



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101506657 B

(45) 授权公告日 2013. 11. 06

(21) 申请号 200780030975. 7

代理人 范晓斌 谭祐祥

(22) 申请日 2007. 06. 20

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

G01N 33/558 (2006. 01)

0601353-6 2006. 06. 20 SE

(56) 对比文件

(85) PCT申请进入国家阶段日

WO 2005089082 A2, 2005. 09. 29,

2009. 02. 20

US 2002173047 A1, 2002. 11. 21,

(86) PCT申请的申请数据

WO 9822824 A1, 1998. 05. 28,

PCT/SE2007/050445 2007. 06. 20

审查员 潘天耀

(87) PCT申请的公布数据

W02007/149043 EN 2007. 12. 27

(73) 专利权人 阿米克公司

地址 瑞典乌普萨拉省

(72) 发明人 伊布·门德尔-哈特威格

珀·O·奥曼 托马斯·林斯特龙

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001

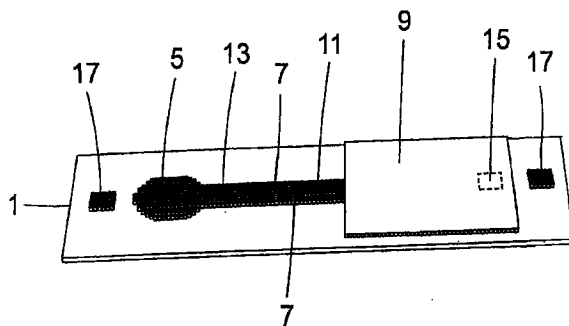
权利要求书2页 说明书9页 附图2页

(54) 发明名称

实验设备

(57) 摘要

本发明提供对液体样品进行实验的实验设备,其使用能结合至抗原且含有指示物的检测结合体,所述设备包含具有衬底表面的衬底,其中所述表面包含基本上垂直于所述表面的凸起,所述凸起具有能在所述通道产生流体的横向毛细流动的高度、直径和距离,所述表面包含样品加入区、反应区和吸收区,所述区由至少一个流体通道相连接,其中所述设备具有位于样品加入区和反应区之间的第一功能度验证部件,和位于吸收区内的第二功能度验证部件,且这两个功能度验证部件当与样品接触时能发生可检测的变化,所述实验设备进一步包含至少一个调准验证区。本发明进一步提供多部件试剂盒和进行实验的方法。



1. 实验设备,其包含具有衬底表面的衬底,所述表面包含垂直于所述表面的凸起,所述凸起具有能产生流体的横向毛细流动的高度、直径和距离,所述表面包含样品加入区、反应区和吸收区,所述各区由至少一个流体通道相连接,其中所述设备具有位于样品加入区和反应区之间的第一功能度验证部件,和位于吸收区内的第二功能度验证部件,且这两个功能度验证部件是当与样品接触时能经历可检测的变化的部件,其中所述设备进一步包含至少一个调准验证区,且其中所述表面包含至少一个校准区,该校准区包含已知和定义量的指示物。

2. 根据权利要求 1 所述的实验设备,其中,存在两个调准验证区。

3. 根据权利要求 1 所述的实验设备,其中,所述调准验证区中的至少一个也是校准区。

4. 根据权利要求 1 所述的实验设备,其中,所述调准验证区中的至少一个包含已知和定义量的指示物,该指示物与检测结合体中使用的相同。

5. 根据权利要求 1 至 3 任一项所述的实验设备,其中,所述功能度验证部件、所述反应区、所述校准区和所述调准验证区排列成直线。

6. 根据权利要求 1 所述的实验设备,其中,所述可检测的变化为通过样品分别润湿流体通道和吸收区中第一和第二功能度验证部件而引起的颜色变化。

7. 根据权利要求 1 所述的实验设备,其中,所述可检测的变化为可测量的荧光,作为过剩的检测结合体分别达到流体通道和吸收区而检出。

8. 根据权利要求 1 的实验设备,其中,所述衬底对于可检测的变化是透明的。

9. 根据权利要求 1 所述的实验设备,其中,所述校准区是具有与流体通道中的凸起相同高度、直径和距离的凸起的区域,但该区与该流体通道没有流体连通。

10. 多部件试剂盒,包含根据权利要求 1 — 8 任一项所述的实验设备和读数器,所述读数器包含至少一个能从该实验设备读出可检测信号的读数装置。

11. 根据权利要求 10 所述的多部件试剂盒,其中,所述读数装置进一步能从校准区读出可检测信号,所述校准区含有与检测结合体中使用的相同的指示物。

12. 根据权利要求 10 所述的多部件试剂盒,其中,所述读数器包含至少一种调准功能。

13. 根据权利要求 10 — 12 任一项所述的多部件试剂盒,其中,所述读数器仅包含一个检测装置。

14. 进行用于非诊断目的的实验的方法,所述方法包含使用至少一个调准验证区验证读数器中实验设备的调准,添加样品,和使用具有至少一个流体通道、样品加入区和吸收区的设备检测该样品和一种或多种反应物间的至少一种反应,其中在样品加入区下游的第一区域中检测指示物的存在,且没有信号或信号不足被作为错误指示,且包括校准步骤,其中测定至少一种指示物的量并将该值与预设值比较,其中该指示物预分配在与流体通道分离的实验设备的校准区。

15. 根据权利要求 14 所述的方法,其中,显示错误信息而没有延迟,且促使使用者移开实验设备并尝试新的实验。

16. 根据权利要求 14 所述的方法,其中,根据校准结果调节分析结果。

17. 根据权利要求 16 所述的方法,其中,根据校准结果将范围或误差与分析结果一起显示给使用者。

18. 根据权利要求 14 所述的方法,其中,所述指示物与检测结合体中使用的指示物相

同。

19. 根据权利要求 14-18 任一项所述的方法,其中,测定通过反应区的检测结合体的量。

20. 根据权利要求 14-18 任一项所述的方法,其中,测定反应的动力学。

21. 根据权利要求 14-18 任一项所述的方法,其中,检测样品和检测结合体的混合物的进展,并记录结合体传送的动力学。

## 实验设备

[0001] 本发明涉及实验设备和用于改善它们可靠性的装置。本发明特别涉及方法和设备,其中集成在实验设备中的部件(feature)用于检验设备和可选的辅助设备(如读数器)的正确功能。

### 背景技术

[0002] 许多之前在实验室中使用高级设备和熟练技术人员进行的生化检测如今可由医生、护士或甚至患者本身通过使用小的、并且通常为一次性设备而进行。这是由于近几十年对生物化学和药物的更好理解、以及机械和电子的微型化的结果。

[0003] 这些检测可被分为两组：“一步检测”，其中在加入样品后在衬底上发生反应，且结果作为所述衬底的一种或多种性质的变化而检测；和“两步检测”，其中在加入检测结合体(detection conjugate)后加入样品，导致产生可检测信号的特殊反应。

[0004] 在许多实验设备中，该检测结合体和可能的其它反应物被预分配或集成在设备中，而不考虑使用者对分开加入反应物的需求。

[0005] 最常用类型的一次性实验设备包括接收样品的区或区域、反应区和任选的分别与所述接受和反应区连接的传送或培养区。这些实验设备被称为免疫色谱法实验设备或简单地称为条带检测。它们使用多孔材料，例如硝化纤维素，限定了能支持毛细流动的流体通道。该样品接收区通常由能吸收样品的更多孔的材料构成，且当需要分离血细胞时，能有效捕获红细胞。这些材料的示例为纤维材料，如纸、羊毛状物(fleece)、凝胶或组织，包括例如纤维素、硝化纤维素、羊毛、玻璃纤维、石棉、合成纤维、聚合物等或其混合物。该传送或培养区通常由相同或相似材料构成，经常具有与样品接收区不同的孔隙度。同样地，可以与培养区集成或构成其最远部的该反应区通常由类似的吸收纤维材料(如硝化纤维素或上述材料任一种)构成。

[0006] 在实验设备或条带检测中，该多孔材料装配在载体上，如热塑性材料带、纸、纸板等。在一个实施方案中，提供了盖子，所述盖子具有用于接收样品的至少一个孔和用于读取实验结果的孔或透明的区域。

[0007] 经常期望最小化样品体积，符合整个实验小型化的趋势，包括最小化反应物的量，而不损害精确性和可靠性。

[0008] 许多实验在临床环境中使用，用于快速确定各种分析物，指示具体疾病。许多实验用于医生的办公室中，使得可能在一次或同一就诊期间将结果通知给患者。其它实验用于护理时或甚至急诊室环境中，其中快速和可靠的结果是非常重要的，对于治疗的选择是决定性的。

[0009] 尽管易于使用且经常相对快速，但是对于指示实验设备正确运行的装置的改进仍然存在空间。在该环境中的快速意味着结果可在从将样品加到实验设备开始约几分钟内或短至约 20 分钟或更长的时间读出。

[0010] 从使用者角度来看有价值的另一部件是内部校准。现有技术对该问题的一个示例示于 US 5, 356, 785, 描述了一种除了第一和第二检测区域外还具有参照区域的免疫实验，

该参照区域提供可检测的信号,该第一和第二检测区域每个包含不同量的特异性结合对的第一和第二部件。因此在一个实施方案中,在样品中存在未知量的第一结合对部件的情况下,来自参照区域的可检测信号的强度与来自两个检测区域的任何可检测信号相比较。这种方式不再需要运行标准和将检测结果与这些标准对比。

[0011] 实验设备经常与读数器一起使用,该读数器从该实验设备读出或感测信号。通常该实验设备是一次性的,而该读数器被多次使用。需要在实验设备和读数器间具有交互。与实验设备和读数器相关的一个问题是如何相对读数器正确调准实验设备以得到期望的读数。另一问题是如何验证实验设备相对读数器的正确调准。

[0012] 现有技术中关于实验设备与读数器联合使用的问题包括如何调准读数器中的实验设备,如何校准设备,如何检查实验设备中的流动,如何检查是否该反应物已经适当溶解,如何检查该实验已准备好,如何验证实验的正确运行,和如何改进检查和验证的速度。

[0013] 从 W02005118139 已知一种用于处理液体样品的设备,包括具有基本上垂直于其表面的凸起的区域,其中该凸起产生毛细力。在这些实验设备中,相比于早期没有产生毛细力的凸起的实验设备产生新的问题。为了可靠的实验,需要验证实验的正确运行,包括调准读数器中的实验设备。

[0014] 根据发明者已知的现有技术,需要改进的方法和设备,其验证实验的正确运行和/或在实验或可选的读数器不正确运行时给予使用者快速的指示。

[0015] 其它相关的问题和方案将会在本领域技术人员对本说明书、实施例、权利要求和附图研究的基础上而变得明显。

## 发明内容

[0016] 本发明的目的是减少背景技术中的至少一些问题。

[0017] 本发明者制得了具有集成的功能度验证部件(functionality verification feature)的改进的实验设备,如权利要求中所定义。本发明的设备和方法实施方案在以下说明书、实施例、附图和权利要求中描述,在此引入作为参考。

## 附图说明

[0018] 本发明在以下说明书、非限制性实施例和权利要求中详细描述,并参考所附附图,其中

[0019] 图 1 示意性显示实验设备或其部分的一个实施方案;

[0020] 图 2 显示上述实施方案的侧视图;和

[0021] 图 3 是同一实施方案的透视图。

## 发明内容

[0022] 在描述本发明的设备和方法之前,应理解本发明不限于在此公开的具体的配置、方法步骤和材料,因为这些配置、步骤和材料可有一些改动。也应理解本文使用的术语仅是用来描述具体的实施方案,不是为了限制目的,因为本发明的范围仅由所附的权利要求及其等价物来定义。

[0023] 也应注意,在本说明书和权利要求中使用的单数形式“一个(a)”、“一种

(an) ” 和 “ 该 (the) ” 包括多个对象,除非上下文清楚说明。因此,例如,包含 “ 一种单克隆抗体 (a monoclonal antibody) ” 的反应混合物包括两种或更多种抗体的混合物。

[0024] 术语 “ 约 ” 在用于数值环境中时表示精确的区间,对于本领域技术人员是熟悉和可接受的。所述区间可为  $\pm 10\%$  或优选  $\pm 5\%$ 。

[0025] 在对本发明进行描述和要求权利保护时,以下术语将根据本文所述的定义使用。

[0026] 本文的术语 “ 样品 ” 是指一定体积的液体、溶液或悬浮液,要用于对其任意性质进行定性的或定量的测定,例如组分的存在或不存在、组分的浓度等。从其采取样品的对象的示例包括有机体 (例如哺乳动物和人);或源自生物圈,例如水样品,或废水 (effluent);或源自技术、化学或生物工艺,例如制造工艺,例如药物、食品、饲料的生产,或饮用水的纯化或废水的处理。该样品可原样或经过合适预处理后进行定性的或定量的确定。该预处理的非限制性示例包括均匀化、超声处理、过滤、沉降、离心和热处理等。

[0027] 本发明的环境中样品的示例包括:体液,如血、血浆、血清、淋巴、尿、唾液、精液、羊水、胃液、粘痰、痰、粘液、眼泪等;环境流体,如地表水、地下水、淤泥等;和工艺流体,如奶、乳清、肉汤、营养溶液、细胞培养基等。本发明的实施方案适用于所有样品。在一个实施方案中,本发明适用于体液样品,在另一个实施方案中,本发明适用于全血样品。

[0028] 基于样品的横向流动和样品中存在的组分与设备中存在的反应物的相互作用和对这种相互作用的检测的测定,定性地或者定量地,可用于任何目的,例如诊断目的、环境目的、质量控制目的、调节目的、法医目的或研究目的。这些检测通常被称为色谱法实验或横向流动实验,例如免疫色谱法实验。

[0029] 诊断确定的示例包括,但不限于,测定对不同疾病特异的分析物,也称为标记,这些疾病例如慢性代谢疾病,如血糖、血酮、尿糖 (糖尿病)、血液胆固醇 (动脉粥样硬化、肥胖等);其它具体疾病的标记,例如急性病,如冠状动脉梗塞标记 (例如肌钙蛋白 -T),甲状腺功能的标记 (例如测定促甲状腺激素 (TSH)),确定病毒感染的标记 (使用横向流动免疫实验检测具体的病毒抗体);等。

[0030] 诊断确定的另一重要的领域涉及妊娠和生育力,例如妊娠检测 (一般测定人绒毛膜促性腺激素 (hCG)),排卵检测 (一般测定促黄体激素 (LH)),生育力检测 (一般测定促卵泡成熟激素 (FSH)) 等。

[0031] 另一重要领域为药物检测领域,用于方便和快速检测指示药物滥用的药物和药物代谢物;例如测定尿样品中的具体药物和药物代谢物 (例如 THC) 等。

[0032] 术语 “ 分析物 ” 是术语 “ 标记 (marker) ” 同义词且意图包括任何定量或定性测量的物质。

[0033] 在本说明书、实施例和权利要求的环境中使用的术语 “ 区 (zone) ”, “ 区域 (area) ” 和 “ 位点 (site) ” 是用来定义衬底上的各部分,在现有技术设备中或在本发明实施方案的设备中。

[0034] 术语 “ 反应 ” 用来定义任何反应,其发生在样品组分和在所述衬底上或衬底中的至少一种反应物或几种反应物之间,或发生在存在于所述样品中的两种或多种组分之间。术语 “ 反应 ” 特别用于定义发生在分析物和作为所述分析物的定性或定量测定的一部分的反应物之间的反应。

[0035] 术语 “ 衬底 ” 在此是指向其中添加样品、以及在其上或其中进行测定、或在其中

发生分析物和反应物间的反应的载体或基质。

[0036] 术语“化学功能度 (functionality)”包括进行或促进实验所需的任何化合物或化学部分。与本发明特别相关的一组化合物是显示与样品中的一种或多种组分具有特异的亲和力或结合能力或能与其相互作用的化合物或组分。红细胞分离剂是一种说明性示例。这些试剂可为任何能聚集或结合红细胞的物质。

[0037] 术语“生物功能度”包括样品中组分和衬底上或衬底中的反应物间的所有生物的相互作用,如催化、结合、内化、活化或其它生物特异的相互作用。合适的反应物包括,但不限于,抗体、抗体片段和衍生物、单链抗体、凝集素 (lectines)、DNA、适体等,包括其它具有结合能力的聚合物或分子。这些反应物可由本领域技术人员在选择待分离的组分后,使用标准实验法(例如筛选方法和化学图书馆)识别。

[0038] 术语“物理功能度”在此包括除了主要为化学或生物功能度之外、在反应和相互作用中涉及的功能度。示例包括直径、高度、形状、横截面、表面形貌和表面图形、每单位面积的凸起 (projection) 数、所述凸起的表面润湿特性、或其组合,和 / 或其它影响样品组分的流动、保持、粘附或排斥的功能度。

[0039] 化学、生物和物理相互作用之间的区别不总是清楚的,可能相互作用 - 如在样品组分和衬底上的反应物之间的相互作用 - 涉及化学、生物和物理领域。

[0040] 术语“亲水的”和“疏水的”,如在亲水的或疏水的化合物、亲水的或疏水的相互作用中等,具有本领域技术人员通常理解的意思,且与在通常认可的教科书中所使用的那些相应。

[0041] 实验根据许多因素而分类,例如它们的用途、操作原理等。两个主要的组且是对性能(该性能有关精密度和灵敏度可被实验所预期)有最大影响的因素为:

[0042] - 竞争实验,即使用有限量的抗体的实验,和

[0043] - 固相三明治 (Solid sandwich) 实验,其部件在于使用过量的抗体,也称为免疫测定实验。

[0044] 在竞争实验形式中,抗体的量不足以结合所有的抗原。固定量的标记抗原与来自样品的未标记抗原竞争有限量的抗体结合位点。样品中抗原的浓度可由结合至抗体的标记抗原的比例或可替代地游离的标记抗原的比例而确定。

[0045] 在三明治实验形式中,样品中的抗原结合至固相上的过量的抗体。然后结合的抗原用第二标记抗体检测。在此情况下,固相上捕获的标记抗体的量直接与样品中抗原的量成比例。

[0046] 在这两种免疫实验的基本设计及其各种变体中,对实验和实验进行的环境的标准和控制存在巨大需求。本发明解决了与固相横向流动 (lateral flow) 免疫实验相关的一些问题。一个关键的步骤是检测结合体的增溶和传送。

[0047] 另一重要的步骤是分离红细胞,其中存在细胞溶解和血液凝固的高风险。而且,在许多情况下,需要关于实验进展的快速信息,例如在急诊室环境中。如本发明者所述,测量液体 / 结合体前沿 (front) 的进展解决了上述问题。而且,连续测量移动的结合体还给出免疫检测中将涉及的结合体的精确量的信息。该信息与结合体释放动力学一起也可用于计算和 / 或校正实验结果。

[0048] 另一个问题是调准读数器中的实验设备和验证读数器中的调准。其通过在实验设

备上具有至少一个调准验证区而解决。

[0049] 本发明不局限于上述实验形式,而是理所当然地也可改变为本领域技术人员已知的其它实验形式。

[0050] 发明者认识到必须考虑许多因素以便处理使用者的需求。首先,使用者必须获得实验的正确初始化的确认,即样品已经被正确地施加、实验设备正常运行、且实验设备被正确地调准。在没有验证正确运行的情况下,需要立即警告使用者,从而可使用另一实验设备。等待错误检测的完成将简单地导致宝贵时间的损失,特别是在急诊室环境中。第二,使用者需要确认实验已正确地运行和反应结束,例如期望的样品体积已经进行了实验。在缺少这种确认的情况下,结果不能完全相信。

[0051] 这些问题通过在实验设备上定义至少两个区域和在所述实验设备上具有至少一个调准验证区而被出人意料地解决,一个第一区域在样品加入区下游且靠近该区的流体通道中,而一个第二区域在吸收区中。

[0052] 根据本发明的第一方面提供了用于对液体样品进行实验的实验设备,其使用能结合至抗原且包括指示物 (label) 的检测结合体,所述设备包含具有衬底表面的衬底,其中所述表面包含基本上垂直于该表面的凸起,所述凸起具有能使流体在通道内产生横向毛细流动的高度、直径和距离,所述表面包含样品加入区、反应区和吸收区,这些区通过至少一个流体通道连接,其中该设备具有位于样品加入区和反应区之间的第一功能度验证部件 (functionality verifying feature) 和位于吸收区内的第二功能度验证部件,且这两个功能度验证部件是当与样品接触时、能经历经受可检测的变化的部件,该实验设备进一步包括至少一个调准验证区。

[0053] 在一个实施方案中,所述功能度验证部件、反应区和调准验证区以直线排列。

[0054] 在一个实施方案中,存在两个调准验证区。这具有在读数器中更好和更精确地调准的优点。

[0055] 在一个实施方案中,所述实验设备包括含已知和明确定义量的指示物的第三区,该指示物与检测结合体中使用的相同。该区用作用于校准的区。在一个可替代实施方案中,存在几个用于校准的区。

[0056] 在一个实施方案中,所述可检测的变化为通过样品分别润湿流体通道和吸收区中的第一和第二功能度验证部件而触发的颜色变化。

[0057] 在一个实施方案中,所述可检测的变化为可测量的荧光,分别作为过剩的检测结合体达到流体通道和吸收区而检出。

[0058] 在一个实施方案中,所述衬底对可检测的变化是透明的。

[0059] 在一个实施方案中,所述用于校准的第三区是具有与流体通道中的凸起相同高度、直径和距离的凸起的区域,但该区没有与该流体通道流体连通。

[0060] 在本发明的第二方面提供多部件试剂盒,其包含根据本发明的实验设备和读数器,该读数器包含至少一个能从实验设备读出可检测信号的读数装置,该设备进一步包含至少一种调准功能。所述读数器是要用于读出实验结果。在一个实施方案中,将样品施加于实验设备,然后将实验设备插入读数器。在一个实施方案中,所述实验设备通过读数器中的调准功能在读数器中自动调准。所述读数器从实验设备读出可检测信号从而验证实验的正确运行和读数器中设备的正确调准。如果没有验证正确的运行,则在一个实施方案中给



出使用的信号。

[0061] 进一步提供了包含以直线排列的一个读数装置的读数器。这具有以下优点,即在读数器中只需要使用一个检测器以验证检测器中实验设备的正确运行和正确调准。在一个实施方案中,该检测器或者该实验设备沿着直线移动,所述反应区、功能度验证部件、校准区和调准验证区沿着该直线排列。

[0062] 在本发明第三个方面提供了进行实验的方法,其包括使用至少一个调准验证区验证读数器中实验设备的调准、样品的加入和使用具有至少一个流体通道、样品加入区和吸收区的设备检测样品和一种或多种反应物间的至少一个反应,其中样品和一种或多种反应物间的第一反应在流体通道中、在样品加入区下游的第一区域中检测,且没有信号或信号不足是作为错误的指示。

[0063] 在一个实施方案中,显示错误消息而没有延迟,且促使使用者移除实验设备并准备新的实验。

[0064] 在一个实施方案中,该方法包括校准步骤,其中测定至少一个指示物的量并将该值与预设值比较,其中该指示物预分配在与流体通道分离的实验设备的第三区域。

[0065] 在一个实施方案中,根据校准结果调节该分析结果。

[0066] 在一个实施方案中,根据校准结果,将范围 (margin) 或误差 (error) 与分析结果一起显示给使用者。

[0067] 在一个实施方案中,在第三区上的指示物与检测结合体中使用的相同。

[0068] 第一区域中样品或样品和检测结合体的混合物的存在确认样品已正确地添加,可能的预处理步骤(如去除红细胞)已经运行,且横向毛细流动已经开始。

[0069] 在第二区域中,剩余指示物的存在证实样品已经移动通过整个长度的流体通道中。在样品体积通过吸收区和流体通道的容量来确定的实验设备中,在吸收区的远部中的指示物的检测指示吸收区是满的,并且正确的样品体积已经通过反应区。

[0070] 第三,且可选地,使用者已经从对每个实验进行的校准受益。所述校准使用第三区进行。通常,在实验设备中使用的读数器具有备用方式 (stand-by mode) 和可能的自检测程序。此外,该读数器需要以规律的间隔进行检测和校准。容易理解,对于在急诊室环境或非固定医疗环境中使用的装置,这会是一个问题。当装置不经常使用或由不熟练的人员或病人自己使用时,也会发生问题。

[0071] 为增加可靠性和简化实验的使用,其中结果通过借助装置读出信号的存在而测定,例如在实验设备上具体位置的指示物或标记物质的浓度,本发明者开发了用于确认正确运行以及即时和内部校准的装置和方法。

[0072] 根据本发明一个实施方案,实验中使用的相同的指示物或标记物质放置在实验设备上与流体通道分离的区域中。这使得可能使用已知和精确确定量的指示物。该量的指示物可用作内标,从而可以在每次测定开始时校准读数器。如果读数器检测信号在预定的误差范围内,则推断该读数器是可工作的且其是校准的。如果读数器检出的信号在所述误差范围之外,则推断该读数器是不可工作的且需要检修。

[0073] 在一个实施方案中定义第三区与流体通道分离。根据一个实施方案,所述第三区包括与流体通道中相同的基本上垂直的凸起和吸收区。在另一可替代实施方案中,所述第三区定义为衬底表面中的孔、凹部或凹窝、或任何定义衬底表面上的区域的其他部件。在至

少一个第三区中,放置有已知且明确定义量的指示物。在一个实施方案中,所述功能度验证区和调准验证区与反应区以及整个流体通道对准。

[0074] 在一个实施方案中,所述调准验证区也为用于校准的区,其中调准验证区的至少一个包含已知和定义量的指示物,该指示物与检测结合体中使用的相同。

[0075] 图 1 显示具有用于验证读数器中的调准的两个区的本发明的一个实施方案,其中所述两个调准验证区的至少一个包括已知和定义量的指示物,该指示物与检测结合体中使用的相同。图 1 所示的实施方案显示了衬底 1、限定流体通道 3 的基本上垂直的凸起区域,该区域包含样品加入区 5、反应区 7 和吸收区 9。实验结果的测定包括信号的读出,例如在区域 11 中偶合至检测结合体的指示物。在流体通道中,在样品加入区的下游定义了第一区域 13。类似地,在吸收区的最接近的部分,定义了第二区域 15。与流体通道分离,定义了两个调准验证区 17。根据一个实施方案,所述调准验证区 17 包括与流体通道和吸收区相同的基本上垂直的凸起。在其它可选实施方案中,该区域 17 定义为衬底表面上的十字形 (cross)、圆形 (circle)、隆起 (elevation)、孔 (well)、凹槽 (dent) 或凹窝 (depression),或定义衬底表面上的部位的任何其它方式。注意这些功能度验证部件区域 13、15 在该实施方案中与调准验证区以及反应区 11 和整个流体通道对准。

[0076] 图 2 从侧面示意性显示同样的实施方案,指示不同部件的相对位置,但没有表明其大小或比例,因为该图没有按比例显示。该图显示在吸收区上设置有盖子或箔 9,以更加精确地定义其体积。除了盖子 9 该系统是开放的,即没有盖与凸起毛细接触。

[0077] 图 3 显示同样实施方案的透视图。在此显示样品加入区包括垂直的凸起,但其也可为凹池 (basin) 或贮器,其与反应区相邻。该凹池或贮器可为衬底表面中的凹窝,且该凹池或贮器在其表面的全部或部分上可包括上述基本上垂直的凸起。可以考虑该凸起具有与构成通向吸收区的流体通道的凸起不同的形状或尺寸。

[0078] 图 4 显示一种实施方案,其中在衬底 1 上,通过设置基本上垂直于衬底表面的凸起区域获得流体通道 27,所述凸起具有的高度 (H)、直径 (D) 和凸起间的距离 ( $t_1$ 、 $t_2$ ) 使得在所述区中获得所述流体的横向毛细流动。图 4 中的详图显示这些测量如何进行。在该实施方案中还在凸起上设置了箔 45,从而产生具有明确定义体积的吸收区。

[0079] 在本发明的实验设备中,在一个实施方案中,给予所述基本上垂直的凸起具有化学、生物或物理功能度适合于其中使用它们的具体实验。在一个实施方案中,给予所述流体通道和吸收区中的凸起亲水的性质,适合于期望的流动能力和流速。调节亲水性质的一个方式是在凸起上放置葡聚糖。

[0080] 本发明者还发明了验证用于实验流体样品的实验设备的功能度的方法。在该方法中,首先在样品加入区下游的第一区域中测定指示物的存在,且指示物的缺失或指示物量的不足被当作错误的指示。该方法包括验证读数器中实验设备的正确调准。在一个实施方案中,显示错误信息而没有延迟,且促使使用者迅速移除实验设备并尝试新的实验。样品或样品和检测结合体的混合物的存在作为标志表明样品已正确添加,且样品和检测结合体的混合物的初始溶出和传送已经开始。

[0081] 根据本发明,样品和检测结合体的混合物的存在随后在吸收区的远部中的第二区域确定,其中指示物的缺失或指示物量的不足作为错误指示。在一个实施方案中,显示错误信息而没有延迟,且促使使用者移除实验设备并尝试新的实验。指示物在第二区域的存在

作为标志表明检测带起作用且期望量的样品已通过反应区。

[0082] 在一个实施方案中,该读数器的检测器用于验证读数器中实验设备的正确调准。因为实验设备上至少一个调准验证区的位置,所以如果实验设备在读数器中未调准,则这将会被检测出来。如果未调准读数器,在一个实施方案中,将会报警给使用者。在一个可选实施方案中,该实验设备利用至少一个能相对读数器移动实验设备的设备被读数器正确地调准。在一个实施方案中,来回移动该实验设备且记录来自至少一个调准验证区的信号,从而调准验证区使得最大信号发生在正确位置。该读数器随后正确定位该实验设备。

[0083] 只有当在第一和第二区域都检测到指示物时才将对反应区中指示物的量的测定或是基于所述量的解释的结果,显示给使用者。该方法保证除非有证据表明该实验已经正确进行,否则不会对使用者显示结果。重要的是,在误差或偏差的情况下,使用者被立即通知且迅速重复该实验。这节省了宝贵的时间,特别是在急诊室环境下。

[0084] 本发明者还发明了验证实验设备或检测带和读数器两者的运行的方法,包括校准步骤。有利的是可使用具有一个检测器的读数器进行该验证。除了上述方法步骤,进行确定预分配在实验设备的第三区域的指示物的量,该第三区域与流体通道分开。指示物的量是已知的,且在一个实施方案中,用于校准读数器。如果读数器检出的信号在预定的误差范围内,则推断该读数器是可工作的,且其被校准以使结果反映指示物的真实量。如果读数器检出的信号超出所述误差范围,则推断该读数器是不可运行的且需要检修。

[0085] 在一个实施方案中所述读数器被编程以基于校准结果显示结果或误差余量,或如果误差余量相对绝对结果太高,则报警给使用者。该读数器也可被编程以报警给使用者需要检修或进一步校准,即某些组件需要替换或该设备不工作。

[0086] 本发明另一实施方案为对液体样品进行实验的方法,其使用能结合至抗原且包含指示物的检测结合体,使用具有至少一个流体通道、样品加入区和吸收区的设备,其中样品和检测结合体的混合物的进展在所述流体通道中测定,且使用记录的结合体传送的动力学以改进在所述反应区中所述指示物的测定的精确性。

[0087] 根据该实施方案,测定通过反应区的检测结合体或指示物的量,且该信息用于确定实验的精确性。在可替代的实施方案中,将该设备编程以使其不显示结果,直至至少50%,优选大于60%,更优选至少70%,优选至少80%,最优选至少90%或最优选至少95%的检测结合体已经通过反应区。或者,当预定量的指示物已经达到或通过反应区时,将结果的读数与时间点相关联。

[0088] 该实施方案关注于测定反应的动力学,且所得信息可以各种方式使用以改进实验的精确性和可靠性。本领域技术人员将能够建立确定的顺序并采用可用的软件或开发新的软件以处理该信息。

[0089] 从该说明书可以清楚地是,本发明具有许多优点。这些优点包括可以在读数器中使用一个检测器以进行多种功能度检验、校准和验证对实验设备的调准,包括读出结果本身。

[0090] 本发明的实施方案解决了与已知设备相关的许多缺点,且可包括其他优点,这对于本领域技术人员在研究了本说明书和权利要求书后是显然的。

[0091] 尽管本发明已经通过包含本发明者所知的最佳实施方式的优选实施方案进行了描述,应理解对于本领域技术人员来说任何改变和修改是显而易见的,而不偏离本发明的

如所附权利要求中的范围。

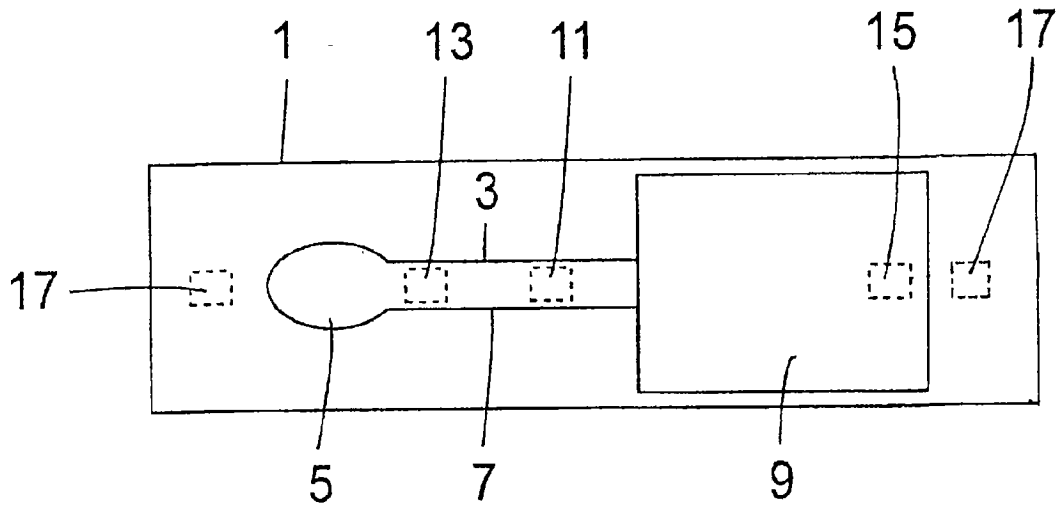


图 1

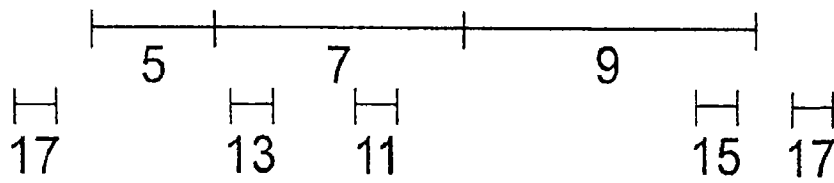
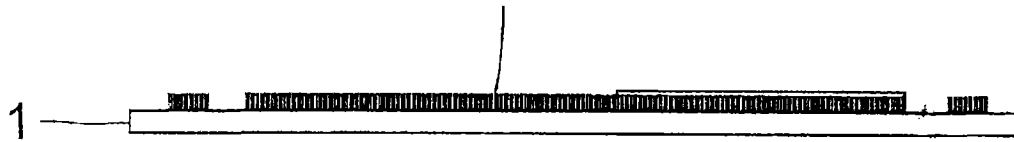


图 2

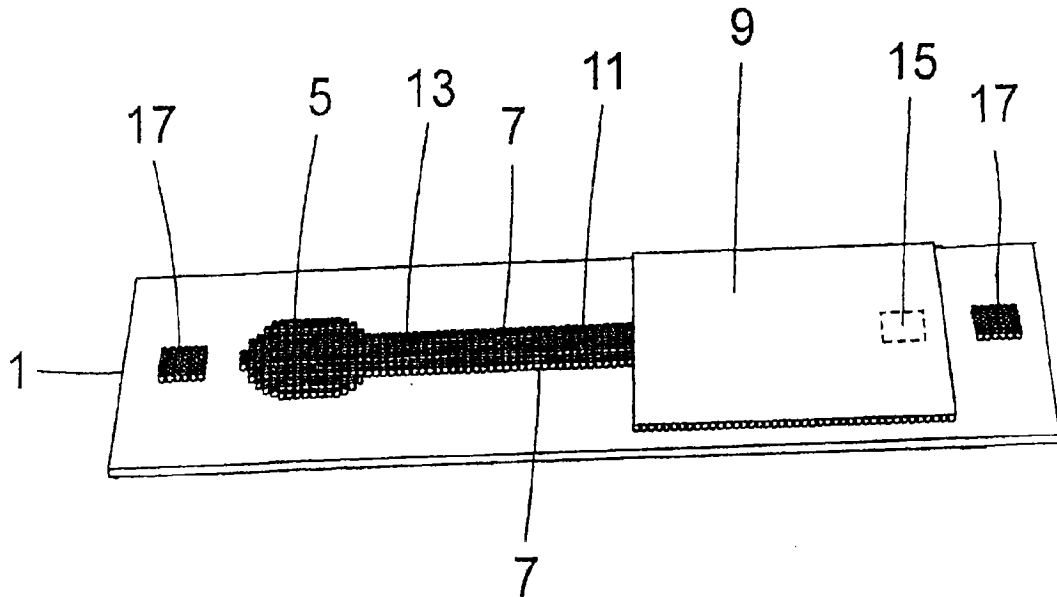


图 3

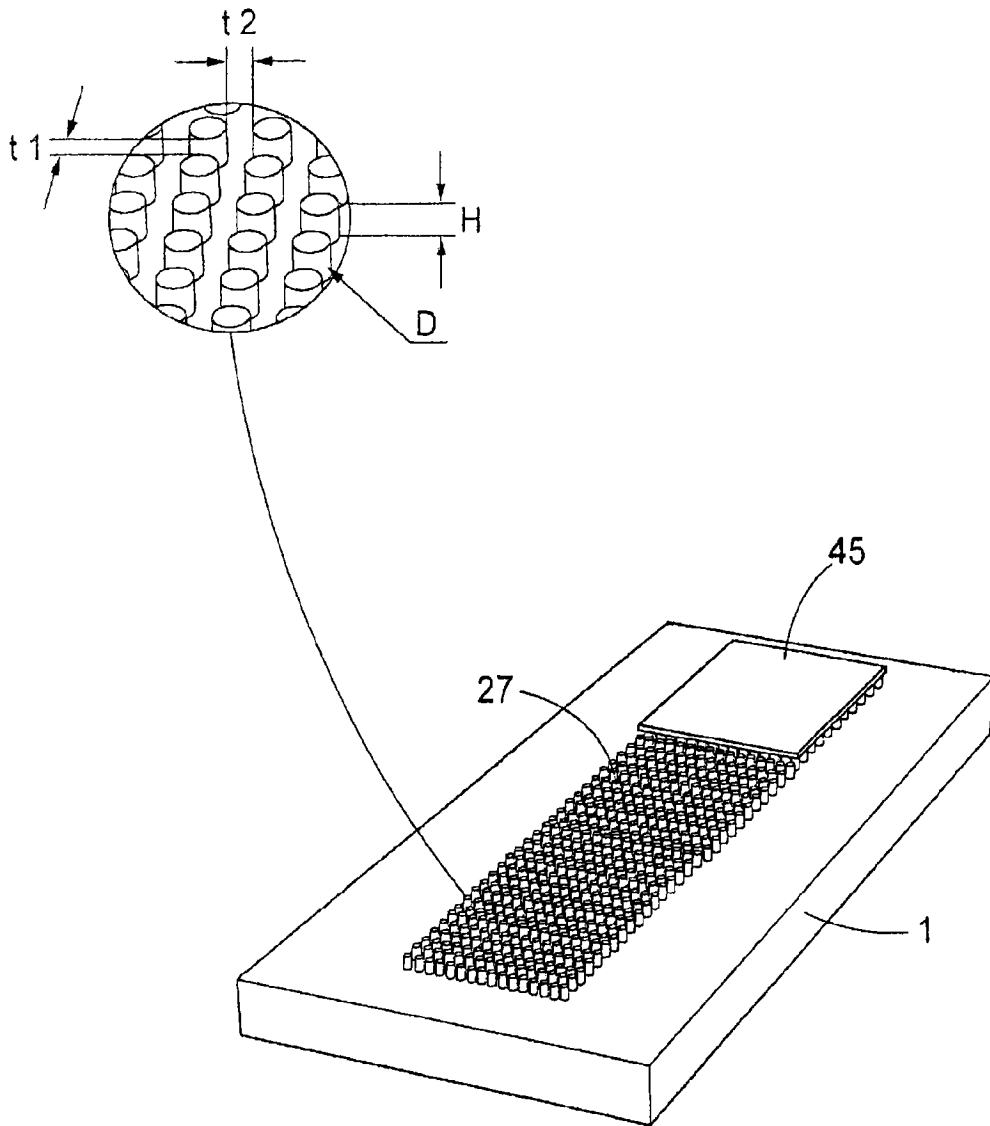


图 4