

孔板的密封工艺、高通量筛选方法、孔板热封装置及高通量筛选系统

相关申请的交叉引用

本公开要求于 2023 年 12 月 08 日提交中国专利局的申请号为 2023116888093、名称为“孔板的密封工艺及其高通量筛选方法”的中国专利申请的优先权；

以及于 2023 年 12 月 08 日提交中国专利局的申请号为 2023233596886、名称为“孔板热封装置和高通量筛选系统”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本公开中。

技术领域

本公开属于高通量化学反应技术领域，具体地而言，涉及一种孔板的密封工艺、高通量筛选方法、孔板热封装置及高通量筛选系统。

背景技术

多通道孔板多用于生物和生化领域，例如用于室温或者 37℃ 条件下蛋白质、多肽和酶的研究。多通道孔板较少用于有机化学反应，由于有机化学反应采用的溶剂种类多且腐蚀性强、反应温度范围广，一般采用玻璃器皿作为反应容器。孔板反应器是高通量筛选中重要的反应装置，例如塑料材质的 48 孔板、96 孔板和 384 孔板等。其中孔板的热封过程是指将薄膜覆盖在孔板盲孔上方，通过加热薄膜并对薄膜施加一定压力的方式实现将反应溶液或者固体密封在孔板盲孔中的效果。目前已经开发出了使用铝箔、聚丙烯薄膜作为热封膜实现孔板热封等多款孔板热封装置。但是，传统的孔板存在小体积单孔密封困难的问题。

公开内容

本公开实施例提供一种孔板的密封工艺、高通量筛选方法、孔板热封装置及高通量筛选系统。本公开实施例提供的密封工艺能够解决现有孔板中小体积单孔密封困难，以及现有密封工艺可耐受温度低的问题。从而解决基于孔板的高通量筛选方法中反应温度和反应溶剂受限，无法使用高于溶剂沸点的反应温度进行反应，且无法实现加热和振荡的反应条件的问题。本公开实施例提供的孔板热封装置能实现高温、快速（<5 s）的热封过程，保证在热封过程中孔板的盲孔内液体或固体温度始终低于 30℃，提高孔板热封部位机械强度并保证在加热和/或振荡等使用场景中密封不失效。

第一方面，本公开实施例提供一种孔板的密封工艺，包括：在孔板的盲孔上方覆盖一层薄膜而后进行热封，形成所述薄膜的材料与所述孔板和所述薄膜接触部分的材料一致，热封的条件包括：热封温度为高于薄膜材料的熔点 5-65℃，热封时间为 0.3-4.5s。

需要说明的是，上述孔板可以是市购得到的多孔板，例如 24 孔、48 孔、96 孔和 384 孔，也可以是本公开实施例提供的泡罩孔板。

可选地，热封温度为高于所述薄膜材料的熔点 10-55℃，优选地，高于所述薄膜材料的熔点 10-50℃；

可选地，热封时间为 0.5-4s；更优选为 0.5-3s，进一步优选为 0.5-1s 或 1-3s。

可选地，形成所述薄膜的材料为热塑性材料；

可选地，所述热塑性材料选自聚烯烃类材料、聚酯类材料、聚酰胺类材料和聚氨酯类材料中的任意一种或者至少两种的组合的复合材料；

可选地，所述热塑性材料选自聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚对苯二甲酸丁二酯、聚芳酯、聚异丙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚碳酸酯、尼龙、聚全氟乙丙烯以及聚三氟氯乙烯中的任意一种或者至少两种的组合的复合材料。

可选地，所述薄膜的厚度为 0.04-0.18mm；优选为 0.04-0.15mm，更优选为 0.04-0.1mm。

可选地，所述薄膜为 PP 薄膜，所述 PP 薄膜的厚度为 0.04-0.18mm，优选为 0.04-0.15mm，更优选为 0.04-0.1mm；热封温度为 170-215℃，优选为 180-210℃；热封时间为 0.5-4.5s；优选为 0.5-3s，更优选为 1-3s。

可选地，所述薄膜为 FEP 薄膜，所述 FEP 薄膜的厚度为 0.04-0.18mm，优选为 0.04-0.15mm，更优选为 0.04-0.1mm；热封温度为 250-350℃，优选为 280-300℃；热封时间为 0.3-4.5s；优选为 0.5-3s，更优选为 0.5-1s。

第二方面，本公开实施例提供一种高通量筛选方法，其包括前述实施方式任一项所述的孔板的密封工艺。

可选地，所述孔板包括泡罩孔板；

可选地，所述泡罩孔板的盲孔的横截面形状为圆形、类圆形、椭圆形和类椭圆形中的一种；更优选为圆形；

可选地，所述泡罩孔板的盲孔整体为类半球形或类半椭圆柱体中的一种；优选为类半球形。

可选地，还包括：对热塑性材料进行成型处理形成泡罩孔板；

可选地，包括：对所述热塑性材料进行热成型工艺形成泡罩孔板；

可选地，所述成型工艺包括：吹塑成型工艺、吸塑成型工艺或注塑成型工艺中的任意一种。

可选地，形成所述泡罩孔板的步骤包括：将厚度为 0.15-0.8mm 的热塑性材料加热至低于所述热塑性材料熔点 5-30℃，然后利用吹塑成型工艺或吸塑成型工艺将热塑性材料基底处理成模具形状，形成泡罩孔板；

可选地，加热至低于所述热塑性材料的熔点 5-25℃，更优选低于所述热塑性材料的熔点 5-20℃。

或将热塑性材料加热至熔融状态，然后利用注塑成型工艺将热塑性材料基底处理成模具形状，形成厚度为 0.15-0.8mm 的泡罩孔板；

可选地，所述热塑性材料的厚度为 0.2-0.6mm。

可选地，形成所述泡罩孔板的步骤包括：将厚度为 0.15-0.8mm 的热塑性材料加热至低于所述热塑性材料熔点 5-30℃，并维持该温度 50-100s，而后将所述热塑性材料快速送至模具上方，然后通过真空环境将所述热塑性材料吸塑成型，形成泡罩孔板；

可选地，所述热塑性材料的厚度为 0.2-0.6mm；

可选地，加热至低于所述热塑性材料的熔点 5-25℃，更优选低于所述热塑性材料的熔点 5-20℃；

可选地，维持加热温度的时间为 70-90s。

可选地，形成所述泡罩孔板的步骤包括：将厚度为 0.15-0.8mm 的热塑性材料放置在模具上方，加热至低于所述热塑性材料熔点 5-30℃，然后在一定压力的条件下将所述热塑性材料吹塑成型，形成泡罩孔板；

可选地，所述热塑性材料的厚度为 0.2-0.6mm；

可选地，加热至低于所述热塑性材料的熔点 5-25℃，更优选低于所述热塑性材料的熔点 5-20℃。

可选地，所述热塑性材料选自聚烯烃类材料、聚酯类材料、聚酰胺类材料和聚氨酯类材料中的任意一种或者至少两种的组合的复合材料；

可选地，所述热塑性材料选自聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚对苯二甲酸丁二酯、聚芳酯、聚异丙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚碳酸酯、尼龙、聚全氟乙丙烯以及聚三氟氯乙烯中的任意一种或者至少两种的组合的复合材料。

可选地，所述热塑性材料为 PP 材料，成型工艺的步骤包括：将所述 PP 材料加热至 130-165℃，维持该温度 50-100s，在真空环境中吸塑成型，所述 PP 材料的厚度为 0.15-0.8mm；

可选地，所述 PP 材料的厚度为 0.2-0.6mm；可选地，加热的温度为 150-155℃；可选地，维持加热温度的时间为 70-90s；

或者，成型工艺的步骤包括：将所述 PP 材料加热至 130-165℃，在不小于 0.4Mpa 的压力下吹塑成型，所述 PP 材料的厚度为 0.15-0.8mm；

可选地，所述 PP 材料的厚度为 0.2-0.6mm；可选地，加热的温度为 140-150℃。

可选地，所述热塑性材料为 FEP 材料，成型工艺的步骤包括：将所述 FEP 材料加热至 220-260℃，维持该温度 50-100s，在真空环境中吸塑成型，所述 FEP 材料的厚度为 0.15-0.8mm；可选地，所述 FEP 材料的厚度为 0.2-0.6mm；可选地，加热的温度为 240-250℃；可选地，维持加热温度的时间为 70-90s；

或者，成型工艺的步骤包括：将所述 FEP 材料加热至 220-260℃，在不小于 0.4Mpa 的压力下吹塑成型，所述 FEP 材料的厚度为 0.15-0.8mm；可选地，所述 FEP 材料的厚度为 0.2-0.6mm；可选地，加热的温度为 240-250℃。

可选地，包括：形成泡罩孔板后，将反应溶液和/或固体加入所述泡罩孔板的盲孔内，而后按照所述孔板的密封工艺进行密封，接着，进行加热和/或振荡，再对反应体系进行分析。

可选地，在密封过程中，所述泡罩孔板的每个所述盲孔的开口处形成密封环；可选地，所述密封环的形状与所述泡罩孔板的所述盲孔形状相同；可选地，相邻两个所述盲孔之间设置有形成所述密封环的空间；可选地，所述密封环的内部轮廓线覆盖所述盲孔的外轮廓线或与所述盲孔的外轮廓线齐平。

可选地，实现加热和/或振荡的设备上设置有凸台，所述当加热温度高于溶剂沸点时，所述凸台与密封后的所述泡罩孔板接触，以对所述泡罩孔板的所述盲孔进行二次加固密封；所述凸台的直径介于所述泡罩孔板的所述盲孔的开口处的密封环的外径和内径之间。

第三方面，本公开实施例提供一种孔板热封装置，其包括支架、转移板和加热元件，所述转移板和所述加热元件均与所述支架连接，所述转移板和所述加热元件可选择性接触；

所述加热元件包括热压头安装板和至少一个热压头，每个所述热压头均为环形结构，每个所述热压头的一端与所述热

压头安装板连接，所述热压头安装板相对靠近所述热压头的一侧与所述转移板可选择性接触，所述热压头安装板的另一侧与所述支架连接。

可选地，所述热压头安装板包括热压头安装板本体、至少一个弹簧和至少一个轴套，每个所述弹簧和每个所述轴套均设置于所述热压头安装板本体，一个所述轴套的一端与所述热压头安装板本体连接，另一端与一个所述热压头连接，一个所述弹簧套设于所述轴套外。

可选地，所述热压头安装板本体上开设有至少一个腔体，一个所述弹簧和一个所述轴套均设置于一个所述腔体内。

可选地，所述加热元件内还包括配置成对热压头进行加热的加热棒，所述加热棒设置于所述热压头安装板本体。

可选地，所述转移板包括孔板转移板、下模具板和压膜框，所述孔板转移板与所述下模具板连接，所述压膜框与所述下模具板连接，以使的热封膜平整覆盖在多通道孔板上方，并保证热封过程中热封膜不会发生偏移；所述下模具板与所述支架连接，所述压膜框与所述热压头安装板选择性接触。

可选地，所述下模具板内设置有配置成放置孔板转移板的容纳腔。

可选地，沿所述下模具板的四周设置有安装件，所述压膜框通过所述安装件与所述下模具板连接，以使的热封膜平整覆盖在多通道孔板上方，并保证热封过程中热封膜不会发生偏移。

可选地，所述支架包括伸缩装置，所述伸缩装置与所述热压头安装板连接，以推动所述加热元件和所述转移板选择性接触。

可选地，所述支架包括固定模具滑动底板和底部固定板，所述固定模具滑动底板与所述转移板连接；所述底部固定板上设置有滑轨，所述固定模具滑动底板与所述底部固定板通过滑轨滑动连接。

第四方面，本公开实施例提供一种高通量筛选系统，其包括前述实施方式任一项所述的孔板热封装置。

与现有的技术相比，本公开示例的有益效果包括，例如：

本公开实施例通过在孔板的盲孔上方覆盖一层薄膜而后进行热封，实现小体积孔单孔密封，扩大基于孔板的高通筛选方法的反应温度和反应溶剂的适用范围，实现高温条件以及高于溶剂沸点条件的反应，且可实现加热和振荡的反应条件。

本公开实施例提供的孔板热封装置实现了高温、快速（ $< 5\text{ s}$ ）的热封过程，从而保证在热封过程中孔板盲孔内液体或者固体温度始终低于 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，液体或者固体温度变化不会影响后续高通筛选，热敏性液体或固体的性质不会因温度变化发生改变；提高孔板热封部位的机械强度，保证在后续加热和/或振荡等使用场景中密封不失效；保证多通道孔板密封的均匀性。

附图说明

为了更清楚地说明本公开实施例的技术方案，下面将对实施例中所需要使用的附图作简单地介绍，应当理解，以下附图仅示出了本公开的某些实施例，因此不应被看作是对范围的限定，对于本领域普通技术人员来讲，在不付出创造性劳动的前提下，还可以根据这些附图获得其他相关的附图。

图 1 为本公开实施例提供的现有高通量筛选设备；

图 2 为本公开实施例提供的现有孔板反应装置密封方式显示图；

图 3 为本公开实施例提供的高通量筛选方法的流程示意图；

图 4 为本公开示例 1 提供的泡罩孔板密封方式的局部示意图；

图 5 为本公开示例 1 提供的表观动力学曲线图；

图 6 为本公开对比例 1 提供的泡罩孔板成型结果图；

图 7 为本公开对比例 2 提供的泡罩孔板成型结果图；

图 8 为本公开对比例 3 提供的泡罩孔板成型结果图；

图 9 为本公开对比例 4 提供的热封结果图；

图 10 为本公开对比例 5 提供的热封结果图；

图 11 为本公开对比例 6 提供的热封结果图；

图 12 为本公开对比例 7 提供的热封结果图；

图 13 为本公开对比例 8 提供的热封结果图；

图 14 为本公开对比例 9 提供的热封结果图；

图 15 为本公开对比例 10 提供的加热振荡热封结果图；

图 16 为本公开对比例 11 提供的泡罩孔板成型结果图；

图 17 为本公开对比例 12 提供的泡罩孔板成型结果图；

图 18 为本公开对比例 13 提供的泡罩孔板成型结果图；
图 19 为本公开实施例提供的孔板热封装置的结构示意图；
图 20 为本公开实施例提供的加热元件的结构示意图；
图 21 为本公开实施例提供的热压头安装板的结构示意图；
图 22 为本公开实施例提供的转移板的结构示意图；
图 23 为本公开实施例提供的转移板的爆炸图；

图 24 为本公开实施例提供的热压头安装板与转移板处于接触位置的结构示意图；

图 25 为本公开实施例提供的热压头安装板与转移板处于接触位置的局部示意图。

图标:100-孔板热封装置；111-顶部固定板；112-铝型材框架；113-底部固定板；114-滑轨；115-固定模具滑动底板；120-伸缩装置；116-第一连接板；117-第二连接板；130-加热元件；140-转移板；134-热压头安装板；132-弹簧；133-热压头；131-轴套；135-热压头安装板本体；141-孔板转移板；142-下模具板；143-压膜框；144-安装孔。

具体实施方式

为使本公开实施例的目的、技术方案和优点更加清楚，下面将结合本公开实施例中的附图，对本公开实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例是本公开一部分实施例，而不是全部的实施例。通常在此处附图中描述和示出的本公开实施例的组件可以以各种不同的配置来布置和设计。实施例中未注明具体条件者，按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市售购买获得的常规产品。

因此，以下对在附图中提供的本公开的实施例的详细描述并非旨在限制要求保护的本公开的范围，而是仅仅表示本公开的选定实施例。基于本公开中的实施例，本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本公开保护的范围。

应注意到：相似的标号和字母在下面的附图中表示类似项，因此，一旦某一项在一个附图中被定义，则在随后的附图中不需要对其进行进一步定义和解释。

在本公开的描述中，需要说明的是，术语“中心”、“上”、“下”、“左”、“右”、“竖直”、“水平”、“内”、“外”等指示的方位或位置关系为基于附图所示的方位或位置关系，或者是该公开产品使用时惯常摆放的方位或位置关系，仅是为了便于描述本公开和简化描述，而不是指示或暗示所指的装置或元件必须具有特定的方位、以特定的方位构造和操作，因此不能理解为对本公开的限制。此外，术语“第一”、“第二”、“第三”等仅用于区分描述，而不能理解为指示或暗示相对重要性。

此外，术语“水平”、“竖直”等术语并不表示要求部件绝对水平或悬垂，而是可以稍微倾斜。如“水平”仅仅是指其方向相对“竖直”而言更加水平，并不是表示该结构一定要完全水平，而是可以稍微倾斜。

在本公开的描述中，还需要说明的是，除非另有明确的规定和限定，术语“设置”、“安装”、“相连”、“连接”应做广义理解，例如，可以是固定连接，也可以是可拆卸连接，或一体地连接；可以是机械连接，也可以是电连接；可以是直接相连，也可以通过中间媒介间接相连，可以是两个元件内部的连通。对于本领域的普通技术人员而言，可以根据具体情况理解上述术语在本公开中的具体含义。

本公开实施例所提及的热塑性塑料，英文名称 thermosoftening plastics 或 thermo plastics，指的是一类在一定温度下具有可塑性，冷却后固化且能重复这种过程的塑料。其选自聚烯烃类材料、聚酯类材料、聚酰胺类材料和聚氨酯类材料中的任意一种或者至少两种的组合的复合材料。

本公开所述聚烯烃类材料，英文名称 polyolefins，指由乙烯、丙烯、1-丁烯、1-戊烯、1-己烯、1-辛烯、4-甲基-1-戊烯等 α -烯烃以及某些环烯烃单独聚合或共聚合而得到的一类热塑性树脂的总称。

本公开所述聚酯类材料，英文名称 Polyethylene terephthalate，指的是由多元醇和多元酸缩聚而得的聚合物总称。

本公开所述聚酰胺类材料，由脂肪族、芳香族或混合的二元脂肪族芳香族羧酸和脂肪族、芳香族或混合的二元脂肪族芳香族胺组成。

本公开所述聚氨酯类材料，英文名称 polyurethane，由异氰酸酯（或聚异氰酸酯）、多元醇和一些助剂组成。

本公开所述 FEP 材料，全称为 Fluorinated ethylene propylene，中文名称氟化乙烯丙烯共聚物，是四氟乙烯和六氟丙烯共聚而成的高分子材料。

本公开实施例提供一种高通量筛选方法，参见图 3，包括：

S1、形成泡罩孔板；

对热塑性材料进行成型处理形成泡罩孔板；具体形成所述泡罩孔板的步骤包括：

将合适厚度的热塑性材料加热至热塑性材料熔点附近，然后通过成型工艺将热塑性材料基底处理成模具形状，形成泡罩孔板。

其中,热塑性材料的厚度为0.15-0.8mm,例如为0.15mm、0.2 mm、0.3 mm、0.4 mm、0.5 mm、0.6 mm、0.7 mm以及0.8 mm等0.15-0.8mm之间的任意数值或任意两个数值之间的范围值,例如优选为0.2-0.6mm。

若热塑性材料的厚度高于或低于上述厚度都可能导致热成型效果不佳,继而导致形成的泡罩孔板无法用于后续的热封。厚度低于优选范围时,热成型时塑料片材软化程度高,导致形成的泡罩孔板部分区域很薄出现盲孔结构强度不足现象,厚度高于优选范围时,热成型时塑料片材无法与模具完全贴合,导致形成的泡罩孔板部分区域没有形成完整圆润的盲孔结构。

加热的温度低于所述热塑性材料熔点5-30℃,例如低于热塑性材料熔点5℃、10℃、15℃、20℃、25℃以及30℃等5-30℃之间的任意数值或任意两个数值之间的范围值,例如优选加热至低于所述热塑性材料的熔点5-25℃,更优选低于所述热塑性材料的熔点5-20℃。

若加热的温度高于或者低于上述温度都可能导致热成型效果不佳,继而导致形成的泡罩孔板无法用于后续的热封。加热温度高于优选范围时,热成型时塑料片材软化程度高,导致形成的泡罩孔板部分区域甚至所有区域盲孔结构塌陷,温度低于优选范围时,热成型时塑料片材无法与模具完全贴合,导致形成的泡罩孔板部分区域没有形成完整圆润的盲孔结构。

或者将所述热塑性材料加热至熔融状态,加热温度没有特殊限定,保证热塑性材料可以成熔融液体状态即可。例如高于热塑性材料熔点5℃、10℃、15℃、20℃、25℃以及30℃等任意数值,例如优选加热至高于所述热塑性材料的熔点5-25℃,更优选高于所述热塑性材料的熔点5-20℃。

成型工艺包括但不限于热成型工艺,例如具体可以选择吹塑成型工艺、吸塑成型工艺或注塑成型工艺中的任意一种。例如,加热温度低于所述热塑性材料熔点5-30℃时,可以采用吹塑成型工艺或吸塑成型工艺。或者将所述热塑性材料加热至熔融状态时,可以采用注塑成型工艺。

进一步例如,若为吸塑成型工艺,将合适厚度的热塑性材料加热至热塑性材料熔点附近,并维持该温度一段时间,将热塑性材料快速送至模具上方后,便在通过真空环境将所述热塑性材料吸塑成型。

其中真空环境的真空度参数和维持时间没有限制,吸塑直至热塑性材料贴合模具即可,原因在于:光滑的金属材质模具贴合盲孔起到机械保护作用,真空度过大或维持时间过长时不会破洞,优选的,真空度不小于0.07 MPa(负压)即可,真空维持时间不小于5 s即可。同时热塑材料厚度越高,真空度参数相应提高。

若为吹塑成型工艺,将合适厚度的热塑性材料片材放置在模具上方,加热至热塑性材料熔点附近,在一定压力的条件下将所述热塑性材料吹塑成型。

其中压力参数和维持时间没有限制,吹塑直至热塑性材料贴合模具即可,原因在于:光滑的金属材质模具贴合盲孔起到机械保护作用,压力过大或维持时间过长时不会破洞,优选的,压力不小于0.4 MPa即可,压力维持时间不小于10 s即可。同时热塑材料厚度越厚,压力维持时间和压力值相应提高。

需要说明的是,不论上述吸塑成型还是吹塑成型中热塑性材料的厚度、加热温度与前文限定相同。

具体地,热塑性材料包括但不限于聚乙烯(PE),聚丙烯(PP),聚氯乙烯(PVC),聚苯乙烯(PS),聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET),聚对苯二甲酸丁二酯(PBT),聚芳酯(PAR),聚异丙烯(PPO),聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、聚碳酸酯(PC)、尼龙(PA),聚全氟乙丙烯(FEP),聚三氟氯乙烯(PCTFE)和复合材料(PCTFE和PVC复合双层材料)。

下面本公开实施例以PP材料成型为例进行阐述:

成型工艺的步骤包括:将所述PP材料加热至130-165℃,保持该温度50-100s,在真空环境中保持5s及以上,所述PP材料的厚度为0.15-0.8mm。

吸塑PP材料时,维持加热温度的时间为50-100s,例如为50s、60 s、70 s、80 s、90 s以及100 s等50-100 s之间的任意数值后或任意两个数值之间的范围值,例如优选维持加热温度的时间为70-90s。

吸塑PP材料时,加热温度为130℃、140℃、150℃、160℃以及165℃等130-165℃之间的任意数值或任意两个数值之间的范围值,例如优选为150-155℃。

或者,成型工艺的步骤包括:将所述PP材料加热至130-165℃,在不小于0.4Mpa的压力下吹塑10s及以上,所述PP材料的厚度为0.15-0.8mm。

上述吹塑PP材料时,加热温度为130℃、140℃、150℃、160℃以及165℃等130-165℃之间的任意数值或任意两个数值之间的范围值,例如优选为140-150℃。

上述吸塑或吹塑PP材料时,PP材料的厚度为0.15mm、0.2 mm、0.3 mm、0.4 mm、0.5 mm、0.6 mm、0.7 mm以及0.8 mm等0.15-0.8mm之间的任意数值或任意两个数值之间的范围值,例如优选为0.2-0.6mm。

下面本公开实施例以FEP材料为例进行阐述:

成型工艺的步骤包括:将所述FEP材料加热至220-260℃,保持该温度50-100s,在真空环境中保持5s及以上,所述FEP材料的厚度为0.15-0.8mm。

上述吸塑FEP材料时,维持加热温度的时间为50-100s,例如为50s、60 s、70 s、80 s、90 s以及100 s等50-100 s之间的任意数值或任意两个数值之间的范围值,例如优选维持加热温度的时间为70-90s。

或者,成型工艺的步骤包括:将所述FEP材料加热至220-260℃,在不小于0.4Mpa的压力下吹塑10s及以上,所述FEP材料的厚度为0.15-0.8mm;

上述吸塑或吹塑 FEP 材料时, FEP 材料的厚度为 0.15mm、0.2 mm、0.3 mm、0.4 mm、0.5 mm、0.6 mm、0.7 mm 以及 0.8 mm 等 0.15-0.8mm 之间的任意数值或任意两个数值之间的范围值, 例如优选为 0.2-0.6mm。

上述吸塑或吹塑 FEP 材料时, 加热温度为 220℃、230℃、240℃、250℃以及 260℃等 220-260℃之间的任意数值或任意两个数值之间的范围值, 例如优选为 240-250℃。

本公开实施例提供的泡罩孔板的盲孔整体为类半球形或类半椭圆体中的一种; 优选为类半球形。其横截面形状为圆形、类圆形、椭圆形和类椭圆形中的一种; 更优选为圆形。

为了达到小孔单孔密封的效果, 需要在每个所述盲孔的开口处形成密封环, 因此相邻两个盲孔之间需要预留形成密封环的空间。

具体地, 泡罩孔板的盲孔的开口处在热封后形成密封环, 密封环的形状与盲孔相同, 即盲孔横截面为圆形时, 密封环为圆环, 盲孔横截面为椭圆形时, 密封环为椭圆环, 盲孔横截面为类圆形时, 密封环为类圆形环。同时所述盲孔的开口处应当完全被密封环覆盖, 即密封环的内部轮廓线应当完全覆盖盲孔的开口处的外轮廓线或与盲孔的开口处的外轮廓线齐平。

相邻密封环的外轮廓线不相交。且密封环的环宽应当不小于 1 mm。当相邻密封环的外轮廓线相交时, 相邻盲孔易发生交叉污染, 当密封环的环宽小于 1 mm 时, 密封的机械强度不佳, 易发生盲孔中液体泄露。

S2、加料;

将配置成进行高通量筛选的化学反应的反应溶液和/或固体加入上述泡罩孔板内。具体可以使用手动移液枪或者自动移液设备将配置好的反应溶液依次加入每个盲孔中, 涉及固液两相反应的, 可以使用手动称量加固或者自动称量加固方式将反应所需固体依次加入到每个盲孔中。

S3、热封;

将上述加完反应试剂的泡罩孔板转移到热封仪器中, 在泡罩孔板的盲孔上方覆盖一层合适厚度的薄膜, 形成所述薄膜的材料与所述孔板和所述薄膜接触部分的材料一致, 然后设定热封仪器的热封温度和热封时间, 此处热封后泡罩孔板的每个所述盲孔的开口处形成密封环。

进一步地, 热封的条件包括: 热封温度为高于薄膜材料的熔点 5-65℃, 例如, 5℃、10℃、20℃、30℃、40℃、50℃、60℃以及 65℃等 5-65℃之间的任意数值或任意两个数值之间的范围值, 例如优选为高于所述薄膜材料的熔点 10-55℃, 优选地, 高于所述薄膜材料的熔点 10-50℃。上述热封的温度限定为上述条件, 若热封的温度高于上述温度无法保证在整个热封过程中盲孔中液体的温度保持在 30℃以下, 且热封薄膜容易熔化破裂后直接黏在热封机压头上, 低于该范围, 热封效果差, 泡罩孔板内液体渗漏。

热封时间为 0.3-4.5s, 例如 0.3s、1 s、2 s、3 s、4 s 以及 4.5 s 等 0.3-4.5 s 之间的任意数值或任意两个数值之间的范围值, 例如优选 0.5-4s; 更优选为 0.5-3s, 进一步优选为 0.5-1s 或 1-3s。

若热封的时间高于或低于上述时间都可能导致热封效果不佳, 继而导致无法用于后续的反应。热封时间高于优选范围, 无法保证在整个热封过程中盲孔中液体的温度保持在 30℃以下, 且热封薄膜容易熔化破裂后直接黏在热封机压头上, 低于该范围, 热封效果差, 泡罩孔板内液体渗漏。

薄膜的厚度为 0.04-0.18mm; 例如为 0.04mm、0.05 mm、0.08 mm、0.1 mm、0.12 mm、0.14 mm、0.15 mm 以及 0.18 mm 等 0.04-0.18mm 之间的任意数值或任意两个数值之间的范围值, 例如优选为 0.04-0.15mm, 更优选为 0.04-0.1mm。

若低于本公开实施例限定薄膜的厚度, 薄膜热封时易熔化破洞。若薄膜厚度过厚, 薄膜热封效果差, 热封时间极大延长, 无法保证在整个热封过程中盲孔中液体的温度保持在 30℃以下, 从而导致对反应温度条件控制造成不利影响。同时按照本公开实施例限定的薄膜厚度, 也可以保证在热封后形成的热封膜可以直接刺穿检测仪器进样针进样, 使用便捷。

进一步地, 形成所述薄膜的材料与所述孔板和所述薄膜接触部分的材料一致, 也就是说若形成泡罩孔板的热塑性材料为单一材料时, 形成薄膜的材料也为单一材料, 例如, 二者都是 PP 材料。若形成泡罩孔板的热塑性材料为复合均一材料时, 形成薄膜的材料也为复合均一材料, 例如二者均为丙烯腈-丁二烯-苯乙烯共聚物/聚碳酸酯混合物 (PC/ABS)。若形成泡罩孔板的热塑性材料为复合多层材料, 形成薄膜的材料选择与形成泡罩孔板复合多层材料中其中一侧外层的材料一致的单一材料, 例如, 泡罩孔板选择聚氯乙烯/聚氯乙烯 (PVC/PVDC), 形成薄膜的材料选择 PVC 材料, 薄膜覆盖在泡罩孔板的 PVC 面; 或形成薄膜的材料选择复合多层材料, 其中一侧外层的材料与形成泡罩孔板的复合多层材料中其中一侧外层的材料一致, 例如, 泡罩孔板选择聚氯乙烯/聚氯乙烯 (PVC/PVDC), 形成薄膜的材料选择聚三氟氯乙烯树脂/聚氯乙烯 (PCTFE/PVC), 薄膜中的 PVC 面覆盖在泡罩孔板的 PVC 面。所述 PC/ABS、PVC/PVDC、PCTFE/PVC 均为现有材料。

具体地, 以薄膜为 PP 薄膜, 所述 PP 薄膜的厚度为 0.04-0.18mm, 例如为 0.04mm、0.05 mm、0.08 mm、0.1 mm、0.12 mm、0.14 mm、0.15 mm 以及 0.18 mm 等 0.04-0.18mm 之间的任意数值或任意两个数值之间的范围值, 例如优选为 0.05-0.15mm, 更优选为 0.04-0.1mm。

热封温度为 170-215℃, 例如为 170℃、180℃、190℃、200℃、210℃以及 215℃等 150-215℃之间的任意数值或任意两个数值之间的范围值, 优选为 180-210℃。

热封时间为 0.5-4.5s; 例如 0.5s、1 s、2 s、3 s、4 s 以及 4.5 s 等 0.5-4.5 s 之间的任意数值或任意两个数值之间的范围值, 例如优选为 0.5-3s, 更优选为 1-3s。

薄膜以 FEP 膜为例，FEP 薄膜的厚度为 0.04-0.18mm，例如为 0.04mm、0.05mm、0.08mm、0.1mm、0.12mm、0.14mm、0.15mm、0.18mm 以及 0.2mm 等 0.04-0.18mm 之间的任意数值或任意两个数值之间的范围值，例如优选为 0.05-0.15mm，更优选为 0.04-0.1mm。

热封温度为 250-350℃，例如为 250℃、260℃、270℃、280℃、290℃、300℃、310℃、320℃、330℃、340℃ 以及 350℃ 等 250-350 之间的任意数值或任意两个数值之间的范围值，例如优选为 280-300℃。

热封时间为 0.3-4.5s，例如 0.3s、1s、2s、3s、4s 以及 4.5s 等 0.3-4.5s 之间的任意数值或任意两个数值之间的范围值，例如优选为 0.5-3s，更优选为 0.5-1s。

S4、加热和/或振荡；

将上述热封后的泡罩孔板放置于加热和/或振荡设备上，设定加热温度和反应时间。

若在加热和/或振荡过程中，若是加热温度高于溶剂沸点，为了保证泡罩孔板不胀破，需要对泡罩孔板进行二次加固密封。

具体地，实现加热和/或振荡的设备上设置有凸台，所述当加热温度高于溶剂沸点时，所述凸台与密封后的所述泡罩孔板接触，以对所述泡罩孔板的所述盲孔进行二次加固密封。例如针对乙醇作为反应溶剂时，加热温度为高于 85℃ 时，应当配合强制密封方法进一步加固，否则盲孔易胀破。若加热温度未高于溶剂的沸点，则可以不采用二次加固密封。

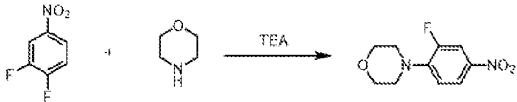
需要说明的时，仅进行振荡时，并不涉及加热时，该装置可以不含凸台。

本公开实施例所述二次加固密封，指的是基于 S3 步骤热封后形成密封后的所述泡罩孔板，再通过所述凸台与密封后的所述泡罩孔板接触，对密封后的所述泡罩孔板进一步密封，避免盲孔出现胀破问题。且上述凸台的直径介于所述泡罩孔板的所述盲孔的开口处的密封环的外径和内径之间。继而能够对泡罩孔板进行加固密封，从而保证高于溶剂沸点的条件下盲孔不胀破。

以下结合示例对本公开的特征和性能作进一步的详细描述。

示例 1

本示例以下述化学反应为例进行高通量筛选方法：



，具体包括：

将 PP 片材加热到 150℃，并维持该温度 75 s，PP 片材厚度为 0.4 mm，吸塑真空度设置为 0.08 MPa（负压），真空环境持续时间为 10 s，获得泡罩孔板，泡罩孔板的盲孔的横截面形成为圆形，其整体为类半球形，其开孔处的直径为 6 mm，相邻两个盲孔之间的距离（圆心到圆心）为 10 mm。

往上述获得的泡罩孔板的每个盲孔中加入反应原料。具体地，每个盲孔的反应溶液中反应物 3，4-二氟硝基苯的浓度为 0.05 M，反应物吗啡啉的浓度为 0.1 M，碱三乙胺的浓度为 0.25 M，溶剂乙醇体积为 50 μL。

而后热封，在热封过程中，PP 热封薄膜的厚度为 0.04 mm，热封温度设置为 200℃，热封时间设置为 2 s，热封后形成环宽为 1 mm，内圆直径为 7 mm 的密封环，且密封环与盲孔为同心分布，相邻密封环外轮廓线不相交。

热封后将泡罩孔板放置在加热振荡器上，分别设定反应温度为 60℃、75℃ 和 100℃，振荡转速为 350 rpm，每隔 30 分钟用注射器取出一个盲孔的反应液进行 HPLC 分析。其中，当加热温度为 100℃ 时，加热振荡器的局部示意图参见图 4。根据图 4 可见，泡罩孔板的盲孔 3 上设置有薄膜经过热封形成的密封环 1，凸台 2 与密封后的所述泡罩孔板的盲孔 3 接触，继而对其继而二次加固密封。

根据色谱结果绘制三种反应温度下的表现动力学曲线（参见图 5）。

根据图 5 可知，热封后的泡罩孔板可以满足上述反应式的不同反应条件和设备要求，75℃ 反应温度的反应速率相较于 60℃ 有提升，同时在 100℃ 高于乙醇沸点的加热温度下，反应速率极大提高，证明了该泡罩孔板在高温下甚至高于溶剂沸点条件下依然密封效果优秀，可以进行高通量筛选。

同时，根据图 5 可知，反应温度越高，表现动力学曲线的斜率越大，说明一级反应速率常数越高。同时使用 100℃ 的反应温度完成乙醇作为溶剂的反应，证明了泡罩孔板反应器通过高于溶剂沸点的使用场景完成强化反应的目标。

同时采用上述反应和所有参数，进行 48 个 100℃ 条件下的 24h 反应，实验结果如表 1。

表 1 检测结果

48个盲孔的产率数据 ⁴³											
96.2%	96.1%	94.9%	95.8%	96.2%	95.1%	97.6%	97.0%	95.7%	96.8%	95.6%	95.1%
95.0%	94.8%	94.2%	97.9%	96.9%	94.6%	94.9%	96.3%	95.9%	97.5%	95.8%	96.8%
97.8%	97.2%	97.3%	95.2%	96.1%	94.2%	97.1%	96.8%	95.2%	94.2%	94.1%	98.0%
94.7%	95.8%	96.6%	95.5%	96.3%	96.0%	95.2%	95.5%	94.0%	97.4%	94.2%	96.5%

可见，48 孔的反应均一性良好，产率的标准差为 1.1%，说明该泡罩孔板以及密封工艺对高通量筛选的反应均一性良好。

示例 2

本示例以示例 1 提供的化学反应为例进行高通量筛选方法，包括：

将 FEP 片材加热到 240 ℃，并维持该温度 75 s，FEP 片材厚度为 0.4 mm，吸塑真空度设置为 0.08 MPa（负压），真空环境持续时间为 10 s，获得泡罩孔板，泡罩孔板的盲孔的横截面形成为圆形，其整体为类半球形，其开孔处的直径为 6 mm，相邻两个盲孔之间的距离（圆心到圆心）为 10 mm。

往上述获得的泡罩孔板的每个盲孔中加入反应原料。具体地，每个盲孔的反应溶液中加入反应物 3，4-二氟硝基苯的浓度为 0.05 M，反应物吗啡琳的浓度为 0.1 M，碱三乙胺的浓度为 0.25 M，溶剂 N,N-二甲基甲酰胺（DMF）体积为 50 μL。

而后热封，在热封过程中，FEP 热封薄膜的厚度为 0.04 mm，热封温度设置为 280 ℃，热封时间设置为 1 s，热封后形成环宽为 1 mm，内圆直径为 7 mm 的密封环，且密封环与盲孔为同心分布，相邻密封环外轮廓线不相交。

将热封后的泡罩孔板放置在加热振荡器，设定反应温度为 100℃，振荡转速为 350 rpm，反应时间为 1 h。

将 48 孔板直接放入 HPLC 进样盘，直接进样，获取实验结果，结果如表 2。

表 2 检测结果

48个盲孔的产率数据 ⁴³											
98.7%	93.9%	94.7%	93.6%	93.4%	91.7%	94.2%	94.4%	97.1%	93.9%	94.3%	96.0%
92.7%	93.9%	87.5%	94.7%	94.4%	94.0%	92.6%	94.6%	94.4%	94.6%	94.4%	95.2%
93.5%	94.7%	94.7%	95.2%	94.3%	91.2%	93.2%	93.9%	94.1%	93.9%	95.5%	95.2%
94.7%	93.9%	94.5%	94.7%	94.0%	93.3%	93.4%	93.2%	94.1%	94.5%	95.2%	95.2%

可见，48 孔的反应均一性良好，产率的标准差为 1.5%，说明该泡罩孔板以及密封工艺对高通量筛选的反应均一性良好。

进一步地，加热振荡过程中，反应温度达到 100℃时，反应结束时，盲孔没有胀破，密封仍然有效。

示例 3-示例 12

示例 3-示例 12 均参照示例 1 进行高通量筛选，区别在于 PP 材料吸塑成型的条件有所不同，具体条件参见表 3。

表 3 PP 材料吸塑成型的条件

	加热温度（℃）	持续时间（s）	P 材料厚度（mm）	真空度(MPa)	真空维持时间（s）
示例 3	130	75	0.4	0.08	10
示例 4	165	75	0.4	0.08	10
示例 5	155	75	0.4	0.08	10
示例 6	150	50	0.4	0.08	10
示例 7	150	100	0.4	0.08	10
示例 8	150	70	0.4	0.08	10
示例 9	150	90	0.4	0.08	10
示例 10	150	75	0.6	0.08	10
示例 11	150	75	0.8	0.08	10
示例 12	150	75	0.2	0.08	10

上表中示例 3，4，6，7，11 的泡罩孔板吸塑成型效果良好，示例 5，8，9，10，12 的泡罩孔板吸塑成型效果优秀。这些示例中的泡罩孔板均能用于后续热封。

示例 13-示例 21

示例 13-示例 21 均参照示例 1 进行高通量筛选，区别在于 PP 材料采用吹塑成型，其具体条件见表 4。

表 4PP 材料吹塑成型的条件

	加热温度（℃）	材料厚度（mm）	压力(MPa)	吹塑时间（s）
--	---------	----------	---------	---------

示例 13	145	0.4	0.6	20
示例 14	130	0.4	0.6	20
示例 15	165	0.4	0.6	20
示例 16	140	0.4	0.6	20
示例 17	150	0.4	0.6	20
示例 18	145	0.2	0.6	20
示例 19	145	0.6	0.6	20
示例 20	145	0.8	0.6	20
示例 21	145	0.15	0.6	20

上表中示例 13, 16, 17, 18, 19 的泡罩孔板吹塑成型效果优秀, 示例 14, 15, 20, 21 的泡罩孔板吹塑效果良好。这些示例中的泡罩孔板均能用于后续热封。

示例 22-示例 31

示例 22-示例 31 均参照示例 1 进行高通量筛选, 区别在于, 热封过程条件不同, 具体参见表 5。

表 5 热封条件

	PP 薄膜厚度 (mm)	热封温度 (°C)	热封时间 (s)
示例 22	0.05	200	2
示例 23	0.1	200	2
示例 24	0.15	200	2
示例 25	0.18	200	2
示例 26	0.04	170	2
示例 27	0.04	180	2
示例 28	0.04	210	2
示例 29	0.04	200	1
示例 30	0.04	200	3
示例 31	0.04	200	0.5

上表中示例 22, 23, 27, 28, 29, 30 热封效果优秀, 示例 24, 25, 26, 31 热封效果良好。这些示例中的泡罩孔板热封后均无溶液渗漏情况, 可以用于后续反应。

示例 32

示例 32 参照示例 1 进行高通量筛选, 区别在于 PP 材料采用注塑成型。

首先, 将 PP 树脂颗粒加热至 170°C 熔化, 使其变成可流动的熔融塑料。然后将熔融塑料注入模具的腔室中。然后模具会冷却至室温后固化。最后打开模具, 获得如示例 1 所述泡罩孔板。

对比例 1

参照示例 1 进行高通量筛选, 区别在于, 形成泡罩孔板时, 将 PP 片材加热至 170°C, 在吸塑成型的加热过程中 PP 片材温度超过熔点, 导致热成型效果不佳, 所有区域几乎变形, 无法形成可用于后续热封的泡罩孔板。具体参见图 6。

对比例 2

参照示例 1 进行高通量筛选, 区别在于, 形成泡罩孔板时, PP 片材厚度为 0.1 mm, 吸塑成型过程中 PP 片材表面很薄, 导致热成型效果不佳, 部分区域盲孔强度不佳, 容易压扁, 无法形成可用于后续热封的泡罩孔板。具体参见图 7。

对比例 3

参照示例 1 进行高通量筛选, 区别在于, 形成泡罩孔板时, PP 片材厚度为 1 mm, 吸塑成型过程中 PP 片材无法贴合模具形成可用于后续热封的泡罩孔板, 导致热成型效果不佳, 部分区域没有形成完整圆润的盲孔结构, 具体参见图 8。

对比例 4

参照示例 1 进行高通量筛选, 区别在于, 热封时热封温度为 230 °C, 泡罩孔板与热封膜熔化破裂, 直接黏在热压头上, 导致热封效果不佳, 无法用于后续加热振荡, 具体参见图 9。

对比例 5

参照示例 1 进行高通量筛选, 区别在于, 热封时热封时间为 5 s, 盲孔内液体温度高于 30 °C (盲孔底部表面温度达到 40-50 °C), 盲孔整体弯曲变形 (加热时塑料倾向于收缩团聚), 导致热封效果不佳, 无法用于后续加热振荡, 具体参见图 10。

对比例 6

参照示例 1 进行高通量筛选, 区别在于, 热封时热封温度为 160 °C, 部分盲孔未完全密封, 出现液体渗漏现象, 未密封的盲孔无法用于后续加热振荡, 参照图 11。

对比例 7

参照示例 1 进行高通量筛选, 区别在于, 热封时热封时间为 0.3 s, 部分盲孔未完全密封, 出现液体渗漏现象, 未密封的盲孔无法用于后续加热振荡, 参照图 12。

对比例 8

参照示例 1 进行高通量筛选, 区别在于, 热封时 PP 膜厚度为 0.2 mm, 部分盲孔未完全密封, 出现液体渗漏现象, 未密封的盲孔无法用于后续加热振荡, 参照图 13。

对比例 9

参照示例 1 进行高通量筛选, 区别在于, 热封时 PP 膜厚度为 0.02 mm, 由于厚度较低, 泡罩孔板与热封膜部分熔化后被热压头切割产生表面材料分布不均匀现象, 导致热封效果不佳, 无法用于后续加热振荡, 具体参见图 14。

对比例 10

参照示例 1 进行高通量筛选, 区别在于, 热封时采用的设备并不具有凸台, 其不额外使用强制密封方法, 其他热封条件与示例 1 相同, 反应温度为 100℃ 时, 泡罩孔板中部分盲孔密封失效, 在加热过程中, 密封失效的盲孔中的溶液挥发完全, 盲孔间有溶液渗漏痕迹, 参见图 15。

对比例 11

参照示例 1 进行高通量筛选, 区别在于, 形成泡罩孔板时, 将 PP 片材加热维持时间为 45 s, 吸塑成型过程中 PP 片材部分区域特别是边缘区域软化程度不够, 无法贴合模具形成可用于后续热封的泡罩孔板, 导致热成型效果不佳, 部分区域没有形成完整圆润的盲孔结构, 参见图 16。

对比例 12

参照示例 1 进行高通量筛选, 区别在于, 形成泡罩孔板时, 将 PP 片材加热维持时间为 110 s, PP 片材表面软化程度很高, 导致热成型效果不佳, 部分盲孔结构塌陷, 无法形成可用于后续热封的泡罩孔板。具体参见图 17。

对比例 13

参照示例 1 进行高通量筛选, 区别在于, 形成泡罩孔板时, 将 PP 片材加热至 120℃, 在吸塑成型过程中 PP 片材表面几乎没有软化, 无法贴合模具形成可用于后续热封的泡罩孔板, 导致热成型效果不佳, 未形成完整圆润的盲孔结构。具体参见图 18。

请参照图 19, 本公开实施例提供一种孔板热封装置 100, 其包括支架, 支架配置成安置各个部件并保证孔板热封装置 100 的稳定性。具体地, 支架包括铝型材框架 112、顶部固定板 111 和底部固定板 113, 顶部固定板 111 和所述底部固定板 113 分别位于铝型材框架 112 的两侧, 即顶部固定板 111 和所述底部固定板 113 相对设置, 且顶部固定板 111 和所述底部固定板 113 分别与铝型材框架 112 连接。铝型材框架 112 可以承受施力装置的反作用力, 并保持装置的稳定。

进一步地, 支架还包括伸缩装置 120、第一连接板 116 和第二连接板 117, 其中, 第一连接板 116 和第二连接板 117 设置于顶部固定板 111 和底部固定板 113 之间, 并沿竖直方向设置。第一连接板 116 的一侧与所述第二连接板 117 的一侧通过多个导向柱连接, 所述第二连接板 117 的另一侧与底部固定板 113 通过多个导向柱连接。

需要说明的是, 伸缩装置 120 可以采用气缸、液压缸和伸缩杆等能够实现伸缩的装置, 本公开实施例以气缸为例进行阐述。

具体地, 气缸的缸体部分设置于第一连接板 116 和顶部固定板 111 之间, 并与顶部固定板 111 连接, 气缸的活塞杆穿过所述第二连接板 117, 继而气缸的活塞杆可以沿导向柱的方向进行上下垂直运动。

孔板热封装置 100 还包括加热元件 130, 加热元件 130 设置于第二连接板 117 和底部固定板 113 之间, 并与所述伸缩装置 120 连接。在本实施例中是与气缸的活塞杆连接, 继而加热元件 130 被气缸的活塞杆带动沿导向柱的方向进行上下垂直运动, 使加热元件 130 中的热压头 133 和需要密封的孔板盲孔位置对齐。具体地, 当气缸加压时, 加热元件 130 向下运动, 当气缸泄压时, 加热元件 130 向上运动。

可选地, 参见图 20, 本实施例中加热元件 130 包括热压头安装板 134 和 48 个热压头 133, 每个所述热压头 133 均为环形结构, 每个所述热压头 133 的一端与所述热压头安装板连接。

具体地, 热压头 133 为环形结构, 防止孔板盲孔内液体或者固体直接受热。具体地, 孔板与上层热封薄膜在受热条件下熔为一体, 由于热压头 133 只有环形部分与热封薄膜直接热接触, 而孔板盲孔中反应溶液没有与热压头 133 直接热接触, 同时热封时间极短, 可以实现孔板有效密封的同时, 孔板盲孔内液体的温度保持在 30℃ 以下。这个热封效果非常适合热敏性固体或者液体的密封。

参见图 21, 热压头安装板 134 包括热压头安装板本体 135、48 个弹簧 132 和 48 个轴套 131。热压头安装板本体 135 一端与气缸的活塞杆连接, 继而使得加热元件 130 被带动上下移动。热压头安装板本体 135 的作用是定位并安装热压头 133, 轴套 131 和弹簧 132 等机械零件, 同时在其内部安装有加热棒, 配置成将热压头 133 部位加热至热封温度。

具体地, 热压头安装板本体 135 内设置有 48 个腔体 (图中未标记), 每个腔体配置成对应放置一个弹簧 132 和一个轴套 131, 弹簧 132 套设于轴套 131 外, 每个轴套 131 的一端与热压头安装板 134 连接, 另一端与一个热压头 133 连接。

需要说明的是, 本实施例中记载的弹簧 132、热压头 133、轴套 131 和腔体等均为 48 个仅为本实施例的举例, 在本公开实施例中弹簧、热压头和轴套的数量可以根据实际需求进行限定, 具体地, 根据所需密封的孔板盲孔数量进行设置, 例如可以设置适配 8×6 排布的 48 孔板的 8×6 排布的弹簧、热压头和轴套排布。

设置轴套 131 的作用是为了对热压头 133 的上下运动起导向以及润滑作用,防止热压头 133 的运动偏离垂直方向。轴套 131 可以选择黄铜轴套 131,也可以选择其他材质的轴套 131。

设置弹簧 132 的作用是缓冲和保证多通道孔板热封的均匀性,具体原因如下:当热压头 133 向下运动接触到热封薄膜后,热封薄膜对热压头 133 施加的向上的推力(伸缩装置 120 推力的反作用力)转化为弹簧 132 的弹力(热压头 133 向上挤压弹簧 132,弹簧 132 收缩),这样的结构设计有两个优势:1)缓冲,热压头 133 直接向下运动与热封薄膜接触可能由于推力过大而直接将孔板和热封膜切断(热压头 133 环形边缘比较锋利),弹簧 132 可以卸力,起到缓冲作用;2)保证多通道孔板热封的均匀性,多个热压头 133 在安装时很难保证它们的环形底面在同一个平面,如果不使用弹簧 132 结构,在热封过程中,部分热压头 133 环形底面不能和热封薄膜良好接触,优选的,加装弹簧 132 后,弹簧 132 压缩后可以对那些不能良好接触的热压头 133 施加一个推力,保证所有热压头 133 都能有效接触热封薄膜,从而实现多通道孔板热封的均匀性。

可选地,弹簧 132 自然状态(未受力)时,其长度要略长于轴套 131 的长度,采用该结构更有利于发挥弹簧 132 的性能。

可选地,上述底部固定板 113 上设置有滑轨 114,该滑轨 114 配置成配合固定模具滑动底板 115 使用。也就是说固定模具滑动底板 115 与底部固定板 113 通过滑轨 114 滑动连接。

可选地,参见图 22,孔板热封装置 100 还包括转移板 140,所述转移板 140 与固定模具滑动底板 115 连接,在本公开实施例中二者采用卡接。转移板 140 和所述加热元件 130 可选择性接触,具体地,所述热压头安装板 134 相对靠近所述热压头 133 的一侧与所述转移板 140 可选择性接触;当不需要对孔板进行热封时,二者分离并未接触。当需要对孔板热封时,加热元件 130 向下移动,加热元件 130 上的热压头 133 与配置成热封孔板的薄膜接触,热压头安装板 134 相对靠近所述热压头 133 的一侧也大部分与薄膜接触,有部分与转移板 140 不用热封的区域接触。同时,若薄膜厚度小于热压头安装板 134 和转移板 140 之间的距离,则热压头安装板 134 不会和薄膜之间有接触。

具体地,参见图 23,转移板 140 包括孔板转移板 141、下模具板 142 和压膜框 143,所述下模具板 142 与所述支架连接,所述压膜框 143 与所述加热元件选择性接触;孔板转移板 141 与所述下模具板 142 连接,本实施例中二者的连接方式可以是下模具板 142 内设置有配置成放置孔板转移板 141 的容纳腔,继而孔板转移板 141 放置于该容纳腔内。

当然二者也可以采用其他连接方式,例如,在下模具板 142 上设置有凸起结构,孔板转移板 141 相对靠近下模具板 142 的一侧设置有凹陷结构,且该凸起结构与凹陷结构卡接。

所述压膜框 143 与所述下模具板 142 连接,以使的热封膜平整覆盖在多通道孔板上方,并保证热封过程中热封膜不会发生偏移。具体地,沿所述下模具板 142 一侧的四周设置有安装件,压膜框 143 通过所述安装件与下模具板 142 连接。例如,本实施例中沿所述下模具板 142 一侧的四周设置有安装孔 144,例如磁铁孔,所述压膜框 143 通过吸附,例如磁铁吸附与所述下模具板 142 连接,继而热封时,压膜框 143 能压紧热封膜,使得热封膜平整覆盖在多通道孔板上方,并保证热封过程中热封膜不会发生偏移。下模具板 142 的另一侧与固定模具滑动底板 115 卡接。

也可以是沿所述下模具板 142 一侧的四周设置有凸起,而所述压膜框 143 对应位置设置有凹槽,二者卡接等。

可选地,参见图 24 和图 25,压膜框 143 高于孔板转移板 141 一定距离,此结构用于对加热元件 130 的热压头 133 的限位,工作原理如下:热压头 133 向下给热封薄膜的压力取决于该限位距离,热压头 133 在停止向下运动时,其对热封薄膜施加的压力等于此时内部弹簧 132 的弹力,而弹簧 132 的弹力则取决于弹簧 132 压缩的长度,而压缩的长度正好取决于该限位距离,因此限位距离可以用于调节热压头 133 施加的压力。针对不同厚度,不同材质的热塑材料,可以调节限位距离。

可见,本公开实施例的孔板热封装置 100 适合多通道孔板结构,即多个孔板盲孔分布密集,盲孔之间可供热封的面积小的应用,能够保证多通道孔板的热封高效性和均匀性。

另一方面,本公开实施例还提供一种高通量筛选系统(图未示),其包括所述孔板热封装置。所述高通量筛选系统中,除所述孔板热封装置以外的其他装置均采用现有技术即可,本公开不做特殊限定。

具体地,本实施例上述孔板热封装置的使用过程如下:

- (1) 设置热封温度至指定温度。热封温度是指图 19 加热元件上的温度,通过加热元件内部的加热棒实现加热。
- (2) 将已装有液体或者固体的多通道孔板放置在孔板转移板中,例如可选择 PP 材质的市购多通道孔板。孔板转移板应当配合多通道孔板使用,即孔板转移板凹陷部分形状应当与孔板盲孔部分形状相同。
- (3) 多通道孔板上方放上热封薄膜。
- (4) 在热封薄膜上安装压膜框并且通过磁铁吸附固定压膜框和孔板转移板,将膜轻轻拉平整。该步骤可以固定热封薄膜和孔板的位置,保证在后续热封工艺中两者不错位。
- (5) 将固定模具滑动底板沿着滑轨推至限位位置。该步骤的目的是将孔板和热封膜移动到热压头正下方,即限位位置。
- (6) 伸缩装置下压并保持指定的加热(热压)时间。此处加热时间可以根据实际热封所需热压时间调整。
- (7) 热封完后,伸缩装置上抬,沿着滑轨抽出固定模具滑动底板,取下压膜框,随后从孔板转移板上取出已经密封好的孔板。

需要说明的是，热封的温度等可以根据选择的热封材料进行调整，选择的热封材料除了 PP 材料，还可以选择聚乙烯 (PE)，聚氯乙烯 (PVC)，聚苯乙烯 (PS)，聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET)，聚异丙烯 (PPO)，聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)、聚碳酸酯 (PC)、尼龙 (PA)，聚全氟乙丙烯 (FEP)，聚三氟氯乙烯 (PCTFE) 和复合材料 (PCTFE 和 PVC 复合双层材料) 等几乎所有热塑性塑料。

以上所述仅为本公开的具体实施例而已，并不用于限制本公开，对于本领域的技术人员来说，本公开可以有各种更改和变化。凡在本公开的精神和原则之内，所作的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本公开的保护范围之内。

工业实用性

综上所述，本公开实施例提供了一种孔板的密封工艺、高通量筛选方法、孔板热封装置及高通量筛选系统，其能够解决现有孔板中小体积孔单孔密封困难，以及现有密封工艺可耐受温度低的问题。从而解决基于孔板的高通量筛选方法中反应温度和反应溶剂受限，无法使用高于溶剂沸点的反应温度进行反应，且无法实现加热和振荡的反应条件的问题。

权利要求书

1. 一种孔板的密封工艺，其特征在于，包括：在孔板的盲孔上方覆盖一层薄膜而后进行热封，形成所述薄膜的材料与所述孔板和所述薄膜接触部分的材料一致，热封的条件包括：热封温度为高于薄膜材料的熔点 5-65℃，热封时间为 0.3-4.5s。
2. 根据权利要求 1 所述的孔板的密封工艺，其特征在于，所述热封温度为高于所述薄膜材料的熔点 10-55℃，优选地，高于所述薄膜材料的熔点 10-50℃，
可选地，所述热封时间为 0.5-4s；更优选为 0.5-3s，进一步优选为 0.5-1s 或 1-3s。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的孔板的密封工艺，其特征在于，形成所述薄膜的材料为热塑性材料；
优选地，所述热塑性材料选自聚烯烃类材料、聚酯类材料、聚酰胺类材料和聚氨酯类材料中的任意一种或者至少两种的组合的复合材料；
优选地，所述热塑性材料选自聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚对苯二甲酸丁二酯、聚芳酯、聚异丙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚碳酸酯、尼龙、聚全氟乙丙烯以及聚三氟氯乙烯中的任意一种或者至少两种的组合的复合材料。
4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的孔板的密封工艺，其特征在于，所述薄膜的厚度为 0.04-0.18mm；优选为 0.04-0.15mm，更优选为 0.04-0.1mm。
5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的孔板的密封工艺，其特征在于，所述薄膜为 PP 薄膜，所述 PP 薄膜的厚度为 0.04-0.18mm，优选为 0.04-0.15mm，更优选为 0.04-0.1mm；所述热封温度为 170-215℃，优选为 180-210℃；所述热封时间为 0.5-4.5s；优选为 0.5-3s，更优选为 1-3s。
6. 根据权利要求 1-4 任一项所述的孔板的密封工艺，其特征在于，所述薄膜为 FEP 薄膜，所述 FEP 薄膜的厚度为 0.04-0.18mm，优选为 0.04-0.15mm，更优选为 0.04-0.1mm；所述热封温度为 250-350℃，优选为 280-300℃；所述热封时间为 0.3-4.5s；优选为 0.5-3s，更优选为 0.5-1s。
7. 一种高通量筛选方法，其特征在于，其包括权利要求 1-6 任一项所述的孔板的密封工艺。
8. 根据权利要求 7 所述的高通量筛选方法，其特征在于，所述孔板包括泡罩孔板；
优选地，所述泡罩孔板的盲孔的横截面形状为圆形、类圆形、椭圆形和类椭圆形中的一种；更优选为圆形；
优选地，所述泡罩孔板的盲孔整体为类半球形或类半椭圆柱体中的一种；优选为类半球形。
9. 根据权利要求 8 所述的高通量筛选方法，其特征在于，还包括：对热塑性材料进行成型处理形成所述泡罩孔板；
优选地，包括：对所述热塑性材料进行热成型工艺形成所述泡罩孔板；
优选地，所述成型工艺包括：吹塑成型工艺、吸塑成型工艺或注塑成型工艺中的任意一种。
10. 根据权利要求 9 所述的高通量筛选方法，其特征在于，形成所述泡罩孔板的步骤包括：将厚度为 0.15-0.8mm 的所述热塑性材料加热至低于所述热塑性材料熔点 5-30℃，然后利用吹塑成型工艺或吸塑成型工艺将热塑性材料基底处理成模具形状，形成所述泡罩孔板；
优选地，加热至低于所述热塑性材料的熔点 5-25℃，更优选低于所述热塑性材料的熔点 5-20℃；
或将所述热塑性材料加热至熔融状态，然后利用注塑成型工艺将所述热塑性材料的基底处理成模具形状，形成厚度为 0.15-0.8mm 的所述泡罩孔板；
优选地，所述热塑性材料的厚度为 0.2-0.6mm。
11. 根据权利要求 9 所述的高通量筛选方法，其特征在于，形成所述泡罩孔板的步骤包括：将厚度为 0.15-0.8mm 的所述热塑性材料加热至低于所述热塑性材料熔点 5-30℃，并维持该温度 50-100s，而后将所述热塑性材料快速送至模具上方，然后通过真空环境将所述热塑性材料吸塑成型，形成所述泡罩孔板；
优选地，所述热塑性材料的厚度为 0.2-0.6mm；
优选地，加热至低于所述热塑性材料的熔点 5-25℃，更优选低于所述热塑性材料的熔点 5-20℃；
优选地，维持加热温度的时间为 70-90s。
12. 根据权利要求 9 所述的高通量筛选方法，其特征在于，形成所述泡罩孔板的步骤包括：将厚度为 0.15-0.8mm 的所述热塑性材料放置在模具上方，加热至低于所述热塑性材料熔点 5-30℃，然后在一定压力的条件下将所述热塑性材料吹塑成型，形成所述泡罩孔板；
优选地，所述热塑性材料的厚度为 0.2-0.6mm；
优选地，加热至低于所述热塑性材料的熔点 5-25℃，更优选低于所述热塑性材料的熔点 5-20℃。
13. 根据权利要求 9-12 任一项所述的高通量筛选方法，其特征在于，所述热塑性材料选自聚烯烃类材料、聚酯类材料、聚酰胺类材料和聚氨酯类材料中的任意一种或者至少两种的组合的复合材料；
优选地，所述热塑性材料选自聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚对苯二甲酸丁二酯、聚芳酯、聚异丙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚碳酸酯、尼龙、聚全氟乙丙烯以及聚三氟氯乙烯中的任意一种或者至少两种的组合的复合材料。
14. 根据权利要求 9-13 任一项所述的高通量筛选方法，其特征在于，所述热塑性材料为 PP 材料，成型工艺的步骤包

- 括：将所述 PP 材料加热至 130–165℃，维持该温度 50–100s，在真空环境中吸塑成型，所述 PP 材料的厚度为 0.15–0.8mm；
优选地，所述 PP 材料的厚度为 0.2–0.6mm；
优选地，加热的温度为 150–155℃；
优选地，维持加热温度的时间为 70–90s；
或者，成型工艺的步骤包括：将所述 PP 材料加热至 130–165℃，在不小于 0.4Mpa 的压力下吹塑成型，所述 PP 材料的厚度为 0.15–0.8mm；
优选地，所述 PP 材料的厚度为 0.2–0.6mm；
优选地，加热的温度为 140–150℃。
15. 根据权利要求 9–13 任一项所述的高通量筛选方法，其特征在于，所述热塑性材料为 FEP 材料，成型工艺的步骤包括：将所述 FEP 材料加热至 220–260℃，维持该温度 50–100s，在真空环境中吸塑成型，所述 FEP 材料的厚度为 0.15–0.8mm；
优选地，所述 FEP 材料的厚度为 0.2–0.6mm；
优选地，加热的温度为 240–250℃；
优选地，维持加热温度的时间为 70–90s；
或者，成型工艺的步骤包括：将所述 FEP 材料加热至 220–260℃，在不小于 0.4Mpa 的压力下吹塑成型，所述 FEP 材料的厚度为 0.15–0.8mm；
优选地，所述 FEP 材料的厚度为 0.2–0.6mm；
优选地，加热的温度为 240–250℃。
16. 根据权利要求 9–15 任一项所述的高通量筛选方法，其特征在于，包括：形成所述泡罩孔板后，将反应溶液和/或固体加入所述泡罩孔板的盲孔内，而后按照所述孔板的密封工艺进行密封，接着，进行加热和/或振荡，再对反应体系进行分析。
17. 根据权利要求 16 所述的高通量筛选方法，其特征在于，在密封过程中，所述泡罩孔板的每个所述盲孔的开口处形成密封环；
优选地，所述密封环的形状与所述泡罩孔板的所述盲孔形状相同；
优选地，相邻两个所述盲孔之间设置有形成所述密封环的空间；
优选地，所述密封环的内部轮廓线覆盖所述盲孔的外轮廓线或与所述盲孔的外轮廓线齐平。
18. 根据权利要求 16 或 17 所述的高通量筛选方法，其特征在于，实现加热和/或振荡的设备上设置有凸台，当加热温度高于溶剂沸点时，所述凸台与密封后的所述泡罩孔板接触，以对所述泡罩孔板的所述盲孔进行二次加固密封，所述凸台的直径介于所述泡罩孔板的所述盲孔的开口处的密封环的外径和内径之间。
19. 一种孔板热封装置，其特征在于，其包括支架、转移板和加热元件，所述转移板和所述加热元件均与所述支架连接，所述转移板和所述加热元件可选择性接触；
所述加热元件包括热压头安装板和至少一个热压头，每个所述热压头均为环形结构，每个所述热压头的一端与所述热压头安装板连接，所述热压头安装板相对靠近所述热压头的一侧与所述转移板可选择性接触，所述热压头安装板的另一侧与所述支架连接。
20. 根据权利要求 19 所述的孔板热封装置，其特征在于，所述热压头安装板包括热压头安装板本体、至少一个弹簧和至少一个轴套，每个所述弹簧和每个所述轴套均设置于所述热压头安装板本体内，一个所述轴套的一端与所述热压头安装板本体连接，另一端与一个所述热压头连接，一个所述弹簧套设于所述轴套外。
21. 根据权利要求 20 所述的孔板热封装置，其特征在于，所述热压头安装板本体上开设有至少一个腔体，一个所述弹簧和一个所述轴套均设置于一个所述腔体内。
22. 根据权利要求 20 或 21 所述的孔板热封装置，其特征在于，所述加热元件内还包括配置成对热压头进行加热的加热棒，所述加热棒设置于所述热压头安装板本体内。
23. 根据权利要求 19–22 任一项所述的孔板热封装置，其特征在于，所述转移板包括孔板转移板、下模具板和压膜框，所述孔板转移板与所述下模具板连接，所述压膜框与所述下模具板连接，以使的热封膜平整覆盖在多通道孔板上方，并保证热封过程中热封膜不会发生偏移；所述下模具板与所述支架连接，所述压膜框与所述热压头安装板选择性接触。
24. 根据权利要求 23 所述的孔板热封装置，其特征在于，所述下模具板内设置有配置成放置孔板转移板的容纳腔。
25. 根据权利要求 23 或 24 所述的孔板热封装置，其特征在于，沿所述下模具板的四周设置有安装件，所述压膜框通过所述安装件与所述下模具板连接，以使的热封膜平整覆盖在多通道孔板上方，并保证热封过程中热封膜不会发生偏移。
26. 根据权利要求 19–25 任一项所述的孔板热封装置，其特征在于，所述支架包括伸缩装置，所述伸缩装置与所述热压头安装板连接，以推动所述加热元件和所述转移板选择性接触。
27. 根据权利要求 19–26 任一项所述的孔板热封装置，其特征在于，所述支架包括固定模具滑动底板和底部固定板，所述固定模具滑动底板与所述转移板连接；所述底部固定板上设置有滑轨，所述固定模具滑动底板与所述底部固定板通过滑轨滑动连接。
28. 一种高通量筛选系统，其特征在于，其包括权利要求 19–27 任一项所述的孔板热封装置。