



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113000081 B

(45) 授权公告日 2022.01.04

(21) 申请号 202110249637.4

B01L 7/00 (2006.01)

(22) 申请日 2021.03.08

G12M 1/38 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

G12M 1/34 (2006.01)

申请公布号 CN 113000081 A

G12M 1/00 (2006.01)

(43) 申请公布日 2021.06.22

(56) 对比文件

(73) 专利权人 张贵海

CN 108203514 A, 2018.06.26

地址 050085 河北省石家庄市桥西区中山

US 2018369810 A1, 2018.12.27

西路700号悦享天地B座1305室

审查员 杨晨

(72) 发明人 王奔

(74) 专利代理机构 深圳市博太联众专利代理事

务所(特殊普通合伙) 44354

代理人 任转英

(51) Int. Cl.

B01L 3/00 (2006.01)

B01L 3/02 (2006.01)

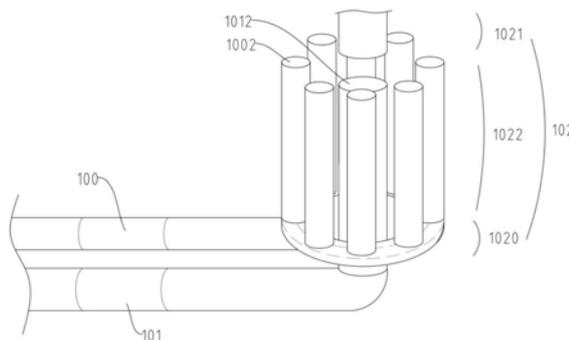
权利要求书1页 说明书10页 附图8页

(54) 发明名称

单反应高通量微流控组件、核酸扩增自动化  
POCT系统及液滴生成方法

(57) 摘要

本发明涉及单反应高通量微流控组件、核酸  
扩增自动化POCT系统及液滴生成方法。该微流控  
组件包括液滴生产芯片及体加样和收集部件。该  
芯片具有分散相通道、连续相通道及液滴生成  
部。该液滴生成部具有液滴产生处,液滴产生处  
通过震荡作用对分散相进行切割产生微型液滴。  
该微流控组件及其液滴生产方法,能够稳定且均  
匀地大量生成微液滴,并提高了这种检测手段的  
检测通量,拓宽了应用范围。



1. 单反应高通量微流控组件,其特征在于,包括液滴生成芯片及液体加样和收集部件:  
所述液滴生成芯片,其具有:

分散相通道,其用于流经具有内聚力的分散相流体;

连续相通道,其用于流经在与所述分散相流体之间的界面处产生界面张力的液体状的连续相流体;

液滴生成部,其具有汇合处、排出处及设置于所述汇合处与所述排出处之间的液滴产生处,所述汇合处与所述分散相通道及所述连续相通道连通,用于使得所述分散相流体在恒定的压力下在所述连续相流体的液体中流动;所述液滴产生处配置在所述汇合处的下游侧,通过震荡作用对所述分散相流体进行分割以液滴化于所述连续相流体中;所述排出处用于排出产生的液滴;

所述液体加样和收集部件用于向所述分散相通道提供所述分散相流体,在所述连续相通道提供所述连续相流体以及提供所述分散相流体液滴化于所述连续相流体中的动力;所述分散相通道具有分散相流出口,所述连续相通道具有连续相流出口;所述汇合处具有一个所述分散相流出口和多个所述连续相流出口;所述连续相流出口以所述分散相流出口位中心对称布置;所述液滴生成部包括一设置于所述液滴产生处的震荡件,所述震荡件产生震荡作用,以切割所述分散相流体分散于所述连续相流体中形成液滴;所述震荡件包括有承接体和活动体,所述承接体可承接所述液体加样和收集部件提供的动力产生震荡作用,以带动所述活动体开关所述分散相流出口。

2. 根据权利要求1所述的微流控组件,其特征在于,所述连续相流出口呈以所述分散相流出口为中心的圆周均匀分布;

所述汇合处形成所述圆周的周壁,所述排出处位于所述圆周的下游侧,所述液滴产生处位于所述圆周的圆心。

3. 核酸扩增自动化POCT系统,其特征在于,包括:权利要求1所述的微流控组件;

于所述排出处设置的温控件,用于对分散于所述排出处的连续相中的液滴进行温度控制;及提供能量使所述温控件产生加热或冷却作用的能源件。

4. 根据权利要求3所述的系统,其特征在于,所述排出处位于所述液滴产生处的竖直上方,且所述排出处形成一液滴排出通道,所述温控件包裹于所述液滴排出通道外周。

## 单反应高通量微流控组件、核酸扩增自动化POCT系统及液滴生成方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及核酸检测技术领域,尤其涉及一种单反应高通量微流控组件、核酸扩增自动化POCT系统及液滴生成方法。

### 背景技术

[0002] 核酸的序列、多样性和丰度分析是现代生物学的基础。核酸定量技术在诊断和个体化医疗、食品检验和转基因生物检测、病原体鉴定、法医科学等方面已被广泛引用,同时这些应用也推动了核酸定量技术的进步。

[0003] 20世纪末,Vogelstein等提出数字PCR(digitalPCR,dPCR)的概念,通过将一一个样本分成几十到几万份,分配到不同的反应单元,每个单元至少包含一个拷贝的目标分子(DNA模板),在每个反应单元中分别对目标分子进行PCR扩增,扩增结束后对各个反应单元的荧光信号进行统计学分析。

[0004] 数字PCR是一种核酸分子绝对定量技术。当前核酸分子的定量有三种方法,光度法基于核酸分子的吸光度来定量;实时荧光定量PCR(Real Time PCR)基于Ct值,Ct值就是指可以检测到荧光值对应的循环数;数字PCR是最新的定量技术,基于单分子PCR方法来进行计数的核酸定量,是一种绝对定量的方法。主要采用当前分析化学热门研究领域的微流控或微滴化方法,将大量稀释后的核酸溶液分散至芯片的微反应器或微滴中,每个反应器的核酸模板数少于或者等于1个。这样经过PCR循环之后,有一个核酸分子模板的反应器就会给出荧光信号,没有模板的反应器就没有荧光信号。根据相对比例和反应器的体积,就可以推算出原始溶液的核酸浓度。

[0005] 而将这只能数字化PCR技术应用于POCT系统,目的就是更快的得到实验结果。诊断和辅助技术的进步,对疾病的认识以及治疗水平的提高是POCT逐渐受人关注的主要原因(财政方面的压力是次要因素)。这些进步使一些疾病接近根除,使另外一些疾病得到尽早诊断和更好治疗。而对于这种数字化PCR技术的应用,能够均匀稳定地生成微小液滴底是检测应用的关键,现有的技术主要方法为,通过水等分散相从分散相供给口向与油等连续相的流向交叉的方向流出,使得连续相进入到分散相供给口的一部分内,利于连续相的剪切力连续地生成分散相的液滴;并在分散相流出口的出口附近设定与连续相彼此碰撞的汇合点,通过使分散相从分散相流出口向该汇合点流动,连续地生成分散相的液滴。但是,在这种现有的方法中,即使喷嘴和分散相供给口的流路壁面具有难以被水相等分散相湿润的性状,但在液滴生成的早期,也仍然会引起液滴直径变化、最终无法生成液滴的不可避免的情况发生,因此其存在不能稳定均匀地大量生成微液滴,对于其检测通量和检测应用存在影响。

### 发明内容

[0006] 有鉴于此,有必要提供一种单反应高通量微流控组件、核酸扩增自动化POCT系统

及液滴生成方法,能够稳定且均匀地大量生成微液滴,并提高了这种检测手段的检测通量,拓宽了应用范围。

[0007] 本发明第一方面,提供一种单反应高通量微流控组件,包括液滴生成芯片及液体加样和收集部件:

[0008] 所述液滴生成芯片,其具有:

[0009] 分散相通道,其用于流经具有内聚力的分散相流体;

[0010] 连续相通道,其用于流经在与所述分散相流体之间的界面处产生界面张力的液体状的连续相流体;

[0011] 液滴生成部,其具有汇合处、排出处及设置于所述汇合处与所述排出处之间的液滴产生处,所述汇合处与所述分散相通道及所述连续相通道连通,用于使得所述分散相流体在恒定的压力下在所述连续相流体的液体中流动;所述液滴产生处配置在所述汇合处的下游侧,通过震荡作用对所述分散相流体进行分割以液滴化于所述连续相流体中;所述排出处用于排出产生的液滴;

[0012] 所述液体加样和收集部件用于向所述分散相通道提供所述分散相流体,在所述连续相通道提供所述连续相流体以及提供所述分散相流体液滴化于所述连续相流体中的动力。

[0013] 具体的,所述分散相通道具有分散相流出口,所述连续相通道具有连续相流出口;

[0014] 所述汇合处具有一个所述分散相流出口和多个所述连续相流出口;所述连续相流出口以所述分散相流出口为中心对称布置。

[0015] 进一步的,所述连续相流出口呈以所述分散相流出口为中心的圆周均匀分布;

[0016] 所述汇合处形成所述圆周的周壁,所述排出处位于所述圆周的下游侧,所述液滴产生处位于所述圆周的圆心。

[0017] 具体的,所述液滴生成部包括一设置于所述液滴产生处的震荡件,所述震荡件产生震荡作用,以切割所述分散相流体液滴分散于所述连续相中。

[0018] 进一步的,所述震荡件具有承接体和活动体,所述承接体可承接所述液体加样和收集部件提供的,产生震荡作用,以带动所述活动体开关所述分散相流出口。

[0019] 更进一步的,所述震荡件还具有固定于所述液滴产生处的限制槽,所述活动体可产生相对于所述限制槽往复移动的动作。

[0020] 更具体的,所述活动体设置于所述分散相流出口中心并与所述分散相通道壁柔性连接。

[0021] 本发明第二方面,提供一种核酸扩增自动化POCT系统,包括所述微流控组件、温控件及能源件。所述温控件于所述排出处设置,用于对分散于所述排出处的连续相中的液滴进行温度控制。所述能源件提供所述温控件产生加热或冷却作用的能量。

[0022] 具体的,所述排出处位于所述液滴产生处的竖直上方,且所述排出处形成一液滴排出通道,所述温控件包裹于所述液滴排出通道外周。

[0023] 本发明第三方面,提供一种液滴生成方法,包括以下步骤:通过使得分散相流体在恒定的压力下流出得到连续相流体中,并在震荡作用下被分隔成液滴。

[0024] 有益效果:

[0025] 本发明提供的微流控组件、核酸扩增自动化POCT系统及液滴生成方法,通过液滴

产生处的震荡作用,配合分散相通道以及连续相通道内的流体的内聚力,能够稳定且均匀地大量生成微液滴,并提高了这种检测手段的检测通量,拓宽了应用范围。

### 附图说明

- [0026] 图1为本发明实施例提供的单反应高通量微流控组件的立体示意图。
- [0027] 图2为本发明实施例提供的单反应高通量微流控组件的另一立体示意图。
- [0028] 图3为本发明实施例提供的分散相通道、连续相通道以及液滴生产部的立体结构示意图。
- [0029] 图4为本发明实施例提供的分散相通道、连续相通道以及液滴生产部的平面结构示意图。
- [0030] 图5为本发明实施例提供的分散相通道、连续相通道以及液滴生产部的另一平面结构示意图。
- [0031] 图6为本发明实施例提供的液滴生成的一个实施例状态平面图。
- [0032] 图7为本发明实施例提供的液滴生成的另一个实施例状态平面图。
- [0033] 图8为本发明实施例提供的排出处的俯视平面示意图。
- [0034] 图9为本发明实施例提供的核酸扩增POCT系统的俯视平面示意图。
- [0035] 图10为本发明实施例提供的液滴生成的一个比较例状态平面图。
- [0036] 图11为本发明实施例提供的液滴生成的另一个比较例状态平面图。
- [0037] 1单反应高通量微流控组件、
- [0038] 10液滴生成芯片、
- [0039] 100分散相通道、1001第一导入部、1002分散相流出口、
- [0040] 101连续相通道、1011第二导入部、1012连续相流出口、
- [0041] 102液滴生成部、1020汇合处、1021排出处、1021a抵近段、1021b展开段、1021c回收段、
- [0042] 1022液滴产生处、1023震荡件、1023a承接体、1023b活动体、1023c限制槽、
- [0043] a分散相流体、b连续相流体、c液滴、
- [0044] 11液体加样和收集部件、110分散相供给装置、111连续相供给装置、2温控件、20温控通道、3能源件。

### 具体实施方式

[0045] 为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白,以下结合实施例对本发明进行进一步详细说明。应当理解,此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。

[0046] 本发明实施例第一方面,如图1、2所示,提供一种单反应高通量微流控组件1,包括液滴生成芯片10及液体加样和收集部件11。

[0047] 如图3-5所示,液滴生成芯片10,其具有分散相通道100、连续相通道101和液滴生成部102。分散相通道100用于流经具有内聚力的分散相流体a。连续相通道101用于流经在与分散相流体a之间的界面处产生界面张力的液体状的连续相流体b。液滴生成部102具有汇合处1020、排出处1021及设置于汇合处1020与排出处1021之间的液滴产生处1022。汇合

处1020与分散相通道100及连续相通道101连通,用于使得分散相流体a在恒定的压力下在连续相流体b的液体中流动。液滴产生处1022配置在汇合处1020的下游侧,用于使分散相流体a液滴化于连续相流体b中。排出处1021用于排出产生的液滴。

[0048] 如图1、2所示,液体加样和收集部件11用于向分散相通道100提供分散相流体a,在连续相通道101提供连续相流体b以及提供分散相流体a液滴化于连续相流体b中的动力。

[0049] 由此,该单反应高通量微流控组件实现了通过使分散相流体a在恒定的压力下流出至与分散相流体a之件的界面处产生界面张力的连续相流体b的液体中并在恒定的压力下在连续相流体b的液体中流动,并且通过液体生成不,而得到分散相流体a在内聚力的作用下被分隔,形成微细的液滴,以实现稳定地、均匀地形成大量的微小液滴。另外,此种液滴生成方式并不限于本实施例提供的单反应高通量微流控组件,但是利于此单反应高通量微流控组件可更容易地实现液滴生成。另外,在下文中将详细地阐述分散相流体和连续相流体。

[0050] 若更加具体的说明,液滴生成芯片10可具有大致形状为长方形、正方形或圆形等其他形状的片形。另外,在以下说明中,对于芯片10的厚度方向与重力方向相一致、且将与重力方向正交的一面和另一面分别设为上表面和下表面的水平姿势的情况进行说明,但是并不限于此。即,液滴生成芯片10也可以设为使得其水平姿势旋转180度的逆水平姿势,此外,为了使得重力影响液滴1000的生成,还可以设置为芯片10的一面和多个面相对于重力方向倾斜的倾斜姿势、与重力方向正交的垂直姿势等。

[0051] 具体的,在芯片10的内壁形成油流路,流路包括分散相通道100、连续相通道101和液滴生成部102。分散相通道100,其从芯片10外部导入分散相流体a并使其在内流通。连续相通道101,其从芯片10外部导入连续相流体b并使其在内部流通。而液滴生成部102,使得分散相流体a和连续相流体b以接触状态流通并向芯片10外部流出。

[0052] (分散相通道100)

[0053] 如图3-5中所示,分散相通道100具有分散相流体a的第一导入部1001、以及分散相流体流出与连续相流体汇合的分散相流出口1002。第一导入部1001以配置与分散相流体a的流动方向的最上游侧的方式配置与芯片10的一个端侧。第一导入部1001由与芯片10的厚度方向相一致的贯通孔形成。第一导入部1001的上端面开设于芯片10的竖直上表面或者侧表面。另外,在第一导入部1001的上端面可拆卸地连接用于供给分散相流体用的分散相供给装置110。分散相供给装置110作为液体加样和收集部件11的一部分。具体的,分散相供给装置110具有加样器、计量器、流量调整器和液体泵(如蠕动泵、隔膜泵、柱塞泵等微型液体泵,用于提供分散相流动的恒定的压力),以对分散相所包含的物质进行加样和混合,并以所期望的流量以及流速将分散相流体a向第一导入部1001供给。另外,连续相通道101并不限于一个,只要存在一个以上即可。

[0054] 第一导入部1001的上端开口向芯片10内延伸至与分散相流出口1002连通。具体的,分散相流出口1002位于芯片10内部。分散相流出口1002由俯视成圆形的口状形成。分散相通道100内的分散相流体a由第一导入部1001向分散相流出口1002流动,其基本与芯片10的上下表面平行地配置在芯片10的厚度方向或宽度方向的中间位置处,以使得分散相流体a的流速不会因为重力的影响而增减。分散相流出口1002的下游侧与液滴生成部102的汇合处1020连通。

[0055] 由此,如上所述地构成了分散相通道100,使得被供给到第一导入部1001的分散相流体a经由分散相通道1001在水平方向流动,并使得分散相流体a沿水平方向从分散相流出口1002相汇合处1020流出。

[0056] (连续相通道101)

[0057] 如图3-5中所示,在上述分散相通道100的水平平行方向的芯片10内部设置有连续相通道101,即在汇合处1020的上游侧,连续相通道101与分散相通道100并不相交。由此,连续相通道101构成了连续相流体b与从分散相流出口1002流出的分散相流体a的流出方向平行地流动。另外,连续相通道101并不限于一个,只要存在一个以上即可。

[0058] 同样地,具体说有,连续相通道101具有连续相流体导入的第二导入部1011及连续相流出口1012。第二导入部1011以配置与连续相流体b的流动方向的最上游侧的方式配置于芯片10的长度方向的一端侧。连续相流体导入的第二导入部1011由与芯片10的厚度方向相一致的贯通孔形成。连续相流体导入的第二导入部1011的上端开设于芯片10的下表面或侧面。另外,在连续相流体b的上端开口可拆卸地连接有连续相流体b用的连续相供给装置111。连续相供给装置111具有加样器、计量器、流量调整器和液体泵(如蠕动泵、隔膜泵、柱塞泵等微型液体泵,用于提供连续相流动的恒定的压力),以对连续相所包含的物质进行加样和混合,并以所期望的流量以及流速将连续相流体b向第二导入部1011供给。

[0059] 第二导入部1011的下端开口向芯片10内延伸至与连续相流出口1012连通。具体的,连续相流出口1012位于芯片10内部。连续相流出口1013由俯视成圆形的口状形成。连续相通道101内的连续相流体b由第二导入部1011向连续相流出口1012流动,其基本与芯片10的上、下表面平行地配置在芯片10的厚度方向或宽度方向的中间位置处,以使得连续相流体b的流速不会因为重力的影响而增减,或者易于使得连续相流体b在连续相通道101内保持静止,而使得其充满整个连续相通道101以及液滴生成部102。

[0060] 更具体的,连续相流体b的第二导入部1011由俯视L字形状的流体空间形成。第二导入部1011的L字形为相互背离的两个朝向分别延伸至芯片10的上下两个表面,从而形成两个相互分开的开口,以提高对于第二导入部1011装卸其对于的供给装置时的操作性。

[0061] 另外,将第二导入部1011的L字形的下游侧设定为沿着与第一导入部1001的配置方向相同的方向,以便使得连续相流体b的流动方向与分散相流体a的流出方向相同。并且,第二导入部1011的下游端与第一导入部1001的下游端同样地作为连续相流出口1012而与液滴生成部102的汇合处1020连通。

[0062] 由此,当分散相流体a与连续相流体b分别从分散相流出口1002和连续相流出口1012流出并在汇合处1020汇合时,由于分散相流体a和连续相流体b在同一方向流动,从而可容易地实现汇合处1020中的恒定静压,不至于产生流动冲击和惯性冲击,造成破坏分析相流体a的内聚力,以及影响其流动形态,以减少其在液滴生成部102之间产生的干扰。

[0063] (液滴生成部102)

[0064] 如图3-5中所示,液滴生成部102具有汇合处1020、排出处1021和液滴产生处1022。汇合处1020即为分散相流出口1002和连续相流出口1012的汇合处。优选连续相流体b的内压比分散相流体a的内压高。于此情况下,通过连续相流体b流入分散相流体a周缘以对分散相流体a进行包围,能够阻止分散相流体b与分散相流出口1002周边接触,破坏形成分散相流体的微液滴形状。具体的,对于本发明设计的用于核酸扩增的POCT系统,分散相流体a主

要水相流体,其中包含由用于扩增核酸所需的样品、引物、dNTP、聚合酶等其他试剂。而连续相流体b主要为油相流体,能够时吐温试剂等内聚力较大的试剂。

[0065] 具体的,汇合处1020具有一个分散相流出口1002和多个连续相流出口1012;连续相流出口1012以分散相流出口1002为中心对称布置。汇合处1020以流路截面在流动方向不变的方式形成圆柱型。如此,只需设定该流路截面在流路方向上恒定,则汇合处1020还可以椭圆柱体形状、三棱柱形状、五棱柱形状等其他正多棱柱形状。由此,通过使得分散相流体a一边被连续相流体b包围一边与连续相流体b平行地流动,更加简单地实现了分散相流体a的恒定流动。

[0066] 另外,优选存在于连续相流出口1012呈以分散相流出口1002为中心的圆周均匀分布,汇合处1020形成圆周的周壁。如此,分散相流出口1002流出的分散相流体a被四周由连续相流出口1012流出的连续相流体b均匀作用,从而保持其内部的平衡,形成稳定的流体形态。

[0067] 具体的,排出处1021位于汇合处1020形成的圆周的下游侧,液滴产生处1022位于汇合处1020形成的圆周的圆心。由此,液滴产生处1022产生的微型液滴经过排出处1021排出以便于对形成的液滴进行检测和分析。

[0068] 更多的实施方式中,如图6、7所示,液滴生成部102包括一设置于液滴产生处1022的震荡件1023,震荡件1023产生震荡作用,以切割分散相流体a分散于连续相流体中形成液滴。优选地,震荡件1023设置于分散相流出口1002与汇合处1020结合的上游侧,如此,震荡件1023先在分散相流出口1002上游侧的分散相通道100内对分散相流体a进行震荡切割,使得分散相流体a在靠近分散相流出口1002的分散相通道100内形成不简单的流动形态,再其由于流动的惯性从分散相流出口1002流出时,能够迅速被四周的连续相流出口1012流出的连续相流体b包围形成微液滴,而由于其内聚力和包裹液滴的连续相流体的内压,能够促使其形成稳定的微型液滴,而不被破坏,并且不与排出处1021内壁接触,从而便于检测。

[0069] 更具体的,震荡件1023包括承接体1023a和活动体1023b。承接体1023a可承接液体加样和收集部件11提供的动力产生震荡作用,以带动活动体1023b开关分散相流出口1002,从而通过活动体1023的这种开关作用,对分散相流出口1002流出的分散相流体a进行分隔,产生液滴。进一步的,震荡件1023还包括固定于液滴产生处1022的限制槽1023c,活动体1023b可产生相对于限制槽1023c往复移动的动作。

[0070] 如图6、7所示,限制槽1023c固定设置于分散相通道100靠近分散相流出口1002一端的内壁,而活动体10设置于分散相流出口1002中心并与分散相通道100内壁活动连接。具体的,活动体1023b的“活动连接”可以为直接连接、间接连接或者传动连接。优选的,限制槽1023c为分散相通道100内的限制活动体10活动的内壁部分;活动体10活动于分散相通道100内的限制槽1023c限定的活动区间内,以对分散相流体a进行切割;而承接体1023a环绕于限制槽1023c外,其受外部的电磁作用而产生移动作用,因此芯片10于环绕在限制槽1023c外周嵌入承接体1023a。更具体的,承接体1023a为微型励磁线圈,而活动体1023b具有永磁性,承接体1023a可接通交变电流,以在其周围形成一个交变磁场,以促使活动体1023b在限制槽1023c限制的区间内进行活动,以对分散相流体a进行分隔,形成液滴。

[0071] 其中,为便于对分散相流体a进行分隔,如图6、7所示,活动体1023b呈两端细中间粗的梭状,限制槽1023c的空心形状与活动体1023b相适应且长度大于活动体1023b的长度

以对活动体1023b沿其长度方向活动的区间进行限制。由此,当活动体1023b移动至抵接于限制槽1023c的长度方向任一端时,分散相流出口1002为关断,而具体的,当活动体1023b移动至抵接于限制槽1023c远离分散相流出口1002一端时,位于限制槽1023c内及限制槽1023c至分散相流出口1002之间的分散相通道100内的分散相流体a即被切割与其上游部分进行切割,以组成用于形成微型液滴的液体量,并由分散相流出口1002排出,而被四周的连续相流出口1012作用形成稳定的球形液滴。

[0072] 而为了控制这种球形液滴的大小,对于上述形成微型液滴的液体量进行控制即可实现,具体可设定限制槽1023c和活动体1023b的长度以及限制槽1023c至分散相流出口1002之间的距离,当此三个参量较小时,由此被活动体1023b切割的液体量即较小,从而能够形成更加微小的液滴;反之,则形成较大的液滴。

[0073] 而对于排出处1021,其具体包括抵近于分散相流出口1012上端的抵近段1021a、展开段1021b以及回收段1021c。抵近段1021a抵近于分散相流出口1012上端,承接在液滴产生处1022产生的液滴,使得其进入展开段1021b,具体的展开段1021b成螺旋的水平布置,使得由此进入其内部的液滴能够平铺展开并且能够解决单粒液滴单层排布顺序通过,并最终经过回收段1021c回收。若此,通过成螺旋布置的展开段1021b,使得液滴成单层单粒平铺,利于对其进行温度控制和检测,提高检测精度和检测通量。

[0074] 为此上述已经对分散相通道100、连续相通道101和液滴生产部102进行详细说明,而这些均是基于芯片10进行制作的。对于芯片10可以为同一整体也可以进行模块拼凑方法进行制成。而具体的制作方法,可对通道对树脂材料的聚集体照射激光的方法三维立体地形成,也可采用切削加工的方法,蚀刻加工的方法来或3D打印的方法等形成分散相通道100、连续相通道101和液滴生成部102等。

[0075] 其中,对于分散相流出口1002和连续相流出口1012之间的位置关系上述已经机芯了详细说明,然而对于分散相流出口1002和连续相流出口1012之间的开口面积的相对关系(比率),当分散相流出口1002的开口面积为“1”时,连续相流出口1012的开口面积设为“0.8”以上,优选为“0.9~0.95”,这是由分散相流出口1002位于中央,而连续相流出口1012分布于分散相流出口1002四周的这种分布形态决定的,而且分散相流体a和连续相流体b的流速设置为大致相同。

[0076] 具体的,在分散相流出口1002与连续相流出口1012为圆形状的开口形状的情况下,分散相流出口1002的圆形截面方向的直径尺寸(单位:mm)设定为“0.005”及以上,优选设定为“0.008”以上,进一步优选设定为“0.01”及以上,并且设定为“1.0”及以下。

[0077] 具体的,连续相流出口1012的圆形截面方向的直径尺寸(单位:mm)设定为“0.003”及以上,优选设定为“0.004”及以上,进一步优选设定为“0.008”及以上,并且设定为“1.0”及以下。

[0078] 通过如上所述地设定分散相流出口1002与连续相流出口1012之间的开口面积的相对关系(比率),能够获得均匀的粒径的液滴c。

[0079] 具体的,为限定所要形成的液滴c的大小,不仅需要限定分散相流出口1002和连续相留出口1012之间关系和尺寸,还需限定限制槽1023c和活动体1023b的长度以及限制槽1023c至分散相流出口1002之间的距离。当分散相流出口1002的开口截面直径为“1”时,限制槽1023c至分散相流出口1002之间的距离为“0.01~0.2”之间,优选为“0.03~0.1”之间,

限制槽1023c的长度为“0.75~1.5”之间,优选为“0.8~0.95”之间,活动体1023b的长度为“0.1~0.2”之间,优选为“0.1~0.15”之间,更优选为“0.1~0.12”之间。

[0080] 由此,当分散相流出口1002优选的圆形截面直径为0.005mm~1.0mm时,根据上述对应的限制槽1023c和活动体1023b的长度以及限制槽1023c至分散相流出口1002之间的距离的尺寸,所形成的微液滴大致为0.01ul~1ul之间。由此,能够形成所要的微细液滴c。

[0081] (连续相流体)

[0082] 对于连续相流体b,只要是在连续相流体b与分散相流体a之间的界面处能产生界面张力的液状的材料,则并无特殊限定。连续相流体b,只要是制药学所容许的物质即可,例如,能够使用橄榄油等植物油、油酸等脂肪酸、三辛酸缩水甘油酯等脂肪酸酯类、己烷等烃系溶剂等。特别优选橄榄油、作为难氧化的中链脂肪酸酯的三辛酸缩水甘油酯、吐温试剂等。

[0083] (液滴生成方法)

[0084] 由此,对应的,本发明实施例还提供一种液滴生成方法,包括以下步骤:通过使得分散相流体在恒定的压力下流出得到连续相流体中,并在震荡作用下被分隔成液滴。

[0085] 具体的,当如上所述地将液滴生成器1组装为液滴生成装置时,如图1所示,首先,使作为分散相流体a的水在0℃左右的水中溶胀。之后,通过将作为连续相流体b的橄榄油向液体加样和收集部件11的连续相供给装置111供给,并且将橄榄油向第二导入部1011供给,以规定的温度及流速从连续相供给装置111供给液状的橄榄油在连续相通道101、液滴生成部102充满一个连续相流体b循环流动至回收装置112的连续相循环流路。具体地说,温度为40℃,流速为0.003m/s。然后,在橄榄油充满连续相通道101并从排出处1021以稳定的排出量排出的时刻,以规定的温度及流速从分散相供给装置110供给分散相流体a。具体地说,温度为40℃,流速为0.005m/s。

[0086] 如图1-3所示,当供给水和橄榄油时,水分别在第一导入部1001和连续相流出口1012中流动。然后,使从分散相流出口1002流出的水与从连续相流出口1012流出的橄榄油在汇合处1020中以使水存在于橄榄油中的形态汇合。此时,连续相流出口1012设定为使橄榄油与水的流出方向大致平行地从连续相流出口1012流出。由此,当水和橄榄油分别从分散相流出口1002和连续相流出口1012流出并流入到汇合处1020中时,水和橄榄油向同一方向流动。另外,通过使连续相流出口1012以分散相流出口1002为中心对称配置,使水一边被橄榄油包夹一边与橄榄油平行地流动,使得水能够受到橄榄油的平衡作用,促使其迅速形成“油包水”的近似球型的液滴。

[0087] 而且,通过将分散相流出口1002和连续相流出口1012形成为相对于上述分散相流出口1002和连续相流出口1012的对称配置方向的轴线对称的圆盘形状,使水橄榄油和橄榄油在对称配置方向和与对称配置方向垂直的方向上以均匀的流出面积流出到汇合处1020。而且,通过设定为连续相流出口1012在与对称配置方向的轴线垂直的方向上的开口直径比分散相流出口1002在与对称配置方向的轴线垂直的方向上的开口直径大的关系,形成为在分散相流出口1002周边的较大的区域内开设有连续相流出口1012的状态,从而,橄榄油以包裹水的整体的状态流动。由此,在汇合处1020中,易于在水与橄榄油之间实现恒定的静压。其结果,与水从分散相流出口1002流出之后立即使静压紊乱的情况相比,水与分散相流出口1002的周边接触的可能性变低。由此,难以因水附着在分散相流出口1002周边而引起

不良情况,破坏上述形成的“油包水”微液滴的球型形状。

[0088] 另外,当水在液滴产生处1022被震荡件1023震荡作用进行切割时,即使分散相流体的水在被活动体1023b切割后,在限制槽1023c内成柱条状从分散相流出口1002流出;而由于水的表面的自由能与柱条状的表面积成比例地增大,当水在液滴产生处1022中因流动而延伸、自由能增大至规定以上时,其柱条状的形态在内聚力的作用下崩溃而断裂分隔。此时,由于水在汇合处1020中在恒定的静压下流动,因此柱条状的水的外形的变动较小。因而,由于形成的柱条状的体积和断裂的间隔大致恒定,因此由水构成的液滴21的体积大致相同,从而能够形成稳定大小的微液滴c。

[0089] 对于本发明实施例提供的液滴产生方法所具有的效果,可通过下述方法进行评价。

[0090] 具体的,使用VOF法(Volume Of Fluid Method:流体体积法)分析了本发明实施例提供的芯片10产生微液滴的生成难易度。分散相流体a和连续相流体b的分析条件设为:分散相流体流量为1ml/h,连续相流体流量为1ml/h,连续相流体b的粘度为0.6mPas,连续相流体b的密度为910kg/m<sup>3</sup>,界面张力为0.02N/m,接触角度(分散相流体a对连续相流体b)为140。

[0091] 另外,液滴生成部102的分析条件如下:将分散相流出口1002截面直径设为0.01mm,将连续相流出口1012截面直径设为0.008mm,将连续相流出口1012距离分散相流出口1002的距离为0.05mm,限制槽1023c的长度为0.015mm,活动体1023b的长度为0.002mm,限制槽1023c距离分散相流出口1002边缘的距离为0.0002mm,具体如图所示。在图6和图7中表示分析结果。

[0092] 比较例

[0093] 接着,在与实施例1相同的分散相流体a和连续相流体b的分析条件下,使用VOF法(Volume Of Fluid Method)分析了使连续相流体b在与分散相流体2的流动方向近似平行的方向相交流动的情况下的液滴21的生成难易度,但是并不具有液滴产生处(具体的,如未设置震荡件1023),仅仅通过分散相流体a和连续相流体b混合。该情况下的液滴生成部102的分析条件同实施例。在图10和图11中表示分析结果。

[0094] 评价

[0095] 根据以上的分析结果,确认了:使分散相流体a与连续相流体b平行地流动的实施例使分散相流体a断裂并生成液滴,而使分散相流体a与连续相流体b尽管进行近似平行相交的比较例1未使分散相流体a断裂而维持相连的状态。而且,确认了实施例不会使分散相流体a附着于汇合处1020、液滴产生处1022开口周边,而比较例1中存在分散相流体2附着于壁面的情况,并未形成微液滴。

[0096] (核酸扩增自动化POCT系统)

[0097] 由此,本发明实施例还提供一种核酸扩增自动化POCT系统,包括上述的微流控组件1、温控件2和能源件3。

[0098] 温控件2于排出处1021设置的温控件,用于对分散于排出处1021的连续相中的液滴进行温度控制。由于涉及的核酸扩增自动化POCT系统中,核酸扩增需要对温度进行控制,对于每个产生的微液滴需要进行温度控制,此实施方式中,是通过包裹此微液滴的连续相流体的温度进行控制。具体的温控件2能够是包裹于排出处1021外的温控通道20,通过向

温控通道20内输入循环的热风或者冷气,来实现升温 and 降温,当然,温控件2还包括温度传感器,以便于精准控制液滴的温度。

[0099] 而能源件3即可提供能量使温控件2产生加热或冷却作用,以便始终在排出处1021内形成一个所需温度的恒温空间,保证检测所需温度。

[0100] 另外,进一步的实施方式中,排出处1021位于液滴产生处1022的竖直上方,且排出处1021形成一液滴排出通道,温控件2包裹于液滴排出通道1021外周。具体温控通道20包裹于液滴排出通道外周,具体的是展开段1021b形成液滴排出通道,温控通道20包裹于展开段1021b上。由此,通过液滴排出通道1021a将产生的液滴c进行铺展,便于对其进行温度控制和后续的光学检测。具体的,液滴排出通道的截面尺寸与微液滴c相适应,且尺寸大致为微液滴c尺寸的1.3~1.5倍,以便于微液滴c单层通过,而减少形成多层的可能,避免形成多层而造成的检测误差。

[0101] 更多的实施方式中,本发明实施例所提供的核酸扩增自动化POCT系统还包括检测模块,其利用荧光检测原理或者其他光学检测原理对微液滴中产生的反应获取光学信息,以分析对应的液滴中所具有的核酸样品量。

[0102] 以上所述,仅为本发明较佳的具体实施方式,但本发明的保护范围并不局限于此,任何熟悉本技术领域的技术人员在本发明揭露的技术范围内,可轻易想到的变化或替换,都应涵盖在本发明的保护范围之内。

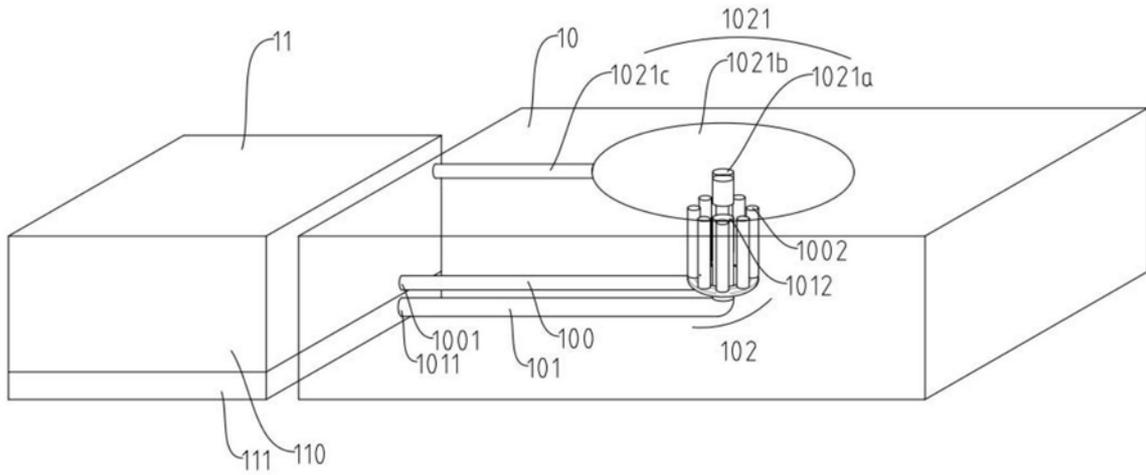


图1

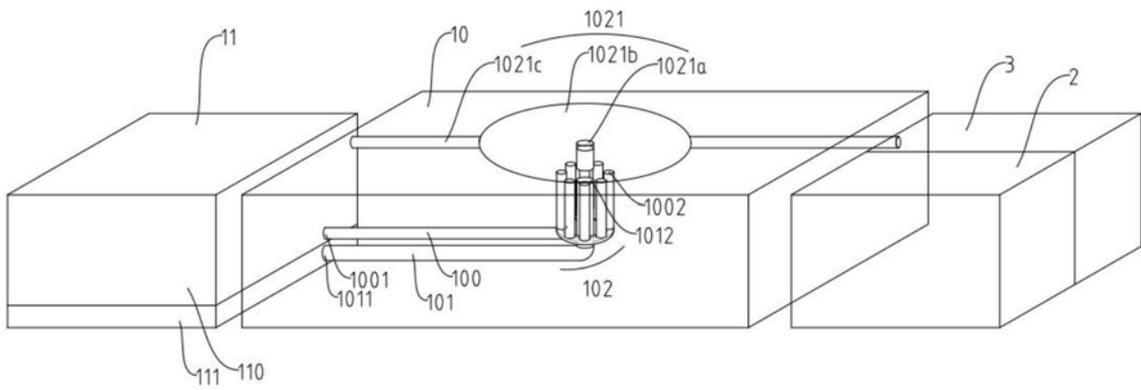


图2

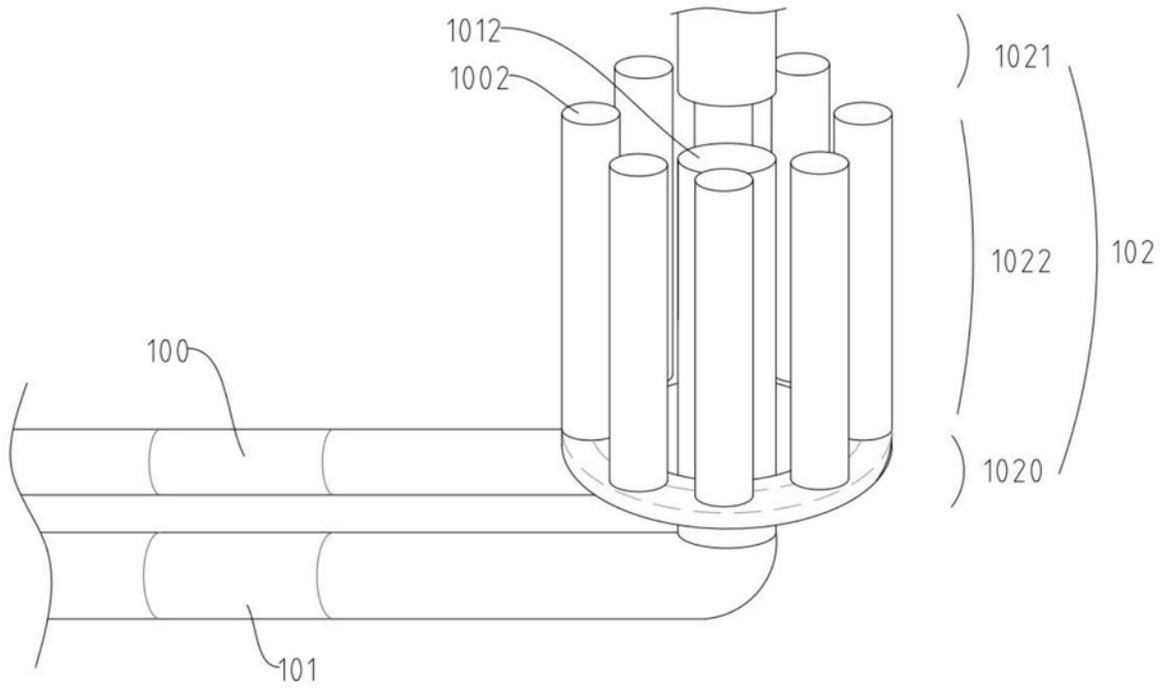


图3

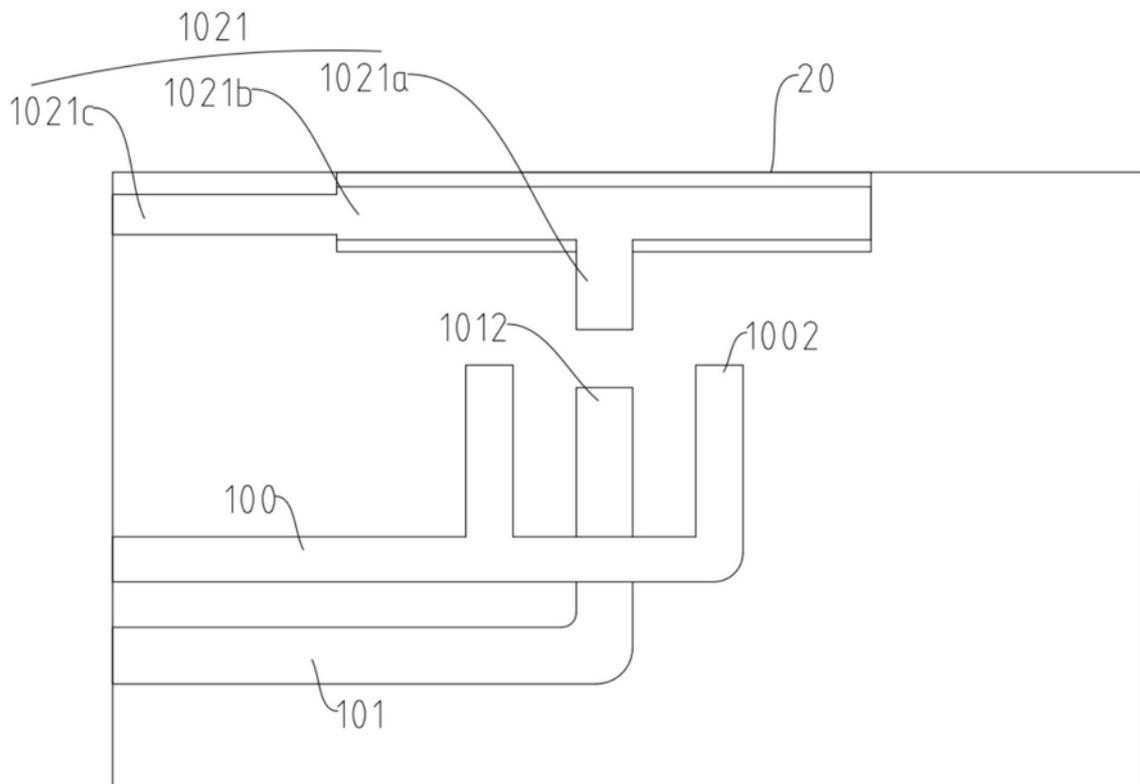


图4

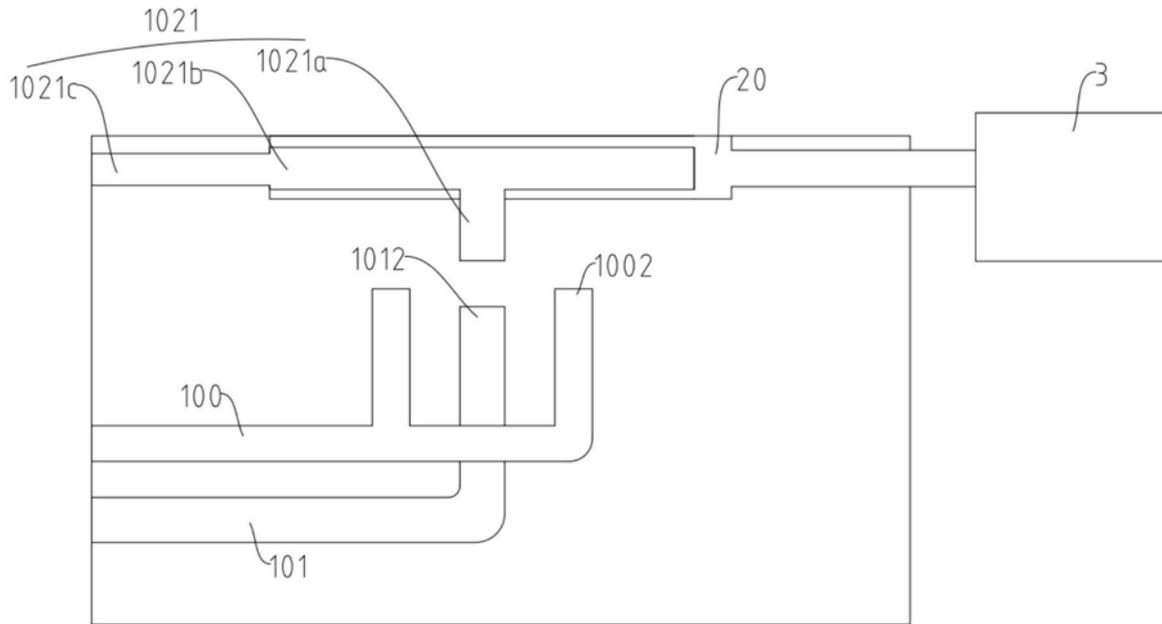


图5

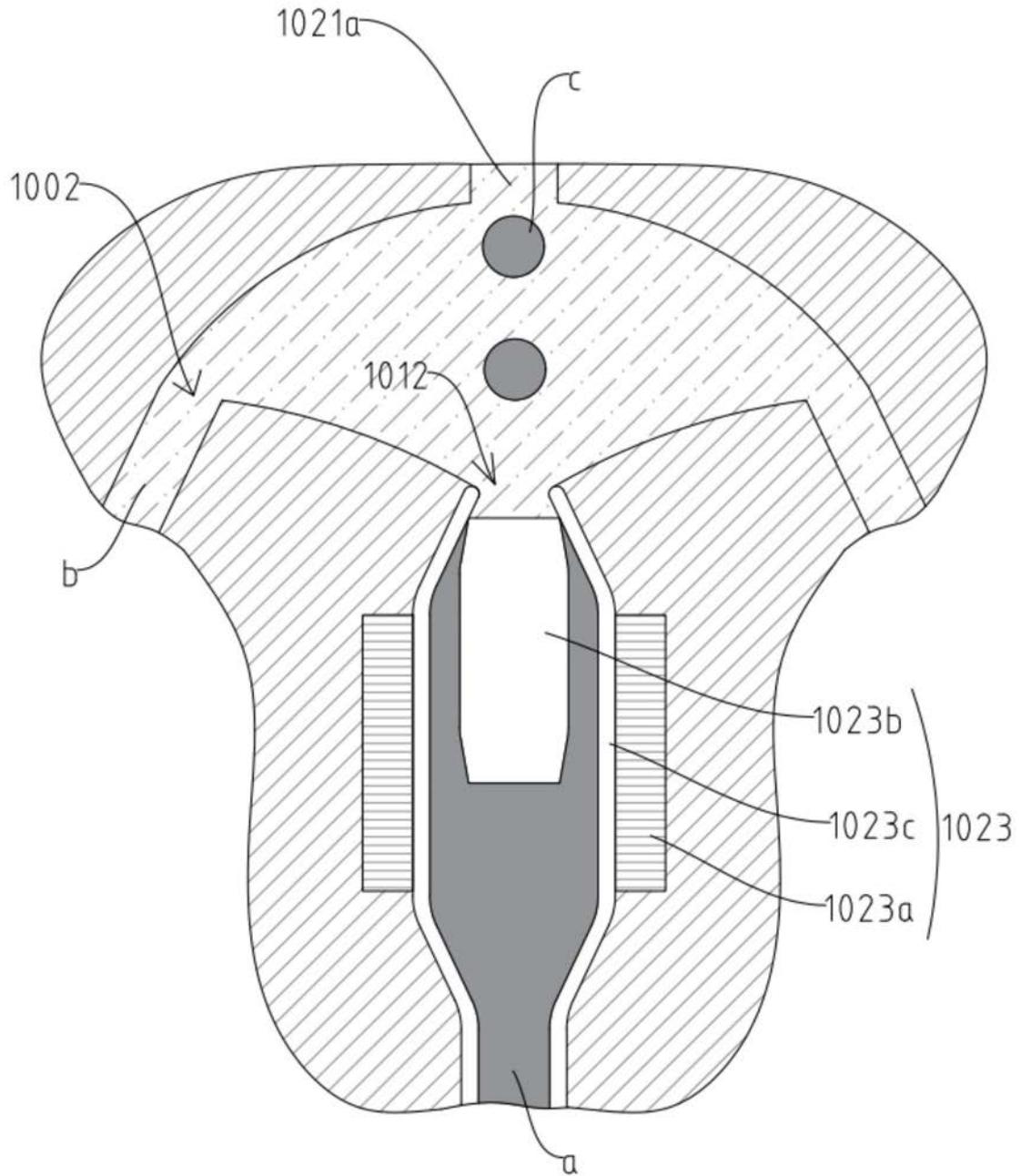


图6

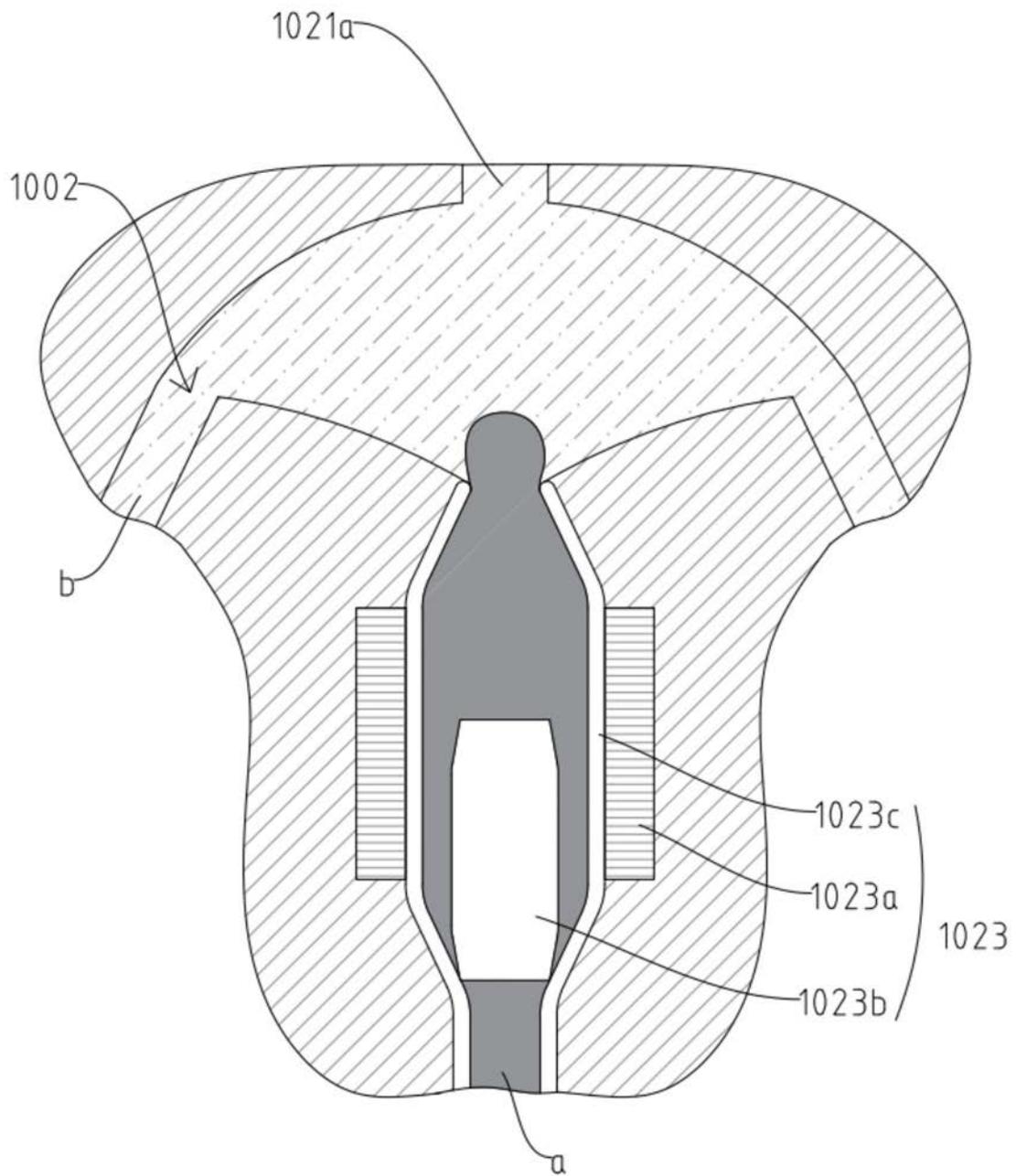


图7

1021

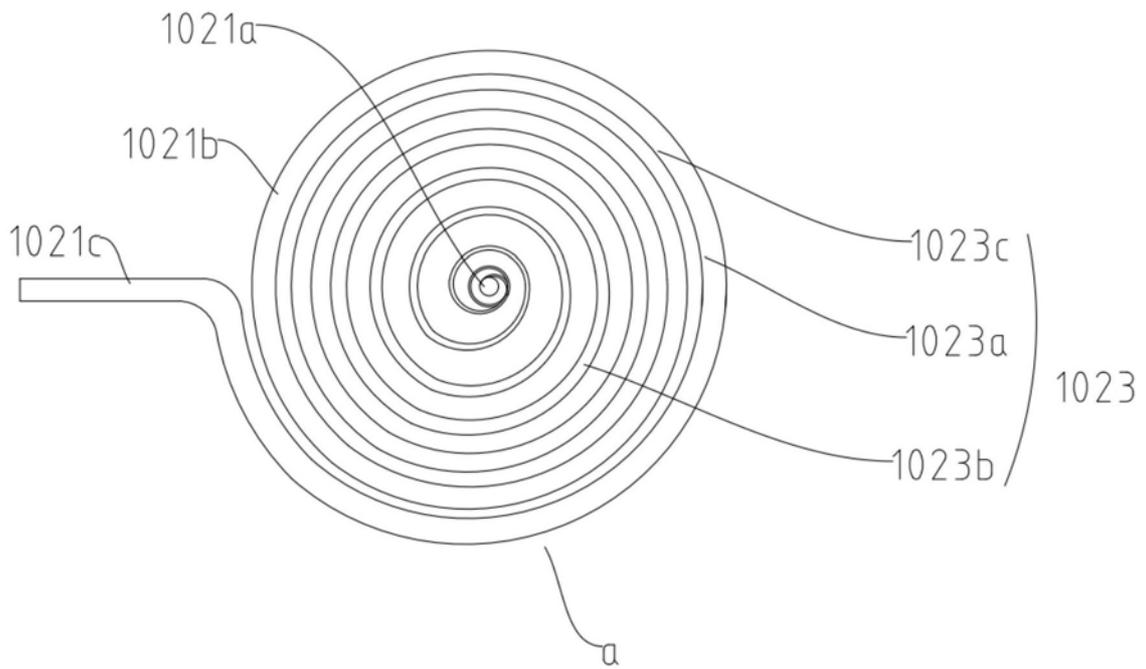


图8

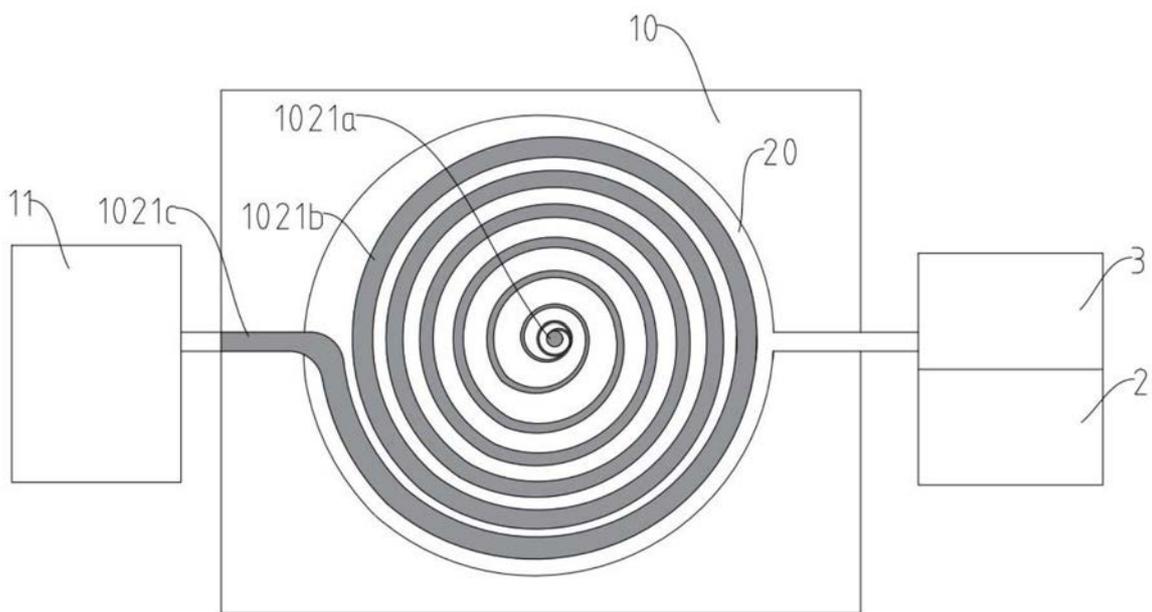


图9

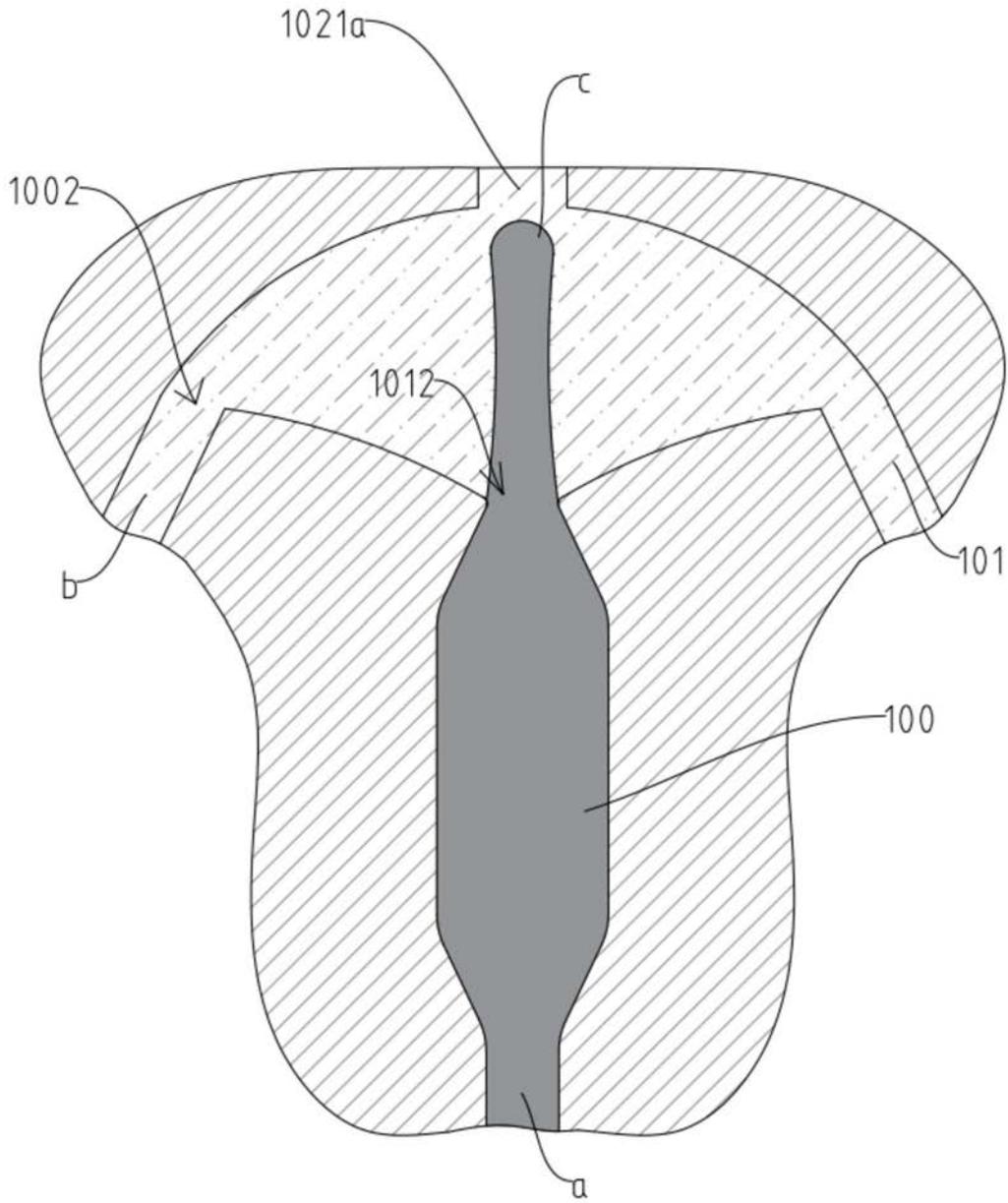


图10

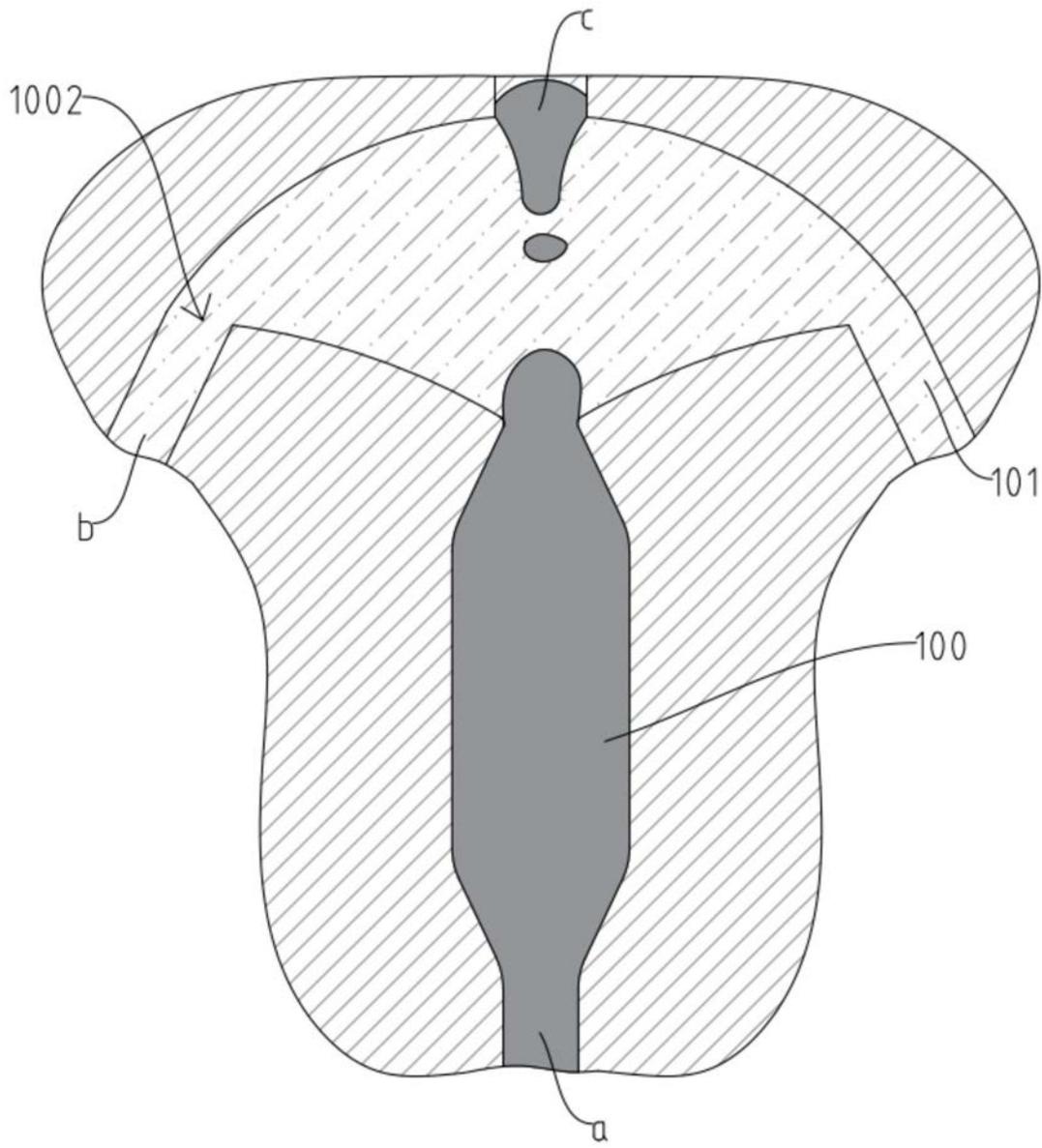


图11