

**УКРАЇНА****(19) UA (11) 120744 (13) C2****(51) МПК (2020.01)****B01L 3/00**

**МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ**

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2015 08841</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Тен Інцин (CN/US), Ліндер Вінсент (CH/US), Тейлор Джейсон (US/US), Стейнміллер Девід (US/US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>24.11.2010</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ОПКО ДАЙЕГНОСТИКС, ЕЛЕЛСІ, 4 Constitution Way, Suite E, Woburn, MA 01801, USA (US)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.02.2020</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/263,981</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: HOSOKAWA K ET AL: "Droplet-based nano/picoliter msxer using hydrophobic microcapillary vent", MICRO ELECTRO MECHANICAL SYSTEMS, 1999. TWELFTH IEEE INTERNATIONAL CONFERENCE ON ORLANDO, FL, USA 17-21 JAN. 1999, PISCATAWAY, NJ, USA, IEEE, US, 17 January 1999, p. 388-393 US 2004/0096358 A1, 20.05.2004 US 6911183 B1, 28.06.2005
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>24.11.2009</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>11.04.2016, Бюл.№ 7</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.02.2020, Бюл.№ 3</b>	
<b>(62)</b> Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): <b>, а201206864, 24.11.2010</b>	

**(54) МІКРОФЛЮЇДНА СИСТЕМА****(57) Реферат:**

В описі у загальних рисах розкриваються системи та способи змішування та доставлення флюїдів у мікрофлюїдних системах. Флюїди у деяких варіантах втілення можуть містити реагенти, які можуть брати участь в одній або кількох хімічних або біологічних реакціях. Деякі варіанти втілення стосуються систем та способів, у яких застосовуються один або кілька випускних клапанів для контрольованого пропускання та/або змішування частин флюїду у межах мікрофлюїдної системи. В оптимальному варіанті контроль над потоком, наприклад, послідовністю потоку флюїду, та/або зміна швидкості потоку, може досягатися шляхом відкриття та закривання одного або кількох випускних клапанів і шляхом застосування єдиного джерела потоку флюїду (наприклад, вакууму), що діє при практично незмінному тиску. Це може спростити функціонування та застосування пристрою цільовим користувачем.

**UA 120744 C2**

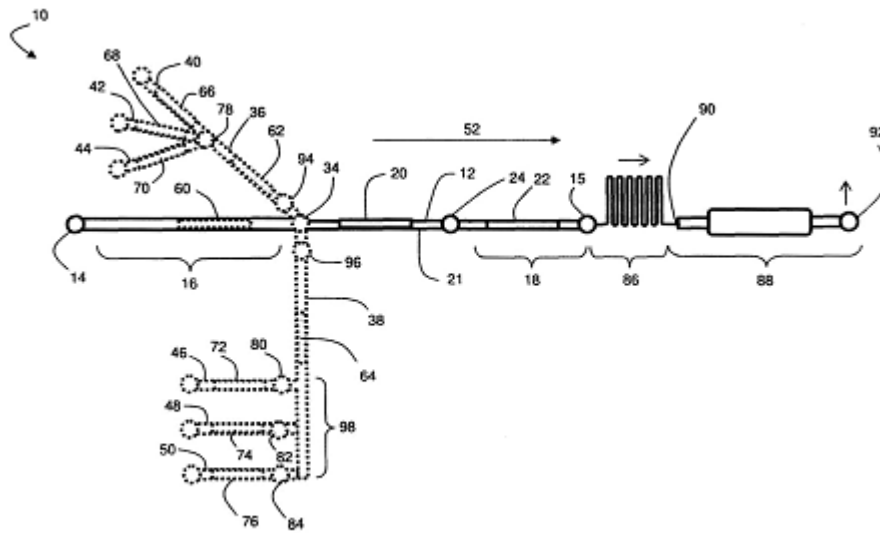


Fig. 1

Системи та способи змішування та доставлення флюїдів у мікрофлюїдних системах описувалися неодноразово. У деяких випадках флюїди містять реагенти, які можуть брати участь в одній або кількох хімічних або біологічних реакціях.

Маніпулювання з флюїдами відіграє важливу роль у таких галузях, як хімія, мікробіологія та біохімія. До цих флюїдів можуть належать рідини або гази, які можуть являти собою реагенти, розчинники, реактиви або промивальні рідини для хімічних або біологічних процесів. Хоча різні мікрофлюїдні способи та пристрої, такі, як мікрофлюїдні аналізи, можуть забезпечувати недорогі, чутливі й точні аналітичні платформи, маніпуляції з флюїдами, такими, як суміш багатьох флюїдів, введення проби, введення реагентів, зберігання реагентів, розділення флюїдів, збирання відходів, видобування флюїдів для зовнішнього аналізу та перенесення флюїдів з одного кристала до наступного, можуть бути пов'язаними з додатковими витратами та ускладненням. Відповідно, сприятливими були б досягнення у галузі, які могли б знизити витрати, спростити застосування і/або поліпшити маніпулювання флюїдами у мікрофлюїдних системах.

Системи та способи для змішування та доставлення флюїдів у мікрофлюїдних системах є загальновідомими. Предмет даного винаходу у деяких випадках включає взаємопов'язані продукти, альтернативні рішення конкретної проблеми та/або багато різних варіантів застосування однієї або кількох систем та/або пристроїв.

В одній групі варіантів втілення забезпечується низка способів. В одному варіанті втілення спосіб включає забезпечення пристрою, який включає головний канал, перший канал відгалуження, який містить перший флюїд, другий канал відгалуження, який містить другий флюїд, причому перший та другий канали відгалуження з'єднуються у місці перетину і перебувають у гідравлічному (пневматичному) з'єднанні з головним каналом, та випускний клапан, розташований між частиною першого каналу відгалуження та частиною головного каналу. Спосіб включає приведення в дію випускного клапана, що змушує перший та другий флюїди текти до місця перетину практично одночасно і забезпечує змішування принаймні частини першого та другого флюїдів для утворення змішаного флюїду.

В іншому варіанті втілення спосіб включає забезпечення пристрою, який включає вхідну частину каналу, яка містить перший флюїд, вихідну частину каналу, яка містить другий флюїд, відмінний від першого флюїду, та випускний клапан, розташований між вхідною та вихідною частинами каналу. Коли перша та друга частини каналу перебувають у гідравлічному (пневматичному) з'єднанні одна з одною, другий флюїд тече у вихідній частині каналу без суттєвого протікання першого флюїду. Спосіб також включає протікання другого флюїду з вхідної частини каналу до вихідної частини каналу після протікання першого флюїду.

В іншій групі варіантів втілення передбачено низку пристроїв. В одному варіанті втілення пристрій включає впуск, випуск, вхідну частину каналу у гідравлічному (пневматичному) з'єднанні з впуском, вихідну частину каналу у гідравлічному (пневматичному) з'єднанні з випуском та випускний клапан, розташований між вихідною та вхідною частинами каналу. Перший флюїд зберігається у принаймні одній частині, якою може бути вхідна або вихідна частина каналу, і пристрій герметизують, складають і пристосовують для зберігання першого флюїду у пристрої протягом принаймні однієї години перед першим застосуванням.

В іншому варіанті втілення пристрій включає впуск, випуск, головний канал між впуском та випуском і перший та другий випускні клапани, послідовно розташовані уздовж головного каналу між впуском та випуском.

Інші переваги та нові особливості даного винаходу стануть очевидними по ознайомленню з представленим нижче детальним описом різних необмежувальних варіантів втілення винаходу при розгляді разом із супровідними фігурами. У разі, коли даний опис та документ, включений шляхом посилання, включають суперечливе і/або несумісне розкриття, переважну силу має даний опис. Якщо два або більше документів, включених шляхом посилання, включають суперечливе і/або несумісне розкриття відносно один одного, переважну силу має документ з пізнішою датою набрання чинності.

Необмежувальні варіанти втілення даного винаходу описуються на прикладах з посиланням на супровідні фігури, які є схематичними, без дотримання масштабу. На фігурах кожен показаний ідентичний або майже ідентичний компонент, як правило, представлено одним числом. Для зрозумілості: не кожен компонент позначено на кожній фігурі, так само, як показано не кожен компонент кожного з варіантів втілення винаходу, якщо у такому показі немає необхідності для розуміння винаходу спеціалістами у даній галузі. Серед фігур:

Фіг. 1 включає схематичне зображення пристрою, який включає певну кількість випускних клапанів, згідно з однією групою варіантів втілення;

Фіг. 2A-2F включають, згідно з однією групою варіантів втілення, схематичні зображення у розрізі випускних клапанів, які можуть застосовуватися в описаних авторами пристроях;

Фіг. 3A-3D включають типові принципові схеми каналів, які включають один або кілька випускних клапанів, згідно з однією групою варіантів втілення;

5 Фіг. 4A-4I включають принципові схеми розгалужених каналів згідно з однією групою варіантів втілення;

Фіг. 5A-5B включають схематичні зображення флюїдних пробок у каналі пристрою згідно з однією групою варіантів втілення;

10 Фіг. 6A-6C включають типові схематичні зображення різного розташування флюїдних пробок у каналах пристрою згідно з однією групою варіантів втілення;

Фіг. 7 включає типові схематичні зображення пристрою, який включає певну кількість зон виявлення, згідно з однією групою варіантів втілення; і

Фіг. 8 включає графік сумарного об'єму змішаного флюїду залежно від часу згідно з однією групою варіантів втілення.

15 В описі в цілому розкриваються системи та способи для змішування та доставлення флюїдів у мікрофлюїдних системах. Рідини у деяких варіантах втілення можуть містити реагенти, які можуть брати участь в одній або кількох хімічних або біологічних реакціях. Деякі варіанти втілення стосуються систем та способів, у яких застосовуються один або кілька випускних клапанів для контрольованого пропускання та/або змішування частин флюїду в мікрофлюїдній системі. Випускні клапани можуть включати, наприклад, порт у гідравлічному (пневматичному) 20 з'єднанні з мікрофлюїдним каналом, у якому розташовується флюїд, і можуть приводитись у дію шляхом поміщення затвора над отвором порту або шляхом знімання затвора з отвору порту. У деяких варіантах втілення затвор може включати клапанний механізм, такий, як механічний клапан, функціонально з'єднаний з трубою у гідравлічному (пневматичному) з'єднанні з портом. Як правило, відкривання випускного клапана дозволяє портові функціонувати як випускний 25 клапан. Якщо порт функціонує як випускний клапан, флюїд, який розташовується на одній стороні випускного клапана, тече, тоді, як флюїд, розташований на протилежній стороні випускного клапана відносно першого флюїду, залишається нерухомим. Коли клапан є закритим, порт перестає функціонувати як випускний клапан, і флюїд, розташований з обох 30 сторін випускного клапана, може текти через систему у напрямку випуску. В оптимальному варіанті контроль над потоком, наприклад, послідовність потоку флюїду та/або зміна швидкості потоку, може досягатися шляхом відкривання та закривання одного або кількох випускних клапанів і шляхом застосування єдиного джерела потоку флюїду (наприклад, вакууму), яке функціонує при практично незмінному тиску. Це може спростити функціонування та 35 застосування пристрою цільовим користувачем.

Випускні клапани можуть приводитись у дію для контролю за переміщенням флюїду в мікрофлюїдній системі. Наприклад, флюїди можуть періодично зберігатись у каналі, а після закривання випускного клапана, розташованого уздовж каналу, флюїди можуть послідовно текти у напрямку випуску каналу. У деяких випадках флюїди можуть зберігатись в окремих 40 каналах, які перетинаються, а після закривання випускного клапана флюїди течуть разом у напрямку точки перетину. Ця група варіантів втілення може застосовуватися, наприклад, для контрольованого змішування флюїдів при їх спільному протіканні. Розрахунок часу доставки та об'єм флюїду, який доставляється, регулюють, наприклад, через розрахунок часу приведення в дію випускного клапана.

45 В оптимальному варіанті описані авторами випускні клапани можуть функціонувати без зменшення розрізу мікрофлюїдного каналу, на якому вони функціонують, як може траплятися з деякими клапанами існуючого рівня техніки. Такий режим роботи може бути ефективним для уникнення витоків через клапан. Крім того, через застосування випускних клапанів деякі описані авторами системи та способи не вимагають застосування певних внутрішніх клапанів, що може 50 бути проблематичним, наприклад, через їх велику вартість, складність у виготовленні, крихкість, обмежену сумісність зі змішаними газорідними системами та/або ненадійність у мікрофлюїдних системах. Завдяки використанню зовнішнього клапана, такого, як випускний клапан, застосовуються макромасштабні (а не мікромасштабні) механічні особливості, які зазвичай вимагають менших витрат у виготовленні і є більш надійними в експлуатації. Крім того, 55 описані авторами зовнішні клапани добре функціонують з гетерогенними флюїдами (наприклад, комбінаціями газів/рідин) та флюїдами, які містять бульбашки, крапельки та/або частинки.

У деяких варіантах втілення флюїди, які застосовують в описаних авторами системах, можуть зберігатись у самих системах. Якщо зовнішні клапани можуть контролювати розрахунок часу доставлення реагента, для експлуатації деяких подібних систем упорскування рідких

реагентів не вимагається. Можливість експлуатації систем без здійснення зовнішніх з'єднань з джерелами флюїду може значно спростити роботу.

Описані авторами пристрої та системи можуть виготовлятися з невеликими витратами і у деяких випадках можуть бути одноразовими. Крім того, описані авторами пристрої та системи можуть швидко виготовлятися завдяки відсутності у деяких варіантах втілення складних механічних особливостей. Ці переваги дозволяють випробувати й втілювати багато різних конфігурацій, які можуть бути прийнятними для великої кількості хімічних та біологічних систем (наприклад, біологічних аналізів). Інші переваги більш детально описуються нижче.

Описані авторами системи та способи можуть застосовуватись у різних галузях. У деяких випадках системи та способи можуть застосовуватись для контролювання потоку флюїду та змішування в різних мікрофлюїдних системах, таких, як, наприклад, мікрофлюїдні діагностичні платформи у місці надання медичної допомоги, мікрофлюїдні лабораторні системи для хімічного аналізу, флюїдні контрольні системи у клітинних культурах або біореакторах і т. ін. Описані авторами пристрої, системи та способи у деяких випадках можуть бути особливо корисними, якщо потрібен недорогий, надійний, одноразовий мікрофлюїдний пристрій. Описаний авторами контроль над потоком може застосовуватись для здійснення будь-якої прийнятної хімічної та/або біологічної реакції. Наприклад, описаний авторами контроль над потоком може застосовуватись для контролю над перенесенням реагента в аналізах антитіл з використанням нестійких вихідних речовин для реакції, таких, як аналіз розчину срібла, описаний у прикладах.

Пристрої, компоненти, системи та способи, описані авторами, можуть комбінуватися з тими, які описувались у Міжнародній публікації патенту № WO2005/066613 (Міжнародна патентна заявка під реєстраційним номером PCT/US2004/043585), зареєстрований 20 грудня 2004 р. під назвою "Assay Device and Method"; Міжнародній публікації патенту № WO2005/072858 (Міжнародна патентна заявка під реєстраційним номером PCT/US2005/003514), зареєстрований 26 січня 2005 р. під назвою "Fluid Delivery System and Method"; Міжнародній публікації патенту № WO2006/113727 (Міжнародна патентна заявка під реєстраційним номером PCT/US06/14583), зареєстрований 19 квітня 2006 р. під назвою "Fluidic Structures Including Meandering and Wide Channels"; Патентній заявці США № 12/113,503, зареєстрований 1 травня 2008 р. під назвою "Fluidic Connectors and Microfluidic Systems"; Патентній заявці США № 12/196,392, зареєстрований 22 серпня 2008 р. під назвою "Liquid containment for integrated assays"; Патентній заявці США № 12/428,372, зареєстрований 22 квітня 2009 р. під назвою "Flow Control in Microfluidic Systems"; Патентній заявці США № 61/138,726, зареєстрований 18 грудня 2008 р. під назвою "Reagent Storage in Microfluidic Systems and Related Articles and Methods"; та Патентній заявці США № 61/149,253, зареєстрований 2 лютого 2009 р. під назвою "Structures for Controlling Light Interaction with Microfluidic Devices", кожна з яких є включеною до цього опису шляхом посилання в повному обсязі.

Далі описується низка типових пристроїв, які включають випускні клапани та інші компоненти.

Фіг. 1 включає типове схематичне зображення пристрою, який включає один або кілька випускних клапанів та один або кілька флюїдів, згідно з однією групою варіантів втілення. У групі варіантів втілення, які пояснюються на Фіг. 1, пристрій 10 включає канал 12, який включає впуск 14, випуск 15, вхідну частину 16 та вихідну частину 18. Канал також може містити флюїд у принаймні одній з частин, до яких належать вхідна та вихідна частини каналу, такий, як перший флюїд 20. Канал також може містити, додатково або замість першого флюїду, другий флюїд 22. У варіантах втілення, які передбачають зберігання кількох флюїдів, ці флюїди можуть бути відокремлені один від одного однією або кількома незмішуваними відокремлювальними флюїдними пробками (наприклад, таким відокремлювальним флюїдом, як газ (наприклад, повітря) або олія). У деяких випадках пристрій (включаючи будь-які впуски, випуски та випускні клапани) герметизують, складають і пристосовують для зберігання флюїду (наприклад, будь-якого або обох флюїдів 20 та 22) у пристрої перед першим застосуванням пристрою цільовим користувачем.

Як показано для пояснення на Фіг. 1, перший флюїд 20 та другий флюїд 22 не перебувають у прямому контакті один з одним. Наприклад, перший та другий флюїди у каналі можуть бути розділені третім флюїдом 21, який є незмішуваним як з першим, так і з другим флюїдами. В одній групі варіантів втілення обидва флюїди 20 та 22 можуть бути рідинами, розділеними, наприклад, пробкою з газу, розташованою між ними. В іншому варіанті втілення флюїди 20 та 22 є рідинами, розділеними третьою рідиною, яка є незмішуваною з обома рідинами. Якщо використовується більше двох флюїдів, може застосовуватись будь-яка прийнятна комбінація газів та рідин для розділення кількох частин флюїду у каналі(ах).

Пристрій 10 також включає випускний клапан 24, розташований між вихідною та вхідною частинами каналу. У контексті даного опису "випускний клапан" означає клапан, який включає порт у гідравлічному (пневматичному) з'єднанні з каналом та механізм, який може відкривати й закривати порт, причому випускний клапан відкриває внутрішню частину каналу або щільно закриває внутрішню частину каналу від зовнішнього середовища за межами внутрішньої частини каналу. Прикладами зовнішнього середовища можуть бути, наприклад, навколишнє середовище (наприклад, повітря) та резервуар, який містить флюїд (наприклад, стиснутий або нестиснутий газ).

Фіг. 2A-2F включають типові схематичні зображення у розрізі випускного клапана. У групі варіантів втілення, які пояснюються на Фіг. 2A-2B, випускний клапан 24A розташовується суміжно з каналом 12. Випускний клапан включає порт 26A у гідравлічному (пневматичному) з'єднанні з каналом. Крім того, випускний клапан включає ущільнювач 28A (наприклад, кришку), який може переміщуватися привідним механізмом 30A. На Фіг. 2A випускний клапан є відкритим, таким чином, щоб канал 12 був відкритим у навколишнє середовище 32 через порт 26A. На Фіг. 2B випускний клапан є закритим, таким чином, щоб канал 12 був ізольованим від навколишнього середовища 32 ущільнювачем 28A. Як показано у типових варіантах втілення на Фіг. 2C-2D, випускний клапан 24B включає ущільнювач 28B у формі пробки, яка може блокувати відкривання порту 26B. Ущільнювач 28B у деяких варіантах втілення може піддаватися деформації.

Як показано у типових варіантах втілення на Фіг. 2E-2F, випускний клапан 24C включає клапанний механізм 31, функціонально з'єднаний з трубою 33, яка обмежує канал (наприклад, мікрофлюїдний канал), що забезпечує протікання флюїду. Труба є приєднаною до пластини 35, яка при притисканні до основи для мікрофлюїду (наприклад, зовнішньої поверхні 27) може утворювати непроникне для флюїду ущільнення. Ущільнювач може бути утворений з застосуванням стиснутої прокладки або ущільнювального кільця 37 або будь-якого іншого прийнятного компонента, як детальніше описується далі. В альтернативному варіанті труба може бути впресована у порт. Як показано на Фіг. 2E-2F, клапан перебуває у флюїдному з'єднанні з портом 26C. Клапан може відкриватися й закриватися шляхом приведення в дію клапанного механізму 31. Коли клапан є відкритим, наприклад, як показано на Фіг. 2E, флюїд у трубі 33 може вільно текти через клапанний механізм. В цьому та інших варіантах втілення канал 12 є відкритим у середовище 39 і перебуває у гідравлічному (пневматичному) з'єднанні з ним на іншому кінці труби. Коли клапан є закритим, наприклад, як показано на Фіг. 2F, флюїд у трубі 33 не може протікати через клапанний механізм; отже, канал 12 є ізольованим від середовища 39 і перестає перебувати у гідравлічному (пневматичному) з'єднанні з ним на іншому кінці труби. Слід зазначити, що середовище 39 може бути будь-яким прийнятним середовищем, включаючи навколишнє середовище (наприклад, труба може бути відкритою у повітря) та резервуар, який містить флюїд (наприклад, газ, такий, як стиснуте повітря або азот).

Спеціаліст у даній галузі зможе вибрати прийнятний привідний механізм та/або ущільнювач для відповідного застосування. Необмежувальні приклади клапанного механізму, який може бути функціонально з'єднаний з трубою або іншим прийнятним компонентом випускного клапана, включають мембранний клапан, кульовий клапан, запірний клапан, дросельний клапан, прохідний запірний клапан, голчастий клапан, клапан з затискачем або тарілчастий клапан. Клапанний механізм може приводитись у дію будь-якими прийнятними засобами, включаючи соленоїд, двигун, ручний спосіб або гідравлічний/пневматичний тиск. Крім того, може застосовуватися будь-який прийнятний ущільнювач. У деяких варіантах втілення ущільнювач може включати гумовий або інший еластомерний матеріал, який у деяких випадках вибирають таким чином, щоб він був сумісним з одним або кількома флюїдами у межах системи. Прийнятними матеріалами для ущільнювача є, крім інших, природні каучуки, термопласти, синтетичні каучуки (наприклад, фторополімери, неопрен, нітрil, силікон, фторосилікон і т. ін.) або їх комбінації. Ущільнювач у деяких варіантах втілення може бути прикріплений або суцільно сформований на поверхні випускного клапана. У деяких випадках ущільнювач може включати виступ (не показано) на поверхні випускного клапана, призначений для зачеплення з відповідним вирізом на поверхні пристрою (або навпаки), таким чином, щоб у разі, коли випускний клапан перебуває у закритій позиції, виступ зачеплювався з вирізом для утворення ущільнення.

У деяких випадках один або кілька випускних клапанів можуть приводитись у дію електронними засобами. Наприклад, у деяких варіантах втілення датчик може перебувати у функціональному зв'язку з привідним механізмом та/або мікропроцесором, здатним відкривати або закривати випускний клапан у відповідь на сигнал, визначений у межах системи. У деяких випадках випускний клапан може приводитись у дію електронними засобами згідно з

розрахунком часу, який визначається, наприклад, заданою програмою, яка виконується мікропроцесором. Слід розуміти, що можуть передбачатися будь-яка з описаних авторами прийнятних систем контролю та технологій у комбінації з іншими окремо не описаними системами контролю для забезпечення іншої або додаткової функціональності.

Випускний клапан у деяких випадках може бути розташований таким чином, щоб порт розташовувався суміжно з принаймні частиною мікрофлюїдного каналу (наприклад, над нею). Наприклад, у деяких варіантах втілення порт може включати отвір, який з'єднує внутрішню частину каналу з зовнішньою поверхнею 27 пристрою, в якому утворено канал, як показано на Фіг. 2A-2B. Хоча на Фіг. 2A-2B показано отвір порту, що перебуває у прямому сусідстві з зовнішньою поверхнею 27, в інших варіантах втілення, таких, як показано на Фіг. 2C-2D, отвір порту може з'єднуватися з внутрішньою частиною каналу через проміжний канал 29. У деяких варіантах втілення канал є утвореним у пристрої, і порт може бути сформований таким чином, щоб проходити у напрямку, який по суті перебуває за межами площини пристрою. Наприклад, у деяких варіантах втілення порт може бути утворений шляхом просвердлювання отвору у верхній поверхні основи, у якій утворено канал. В інших варіантах втілення порт може бути сформований в основі, виготовленій шляхом лиття під тиском за допомогою штифта, розташованого у порожнині форми, наприклад, як описано у Прикладі 1.

Випускний клапан застосовують для контролю над переміщенням флюїду в межах системи каналів. Як показано на Фіг. 1, на випуск 92 (з закритим випуском 15, або на 15 з закритим випуском 92) може подаватися вакуум, який може тягти флюїд 22 до випуску в напрямку стрілки 52. Коли випускний клапан 24 є відкритим, флюїд із зовнішнього середовища поза межами внутрішньої частини каналу може втягуватися через випускний клапан у канал. Наприклад, якщо флюїдом у зовнішньому середовищі є навколишнє повітря, це повітря може надходити у внутрішню частину каналу після відкриття випускного клапана. У деяких випадках цей флюїд із зовнішнього середовища може змішуватися з флюїдом всередині системи каналу. Наприклад, у варіантах втілення, у яких флюїд 21, який перебуває у випускному клапані 24, є газом, навколишнє повітря, яке надходить у канал, може змішуватися з флюїдом 21.

У деяких випадках, наприклад, у випадках, коли порт випускного клапана перебуває у гідравлічному (пневматичному) з'єднанні з навколишнім повітрям, опір потокові флюїду 21 або будь-якого іншого флюїду, який межує з флюїдом 20, може бути меншим за опір потокові самого флюїду 20, і у таких випадках флюїд 20 може залишатися практично нерухомим усередині каналу навіть тоді, коли джерело вакууму застосовують після флюїду 20. Це може забезпечувати потік флюїду 22 через вихідну частину каналу без суттєвого потоку флюїду 20. Коли випускний клапан 24 є закритим, навколишнє повітря вже не може втягуватись у канал через випускний клапан, і флюїд 20 переноситься через канал 12 у напрямку стрілки 52.

У деяких варіантах втілення описаний авторами пристрій включає певну кількість випускних клапанів. Пристрій може включати, наприклад, кілька випускних клапанів, розташованих послідовно уздовж головного каналу між впуском та випуском головного каналу. Наприклад, група варіантів втілення, показаних на Фіг. 1, включає необов'язковий другий випускний клапан 34, який розташовується послідовно з випускним клапаном 24, між впуском 14 та випуском 15 уздовж каналу 12.

У деяких випадках пристрій може включати один або кілька каналів відгалуження, тобто, каналів, які перетинаються з іншим каналом пристрою у точці перетину. Наприклад, у деяких варіантах втілення пристрій включає першу вхідну частину, яка включає перший канал відгалуження, та другу вхідну частину, яка включає другий канал відгалуження. Перший та другий канали відгалуження у деяких випадках можуть перетинатися один з одним. Крім того, один або кілька каналів відгалуження можуть перебувати у гідравлічному (пневматичному) з'єднанні з вихідною частиною каналу. У деяких випадках пристрій включає один або кілька каналів відгалуження у гідравлічному (пневматичному) з'єднанні головним каналом, і будь-який з них може містити один або кілька флюїдів, які в ньому зберігаються (наприклад, перед першим застосуванням). Наприклад, у групі варіантів втілення, які пояснюються на Фіг. 1, пристрій 10 необов'язково включає канали 36 та/або 38, які відгалужуються від головного каналу 12. Канали 36 та 38 перетинаються у місці необов'язкового випускного клапана 34 і перебувають у гідравлічному (пневматичному) з'єднанні з вихідними частинами каналу 12 (наприклад, вихідною частиною 18). Кожен з каналів відгалуження у деяких варіантах втілення також може включати канали відгалуження. Наприклад, пристрій може включати будь-який з каналів 40, 42 та 44, які відгалужуються від каналу 36. Крім того, у деяких випадках пристрій може включати будь-який з каналів 46, 48 та 50, які відгалужуються від каналу 38. Необов'язково один або кілька випускних клапанів можуть бути пов'язаними з одним або

кількома каналами відгалуження. Додаткові варіанти розташування випускних клапанів та каналів, а також пов'язані з ними функції, більш детально описуються нижче.

В одній групі варіантів втілення вхідна частина каналу (наприклад, головного каналу) може служити як перший канал відгалуження, і пристрій також може включати другий канал відгалуження, причому перший та другий канали відгалуження з'єднуються у місці перетину і перебувають у гідравлічному (пневматичному) з'єднанні з вихідною частиною каналу. У групі варіантів втілення, які пояснюються на Фіг. 1, вхідна частина 16 головного каналу 12 може служити як перший канал відгалуження, тоді, як будь-який або обидва з каналів 36 та 38 можуть служити як другий (або третій) канали відгалуження.

Описане авторами розташування каналів може застосовуватися для зберігання флюїдів у будь-якій прийнятній конфігурації. Будь-який з каналів відгалуження може містити один або кілька флюїдів замість або додатково до одного або кількох флюїдів, які можуть міститись у головному каналі. Наприклад, перший флюїд може міститись у головному каналі, а другий флюїд може міститись у першому каналі відгалуження. У деяких випадках третій флюїд може міститись у другому каналі відгалуження, і т. д. Наприклад, у групі варіантів втілення, які пояснюються на Фіг. 1, вхідна частина 16 може містити необов'язковий флюїд 60, необов'язковий канал відгалуження 36 може містити необов'язковий флюїд 62, і необов'язковий канал відгалуження 38 може містити необов'язковий флюїд 64. Крім того, необов'язкові канали відгалуження 40, 42 та 44 можуть містити необов'язкові флюїди, 66, 68 та 70, відповідно, і необов'язкові канали відгалуження 40, 42 та 44 можуть містити необов'язкові флюїди, 72, 74 та 76, відповідно. У деяких випадках один або кілька таких флюїдів можуть зберігатися й бути щільно закритими у пристрої перед першим застосуванням.

Випускні клапани можуть розташовуватись у будь-якому прийнятному місці у межах пристрою. У деяких випадках випускні клапани розташовуються між двома флюїдами (наприклад, двома флюїдами, що зберігаються). Наприклад, у групі варіантів втілення, які пояснюються на Фіг. 1, випускний клапан 24 розташовується між першим флюїдом 20 та другим флюїдом 22. У додатковому або альтернативному варіанті необов'язковий випускний клапан 34 може розташовуватися між необов'язковим третім флюїдом 60 і першим флюїдом 20 та/або другим флюїдом 22. У деяких випадках випускний клапан розташовується між частиною першого каналу відгалуження та частиною головного каналу. Наприклад, випускний клапан може розташовуватися у місці перетину двох або більшої кількості каналів, наприклад, у місці перетину каналу відгалуження та головного каналу. Наприклад, як показано на Фіг. 1, необов'язковий випускний клапан 34 розташовується у місці перетину каналу 12 та необов'язкових каналів 36 та 38. Крім того, необов'язковий випускний клапан 78 розташовується у місці перетину необов'язкових каналів 40, 42, 44 та 36. У деяких випадках один або кілька випускних клапанів можуть розташовуватись у частині каналу відгалуження. Наприклад, як показано на Фіг. 1, канали відгалуження 46, 48 та 50 включають випускні клапани 80, 82 та 84, відповідно, які розташовуються у частинах каналів відгалуження, що не перетинаються.

Також забезпечуються способи переміщення та/або змішування флюїдів. В одній групі варіантів втілення спосіб включає переміщення одного або кількох флюїдів у той час, як один або кілька інших флюїдів тримаються у практично нерухомому стані. Наприклад, у групі варіантів втілення, які пояснюються на Фіг. 1, до каналу 12 може бути застосований градієнт тиску, наприклад, шляхом подачі негативного тиску на випуск (наприклад, випуск 15 при закритому випуску 92 або випуск 92 при закритому випуску 15). Коли випускний клапан 24 перебуває у відкритій позиції, градієнт тиску може викликати протікання флюїду 22 через канал 12 у напрямку стрілки 52. Це може траплятися без суттєвого потоку флюїду 20, як описано авторами. У деяких варіантах втілення навколишнє повітря, яке має нижчий опір потокові флюїду порівняно з флюїдом 20 у каналі 12, може втягуватися через випускний клапан 24, що дозволяє флюїдові 20 залишатися практично нерухомим. У деяких варіантах втілення другий флюїд з частини каналу, розташованої перед частиною, з якої тече перший флюїд, може переміщуватися через приведення в дію випускного клапана між вхідною та вихідною частинами каналу, таким чином, щоб випускний клапан закривався. Наприклад, як показано на Фіг. 1, коли випускний клапан 24 перебуває у закритій позиції, а вхідний впуск (наприклад, впуск 14) або випускний клапан (наприклад, випускний клапан 34) є відкритим, градієнт тиску може викликати протікання флюїду 20 через канал 12 у напрямку стрілки 52.

Розрахунок часу потоку флюїду також може контролюватися з застосуванням описаних авторами систем та способів. Наприклад, у деяких варіантах втілення флюїди 22 та 20 можуть переміщуватися через канал 12 практично одночасно (наприклад, через застосування вакууму після закривання випускного клапана 24). В інших варіантах втілення флюїди 22 та 20 можуть переміщуватися через канал 12 послідовно (наприклад, через застосування вакууму до



закривання випускного клапана 24, що забезпечує переміщення флюїду 22, з наступним закриванням випускного клапана 24 для переміщення флюїду 20). Ці способи зазвичай можуть застосовуватися для контролю над потоком будь-якого флюїду в межах будь-якого каналу шляхом закривання відповідних випускних клапанів між джерелом негативного тиску та флюїдом, який бажано перемістити у межах каналу. Наприклад, якщо потрібне переміщення необов'язкового флюїду 62, негативний тиск може бути застосований до випуску 92, коли випуск 15 та випускні клапани 24 34 та 94 є закритими (і тоді, коли клапан перед флюїдом 62, такий, як випускний клапан 78, залишається відкритим). У деяких випадках це переміщення відбувається тоді, коли інші гілки, такі, як гілки 16 та 38, включають впуски або випускні клапани, розташовані перед будь-яким флюїдом, який міститься у гілках, перебувають у закритій позиції, або у пристроях, які не включають інших гілок, таких, як гілки 16 та 38. При застосуванні цих та інших способів флюїди можуть переміщуватися до потрібного місця (наприклад, місця реакції) у межах флюїдної системи у конкретні задані моменти часу і у певному порядку для здійснення реакції або інших флюїдних процесів. Крім того, описані авторами пристрої та способи дозволяють роз'єднати першу серію процесів з другою серією процесів. Наприклад, час змішування двох або більшої кількості флюїдів в одній або кількох ділянках змішування може роз'єднаний з часом інкубації зразка у реакційній зоні, оскільки кожен з цих процесів може контролюватися незалежно.

Винахід передбачає й інші переваги та приклади.

Також забезпечуються способи змішування двох або більшої кількості флюїдів. Змішування у деяких випадках може включати застосування каналів відгалуження. У деяких варіантах втілення спосіб включає забезпечення у пристрої головного каналу, першого каналу відгалуження, який містить перший флюїд, та другого каналу відгалуження, який містить другий флюїд, причому перший та другий канали відгалуження з'єднуються у місці перетину і перебувають у гідравлічному (пневматичному) з'єднанні з головним каналом. У деяких варіантах втілення перший канал відгалуження може включати частину головного каналу, яка знаходиться перед місцем перетину. Наприклад, у групі варіантів втілення, які пояснюються на Фіг. 1, головний канал може включати канал 12, тоді, як перший канал відгалуження може включати вхідну частину 16 (що містить флюїд 60), а другий канал відгалуження може включати канал 36 (що містить флюїд 62). У деяких випадках перший та другий канали відгалуження обидва відхиляються від напрямку головного каналу. Наприклад, як показано на Фіг. 1, головний канал може включати канал 12, причому перший канал відгалуження включає канал 36 (що містить флюїд 62), і другий канал відгалуження включає канал 38 (що містить флюїд 64). У деяких варіантах втілення пристрій може включати випускний клапан, розташований між частиною першого каналу відгалуження та частиною головного каналу. У деяких випадках випускний клапан може бути розташований у місці перетину першого та другого каналів відгалуження. Наприклад, як показано на Фіг. 1, випускний клапан 34 розташовується у місці перетину каналів 12, 38 та 36. У деяких варіантах втілення випускний клапан може розташовуватися перед місцем перетину каналів відгалуження. Наприклад, як показано на Фіг. 1, необов'язковий випускний клапан 94 розташовується над каналом 36, перед місцем перетину каналів 36 та 38. У деяких випадках пристрій може включати випускний клапан, розташований між частиною другого каналу відгалуження та частиною головного каналу. Як показано на Фіг. 1, випускний клапан 34 розташовується між другим каналом відгалуження 38 та головним каналом 12. Крім того, необов'язковий випускний клапан 96 розташовується між частиною другого каналу 38 та головним каналом 12.

У деяких варіантах втілення спосіб змішування може включати приведення в дію принаймні одного випускного клапана при забезпеченні градієнта тиску між двома отворами у пристрої (наприклад, впуском та випуском) для протікання першого та другого флюїдів до місця перетину двох або більшої кількості каналів. Протікання першого та другого флюїдів до місця перетину може відбуватися практично одночасно. У деяких випадках принаймні частина кожного з флюїдів, які переміщуються до місця перетину, може змішуватися для утворення змішаного флюїду. Єдиний випускний клапан може приводитись у дію для забезпечення потоку двох або більшої кількості флюїдів. Наприклад, як показано на Фіг. 1, коли випускний клапан 34 є закритим (і необов'язкові випускні клапани 94 та 96 є відсутніми), два або більше флюїдів 62, 60 та 64 можуть протікати до місця перетину каналів 12, 36 та/або 38, поки принаймні один впуск або випускний клапан перед кожним з цих флюїдів є відкритими. В іншому прикладі, коли необов'язковий випускний клапан 78 є закритим (за умови, що інші випускні клапани між клапаном 78 та джерелом градієнта тиску також є закритими) два або більше флюїдів 66, 68 та 70 можуть переміщуватися до місця перетину каналів 40, 42 та/або 44, поки принаймні один впуск або випускний клапан перед кожним з цих флюїдів є відкритими.

У деяких варіантах втілення пристрій може включати головний канал, перший канал відгалуження, який містить перший флюїд, другий канал відгалуження, який містить другий флюїд, причому перший та другий канали відгалуження з'єднуються у місці перетину і перебувають у гідравлічному (пневматичному) з'єднанні з головним каналом. Третій флюїд

5 необов'язково може бути передбачений у головному каналі, наприклад, після каналів відгалуження. Випускний клапан може бути розташований між частиною першого каналу відгалуження та частиною головного каналу (наприклад, у місці перетину першого та другого каналів або уздовж головного каналу). Робота системи може включати приведення в дію випускного клапана, що змушує перший та другий флюїди текти до місця перетину практично

10 одночасно і забезпечує змішування принаймні частини першого та другого флюїдів для утворення змішаного флюїду. У деяких варіантах втілення третій флюїд у головному каналі може переміщуватися до приведення в дію випускного клапана (або групи випускних клапанів) без суттєвого потоку першого та другого флюїдів. Після переміщення третього флюїду в головному каналі (наприклад, до місця реакції або іншої частини пристрою) випускний клапан,

15 який розташовується між частиною першого каналу відгалуження та частиною головного каналу, може приводитись у дію для забезпечення потоку першого та другого флюїдів, як описано вище. У деяких випадках на випуск головного каналу подають практично незмінний вакуум і час переміщення потоку третього, другого та першого флюїдів синхронізують за часом приведення в дію випускного клапана. Робота системи у деяких випадках може включати

20 очікування заданого часу після приведення в дію випускного клапана для забезпечення можливості змішування заданої кількості (наприклад, таким чином, щоб комбінувалася не вся кількість першого та другого флюїдів) з наступним відкриванням випускного клапана для припинення переміщення потоку решти першого та другого флюїдів у першому та другому каналах відгалуження, відповідно, у головний канал. Відповідним чином, задана змішана

25 кількість першого та другого флюїдів може доставлятися у головний канал при застосуванні цього способу розрахунку часу.

У деяких варіантах втілення кілька випускних клапанів приводять у дію для забезпечення потоку двох або більшої кількості флюїдів до місця перетину каналів. Наприклад, як показано на Фіг. 1, випускні клапани 94 та 96 обидва можуть бути закритими (наприклад, практично

30 одночасно), що може забезпечувати протікання флюїдів 62 та 64 до місця перетину каналів 36 та 38 (наприклад, практично одночасно). Впуск 14, у разі наявності, також може залишатися закритим. Флюїди можуть текти через наявність градієнта тиску, який може створюватися, наприклад, через подачу практично незмінного зниженого тиску на випуск 92 та підтримання всіх інших впусків, випусків або випускних клапанів між флюїдами та випуску 92 у закритому

35 стані. Крім того, випускні клапани 80, 82 та 84 можуть бути закритими (наприклад, практично одночасно) для забезпечення переміщення потоку флюїдів 72, 74 та 76 до частини 98 каналу (наприклад, практично одночасно). У деяких варіантах втілення флюїди досягають спільної зони (наприклад, місця перетину, зони змішування і т. ін.) практично одночасно. Практично одночасне переміщення та/або доставляння двох або більшої кількості флюїдів до спільної зони

40 може бути потрібне для досягнення ефективного змішування двох флюїдів, наприклад, через максимізацію загальної площі поверхонь між двома або більшою кількістю флюїдів. Крім того, практично одночасне доставляння двох або більшої кількості флюїдів до спільної зони може сприяти доставлянню практично рівноцінних об'ємів двох або більшої кількості флюїдів, як обговорюється у деталях нижче. Це може бути важливим у процесах, які вимагають змішування

45 точних об'ємів флюїдів. У деяких випадках практично одночасне доставляння двох або більшої кількості флюїдів до спільної зони допомагає уникати утворення бульбашок між змішаним флюїдом та іншими флюїдами у межах системи, як детальніше описується далі.

Один або кілька параметрів пристрою у деяких випадках можуть бути вибрані таким чином, щоб два або більша кількість флюїдів, які переміщуються через пристрій, контактували один з

50 одним у межах ділянки пристрою практично одночасно. Наприклад, у деяких випадках площі розрізу принаймні двох каналів (наприклад, двох каналів відгалуження, каналу відгалуження та головного каналу і т. ін.), в'язкість флюїдів, які підлягають змішуванню, відносні об'єми флюїдів, які підлягають змішуванню, лінійна довжина каналів, які містять флюїди, які підлягають змішуванню, величина застосованого тиску та відстані від кожного з флюїдів до точки перетину

55 вибирають таким чином, щоб при застосуванні однакового тиску до кожного з двох каналів флюїди в них текли до місця перетину або іншої спільної ділянки практично одночасно.

Для контролювання змішування у межах системи може бути бажаним контролювання швидкості потоків флюїдів у системі. Проблеми можуть виникати, наприклад, якщо один флюїд (наприклад, флюїд 62 з Фіг. 1) досягає спільної ділянки, наприклад, випускного клапана, раніше,

60 ніж інший флюїд (наприклад, флюїд 60 з Фіг. 1). У таких випадках змішування може відбуватися

не так, як передбачено. Наприклад, у деяких випадках перший флюїд (наприклад, флюїд 62) після досягнення випускного клапана 34 перед другим флюїдом (наприклад, флюїдом 60) може заповнювати випускний клапан і ефективно захоплювати бульбашку роздільної флюїдної пробки між випускним клапаном та переднім краєм другого флюїду. У цьому разі частина флюїду 62 відокремлюється й тече по головному каналу без змішування з флюїдом 60. У деяких варіантах втілення це може призводити до впливу на реакційну зону або іншу зону аналізу першого об'єму незмішаного реагента (наприклад, реагента у флюїді 62), потім частини роздільної флюїдної пробки, з наступним утворенням практично невідтворюваної суміші флюїдів 60 та 62. У деяких подібних випадках виникаюча в результаті хімічна або біологічна реакція у реакційній зоні може бути невідтворюваною.

Без прив'язування до конкретної теорії автори винаходу вважають, що викладена нижче теорія може застосовуватися для кращого розуміння зв'язку між швидкістю потоку, розмірами каналу та в'язкістю флюїдів, які протікають у системі каналів. Ламінарний потік нестисливого однорідного в'язкого флюїду (наприклад, ньютонівської рідини) у трубі, який викликається тиском, може бути охарактеризований за законом Пуазейля, який виражається таким чином:

$$Q = \frac{\pi R^4}{8\eta} \cdot \frac{\Delta P}{L} \quad (\text{Рівняння 1}),$$

де  $Q$  означає об'ємну швидкість потоку (наприклад, у  $\text{м}^3/\text{с}$ ),  $R$  означає радіус труби ( $\text{м}$ ),  $\Delta P$  означає зміну тиску в трубі ( $\text{Па}$ ),  $\eta$  означає динамічну в'язкість флюїду ( $\text{Па}\cdot\text{с}$ ), і  $L$  означає довжину труби ( $\text{м}$ ). У більш загальному вигляді, для будь-якого закритого каналу, з відмінними від круглих трубами, це рівняння може бути виражене таким чином:

$$\dot{V} = \frac{AR_H^2}{8\eta} \cdot \frac{\Delta P}{L} \quad (\text{Рівняння 1b}),$$

де  $A$  означає площу розрізу каналу, і  $R_H$  означає гідравлічний радіус,  $R_H = 2A/P$ , причому  $P$  є параметром каналу. Для круглої труби  $AR_H^2 = \pi R^4$ . Для прямокутного каналу з довжиною  $w$  та глибиною  $d$   $AR_H^2 = (wd)^3 / (w+d)^2$ . При здійсненні контрольованого змішування кількох флюїдів важливо розглядати чинники, які впливають на потік кожного окремого флюїду. У системі, сконструйованій таким чином, що  $\Delta P$ ,  $\eta$ ,  $R_H^2$  та  $L$  є однаковими, обидва флюїди мають текти подібним способом, і має досягатися відтворюване змішування флюїду. Коли один або деякі з цих параметрів флюїдів відрізняються, конструкція системи має бути такою, щоб ці розбіжності врівноважувалися.

У деяких варіантах втілення два або більша кількість флюїдів, які підлягають змішуванню, мають практично рівноцінні об'єми. Два або більше флюїдів також можуть мати подібну в'язкість і можуть розташовуватись у каналах, які мають подібний розріз. У деяких випадках об'єм однієї або кількох роздільних флюїдних пробок між ділянками контакту флюїдів, які підлягають змішуванню, і місце перетину (наприклад, змішувальна камера), де вони підлягають змішуванню, мають бути подібними для обох реагентів. Це може сприяти практично одночасному досягненню флюїдами місця перетину, коли вони переміщуються до цього місця перетину. Ці та інші параметри можуть дозволяють доставляти два або більше флюїдів до спільної ділянки практично одночасно, що в результаті забезпечує відтворюване змішування.

У деяких варіантах втілення, коли перший флюїд має перший об'єм, а другий флюїд має другий об'єм, відмінний від першого об'єму, швидкість меншого об'єму флюїду може зростати порівняно зі швидкістю більшого об'єму флюїду через менший опір потокові флюїду, який демонструє менший об'єм флюїду (гідродинамічний опір потокові для рідин визначають як  $1/L$ , де  $L$  означає довжину частини флюїду; за умови однакових розмірів каналів та в'язкості коротша частина флюїду тече швидше, ніж довша частина флюїду). Це може призводити до відхилення від потрібного співвідношення компонентів суміші, оскільки в результаті може додаватися більша кількість меншого об'єму флюїду порівняно з більшим об'ємом флюїду. Це явище може бути самопосилюваним, оскільки через те, що менший об'єм флюїду переміщується швидше, його об'єм непропорційно зменшується, що веде до подальшого збільшення швидкості. Для подолання цієї потенційної проблеми площу розрізу каналів або в'язкість флюїдів, які підлягають змішуванню, вибирають таким чином, щоб забезпечувався однаковий опір потокові флюїду в каналах. Наприклад, для збільшення опору потокові меншого

об'єму флюїду менший об'єм флюїду може розташовуватись у каналі, який має меншу площу розрізу порівняно з тим, який містить більший об'єм флюїду, для забезпечення відповідності загальному опорі більшого об'єму флюїду. У додатковому або альтернативному варіанті в'язкість меншого об'єму флюїду може бути збільшена для збільшення його опору потокові флюїду для відповідності загальному опорі більшого об'єму флюїду.

У деяких випадках переміщення та/або змішування флюїдів у каналі може збільшуватися через застосування каналу з відносно низькою шорсткістю поверхні. Неоднорідність поверхні каналу (наприклад, зміни у шорсткості, дефекти поверхонь каналу, хімічні відклади на поверхні каналу і т. ін.) між місцем зберігання кожної з рідин та змішувальною камерою може впливати на просування ділянок контакту між частинами флюїду та роздільною флюїдною пробкою (а отже, маси рідин). Таким чином, у деяких описаних авторами варіантах втілення поверхня каналу має відносно низьку шорсткість. Поверхня каналу може мати середньоквадратичну (RMS) шорсткість поверхні, наприклад, меншу, ніж приблизно 5 мкм. В інших варіантах втілення RMS-шорсткість поверхні може бути меншою ніж приблизно 3 мкм, меншою ніж приблизно 1 мкм, меншою ніж приблизно 0,8 мкм, меншою ніж приблизно 0,5 мкм, меншою ніж приблизно 0,3 мкм або меншою ніж приблизно 0,1 мкм.

Додавання зволожувальних агентів до флюїду також може сприяти відтворюваному просуванню флюїду в каналі. Зволожувальні агенти можуть стабілізувати ділянку контакту між флюїдом та роздільною флюїдною пробкою і/або зменшити вплив неоднорідності на поверхні каналу. У деяких варіантах втілення зволожувальний агент може бути вибраний таким чином, виключалася його небажана реакція з одним або кількома компонентами (наприклад, реагентом) у межах флюїду. Прикладами прийнятних зволожувальних агентів є, крім інших, неіонні детергенти (наприклад, похідні полі(етиленоксиду), такі, як Tween 20 та Triton, жирні спирти), аніонні детергенти (наприклад, додецилсульфат натрію та подібні детергенти з коротшими або довгими алкановими ланцюгами, такими, як децилсульфат натрію або октадецилсульфат натрію, або солі жирних кислот), катіонні детергенти (наприклад, катіони четвертинного амонію, такі, як бромід цетилтриметиламонію), цвітер-іонні детергенти (наприклад, додецилбетаїн) та перфторо-детергенти (наприклад, Capstone FS-10).

У додатковому або альтернативному варіанті поверхню каналу обробляють речовиною, яка сприяє стримуванню або посиленню потоку флюїду (наприклад, гідрофобними або гідрофільними реагентами).

У деяких варіантах втілення непередбачувана поведінка флюїду може перешкоджатися через застосування відносно великої швидкості потоків флюїдів у каналі. Швидкість потоку може залежати від таких чинників, як в'язкість флюїдів, які підлягають переміщенню, об'єм флюїдів, які підлягають переміщенню, площа розрізу та/або форма розрізу каналів, які містять флюїди, градієнт тиску та інші чинники. У деяких випадках принаймні один флюїд у каналі переміщується з лінійною швидкістю потоку принаймні приблизно 1 мм/с, принаймні приблизно 5 мм/с, принаймні приблизно 10 мм/с або принаймні приблизно 15 мм/с, принаймні приблизно 25 мм/с або принаймні приблизно 100 мм/с. Лінійна швидкість потоку у деяких варіантах втілення може становити від приблизно 1 мм/с до приблизно 100 мм/с, від приблизно 5 мм/с до приблизно 100 мм/с, від приблизно 10 мм/с до приблизно 100 мм/с, від приблизно 15 мм/с до приблизно 100 мм/с, від приблизно 1 мм/с до приблизно 25 мм/с, від приблизно 5 мм/с до приблизно 25 мм/с, від приблизно 10 мм/с до приблизно 25 мм/с або від приблизно 15 мм/с до приблизно 25 мм/с. В інші моменти часу можливими є інші значення швидкості потоку, залежно від флюїду, який підлягає переміщенню, та/або процесу, який має здійснюватись у пристрої. Наприклад, в одній групі варіантів втілення може бути бажаним відносно повільне протікання зразка через реакційну зону (наприклад,  $0,5 \text{ мм с}^{-1}$ ) протягом першого етапу, але вища швидкість потоку двох флюїдів для змішування у зоні змішування (наприклад,  $15 \text{ мм с}^{-1}$ ) протягом другого етапу. Можуть бути застосовані випускні клапани та інші описані авторами пристрої та способи, необов'язково у комбінації з системами та способами, описаними у патентній заявці США № 12/428,372, зареєстрованій 22 квітня 2009 р. під назвою "Flow Control in Microfluidic Systems", включений до цього опису шляхом посилання, для контролювання та здійснення таких показників швидкості потоку і зміни швидкості потоку під час роботи пристрою. Два значення лінійної швидкості потоку, які застосовують під час двох різних етапів процесу, здійснюваного у пристрої, можуть мати різницю, наприклад, більшу за 1x, 5x, 10x, 15x, 20x, 25x, 30x, 40x або 50x. Наприклад, відносно висока лінійна швидкість потоку  $15 \text{ мм с}^{-1}$  є у 30 разів більшою за повільну лінійну швидкість потоку  $0,5 \text{ мм с}^{-1}$ . У деяких випадках такий контроль над потоком досягається через застосування одного або кількох випускних клапанів, необов'язково навіть тоді, коли джерело тиску або зниженого тиску (наприклад, вакууму) практично постійно подається на пристрій під час одного або кількох етапів.

Як описано авторами, місце перетину двох або більшої кількості каналів може включати зону змішування. Така ділянка може застосовуватися для сприяння змішуванню кількох флюїдів, які течуть з кількох каналів до місця перетину. У деяких варіантах втілення зона змішування може мати більшу площу розрізу, ніж у першого або другого (або третього, четвертого і т. д.) каналів (наприклад, каналів відгалуження), які перетинаються у зоні змішування. Наприклад, зона змішування може мати середню площу розрізу, яка є принаймні у 1,2 разу, принаймні у 1,5 разу, принаймні у 1,7 разу, принаймні вдвічі, принаймні втричі або принаймні у 5 разів перевищує середню площу розрізу найбільшого каналу, який перетинає зону змішування. Змішувальна камера у місці перетину, яка містить відносно великий об'єм, може сприяти, наприклад, компенсації невідповідності у часі надходження двох або більшої кількості флюїдів у місці перетину двох або більшої кількості каналів.

Однак в інших варіантах втілення в описаних авторами пристроях може бути присутня менша зона змішування. Наприклад, зона змішування може мати середню площу розрізу, яка є у 5 разів меншою, утричі меншою, удвічі меншою, в 1,7 разу меншою, в 1,5 разу меншою, в 1,2 разу меншою за середню площу розрізу найбільшого каналу, який перетинає зону змішування. У деяких випадках зона змішування має середню площу розрізу, яка є практично такою самою, що й середня площа розрізу найбільшого каналу, який перетинає зону змішування.

У деяких випадках зона змішування може включати випускний клапан. Наприклад, порт випускного клапана може забезпечувати об'єм, у якому змішуються кілька флюїдів. У деяких варіантах втілення площа розрізу, довжину або інший параметр компонента (наприклад, каналу, компонента випускного клапана (наприклад, порту), зони змішування і т. ін.) вибирають таким чином, щоб досягався потрібний результат змішування після переміщення двох або більшої кількості флюїдів у межах компонента. Наприклад, у деяких варіантах втілення об'єм випускного клапана (наприклад, порту випускного клапана або проміжного каналу випускного клапана, який з'єднує головний канал з отвором випускного клапана) вибирають таким чином, щоб досягалася повне змішування двох або більшої кількості флюїдів (наприклад, шляхом дифузії) протягом часу їх перебування у випускному клапані. Об'єм випускного клапана, включаючи будь-які проміжні канали, може бути, наприклад, меншим ніж приблизно 50 мкл, меншим ніж приблизно 20 мкл, меншим ніж приблизно 10 мкл, меншим ніж приблизно 5 мкл, меншим ніж приблизно 3 мкл, меншим ніж приблизно 1 мкл, меншим ніж приблизно 0,1 мкл, меншим ніж приблизно 0,01 мкл, меншим ніж приблизно 10 нл або меншим ніж приблизно 1 нл. Можливими є також інші об'єми.

У середовищі ламінарного потоку (яке є спільним для більшості мікрофлюїдних систем) змішування реагентів відбувається здебільшого за рахунок дифузії. У цьому контексті змішування між реагентами поступово збільшується коли реагенти разом протікають по каналу. У таких випадках довжина головного каналу (наприклад, між випускним клапаном, де відбувається змішування, та пунктом використання змішаних реагентів, таким, як реакційна зона) вибирають таким чином, щоб досягалася повне або достатнє змішування двох або більшої кількості флюїдів (наприклад, через дифузію) протягом часу їх перебування у каналі.

Змішування на основі дифузії також може збільшуватися через збільшення час перебування комбінованого флюїду в каналі. У деяких випадках система може передбачати додатковий етап інкубації. Наприклад, у системі з практично постійною подачею вакууму на випуск 92 і з комбінацією двох рідин перед випускним клапаном 34 (з закритими випускними клапанами 34, 24 та 15) ці рідини можуть інкубуватись у каналі 12 через відкривання випускного клапана 15 (або, необов'язково, відкривання випускного клапана 24). При відкриванні випускного клапана 15 (або 24) повітря переважно переміщується до випуску 92 через випускний клапан 15 (або 24), що дозволяє рідинам залишатися на місці у каналі 12. Після достатньої інкубації випускний клапан 15 (або 24) може бути закритий, що викликає переміщення потоків рідини у реакційну зону 86. В оптимальному варіанті, як показано в цьому та інших варіантах втілення контроль над потоком флюїду може досягатися навіть тоді, коли на пристрій практично постійно подається вакуум або інше джерело потоку флюїду.

У деяких варіантах втілення потік одного або кількох флюїдів до місця перетину або іншої прийнятної зони змішування може бути припинений до проходження повного об'єму флюїду до місця перетину або зони змішування. Це може здійснюватися, наприклад, через відкривання випускного клапана тоді, коли частини флюїду перебувають у каналі на протилежних сторонах випускного клапана. Наприклад, перша частина флюїду може розташовуватись у першій частині основного каналу, і друга частина флюїду може розташовуватись у другій частині основного каналу, причому перша та друга частини каналу перебувають на протилежних сторонах випускного клапана. Коли випускний клапан є відкритим під час перебування флюїду під його портом, флюїд із зовнішнього середовища за межами внутрішньої частини каналу,

такого, як навколишнє повітря, може переміщуватися через порт і у внутрішню частину каналу, якщо опір потокові флюїду в зовнішньому середовищі є меншим, ніж опір потокові флюїду частини решти флюїду під випускним клапаном. Наприклад, при введенні відрізка газу в канал флюїд, який міститься у каналі, може розділитися на першу та другу частини, які розділяються відрізком газу.

Фіг. 3A-3D включають схематичні зображення способу, за допомогою якого потік флюїду може бути припинений шляхом приведення в дію випускного клапана. У групі варіантів втілення, які пояснюються на Фіг. 3A-3D, канал 100 включає впуск 102, випуск 104 та випускний клапан 106. Крім того, канал 100 містить флюїд 108.

Напрямок потоку флюїду на Фіг. 3A-3D позначено стрілками. На Фіг. 3A випускний клапан 106 є відкритим, що викликає переміщення потоку зовнішнього флюїду в канал через випускний клапан 106, коли негативний тиск подається на випуск 104. На Фіг. 3B випускний клапан 106 є закритим, тоді, як впуск 102 є відкритим, що викликає переміщення потоку флюїду 108 через канал 100 до випуску 104. Як показано на Фіг. 3C, випускний клапан 106 відкривається до повного проходження флюїду 108 повз випускний клапан, що викликає проходження потоку зовнішнього флюїду через порт випускного клапана і у канал, що відокремлює відрізок 110 від флюїду 108. Повторення цього процесу може створювати багато відрізків флюїду з єдиного первісного флюїду. Наприклад, як показано на Фіг. 3D, відрізки флюїду 110, 111, 112 та 113 було утворено з флюїду 108 шляхом чотириразового закривання та відкривання випускного клапана 106. Такі способи можуть застосовуватися для створення однієї або кількох частин флюїду заданої довжини, об'єму, або з іншими прийнятними властивостями.

Утворення низки відрізків або частин флюїду з єдиного відрізка флюїду в деяких випадках може поліпшувати змішування двох або більшої кількості компонентів у флюїдах порівняно зі змішуванням у єдиному відрізку флюїду. Наприклад, відомо, що ці компоненти (наприклад, частинки, реагенти або інші утворення) у відрізках флюїду, як можна спостерігати у розділеному на відрізки потоці, піддаються рециркуляції у відрізку під час лінійного переміщення відрізка. У деяких варіантах втілення флюїд, який містить два або більше компонентів, які підлягають змішуванню, може пропускатися під випускним клапаном, і випускний клапан може відкриватися й закриватися таким чином, щоб створювалося багато частин флюїду, наприклад, для посилення змішування двох або більшої кількості компонентів у межах кожної частини флюїду. Ця особливість може бути особливо вигідною в системах, у яких турбулентний потік є відсутнім (наприклад, у багатьох мікрофлюїдних системах).

Відкривання та закривання випускного клапана для створення відокремлених частин флюїду може бути корисним не лише для змішування. Було продемонстровано, що багато пробок з одного реагента мають перевагу перед однією довгою пробкою у певних ситуаціях, таких, як ті, що описуються, наприклад, у Міжнародній публікації патенту № WO2005/072858 (Міжнародна патентна заявка під реєстраційним номером PCT/US2005/003514), зареєстрованій 26 січня 2005 р. під назвою "Fluid Delivery System and Method", включеній до цього опису шляхом посилання у повному обсязі. Наприклад, кілька частин промивального флюїду у деяких варіантах втілення можуть забезпечувати краще промивання поверхні порівняно з однією, довгою частиною флюїду.

Розділення єдиної частини флюїду на дві або більше частин флюїду у деяких випадках може застосовуватися для створення прийнятного об'єму флюїду для змішування у змішувальній або іншій зоні. Наприклад, у деяких випадках перший канал відгалуження може включати перший флюїд, і другий канал відгалуження може включати другий флюїд з об'ємом, суттєво більшим за об'єм першого флюїду. Перший та другий флюїди можуть переміщуватися до місця перетину першого та/або другого каналів відгалуження та головного каналу. У деяких варіантах втілення до проходження повного об'єму першого та/або другого флюїду через місце перетину принаймні один випускний клапан у першому або другому каналі відгалуження може відкриватися, таким чином, щоб перший та/або другий флюїди розділялися на перший та другий відрізки. В інших варіантах втілення до проходження повного об'єму першого та/або другого флюїдів через місце перетину принаймні один випускний клапан у другому каналі відгалуження може відкриватися, таким чином, щоб другий флюїд розділявся на менші відрізки (наприклад, для відповідності об'ємові першого флюїду). Лише один з відрізків другого флюїду може доставлятися до місця перетину для поєднання з першим флюїдом або його частинами. Ці та інші способи у деяких випадках дозволяють доставляти однакові або інші прийнятні об'єми першого та другого флюїдів до головного каналу, зони змішування, реакційної зони, або будь-якого іншого прийнятного місця призначення (наприклад, тоді, коли перший та другий флюїди доставляються до спільної зони практично одночасно). Таким чином, у деяких варіантах втілення частина, але не весь перший флюїд, та/або частина, але не весь другий флюїд,

комбінуються для утворення змішаного флюїду, який використовують або доставляють до прийнятного місця призначення.

Один приклад способу доставлення практично однакових об'ємів кількох флюїдів до спільної зони (наприклад, місця перетину двох або більшої кількості каналів) схематично показано на Фіг. 4А-4В. Як показано на Фіг. 4А, головний канал 200 включає випуск 202 і перебуває у гідравлічному (пневматичному) з'єднанні з каналами відгалуження 204 та 206 на випускному клапані 208. Канал відгалуження 204 включає впуск 210 і містить флюїд 212, тоді, як канал відгалуження 206 включає впуск 214 і містить флюїд 216. На Фіг. 4А флюїд 212 є суттєво меншим за об'ємом, ніж флюїд 216. На Фіг. 4А випускний клапан 208 є відкритим, що дозволяє зовнішньому флюїдові текти через випускний клапан і через головний канал 200 (як позначено стрілками) після подачі негативного тиску на випуск. На Фіг. 4В випускний клапан 208 є закритим, тоді, як впуски 210 та 214 є відкритими, що викликає переміщення потоків флюїдів 212 та 216 до випуску 202 після подачі негативного тиску. У цій групі варіантів втілення в'язкість флюїдів та розміри розрізу каналів 204 та 206 вибирають таким чином, щоб флюїди 212 та 216 контактували один з одним практично одночасно у місці перетину каналів 204 та 206. На Фіг. 4С випускний клапан 208 відкривається до повного проходження флюїдів 212 та 216 через місце перетину каналів 204 та 206, що утворює відрізок 218 змішаного флюїду, який містить практично однакові частини флюїду 212 та флюїду 216.

У деяких варіантах втілення багато частин змішаного флюїду можуть утворюватися через відкривання та закривання випускного клапана 208 будь-яку кількість разів. Такі варіанти втілення можуть бути корисними, наприклад, у випадках, коли флюїди 212 та 216 початково не контактують один з одним одночасно у місці перетину розгалужених каналів. У деяких подібних випадках перша частина змішаного флюїду може включати більшу кількість першого флюїду порівняно з другим флюїдом, тоді, як наступні частини змішаного флюїду можуть містити практично однакову кількість першого та другого флюїдів. У деяких випадках перша частина змішаного флюїду не використовується для наступного процесу, тому вона може відводитися з головного каналу або іншої зони пристрою. Наприклад, непотрібна перша частина змішаного флюїду може спрямовуватися до каналу відгалуження, який веде до зони збирання відходів. Потік флюїду необов'язково може контролюватися через застосування одного або кількох клапанів (наприклад, зовнішнього клапана) у комбінації з описаними авторами способами. Одна або кілька наступних частин змішаного флюїду, які можуть застосовуватися для наступного процесу, потім можуть доставлятися до головного каналу або іншої зони пристрою, такої, як реакційна зона.

Один спосіб відхилення частини змішаного флюїду (або будь-якого іншого флюїду) показано на Фіг. 4D-4I. Як показано у варіантах втілення, що пояснюються на Фіг. 4D-4I, включено канал відгалуження 215, який має випуск 220. Цей випуск може бути функціонально з'єднаний з тим самим джерелом вакууму, яке функціонально з'єднується з випуском 202. Наприклад, трубопровід (не показано) може з'єднувати кожен з випусків з джерелом вакууму. У деяких випадках клапанний механізм (не показано) є функціонально з'єднаним з трубопроводом. Кожен випуск оснащено окремо контрольованим клапаном. Для комбінування флюїдів 212 та 216 для утворення змішаного флюїду система функціонує з відкритим випуском 202 та закритим випуском 220 (Фіг. 4D). Випускний клапан 208 закривають (Фіг. 4Е) для започаткування змішування, а потім відкривають для доставлення лише першої частини флюїду 218 у головний канал 220 (Фіг. 4F). Щойно змішана частина надходить до головного каналу, клапанний механізм (не показано), функціонально з'єднаний з випусками, приводиться в дію для припинення флюїдного сполучення між вакуумом та випуском 202, з одночасною можливістю флюїдного сполучення між вакуумом та випуском 220 (Фіг. 4G). Оскільки вакуум тепер діє на випуску 220, флюїд 218 може доставлятися з головного каналу до каналу відгалуження 215 (Фіг. 4H). Клапанний механізм, функціонально з'єднаний з випусками, у цьому разі може бути приведений у дію для забезпечення флюїдного сполучення між вакуумом та випуском 202, з одночасним припиненням флюїдного сполучення між вакуумом та випуском 220 (Фіг. 4I).

Розділення однієї частини флюїду на дві або більшу кількість частин флюїду може забезпечувати інші переваги, крім змішування флюїдів та створення відрізків флюїду. Наприклад, у деяких випадках, коли задній край флюїду досягає випускного клапана, може відбуватися невеликий викид рідини у напрямку випускного клапана (наприклад, у напрямку порту у випускному клапані, у напрямку привідного механізму, пов'язаного з випускним клапаном і т. ін.). У деяких випадках викид рідини може перешкоджати функції зовнішнього клапанного механізму. Хоча у деяких випадках він не має безпосереднього впливу на функцію випускного клапана, з часом він може призводити до погіршення робочих характеристик, наприклад, забруднення випускного клапана компонентом (наприклад, хімічною речовиною)

флюїду. При багаторазовому використанні механізму (наприклад, для здійснення багаторазових експериментів) таке забруднення може змінювати нормальну функцію зовнішнього клапанного механізму. У контексті винаходу авторами було виявлено, що у деяких варіантах втілення при відкриванні випускного клапана до проходження всього флюїду через канал під клапаном (наприклад, для утворення кількох відрізків флюїду), випускного клапана досягає незначна частина задніх країв, або зовсім не досягає, і викид рідини не відбувається.

Системи, пристрої та способи, описані авторами, у деяких варіантах втілення можуть застосовуватися для здійснення однієї або кількох хімічних та/або біологічних реакцій. Описані авторами пристрої можуть включати додаткові компонент, які можуть застосовуватися для таких та інших цілей (наприклад, аналізу зразків крові). У деяких випадках пристрій може включати реакційну зону, яка може розташовуватися, наприклад, за головним каналом. Група варіантів втілення, показаних на Фіг. 1, включає необов'язкову реакційну зону 86 після головного каналу 12. Реакційна зона може перебувати у гідравлічному (пневматичному) зв'язку з випуском головного каналу (наприклад, випуском 15 на Фіг. 1). Реакційна зона може служити, наприклад, як об'єм, у якому може відбуватися хімічна та/або біологічна реакція. У деяких варіантах втілення реагент та/або каталізатор можуть розташовуватись у межах реакційної зони (наприклад, бути закріпленими на стінці реакційної зони). Наприклад, у деяких варіантах втілення партнер зв'язування може розташовуватись у реакційній зоні (наприклад, на поверхні або на/в об'єкті, який міститься у реакційній зоні). Приклади реакційних зон, які можуть застосовуватися в описаних авторами пристроях, представлено у Міжнародній публікації патенту № WO2006/113727 (Міжнародна патентна заявка під реєстраційним номером PCT/US06/14583), зареєстрованій 19 квітня 2006 р. під назвою "Fluidic Structures Including Meandering and Wide Channels" та Патентній заявці США № 12/113,503, зареєстрованій 1 травня 2008 р. під назвою "Fluidic Connectors and Microfluidic Systems"; Патентній заявці США № 12/196,392, зареєстрованій 22 серпня 2008 р. під назвою "Liquid containment for integrated assays", які є включеними до цього опису шляхом посилання.

Крім того, у деяких варіантах втілення може бути включена камера для відходів флюїду, наприклад, за реакційною зоною. Камера для відходів флюїду може застосовуватися, наприклад, для забезпечення об'єму, в якому можуть міститися використані флюїди, таким чином, щоб вони не могли надходити до джерела негативного тиску (наприклад, вакууму) під час роботи пристрою. Наприклад, група варіантів втілення, показаних на Фіг. 1, включає камеру для відходів 88, в якій утримуються флюїди, які надійшли з реакційної зони 86. Приклади зон збирання відходів, які можуть застосовуватися в описаних авторами пристроях, представлено у Патентній заявці США № 12/196,392, зареєстрованій 22 серпня 2008 р. під назвою "Liquid containment for integrated assays", включений до цього опису шляхом посилання.

У групі варіантів втілення, які пояснюються на Фіг. 1, джерело негативного тиску може застосовуватися на випуску 15, точці 90 та випуску 92. Наприклад, у деяких випадках флюїд 22 з Фіг. 1 може містити зразок (наприклад, зразок крові). Зразок може вводиться у пристрій з застосуванням різних способів. Типові способи та пристрої для введення проби, які можуть застосовуватися з описаними авторами пристроями, представлено у Патентній заявці США № 12/113,503, зареєстрованій 1 травня 2008 р. під назвою "Fluidic Connectors and Microfluidic Systems"; Патентній заявці США № 12/196,392, зареєстрованій 22 серпня 2008 р. під назвою "Liquid containment for integrated assays", які є включеними до цього опису шляхом посилання. Зразок спочатку може текти у реакційну зону 86, а потім у зону збирання відходів 88. Реакційна зона може мати пов'язаний з нею детектор, здатний визначати властивість компонента в реакційній зоні. Пропускання зразка через реакційну зону в деяких випадках забезпечує взаємодію (наприклад, зв'язування) між одним або кількома компонентами зразка (наприклад, антигеном) та одним або кількома компонентами у реакційній зоні (наприклад, антитілом). У деяких варіантах втілення компонент(и) реакційної зони може (можуть) бути у формі висушених реагентів, які зберігаються у реакційній зоні перед першим застосуванням. Взаємодія може утворювати такий продукт, як комплекс зв'язувальної пари. У деяких випадках сама ця взаємодія викликає сигнал, який має визначатися (наприклад, вимірюватися) детектором, пов'язаним з мікрофлюїдною системою. В інших випадках для точного визначення сигналу детектором продукт обробляють одним або кількома реагентами. Наприклад, флюїд може містити мічене антитіло, яке взаємодіє з антигеном зразка. Ця взаємодія дозволяє мітити продукт або посилення сигналу від продукту.

У деяких варіантах втілення зразок та/або реагент(и) інкубують у реакційній зоні протягом певного періоду часу. Наприклад, при застосуванні реакцій гетерогенної активності компоненти зразка зв'язуються з зондом захоплення, іммобілізованим на поверхні реакційної зони. Достатній час інкубації може досягатися, наприклад, через регулювання часу, який вимагається



для протікання зразка через реакційну зону. Швидкість потоку в системі від випускного клапана до джерела вакууму може залежати від швидкості потоку флюїду з найвищою відносною в'язкістю через найменшу площу розрізу каналу в системі (що діє, наприклад, як горло пляшки). У деяких варіантах втілення одна або кілька властивостей системи можуть бути вибрані таким

5 чином, щоб досягався потрібний час перебування флюїду (наприклад, зразка) у межах реакційної зони. Прикладами параметрів, які можуть регулюватися для досягнення контролю часу перебування, є, крім інших, об'єм самого зразка, який може визначатися за наявністю зразка (наприклад, об'єм краплі крові для аналізу при забиранні крові з пальця), або ж

10 визначатися для зручності користувача; в'язкість зразка; перепад тиску ( $\Delta p$ ), який діє на випуск системи (у разі подачі негативного тиску) або на впуск системи (у разі подачі позитивного тиску); та зміна геометричної форми (наприклад, площа розрізу, довжина і т. ін.) і місцезнаходження вузького місця для потоку. У деяких варіантах втілення параметри системи вибирають таким

15 чином, щоб час змішування двох або більшої кількості флюїдів в одній або кількох ділянках змішування (наприклад, випускному клапані) системи був незалежним від часу інкубації зразка у межах реакційної зони.

У деяких випадках параметри системи вибирають таким чином, щоб два або більша кількість флюїдів могли контактувати з реакційною зоною протягом заданого періоду часу після змішування двох або більшої кількості флюїдів. Наприклад, у деяких варіантах втілення змішаний флюїд може контактувати з реакційною зоною протягом 10 хвилин змішування двох

20 або більшої кількості флюїдів у змішаному флюїді. Такі варіанти втілення можуть застосовуватися, наприклад, у разі, коли один або кілька компонентів у змішаному флюїді розпадається і/або втрачають свою ефективність після відносно короткого періоду часу. Наприклад, у деяких варіантах втілення розчин солей срібла може змішуватися з відновним

25 агентом для утворення розчину активованого срібла, який може ефективно використовуватися протягом 10 хвилин змішування. У фотографічній галузі існує широкий вибір розроблених відновних агентів, які можуть застосовуватися в описаних авторами варіантах втілення. До найбільш поширених відновних агентів належать: гідрохінон, хлорогідрохінон, пірогалол, метол, 4-амінофенол та фенідон.

Як можна побачити, бажаним є, щоб умови змішування та розрахунок часу були незалежними від час інкубації зразка (таким чином, щоб довший час інкубації не вимагав

30 подовження часу змішування). Переваги описаних авторами випускних клапанів та способів є очевидними. У деяких випадках деякі компоненти флюїдної системи, такі, як розміри каналів реакційної зони, тиск, який застосовують для викликання потоку флюїду і т. ін. можуть бути передбачені для будь-якого часу інкубації зразка, необхідного у реакційній зоні, і розрахунок

35 часу змішування реагентів контролюється одним або кількома випускними клапанами.

Слід зазначити, що у зв'язку з описаними авторами пристроями можуть застосовуватися різні флюїди (наприклад, ті, що розташовуються, переміщуються, зберігаються). У деяких варіантах втілення один або кілька флюїдів можуть включати зразок, який підлягає аналізу. Наприклад, у деяких випадках флюїд може включати суцільну кров. У деяких випадках флюїд

40 може включати реагент (наприклад, антитіло), промивальний флюїд або будь-який інший прийнятний флюїд. У деяких випадках флюїд може включати розчин металу. Наприклад, флюїд може включати суспензію частинок металу (наприклад, срібла, золота і т. ін.), які можуть утворювати колоїдну суспензію. У деяких випадках флюїд може включати відновний агент, наприклад, гідрохінон. У деяких варіантах втілення один або кілька флюїдів можуть бути

45 частиною хімічної або біологічної проби.

Кожен з флюїдів у каналі може мати практично однакові або різні хімічні властивості. Наприклад, у деяких варіантах втілення перший флюїд у каналі може включати зразок, який підлягає аналізу (наприклад, кров), тоді, як другий флюїд включає промивальний розчин, який може застосовуватися, наприклад, для приготування вихідної частини для проходження

50 третього флюїду. У деяких варіантах втілення перший флюїд містить перший реагент для хімічної та/або біологічної реакції, і другий флюїд містить другий реагент для хімічної та/або біологічної реакції, який є відмінним від першого реагента.

Крім того, кожен з флюїдів у каналі може мати практично однакові або різні фізичні властивості. Наприклад, у деяких варіантах втілення перший та другий флюїди у каналі мають

55 суттєві відмінності у в'язкості. Відмінності у в'язкості можуть викликати відмінності у швидкості потоку після подачі тиску у канал.

Як було зазначено авторами, у деяких варіантах втілення описані авторами мікрофлюїдні системи містять запаси реагентів перед першим застосуванням пристрою і/або до введення зразка у пристрій. Використання запасів реагентів може спрощувати застосування

60 мікрофлюїдної системи користувачем, оскільки це мінімізує кількість кроків, які має здійснити

користувач для експлуатації пристрою. Це спрощення дозволяє користуватись описаними авторами мікрофлюїдними системами непідготовленим користувачам, наприклад, тим, які перебувають у місці надання медичної допомоги. Запаси реагентів у мікрофлюїдних пристроях є особливо бажаними у пристроях, призначених для здійснення імуноаналізів.

5 У контексті даного опису фраза "перед першим застосуванням пристрою" означає час або часи до першого застосування пристрою цільовим користувачем після купівлі. Перше застосування може включати будь-які кроки, які вимагають маніпуляції з пристроєм з боку користувача. Наприклад, перше застосування може включати один або кілька кроків, таких, як проколювання щільно запечатаного впуску для введення реагента у пристрій, з'єднання двох  
10 або більшої кількості каналів для забезпечення флюїдного сполучення між каналами, підготування пристрою (наприклад, завантаження реагентів у пристрій) перед аналізом зразка, завантаження зразка у пристрій, приготування зразка у зоні пристрою, здійснення реакції зі зразком, виявлення зразка і т. д. Перше застосування у цьому контексті, не включає виготовлення або будь-яких підготовчих кроків або заходів з контролю якості, які здійснюються виробником пристрою. Спеціалістам у даній галузі добре відоме значення першого застосування у цьому контексті, і вони зможуть легко визначити, чи здійснювалося перше застосування пристрою згідно з винаходом. В одній групі варіантів втілення пристрої згідно з винаходом є одноразовими і викидаються після першого застосування, і якщо такі пристрої вже піддавалися першому застосуванню, це є особливо очевидним, оскільки після першого  
20 застосування користуватися цими пристроями стає практично неможливо.

Реагенти можуть зберігатись і/або розташовуватись у пристрої у формі флюїду та/або сухій формі, і спосіб зберігання/розташування може залежати від конкретного випадку. Реагенти можуть зберігатись і/або розташовуватись, наприклад, у формі рідини, газу, гелю, частинок або плівки. Реагенти можуть розташовуватись у будь-якій прийнятній частині пристрою, включаючи,  
25 крім інших, канал, резервуар, поверхню та/або мембрану, які необов'язково можуть бути частиною зони зберігання реагента. Реагент може бути пов'язаний з мікрофлюїдною системою (або компонентами системи) у будь-який прийнятний спосіб. Наприклад, реагенти можуть бути зшитими (наприклад, ковалентним або іонним способом), абсорбованими або адсорбованими (фізично адсорбованими) на поверхню у мікрофлюїдній системі. В одному конкретному варіанті втілення весь канал або його частина (наприклад, лінії потоку з'єднань трубопроводу або канал основи пристрою) вкривають антикоагулянт (наприклад, гепарином). У деяких випадках рідина міститься у каналі або резервуарі пристрою перед першим застосуванням і/або до введення зразка у пристрій.

У деяких варіантах втілення сухі реагенти зберігаються в одному відділі мікрофлюїдного пристрою, а вологі реагенти зберігаються у другому відділі мікрофлюїдного пристрою. В альтернативному варіанті два окремі відділи пристрою можуть містити сухі реагенти та/або вологі реагенти. Перший та другий відділи у деяких випадках можуть перебувати у гідравлічному (пневматичному) з'єднанні один з одним перед першим застосуванням і/або до введення зразка у пристрій. В інших випадках відділи не перебувають у гідравлічному (пневматичному) з'єднанні один з одним перед першим застосуванням і/або до введення зразка у пристрій. Під час першого застосування реагент, який зберігається, може проходити з одного відділу до іншого відділу пристрою. Наприклад, реагент, який зберігається у формі флюїду, може проходити з першого відділу до другого відділу пристрою після з'єднання першого та другого відділів через шлях потоку флюїду (наприклад, флюїдний з'єднувач, як описано більш  
45 детально у Патентній заявці США № 12/113,503, зареєстрованій 1 травня 2008 р. під назвою "Fluidic Connectors and Microfluidic Systems"; Патентній заявці США № 12/196,392, зареєстрованій 22 серпня 2008 р. під назвою "Liquid containment for integrated assays", які є включеними до цього опису шляхом посилання). В інших випадках реагент, який зберігається у формі сухої речовини, гідратують флюїдом, а потім пропускають з першого відділу до другого відділу після з'єднання відділів. В інших випадках реагент, який зберігається у формі сухої речовини, гідратують флюїдом, але не пропускають з одного відділу до іншого відділу після з'єднання відділів.

При утриманні незмішаного флюїду (відокремлювального флюїду) між кожним з реагентів у зоні зберігання реагента запаси флюїдів можуть послідовно доставлятися з зони зберігання реагента з одночасним уникненням контакту між будь-якими окремими запасами флюїдів. Будь-який незмішуваний флюїд, який відокремлює реагенти, що зберігаються, може бути поданий у реакційну зону без зміни умов реакційної зони. Наприклад, якщо зв'язування антитіло-антиген відбулося в одній із зон виявлення реакційної зони, повітря може подаватися до місця з мінімальним впливом або без впливу на будь-яке зв'язування, що відбулося.

Як описано авторами, зберігання реагентів у мікрофлюїдній системі дозволяє розподіляти реагенти у певному порядку для наступного процесу (наприклад, посилення сигналу в реакційній зоні). У випадках, коли потрібен певний час піддавання дії реагента, кількість кожного флюїду в мікрофлюїдній системі може бути пропорційна кількості часу, протягом якого реагент діє у розташованій далі реакційній зоні. Наприклад, якщо потрібний час дії для першого реагента вдвічі перевищує потрібний час дії для другого реагента, об'єм першого реагента у каналі може вдвічі перевищувати об'єм другого реагента у каналі. Якщо застосовується практично постійний перепад тиску або джерело потоку флюїду для переміщення потоку реагентів з каналу до реакційної зони, і якщо в'язкість флюїдів є такою самою або подібною, час дії кожного флюїду в конкретному пункті, такому, як реакційна зона, може бути пропорційним відносному об'ємові флюїду. Такі чинники, як геометрична форма каналу, тиск або в'язкість, також можуть змінюватися для зміни швидкості потоку конкретних флюїдів з каналу. Запаси флюїдів після зберігання також можуть піддаватися маніпуляції (наприклад, при першому застосуванні) з боку користувача за допомогою випускних клапанів та інших описаних авторами пристроїв та способів.

Крім того, ця стратегія послідовного зберігання реагентів, зокрема, ампліфікуючих реагентів, може бути пристосована до різних хімічних середовищ. Наприклад, різні ампліфікуючі хімічні середовища, які створюють оптичні сигнали (наприклад, оптичну густину, флуоресценцію, хемілюмінесценцію світіння або спалаху, електрохемілюмінесценцію), електричні сигнали (наприклад, опір, провідність або імпеданс металевих структур, які створюються через хімічні процеси) або магнітні сигнали (наприклад, магнітні частинки), можуть застосовуватися для забезпечення можливості виявлення сигналу за допомогою детектора.

Реагенти можуть зберігатися у мікрофлюїдній системі протягом різних періодів часу. Наприклад, реагент може зберігатися довше, ніж протягом 1 години, довше, ніж протягом 6 годин, довше, ніж протягом 12 годин, довше, ніж протягом 1 дня, довше, ніж протягом 1 тижня, довше, ніж протягом 1 місяця, довше, ніж протягом 3 місяців, довше, ніж протягом 6 місяців, довше, ніж протягом 1 року або довше, ніж протягом 2 років. Необов'язково мікрофлюїдна система може піддаватися обробці у прийнятний спосіб з метою подовження терміну зберігання. Наприклад, мікрофлюїдні системи, які містять записи реагентів, можуть піддаватися вакуумній герметизації, зберігатися у темному середовищі та/або зберігатися при низьких температурах (наприклад, у холодильнику при 2-8 °C або нижче 0 °C). Тривалість зберігання залежить від одного або кількох чинників, таких, як конкретні застосовувані реагенти, форма реагентів, який зберігаються (наприклад, волога чи суха), розміри та матеріали, які застосовуються для утворення основи та шару(ів) покриття, спосіб склеювання основи та шару(ів) покриття та режим поводження з пристроєм або його зберігання в цілому.

У деяких варіантах втілення будь-який з впусків, випусків та/або випускних клапанів перед першим застосуванням може бути щільно запечатаний. Запечатування впусків, випусків та/або випускних клапанів може запобігати випарюванню та/або забрудненню флюїдів, які розташовуються або зберігаються у пристрої. Ущільнення над впуском, випуском та/або випускним клапаном може бути проштрикувате, зняте або розірване для забезпечення можливості надходження зовнішніх флюїдів через впуск та/або випускний клапан. Наприклад, у деяких варіантах втілення випускний клапан 24 та впуск 14 перед першим застосуванням може бути щільно запечатаний, і ці ущільнення можуть бути проштрикуваті, зняті або розірвані для забезпечення можливості надходження зовнішніх флюїдів. У деяких варіантах втілення випускний клапан приводиться в дію лише після знімання покриття з випускного клапана. Крім того, впуск 15 (або точка 90 або впуск 92) перед першим застосуванням може бути запечатаний і проштрикується, знімається або розривається безпосередньо перед застосуванням негативного тиску (наприклад, вакууму) або для забезпечення можливості відведення (наприклад, у разі, коли на впуск подається позитивний тиск).

В одному конкретному варіанті втілення пристрій 10 може застосовуватися для здійснення імуноаналізу для людського IgG, і в ньому може застосовуватися срібний посилювач для посилення сигналу. Після доставляння зразка (наприклад, флюїду 22), який містить людський IgG, з каналу 12 до реакційної зони зв'язування між людським IgG та сухим реагентом, що зберігається, може утворюватися IgG проти людини. Це зв'язування може утворювати комплекс зв'язувальної пари у зоні виявлення (що включає, наприклад, детектор) поблизу від реакційної зони. Запаси реагентів з вхідних частин каналу 12 потім можуть переміщуватися через цей комплекс зв'язувальної пари. Один із флюїдів, що зберігаються (наприклад, флюїд 20), може включати розчин металевого колоїду (наприклад, кон'югованого з золотом антитіла), який специфічно зв'язується з антигеном, який має бути виявлений (наприклад, людським IgG). Цей металевий колоїд може забезпечувати каталітичну поверхню для осаження непрозорого

матеріалу, такого, як шар металу (наприклад, у вигляді великої кількості срібних зерен), на поверхні зони виявлення. Шар металу може бути утворений шляхом застосування двокомпонентної системи. У деяких випадках прекурсор металу (наприклад, розчин солей срібла) може міститись у флюїді 62, який зберігається у каналі 36, і відновний агент (наприклад, гідрохінон або інший відновний агент з перелічених вище) може міститись у флюїді 64, який зберігається у каналі 38. Ці два компоненти, які можуть забезпечувати посилення сигналу при змішуванні, здатні реагувати один з одним і можуть триматись у формі суміші лише протягом кількох хвилин. Тому вони зберігаються окремо і не можуть змішуватися один з одним, доки потік не спрямовує обидва розчини до місця перетину поблизу від випускного клапана 34. Коли негативний тиск подається на випуск 92, і випускні клапани 24 та 34 закриваються, розчини солі срібла та гідрохінону зрештою з'єднуються у місці перетину поблизу від випускного клапана 34, де вони можуть повільно змішуватися (наприклад, через дифузію) при протіканні по каналу 12 з наступним протіканням через реакційну зону. Отже, якщо зв'язування антитіло-антиген відбувається у реакційній зоні, протікання розчину прекурсора металу через цю зону в результаті може утворювати непрозорий шар, такий, як шар срібла, через присутність каталітичного металевого колоїду, пов'язаного з комплексом антитіло-антиген. Непрозорий шар може включати речовину, яка перешкоджає пропусканню світла при одному або кількох значеннях довжини хвилі. Будь-який непрозорий шар, який утворюється у мікрофлюїдному каналі, може бути виявлений оптично, наприклад, шляхом вимірювання зниження пропускання світла через частину реакційної зони (наприклад, меандруючий канал) порівняно з частиною зони, яка не включає антитіло або антиген. В альтернативному варіанті сигнал може бути отриманий шляхом вимірювання зміни пропускання світла залежно від часу при утворенні плівки у зоні виявлення. Непрозорий шар може забезпечувати збільшення чутливості аналізу порівняно зі способами, при яких не утворюється непрозорий шар.

Хоча описуються здебільшого імуноаналізи, слід розуміти, що описані авторами способи можуть застосовуватися для будь-якої прийнятної хімічної та/або біологічної реакції і можуть включати, наприклад, інші твердофазні аналізи, які включають афінну реакцію між білками або іншими біомолекулами (наприклад, ДНК, РНК, вуглеводами) або неприродними молекулами (наприклад, аптамерами, синтетичними амінокислотами).

Протікання флюїду в каналі може досягатися будь-яким прийнятним способом. У деяких варіантах втілення протікання досягається через створення градієнта тиску в каналі, в якому міститься флюїд. Такий градієнт тиску може забезпечуватися, наприклад, шляхом подачі негативного тиску на один кінець каналу (наприклад, випуск каналу). Типовими способами подачі негативного тиску, крім інших, є приєднання вакуумного насоса до випуску, видалення повітря зі шприца, приєднаного до випуску, або будь-яким іншим прийнятним способом.

Градієнт тиску також може бути створений шляхом подачі позитивного тиску на один або кілька випускних клапанів та відносно низького тиску, такого, як навколишній тиск, на випуск. Наприклад, як показано на Фіг. 4А-4С, на випуск 202 може діяти навколишній тиск. Позитивний тиск, вищий за навколишній, може подаватися через відкритий випускний клапан 208, який в результаті має забезпечувати протікання флюїду в напрямку стрілок, показаному на Фіг. 4А, доки впуски 210 та 214 залишаються закритими. Як показано для пояснення на Фіг. 4В, випускний клапан 208 може бути закритим, а впуски 210 та 214 відкритими для тиску, вищого за навколишній. Для переміщення змішаної пробки флюїду, як показано на Фіг. 4С, впуски 210 та 214 можуть бути закритими, тоді, як 208 повторно відкривається для позитивного тиску. Застосування позитивного тиску може включати всі випускні клапани, пов'язані з пристроєм, за винятком тих, то перебувають на потрібному шляху потоку. Закривання будь-якого випускного клапана може бути герметичним. Позитивний тиск може подаватися, наприклад, через насос, за допомогою гравітації, або будь-яким іншим прийнятним способом.

У деяких варіантах втілення тиск, який подають для викликання потоку флюїду (наприклад, позитивний або негативний тиск) з джерела потоку флюїду (наприклад, вакууму або насоса) залишається практично постійним під час здійснення процесу (наприклад, реакції) у пристрої після первісного застосування джерела потоку флюїду до системи каналів, навіть тоді, коли клапани та/або інші описані авторами компоненти є активованими. Однак лінійна швидкість потоку флюїдів у каналі може змінюватися і може регулюватися різними способами, такими, як описано у Патентній заявці US № 12/428,372, зареєстрованій 22 квітня 2009 р. під назвою "Flow Control in Microfluidic Systems", включений до цього опису шляхом посилання. В інших варіантах втілення тиск з джерела потоку флюїду може змінюватися під час роботи пристрою.

У деяких варіантах втілення хімічна та/або біологічна реакція включає зв'язування. Можливими є різні типи зв'язування в описаних авторами пристроях. Термін "зв'язування" стосується взаємодії між відповідною парою молекул, які демонструють взаємну афінність або

зв'язувальну здатність, як правило, специфічне або неспецифічне зв'язування або взаємодію, включаючи біохімічні, фізіологічні та/або фармацевтичні типи взаємодії. Біологічне зв'язування визначає тип взаємодії, що відбувається між парами молекул, включаючи білки, нуклеїнові кислоти, глікопротеїни, вуглеводи, гормони і т. ін. Конкретними прикладами є антитіло/антиген, антитіло/гаптен, фермент/основа, фермент/інгібітор, фермент/кофактор, зв'язувальний білок/основа, білок-носії/основа, лектин/вуглевод, рецептор/гормон, рецептор/ефектор, комплементарні ланцюги нуклеїнової кислоти, білок/нуклеїнова кислота, репресор/індуктор, ліганд/рецептор клітинної поверхні, вірус/ліганд і т. ін.

У деяких випадках у каналі може відбуватися гетерогенна реакція (або аналіз); наприклад, партнер зв'язування може бути асоційований з поверхнею каналу, і комплементарний партнер зв'язування може бути присутній у флюїдній фазі. Термін "партнер зв'язування" стосується молекули, яка може зазнавати зв'язування з конкретною молекулою. Прикладами є біологічні партнери зв'язування; наприклад, Протеїн А є партнером зв'язування біологічної молекули IgG, і навпаки. Подібним чином антитіло є партнером зв'язування для антигена, і навпаки. В інших випадках у каналі може відбуватися гомогенна реакція. Наприклад, обидва партнери зв'язування можуть бути присутніми у флюїдній фазі (наприклад, у системі з двофлюїдним ламінарним потоком). Необмежувальними прикладами типових реакцій, які можуть здійснюватись у системі мандруючих каналів, є хімічні реакції, ферментні реакції, імунні реакції (наприклад, антиген-антитіло) та клітинні реакції.

Пристрій може бути виготовлений з будь-якого прийнятного матеріалу. Необмежувальними прикладами матеріалів є полімери (наприклад, поліетилен, полістирол, полікарбонат, полі(диметилсилоксан), PMMA, PFFE, циклоолефіновий співполімер (COC) та циклоолефіновий полімер (COP), скло, кварц та кремній. Спеціалісти у даній галузі зможуть легко вибрати прийнятний матеріал, наприклад, залежно від потрібної жорсткості, інертності (наприклад, відсутності можливості розпаду) до флюїду, який через нього проходить, міцності при температурі, при якій має застосовуватися конкретний пристрій, та/або прозорості/непроникності для світла (наприклад, в ультрафіолетовому та видимому діапазонах). У деяких варіантах втілення матеріал та розміри (наприклад, товщину) основи вибирають таким чином, щоб основа була практично непроникною для водяної пари.

У деяких випадках мікрофлюїдна основа складається з комбінації двох або більшої кількості матеріалів, таких, як ті, що перелічуються вище. Наприклад, канали пристрою можуть бути сформовані з першого матеріалу (наприклад, полі(диметилсилоксану)), і кришка, виконана з другого матеріалу (наприклад, полістиролу), може застосовуватися для щільного закривання каналів. В іншому варіанті втілення канали пристрою можуть бути виконані з полістиролу або інших полімерів (наприклад, шляхом лиття під тиском), і біосумісна стрічка може застосовуватися для щільного закривання каналів. Можуть застосовуватися різні способи для щільного закривання мікрофлюїдного каналу або частин каналу, включаючи, крім іншого, застосування адгезивів, склеювання, зв'язування, зварювання (наприклад, ультразвукове), або механічні способи (наприклад, обтискання).

Канал може мати будь-яку форму розрізу (круглу, півкруглу, овальну, півовальну, трикутну, неправильну, квадратну або прямокутну і т. ін.) і може бути закритим або відкритим. У варіантах втілення, у яких він є повністю закритим, принаймні одна частина каналу може мати розріз, який є повністю закритим, або ж весь канал може бути повністю закритим по всій довжині, за винятком його впуску(ів) та випуску(ів). Канал також може мати співвідношення геометричних розмірів (довжини з середнім розміром розрізу) принаймні 2:1, ще краще - принаймні 3:1, 5:1 або 10:1 або більше. Відкритий або частково відкритий канал, у разі наявності, може включати характеристики, які полегшують контроль над переміщенням флюїду, наприклад, структурні характеристики (видовжене заглиблення) та/або фізичні або хімічні характеристики (гідрофобність-гідрофільність) або інші характеристики, які можуть справляти зусилля (наприклад, стримувальне зусилля) на флюїд. Флюїд у каналі може частково або повністю заповнювати канал. У деяких випадках, коли застосовується відкритий канал, флюїд може утримуватись у каналі, наприклад, за рахунок поверхневого натягу (наприклад, увігнутого або вигнутого меніска).

Хоча у деяких варіантах втілення системи згідно з винаходом можуть бути мікрофлюїдними, інші варіанти втілення винаходу не обмежуються мікрофлюїдними системами і можуть бути пов'язані з іншими типами флюїдних систем. "Мікрофлюїдний" у контексті даного опису стосується пристрою, приладу або системи, які включають принаймні один флюїдний канал, який має розмір розрізу, менший ніж 1 мм, та співвідношення довжини з найбільшим розміром розрізу принаймні 3:1. "Мікрофлюїдний канал" у контексті даного опису означає канал, який відповідає цим критеріям.

"Розмір розрізу" (наприклад, діаметр) каналу означає вимірний перпендикуляр напрямкові потоку флюїду. Більшість флюїдних каналів у компонентах згідно з винаходом мають максимальні розміри розрізу, менші ніж 2 мм, у деяких випадках, - менші ніж 1 мм. В одній групі варіантів втілення всі флюїдні канали, які містять об'єкти даного винаходу, є мікрофлюїдними або мають найбільший розмір розрізу не більше за 2 мм або 1 мм. В іншій групі варіантів втілення максимальний розмір розрізу каналу(ів), які містять об'єкти даного винаходу, є меншим ніж 500 мікронів, меншим ніж 200 мікронів, меншим ніж 100 мікронів, меншим ніж 50 мікронів, або меншим ніж 25 мікронів. У деяких випадках розміри каналу можуть бути вибрані таким чином, щоб флюїд міг вільно текти через пристрій або основу. Розміри каналу також можуть бути вибрані, наприклад, таким чином, щоб забезпечувалася певна об'ємна або лінійна швидкість потоку флюїду в каналі. Звичайно, кількість каналів та форма каналів можуть змінюватися будь-яким способом, відомим спеціалістам у даній галузі. У деяких випадках можуть застосовуватися кілька каналів або капілярні трубки.

У деяких випадках реагент розташовують у каналі ще до остаточного виготовлення системи мікрофлюїдних каналів. Система мікрофлюїдних каналів не є завершеною, якщо, наприклад, система, яка є спроектованою з закритими каналами, має канали, як ще не є повністю закритими. Канал є закритим, якщо принаймні одна частина каналу має розріз, який є повністю закритим, або якщо весь канал є повністю закритим по всій його довжині, за винятком його впуску(ів) та/або випуску(ів).

Вологі реагенти зазвичай поміщують на зберігання у мікрофлюїдній системі після повного вкривання каналів системи. Флюїдний реагент, який має зберігатись у системі, вводять у впуск каналу, а після принаймні часткового заповнення каналу флюїдом впуск(и) та/або випуск(и) каналу щільно закривають, наприклад, для утримання флюїду та запобігання забрудненню з зовнішніх джерел.

Термін "визначення" у контексті даного опису, як правило, стосується вимірювання та/або аналізу речовини (наприклад, у місці реакції), наприклад, кількісного або якісного, або виявлення присутності або відсутності речовини. "Визначення" також може стосуватися вимірювання та/або аналізу взаємодії між двома або більшою кількістю речовин, наприклад, кількісного або якісного, або шляхом виявлення наявності або відсутності взаємодії.

Можуть застосовуватися різні способи визначення (наприклад, вимірювання, визначення кількості, виявлення та визначення якості). Способи визначення можуть включати оптичні способи, такі, як пропускання світла, поглинання світла, розсіювання світла, відбиття світла та візуальні способи. Способи визначення також можуть включати технології люмінесценції такі, як фотолюмінесценція (наприклад, флуоресценція), хемілюмінесценція, біоломінесценція та/або електрохемілюмінесценція. Спеціалістам у даній галузі відомі способи модифікації мікрофлюїдних пристроїв згідно з застосовуваними способами визначення. Наприклад, для пристроїв, які включають хемілюмінесцентні матеріали, які застосовують для визначення, оптимальним є непрозорий та/або темний фон. Для визначення з застосуванням металевих колоїдів оптимальним є прозорий фон. Крім того, з описаними авторами пристроями може застосовуватися будь-який прийнятний детектор. Наприклад, можуть застосовуватися спрощені оптичні детектори, а також традиційні спектрофотометри та оптичні зчитувальні пристрої (наприклад, 96-лункові планшети-ридери).

Представлені нижче приклади призначаються для пояснення деяких варіантів втілення даного винаходу, але не охоплюють усього обсягу винаходу.

#### Приклад 1

Описуються способи виготовлення системи мікрофлюїдних каналів.

Системи каналів, такі, як ті, що показуються на Фіг. 1A та 1B, були спроектовані за допомогою програми автоматизованого проектування (CAD). Мікрофлюїдні пристрої було виконано з полі(диметилсилоксану) Sylgard 184 (PDMS, Dow Corning, Ellsworth, Germantown, WI) шляхом швидкого макетування з застосуванням шаблонів, виконаних з фоторезисту SU8 (MicroChem, Newton, MA). Шаблони виготовляли на кремнієвій пластині і застосовували для відтворення негативного зображення у PDMS. Шаблони містили два рівні SU8, один рівень з товщиною (висотою) - 70 мкм, який визначав канали у зоні імуноаналізу, та другий з товщиною (висотою) - 360 мкм, який визначав зони зберігання реагентів та збирання відходів. Інший шаблон було сконструйовано з каналом, який мав товщину (висоту) 33 мкм. Шаблони силанізували (тридекафторо-1,1,2,2-тетрагідрооктил)трихлоросилоном (ABC-R, Німеччина). PDMS змішували згідно з інструкціями виробника і розливали на шаблони. Після полімеризації (4 години, 65 °C), PDMS-копії знімали з шаблонів, і порти доступу вирубували з PDMS за допомогою трубки з нержавіючої сталі з загостреними кінцями (1,5 мм у діаметрі). Для завершення флюїдної мережі плоску основу, таку, як скляна пластина, кремнієва пластина,

полістиролова поверхня, плоска плитка PDMS або адгезивна стрічка, застосовували для вкривання і поміщали на поверхню PDMS. Покриття трималося на місці завдяки вандерваальсовим силам або кріпилося на мікрофлюїдному пристрої за допомогою адгезиву.

В інших варіантах втілення мікрофлюїдні канали виконували у полістиролі, циклоолефіновому співполімері або інших термопластах шляхом лиття під тиском. Цей спосіб є відомим спеціалістам у даній галузі. Об'єм порожнини для лиття під тиском обмежується нижньою поверхнею та верхньою поверхнею, розділеними порожнім каркасом, який визначає товщину литого виробу. Для виробу, який включає особливості каналу та інші мікромасштабні елементи на двох протилежних сторонах виробу, нижня та верхня поверхні порожнини для лиття можуть включати рельєфні деталі, які утворюють особливості каналу на будь-якій стороні виробу. Для виробу, який включає особливості каналу лише на одній стороні виробу, такі особливості включає лише верхня або нижня поверхня порожнини для лиття. Наскрізні отвори, які проходять через усю товщину виробу, можуть утворюватися за допомогою штифтів, які проходять через порожнину, прикріплюючись до однієї або кількох поверхонь порожнини й контактуючи з іншою стороною. Наприклад, штифти можуть простягатися лише від верхньої поверхні, лише від нижньої поверхні або як від верхньої, так і від нижньої поверхонь. Коли порожнину заповнюють під тиском розплавленим пластиком, а потім охолоджують, виріб утворюється з каналами на одній або обох сторонах та отворами, які служать як з'єднувачі або впуски та випуски. Для завершення флюїдної мережі на поверхні виробу наносять адгезивну стрічку для герметичного закривання каналів.

#### Приклад 2

У цьому прикладі описується контроль над переміщенням флюїдів у мікрофлюїдних системах, які включають єдиний канал, який включає принаймні один випускний клапан для контролю над переміщенням флюїду. Фіг. 5А-5В включають схематичні зображення систем, описаних у цьому прикладі.

Система, показана на Фіг. 5А, включає єдиний канал, у якому було виконано впуск, випуск та випускний клапан. Цю систему було виготовлено шляхом лиття під тиском, як описано у Прикладі 1. Єдиний канал 302 було сконфігуровано для переміщення частин 304 та 306 флюїду в напрямку стрілки 308. У цьому експерименті для частин 304 та 306 флюїду застосовували воду, і ці частини флюїду розділяли пробкою з повітря. Канал включав випускний клапан 310 та впуск 312 перед випускним клапаном 310. Вакуум, який діє при практично незмінному тиску - 40 кПа, подавали на випуск 314 каналу для забезпечення перепаду тиску в мікрофлюїдному каналі протягом усього експерименту.

Коли випускний клапан 310 був відкритим, він функціонував як вибірковий випускний клапан, тобто, повітря протікало через клапан для заміщення флюїду, який залишав систему через випуск. Флюїди, розташовані перед випускним клапаном 310 (включаючи флюїд між клапаном 310 та впуском 312), не переміщувалися, незалежно від того, чи був впуск відкритим, чи закритим. Коли випускний клапан 310 був закритим, весь флюїд у каналі протікав, поки впуск 312 був відкритим. Таким чином, випускний клапан 310 застосовували для контролю над доставленням флюїду у мікрофлюїдний канал. Слід зазначити, що у разі, коли і випускний клапан 310, і впуск 312 були закритими, флюїд через канал не протікав (хоча певний рух спостерігався через розширення флюїду, коли подавали вакуум).

Система, показана на Фіг. 5В, включає єдиний канал, у якому було виконано три випускні клапани. Єдиний канал 320 було сконфігуровано для переміщення частин флюїду 322, 324, 326 та 328 у напрямку стрілки 308. Канал включав впуск 330 і випускні клапани 332, 334 та 336. Так само, як у системі, описаній на Фіг. 5А, на випуск 340 каналу подавали вакуум для забезпечення перепаду тиску в мікрофлюїдному каналі.

В одному експерименті випускний клапан 332 був відкритим і, при подачі вакууму на випуск 340 через канал 320 міг переміщуватися лише флюїд 322. Потім випускний клапан 332 закривали, а клапан 334 відкривали, в результаті чого через канал 320 переміщувався лише флюїд 324. Після цього випускні клапани 332 та 334 закривали, а клапан 336 відкривали, і частина 326 флюїду переміщувалася через канал. І нарешті, випускні клапани 332, 334 та 336 закривали, а впуск 330 відкривали, в результаті чого через канал переміщувалася частина 328 флюїду.

В іншій серії експериментів через канал одночасно переміщували кілька флюїдів. В одному випадку перед першим застосуванням випускний клапан 332 закривали, а клапан 334 відкривали. При подачі вакууму на випуск 340 частини флюїду 322 та 324 одночасно переміщувалися через канал 320 у напрямку стрілки 308. В іншому експерименті перед першим застосуванням випускні клапани 332 та 334 закривали, а клапан 336 відкривали. При подачі вакууму на випуск 340 частини флюїду 322, 324 та 326 одночасно переміщувалися через канал

320 у напрямку стрілки 308. І нарешті, в одному експерименті всі випускні клапани закривали, а випуск 330 відкривали, в результаті чого при подачі вакууму на випуск 340 одночасно переміщувалися частини 322, 324, 326 та 328 флюїду.

Цей приклад показує, що контроль над потоком, включаючи розрахунок часу для флюїдних пробок, може досягатись у пристрої шляхом відкривання та закривання одного або кількох випускних клапанів і шляхом застосування єдиного джерела потоку флюїду (наприклад, вакууму), яке діє при практично незмінному тиску протягом усього періоду застосування пристрою.

#### Приклад 3

У цьому прикладі описується контроль над переміщенням флюїдів у мікрофлюїдних системах, які включають багато каналів та принаймні один випускний клапан для контролю над переміщенням флюїду. Фіг. 6A-6C включають схематичні зображення систем, описаних у цьому прикладі. У пристрої, показаному на Фіг. 6A, мікроканал 410 перебував у гідравлічному (пневматичному) з'єднанні з двома гілками 412 та 414 каналу, які перетиналися у місці розташування випускного клапана 416. Мікроканал 410 містив флюїд 418. Крім того, флюїди 420 та 422 зберігалися у гілках 412 та 414, відповідно. Канал 410 з'єднували з випуском 424, а гілки 412 та 414 з'єднували з впусками 426 та 428, відповідно. Усі флюїди у пристрої розділялися газовими пробками (незмішуваними з флюїдами 418, 420 та 422).

Вакуум, який діє при практично незмінному тиску - 40 кПа протягом усього експерименту, подавали на випуск 424. Спочатку випускний клапан 416 відкривали, що викликало переміщення потоку флюїду 418 через мікроканал 410 у напрямку стрілки 408 та переміщення потоку повітря через випускний клапан 416. Флюїди 420 та 422 не переміщувалися навіть при відкритих впусках 426 та 428. Після виходу флюїду 418 через випуск 424 швидкість потоку газу через випускний клапан 416 збільшувалася через усунення перепаду тиску, викликаного флюїдом 418. Після цього випускний клапан 416 закривали. Відразу після закривання випускного клапана флюїди 420 та 422 змішували у випускному клапані 416 для утворення змішаного флюїду 430 (показано на Фіг. 6B).

В іншій серії експериментів флюїди 420 та 22 переміщувалися послідовно, а не одночасно, через випускний клапан 416. У першому експерименті у варіанті втілення, показаному на Фіг. 6C, випускний клапан 416 та впуск 426 закривали (а впуск 428 відкривали) після переміщення флюїду 418 через випуск 424. Через закривання впуску 426 флюїд 420 утримувався у практично нерухомому стані у гілці 412 через неможливість надходження газу через впуск 426. З іншого боку, флюїд 422 переміщувався через гілку 414 і повз закритий випускний клапан 416, коли газ переміщувався через впуск 428.

Цей приклад показує, що контроль над потоком, включаючи змішування та розрахунок часу для флюїдних пробок, може досягатись у пристрої через відкривання та закривання одного або кількох випускних клапанів і через подачу єдиного джерела потоку флюїду (наприклад, вакууму), яке діє при практично незмінному тиску протягом усього періоду застосування пристрою.

#### Приклад 4

У цьому прикладі описується застосування розгалуженої системи каналів для здійснення аналізу з оптичним виявленням сигналу шляхом хімічного осадження срібла на частинки золота. Фіг. 7 включає схематичне зображення пристрою 300 для аналізу, який застосовують у цьому прикладі. Аналіз, який застосовується в цьому прикладі, в цілому описується у Міжнародній публікації патенту № WO2005/066613 (Міжнародна патентна заявка під реєстраційним номером PCT/US2004/043585), зареєстрованій 20 грудня 2004 р. під назвою "Assay Device and Method", включеній до цього опису шляхом посилання у повному обсязі.

Пристрій включав реакційну зону 510, зону збирання відходів 512 та випуск 514. Реакційна зона включала мікрофлюїдний канал у 50 мікронів завглибшки і 120 мікронів завширшки, з загальною довжиною 175 мм. Пристрій також включав мікрофлюїдний канал 516 та гілки 518 та 520 каналу (з впусками 519 та 521, відповідно). Канал 516 і гілки 518 та 520 мали глибину 350 мікронів та ширину 500 мікронів. Крім того, канал 516 мав довжину 390 мм, і кожна з гілок 518 та 520 мала довжину 360 мм. Реакційна зона та мікрофлюїдні канали виготовляли, як описано у Прикладі 1. Перед герметичним закриванням каналів наносили антитіла проти PSA на поверхню пристрою у ділянці реакційної зони 510.

Перед першим застосуванням у пристрій завантажували рідкі реагенти. У канал 516 завантажували таку послідовність рідин: 2-мікролітрову пробку води 542, 2-мікролітрову пробку буферного розчину 541, 20-мікролітрову пробку водного розчину, який містив антитіла проти PSA, мічені колоїдним золотом 526, мікролітрову пробку буферного розчину 524. Цю послідовність флюїдних пробок завантажували за допомогою піпетки через випускний порт 539.



Флюїд 528, який містив розчин солей срібла, завантажували у канал відгалуження через порт 519 за допомогою піпетки. Флюїд 530, який містив відновний розчин, завантажували у канал відгалуження 520 через порт 521. Кожну з рідин, показаних на Фіг. 7, відокремлювали від інших рідин повітряними пробками. Порти 514, 519, 521, 536, 539 та 540 щільно запечатували адгезивною стрічкою, яка може бути легко знята або проколота. Таким чином рідини зберігали у пристрої перед першим застосуванням.

При першому застосуванні порти 514, 519, 521, 536, 539 та 540 розпечували. Трубку 544, яка містила 10 мікролітрів зразка крові (522), з'єднували з портами 539 та 540. Це створювало флюїдне сполучення між реакційною зоною 510 та каналом 516, які за інших умов не були сполученими і не перебували у гідравлічному (пневматичному) з'єднанні одне з одним перед першим застосуванням. На порт 514 подавали вакуум - 40 кПа. Зразок 522 переміщували у напрямку стрілки 538 у реакційну зону 510. Коли флюїд проходив через реакційну зону, білка PSA у зразку 522 захоплювалися антитілами проти PSA, іммобілізованими на стінках реакційної зони. Проходження зразка через реакційну зону займало 5 хвилин, після чого він захоплювався в зоні збирання відходів 512. Типові зони збирання відходів, які можуть застосовуватися в описаних авторами пристроях, представлено у Патентній заявці США № 12/196,392, зареєстрованій 22 серпня 2008 р. під назвою "Liquid containment for integrated assays", включений до цього опису шляхом посилання.

Флюїди 524, 526, 541 та 542 текли за зразком через реакційну зону 510 до зони збирання відходів 512. В результаті флюїд 524 переміщувався у напрямку стрілки 538 до реакційної зони 510. Після проходження флюїду 524 через реакційну зону він змивав залишки незв'язаних компонентів зразка. Після проходження флюїду 526 через реакційну зону мічені золотом антитіла проти PSA з'єднувалися з PSA, захопленим на стінках реакційної зони (для утворення багатошарового імунного комплексу). Після цього текли флюїди 541 та 542 і додатково змивали з реакційної зони будь-який незв'язаний компонент реагента. Останній промивальний флюїд 542 (вода) змивав солі, які могли реагувати з солями срібла (тобто, хлоридом, фосфатом, азидом).

Срібло може осідати на захоплених частинках золота для збільшення розміру колоїдів для посилення сигналу. У деяких варіантах втілення сигнал може записуватися оптичними засобами як оптична густина. Для виконання цього заходу флюїди 528 та 530 змішували для утворення реакційноздатного розчину срібла. Співвідношення об'ємів флюїдів 528 та 530 становило приблизно 1:1. Для започаткування змішування флюїдів 528 та 530 випускний клапан 536 закривали при підтриманні вакууму, який подавався на 514, в результаті чого забезпечувався одночасний потік флюїдів 528 та 530 до випускного клапана 536. Випускний клапан закривали для започаткування змішування лише після того, як остаточний попередній флюїд 542 залишав реакційну зону. Закривання в одному експерименті здійснювали шляхом запечаткування порту 536 адгезивною стрічкою. В іншому експерименті трубку (не показано), функціонально з'єднану з соленоїдним клапаном (SMC V124A-6G-M5, не показано), з'єднували з випускним клапаном 536 щільно посадженим ущільнювальним кільцем. Соленоїдний клапан приводили в дію для герметичного закривання порту (і згодом приводили в неробочий стан для відкривання порту) у спосіб, подібний до того, який описується авторами з посиланням на Фіг. 2E-2F. Флюїди 528 та 530 змішувалися один з одним на випускному клапані 536, утворюючи розчин активованого срібла з в'язкістю приблизно  $1 \times 10^{-3}$  Па·с. Площа розрізу мікрофлюїдного каналу під випускним клапаном 536 приблизно вдвічі перевищувала площу каналів 518 та 520. Через 10 секунд випускний клапан 536 відкривали. У цей час приблизно 55 % обох флюїдів 528 та 530 змішувалися, і решта флюїдів 528 та 530 залишалась у каналах 518 та 520, відповідно.

Розчин активованого срібла переміщувався через реакційну зону 510 для забезпечення срібла для осадження. Оскільки змішаний розчин є стійким лише протягом кількох хвилин (зазвичай менш, ніж 10 хвилин), змішування здійснювали менш, ніж протягом хвилини перед застосуванням у реакційній зоні 510. Крім того, для досягнення відтворюваного осадження срібла на колоїдах час між змішуванням реагентів для утворення розчину активованого срібла та доставлення розчину активованого срібла до реакційної зони контролювали таким чином, щоб вони узгоджувалися для багатьох експериментів.

Важливе значення мав контроль швидкості потоків флюїдів у каналі 516 та реакційній зоні 510 при переміщенні флюїдів через систему. Через те, що реакційна зона має відносно малу площу розрізу, вона служила як вузьке місце, контролюючи загальну швидкість потоку в системі. Коли реакційна зона містила рідини, лінійна швидкість потоків флюїдів у каналі 516 становила приблизно  $0,5 \text{ мм} \cdot \text{с}^{-1}$ . Змішування флюїдів, які текли з каналів відгалуження 518 та 520 у головний канал 516, при цій швидкості могло бути невідтворюваним, оскільки один флюїд міг текти швидше за інший, що викликало змішування неоднакових частин флюїдів 528 та 530. З

іншого боку, коли реакційна зона, яка містила повітря, лінійна швидкість потоків флюїдів у каналі 516 та каналах відгалуження 518 та 520 становила приблизно  $15 \text{ мм с}^{-1}$ . При цій вищій швидкості потоку швидкість потоку в каналах відгалуження 518 та 520 була однаковою й відтворюваною (коли випускний клапан 536 закривали), забезпечуючи відтворюване змішування. Тому випускний клапан 536 не закривали, доки флюїд 542 не проходив через реакційну зону до зони збирання відходів. Можна було візуально визначити, коли флюїд 542 виходив з реакційної зони 510. В альтернативному варіанті передбачався оптичний детектор для вимірювання пропускання світла через частину реакційної зони 510, як описано більш детально у Міжнародній публікації патенту № WO2005/066613 (Міжнародна патентна заявка під реєстраційним номером PCT/US2004/043585), зареєстрованій 20 грудня 2004 р. під назвою "Assay Device and Method", включеній до цього опису шляхом посилання.

Мікрофлюїдну систему, показану на Фіг. 7, було сконструйовано таким чином, щоб місткість каналу між випускним клапаном 536 та реакційною зоною 510 була більшою за очікуваний об'єм змішаного розчину активованого срібла (тобто, комбінованої частини флюїдів 528 та 530, які перемістились у канал 516 при закритому випускному клапані 536). Це забезпечувало практично повне змішування при відносно високій лінійній швидкості потоку (оскільки в цей час у реакційній зоні 510 була відсутня рідина, і було присутнім лише повітря) і до того, як активований розчин досяг реакційної зони. Ця конфігурація сприяла відтворюваному змішуванню однакових частин.

Для аналізу, описаного в цьому прикладі важливим було підтримання потоку суміші активованого срібла у межах реакційної зони протягом кількох хвилин (наприклад, від 2 до 10 хвилин). У першому експерименті завантажували об'єми у 45 мікролітрів флюїдів 528 та 530, з яких частину використовували для змішування (з утворенням загальної кількості 55 мікролітрів розчину активованого срібла). Цей об'єм комбінованого флюїду мав час перебування в реакційній зоні приблизно 300 секунд. Однак застосування цих відносно малих об'ємів рідини може створювати проблеми. Якщо застосовують відносно короткі відрізки флюїду 528 та 530, може бути відносно важко забезпечити змішування двох флюїдів у співвідношенні 1:1. Невеликі відмінності у довжині відрізків можуть призводити до неоднакової швидкості потоків двох рідин, коли коротший відрізок має більшу швидкість потоку (через менший опір потокові) порівняно з довшим відрізком. Цей ефект може створювати відхилення у співвідношенні компонентів суміші.

Для характеристики цього ефекту здійснювали другу низку експериментів, у яких об'єм 45 мікролітрів розчину солі срібла та об'єм 45 мікролітрів відновного розчину змішували для створення об'єму 90 мікролітрів розчину активованого срібла. Було виявлено, що розчин солі срібла переміщувався дещо швидше (з кількох причин, включаючи невеликі відмінності у композиції, через різницю в хімічному складі та невелику мінливість розрізу каналу, через допустимі відхилення у верстатній обробці, яку застосовували для виготовлення каналу) порівняно з відновним розчином, а отже, мав дещо більшу швидкість потоку через гілку при застосуванні вакууму. Фіг. 8 включає графік об'ємів розчину солі срібла (пунктирна лінія) та відновного розчину (суцільна лінія), які надійшли у змішувальний канал (у мікролітрах), залежно від часу, який минув після первісного контакту солі срібла та відновних розчинів. Ця різниця у швидкості потоку позначається невеликою різницею нахилу ліній на Фіг. 8 від  $t=0$  до  $t=9$  секунд. При  $t=9$  секунд абсолютна різниця у довжині сегментів стає значущою, і розчин солі срібла (який має більшу швидкість потоку, і, таким чином, у гілці залишається коротший відрізок рідини) тече ще швидше порівняно з відновним розчином. Цей ефект пояснюється тенденцією кривої солі срібла до підвищення (відносно лінійної екстраполяції) та тенденцією кривої відновного розчину до зниження.

Крім того, спостерігалось, що у разі, коли задній край одного з флюїдів 528 та 530 досягав випускного клапана 536, відбувався невеликий викид рідини у напрямку верхньої частини отвору у випускному клапані 536. Було виявлено, що рідина входить у контакт із зовнішнім клапанним механізмом. Хоча це не мало безпосереднього помітного впливу на ефективність клапана, в результаті виникало небажане забруднення клапана. Багаторазове застосування клапана у такий спосіб (наприклад, для здійснення багаторазових експериментів) може відбиватися на нормальній функції клапана. Повторне відкривання випускного клапана 536 до повного змішування флюїдів 528 та 530 гарантує, що жоден із задніх країв флюїдів 528 та 530 не досягає випускного клапана 526, і викид рідини не відбувається. Таким чином, при завантаженні надлишкової кількості реагента у гілки 518 та 520 (для запобігання значним розбіжностям у довжині між флюїдами 528 та 530 під час переміщення) і при застосуванні не більш, ніж приблизно  $2/3$  об'єму реагента, який зберігається, перед повторним відкриванням випускного клапана 536 підтримувалося постійне співвідношення компонентів суміші протягом усього етапу змішування, що дозволяло уникати викиду рідини/забруднення зовнішнього

клапанного механізму у випускному клапані 536. Клапан може повторно відкриватися на різних стадіях завершення, залежно від характеру потоку конкретної групи реагентів.

Цей приклад показує, що контроль над потоком, включаючи змішування реагентів, зміна швидкості потоків та розрахунок часу потоку флюїду можуть досягатись у пристрої для здійснення аналізу шляхом відкривання та закривання одного або кількох випускних клапанів і шляхом застосування єдиного джерела потоку флюїду (наприклад, вакууму), що діє при практично незмінному тиску протягом усього періоду застосування пристрою. Цей приклад також показує важливість контролювання швидкості потоків окремих пробок флюїду, які підлягають змішуванню у пристрої.

Хоча авторами було описано й пояснено кілька варіантів втілення даного винаходу, спеціалісти у даній галузі легко зможуть передбачити можливість різних інших засобів та/або структур для виконання функцій та/або досягнення результатів та/або однієї або кількох описаних авторами переваг, і кожен з таких варіантів та/модифікацій охоплюється обсягом даного винаходу. Взагалі, спеціалісти у даній галузі легко можуть зрозуміти, що всі параметри, розміри, матеріали та конфігурації, описані авторами, вказуються для прикладу, і фактичні параметри, розміри, матеріали та/або конфігурації залежать від конкретного випадку або випадків застосування, яких стосується ідея даного винаходу. Спеціалісти у даній галузі на основі звичних експериментів зможуть визнати або переконатися у можливості багатьох варіантів втілення винаходу, рівноцінних тим, які було описано авторами. Таким чином, слід зрозуміти, що описані вище варіанти втілення представлено лише для прикладу, і, у межах обсягу супровідної формули винаходу та її еквівалентів, винахід може бути втілений на практиці в інший спосіб, ніж той, що було конкретно описано й заявлено. Даний винахід стосується кожної окремої особливості, системи, пристрою, матеріалу, комплекту та/або способу, які було описано авторами. Крім того, даний винахід охоплює будь-яку комбінацію двох або більшої кількості таких особливостей, систем, пристроїв, матеріалів, комплектів та/або способів, якщо такі особливості, системи, пристрої, матеріали, комплекти та/або способи не є взаємно несумісними.

Вжиту в описі та формулі винаходу форму однини, якщо прямо не зазначено протилежне, слід розуміти як таку, що означає "принаймні один".

Фразу "та/або", вжиту в описі та формулі винаходу, слід розуміти як таку, що означає "будь-який або обидва" з об'єднаних таким чином елементів, тобто, елементів, які є спільно присутніми у деяких випадках і окремо присутніми в інших випадках. Необов'язково можуть бути присутні інші елементи, відмінні від елементів, які конкретно охоплюються виразом "та/або", незалежно від того, чи стосуються вони конкретно визначених елементів, якщо прямо не зазначено протилежне. Таким чином, як необмежувальний приклад, посилання на "А та/або В" у зв'язку з необмеженим формулюванням, таким, як "включаючи", може в одному варіанті втілення стосуватися А без В (необов'язково включаючи елементи, відмінні від В); в іншому варіанті втілення воно може стосуватися В без А (необов'язково включаючи елементи, відмінні від А); у ще одному варіанті втілення воно може стосуватись як А, так і В (необов'язково включаючи інші елементи); і т. д.

У контексті даного опису в описі та формулі винаходу "або" слід розуміти в тому ж значенні, що й "та/або", як визначено вище. Наприклад, при розділенні предметів у переліку "або" або "та/або" слід розуміти як такі, що передбачають включення, тобто, включення принаймні одного, але також можливим є включення більш, ніж одного з багатьох або з переліку елементів, і, необов'язково, додаткових, не зазначених у переліку предметів. Лише терміни, які прямо вказують на протилежне, такі, як "лише один із" або "саме один із", або, при застосуванні у формулі винаходу, "складається з", стосуються включення саме одного елемента з багатьох або з переліку елементів. Взагалі, термін "або" у контексті даного опису слід тлумачити як такий, що вказує на виключні альтернативи (тобто, "один або інший, але не обидва"), якщо попередньою умовою є виключність у формі таких термінів, як "будь-який з", "один з", "лише один з" або "саме один з". Фраза "складається, головним чином, з", вжита у формулі винаходу, має звичне у галузі патентних законів значення.

У контексті даного опису в описі та формулі винаходу фразу "принаймні один" стосовно переліку з одного або кількох елементів, слід розуміти як таку, що означає принаймні один елемент, вибраний з-поміж одного або кількох елементів з переліку елементів, але не обов'язково включає принаймні один з усіх без винятку елементів, конкретно зазначених у цьому переліку елементів, не виключаючи будь-які комбінації елементів з переліку елементів. Це визначення також передбачає, що необов'язково можуть бути присутні елементи, відмінні від елементів, конкретно зазначених у переліку елементів, яких стосується фраза "принаймні один", незалежно від того, чи пов'язані вони з конкретно визначеними елементами. Таким

чином, як необмежувальний приклад, фраза "принаймні один з А та В" (або рівноцінна фраза "принаймні один з А або В", або рівноцінна фраза "принаймні один з А та/або В") в одному варіанті втілення може стосуватися принаймні одного, необов'язково включаючи більшу кількість, А без присутності В (необов'язково включаючи елементи, відмінні від В); в іншому

5 варіанті втілення вона може стосуватися принаймні одного, необов'язково включаючи більшу кількість, В без присутності А (необов'язково включаючи елементи, відмінні від А); у ще одному варіанті втілення вона може стосуватися принаймні одного, необов'язково включаючи більшу кількість, А та принаймні одного, необов'язково включаючи більшу кількість, В (необов'язково включаючи інші елементи); і т. д.

10 У формулі винаходу, а також у представленому вище описі всі перехідні фрази, такі, як "включаючи", "має", "містить", "включає" і т. ін. слід розуміти як необмежені, тобто, такі, що означають "включаючи, крім іншого". Лише перехідні фрази "складається з" та "складається, головним чином, з" є закритими або напівзакритими перехідними фразами, відповідно, як

15 викладено у Посібнику з проведення патентної експертизи Патентного відомства США, Розділ 2111.03.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

20 1. Мікрофлюїдна система, яка включає:

частину мікрофлюїдного каналу вище по потоку, який має розмір перерізу менше ніж 1 мм;

першу рідину, розміщену в частині мікрофлюїдного каналу вище по потоку;

частину мікрофлюїдного каналу нижче по потоку, який має розмір перерізу менше ніж 1 мм;

25 другу рідину, розміщену в частині мікрофлюїдного каналу нижче по потоку;

випускний клапан, розташований між частинами мікрофлюїдного каналу вище по потоку та нижче по потоку,

причому система пристосована та налаштована таким чином, що, коли випускний клапан має відкрите положення, друга рідина в частині мікрофлюїдного каналу нижче по потоку має змогу

30 переміщатись без суттєвого переміщення першої рідини, а коли випускний клапан має закрите положення, перша рідина з частини мікрофлюїдного каналу вище по потоку має змогу переміщатись до частини мікрофлюїдного каналу нижче по потоку.

2. Мікрофлюїдна система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що включає джерело вакууму, яке перебуває в текучому сполученні з частинами мікрофлюїдного каналу вище по потоку та нижче

35 по потоку.

3. Мікрофлюїдна система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона герметизована, складена і пристосована для зберігання першої рідини в системі.

4. Мікрофлюїдна система за п. 3, яка **відрізняється** тим, що частина мікрофлюїдного каналу вище по потоку містить третю рідину, яка там зберігається, і при цьому перша та третя рідини

40 розділені флюїдом, незмішуваним як з першою, так і з третьою рідинами.

5. Мікрофлюїдна система за п. 3, яка **відрізняється** тим, що вона герметизована, складена і пристосована для зберігання першої рідини та другої рідини в системі, в той час як перша та друга рідини перебувають в текучому сполученні одна з одною.

6. Мікрофлюїдна система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що включає перший мікрофлюїдний канал відгалуження та другий мікрофлюїдний канал відгалуження, і при цьому частина мікрофлюїдного каналу вище по потоку є частиною одного з першого або другого мікрофлюїдних каналів відгалуження.

7. Мікрофлюїдна система за п. 6, яка **відрізняється** тим, що перший та другий мікрофлюїдні канали відгалуження з'єднані у місці перетину і перебувають у текучому сполученні з частиною

50 мікрофлюїдного каналу нижче по потоку.

8. Мікрофлюїдна система за п. 6, яка **відрізняється** тим, що перша рідина розміщується в першому мікрофлюїдному каналі відгалуження, і система містить третю рідину, розміщену в другому мікрофлюїдному каналі відгалуження.

9. Мікрофлюїдна система за п. 7, яка **відрізняється** тим, що місце перетину першого та другого мікрофлюїдних каналів відгалуження містить зону змішування, причому зона змішування має більшу площу перерізу, ніж у будь-якого з-поміж першого або другого мікрофлюїдних каналів відгалуження.

10. Мікрофлюїдна система за п. 9, яка **відрізняється** тим, що зона змішування включає випускний клапан.

11. Мікрофлюїдна система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що перша рідина включає розчин металу, і при цьому частина мікрофлюїдного каналу вище по потоку містить третю рідину, при цьому третя рідина включає відновний агент.
12. Мікрофлюїдна система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що включає другий випускний клапан, розміщений уздовж частини мікрофлюїдного каналу вище по потоку або частини мікрофлюїдного каналу нижче по потоку.
13. Мікрофлюїдна система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що друга рідина відрізняється від першої рідини.
14. Мікрофлюїдна система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що друга рідина є такою ж, що і перша рідина.
15. Мікрофлюїдна система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що частина мікрофлюїдного каналу нижче по потоку містить численні промивальні розчини, розділені одним або більше газами.
16. Мікрофлюїдна система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що перша рідина і/або друга рідина містить промивальний розчин.
17. Мікрофлюїдна система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що перша та друга рідини розділені третьою рідиною, незмішуваною як з першою, так і з другою рідинами.
18. Мікрофлюїдна система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що принаймні одна з першої та другої рідин містить реагент для хімічної та/або біологічної реакції.
19. Мікрофлюїдна система за п. 18, яка **відрізняється** тим, що реагент бере участь у гетерогенній реакції афінності.

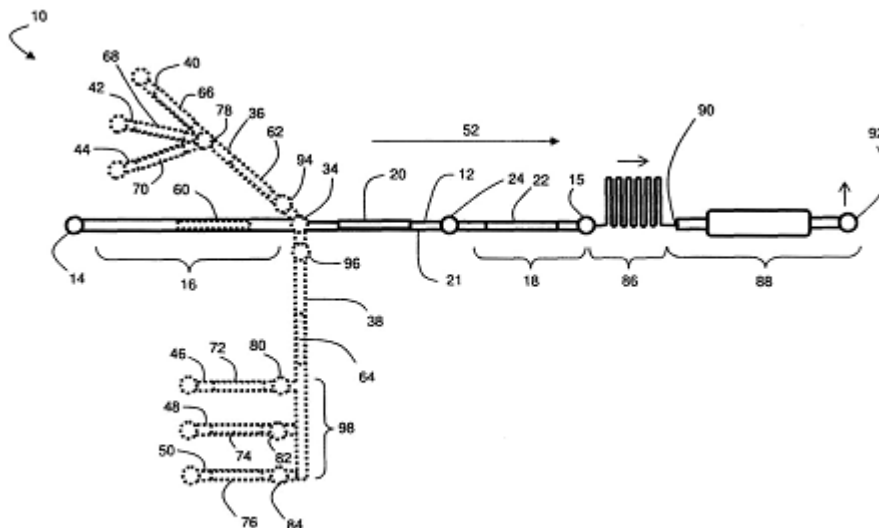


Fig. 1

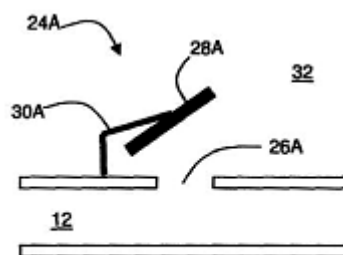


Fig. 2A

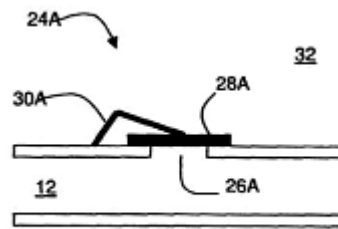


Fig. 2B

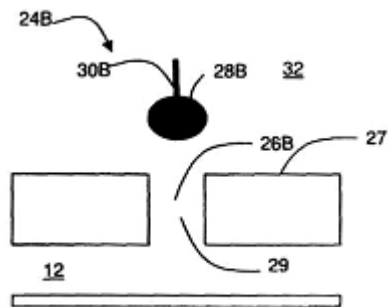


Fig. 2C

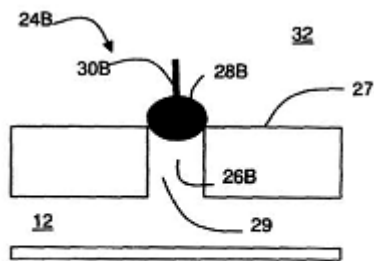


Fig. 2D

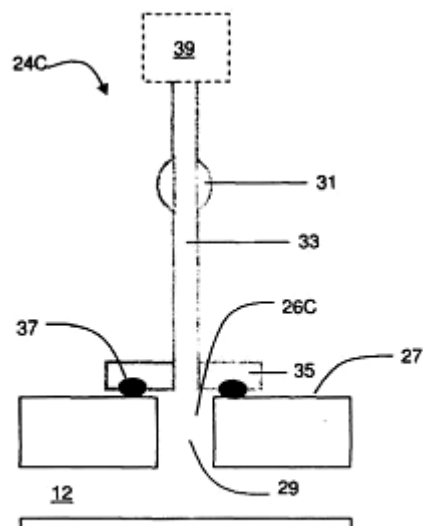


Fig. 2E

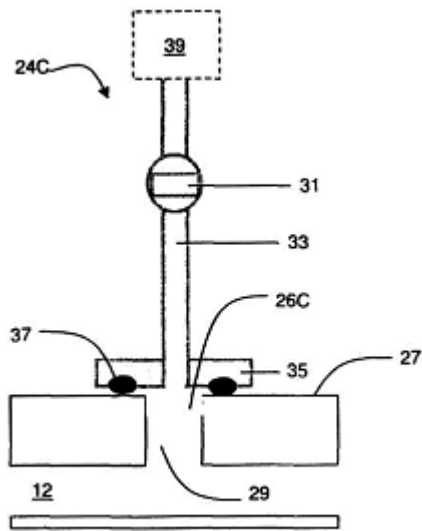


Fig. 2F

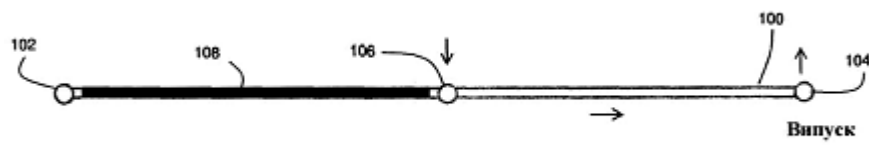


Fig. 3A

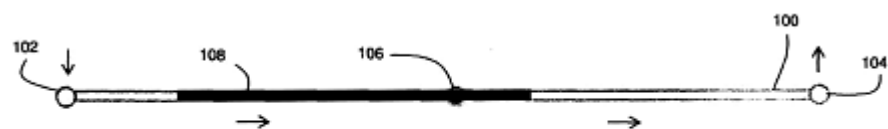


Fig. 3B

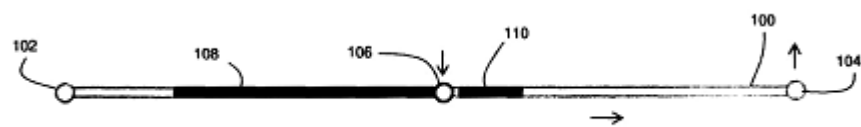


Fig. 3C

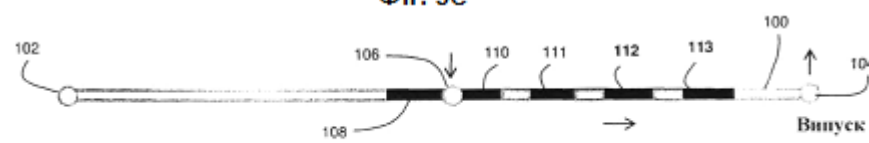


Fig. 3D

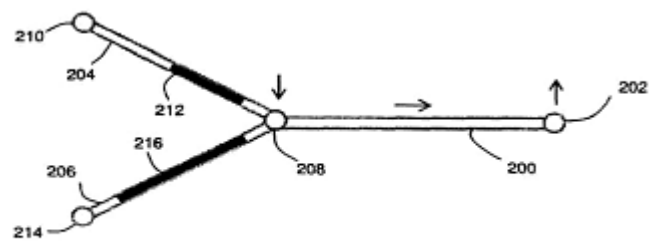


Fig. 4A

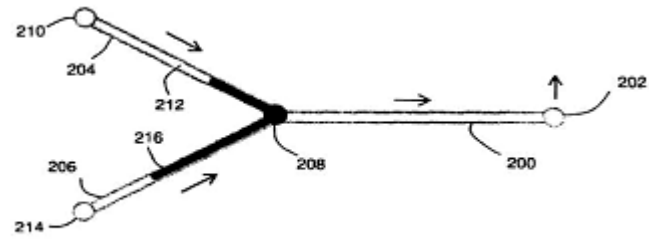


Fig. 4B

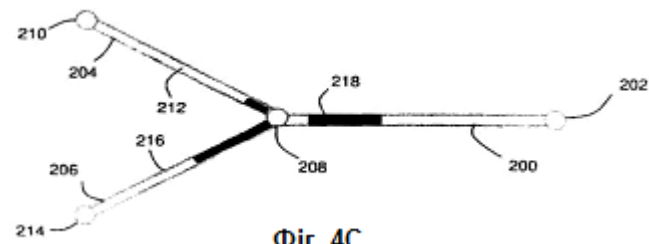


Fig. 4C

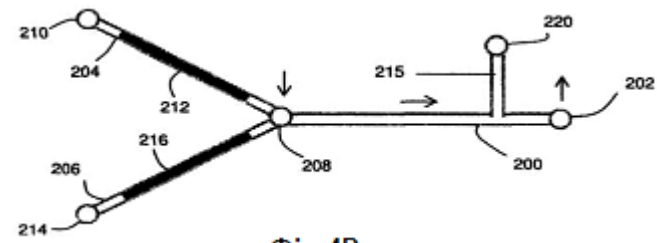


Fig. 4D

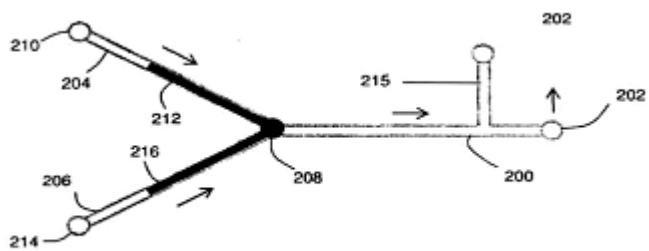


Fig. 4E

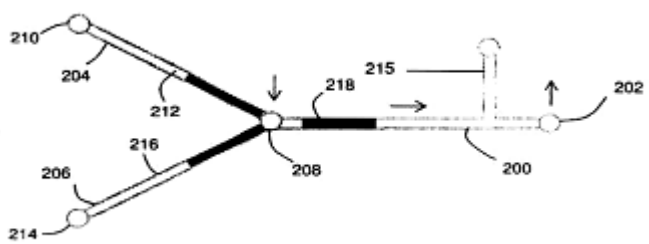


Fig. 4F

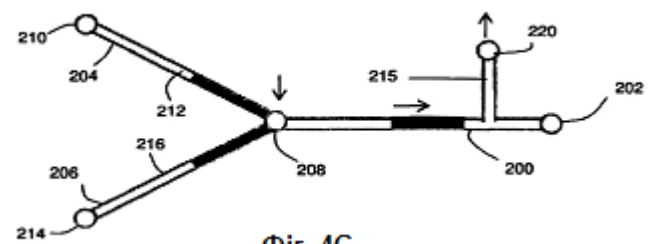


Fig. 4G



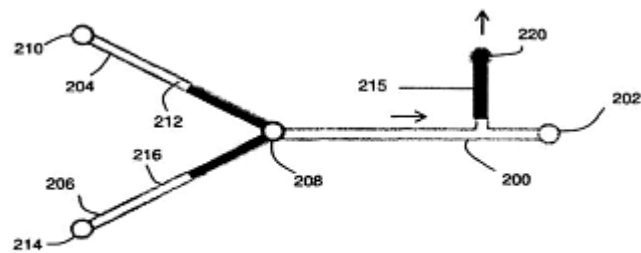


Fig. 4E

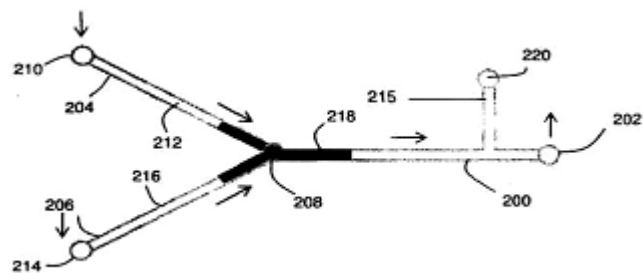


Fig. 4I

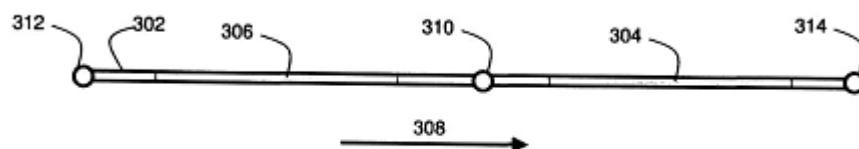


Fig. 5A

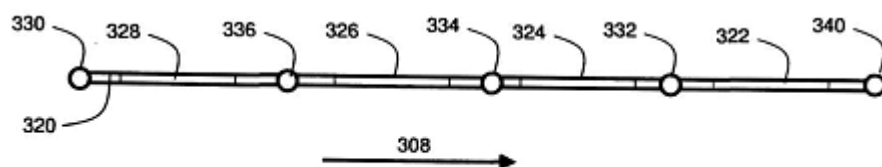


Fig. 5B

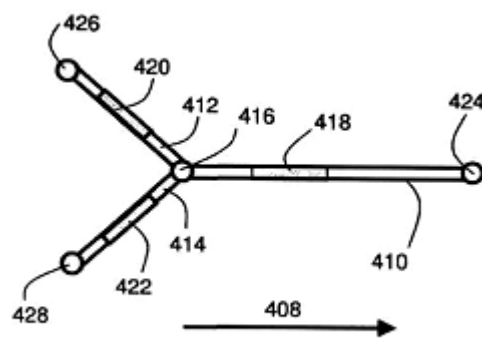


Fig. 6A

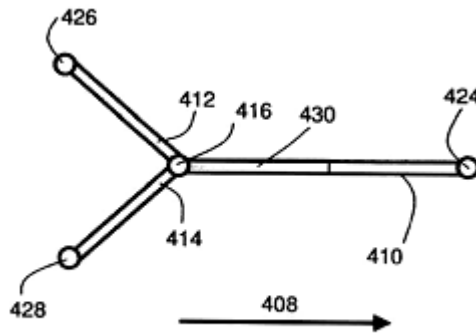


Fig. 6B

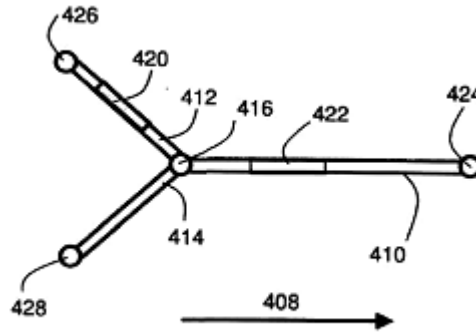


Fig. 6C

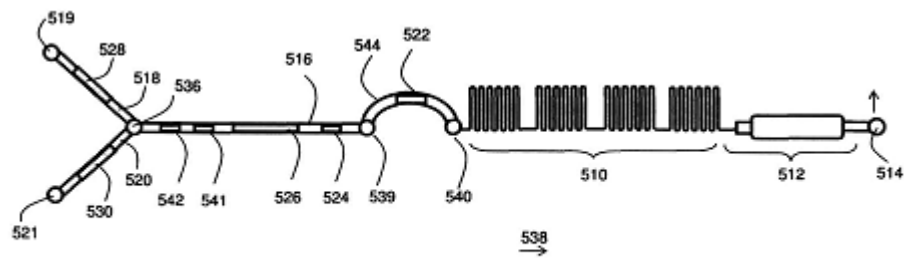


Fig. 7

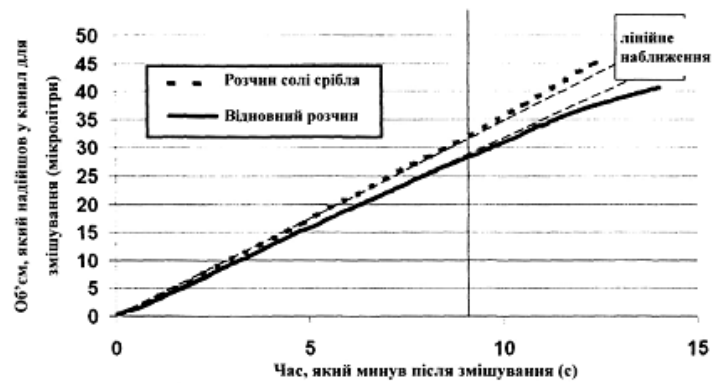


Fig. 8

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601