



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101558302 B

(45) 授权公告日 2013. 11. 06

(21) 申请号 200780039901. X

(22) 申请日 2007. 10. 25

(30) 优先权数据

60/863, 241 2006. 10. 27 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 04. 27

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/082499 2007. 10. 25

(87) PCT申请的公布数据

W02008/057781 EN 2008. 05. 15

(73) 专利权人 蒙泰西托生物科学有限公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 爱德华·W·威思罗三世

约恩·格拉赫

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 谷惠敏 陆锦华

(51) Int. Cl.

G01N 33/53 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 2006222567 A1, 2006. 10. 05,

US 5137691 A, 1992. 08. 11,

US 5677133 A, 1997. 10. 14,

US 2004126899 A1, 2004. 07. 01,

US 6605444 B1, 2003. 08. 12,

US 6867051 B1, 2005. 03. 15,

审查员 姚进孝

权利要求书1页 说明书10页 附图2页

(54) 发明名称

用于改进的取样分析的便携设备

(57) 摘要

本发明是用于取样分析的改进的设备。所述设备使用化验部件,所述化验部件包括:薄膜,附有一种或多种被分析物特异性结合剂;用于吸收液体的装置;以及活塞装置,用于将被分析物通过所述薄膜吸到所述用于吸收液体的装置内。所述设备被配置为便携的,并且提供:检测器,用于检测与被分析物特异性结合剂的被分析物特异性结合;多个数据获取部件;以及计算机,用于整合、分析和存储所检测的被分析物特异性结合和所获取的数据。

1. 改进的取样分析设备,该改进的取样分析设备是具有带薄膜的可移除的化验部件、用于吸收液体的装置以及活塞装置的类型,所述薄膜附有被分析物特异性结合剂,所述活塞装置用于把取样内的被分析物通过所述薄膜吸到所述用于吸收液体的装置内,所述改进包括:

内室,用于容纳两个可移除的化验部件;

检测器,该检测器邻近所述内室并被布置用于检测与容纳在所述内室中的所述两个可移除的化验部件的薄膜上的所述被分析物特异性结合剂的被分析物特异性结合;

多个数据获取部件,用于获取数据;

条形码读取器和条形码激活系统;以及,

计算机,其中,所述计算机整合、分析和存储所检测的被分析物特异性结合和所获取的数据,由此提供改进的取样分析,

其中,所述多个数据获取部件中包括指纹读取器,用于用户验证和病人识别。

2. 根据权利要求 1 的设备,其中,所述可移除的化验部件包括一个或多个被分析物特异性结合剂。

用于改进的取样分析的便携设备

技术领域

[0001] 本申请要求在 2006 年 10 月 27 日提交的美国临时专利申请 No. 60/863, 241 的优先权权益, 其内容通过引用而被整体并入在此。

背景技术

[0002] 当前使用多种不同的取样类型来进行全世界的诊断检验, 所述取样类型包括全血、血清、口液、血浆、脑脊髓液等。在实验室条件下的疾病的检验通常包括使用血清取样, 所述血清取样通过经由离心作用从静脉血样去除血细胞而获得。然后, 使用多种方法之一在实验室条件下检测如此获得的所述血清取样, 所述多种方法诸如酶联免疫吸附测定 (ELISA)、免疫荧光 (IFA)、乳胶凝集 (LA) 或者使用化学发光、荧光或者其他感光技术的多个自动化仪器平台的任何一种。

[0003] 一种用于诊断检验的这样的装置使用薄膜, 所述薄膜具有物理地附接到其表面的受体 (例如抗体), 其中, 在施加取样后, 活塞装置建立了压力减少的区域, 由此将在取样内存在的被分析物通过薄膜吸到用于吸收液体的装置内。在这一点上, 容易检测特别地结合到受体的被分析物。参见例如通过引用而整体被包含在此的美国专利 No. 4, 797, 260 和 No. 5, 137, 691。

[0004] 虽然在实验室条件下的血清检验传统上构成了选择技术, 但是现在存在下述增长的趋势: 将检验移动得更接近病人以便更快地处理和分析病人取样, 经常在病人仍然被护理的同时就对病人取样进行了处理和分析。被称为“近病人”或者“护理现场 (point-of-care)”检验的近来发展已经在进行检验的方式上引起了改变。

[0005] 与要求从几个小时到几个星期的任何时间的等待时间的传统检验完全不同, 护理现场 (POC) 检验具有向医师和 / 或病人提供即时结果的优点, 其中, 在传统检验的所述等待时间期间, 取样被传送到集中实验室, 被处理, 并且结果被发送到医师。POC 检验在可能仅仅具有一个集中实验室的农村地区或者不存在集中实验室的资源有限的乡村中特别有益。

[0006] 除了病人护理之外, 还存在用于即时检验能力的多种其他应用, 包括兽医应用、生物战剂的检测、在质量控制和环境源的污染物检测和食品安全。

[0007] 虽然在本领域内已知诸如 TARGET ANALYZER (Target SystemDiagnostics (目标系统诊断公司)) 的传统台式检验设备, 但是这样的设备不适应护理现场设置, 并且需要高级的培训来读取和解释结果。所需要的是针对诊断、环境和质量控制应用的用于提供多个测量和数据分析工具的便携手持设备。而且, 这样的设备优选还包含容易的总控键 (turn-key) 检验校准。本发明在本领域内满足这种需要。

发明内容

[0008] 本发明是用于取样分析的改进设备。所述设备是具有下述部件的类型: 薄膜, 附有所述被分析物特异性结合剂; 用于吸收液体的装置; 以及活塞装置, 用于将在取样内的被分析物通过所述薄膜吸到所述用于吸收液体的装置内。所述设备还包括: 检测器, 用于检测与被

分析物特异性结合剂的被分析物特异性结合 ; 多个数据获取部件, 用于获取数据 ; 以及计算机, 其中, 所述计算机整合 (integrate)、分析和存储所检测的被分析物特异性结合和所获取的数据, 由此便利取样分析。在一些实施例内, 所述设备包含一个或多个被分析物特异性结合剂。

附图说明

[0009] 图 1 是本发明的便携手持设备的图示。

[0010] 图 2 是用于手动数据获取的小键盘的图示。

具体实施方式

[0011] 本发明是由与化验部件协作地使用的便携手持检测器 / 分析器构成的设备, 所述化验部件由下述部分构成 : 薄膜, 所述薄膜附有被分析物特异性结合剂 ; 用于吸收液体的装置 ; 以及活塞装置, 用于将取样被分析物通过所述薄膜吸到所述用于吸收液体的装置内。参见美国专利 No. 4, 797, 250。所述设备提供了 : 检测部件 ; 多个数据获取部件 ; 用于整合、分析和存储数据的计算机 ; 以及显示屏幕, 所述显示屏幕允许数据可视化。在这一点上, 本设备能够编制 (compile)、整合和分析来自化验以及多个其他源的数据, 由此向用户提供更相关的信息。

[0012] 如图 1 内图解, 设备 10 包括外壳 20, 所述外壳 20 具有内室 22, 用于容纳保持 (hold) 可移除的化验部件 24。外壳 20 内布置了 : 计算机 28, 用于整合、分析和存储数据 ; 以及检测器 30, 用于检测在化验部件 24 内被分析物与被分析物特异性结合剂的结合。在外壳 20 上安装了用于手动输入数据的手动数据获取部件 32、34, 还安装有端口 36, 所述端口 36 提供了与外围数据获取部件 38 的连接, 所述外围数据获取部件 38 用于获取外部数据。数据和其他相关信息 (例如日期和时间) 的可视化经由在外壳 20 上安装的显示屏幕 40 而实现。在一些实施例内, 设备 10 包括用于数据输出的输出接口 42 (例如 SIM 卡), 诸如有线或者无线数据传送接口或者打印机接口。所期望的是, 外壳 20 具有窄的宽度, 以便设备 10 能够被持于一只手内并且能够利用此手的拇指或者使用自由手操作。而且, 在本设备具有便携性的情况下, 外壳 20 由耐久且抗水或防水的材料构成以供野外使用 (use in the field)。设备 10 是相较现有分析器的改进, 因为它不仅向用户提供了用于检测在被分析物和被分析物特异性结合剂之间的结合的能力, 而且也提供了多个数据获取部件 32、34、38 以及用于整合、分析和存储数据的计算机 28。下面更详细地提供本设备的这些和其他元件。

[0013] 数据获取。能够使用一个或多个手动数据获取部件来执行诸如日期、时间、用户身份标识 (例如用户名或者密码的输入)、检验编号、病人信息 (例如姓名、年龄、重量和病史) 的数据的手动输入, 所述手动数据获取部件诸如可以与通信装置一起提供的小键盘、触摸键盘或者麦克风 / 扬声器。小键盘能够采取适合于手动地输入数据的任何配置。一般, 小键盘能够具有 10-30 个按键, 其与数字、字母或者命令相关联。如图 2 内图示, 手动数据获取部件 32 被图解为小键盘, 其包含 17 个按键 44, 其中的一个或多个专用于特定目的 46 或者具有多个用途 48, 例如数字和字母输入。作为替代方式, 本分析器能够包含在显示屏幕上的触摸键盘 (或者触敏区域) 或者图标, 其能够被用户接触以输入数据。那些触摸键

盘区域能够专用于特定目的（例如字母或者数字），或者能够基于当被接触时在所述区域内所显示的内容而改变（即，用户能够以适当的方式来改变在标签（tab）上的指示，以显示除了小键盘之外的一些内容）。参考图 1，触摸键盘区域能够是显示屏幕 40 的一部分。因此，显示屏幕 40 不仅包括显示结构，还包括与其相关联的适当传感器，所述传感器响应于触摸所述屏幕的选择区域。在一些实施例内，本分析器包含一个手动数据获取部件。在其他实施例内，本分析器包含至少两个手动数据获取部件。作为对这个实施例的图示，图 1 示出了作为小键盘的手动数据获取部件 32，并且也示出了手动数据获取部件 34，所述手动数据获取部件 34 是生物识别（biometric）指纹读取器。生物识别指纹读取器能够应用于用户验证以及病人识别。在本领域内公知指纹验证和用于其的传感器（参见例如美国专利 No. 7, 116, 805 和 7, 099, 497）。能够由对于本领域技术人员公知的市售部件产生手动数据获取部件。如果检验归档整理（documentation）需要，则能够将手动输入的数据存储在内部，或者被传送到打印机接口。

[0014] 从外围数据获取部件到本设备的有线或者无线数据传送也提供了另外数据，所述另外数据能够被整合、分析、存储、显示和 / 或打印。如图 1 内所示，一个或多个外围数据获取部件 38 能够经由一个或多个端口 36 而耦接到设备 10，所述一个或多个端口 36 能够提供与外围数据获取部件 38 的有线（例如 USB 或者以太网）或者无线连接。与本设备协作地使用的外围数据获取部件包括：服务器（例如远程或者本地），其容纳数据库，所述数据库包含病人病史或者环境数据；以及任何监视器，其测量生理、生物或者环境条件。例如，本设备能够从心电图仪、心率监视器、血压监视器、电子血糖计、胎儿监护器、天平、pH 计、电导计、渗压计、温度计、气压计、光度计、照度计、放射性测量计、二氧化碳或者一氧化碳测量仪、电压计或者用于测量有毒的或者挥发性的有机化合物的装置。条形码扫描笔或者指纹读取器也被视为（contemplated as）外围数据获取部件，其能够提供例如病人特异性数据。本发明的一个实施例包含具有至少一个手动数据获取部件和至少一个外围数据获取部件的设备。本发明的另一个实施例包含具有至少两个手动数据获取部件和一个外围数据获取部件的设备。本发明的其他实施例涉及无线加密数据传输。

[0015] 能够使用任何检测器来获得从本设备的化验部件取得的数据。这样的数据能够与取样内的单个被分析物或者取样内的多个被分析物的存在或不存在相关。在这一点上，本化验部件的薄膜能够包含一个结合剂或者多个结合剂，其中，术语“被分析物特异性结合剂”意欲包括抗体、抗体分段或者抗体衍生物（例如适体（aptamer）），其特别地结合到关联（cognate）被分析物。在两个实体之间的特异性结合一般表示至少 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 或者 10^{10}M^{-1} 的亲中性。期望大于 10^8M^{-1} 的亲中性来实现特异性结合。

[0016] 当结合剂是抗体时，能够通过自然的（即免疫）或者部分或全部的合成手段来产生抗体。相对于已知的良好表征的被分析物，抗体能够是单克隆的或者多克隆的，并且包括市售的抗体。抗体能够是任何免疫球蛋白类的成员，包括人的免疫球蛋白类 IgG、IgM、IgA、IgD 和 IgE 的任何一种。双特异性抗体和嵌合抗体也被包含在本发明的范围内。但是，期望 IgG 类的衍生物。而且，抗体能够是人、小鼠、大鼠、山羊、绵羊、兔子、鸡、骆驼或者驴源的，或者是可以用于产生天然或者人抗体的其他物种（即重组细菌、杆状病毒或者植物）源的。

[0017] 例如，能够使用经典的克隆和细胞融合技术或者其中捕获 B 细胞并且扩增用于编码特定抗体的核酸的技术（例如美国专利申请 No. 20060051348）来生成自然产生的单克隆

抗体。在这样的方法内,多个被分析物或者单独的被分析物(例如肽或者多肽)能够用于初始免疫,并且在抗体产生的环境内在此被称为抗原。所关心的抗原通常被施予(例如腹腔内注射)到野生型或者近交系的小鼠(例如 BALB/c)或者大鼠、兔、鸡、绵羊、山羊或者其他动物物种,它们能够产生天然或者人抗体。抗原能够单独地施予或者与佐药混和地被施予。在所述动物被两次或者更多次加强(boost)后,移除诸如在大鼠内的腿弯部的脾脏和大淋巴结,并且,脾细胞和淋巴细胞被使用公知的处理分离并与骨髓瘤细胞融合,例如参见 Kohler and Milstein((1975)Nature 256 :495-497)或者 Harlow and Lane(Antibodies :A Laboratory Manual(Cold SpringHarbor Laboratory, New York(1988)))。然后以传统的方式,例如使用限制稀释,来克隆得到的杂交细胞,并且产生期望的单克隆抗体的所得到的克隆物被培养(参见 Stewart, S. (2001) Monoclonal Antibody Production. In :Basic Methods in Antibody Production and Characterization, Howard and Bethell(eds.), CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 51-67)。

[0018] 作为替代方式,能够通过噬菌体展示方法来得到抗体。在本领域内公知用于产生噬菌体展示抗体的方法,例如参见 Huse 等((1989)Science 246 (4935) :1275-81)。抗体的选择基于与所关心的一个或多个被分析物的结合亲和性。

[0019] 抗体分段包含全长度抗体的特异性结合能力的至少重要的一部分。抗体分段的示例包括但是不限于 Fab、Fab'、F(ab')₂、scFv、Fv、dsFv、双体抗体(diabody)、Fd 分段或者微体(参见例如美国专利申请 No. 20020012909)。抗体分段能够包含例如通过二硫键而链接在一起的多个链。分段也能够选用地是多分子复合物。功能抗体分段将典型地包括至少大约 50 个氨基酸残基,并且更典型地将包括至少大约 200 个氨基酸残基。能够通过任何手段来产生抗体分段。例如,能够通过全段抗体的片断化来以酶的方式或者以化学的方式产生抗体分段,或者能够从编码部分抗体序列的基因来重组地产生抗体分段。作为替代方式,抗体分段能够整体或者部分地合成产生。

[0020] 在适体库(例如由 Aptanomics SA, Lyon, France 提供)内,特异性结合到被分析物的肽适体一般被合理地设计或者筛选。一般说来,肽适体是合成的识别分子,其设计基于抗体的结构。肽适体由两端附接到蛋白质支架的可变肽环构成。这种双结构约束将肽适体的结合亲和性大大地提高与抗体的结合亲和性相当的水平(纳摩尔水平)。

[0021] 能够使用传统的分子生物技术和市售的表达系统来实现化验部件的结合剂的重组产生。而且,能够使用固相技术来产生结合剂(参见例如 Merrifield J. (1963) J. Am. Chem. Soc. 85 :2149-2154 ;Seeberger(2003)Chem. Commun. (Camb) (10) :1115-21)。能够使用手动技术或者通过自动化来执行蛋白质合成。能够例如使用 Applied Biosystems 431A 肽合成器(Perkin Elmer, Boston, MA)来实现自动化合成。能够使用化学方法来分别化学合成并且组合结合剂的各个分段,以产生全长分子。

[0022] 而且,能够使用组合化学手段来产生结合剂(参见例如 Lenssen, et al. (2002) Chembiochem. 3(9) :852-8 ;Khersonsky, et al. (2003) Curr. Top. Med. Chem. 3(6) :617-43 ;Anthony-Cahill and Magliery(2002) Curr. Pharm. Biotechnol. 3(4) :299-315)。

[0023] 为了检测、量化和识别在取样内的不同的被分析物,化验部件能够使用单个或者多个结合剂。在特定的实施例内,多个结合剂以预定的图案附着到或者沉积在化验部件的薄膜上。换句话说,以二维的空间分辨的(spatially-resolved)配置来布置结合剂,以便

在结合到一个或多个被分析物时,能够容易地检测所述一个或多个被分析物的存在、量或者标识。能够以预定的图案来沉积结合剂,所述预定图案诸如由行、列、螺旋等构成的有序阵列。在一个替代实施例内,以无序的阵列来沉积所述多个结合剂。

[0024] 多个结合剂包括 2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40 或者 50 个结合剂。在特定的实施例内,多个结合剂是 5 或者更多、10 或者更多、15 或者更多、20 或者更多、25 或者更多、或者 30 或者更多个的结合剂。

[0025] 预期也能够将本设备与化验部件协作地使用,所述化验部件使用分子印迹来结合在取样内存在的被分析物(参见例如美国专利 No. 5,821,311)。

[0026] 在本发明的上下文内,薄膜是多孔材料,结合剂能够非扩散性地结合或者附着到所述多孔材料。例如,所述多孔材料能够是硝化纤维或者 PVDF 等的薄盘。结合剂能够通过直接沉积而共价地或者非共价地附在薄膜之内或者之上,所述直接沉积包括但是不限于喷雾、喷墨打印、丝网印刷、压印、微量移液管点滴或者毫微升分液。作为替代方式,使用美国专利 No. 4,748,042 的设备来使用结合剂浸润薄膜。

[0027] 能够被结合剂结合的被分析物包括在抗体-抗原相互作用内能够包含的任何复合物。通常,被分析物将是抗原,例如蛋白质、碳水化合物、细胞壁组分、类脂物、毒素、化学品或者小分子半抗原。也可能被分析物是与结合抗原反应的抗体或者是所述抗体的抗体。

[0028] 例如,被分析物能够是生长因子、荷尔蒙(例如黄体酮、hCG 或者 LHRH)、神经递素、儿茶酚胺、氨基酸(例如高半胱氨酸)、细胞活素(cytokine)、植物血凝素、药物(例如可卡因或者吗啡)、抑丝酶、蛋白酶、激酶、磷酸酶、水解酶、转录因子、热休克转录因子、炎症标志物(例如 C 反应蛋白)、癌症标志物(例如 PSA)、心脏标记物(例如肌红蛋白或者肌钙蛋白)、DNA 结合蛋白质、锌指蛋白质、亮氨酸拉链结构蛋白质、同源域蛋白质、细胞内的信号传递调制器或效应器、凋亡相关因子、DNA 合成因子、DNA 修复因子、DNA 重组因子、细胞表面抗原(例如细菌蛋白聚糖)、丙型肝炎病毒(HCV)蛋白酶或者 HIV 蛋白酶(例如 HIV-1 或者 HIV-2)或者从特定的细胞、器官或者组织类型分离出来的多肽。在与取样内存在特定细胞类型(例如 T 细胞)、病毒或者微生物相关的实施例内,被分析物能够与所述细胞、病毒或者微生物相关联,或者部分地或者全部地从所述细胞、病毒或者微生物提取。在特定的实施例内,被分析物的存在或水平指示特定的疾病、疾病状态或者病情、感染或者污染物。

[0029] 在此使用的疾病或者疾病状态或病情指的是导致被分析物水平的改变的正常状态的任何扰动。扰动的示例包括但是不限于:暴露到过敏原;免疫失调;瘤;恶性肿瘤;代谢紊乱;所有的器官和组织失调,诸如心脏、肝、前列腺、肺、胰、皮肤、眼睛、神经系统、淋巴系统、结肠和乳腺失调;衰老;痴呆;精神错乱;医疗药物治疗;药物紊乱;病原体攻击;或者医疗介入,诸如移植、植入或者药理系统治疗。

[0030] 有益的是,本设备能够用于非住院病人的现场处理,以迅速地检测和诊断疾病,由此便利治疗。例如,用于防止心脏受损的药物治疗仅仅在有效数量的小时内是有效的。但是,因为它们过量出血的风险,仅仅在进行了心脏病的诊断后才提供这些药物治疗。在血液内具有几个心脏标志物,所述心脏标志物的水平在心脏病后的几个小时内上升,并且被用于进行心脏病的诊断。每个心脏标志物按照其本身的时间线或者诊断窗口而升高、到达峰值并且返回到正常水平。例如,肌酸激酶(CK 或者 CPK)-正常情况下未发现在血液内循环的酶-当在血液内以提高的水平存在时,则指示肌肉或者脑损伤。因此,这种酶用于检测

心肌梗塞（心脏病）、肌肉疾病或者中风。类似地，心脏肌钙蛋白 - 控制肌动蛋白和肌球蛋白的相互作用的蛋白质 - 在正常情况下在血液内以很低的水平存在。但是，肌钙蛋白水平响应于心肌损伤而急剧且迅速地升高。因此，这种蛋白质在检测轻微心脏病和其他心脏问题的早期检测上是有价值的。肌钙蛋白 I 水平也已经用于帮助预测病人的心脏病风险，因为它们的敏感性并且提高的水平是心脏损伤所特有的。在血液内的肌红蛋白水平也指示心脏病（心肌梗塞）或者其他肌肉损伤。当像在心脏病内那样肌肉受损时，释放更大量的肌红蛋白，并且血液水平迅速提高。肌红蛋白具有最早诊断窗口。它是在胸部疼痛开始后升高的第一标志物。肌红蛋白水平在 2-3 个小时内升高，并且有时早到在 30 分钟内升高。它们在 6-9 个小时后达到峰值，并且在 24-36 个小时内返回到正常水平。有时，每 1-2 个小时重复肌红蛋白检测，以查看上升和峰值。C 反应蛋白（CRP）是另一种标志物蛋白质，其指示炎症，包括血管的炎症。即使胆固醇水平低，提高的 CRP 水平也能够提早 8 年指示未来的心脏病的风险。因此，本设备的化验部件能够包含多个结合剂，所述结合剂结合心脏标志物、肌酸激酶、心脏肌钙蛋白 I、肌红蛋白和 CRP，能够被用于检测和量化所述标志物以诊断心脏病。有益的是，通过使用本设备，能够从多个数据获取部件（例如在此公开的化验部件、心脏监视器和血压监视器）获得数据，以便能够容易地进行鉴别诊断。

[0031] 预期到能够使用本设备来实现心脏疾病、癌症以及传染病（例如 SARS、西尼罗病毒、汉坦病毒、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、HPV、麻疹、腮腺炎、轮状病毒、CMV、VZV、虫媒病毒、弓形体病、疟疾、衣原体、幽门螺杆菌、布鲁氏菌病、滴虫病、淋病、单纯疱疹病毒、莱姆病（Lyme Disease）、落基山斑疹热、疯牛病和禽流感）的诊断。因此，本设备能够应用到动物学、兽医的和人的诊断。另外的应用包括性传播疾病的鉴别诊断，其中，化验部件能够包含结合剂，所述结合剂结合衣原体、淋病、单纯疱疹病毒特有的被分析物。而且，能够使用化验部件来结合多种药物（例如可卡因、海洛因、吗啡等）以用于药物筛查。与生物战剂（例如炭疽热）的检测一样，在此也预期到下述的并行检测：水果和蔬菜污染物，诸如真菌毒素、杀虫剂、杀真菌剂或者细菌；肉污染物，诸如细菌或者 BSE；以及土壤和水污染物，诸如杀虫剂、除草剂、杀真菌剂、有毒污染物或者细菌或者真菌。

[0032] 在本化验部件的使用中，与薄膜接触地布置取样。在最佳的预定培育期过去之后，使用活塞装置来将取样的被分析物通过薄膜吸到用于吸收液体的装置内，并且确定结合到薄膜上的一个或多个结合剂的被分析物的存在和 / 或量。

[0033] 用于吸收液体的各种装置是本领域内公知的，并且能够容易地被使用，包括单块固体（例如醋酸纤维素或者 POREX）或者粒状的固态干燥剂，诸如 DRIERITE（即无水硫酸钙）或者 CELITE（即硅藻土）。

[0034] 同样，具有用于确定结合到结合剂的被分析物的存在和 / 或量的多种公知方法。例如，能够使用第二被标记的结合剂，其识别在被分析物上的不同（distinct）抗原决定簇。这样的三明治式化验是本领域内的技术人员公知的（参见例如“Methods in Immunodiagnosis”，2nd Edition, Rose and Bigazzi, eds. John Wiley&Sons, 1980；Campbell et al., “Methods and Immunology”, W. A. Benjamin, Inc., 1964；以及美国专利 No. 4, 376, 110）。在这样的化验内，所述标记能够是辐射性的、荧光性的、酶的、比色性的或者本领域内公知的多种其他标记的任何一个。将明白，本化验部件不限于三明治式化验，而是也包括在本领域内公知的其他异类的化验。但是，在包含以无序的阵列在薄膜上沉积的

结合剂的实施例内,本领域内的技术人员能够明白,至少两种被分析物的检测将要求使用第二被标记的结合剂,其具有不同的标记(例如用于要检测的每种被分析物的不同的荧光发射波长或者颜色)。

[0035] 除了第一(primary)结合剂和第二被标记的结合剂之外,化验还能够使用:用于稳定被分析物-结合剂相互作用的多种试剂;用于增加被分析物-结合剂相互作用的特异性的试剂;以及洗涤液,用于去除未结合的被分析物和未结合的第二被标记的结合剂。类似地,控制结合剂(例如抗辣根过氧化物酶)也能够存在于薄膜上,以检测试剂是否正确地工作,即,如果以正确的顺序添加了试剂,则其应当总是阳性(positive)检测结果。例如,当使用比色标记的被分析物特异性抗体和比色标记的控制抗体时,能够将抗体布置在薄膜上以形成图案。例如,如果对于特定被分析物的检测结果是阴性,则为-,或者如果所述检测结果是阳性,则为+。

[0036] 为了便利在取样内的不同被分析物的量化,本化验部件还能够使用用于被检测的每个被分析物的至少两个标准。在此使用的标准是预定量的被检测的被分析物,其被提供在薄膜上,以允许被分析物的量化。所述标准被分析以产生工作曲线,所述工作曲线将被分析物信号与在取样内存在的被分析物的量等同。在每个取样内存在的被分析物的量然后能够被判断为相对于其他取样被提高,或者使用所述工作曲线被绝对地确定。作为例示,在使用之前将0.1微克和10微克的少许(spots)提纯的被分析物布置在薄膜上。在施加取样并且被分析物吸过薄膜后,应用第二被标记的结合剂,所述第二被标记的结合剂结合在薄膜上的被分析物-结合剂复合物以及被分析物标准。以这种方式,由所述标准产生的信号然后被所述设备用来确定在取样内的被分析物的相对或者绝对量。

[0037] 在此使用的术语“取样”包括怀疑包含一个或多个所关心的被分析物的任何生物或者环境材料。明白取样能够缺少所关心的被分析物,或者换句话说,对于所述被分析物的检测结果是阴性。生物取样是例如体液和有机食品,其中,有机食品意欲包括任何肉或者植物材料,诸如葡萄、生菜、小麦、菠菜等。体液包括全血、血浆、血清、唾液、脑脊髓液、胸膜液和尿等。体液也能够包括粪便。环境取样是例如土壤、泥浆(sludge)和水等。如果存在细胞,则取样能够被处理,例如被离心、提取和/或溶解。或者,取样能够被直接地布置为与薄膜接触。

[0038] 能够使用任何适当的检测器来检测与被分析物特异性结合剂的被分析物特异性结合。一般,检测器由照明源和检测电子部件构成。最简单类型的光源包括发光二极管(LED)、激光器、激光二极管和白炽灯。这些光源能够与光纤、衍射光栅、棱镜和其他光学部件协作地使用,以提供指定的光谱分量。也能够使用辐射的替代形式,诸如生物发光和荧光等。虽然典型的荧光要求在光谱的可视部分(300-700nm波长)内的激发波长,但是在光谱的红外和紫外部分内的其他波长证明也能够用于照射在薄膜上的结合剂。被吸收的、反射的或者再发射的光然后能够被传播到用于检测的光学设备,所述光学设备使用诸如光电二极管或者光电倍增管的光敏检测器结合一些类型的光谱和/或空间滤波来进行光的检测。光的空间滤波可以通过下述方式:薄膜的横向扫描,或者使用诸如电荷耦合器件照像机(CCD)和摄像机的二维检测器。

[0039] 适当的检测器的一个示例是反射计,其测量反射表面的反射率。反射计能够使用光源,所述光源提供电磁辐射的完全或者部分的频谱。一种示例光源由LED构成,所述LED

提供 430nm(蓝色)、565nm(绿色)、640nm(红色)和 880nm(红外)的波长,并且是基于电流的(current based)以适应制造差异。能够从 Fairchild Semiconductor(Irving, TX)购买到这种类型的 LED。用于反射计的检测器能够具有广谱的和窄谱的敏感性(单独的 RGB 颜色)。能够以减小对于电源和耦合噪声的敏感性的方式来实现检测器和测量。能够从 Texas Advanced Optoelectronic Solutions Inc. (Plano, TX) 购得这种类型的市售检测器。

[0040] 或者,所述检测器能够是照像机或者成像装置,其具有足够的照明和分辨率,用于空间地分辨由第二被标记的结合剂产生的单独信号。在诸如蜂窝电话和内窥镜工具的装置内常见微型照像机。在这一点上,本发明的成像装置能够是与本设备的各种设计和配置兼容的本领域内任何已知的成像装置。例如,所述照像机能够使用任何常见的固态图像传感器,其中包括电荷耦合器件(CCD)、电荷注入器件(CID)、光电二极管阵列(PDA)或者互补金属氧化物半导体(CMOS),其以简化的系统接口来提供功能。例如,在美国专利 No. 5, 471, 515 内公开了包括有源像素类型阵列的特别适合的 CMOS 成像器。这种 CMOS 成像器能够包含通常在更大尺寸的多个电路板上发现的多个其他不同的电子控制。例如,定时电路和诸如变焦和抗抖动控制的特殊功能能够被设置在包含 CMOS 像素阵列的相同电路板上,而没有显著增大主机电路板的总尺寸。而且,这种特殊的 CMOS 成像器需要比 CCD 类型的成像器小 100 倍的功率。在美国专利 No. 5, 471, 515 内公开的 CMOS 成像器已经实现了“芯片上照像机”的发展。因此,能够以其他固态成像技术的成本的一小部分来制造很多 CMOS 成像器。Suni Microsystems, Inc. (Mountain View, CA) 也已经开发了 CCD/CMOS 混合(hybrid),其将 CCD 的高质量图像处理与标准的 CMOS 电路结构相组合。图像传感器也能够使用透镜来聚焦光学信号。而且,为了增大景深并且减小环境光噪声,能够使用光圈。

[0041] 数据整合、分析、存储和传送

[0042] 本设备也提供了计算机,所述计算机将所检测的被分析物特异性结合与通过所述多个数据获取部件的任何一个获取的数据进行整合。如此整合(即集合在一起)的结合和数据然后能够利用计算机进行分析和存储(长期或者短期),以供用户后续访问。期望的是,机载计算机具有内部操作系统,所述内部操作系统访问一个或多个算法和/或计算机软件以分析来自化验部件的数据,从而判定正被检测的(多个)被分析物的存在和/或量。通过“分析”,意味着本设备能够比仅仅显示化验测量值执行更多功能。例如,能够产生编制后的数据的曲线图、图表和图形(例如用于量化被分析物的标准曲线),并且能够使用诸如从外围数据获取部件获取的数据的另外因素来处理和/或显示与正被检测的取样或者取样的源相关的信息。根据所述设备将使用的参数来开发所使用的一个或多个算法。另外,如果使用软件元件,则可以按照需要调整,以便所述设备变得在判定取样内存在的(多个)被分析物的存在和/或量上更简单和/或更精确。所使用的算法的类型能够单独或者组合地基于多种因素,以及包括但是不限于要检测的被分析物、所使用的化验部件的类型、要检测的取样、所产生的图像、图像内的特征的尺寸、图像和/或特征尺寸和/或在该图案内的形状、以及期望的敏感度水平。

[0043] 所获取、整合和分析的数据能够被存储在任何形式的计算机存储器内,所述任何形式的计算机存储器诸如 EEPROM、RFID、RAM、ROM、EPROM 或者其他形式的静态或者动态存储器。包括存储器的任何类型的计算机芯片能够被附接到所述设备或者以另外方式与其相

关联。例如,能够使用可移除存储器“棒”或“卡”(例如 SIM 卡),提供没有限制的数据容量。SIM 卡特别适合,因为它们除了数据存储之外还提供数据加密。而且, SIM 卡提供了天线和收发器,以发送和接收信息。因为许多传统的手持电子装置使用 SIM 卡,因此能够容易地从多种市场来源获得 SIM 卡。

[0044] 在显示屏幕上显示原始数据和 / 或被整合和分析的数据。所述显示屏幕能够是在传统的蜂窝电话和 PDA 等内使用的任何市售单元。例如,所述显示屏幕能够是具有集成的背光的 128x 64 比特图形 LCD 显示器,其中,由机载的计算机来控制所述背光。能够从诸如 MicroTipsTechnology, Inc. (Orlando, FL) 的来源在市场上购得这样的 LCD 显示器。

[0045] 优选的是,显示屏幕的大部分用于显示数据。但是,如上所述,显示屏幕也能够提供触摸响应区域,以便诸如在本领域内所知,触摸那些区域将被所述设备识别,并且被解译 (interpret) 为修改在屏幕上显示的内容。

[0046] 能够由外部源 (例如经由缆线)、内部电池组 (battery) 或者其他电源来提供对于设备的供电,所述其他电源包括一个或多个电源电池。电池组能够是一个或多个标准电源电池,所述标准电池例如碱性电池、锂电池、镍镉电池;或者模制聚合物或弹性体电池组,其能够被成形为配合在所述设备的外壳内。或者,磁感应是另一种可能的电源,压电体也是另一种可能的电源。另外,本领域技术人员能够将诸如流体动力或者太阳能等的其他能源适配来向本设备供电。所述设备能够包含密封在所述设备内的 (即用户不能更换的) 电池组,以向 LCD、背光和检测器供电。也能够提供能再充电的或者用户能更换的电池组,也能够提供备份电池组 (例如锂扣式原电池) 那样,用于保持时间。充电电路也能够被集成到对接 (docking) 装置内。

[0047] 本设备的其他实施例包括用于安排化验时间的定时器、一点化验校准、用于软件升级的存储棒兼容性、以及提供用于用户反馈的光、振动和 / 或声音输出手段的信号器。反馈能够是例如向用户确认尝试的数据获取成功。该输出信号也能够用于确认在所述设备上的错误状态、充满的存储器和 / 或被清除的存储器。LED 提供了用于用户反馈的极低功耗和稳定的输出手段。

[0048] 条形码读取器也被提供来用于自动地输入关于化验部件的信息。所述条形码读取器能够读取代码,所述代码包括 ISBN、UPC-E、UPC-A、EAN-8、EAN-13、代码 39 和 / 或代码 128。这样的条形码读取器是公知的和市场上能够购得的。条形码读取器能够与条形码激活系统组合,所述条形码激活系统识别要分析的检测,并且自动地启动所述特定检测的一点化验校准,由此排除用户的错误或者所述设备的错误结果。每个单独的化验部件将包含独特的条形码,其将被读取和用于初始化所述设备,以便将使用 (多个) 适当的算法。

[0049] 预期到能够例如经由 (多个) 端口 36 和输出接口 42 向和从所述设备提供多个输入和输出。这些输出和输入可以包括例如数字输入、数字输出、模拟输入、模拟输出、(例如向打印机、调制解调器或者主计算机的) 串行通信和网络通信,诸如以太网通信。这样的通信也能够包括使用诸如蓝牙、HomeRF、IEEE P802.15 或者在 900MHz、2.4GHz 或者其他频带内的私有协议的技术的无线数据传送。

[0050] 本设备能够被配置来附接到主计算机,由此使用所述主计算机来获得电源、存储、直接下载和软件控制功能与更新。到主计算机的连接能够是向主计算机的总线提供直接连接的任何手段。例如,设备能够被内置到例如 PDA、蜂窝电话或者光学鼠标中,或者具有到例

如 PDA、蜂窝电话或者光学鼠标的经由 PCMCIA 卡、PC 卡、闪卡、USB 的连接或私有连接。所述连接能够是直接机电连接（电缆或者接触，例如经由端口 36）或者诸如光学连接的无线连接。也能够使用能够接受所述设备的对接装置来实现在所述设备和主计算机之间的信息的传送。所述对接装置能够是光学读取器，所述光学读取器接受以光或者其他波长信号（IrDA、红外线、声音、射频、可见光）的形式的来自密钥卡的光学输出，所述光或者其他波长信号发送在所述设备的存储器内包含的信息。所述对接装置然后能够通过直接连接、射频或者光信号（IrDA、可见光或者光纤）向计算机装置发送所接收的信息。

[0051] 对接装置电缆能够通过任何可用传送标准或者私有输入/输出端口（串行、并行、USB、音频输入、PCMCIA、IDE、ISA、PCI、SCSI、FIREWIRE、光学的）而连接到主计算机，所述端口包括键盘端口。在一些实施例内，对接装置采用鼠标装置或者其他计算机外围部件的形式，其具有匹配腔以将本设备配合到里面。内置在蜂窝电话或者 PDA 内，对接部件能够是光学发射器/检测器、Irda 端口或者 RFID 询问器电路。

[0052] 在本发明的特定实施例内，在外围部件与本设备之间以及在所述设备与主计算机之间传送的数据被加密，特别是当使用无线数据传送时。在这一点上，本设备也提供了加密和解密模块，以依据 HIPAA 来加密和解密信息。

[0053] 本设备的优点是能够在广泛多种被分析物上进行检验，并且能够分析多种不同的取样且在几分钟或者几秒内获得结果。此外，当在本化验部件内使用多个结合剂时，所述设备能够与来自多个数据获取部件的数据一起使用这个数据，以提供疾病或者疾病状态或者病情的鉴别诊断以及在生物和环境取样内的特定污染物的识别。因此，在临床的情况下，本发明能够在病人访问期间提供迅速和精确的诊断，缩短医疗介入的判定时间，并且最小化另外的病人随访的需要，由此减少整体医疗保健实施成本。而且，可以使用本设备来监视病人依从性。而且，在给出本设备的便携性的情况下，能够远程地执行数据获取、整合、分析和传送。

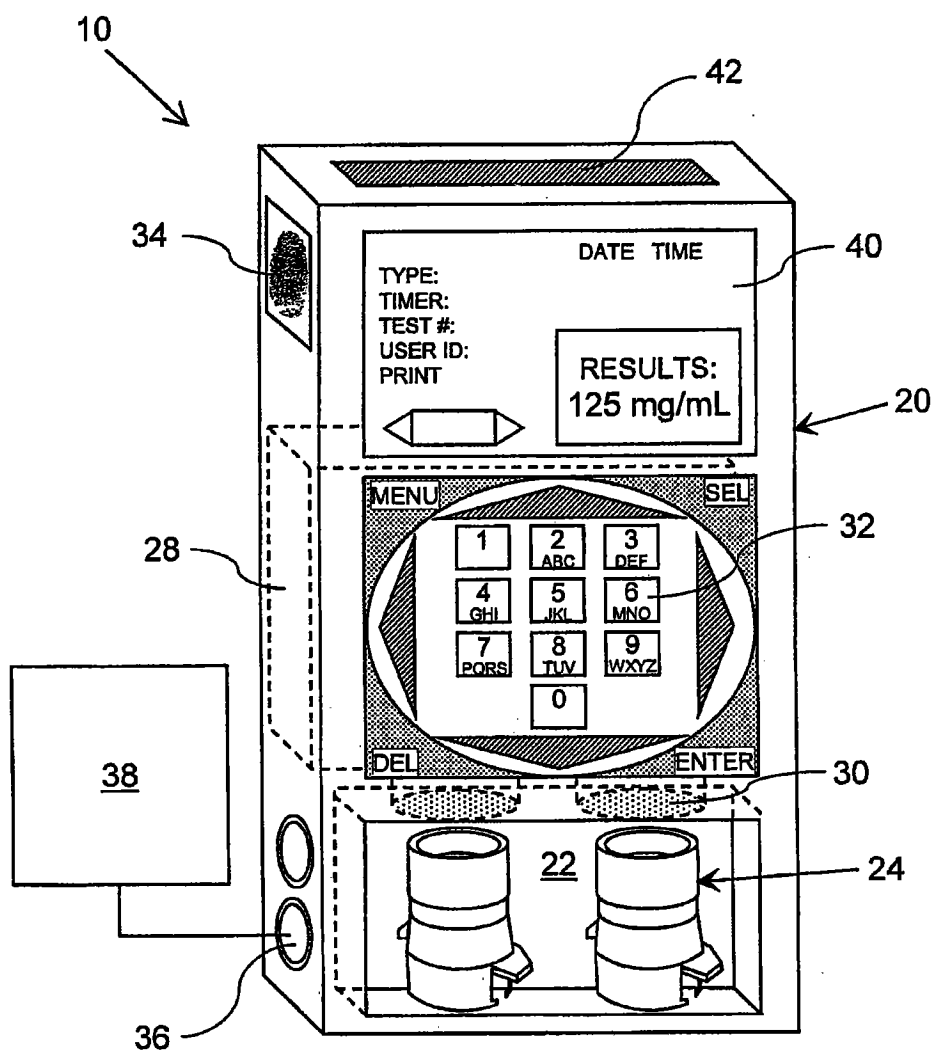


图 1

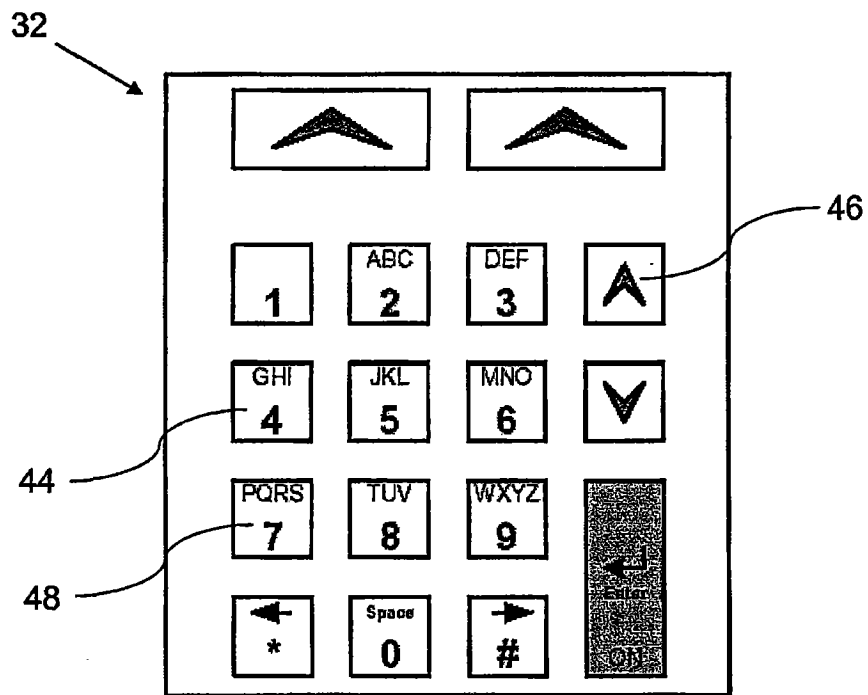


图 2