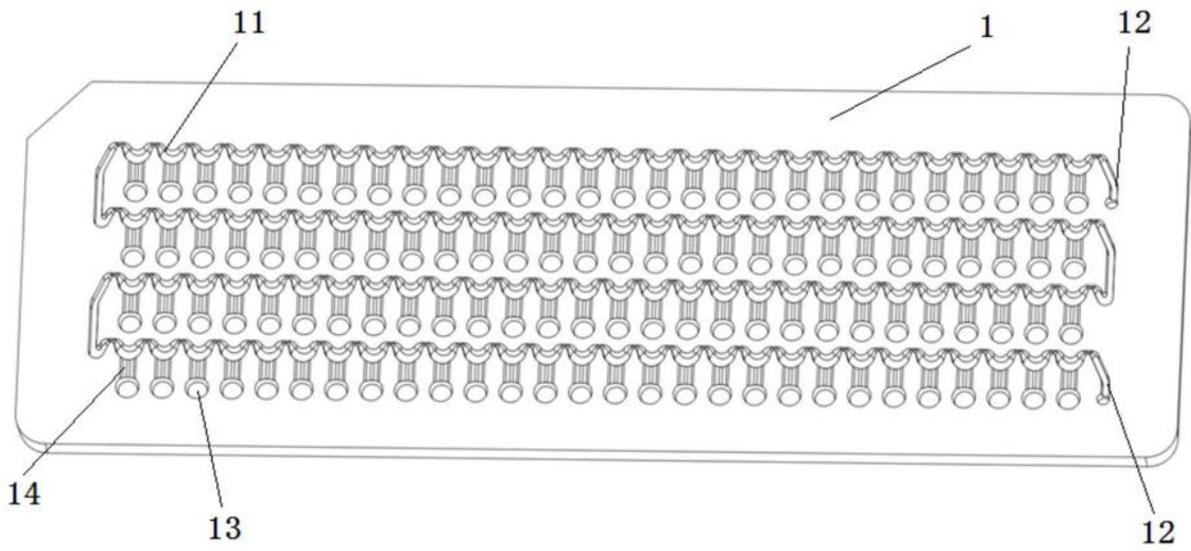


图11