



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103814284 B

(45) 授权公告日 2016.08.17

(21) 申请号 201280033598.3

代理人 彭鲲鹏 卢蓓

(22) 申请日 2012.07.05

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

G01N 11/04(2006.01)

P20110102443 2011.07.07 AR

(56) 对比文件

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

US 4648262 A, 1987.03.10,

2014.01.06

US 7188515 B2, 2007.03.13,

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2012/053449 2012.07.05

CN 2070444 U, 1991.01.30,

CN 2532478 Y, 2003.01.22,

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/005185 EN 2013.01.10

审查员 伍智勇

(73) 专利权人 国家科学和技术研究委员会

(CONICET)

地址 阿根廷布宜诺斯艾利斯

专利权人 国家原子能委员会

INIS 生物技术有限责任公司

(72) 发明人 纳迪姆·马塞洛·莫埃尔

埃尔南·帕斯托里萨

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限

公司 11227

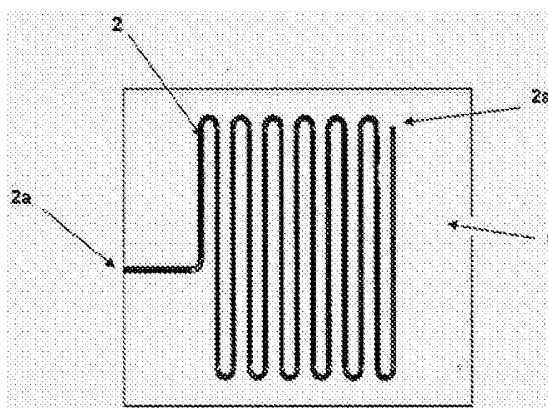
权利要求书1页 说明书4页 附图3页

(54) 发明名称

毛细管微粘度计

(57) 摘要

本发明涉及适合用于医学诊断、临床研究和其他流体测试的低成本且易操作的微粘度计。该设备由以下组成：由通过微制造技术制成的串联微通道所形成的微通道 (2) 和在微通道内部的流体柱位置检测器。微通道在一端是打开的而在另一端是封闭的，并且由单一的生物相容性材料制成。当液滴放入微通道 (2) 的入口时，流体通过毛细作用进入，直到被压缩的空气压力等于毛细管压力加上大气压力。对流体从进入通道至停止在其平衡位置的瞬时运动进行分析，从而获得作为结果的所测试液体的粘度和毛细管压力。



1. 毛细管微粘度计,其包含:在其中形成单个微通道(2)的晶片(1),所述微通道在一端是打开的而在另一端是封闭的并且由串联微通道所形成;基底(3);和针对待测流体柱之位置的传感器装置(6),所述传感器装置位于所述基底中并能够记录进入此微通道(2)之流体的相对于时间的位置;所述传感器装置(6)与数据处理器(5)相连,并且该数据处理器(5)包含显示器(7),其中所述数据处理器(5)基于所记录的相对于时间t在所述微通道(2)内的流体的位置x,由以下公式来计算通过毛细管作用进入封闭通道的流体的粘度:

$$t = \frac{\alpha \mu (L_T - L)}{r^2 L_T P_0} \left( \frac{1}{2} x^2 - (L_T - L)x + L(L_T - L) \ln \left( 1 - \frac{x}{L} \right) \right)$$

其中L是液体进入微通道(2)内的最大长度,r是平均微通道半径, $\alpha$ 是由微通道(2)的截面确定的几何参数, $\mu$ 是液体粘度, $L_T$ 是封闭的微通道(2)的总通道长度, $P_0$ 是大气压力。

2. 根据权利要求1所述的毛细管微粘度计,其中所述串联微通道以Z字形串联。

3. 根据权利要求1所述的毛细管微粘度计,其中所述晶片(1)由单一的微加工的生物相容性材料制成。

4. 根据权利要求1所述的毛细管微粘度计,其中所述微通道(2)的直径使得流体在微通道内通过毛细管作用移动。

5. 根据权利要求2所述的毛细管微粘度计,其中所述微通道(2)水平放置。

6. 根据权利要求1所述的毛细管微粘度计,其中所述基底(3)集成了或者连接了温度控制器(4)的热致动器。

7. 根据权利要求1所述的毛细管微粘度计,其中所述传感器装置(6)是光学传感器。

8. 根据权利要求1所述的毛细管微粘度计,所述毛细管微粘度计还包括大气压力传感器。

## 毛细管微粘度计

### 技术领域

[0001] 本发明涉及毛细管微粘度计,其允许测量液体的粘度,所述毛细管微粘度计包含由单一生物相容性材料制成的微制造的微通道(微毛细管),在其一端封闭,其中待测液体由毛细管压力驱动通过开口端进入。通过对液体弯液面的位置(和/或速度)随时间变化的测量,能够获得毛细管粘度和压力的值。

[0002] 本发明的背景及优势

[0003] 当研究流体的物理和化学性质时,确定其粘度是重要的。为此,使用粘度计以使得在不同的流动状态(flow regime)和不同的流动速度下测试流体。

[0004] 粘度测量在大量的工业和研究领域中是常规分析,例如,在石油精炼、润滑油生产、制药工业中的乳剂、印刷油墨、乳制品生产等。

[0005] 在一些应用中,例如生物流体的分析,悬浮颗粒根据流动速度来改变流体粘度。对于这些流变流体或非牛顿流体,设计了能够针对不同速度梯度报告粘度值的粘度计。

[0006] 在可用的样品体积受限的情况下,必须具有能操作体积小于几微升之液体的装置。

[0007] 有三种常见类型的粘度计,根据其运行的物理原理不同。第一种被称为斯托克斯式(Stokes-type),其分析在流体范围内小体(body)的运动,以及从施加在小体上的拖曳力计算粘度。

[0008] 第二种被称为旋转式,流体插入到由固定部分和旋转圆锥体(rotating cone)形成的空腔(cavity)中。圆锥体旋转引起流体中的旋转运动,其粘度可从旋转速度和施加到圆锥体的扭矩(torque)之间的比值获得。

[0009] 第三种被称为毛细管粘度计,流体通过毛细管运动,并且记录随时间的动力学参数,如位置、速度或流速。

[0010] 由于在操作物理原理上的限制,斯托克斯式粘度计不能测量非牛顿流体。常规毛细管粘度计最少需要大约2毫升的样品,并易于操作,但要求其两端之间的压力差已知,而在另一方面,其通常不适合用于测量非牛顿流体。旋转式粘度计可以测量不同速度下的粘度来表征非牛顿流体,并且在市场上有使用约200微升样品进行操作的数个版本,虽然其操作需要较多的培训和技巧。

[0011] 有许多与粘度计相关的专利文献。最接近于本发明的在美国专利7188515中公开,与本发明在几个方面不同,特别地,其中在该专利中所描述的装置是基于在两端都开口的毛细管中的流体速度分析,需要额外的毛细管来测量毛细管压力。本发明涉及一端封闭的毛细管,其中流体运动的动力学通过其他方程式来描述。如本发明所提供地,可以简化这些装置的制造,保持了能够分析体积小于1微升之液体的优点。

[0012] 在另一方面,对于所进行的测量来说,本发明的装置更可靠,这是因为在美国专利7188515中所报道的毛细管粘度计中粘度是通过测量两个独立参数(毛细管速率和压力)来获得的,其中之一(毛细管压力)表现出宽的结果散布,由于其很大程度上取决于制造条件。

[0013] 该美国专利提供了微加工的(micromachined)毛细管粘度计,其中流体流动由毛

细管压力所驱动。但是,具有如下列出的显著差异:1)待测定的液体沿着两端开口的毛细管移动;2)毛细管压力是通过观察液体进入体积已知的毛细管中多远来确定;3)使用沿毛细管间隔分布的电接触来进行流体速度测量;4)它是通过将玻璃晶片和硅晶片焊接在一起来制造的;在本发明中,两者是由相同的材料所制造的;和5)待测量流体的温度控制未被考虑。

[0014] 还可以提及在日本专利JP61-161437(A)中所述的装置,其中通过测量浸没在待测液体中的已知尺寸和密度的棒的下降速度来确定液体的粘度。它与本发明的差异在于工作原理不同,因为它不是毛细管粘度计而是斯托克斯式粘度计,其中待测液体是静止的。此外,它不是微加工的装置。

[0015] 此外,在Revista Chilena de Tecnologia Médica,13卷,No.1,617-623页,1990中公开了关于人体血液粘度和用于全血和血浆正常值的简单方法之实施的文章。在该文章中,实施了来自多个患者的人血液中的粘度测量。对于这一点,使用了之前由B.Pirofsky在科学文章:“The determination of viscosity in man by method based on Poiseuille's law.” J.Clin. Invest. 32, 292-298, 1953中报道的装置。其应用了以下原理:使用已知的体积液体沿已知尺寸的毛细管移动所用的时间来确定粘度。该公开与本发明的差异在以下几个方面:a)它需要大量的样品:2.5ml;b)通过重力提供驱动液体的压力差,并且忽略了毛细管作用;c)液体在两端开口的管中流动;d)通过知道液体的初始体积并测量穿过给定毛细管的时间来确定流速,以及e)它既不是微加工的,也不能够集成到半自动装置中。

[0016] 关于美国专利6,412,336B2,该专利公开了通过液体经过已知尺寸之毛细管的流速来确定液体粘度的仪器,它与本发明的不同之处为:a)液体流过两端开口的管;b)驱动液体运动的压力差由重力提供,并且忽略了毛细管作用;以及c)通过测量随时间溢出的流体重量来确定液体流速。

[0017] 至于美国专利4,441,358,所述专利涉及通过液体经过已知尺寸之毛细管的流速来确定液体粘度的装置。它与本发明的不同之处在于:1)液体流经两端开口的管;2)驱动液体运动的压力差由重力提供,并且忽略了毛细管作用;以及3)通过测量液体的弯月面(meniscus)在毛细管的两个已知点之间移动所花的时间来测定液体流速。这是通过超声传感器来检测的。

[0018] 在美国专利4,648,262中,通过测量浸在毛细管内待测液体中已知尺寸和密度之球体的下降速度来确定液体粘度。它与本发明不同在于:1)工作原理不同(它不是毛细管粘度计而是斯托克斯型粘度计),其中待测液体是静止的;2)没有微加工。

[0019] 关于美国专利2,095,282,它公开的装置通过液体经过已知尺寸之毛细管的流速来确定液体粘度。它与本发明有如下不同:1)液体流经在两端开口的管;2)驱动液体运动的压力差由重力提供,并且忽略了毛细管作用;以及3)通过测量预定体积之液体的排空时间来确定液体流速。

[0020] 在美国专利6,470,736B2中公开的装置由液体经过已知尺寸的毛细管的质量流速(mass flow velocity)来测量液体粘度。它与本发明不同在于:1)液体流经在两端开口的管;2)驱动液体运动的压力差由重力提供,并且忽略了毛细管作用;以及3)通过测量随时间溢出的液体重量来确定液体流速。

[0021] 此外,有其他的科学工作和专利涉及与本发明的粘度计具有可比较特征的装置,

例如那些在专利US6,023,961、US6,402,703、US6,412,336、US6,428,488、US6,443,911、US6,692,437、US7,207,939、US6,796,168和US2006/0179923中公开的。这些装置中的大多数使用相同的工作原理,但使用不同的液体操作和随后检测的方法。

[0022] 毛细管粘度计的工作原理在于建立压力差,并记录液柱通过毛细管的位置和/或速度。对于测量非牛顿流体,需要改变所述压力差或改变所述毛细管直径。

[0023] 位置记录通常使用光学检测器(CCD照相机或光检测器阵列)或电容检测器进行。毛细管微加工允许使用小的流体样品,如在US2006/0179923A1和US2009/0203643A1中所示。

[0024] 现有粘度计的工作原理在于利用毛细管压力来建立使流体移动的压力差。随时间检测位置,以及通过处理数据来计算流体粘度。

[0025] 此流速不是恒定的并且随着流体进入通道而减小。因此,可以通过分析同一毛细管的不同部分或者加工不同直径的相邻毛细管来进行非牛顿流体的测量。

[0026] 提出的粘度计由以下组成:传感器基底,其具有集成的进行数据处理的电子器件(electronics),以及可更换的在每次测量前固定在该基底中的微通道。任选地,可以从处理器提取数据到计算机。操作该设备是容易的,因为它仅需要将液滴(drop)放在微通道入口中。

[0027] 本发明的装置包括在单一材料上微加工的微通道,使毛细管的一端打开而另一端封闭,从而使流体保持进入直到被压缩的空气体积所施加的压力等于毛细管压力与大气压力的总和。

[0028] 所提出的该粘度计的几何结构(geometry)产生的流体动力学允许实现绝对的粘度测量。在另一方面,使用单一材料用于加工微通道确保沿通道周长一致的边界条件。传统的毛细管粘度计分析泊肃叶流(Poiseuille flows),即液体流经两端打开的通道并经受压力差。在这种情况下,封闭的通道改变了支配流体从进入直到停止之移动的泊肃叶流和其他动力学(dynamics)。

[0029] 此设备是在其所使用的物理原理上是新颖的,其中测量进入封闭通道的液体的瞬时状态。粘度测量是绝对的并且每个测定中不需要校准液体。该设备已设计为具有温度控制和自动化数据处理系统,使其对于非专业人士来说更容易使用。

[0030] 尽管该测量的理念与专利申请US2006/0179923中提出的测量理念相似,但是由于本发明采用了单个通道进行测量,本发明有下述的显著区别:因为粘度的测量是绝对的,因此本发明不再需要参考流体,以及本发明以不同的方式研究和分析流体动力学。此外,在制造过程中也有本质的区别,在整个过程中使用单一的生物相容性材料。

## 附图说明

[0031] 为了更好地理解本发明的主要事项,已经在其优选的实施方案中,参考示意图举例说明了本发明,其优选实施方案应被视为说明性的实例,其中:

[0032] 图1说明了微通道之晶片的示意图;

[0033] 图2示出了本发明之微粘度计的框图;

[0034] 图3呈现了进入封闭通道的液滴之动力学的示意图;

[0035] 图4说明了对本发明的动力学进行数值模拟的图形结果;

[0036] 在图5中参考流体的测量显示与数值模拟相同的行为。

[0037] 在所有图中,相同附图标记对应于本发明的相同要素。

[0038] 发明详述

[0039] 图1示出了微加工的晶片1,优选由玻璃或其它生物相容性材料制成,具有单个微通道2,在2a端打开并在另一端2b封闭,所述微通道由水平放置的串联的(优选z字形)微通道形成,这一几何结构允许减少传感器基底3的大小。

[0040] 在图2中传感器系统的框图显示了微粘度计的不同阶段或部分之间的互联。基底3集成了或连接了温度控制器4的热致动器,所述数据处理单元5控制所述检测系统6,大气压力8的测量以及屏幕或显示器7。

[0041] 在图3中,液滴被引入封闭微通道的入口2a,并且它示意性的示出不同时间时液滴的进入至达到最终位置。液体柱之弯月面的位置“x”与时间“t”的关系由微分方程表示:

$$[0042] \quad \frac{dx}{dt} = \frac{r^2}{\alpha\mu} \left( \frac{L_T(P_c - P_0) - L(P_c - P_0)}{(L_T - L)} \right)$$

[0043] 其中  $L = \frac{P_c L_T}{(P_0 + P_c)}$  是液体进入微通道2内的最大长度,,r是平均通道半径, $\alpha$ 是由微通道2(微毛细管)的截面明确确定的参数, $\mu$ 是液体粘度, $L_T$ 是总通道长度, $P_c$ 是毛细管压力以及 $P_0$ 是大气压力。

[0044] 微分方程的结果是:

$$[0045] \quad t = \frac{\alpha\mu(L_T - L)}{r^2 L_T P_0} \left( \frac{1}{2} x^2 - (L_T - L)x + L(L_T - L) \ln\left(1 - \frac{x}{L}\right) \right)$$

[0046] 其中观察到当对数自变量为空(零)时流体到达最终位置。

[0047] 从这个方程可以看出,只有两个由流体和其与毛细管的相互作用确定的参数: $\mu$ 和L,二者都可以由与时间有关的x的测量来确定。这些数据进行非线性最小二乘法平差(non-linear least squares adjustment), $\mu$ 和L是仅有的自由参数。

[0048] 图4示出了流体液滴进入具有设计尺寸之通道的数值模拟的图形结果而图5示出了使用光学检测系统测量这样的参考流体。

[0049] 值得指出的是,Z字形串联的通道使得可以使用固定的光学系统进行光学检测,使得由镜头提供的视野最大。

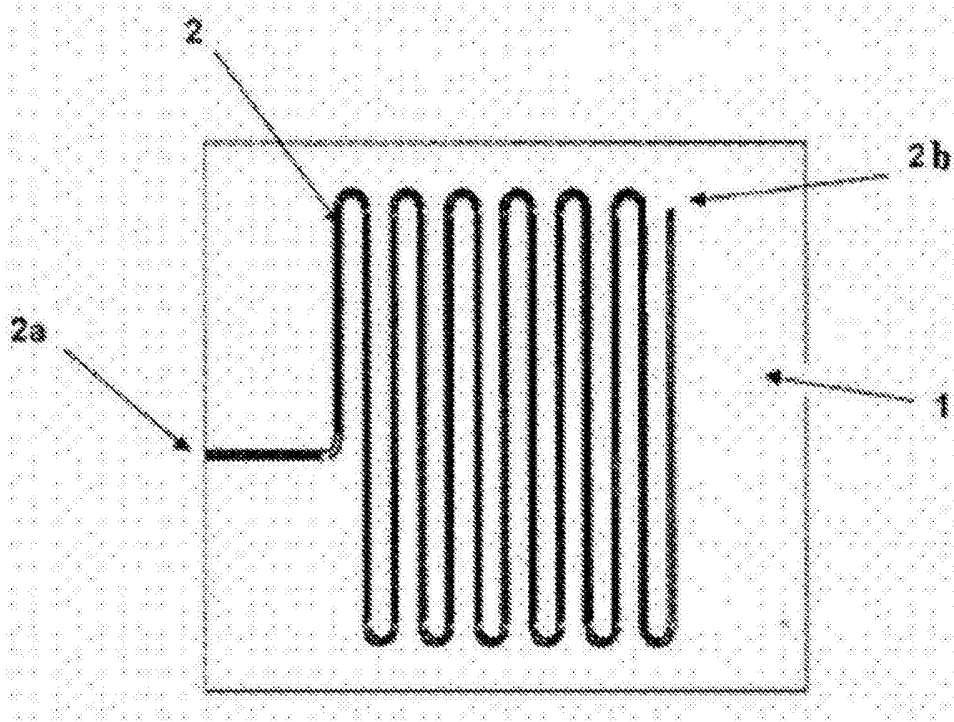


图1

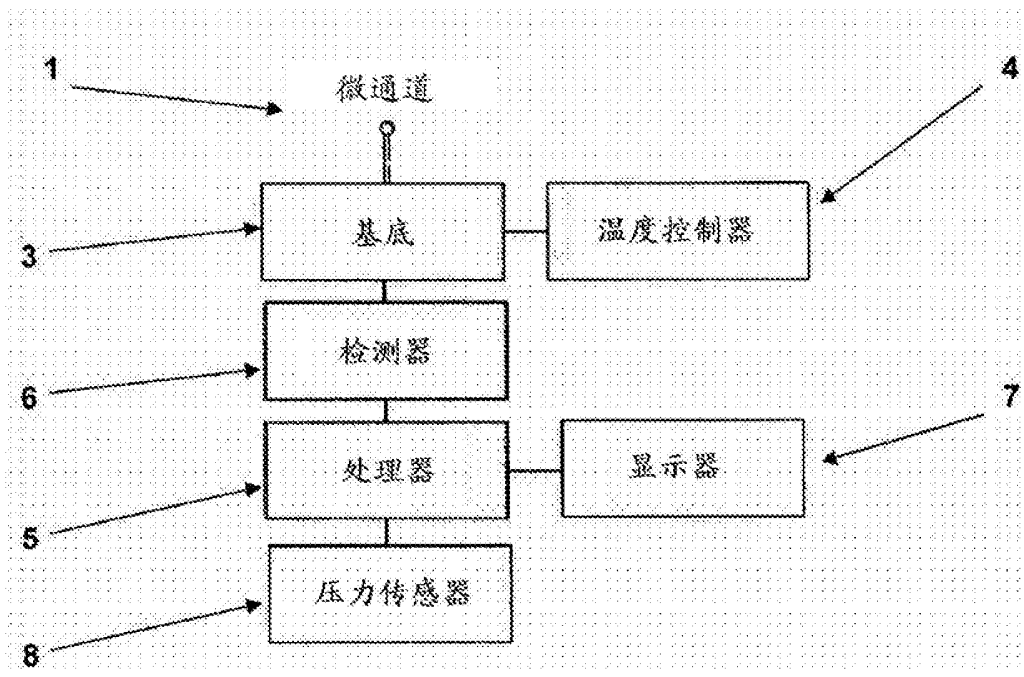


图2

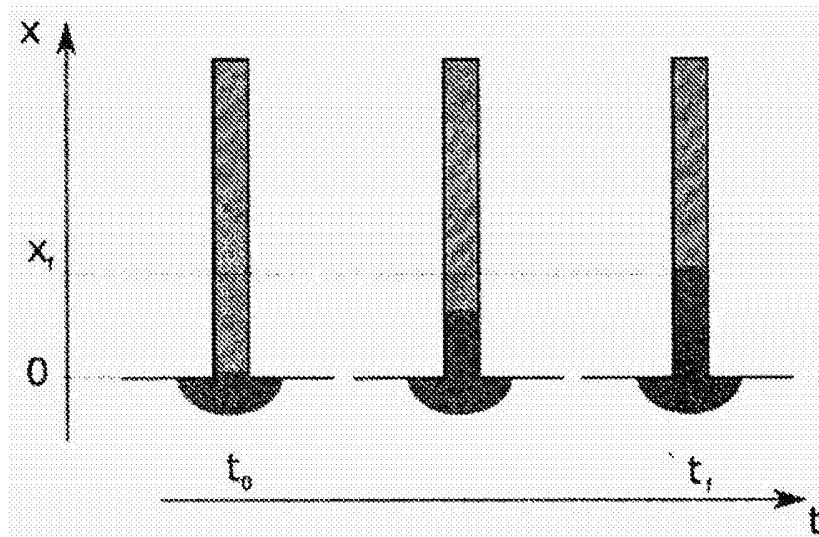


图3

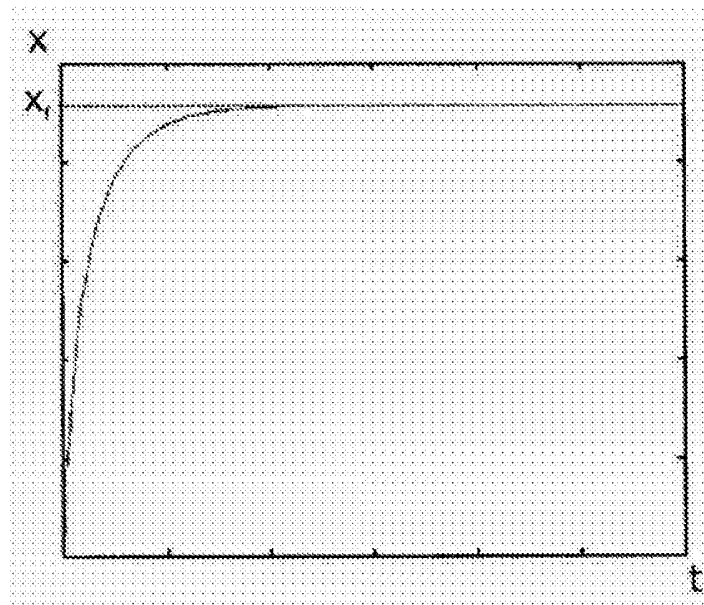


图4

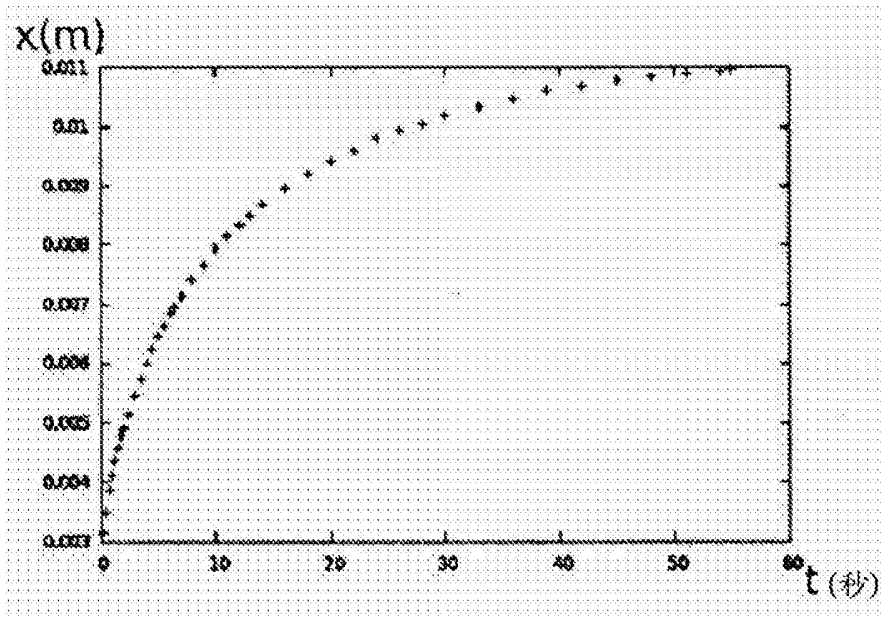


图5