



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105658332 B

(45)授权公告日 2017.10.13

(21)申请号 201480052583.0

(22)申请日 2014.07.28

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105658332 A

(43)申请公布日 2016.06.08

(30)优先权数据

1313515.7 2013.07.29 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.03.24

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2014/052306 2014.07.28

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/015179 EN 2015.02.05

(73)专利权人 阿特莱斯遗传学有限公司

地址 英国威尔特郡

(72)发明人 J·肯德尔泰勒 B·阿莱特

(74)专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322

代理人 龙淳 张燕

(51)Int.Cl.

B01L 3/00(2006.01)

(56)对比文件

US 2012/0178179 A1, 2012.07.12,

CN 101282789 A, 2008.10.08,

US 2010/0035349 A1, 2010.02.11,

US 2005/0019213 A1, 2005.01.27,

US 2012/0178179 A1, 2012.07.12,

US 2008/0069739 A1, 2008.03.20,

审查员 苏亚兰

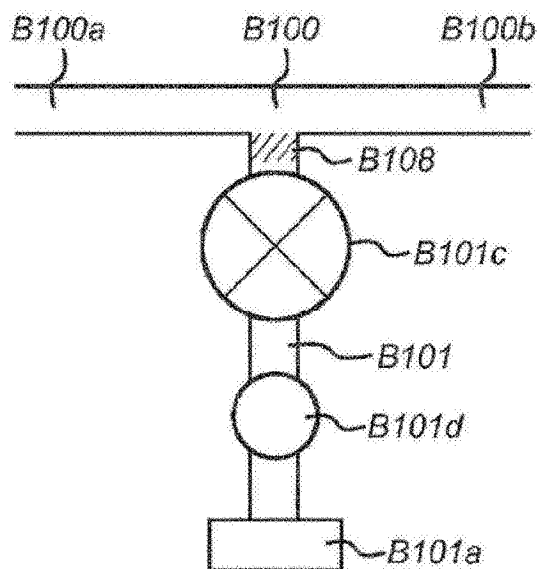
权利要求书4页 说明书33页 附图26页

(54)发明名称

用于处理液体样本的射流卡盘和方法

(57)摘要

一种用于处理液体样本的射流卡盘包括：主要通道，其用于穿过其将所述液体样本从上游端传递到下游端；以及一个或多个分支通道，所述分支通道接合所述主要通道以用于在所述液体样本已通过所述一个或多个分支通道的下游之后将液体和气体引入到所述主要通道中。所述一个或多个分支通道包含第一分支通道，其中所述第一分支通道包括：气体入口，其用于将气体引入到所述第一分支通道中；液体入口，其用于将液体引入到所述第一分支通道中；以及阀门，其经配置以在其中它防止所述第一分支通道中的液体和气体传递到所述主要通道中的闭合位置与其中它准许所述第一分支通道中的液体和气体传递到所述主要通道中的打开位置之间移动。



1. 一种用于处理液体样本的射流卡盘,其包括:
主要通道,其用于穿过其将所述液体样本从上游端传递到下游端;以及
一个或多个分支通道,所述分支通道接合所述主要通道,用于在所述液体样本已通过所述一个或多个分支通道的下游之后将液体和气体引入到所述主要通道中,所述一个或多个分支通道包含第一分支通道,其中所述第一分支通道包括:
气体入口,其用于将气体引入到所述第一分支通道中;
液体入口,其用于将液体引入到所述第一分支通道中;以及
阀门,其配置成在防止所述第一分支通道中的液体和气体传递到所述主要通道中的闭合位置与准许所述第一分支通道中的液体和气体传递到所述主要通道中的打开位置之间移动,
其中所述气体入口比所述液体入口位于距所述分支通道与所述主要通道的所述接合点更远处。
2. 根据权利要求1所述的射流卡盘,其中所述一个或多个分支通道进一步包括接合在所述第一分支通道下游的所述主要通道的第二分支通道,其中所述第二分支通道包括:
气体入口,其用于将气体引入到所述第二分支通道中;
液体入口,其用于将液体引入到所述第二分支通道中;以及
阀门,其配置成在防止所述第二分支通道中的液体和气体传递到所述主要通道中的闭合位置与准许所述第二分支通道中的液体和气体传递到所述主要通道中的打开位置之间移动。
3. 根据权利要求1或2所述的射流卡盘,其中所述一个或多个分支通道上的所述气体入口包括用于防止液体和气体从所述分支通道流动通过所述气体入口的气体入口阀门。
4. 根据权利要求1或2所述的射流卡盘,其中所述一个或多个分支通道中的所述阀门与所述主要通道间隔开,由此在所述分支通道中形成在所述阀门和所述主要通道之间的盲管段。
5. 根据权利要求3所述的射流卡盘,其中所述气体入口阀门比所述液体入口位于距所述分支通道与所述主要通道的所述接合点更远处,且所述气体入口比所述气体入口阀门位于距所述分支通道与所述主要通道的所述接合点更远处。
6. 根据权利要求1或2所述的射流卡盘,其中所述一个或多个分支通道上的所述液体入口耦合到液体室。
7. 根据权利要求6所述的射流卡盘,其中所述液体室是可收缩泡罩,所述可收缩泡罩调适成在收缩时将其中包含的液体喷出通过所述液体入口、进入到所述分支通道中且进入到所述主要通道中,以用于在所述液体样本已通过所述一个或多个分支通道的下游之后将所述液体引入到所述主要通道中。
8. 根据权利要求6所述的射流卡盘,其中所述液体室包含试剂或缓冲液,所述缓冲液是裂解缓冲液、洗涤缓冲液或洗脱缓冲液。
9. 根据权利要求6所述的射流卡盘,当引用权利要求2时,其中耦合到所述第一分支通道中的所述液体入口的所述液体室包含洗涤缓冲液,并且其中耦合到所述第二分支通道中的所述液体入口的所述液体室包含洗脱缓冲液。
10. 根据权利要求1或2所述的射流卡盘,其进一步包括用于连接到正压和/或表压的源

的气动接口,所述气动接口包括多个端口,并且其中所述一个或多个分支通道中的所述阀门或气体入口阀门是气动致动的阀门,其耦合到所述气动接口中的至少一个端口使得其可以由所述正压和/或表压的源致动。

11.根据权利要求10所述的射流卡盘,当引用权利要求2时,其中所述第一和第二分支通道中的所述第一和第二气体入口阀门分别耦合到所述气动接口中的相同端口,使得所述第一和第二气体入口阀门可以同时被致动。

12.根据权利要求10所述的射流卡盘,其中所述一个或多个分支通道上的所述气体入口耦合到所述气动接口以便连接到气体供应装置。

13.根据权利要求12所述的射流卡盘,其中所述一个或多个分支通道上的所述气体入口耦合到所述气动接口以便连接到气体供应装置,用于传递气体通过所述气体入口、进入到所述分支通道中且进入到所述主要通道中,以用于在所述液体样本已通过所述一个或多个分支通道的下游之后将所述气体引入到所述主要通道中。

14.根据权利要求10所述的射流卡盘,其中所述气动致动的阀门包括具有连接到所述分支通道的第一和第二开口的阀门室;以及

柔性膜,其可在其中所述柔性膜密封所述第一和第二开口以防止流体流动通过所述分支通道的闭合位置与其中所述柔性膜与所述第一和第二开口间隔开以准许流体流动通过所述分支通道的打开位置之间移动。

15.根据权利要求14所述的射流卡盘,其中所述阀门进一步包括具有在所述阀门室中的开口的流体通道,所述开口通过所述柔性膜与所述第一和第二开口分开,其中所述流体通道耦合到所述气动接口中的端口,用于在所述阀门室中施加正压或表压以使所述柔性膜在所述打开和闭合位置之间移动。

16.根据权利要求10所述的射流卡盘,当引用权利要求2时,其中所述气动接口包括第一到第三端口,并且其中所述第一到第三端口分别耦合到:

- i.所述第一分支通道中的所述阀门;
- ii.所述第二分支通道中的所述阀门;以及
- iii.所述第一分支通道中的所述气体入口阀门和所述第二分支通道中的所述气体入口阀门;

使得所述各个阀门可以由通过所述各个端口作用的所述正压和/或表压的源致动。

17.根据权利要求1或2所述的射流卡盘,其包括聚丙烯。

18.根据权利要求1或2所述的射流卡盘,其中所述主要通道和所述一个或多个分支通道形成于所述射流卡盘的射流层中,所述射流层包括聚丙烯。

19.根据权利要求15所述的射流卡盘,其中所述流体通道和阀门室形成于所述射流卡盘的气动层中,所述气动层包括聚丙烯。

20.根据权利要求14所述的射流卡盘,其中所述柔性膜包括热塑性弹性体。

21.一种处理射流卡盘中的液体样本的方法,所述卡盘包括主要通道和接合所述主要通道的一个或多个分支通道,所述分支通道包含包括气体入口、液体入口和阀门的第一分支通道,所述方法包括;

- a) 传递液体样本通过所述主要通道;
- b) 将气体供应到所述气体入口;

c) 打开所述第一分支通道上的所述阀门,且从所述气体入口传递气体通过所述第一分支通道且进入到所述主要通道中,以排空所述第一分支通道中任何残余的液体样本;

d) 停止所述气体的供应;

e) 从所述液体入口传递液体通过所述第一分支通道且进入到所述主要通道中;

f) 将气体供应到所述气体入口;以及

g) 从所述气体入口传递气体通过所述第一分支通道且进入到所述主要通道中,以从所述第一分支通道排空任何残余的液体。

22. 根据权利要求21所述的方法,其中所述射流卡盘进一步包括所述第一分支通道上的气体入口阀门,并且其中将气体供应到所述气体入口的步骤(b)和(f)进一步包括打开所述气体入口阀门,并且其中停止所述气体的供应的步骤(d)进一步包括在停止所述气体的供应之前闭合所述气体入口阀门。

23. 一种处理射流卡盘中的液体样本的方法,所述卡盘包括具有上游端和下游端的主要通道以及接合所述主要通道的一个或多个分支通道,所述分支通道包含第一分支通道和在所述第一分支通道下游的第二分支通道,每个分支通道包括气体入口、气体入口阀门、液体入口以及阀门,所述方法包括:

a) 传递液体样本通过所述主要通道;

b) 将气体供应到所述第一分支通道上的所述气体入口和所述第二分支通道上的所述气体入口;

c) 打开所述第一和第二分支通道上的所述阀门和所述气体入口阀门,且从所述第一和第二分支通道上的所述气体入口传递气体通过所述第一和第二分支通道且进入到所述主要通道中,以排空所述第一和第二分支通道中的任何残余的液体样本;

d) 闭合所述第二分支通道上的所述阀门和所述气体入口阀门以及所述第一分支通道上的所述气体入口阀门;

e) 停止所述气体对所述第一分支通道上的所述气体入口和所述第二分支通道上的所述气体入口的供应;

f) 从所述第一分支通道上的所述液体入口传递液体通过所述第一分支通道且进入到所述主要通道中;

g) 将气体供应到所述第一分支通道上的所述气体入口和所述第二分支通道上的所述气体入口;

h) 打开所述第二分支通道上的所述阀门和所述气体入口阀门以及所述第一分支通道上的所述气体入口阀门,且从所述第一和第二分支通道上的所述气体入口传递气体通过所述第一和第二分支通道且进入到所述主要通道中,以排空所述第一和第二分支通道中的任何残余的液体;

i) 闭合所述第一分支通道上的所述阀门和所述气体入口阀门以及所述第二分支通道上的所述气体入口阀门;

j) 停止所述气体对所述第一分支通道上的所述气体入口和所述第二分支通道上的所述气体入口的供应;

k) 从所述第二分支通道上的所述液体入口传递液体通过所述第二分支通道且进入到所述主要通道中;

1) 将气体供应到所述第二分支通道上的所述气体入口且打开所述第二分支通道上的所述气体入口阀门;以及

m) 从所述第二分支通道上的所述气体入口传递气体通过所述第二分支通道且进入到所述主要通道中,以排空所述第二分支通道中的任何残余的液体。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中步骤(1)和(m)进一步包括:将气体供应到所述第一分支通道上的所述气体入口且打开所述第一分支通道上的所述气体入口阀门,并从所述第一分支通道上的所述气体入口传递气体通过所述第一分支通道且进入到所述主要通道中,以排空所述第一分支通道中的任何残余的液体。

25. 根据权利要求21到24中任一项所述的方法,其中所述射流卡盘进一步包括用于连接到正压的源的气动接口,并且其中所述一个或多个分支通道上的所述气体入口耦合到所述气动接口以便连接到气体供应装置,其中从所述气体入口传递气体的步骤中的一个或多个包括将气体从正气压的供应装置传递到所述分支通道中。

26. 根据权利要求21到24中任一项所述的方法,其中从所述一个或多个分支通道上的所述气体入口传递气体且传递到所述主要通道中的步骤中的一个或多个进一步包括从所述主要通道清除所述残余的液体样本和/或残余的液体。

27. 根据权利要求21到24中任一项所述的方法,其中所述一个或多个分支通道上的所述液体入口耦合到液体室,并且其中从所述液体入口传递液体的步骤中的一个或多个包括将所述液体从所述液体室排出到所述分支通道中。

28. 根据权利要求27所述的方法,其中所述液体室是可收缩泡罩,并且其中从所述液体入口传递液体的步骤中的一个或多个包括使所述可收缩泡罩收缩且由此喷出液体内容物通过所述液体入口、进入到所述分支通道中且进入到所述主要通道中。

29. 根据权利要求27所述的方法,其中从所述第一分支通道上的所述液体入口传递液体的步骤包括通过所述液体入口将洗涤缓冲液从所述液体室排出到所述第一分支通道中且进入到所述主要通道中;并且其中从所述第二分支通道上的所述液体入口传递液体的步骤包括通过所述液体入口将洗脱缓冲液从所述液体室排出到所述第二分支通道中且进入到所述主要通道中。

用于处理液体样本的射流卡盘和方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于处理液体样本的射流卡盘和方法,更具体来说,其中所述射流卡盘包括主要通道和接合所述主要通道的一个或多个分支通道。

背景技术

[0002] 样本制备和分析呈现许多后勤问题。常规地,在没有分析医学样本(例如血液、唾液、尿液以及拭子洗脱液)所必需的设备的局部手术中,许多所述样本被提供给医生,例如,全科医生(GP)或主治医师(PCP)。因此,必须将样本发送到其中分析样本的实验室。测试结果必须随后被核对且返回给GP以分析所述结果且做出诊断。此方法是不适当的。首先,存在样本运送中被丢失或与错误的患者错配的相当大的风险。此外,尽管技术的最近发展已经减少了执行测试所花费的总时间,但将样本发送到实验室所涉及的延迟是不令人满意的。

[0003] 然而,在实验室中存在的类型的分析系统是复杂的且通常难以从源样本提供足够量的纯目标以可靠地执行下游分析测定。这通常阻止局部GP手术能够现场执行此类测试。

[0004] 然而,近年来,已经努力减小分析系统的大小以使测试运行起来更快且更简单,且需要更小的量的样本。举例来说,“芯片实验室”(LOC)装置(微流体装置的子集)将在医院中执行的几乎所有医疗测试或诊断操作整合在单一微流体芯片上。形成此类微流体装置的通道处理较小流体体积且连接在一起以便实现所希望的功能,例如混合样本、移动样本通过装置、使样本与不同的试剂反应等等。这些芯片可以插入到机器中以控制测试的性能且测量结果。

[0005] 然而,已发现处理微流体装置中的样本可能非常困难。在如在常规LOC上存在的此类小通道中,难以施加外部力以将样本从一个位置移动到另一位置以在样本上执行不同的动作。还存在对仅仅使用毛细作用操作的LOC装置的复杂性的限制。此外,由于LOC的较小样本大小,所述装置具有减少的灵敏度且因此目标存在于样本中的概率减小。

[0006] 替代的方法是使用射流卡盘。射流卡盘的组件的大小大于微流体装置的组件的大小,并且因此移动样本通过各种不同位置以在其上执行不同的动作变得可能。这使得有可能执行比可以使用典型的LOC装置执行的更加复杂的测试,同时仍提供在局部GP手术中可能使用的分析系统。

[0007] 可用于医疗诊断的科学测定已经越来越涉及生物化学过程,例如聚合酶链反应(“PCR”)。PCR测定已经提供测定核酸的界定区段的存在的强有力的方法。因此希望在射流卡盘上执行PCR测定。

[0008] 将PCR减小到微芯片级对于便携式检测技术和高通量分析系统是十分重要的。所述方法可以用于针对特定病原体(例如沙眼衣原体细菌、HIV或任何其它病原微生物)具有特异性的核酸的存在测定体液。

[0009] 可商购的自动DNA扩增测定的引入已经允许更多实验室引入这些技术以用于试样的常规测试。然而,存在改进用于此目的的射流装置的需要。

[0010] 射流装置通常用于样本制备和生物学或化学液体样本的分析。在样本制备期间,

样本通常通过样本输入端口进入且在到达其中可以分析它的样本室之前可以沿着主要通道传递或进入到空腔中。另外的试剂、缓冲液、溶液或液体可以沿着通道传递以制备用于分析的样本。例如，当准备用于PCR分析的细菌样本时，裂解缓冲液可以用于裂解细菌，随后洗涤缓冲液可以通过以将任何不希望的样本基质冲刷到废物容器，且随后样本可以重新悬浮于最终洗脱缓冲液中以准备好用于PCR扩增。

[0011] 当使此系统自动化时出现问题，因为反应室中用于样本分析（例如PCR扩增）所需的所有试剂都应该被包含在其中可以控制操作插入样本的一个平台上。WO 97/16561提供测定系统，所述测定系统包括：包括反应室的第一组合件、包括热源的第二组合件以及包括多个流体室的第三组合件。所述组合件可以通过滑动或易位相对于彼此移动，因此例如，当第一和第三组合件邻接时导致所述组合件之间的流体联通。如WO 97/16561的实例2中所描述圆盘传送带包含十七个流体室，且当旋转时，这些流体室与反应室对准以便避免试剂的交叉污染。需要腔室完全对准以便允许流体联通，且需要存在足够体积的洗涤缓冲液和清洗溶液以确保去除痕量的杂质。

[0012] 在许多生物学分析系统中，具体来说，在使用扩增测定的系统中，重要的是，在执行分析之前从所述系统去除某些试剂。例如，可能极其重要的是，在执行PCR扩增之前去除所有痕量的裂解缓冲液。此外，当微流体装置可以再用于不同的样本时，重要的是，清洗装置以避免交叉污染。WO 2010/149995揭示在再使用之前使用清洗溶液（例如清洁剂、络合剂、碱或酸）或气冲来冲洗反应空腔。空气或气体可以进一步用于在流体通过之间干燥通道或空腔。单一、过长的流体路径长度需要较高压力以推动样本和试剂通过通道，并且还需要较大体积的清洗溶液以确保有效地清洗通道的整个长度以避免流体通过之间的交叉污染风险。

[0013] 用于避免使用单一流体通道的替代的设计描述于WO 03/078065和WO 2009/108260中且使用具有若干相交的通道的主要通道。这些通道可以连接到单独的输入端口、从主要通道偏移，且提供用于全自动系统的替代的设计，其中在开始使用时所有试剂都被包含在微流体装置上。所述通道可以替代地连接废液池且通过例如WO 03/078065中的分析区域。WO 2009/108260描述穿过主要通道冲洗清洗溶液以清洗微流体电路且使用空气来推动样本通过主要通道。

[0014] 尽管在通过单独不同的通道引入不同的液体或试剂时是有益的，但与主要通道相交的二级通道的引入将总是产生‘盲管段’。盲管段是流体并不流动通过的通道的区段，且被视为污染源。它们通常存在于其中侧通道与主要通道相交处，因为流体可能在盲管段处的相交点处或附近积聚，且留存在那儿直到下一流体通过，从而增加污染风险。

[0015] 举例来说，图16示出已知的微流体接合点B110、出口通道B111以及多个电路单元B112、B113、B114。微流体接合点B110是用于聚集多种液体的区域。出口通道B111能够从微流体接合点B110接收流体。出口通道B111包含与微流体接合点B110相连接的第一端、与废液池B115相连接的第二端，以及定位在出口通道B111的第一端和第二端之间的分析区域B116。每个电路单元包含：源通道B117，其具有能够接收样本流体的第一端和与微流体接合点B110相连接的第二端；分支通道B118，其在相交点B119处与源通道B117相连接；以及分流系统，其能够区别地将流动通过源通道的流体或者引导到微流体接合点B110中或者引导到分支通道B118中。分支通道B118进一步连接到废液池B120。当流体进入到电路单元B112中

时,流体沿着源通道B117流动到相交点B119且或者被引导继续通过源通道B117且进入到微流体接合点B110中,或者被引导到分支通道B118中。被朝向接合点B110引导的液体在接合点B110中聚集且流入出口通道B111中、通过分析区域B116且进入到废液池B115中。

[0016] 在图16中,若干盲管段B108存在于分支通道B118与源通道B117的相交点处,且存在于源通道B117与出口通道B111的相交点处。图17进一步图示接合主要通道B100的一系列分支通道B101、B102,以及在分支通道B101和B102中在或靠近这些相交点处的盲管段B108的存在。

[0017] 完全去除盲管段的存在是非常困难的。可以设计专门的阀门以减少盲管段,但仍存在与这些阀门相关联的可能允许流体积聚较小的有限容积。因此,在所属领域中需要提供一种微流体装置,所述微流体装置允许从二级通道将试剂添加到主要通道而没有交叉污染。

发明内容

[0018] 根据本发明的第一方面,提供一种用于处理液体样本的射流卡盘,其包括:主要通道,其用于穿过其将液体样本从上游端传递到下游端;以及接合所述主要通道的一个或多个分支通道,其用于在液体样本已通过一个或多个分支通道的下游之后将液体和气体引入到主要通道中,所述一个或多个分支通道包含第一分支通道,其中所述第一分支通道包括:气体入口,其用于将气体引入到第一分支通道中;液体入口,其用于将液体引入到第一分支通道中;以及阀门,其经配置以在其中它防止第一分支通道中的液体和气体传递到主要通道中的闭合位置与其中它准许第一分支通道中的液体和气体传递到主要通道中的打开位置之间移动。

[0019] 这允许在开始使用时将测试试剂等液体包含在射流卡盘上,且允许从独立于主要通道的通道引入液体,因此避免主要通道的污染。此外,可以将气体引入到分支和主要通道中以清洁所述通道并且还推动液体和样本通过所述主要通道。

[0020] 优选地,一个或多个分支通道进一步包括接合在第一分支通道下游的主要通道的第二分支通道,其中所述第二分支通道包括:气体入口,其用于将气体引入到第二分支通道中;液体入口,其用于将液体引入到第二分支通道中;以及阀门,其经配置以在其中它防止第二分支通道中的液体和气体传递到主要通道中的闭合位置与其中它准许第二分支通道中的液体和气体传递到主要通道中的打开位置之间移动。

[0021] 第二分支通道可以用于将不同的液体或试剂引入到主要通道中,且经安置使得可以在第一液体从第一分支通道通过之后引入第二液体。

[0022] 一个或多个分支通道上的所述或每一气体入口优选地包括用于防止液体和气体从分支通道流动通过气体入口的气体入口阀门。所述气体入口阀门减少气体入口被来自液体入口的液体污染的风险。

[0023] 优选地,一个或多个分支通道中的所述或每一阀门与主要通道间隔开,由此在分支通道中形成在阀门和主要通道之间的盲管段。与主要通道相交的二级通道的引入通常将产生‘盲管段’。这些盲管段充当污染风险。在一个或多个分支通道上气体入口和气体入口阀门的存在提供一种通过确保可以在下一液体的每一通过之前清除通道中的液体样本和/或液体来解决所述风险的方法。

[0024] 一个或多个分支通道中的所述或每一阀门可以位于分支通道和主要通道之间的接合点处。这可以减小分支通道的长度(因为不需要容纳另外的阀门),且因此节省射流装置上的空间。

[0025] 优选地,一个或多个分支通道上的所述或每一液体入口耦合到液体室。所述腔室包含射流卡盘上的液体,且防止将不利地影响装置的使用的液体的泄漏。

[0026] 优选地,所述或每一液体室是可收缩泡罩,所述可收缩泡罩经调适以在其收缩时将其中包含的液体喷出通过液体入口、进入到分支通道中且进入到主要通道中,以用于在液体样本已通过一个或多个分支通道的下游之后将液体引入到主要通道中。所述泡罩包含液体且提供用于在操作期间将液体释放到射流装置中的机构,所述机构不涉及外部引液组件。

[0027] 所述或每一液体室优选地包含试剂或缓冲液,例如裂解缓冲液、洗涤缓冲液或洗脱缓冲液。这些试剂可能能够执行细胞裂解且清洗样本以及确保样本准备好用于分析。

[0028] 优选地,当第一和第二分支通道接合主要通道时,耦合到第一分支通道中的液体入口的液体室包含洗涤缓冲液,并且其中耦合到第二分支通道中的液体入口的液体室包含洗脱缓冲液。因为洗涤缓冲液对于随后的下游反应是‘有毒的’(具体来说,它们防止洗脱缓冲液的动作),所以洗涤缓冲液首先通过且随后可以用气体通过来清洗/排空分支和主要通道。洗脱缓冲液随后可以通过通道且朝向下流到液体样本。

[0029] 优选地,射流卡盘包括用于连接到正压和/或表压的源的气动接口,所述气动接口包括多个端口,并且其中一个或多个分支通道中的所述或每一阀门或气体入口阀门是气动致动的阀门,其耦合到气动接口中的至少一个端口使得其可以由正压和/或表压的源致动。优选地,对应地在第一和第二分支通道中的第一和第二气体入口阀门耦合到气动接口中的相同端口,使得第一和第二气体入口阀门可以同时被致动。这简化卡盘的操作。

[0030] 一个或多个分支通道上的所述或每一气体入口优选地耦合到气动接口以用于连接到气体供应装置。

[0031] 优选地,一个或多个分支通道上的所述或每一气体入口耦合到气动接口以用于连接到气体供应装置以用于传递气体通过气体入口、进入到分支通道中且进入到主要通道中,以用于在液体样本已通过一个或多个分支通道的下游之后将气体引入到主要通道中。气体通过分支和主要通道有效地排空盲管段且清洁通道。气体可以进一步干燥通道中的液体残渣。

[0032] 优选地,所述或每一气动致动的阀门包括具有连接到分支通道的第一和第二开口的阀门室;以及柔性膜,其可在其中所述柔性膜密封第一和第二开口以防止流体流动通过分支通道的闭合位置与其中所述柔性膜与第一和第二开口间隔开以准许流体流动通过分支通道的打开位置之间移动。

[0033] 优选地,所述或每一阀门进一步包括具有在阀门室中的开口的流体通道,所述开口通过柔性膜与第一和第二开口分开,其中所述流体通道耦合到气动接口中的端口以用于在阀门室中施加正压或表压以在打开和闭合位置之间移动柔性膜。阀门室中的流体通道控制腔室的压力,从而使得柔性膜能够充当阀门。

[0034] 优选地,气动接口包括第一到第三端口,并且其中所述第一到第三端口对应地耦合到:i)第一分支通道中的阀门;ii)第二分支通道中的阀门;以及iii)第一分支通道中的气

体入口阀门和第二分支通道中的气体入口阀门;使得对应的阀门可以由通过对应的端口作用的正压和/或表压的源致动。第一和第二分支通道上的气体入口阀门的耦合使得能够同时控制这些阀门。

[0035] 根据本发明的第二方面,提供一种处理射流卡盘中的液体样本的方法,所述卡盘包括主要通道和接合主要通道的一个或多个分支通道,包含第一分支通道,其包括气体入口、液体入口以及阀门,所述方法包括:a)传递液体样本通过主要通道;b)将气体供应到气体入口;c)打开第一分支通道上的阀门,且从气体入口传递气体通过第一分支通道且进入到主要通道中以排空第一分支通道中的任何残余的液体样本;d)停止气体的供应;e)从液体入口传递液体通过第一分支通道且进入到主要通道中;f)将气体供应到气体入口;以及g)从气体入口传递气体通过第一分支通道且进入到主要通道中以从第一分支通道排空任何残余的液体。此方法尤其有效,因为使用者可以依赖于气体通过分支和主要通道来排空存在的任何盲管段,以及清理通道中的任何残余的液体样本或液体。

[0036] 优选地,射流卡盘进一步包括第一分支通道上的气体入口阀门,且将气体供应到气体入口的方法步骤(b)和(f)进一步包括打开气体入口阀门,并且其中停止气体的供应的步骤(d)进一步包括在停止气体的供应之前闭合气体入口阀门。这防止当液体从液体室喷出时液体从液体入口传递到气体入口中。

[0037] 根据本发明的另一方面,提供一种处理射流卡盘中的液体的方法,所述卡盘包括具有上游端和下游端的主要通道以及接合主要通道的一个或多个分支通道,包含第一分支通道和在第一分支通道下游的第二分支通道,每个分支通道包括气体入口、气体入口阀门、液体入口以及阀门,所述方法包括:a)传递液体样本通过主要通道;b)将气体供应到第一分支通道上的气体入口和第二分支通道上的气体入口;c)打开第一和第二分支通道上的阀门和气体入口阀门,且从第一和第二分支通道上的气体入口传递气体通过第一和第二分支通道且进入到主要通道中以排空第一和第二分支通道中的任何残余的液体样本;d)闭合第二分支通道上的阀门和气体入口阀门以及第一分支通道上的气体入口阀门;e)停止气体到第一分支通道上的气体入口和第二分支通道上的气体入口的供应;f)从第一分支通道上的液体入口传递液体通过第一分支通道且进入到主要通道中;g)将气体供应到第一分支通道上的气体入口和第二分支通道上的气体入口;h)打开第二分支通道上的阀门和气体入口阀门和第一分支通道上的气体入口阀门,且从第一和第二分支通道上的气体入口传递气体通过第一和第二分支通道且进入到主要通道中以排空第一和第二分支通道中任何残余的液体;i)闭合第一分支通道上的阀门和气体入口阀门以及第二分支通道上的气体入口阀门;j)停止气体到第一分支通道上的气体入口和第二分支通道上的气体入口的供应;k)从第二分支通道上的液体入口传递液体通过第二分支通道且进入到主要通道中;l)将气体供应到第二分支通道上的气体入口且打开第二分支通道上的气体入口阀门;以及m)从第二分支通道上的气体入口传递气体通过第二分支通道且进入到主要通道中以排空第二分支通道中的任何残余的液体。此方法允许两种液体试剂和液体样本通过主要通道。样本和液体在单独的步骤中的通过(气体在其间通过)确保在下一液体通过之前排空通道且清除存在的任何盲管段。这减少污染风险。

[0038] 优选地,方法步骤(l)和(m)进一步包括:将气体供应到第一分支通道上的气体入口且打开第一分支通道上的气体入口阀门,且从第一分支通道上的气体入口传递气体通过

第一分支通道且进入到主要通道中以排空第一分支通道中任何残余的液体。在洗脱缓冲液可能已经在上游通过的不太可能的事件中,此步骤确保第一分支通道也清除了任何洗脱缓冲液,这在样本和试剂体积被控制时是尤其重要的。

[0039] 当在使用中时,射流卡盘可以优选地进一步包括用于连接到正压的源的气动接口,并且其中一个或多个分支通道上的所述或每一气体入口耦合到气动接口以用于连接到气体供应装置,其中从气体入口传递气体的步骤中的一个或多个包括将气体从正气压的供应装置传递到分支通道中。

[0040] 优选地,从一个或多个分支通道上的气体入口传递气体且传递到主要通道中的步骤中的一个或多个进一步包括从主要通道清除残余的液体样本和/或残余的液体。这确保总体积的液体样本和/或液体被传递到主要通道的下游端,这如先前所陈述在液体体积将被精确控制时是非常重要的。

[0041] 优选地,一个或多个分支通道上的所述或每一液体入口耦合到液体室,并且其中从液体入口传递液体的步骤中的一个或多个包括将液体从液体室排出到分支通道中。所述或每一液体室可以优选地是可收缩泡罩,并且其中从液体入口传递液体的步骤中的一个或多个包括收缩可收缩泡罩且由此喷出液体内容物通过液体入口、进入到分支通道中且进入到主要通道中。

[0042] 优选地,从第一分支通道上的液体入口传递液体的步骤包括通过液体入口将洗涤缓冲液从液体室排出到第一分支通道中且到主要通道中;并且其中从第二分支通道上的液体入口传递液体的步骤包括通过液体入口将洗脱缓冲液从液体室排出到第二分支通道中且到主要通道中。这些步骤确保洗涤缓冲液和洗脱缓冲液独立地传递到主要通道的下游端,且因此避免缓冲液的任何污染(所述污染将导致洗脱缓冲液变成非活性的)。

附图说明

[0043] 图1是其中可以提供本发明的示例性射流卡盘的示意图。

[0044] 图2是其中可以提供本发明的示例性射流卡盘的俯视图。

[0045] 图3是图2的示例性射流卡盘的分解视图。

[0046] 图4是图2的示例性射流卡盘的外壳的透视图。

[0047] 图5是图2的示例性射流卡盘的泡罩子组合件的透视图。

[0048] 图6A是图2的示例性射流卡盘的气动层的俯视图。

[0049] 图6B是图2的示例性射流卡盘的气动层的底视图。

[0050] 图7是图2的示例性射流卡盘的气动箔片的俯视图。

[0051] 图8A是图2的示例性射流卡盘的射流层的俯视图。

[0052] 图8B是图2的示例性射流卡盘的射流层的底视图。

[0053] 图9是图2的示例性射流卡盘的射流箔片的俯视图。

[0054] 图10是图2的示例性射流卡盘的电极层的俯视图。

[0055] 图11是可以形成隔离的发明性方面的有利的阀门布置的截面视图。

[0056] 图12是可以形成隔离的发明性方面的另一有利的阀门布置的截面视图。

[0057] 图13a是可以形成隔离的发明性方面的有利的入口端口布置的截面视图。

[0058] 图13b是图13a的入口端口布置的透视截面视图。

- [0059] 图14a是可以形成隔离的发明性方面的有利的捕获柱布置的截面视图。
- [0060] 图14b是图14a的捕获柱布置的一部分的透视截面视图。
- [0061] 图15a是可以形成隔离的发明性方面的有利的废物室布置的截面视图。
- [0062] 图15b是图15a的废物室布置的透视截面视图。
- [0063] 图16是示出盲管段的问题的互连通道的示例性系统。
- [0064] 图17是示出盲管段的问题的通道的另一图示。
- [0065] 图18a是根据本发明的第一实施例的在射流卡盘内的通道的示意图。
- [0066] 图18b是图13a中示出的第一实施例的替代的布置。
- [0067] 图19a是根据本发明的第二实施例的在射流卡盘内的通道的示意图。
- [0068] 图19b是图14a中示出的第二实施例的替代的布置。
- [0069] 图19c是图14a中示出的第二实施例的另一替代的布置。
- [0070] 图20a是适合用于本发明的泡罩的截面视图。
- [0071] 图20b是图15a中示出的泡罩的俯视图。
- [0072] 图21a是适合用于本发明的阀门的截面视图,其中所述阀门在闭合位置中。
- [0073] 图21b是图16a的阀门的截面视图,其中所述阀门在打开位置中。
- [0074] 图22是根据本发明的第三实施例的在射流卡盘内的通道的示意图。
- [0075] 图23是根据本发明的第四实施例的在射流卡盘内的通道的示意图。
- [0076] 图24是示出在操作图18a中示出的卡盘的方法中的步骤的流程图。
- [0077] 图25是示出在操作图19a中示出的卡盘的方法中的步骤的流程图。

具体实施方式

[0078] 现在将在其中实施本发明的示例性射流卡盘的情形下描述本发明的实施例。尽管不必理解本发明,但提供对射流卡盘的结构、制造、功能和用途的原理以及用于执行测试的相关联方法的大体描述是有益的。

[0079] 经选择以说明本发明的示例性射流卡盘和相关联方法用于使用PCR扩增和电化学检测来检测沙眼衣原体细菌。然而,技术人员将理解,本发明不限于示例性射流卡盘和相关联方法,且适合用于各种不同的卡盘以用于广泛多种的样本分析技术或生物学测定;例如,在液体样本中的靶核酸序列的测定。

[0080] 所属领域的技术人员将理解,本文中所描述且附图中所说明的本发明的装置和方法是非限制性示例性实施例且本发明的范围仅通过权利要求书界定。结合一个示例性实施例所说明或者描述的特征可以与其它实施例的特征组合。此类修改和变化包含在本发明的范围内。

[0081] 示例性卡盘包括:射流部分,样本流动通过所述射流部分且其中进行核酸扩增和检测;气动部分,其控制通过射流部分的流;以及至少两个电极,其提供用于所关注的经扩增核酸的检测的电位差。射流部分和气动部分可以由射流层、射流箔片、气动层以及气动箔片构造,例如下文关于示例性卡盘描述的那些射流层、射流箔片、气动层以及气动箔片。然而,射流部分未必仅由射流层和射流箔片构成且气动部分未必仅由气动层和气动箔片构成。确切地说,所述层可以相互作用以产生射流部分和气动部分,使得所述层中的全部或一些的各部分构成每个部分。射流部分是指卡盘的提供允许受控样本流的功能的特定区域,

且气动部分是指卡盘的提供控制通过射流部分的流的功能的特定区域,而非指卡盘的特定层。

[0082] 外壳、射流部分和气动部分由塑料制成。塑料意指可以在较软时成形且随后被硬化的合成或天然有机材料,包含树脂、树脂状物质、聚合物、纤维素衍生物、酪蛋白材料以及蛋白质塑料。可以构造卡盘的塑料的实例包含但不限于热塑性塑料,例如聚碳酸酯、聚对苯二甲酸乙二酯、环烯烃共聚物(例如黄宝石、丙烯腈丁二烯苯乙烯);以及热塑性弹性体,例如聚丙烯。塑料外壳、射流部分和气动部分可以包含不由塑料制成的组件(例如,由金属箔制成的泡罩、在样本入口处的金属嵌件),但所述组件主要由塑料形成。塑料材料的使用促进卡盘的经济制造。

[0083] 尽管气动和射流箔片可以由金属箔制成,但优选的材料是塑料,包含上述塑料。具体来说,优选的是,箔片是聚对苯二甲酸乙二酯/聚丙烯复合物。

[0084] 靶核酸序列是将在样本中检测到的任何核酸。将在卡盘中被扩增且检测到的靶核酸将通常是DNA,但还可能扩增且检测RNA。在一些实施例中,卡盘可以准许DNA和RNA靶两者的扩增和/或检测。

[0085] 液体样本是被引入到卡盘以便确定所关注的靶核酸是否存在的组成。所述样本可以是其中待检测的核酸疑似存在的组成(例如,用于临床诊断),或可以是其中待检测的核酸有可能存在的组成(例如,用于污染测试)。

[0086] 液体样本可以具有各种来源。举例来说,所述液体样本可以是来自动物或植物获得的材料(例如,用于感染的诊断或用于基因分型)。此类样本可以在微创或无创的情况下获得,例如,所述样本可以使用拭子从动物获得,或可以是体液。作为替代方案,所述样本可以是来自食品或水获得的材料(例如,用于污染测试)。所述样本将通常包含细胞,且靶核酸(如果存在)可以从卡盘内的这些细胞提取。所属领域的技术人员将了解,样本在被引入到卡盘之前可以被稀释或以其它方式进行处理,但优选的是,卡盘可以处理尚未以此方式进行预处理的材料。

[0087] 从其获得样本的动物可以是脊椎动物或非脊椎动物。脊椎动物可以是哺乳动物。哺乳动物的实例包含但不限于小鼠、大鼠、猪、狗、猫、兔、灵长类动物或类似者。所述动物可以是灵长类动物,且优选地是人。因此卡盘可以用于人类样本的临床诊断。

[0088] 除分析样本之外,卡盘还可以分析阳性和/或阴性对照以提供卡盘如预期一般起作用的确认。对照组可以由使用者引入到卡盘中,或可以在使用之前包含在卡盘内。

[0089] 包含内部的阳性对照核酸允许使用者识别是否已经获得样本的阴性结果,因为核酸扩增已经失败(假阴性)。如果尽管阳性对照核酸存在于扩增室中,但在检测室中未能检测出所述核酸,那么使用者将能够将测试识别为可能的假阴性结果,且可以执行另一测试。

[0090] 包含内部的阴性对照组允许使用者识别是否已经由于污染的存在错误地获得阳性结果。阴性对照可以包括在没有必需的组分的情况下在其中不提供核酸或其中样本经受扩增反应的腔室中执行PCR,例如没有引物的PCR。如果尽管核酸既定不存在于扩增室中,但仍在检测室中检测到所述核酸,那么使用者将能够将测试识别为可能的假阳性结果,且可以执行另一测试。

[0091] 阳性对照核酸可以是将在用于卡盘中的样本中发现的任何核酸。内部对照DNA可以从细菌获取,所述细菌并不对动物致病且包含高度特定针对所述细菌的核酸。从其可

以获取动物样本的对照核酸的可能的细菌的一个实例是黑胫病菌,但可以使用将不存在于样本中的任何对照核酸。

[0092] 卡盘的射流部分包括样本流动通过的通道和腔室。通过卡盘的样本流在两种方式被控制。首先,射流部分具有气体入口。所述气体入口连接到气体供应装置,且气体经由此入口注入到射流部分中允许朝向检测室将样本向下游推动通过卡盘。气体供应装置可以由阅读器(reader)提供。作为替代方案,气体供应装置可以是机载气体供应装置。优选地,气体供应装置由外部源提供且气体入口连接到气动回路,使得气体供应装置经由卡盘上的气动入口提供。第二,至少一个气动控制的阀门控制样本通过射流部分的局部移动。所述气动控制的阀门可以独立于其它气动控制的阀门而被控制,且可以独立于大体上导致样本经由气体入口的下游移动的气体供应装置而被控制。气体入口和气动控制的阀门还准许样本冲过射流部分(例如)以排除过量体积的材料。射流部分还具有排气装置,所述排气装置允许空气和废料离开射流部分的通道和腔室而没有压力的积聚出现在卡盘中。优选地,排气装置包括废物室和/或废物出口。

[0093] 卡盘的射流部分包含用于细胞裂解和核酸分离的试剂和/或物理组件。这些试剂和/或物理组件可以是能够裂解细胞且使核酸与细胞碎片以及其它细胞组分分离的任何试剂或物理组件。举例来说,它们可以包括(i)裂解缓冲液,其能够导致可能存在于样本中的靶细胞裂解,例如包含壬基苯氧基聚乙氧基乙醇(可用作NP-40)或叔辛基苯氧基聚乙氧基乙醇(可用作曲通X 100)等清洁剂或包含异硫氰酸胍的缓冲液,和/或(ii)捕获支架或柱,其专门地结合核酸但不结合其它不希望的细胞组分(例如,蛋白质和脂质)。捕获柱包括捕获过滤器且可以另外包括深度过滤器。过滤器可以由玻璃纤维制成(可用作惠特曼过滤器),或可以由二氧化硅制成,但可以使用能够使核酸与其它细胞组分分离的任何柱或支架。可以进行使用洗涤缓冲液去除细胞碎片和其它细胞组分的洗脱,其后是使用洗脱缓冲液从捕获支架或柱洗脱分离的核酸的洗脱,使得捕获柱可以使核酸与细胞碎片和其它细胞组分分离。

[0094] 样本流动通过的通道将样本入口流体地连接到其中可以进行核酸扩增的至少一个扩增室。扩增室的目的是准许存在于样本中的任何所关注的靶核酸(以及,当存在时,任何阳性对照核酸)的扩增。可以使用任何核酸扩增方法且下文关于示例性卡盘更详细描述这些。所需用于不同核酸扩增方法的不同的核酸扩增试剂是所属领域中众所周知的。这些试剂提供于扩增室中或提供于扩增室的上游,使得样本(和任何阳性对照组)一旦到达扩增室就包含用于核酸扩增的所有必需的试剂。根据待检测靶核酸的核酸扩增方法的调适也是所属领域中众所周知的(例如,引物的设计)。技术人员因此将能够相应地调适用于核酸扩增的试剂。术语“腔室”不指示任何特定的大小或几何结构,而是意指在射流部分内经设计以准许发生核酸扩增的区域。因此,举例来说,所述腔室可以是其中当发生所需用于核酸扩增的步骤(例如,热循环等)时样本可以流体地隔离(例如,经由气动控制的阀门的使用),且所述腔室可以位于卡盘内,使得其接近所需的任何外部资源(例如,紧邻卡盘阅读器内的热源,由此准许热循环发生)。

[0095] 多个测试扩增通道和/或腔室可以包含于卡盘中。不同的测试扩增通道和/或腔室可以包含所需用于扩增所关注的不同核酸的试剂。因此使用多个扩增测试通道和/或腔室允许同时(包含任何控制组)在单一卡盘上执行多个测试。作为替代方案,用于多个不同核

酸的扩增的试剂可以存在于单一扩增室中,且不同的核酸(无论是多个靶核酸还是某一靶核酸和对照核酸)可以在相同扩增室中同时扩增。

[0096] 样本在核酸扩增之后流动通过的另一通道将至少一个扩增室流体地连接到其中可以检测到核酸扩增的结果的至少一个检测室。在检测室中或在检测室的上游的是用于核酸检测的试剂,使得样本一旦到达检测室就包含用于检测的所有必需的试剂。用于核酸检测的试剂可以对特定靶核酸具有特异性,即,其可以允许检测具体的核酸序列的存在。作为替代方案,用于核酸检测的试剂可以是用于检测任何核酸的存在的通用试剂。如果在检测之前去除了除靶核酸外的所有核酸,那么可以使用此类通用试剂。例如,这可以通过提供能够水解存在于样本中的除靶核外的所有核酸的核酸酶来实现。(例如)通过将化学改质包含在引物中,可以保护经扩增靶核酸免受水解,所述引物并入到经扩增产物中且不能被水解。用于核酸检测的试剂在下文关于示例性卡盘进行描述但通常包括包含标记的探针。所述探针能够与已经在扩增室中扩增的经扩增核酸杂交。在探针与经扩增核酸杂交之后,核酸的检测可以经由来自标记的信号中的可检测变化而进行。在一些实施例中,所述变化可由探针的水解导致。当探针被水解时,水解通常使用双链特异性核酸酶来实现,所述双链特异性核酸酶可以是核酸外切酶或核酸内切酶。优选地,核酸酶是T7核酸内切酶。来自标记的信号能够经受在探针的水解之后的变化。这是由于当标记从结合到探针的其余部分移动到脱离探针的其余部分或结合到单核苷酸或探针的较短部分时在所述标记的环境中的变化导致。可以使用的探头的类型和检测方法的进一步细节可以在希利尔(Hillier)等人在《生物电化学》63(2004)第307到310页上的描述中找到。作为替代方案,可以使用导致来自标记的信号中的可检测变化(其并不依赖于探针的水解)的方法,例如,见伊哈拉(Ihara)等人在《核酸研究》1996年第24卷第21期第4273到4280上描述。标记的环境中的此变化引起来自标记的信号中的变化。可以检测来自标记的信号中的变化以便检测所关注的核酸的存在。

[0097] 当使用阳性对照核酸时,用于核酸检测的试剂将另外包含阳性对照探针,所述探针包含标记。阳性对照探针能够与经扩增对照核酸杂交。由阳性对照组的标记提供的信号与靶探针可以相同,但存在于单独的检测室中,使得可以区分与对照组和测试核酸相对应的信号。作为替代方案,由对照组的标记提供的信号与靶探针可以不同,使得即使探针存在于相同的检测室中,信号也可彼此区分。

[0098] 多个测试检测通道和/或腔室可以包含于卡盘中。不同的测试检测通道和/或腔室可以包含所需用于检测所关注的不同核酸的试剂。因此,使用多个检测测试通道和/或腔室允许同时在单一卡盘上执行多个测试。作为替代方案,用于多个不同核酸的检测的试剂可以存在于单一检测室中,且不同的核酸(无论是多个靶核酸还是某一靶核酸和对照核酸)可以在相同检测室中同时检测。

[0099] 标记可通过使用卡盘的电极来检测,并且因此标记将通常是电化学标记,例如二茂铁。可以使用的标记的实例可以在W003/074731、W02012/085591以及PCT/GB2013/051643中找到。由标记发出的信号可以通过卡盘阅读器检测到。

[0100] 卡盘的气动部分包括各自控制至少一个气动控制的阀门的至少一个气动回路。气动部分通过打开和闭合气动控制的阀门来控制通过卡盘的样本流。阀门的打开和闭合通过在气动回路中通过气动压力入口施加的气动压力中的变化控制。通常,卡盘包含许多气动控制的阀门。气动控制的阀门可以通过单独的气动压力入口控制。这些阀门可以用于防止

样本向下游移动通过射流部分直到已经执行必需的步骤和/或用于防止样本向上游的不希望的反向移动。例如,阀门可以提供在至少一个扩增室的上游以便防止下游移动到至少一个扩增室中,直到细胞裂解和核酸分离已经发生。在细胞裂解和核酸分离之后,在至少一个扩增室的上游的阀门可以打开以便允许下游流。所述阀门随后可以再次闭合,以防止回流腔室朝向样本入口返回。

[0101] 所述卡盘包括至少两个电极,所述电极可以提供跨越至少一个检测室的电位差。所述电位差使得电流流动通过至少一个检测室,由此准许对来自电化学活性标记的信号进行检测。

[0102] 现将参考附图描述根据以上描述操作的示例性卡盘。

[0103] 1. 示例性卡盘

[0104] 1.1 概述

[0105] 下文描述的示例性卡盘既定为用于对引入到卡盘中的样本执行测试的一次性使用的一次性卡盘。示例性卡盘是具有适当的大小(如下文详述)的通道的射流卡盘。然而,本发明可以在微流体装置或LOC上执行。一旦测试已经运行,优选的是,卡盘就被处理掉。然而,如果需要,卡盘可以被发送用于再处理以使得它能够被再次使用。

[0106] 优选的是,卡盘包括用于执行所选的测试所必需的所有生物制剂。例如,示例性卡盘用于检测所关注的病原体的存在、不存在或量。可以检测任何病原体。可以通过卡盘检测的病原体的实例是沙眼衣原体、阴道毛滴虫、淋球菌、生殖支原体以及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。为此,卡盘包括用于核酸扩增的试剂。核酸扩增可以使用任何核酸扩增方法执行。核酸扩增方法可以是热循环方法,其中执行所述方法的温度发生变化,使得扩增的不同步骤能够在循环内在不同温度处进行。例如,引物的熔化、退火以及延伸可以各自在不同温度处执行。通过在温度之间循环,可以控制所述方法的步骤中的每一个的时序。作为替代方案,核酸扩增可以是其中温度保持恒定的等温方法。在热循环和等温核酸扩增方法两者中,温度在核酸扩增期间得到控制。

[0107] 核酸扩增方法的实例是聚合酶链反应(PCR)、连接酶链反应(LCR)、链置换扩增(SDA)、转录介导扩增、核酸序列依赖性扩增(NASBA)、解旋酶依赖性扩增以及环介导等温扩增。用于核酸扩增的试剂将取决于所使用的核酸扩增方法而改变,但包含聚合酶和核苷酸三磷酸。

[0108] 如下文所解释,所述卡盘还包括检测试剂,所述检测试剂能够检测经扩增核酸的存在或不存在,所述经扩增核酸是核酸扩增方法的产物。用于核酸检测的试剂包括能够与经扩增核酸杂交的探针。所述探针包含二茂铁标记。

[0109] 在探针与经扩增核酸杂交之后,核酸的检测可以经由来自标记的信号中的可检测变化而进行。所述变化由探针的水解导致,所述水解使用双链特异性核酸酶实现。核酸酶是T7核酸内切酶。二茂铁在其是探针的部分时或在其仅附接到单核苷酸时给出不同的电化学信号,并且因此容易检测到水解。因此,来自标记的信号中的变化准许对所关注的核酸的存在进行检测。

[0110] 电极允许在来自标记的信号中的可检测变化,所述变化在存在待检测的靶核酸的情况下出现。

[0111] 所述卡盘经配置用于与卡盘阅读器(未图示)一起使用。所述卡盘包括多个气动、

机械、热和电气接口(下文更详细描述),阅读器通过所述接口与卡盘交互以执行测试。因此,在使用中,卡盘将插入到阅读器中,且阅读器将被激活以经由接口开始与卡盘交互以执行测试。出于理解本发明的目的,不必精确描述卡盘如何与阅读器交互以执行特定的测试且提供测试结果,但下文提供卡盘的示例性操作的概述。

[0112] 1.2 示例性卡盘的示意图

[0113] 在详细地解释示例性射流卡盘的组件的结构和布置之前,参考图1中示出的示意图描述在高层级处的示例性卡盘的布局是有帮助的。

[0114] 就通过卡盘的液体流(包含液体样本)而言考虑卡盘的总布局是方便的。除非下文另外规定,否则包含液体样本和液体缓冲液的液体的通道被称作‘流体路径’,其具有上游端和下游端。除非下文另外规定,‘下游’一般是指液体的流动方向,且‘上游’是指与流动方向相反的方向。示例性卡盘中的流体路径可具有不同分支(且因此形成不同的流体路径),但所有路径都具有准许技术人员识别上游和下游方向的可辨别流动方向。然而,存在此一般定义的例外,所述例外是当在混合室10和波纹管20之间泵送液体样本时的情况。在此情况下,流体在与其一般的流体流动方向相反的方向上被泵送回上游,所述一般的流体流动方向是下游。此混合用以混合裂解和样本且用以再水化内部对照组。

[0115] 液体样本在样本混合室10处通过入口端引入到卡盘中。优选的入口端的特定布置自身可以形成卡盘的隔离的发明性方面,如下文在章节3中进一步描述。样本指示器12流体地耦合到样本混合室10,使得引入到样本混合室10中的样本在样本指示器12中可见。还连接到样本混合室10的是包含裂解缓冲液的泡罩14。裂解缓冲液包括异硫氰酸胍。一旦样本已经引入到样本混合室10中,且测试开始,裂解泡罩14就收缩以便将裂解缓冲液排出到样本混合室10中,其中所述裂解缓冲液与引入其中的液体样本混合。

[0116] 沿着主要通道16的样本混合室10的下游是粗过滤器18。当液体样本通过主要通道16时,粗过滤器18滤除液体样本中的任何大碎片,例如皮肤或体毛。

[0117] 沿着主要通道16的粗过滤器18的下游是波纹管20,其具有上游波纹管阀22a和下游波纹管阀22b。如下文更详细地描述,波纹管20与上游和下游阀门22a到b一起能够将液体样本从流体路径的上游端(即,从样本混合室10)泵送到下游端。总体而言,这借助波纹管20内的柔性膜和上游和下游波纹管阀22a到b实现,所述柔性膜和波纹管阀致动以产生局部压差以一方面将液体样本从样本混合室10吸入到波纹管20中,且另一方面通过主要通道16将液体样本从波纹管20进一步吸到下游。这通过阀门中的柔性膜的仔细地精心设计的气动致动实现。优选的阀门的特定布置自身可以形成卡盘的隔离的发明性方面,如下文在章节3中进一步描述。

[0118] 沿着主要通道16的波纹管的下游是捕获柱24。捕获柱24的目的是使核酸与细胞碎片和其它细胞组分分离。捕获柱包括皆由玻璃纤维制成的捕获过滤器和深度过滤器。优选的捕获柱的特定布置自身可以形成卡盘的隔离的发明性方面,如下文在章节3中进一步描述。

[0119] 两个分支通道26、28接合在下游波纹管阀22b与捕获柱24之间的主要通道16。分支通道的目的是引入用于执行所希望的测试所必需的液体缓冲液。例如,在通过示例性卡盘执行测试的情况下,一旦样本已经通过,就有必要将洗脱缓冲液和洗涤缓冲液引入到主要通道中。洗涤缓冲液包含于洗涤缓冲液泡罩30中且洗脱缓冲液包含于洗脱缓冲液泡罩32

中。将洗涤缓冲液和洗脱缓冲液引入到主要通道16中对应地通过洗涤缓冲液阀门34和洗脱缓冲液阀门36控制。在测试中的适当的点处,洗涤和洗脱缓冲液泡罩30、32收缩以便将洗涤和洗脱缓冲液排出到分支通道26、28中且由此通过洗涤和洗脱缓冲液阀门34、36排出到主要通道16中。

[0120] 沿着主要通道16的废物分支16a的捕获柱24的下游是废物室38。优选的废物室的特定布置自身可以形成卡盘的隔离的发明性方面,如下文在章节3中进一步描述。废物室38的目的是收集除核酸外的细胞碎片和细胞组分且容纳它们,由此防止它们进入测试通道54a或对照通道54b。废物室38通过废物出口40排放到大气中,且在废物室38和废物出口40之间提供气溶胶撞击器42以防止颗粒物质从废物室38漏出到大气中。在主要通道16的主要通道废物分支16a中的废物室阀门44准许和防止液体在测试期间在适当的点处传递到废物室38中。

[0121] 沿着主要通道16的洗脱分支16b的捕获柱24的下游是洗脱室46。洗脱室46的目的是允许样本制备澄清且允许气泡在样本进入扩增室之前散开。在主要通道16的洗脱分支16b中的洗脱室阀门48准许和防止液体在测试期间在适当的点处传递到洗脱室46中。

[0122] 洗脱室46的下游是旋绕的混合通道52。所制备的样品在通过隔离阀50之前在此处混合。

[0123] 在本申请案中,在隔离阀50上游的组件被称作被包括在卡盘的‘前端’中,而在隔离阀50下游的组件被称作被包括在卡盘的‘后端’中。广义地说,液体样本经制备用于在卡盘的前端中分析,且在卡盘的后端中对样本执行分析。

[0124] 打开隔离阀50以准许所制备的液体样本从卡盘的前端传递到卡盘的后端。在测试中的适当的点处,在液体样本已经制备且在卡盘的后端内以用于分析之后,闭合隔离阀50以防止样本中的任一个再进入前端。一旦隔离阀50闭合,它就不能再次打开。隔离阀50还充当在电源故障的情况下的安全保护,其中阅读器闭合隔离阀50以防止泄漏。

[0125] 在隔离阀50的下游,流体路径分成扩增测试通道54a和扩增对照通道54b。扩增通道54a到b中的每一个包括扩增室56a到b,其具有扩增室入口阀门58a到b和扩增室出口阀门60a到b。任何核酸扩增方法都可以在核酸扩增室中执行。如果使用PCR,那么核酸扩增室包含耐热DNA聚合酶、dNTP、能够与待扩增的核酸杂交的一对引物。可选地,核酸扩增室可以另外包含缓冲盐、MgCl₂、钝化剂、尿嘧啶N糖基化酶和dUTP。可以使用的耐热DNA聚合酶的实例是来自水生栖热菌的Taq聚合酶。

[0126] 示例性卡盘中的核酸扩增室中的每一个包括呈形成于射流层中的第一和第二浅凹孔形式的试剂容纳特征。将用于卡盘中的试剂被放置在凹孔中。在示例性卡盘中,通过将测试专用的试剂和通用试剂放置在不同凹孔中而将两者彼此隔离。因此,测试专用的试剂被放置在腔室中的第一凹孔中且通用试剂被放置在腔室中的第二凹孔中。通过单独地放置试剂,更容易在制造期间用测试专用的试剂的不同集合交换所述测试专用的试剂,以便执行不同的测试,同时将通用试剂保持原样。

[0127] 在示例性卡盘中,核酸扩增室与检测室的比值是1:2。所制备的样品在隔离阀50处进入卡盘的后端且被分到两个核酸扩增室中。在处理之后,来自核酸扩增室的样本的两个经处理测量结果中的每一个被分到两个检测室中。因此,对于引入到示例性卡盘中的每个样本,四个检测室可以从两个核酸扩增室填充,因此促进双重扩增和4重检测。

[0128] 然而,应了解,可以提供一个或三个或三个以上核酸扩增室以提供所希望的任何水平的多重,且可以相应地调整所提供的检测室的数目以维持核酸扩增室与检测室的1:2比值。

[0129] 比值1:2对于示例性卡盘是优选的,因为与用于检测室中的检测所需的的不同标记的数目相比,此比值允许测定两倍数目的靶核酸。然而,应了解,所述比值可以取决于液体样本的标记和PCR靶的数目改变。举例来说,所述比值可以是1:1、1:3或1:n,使得当存在标记的数目的n倍的多重PCR靶时,存在从每个流体路径的主要通道分支的n个检测室。

[0130] 对沙眼衣原体具有特异性的PCR引物与用于核酸扩增所需的其它试剂一起在扩增测试通道中的扩增室中脱水。对阳性对照核酸具有特异性的PCR引物与用于核酸扩增所需的其它试剂一起在扩增对照通道中的扩增室中脱水。从黑胫病菌获取的阳性对照核酸还提供在扩增对照通道中的扩增室中。当液体样本到达所述经脱水试剂时,使所述试剂复水。

[0131] 在扩增室出口阀门60a到b的下游,扩增通道54a到b中的每一个分成两个另外的检测通道,从而产生用于每个扩增室的两个检测室,从而总共给出共计四个检测室62a到d。包含靶探针的用于核酸检测的试剂在测试扩增室56a或56b下游的检测室62a到d中脱水。包含对照探针的用于核酸检测的试剂在对照扩增室56a或56b(无论哪个都不是上述测试室)下游的检测室中脱水。每个检测室62a到d具有其自身的气弹簧64a到d,所述气弹簧在流体路径的下游端形成盲端。

[0132] 用于核酸检测的试剂提供于检测室中。用于核酸检测的试剂包含具有二茂铁标记的探针。这些探针能够与经扩增核酸杂交。在探针与经扩增核酸杂交之后,探针由双链特异性核酸酶水解,所述双链特异性核酸酶导致标记脱离探针的其余部分。如上文所解释,标记脱离探针的其余部分导致来自标记的信号中的可检测变化。在单独的检测室中提供靶探针的对照探针,且靶核酸和对照核酸的检测在不同的检测室中进行,使得信号可彼此区分。

[0133] 在扩增出口阀门60a到b的下游但产生四个检测通道的分叉的上游,两个旁通通道66a到b对应地接合两个扩增通道54a到b。旁通通道66a到b的目的是在液体样本进入检测室62a到d之前去除扩增通道54a到b内的过量的液体样本。旁通通道66a到b连接到旁通阀68,所述旁通阀还在隔离阀50的下游的主要通道16的洗脱室分支16b分成扩增通道54a和54b之前,流体地耦合到所述通道。

[0134] 卡盘中的优选的腔室的特定布置,例如第一和第二扩增室或第一到第四检测室,自身可以形成卡盘的隔离的发明性方面,如下文在章节3中进一步描述。

[0135] 应了解,示例性卡盘中的扩增室的数目和检测室的数目可以取决于优选的实施方案而改变。此外,在不脱离如由权利要求所界定的本发明的范围的情况下,通道、腔室、阀门等等的其它配置是可能的。

[0136] 现将参考图2到10解释上文介绍的示例性卡盘的各种组件的物理结构和操作。

[0137] 1.3 示例性卡盘的物理结构

[0138] 1.3.1 概述和示例性卡盘的外部特征

[0139] 图2中示出示例性卡盘。如上文所描述,阅读器通过多个接口与卡盘交互。示例性卡盘100中示出的接口是:气动接口101;电气接口102;旁通阀接口103;以及隔离阀接口104。下文更详细描述这些接口中的每一个。应了解,取决于优选的实施方案,可以提供更多或更少的接口。

[0140] 还在卡盘中提供但未示出的是热接口。热接口允许调节扩增室的温度以允许进行核酸扩增。

[0141] 图2中示出的示例性卡盘100包括用于插入到阅读器中的插入端105和非插入端106。接近非插入端106的是用于将样本引入到样本混合室10中的样本入口107。在示例性卡盘中,样本将通常包含细胞,且可以从这些细胞提取靶核酸(如果存在),但在其它实施方案中可以使用其它流体样本,例如拭子洗脱液、尿液、精液、血液、唾液、大便汗水和眼泪。所述样本可以使用例如移液管通过样本入口107引入到样本混合室10中。

[0142] 示例性卡盘100和阅读器经配置使得当卡盘插入到阅读器中时,所有前述接口都可通过阅读器致动。另一方面,样本入口107保持在阅读器外部,使得在卡盘插入到阅读器中时可以将样本引入到样本混合室10中。

[0143] 图2中示出的示例性卡盘100进一步包括样本指示器窗口109,样本指示器12通过所述窗口可见以确定是否已经将样本引入到样本混合室10中。

[0144] 示例性卡盘100中的所有气动、机械和电气接口位于所述卡盘的相同面上,所述面在此情况下为顶面110。热接口(未图示)提供在卡盘的底部表面上。这简化阅读器的设计,所述设计因此可以提供与在阅读器的相同区域中的那些接口交互的相关联的气动、机械和电气部件,由此充分利用空间。它还使得能够远离气动、机械和电气部件而提供阅读器的热部件。

[0145] 1.3.2 卡盘的内部组件

[0146] 图2中示出的示例性卡盘100由现在将描述的各种组件形成。图3示出图2的示例性卡盘100的分解视图。卡盘100从上到下包括:外壳111、泡罩子组合件112、气动箔片113、气动层114、流体层115以及射流箔片116。图3中还示出的是电极层117、两个过滤器118以及多个吸收垫119,下文将更详细描述所述组件。

[0147] 外壳111由丙烯腈丁二烯苯乙烯制成。气动和射流箔片113、116由聚对苯二甲酸乙二酯/聚丙烯复合物制成。气动和射流层114、115由聚丙烯制成。

[0148] 除外壳111、过滤器118和垫片119之外,前一段中所提到的组件中的每一个粘附到其相邻组件。因此,泡罩子组合件112粘附到气动箔片113,所述气动箔片粘附到气动层114,所述气动层粘附到射流层115,所述射流层粘附到射流箔片116。电极层117也粘附到射流层115。

[0149] 各层到彼此的粘附与相关联的腔室、阀门、泵、波纹管以及其它组件一起提供卡盘中的一系列液密通道。穿过其传递液体样本的通道是液密的且穿过其传递气体的通道是气密的。可选地,所有组件都是液密且气密的。例如,当气动和射流层包夹在一起且对应地粘附到气动和射流箔片时,形成于气动和射流层的一侧或两侧中的凹口和开口产生提供前述通道、腔室、阀门、泵、波纹管以及其它组件所必需的形状。

[0150] 现将更详细描述上文在图3中所提及的组件中的每一个。

[0151] 1.3.3 外壳111

[0152] 图4更详细示出外壳111。如图所示,外壳111包括大体上矩形的上表面120和在所有四个侧面(其中的两个在图4中可见)上从其垂下的壁121。外壳111的主要目的是保护卡盘的某些组件,最主要的是泡罩子组合件112和隔离阀接口104。因此应注意,外壳111短于气动和射流层114、115,使得当组装卡盘100时所述外壳仅上覆于那些层的一部分。在示例

性卡盘100中,气动接口101、电子接口102以及旁通阀接口103未被外壳111覆盖以提供阅读器接近的便利性。

[0153] 外壳111的上表面120具有在其中的三个孔口122a到c,每个孔口具有从所述孔口的外周垂下的壁以在组装卡盘时形成三个凹口。所述凹口的目的是容纳泡罩子组合件112的泡罩,使得泡罩可以由阅读器接近和按压,但另外被保护免受意外撞击。当然地,因为示例性卡盘包括三个泡罩,所以外壳111包括形成三个相对应的凹口的三个相对应的孔口122a到c。应了解,取决于优选的实施方案,可以提供更多或更少的泡罩、孔口和凹口。替代地,外壳111可以包括形成容纳所有可用泡罩的单一凹口的单一孔口。

[0154] 外壳111的沿着外壳111的长度在卡盘100的插入端105和非插入端106之间延伸的侧壁121包括沿着其下部边缘的至少一部分的凸缘123。凸缘123的目的是双重的。首先,所述凸缘包括一个或多个窗124a到b,其用于接收形成于气动层114中的相对应的数目的突出部以将卡盘100固持在一起。第二,当组装卡盘时,凸缘123经标定尺寸以便突出超出射流箔片116的下表面,使得射流箔片116悬置在其上放置有卡盘100的平坦表面上方。此防止可能另外导致的对射流箔片116的意外损害。

[0155] 尽管在图4中所描绘的示例性卡盘中凸缘123沿着实质上所述卡盘的两个相对侧面的长度提供,但应了解,凸缘可以沿着卡盘的三个或四个边缘提供且仍将箔片悬置在其上放置有卡盘的平坦表面上方。类似地,尽管图4中所描绘的卡盘示出沿着实质上边缘的整个长度延伸的凸缘123,但也可以提供仅部分沿着边缘延伸的凸缘,或可以沿着每个边缘提供多个凸缘。

[0156] 外壳111进一步包括在非插入端106处的握把125以手动促进卡盘到阅读器中的插入和卡盘100从所述阅读器的移除。握把125包括形成于外壳111中的一系列脊状部和凹槽,但用于增加摩擦的替代的结构(例如隆起)也是可能的。

[0157] 外壳111进一步包括样本入口孔126,样本可以使用例如移液管通过所述样本入口孔引入到卡盘100的样本混合室10中。针对给定直径在入口孔126周围的是盆槽127,其凹入到外壳111的上表面120中以容纳液体样本的一定量的溢出物。尽管示例性实施例的盆槽127是实质上平坦的,但它可以朝向入口孔126倾斜,使得任何溢出物都通过入口孔126排出。

[0158] 示例性外壳111进一步包括多个切口:形成样本窗109的第一切口128,以及用于提供对隔离阀接口104的接近的第二切口129。如同保护泡罩的凹口一样,通过仅通过外壳111中的切口129提供对隔离阀接口104的接近,在一定程度上保护隔离阀接口104免受意外撞击,所述意外撞击可能致动隔离阀且使得卡盘不可操作。

[0159] 1.3.4 泡罩子组合件112

[0160] 图5更详细示出泡罩子组合件112。泡罩子组合件112可以单独地制造,在此期间泡罩用于执行优选的测试所必需的液体试剂预填充,且随后粘附到气动箔片113。

[0161] 泡罩子组合件(或‘泡罩包装’)是技术人员所熟悉的。泡罩是用于容纳液体的可收缩室,可以通过按压在泡罩上将所述液体从泡罩排出且由此收缩它。在典型的泡罩包装中,泡罩的腔室通过箔片或其它易碎层密封,当泡罩收缩时,一旦腔室内部的压力到达特定量值,所述易碎层就破裂。

[0162] 在示例性卡盘中,泡罩子组合件112包括三个泡罩130a到c。这些泡罩对应地包含:

包括能够执行细胞裂解的试剂的裂解缓冲液、洗涤缓冲液和洗脱缓冲液。

[0163] 示例性泡罩子组合件112包括其上通过可变形聚合层形成前述泡罩130a到c的衬底131,所述可变形聚合层经成形以提供腔室。与三个泡罩130a到c相对应的三个孔口132a到c通过衬底132。所述孔口中的每一个由形成腔室的可变形聚合层覆盖,如果没有在对应的孔口132a到c与腔室之间的密封件133a到c的话,则所述可变形聚合层由此将孔口连接到腔室。在将合适的压力施加在泡罩130a到c上后,密封件133a到c破裂,由此使得泡罩的液体内容物从泡罩喷出且通过衬底131中的孔口132a到c流出泡罩子组合件。

[0164] 如图所示,密封件133a到c至少部分围绕腔室的外周,其中所述密封件与衬底131相接。在每个密封件133a到c的经设计以破裂(由此形成孔口132a到c与腔室之间的液体通道)的点处,密封件133a到c可比外周的其余部分更弱。这确保在施加合适的压力时密封件133a到c的正确部分破裂。

[0165] 当卡盘插入到阅读器中时,泡罩可以通过阅读器收缩。一个或多个机械致动器(例如支脚)可以由阅读器应用到凹口中以便收缩泡罩。

[0166] 泡罩子组合件112进一步包括两个参考孔134a到b,其经配置以准许组合件固定装置提供参考以促进在制造期间组合件的定位。

[0167] 1.3.5 气动层114

[0168] 图6A和6B更详细示出气动层114。图6A是气动层的俯视图且图6B是底视图。气动层114由刚性塑料层135组成,当组装卡盘时,所述刚性塑料层在特定位置中包覆模制有多个柔性膜以形成特定组件。柔性膜由热塑性弹性体制成。

[0169] 刚性塑料层135具有在其中的多个以不同方式成形的凹口和穿过其的孔口。结合射流层115,在刚性塑料层135内的某些凹口和/或穿过所述刚性塑料层的孔口形成多个组件,包含:样本混合室136;废物室137;捕获柱138;洗脱室139;第一和第二扩增室140a到b;以及第一到第四检测室141a到d。还提供孔口142以提供对电极层117的接近。

[0170] 结合经包覆模制的柔性膜和气动箔片113,穿过刚性塑料层的某些其它孔口形成多个其它组件,包含:上游波纹管阀142;波纹管143;气动接口144;下游波纹管阀145;洗涤缓冲液入口阀门146;洗涤缓冲液气体入口阀门146a;洗脱缓冲液入口阀门147;洗脱缓冲液气体入口阀门147a;废物室阀门148;洗脱室阀门149;隔离阀150;第一和第二扩增室入口阀门151a到b;以及第一和第二扩增室出口阀门152a到b。另一孔口结合经包覆模制的柔性膜(而非气动箔片)形成旁通阀153。

[0171] 除隔离阀150和旁通阀153之外,形成于气动层中的阀门都是可气动操作的阀门。也就是说,每个阀门可操作以打开和闭合所述阀门位于其中的射流通道,且此阀门通过将特定压力施加到耦合到所述阀门的气动控制线来致动。气动控制线耦合到气动接口144,当卡盘100插入在阅读器中时,所述阅读器接近所述气动接口。因此,为了致动给定气动阀门,阅读器仅将适当的压力施加到与所述阀门相关联的气动控制线以打开或闭合所述阀门。

[0172] 隔离阀150和旁通阀153也通过阅读器致动,但以机械方式致动。同样,每个阀门可操作以打开和闭合所述阀门位于其中的射流通道,但所述阀门通过将一个或多个机械致动器(例如支脚)应用到所述阀门来致动。

[0173] 气动层进一步包括两个参考孔154a到b,其经配置以准许组合件固定装置提供参考以促进在制造期间所述层的定位。当组装卡盘时,气动层中的参考孔154a到b与泡罩子组

合件中的参考孔134a到b对准。

[0174] 气动层进一步包括孔口155a到c,当组装卡盘时,所述孔口与通过泡罩子组合件的衬底131(通过气动箔片,如下文所描述)的孔口132a到c对齐。

[0175] 1.3.6 气动箔片113

[0176] 图7更详细示出气动箔片113。如上文所解释,气动箔片113粘附到气动层114的上表面,由此流体地密封通道、腔室、阀门、泵、波纹管以及形成于其中的其它组件。因此,在很大程度上,气动箔片113是大体上矩形且平面的箔片以便提供有效密封。有益的是,气动箔片113是惰性的,使得其不与移动通过气动层114的试剂反应。

[0177] 然而,气动箔片113并不上覆于整个气动层114。具体来说,气动箔片113并不上覆于在卡盘100的非插入端106处的样本混合室136或废物室137,或在插入端105处的旁通阀153。此外,气动箔片113包括切口156、157,使得所述气动箔片并不对应地上覆于隔离阀150或气动接口144。

[0178] 气动箔片113进一步包括三个孔口158a到c,当组装卡盘100时,所述孔口与通过泡罩子组合件的衬底131的孔口132a到c和通过气动层114的孔口155a到c的对齐。孔口158a到c准许泡罩内的液体试剂传递到气动层114,且由此通过孔口155a到c传递到射流层115。

[0179] 气动箔片113包括两个参考孔159a到b,其经配置以准许组合件固定装置提供参考以促进在制造期间所述层的定位。当组装卡盘时,气动箔片中的参考孔159a到b与其它层中的参考孔对准。

[0180] 气动箔片是由用于提供强度的聚对苯二甲酸乙二酯的层与其上方的聚丙烯的层制成的复合箔片,所述聚丙烯的层用于提供用于接触液体样本和缓冲液的惰性材料,并且还使得箔片能够热密封到气动层(也由聚丙烯制成)。

[0181] 1.3.7 射流层115

[0182] 图8A和8B更详细示出射流层115。图8A是气动层的俯视图且图8B是底视图。射流层115由刚性塑料层160组成。如先前所解释,射流层115的顶面(未图示)粘附到气动层113的底面(见图5B),使得通过气动和射流层的组合形成的各种通道、腔室、阀门、泵、波纹管以及其它组件对准。

[0183] 如同气动层113的刚性塑料层135一样,射流层115的刚性塑料层160具有在其中的多个以不同方式成形的凹口和穿过其的孔口。结合气动层113和射流箔片116,在刚性塑料层160内的某些凹口和/或穿过所述刚性塑料层的孔口形成某些组件,包含:样本入口室136;捕获柱138;洗脱室139;第一和第二扩增室140a到b;以及第一到第四检测室141a到d。上游波纹管阀142;波纹管143;气动接口144;下游波纹管阀145;洗涤缓冲液入口阀门146;洗涤缓冲液气体入口阀门146a;洗脱缓冲液入口阀门147;洗脱缓冲液气体入口阀门147a;废物室阀门148;洗脱室阀门149;隔离阀150;第一和第二扩增室入口阀门151a到b;以及第一和第二扩增室出口阀门152a到b。还提供孔口161以提供对电极层117的接近。

[0184] 此外,结合射流箔片116(而非气动层114),射流层115中的凹口还提供粗过滤器162、旋绕混合通道163,以及多个通道,所述多个通道在组装卡盘时将前述组件连接在一起以使得液体样本和液体试剂能够通过卡盘,且促进对阀门、泵、波纹管以及其它组件的气动致动。

[0185] 射流层包括两个参考孔164a到b,其经配置以准许组合件固定装置提供参考以促

进在制造期间所述层的定位。当组装卡盘时,射流层中的参考孔164a到b与其它层中的参考孔对准。

[0186] 如上文所提及,通道形成于气动接口与上文所描述的各种阀门和波纹管之间。在示例性卡盘中,气动接口包括连接到如下各种组件的11个端口。

[0187] 端口1:波纹管

[0188] 端口2:上游波纹管阀

[0189] 第一和第二扩增室入口阀门

[0190] 第一和第二扩增室出口阀门

[0191] 端口3:下游波纹管阀

[0192] 端口4:洗涤缓冲液入口阀门

[0193] 端口5:洗涤缓冲液气体入口

[0194] 端口6:洗涤缓冲液气体入口阀门

[0195] 洗脱缓冲液气体入口阀门

[0196] 端口7:洗脱缓冲液气体入口

[0197] 端口8:洗脱缓冲液入口阀门

[0198] 端口9:参考压力线

[0199] 端口10:洗脱室阀门

[0200] 端口11:废物室阀门

[0201] 应理解,尽管示例性卡盘的各种发明性方面可以使用上文所列的连接中的具体连接实施(具体来说,第一和第二扩增室入口和出口阀门连接到单一端口;以及洗涤和洗脱缓冲液气体入口连接到单一端口);但上文所列的精确配置并不是必需的。

[0202] 1.3.8 射流箔片

[0203] 图9更详细示出射流箔片116。如上文所解释,射流箔片116粘附到射流层115的下表面,由此流体地密封通道、腔室、阀门、泵、波纹管以及形成于其中的其它组件。因此,在很大程度上,射流箔片116是大体上矩形且平面的箔片以便提供有效密封。有益的是,箔片116是惰性的,使得其不与在气动层中移动的试剂反应。

[0204] 然而,射流箔片116并不上覆于整个射流层115。具体来说,射流箔片116并不上覆于在插入端105处的检测室141a到d。

[0205] 射流箔片116包括两个参考孔165a到b,其经配置以准许组合件固定装置提供参考以促进在制造期间所述层的定位。当组装卡盘时,射流箔片中的参考孔165a到b与其它层中的参考孔对准。

[0206] 射流箔片是由用于提供强度的聚对苯二甲酸乙二酯的层与其上方的聚丙烯的层制成的复合箔片,所述聚丙烯的层用于提供用于接触液体样本和缓冲液的惰性材料,并且还使得箔片能够热密封到射流层(也由聚丙烯制成)。

[0207] 1.3.9 电极层117

[0208] 最后,图10更详细示出电极层117。如上文所解释,电极层117粘附到射流层115。电极层117包括检测电极166a到d的四个集合。检测电极166a到d的每一集合包括第一到第三电触点168a到d,当时卡盘插入在阅读器中时,所述电触点与阅读器中的相对应的电触点耦合。优选地,电触点由银制成以优化电气连接。优选地,作为用氯化银电镀的银的电极用于

确保最优电特性。

[0209] 检测电极166a到d的每一集合包括工作电极169a到d;对立电极170a到d和参考电极171a到d。所述电极中的每一个耦合到对应的电触点。检测电极166a到d的每一集合还包括覆盖所述电极与对应的电触点之间的接口的电介质172a到d。

[0210] 技术人员理解,电化学信令可以用于指示遗传或免疫靶的存在。在示例性卡盘中,此过程在第一到第四检测室141a到d中执行,所述检测室经优化以提供电化学测试接口。

[0211] 电极166a到d经布置使得第一到第四检测室141a到d内的液体样本与电极166a到d的第一到第四集合进行接触。在检测室中,流体样本中的一些化合物(被称作‘电解质’)具有迁移到电极且交换电子的天然趋势。此电效应是电池工作的原理。

[0212] 可溶化合物的所有组合都具有一些电化学活性,且此活性出现的比率(即所交换的电荷的量)由那些化合物的精确成分确定。因此,通过搜索液体样本中的不同分析物的氧化还原电化学的特性特征,有可能测量所述不同分析物的存在。

[0213] 在示例性卡盘中,监视在不同氧化还原状态下维持检测室141a到d中的给定氧化还原状态所需的电流。电流通过电解质从工作电极169a到d供应到对立电极170a到d。

[0214] 参考电极171a到d还接触电解质。电压相对于此参考电极表示,因为此参考电极的电压与氧化还原条件大大无关且这因此意味着仅在控制电极的化学过程的氧化还原状态被测量。

[0215] 通过阅读器在工作电极169a到d与对立电极170a到d之间施加电压扫描,所述电压扫描产生氧化还原条件的特性范围。随后测量在工作电极169a到d与对立电极170a到d之间传递的电流以获得测试结果。电压扫描是在电极之间施加的电压的缓慢递增的集合。优选地,所述扫描是从相对于参考电极大约-0.7伏到大约+1伏。以具有在30和80毫伏之间(优选地在40和60毫伏之间;更优选地为50毫伏)的脉冲调制幅度的连续递增的脉冲施加电压。优选地,从一个脉冲到下一脉冲的梯级增量是在1和5毫伏之间(优选地在2和4毫伏之间;更优选地为3毫伏)。通过跨越电极施加这些电压,可以获得在100纳安的尺度中的电流测量。

[0216] 图10中说明的检测电极的特定布置自身可以形成卡盘的隔离的发明性方面。常规地,恒电势器中的对立电极大于工作电极以提供对剩余电子的足够的供应。然而,已发现,逆转此惯例出人意料地对示例性卡盘提供更好的结果。对于在示例性卡盘中对上文所描述的液体样本执行的电化学过程,已发现,具有大于对立电极的工作电极提供较大的信号和作为增加的灵敏度的改进的结果。换句话说,具有从相对较大的工作电极到相对较小的对立电极的电流提供优于常规布置的改进。

[0217] 优选地每个工作电极169a到d以U形形成,且每个对立电极170a到d以在对应的U形工作电极的两个尖头之间的笔直伸长的形状形成。

[0218] 现将简单地解释上文介绍的示例性卡盘的方法操作。

[0219] 1.4 示例性卡盘的操作的方法

[0220] 1.4.1 前端

[0221] 如上文所描述,使用移液管将流体样本(例如尿液样本)引入到样本混合室10中。样本的一部分传递到样本指示器12以示出样本存在于样本混合室中。

[0222] 一旦将具有在混合室10中的样本的卡盘100插入到阅读器中,且激活阅读器,测试就可以开始。首先,阅读器将应用机械致动器(例如支脚)以收缩裂解缓冲液泡罩14。在这

样做时,裂解缓冲液将被排出到样本混合室10中,其中所述裂解缓冲液将与样本混合。

[0223] 波纹管20和其阀门22a到b随后使液体样本和裂解缓冲液来回移动并将其移动到样本混合室10中以便混合所述裂解液和样本且以便再水化内部对照组。在混合步骤之后,进行样本和裂解缓冲液的培育以允许进行细胞裂解。

[0224] 波纹管20和其阀门22a到b随后将开始操作以将样本从样本混合室10泵送到主要通道16中、通过粗过滤器18且朝向捕获柱24。在捕获柱24内,核酸确切地说基于其大小和电荷结合到捕获柱中的过滤器。不希望的液体样本传递到废物室38。

[0225] 一旦不希望的液体样本已经传递到废物室38,留下结合到捕获柱24的核酸,阅读器就应用机械致动器(例如支脚)以收缩洗涤缓冲液泡罩30。在这样做时,洗涤缓冲液将被排出到第一分支通道26中,且由此进入到主要通道16中。同样,波纹管20和其阀门22a到b将开始操作以将洗涤缓冲液泵送通过主要通道16且通过捕获柱24以将任何剩余的不希望的细胞碎片和其它细胞组分洗涤出捕获柱,其中洗涤缓冲液到达废物室38,或者使用来自洗涤和/或洗脱缓冲液气体入口的空气将洗涤缓冲液冲刷到废物室中。

[0226] 一旦洗涤样本已传递到废物室38,仅将经结合且经净化的核酸留在捕获柱24中,阅读器就应用机械致动器(例如支脚)以收缩洗脱缓冲液泡罩32。在这样做时,洗脱缓冲液将被排出到第二分支通道28中,且由此进入到主要通道16中。同样,波纹管20和其阀门22a到b将开始操作以将洗脱缓冲液泵送通过主要通道16且通过捕获柱24以从捕获柱洗脱核酸,或者使用来自洗涤和/或洗脱缓冲液气体入口的空气将洗脱缓冲液冲刷到捕获柱中。所制备的液体样本随后传递到洗脱室46;同样,如上文所描述或者通过泵送或者通过冲刷。

[0227] 样本在洗脱室46中澄清,从而允许气泡在进入扩增室之前散开。

[0228] 1.4.2 后端

[0229] 波纹管20和其阀门22a到b随后将开始操作以从洗脱室46泵送液体样本、通过隔离阀59、通过混合通道52且进入到扩增室56a到b中,或者使用来自洗涤和/或洗脱缓冲液气体入口的空气将样本冲刷到扩增室中。在核酸扩增室56a到d中,所关注的核酸(如果存在)经扩增使得它存在于可检测水平处。对照核酸也经扩增使得它存在于可检测水平处。如上文所提及,可以使用任何核酸扩增方法。当使用PCR时,引物确切地说与所关注的核酸杂交且经由dNTP的添加通过热稳定聚合酶(例如Taq聚合酶)扩展到引物中的每一个的3'端。任何过量的液体样本可以通过旁通通道68从流体路径去除。

[0230] 波纹管20和其阀门22a到b随后将开始操作以从扩增室56a到b泵送液体样本且进入到检测室62a到d中,或者使用来自洗涤和/或洗脱缓冲液气体入口的空气将样本冲刷到检测室中。在检测室中,靶探针确切地说与所关注的靶经扩增核酸杂交且对照探针确切地说与经扩增对照核酸杂交。核酸酶在探针与经扩增核酸杂交之后使靶和对照探针水解。靶和对照探针的水解使标记脱离探针,使得来自标记的信号中的可检测变化出现。

[0231] 一旦液体样本占据检测室,阅读器就将机械致动器应用到隔离阀50以闭合阀门且隔离在装置的后端中的液体样本。

[0232] 电极提供跨越至少一个检测室的电位差。取决于标记的状态(即,所述标记是否附接到全长探针或探针是否已经水解且所述标记是自由的或附接到单核苷酸或探针的较短部分),能够流动通过检测室的电流将不同。电极因此允许通过阅读器检测来自标记的信号中的变化,所述变化由经水解探针的水解产生。

[0233] 现将参考图18到图25描述本发明。

[0234] 2. 通道和用于清理盲管段的方法

[0235] 以下章节参考图18到25更详细描述本发明。本发明可以在上文所描述的射流卡盘中实施,确切地说,在波纹管20与捕获柱24之间的主要通道的部分中实施,其中多种液体从分支通道引入到主要通道中。本发明可以主要通道和仅单一分支通道实践,但取决于优选的实施方案可以提供任何数目的分支通道。

[0236] 图18a图示本发明的第一实施例,包括主要通道B100和第一分支通道B101。主要通道B100包括上游端B100a和下游端B100b,其中上游端B100a能够接收样本且将液体样本从上游端B100a传递到下游端B100b。分支通道B101在主要通道B100的在这两个末端之间的区域中接合主要通道B100。

[0237] 第一分支通道B101进一步包括用于将气体引入到第一分支通道中的气体入口B101a,用于将液体引入到第一分支通道中的液体入口B101d,以及阀门B101c。阀门B101c经配置以在其中它防止第一分支通道中的液体和气体传递到主要通道中的闭合位置与其中它准许第一分支通道中的液体和气体传递到主要通道中的打开位置之间移动。

[0238] 图18b图示本发明的第一实施例的替代的布置,其中第一分支通道进一步包括气体入口阀门B101b,其用于防止液体和气体从第一分支通道流动通过气体入口B101a。气体入口阀门B101b经配置以在其中它防止第一分支通道中的液体传递到气体入口中的闭合位置与其中它准许来自气体入口的气体传递到第一分支通道中的打开位置之间移动。气体入口阀门减少气体入口被来自液体入口的液体污染的风险。可选地,气体入口和气体入口阀门可以耦合在一起,或在替代实施例中,气体入口和气体入口阀门可以是独立的。

[0239] 图19a图示本发明的第二实施例,其中射流卡盘包含主要通道B100、第一分支通道B101和第二分支通道B102。主要通道B100包括上游端B100a和下游端B100b,其中上游端B100a能够接收样本且将液体样本从上游端B100a传递到下游端B100b。第一分支通道B101在主要通道B100的在这两个末端之间的区域中接合主要通道B100,且第二分支通道B102接合在第一分支通道B101的下游的主要通道B100。

[0240] 第二分支通道B102进一步包括用于将气体引入到第二分支通道中的气体入口B102a,用于将液体引入到第二分支通道中的液体入口B102d,以及阀门B102c。阀门B102c经配置以在其中它防止第二分支通道中的液体和气体传递到主要通道中的闭合位置与其中它准许第二分支通道中的液体和气体传递到主要通道中的打开位置之间移动。

[0241] 图19b图示第二实施例的替代的布置,其中第一和第二分支通道B101、B102进一步包括气体入口阀门B101b、B102b,其用于防止液体和气体从分支通道流动通过气体入口B101a、B102a。气体入口阀门B101b、B102b经配置以在其中它防止分支通道中的液体传递到气体入口中的闭合位置与其中它准许来自气体入口的气体传递到分支通道中的打开位置之间移动。气体入口阀门减少气体入口被来自液体入口的液体污染的风险。可选地,气体入口和气体入口阀门可以耦合在一起,或在替代实施例中,气体入口和气体入口阀门可以是独立的(图19c)。在另一实施例中,对应地在第一和第二分支通道中的第一和第二气体入口阀门B101b、B102b可以同时致动,如下文更详细地描述。

[0242] 技术人员将理解,尽管当前实施例说明接合主要通道的第一和第二分支通道,但任何数目的另外的分支通道可以任何顺序或定向流体地连接到主要通道。

[0243] 图18和19中的分支通道B101和B102图示为在90度接合点或三通接头处接合主要通道。然而,所属领域的技术人员应了解,一个或多个分支通道可以任何其它角度(例如以90度或锐角)接合主要通道B100,所有所述角度都由本发明的范围覆盖。

[0244] 一个或多个分支通道B101、B102上的阀门B101c、B102c可以与主要通道B100间隔开,由此在分支通道B101、B102中形成在阀门和主要通道B100之间的盲管段B108(图18和19)。当液体样本沿着主要通道B100从上游端B100a传递到下游端B100b时,液体样本的体积将在盲管段B108中积聚。随后的流体通过可能被所积聚的液体的存在污染。

[0245] 替代地,一个或多个分支通道B101、B102上的阀门B101c、B102c可以位于处分支通道B101、B102与主要通道B100的接合点处。阀门B101c、B102c可以是举例来说三通阀。然而,即使此类阀门B101c、B102c提供在接合点处,也不可能闭合精确地与主要通道B100齐平的阀门以便使主要通道完全不间断。因此,即使阀门B101c、B102c提供在接合点处,也将总是存在在主要通道B100的流动路径外部的区段,所述区段将提供盲管段B108。当液体样本沿着主要通道B100从上游端B100a传递到下游端B100b时,液体样本的体积将在盲管段B108中积聚。

[0246] 为了从盲管段清除残余的液体样本,有利的是,具有在分支通道上的气体入口。来自一个或多个分支通道上的气体入口B101a、B102a的气体的通过用于清除分支通道的残余的液体样本,且还用于在液体样本已经通过主要通道之后干燥分支通道。

[0247] 一个或多个分支通道B101、B102上的液体入口B101d、B102d可以耦合到液体室。液体室可以包含液体试剂或缓冲液,其中缓冲液可以包含裂解缓冲液、洗涤缓冲液或洗脱缓冲液。在一个实施例中,耦合到第一分支通道B101中的液体入口B101d的液体室可以包含洗涤缓冲液,且耦合到第二分支通道B102中的液体入口B102d的液体室可以包含洗脱缓冲液。通过单独的分支通道上的独立的液体入口B101d引入不同的液体避免通过单一入口传递不同的液体或试剂,通过单一入口传递不同的液体或试剂可能导致在下游反应之前试剂的交叉污染。然而,具有个别的液体入口B101d、B102d的多个分支通道的存在还可能导致更多的液体或试剂积聚在分支通道的盲管段B108中。气体入口B101a、B102a还可以用于从一个或多个分支通道B101、B102清除从液体入口B101d、B102d引入的任何液体,例如试剂。尤其有益的是,气体入口与液体入口相比位于更加远离分支通道与主要通道的接合点处。此设计允许任何残余的液体样本或液体从分支通道中的盲管段B108的完全排空。

[0248] 液体室B500可以是可收缩泡罩(例如上文所描述的那些泡罩),其经调适以在收缩时喷出其中所包含的液体通过液体入口B101d、B102d,进入到分支通道B101、B102中且进入到主要通道B100中,以用于在液体样本已通过一个或多个分支通道B101、B102的下游之后将液体引入到主要通道B100中。图20a和20b图示可收缩泡罩B500,其可以由聚合材料形成且用辅助平坦箔片B501密封。箔片B501的底部表面使用胶带固定到射流卡盘B1的上表面。泡罩上在箔片和卡盘之间的密封件经设计使得它永久围绕泡罩B502的周界,除在与液体入口相邻的小区域B503中外。在此区域B503中,密封件是易碎的。在例如使用机械致动器施加力时,箔片在其中密封件最弱的易碎密封件的区域中剥离。腔室B500中的液体随后被释放且经由卡盘中的流体通道被引导到液体入口B101d中。

[0249] 液体室流体容量可以在100和800 μ l之间,优选地在200和750 μ l之间。洗涤缓冲液室容量应该更优选地在400和700 μ l之间,且最优选地在450和650 μ l之间。洗脱缓冲液室容

量应该更优选地在150和5000 μ l之间,且最优选地在200和400 μ l之间。

[0250] 用于控制微流体装置中的液体的许多不同类型的阀门已经被研发出且被考虑用于本发明。在示例性卡盘中,一个或多个分支通道中的所述或每一阀门或气体入口阀门B101b、B102b是气动致动的阀门。

[0251] 图21图示用于本发明的合适的气动致动的阀门。阀门B601d包括阀门室B600,其具有连接到分支通道B601的第一开口B601a和第二开口B601b。阀门B601d进一步包括柔性膜B602,其可在其中柔性膜B602密封第一和第二开口B601a、B601b以防止流体流动通过分支通道B601的闭合位置(图21a)与其中柔性膜B602与第一和第二开口B601a、B601b间隔开以准许流体流动通过分支通道的打开位置(图21b)之间移动。阀门B601c进一步包括具有在阀门室B600中的开口B603a的流体通道B603。开口B603a通过柔性膜B602与第一和第二开口B601a、B601b分开。流体通道B603充当用于使柔性膜在其打开和闭合位置之间移动的致动通道,且因此致动阀门。

[0252] 上文所描述的示例性射流卡盘包括用于连接到正压和/或表压的源的气动接口。气动接口包括多个端口。流体通道B603耦合到气动接口中的端口以用于在阀门室B600中施加正压和/或表压以便使柔性膜B602在打开和闭合位置(见图21a和21b)之间移动。当经由流体通道B603施加正气压时,阀门室B600内的压力增加超出分支通道B601中的压力且将迫使柔性膜B602处于闭合位置中。相反,当经由流体通道B603施加真空或表压时,阀门室B600内的压力减少到分支通道B601中的压力之下且将柔性膜B602引入打开位置中。

[0253] 对应地在第一和第二分支通道中的第一和第二气体入口阀门B101b和B102b可以耦合到气动接口中的不同端口。然而,图22图示一个优选实施例,其中对应地在第一和第二分支通道中的第一和第二气体入口阀门B101b和B102b在一起耦合到气动接口B900中的相同端口B901,从而允许第一和第二分支通道上的气体入口阀门B101b和B102b同时被致动。

[0254] 一个或多个分支通道B101、B102上的气体入口B101a、B102a可以耦合到气体供应装置。可选地,气体入口B101a、B102a耦合到气动接口以用于连接到气体供应装置。气体供应装置适合于传递气体通过气体入口、进入到主要通道中,且可以用于在液体样本已通过一个或多个分支通道B101、B102的下游之前或之后(优选地为之后)将气体引入到主要通道中。可选地,对应地在第一和第二分支通道B101、B102中的第一和第二气体入口B101a、B102a耦合到气动接口上的独立的端口以用于连接到独立的气体供应装置。在示例性卡盘中,当卡盘插入到阅读器中时,通过阅读器提供气体供应装置。

[0255] 第一和第二气体入口B101a、B102a经由独立的气体供应通道耦合到其对应的气体供应装置以便减少所述气体供应装置的交叉污染的风险。在使用中,气体经由气体入口B101a、B102a供应,且气体入口阀门经由通过气动接口B900施加的正压同时打开,以便推动任何液体通过分支通道。假如阀门B101c和B102c中的一个或多个打开,那么气体将从一个或多个分支通道中的盲管段排空任何液体。

[0256] 在一个实施例中,关于两个分支通道的存在,气动接口B900可以包括第一到第三端口B901、B902、B903。图23图示对应地耦合到以下各者的第一到第三端口:

[0257] i. 第一分支通道中的阀门B101c的阀门室(耦合到端口B902);

[0258] ii. 第二分支通道中的阀门B102c的阀门室(耦合到端口B903);

[0259] iii. 第一分支通道B101b中的气体入口阀门的阀门室和第二分支通道B102b中的

气体入口阀门的阀门室(耦合到端口B901)。

[0260] 所述端口耦合到阀门室以便致动阀门。第一和第二分支通道上的阀门B101c、B102c可以独立于彼此和气体入口阀门B101b、B102或结合彼此而操作以便同时打开和闭合所有阀门和气体入口阀门。阀门和气体入口阀门的操作通过气动接口B900控制。

[0261] 应理解,术语“第一”、“第二”和“第三”端口未必反映端口位于射流卡盘上的次序或阀门室连接到气动接口的次序。

[0262] 主要和分支通道通常可以具有在0.5和1.4mm之间的直径,优选地在0.6和1.0mm之间且更优选地在0.7mm和0.9mm之间。这些直径经优化以准许高气体流速(以便清洁和干燥通道)且通道表面是平滑的以确保线性流体流动。

[0263] 主要通道和一个或多个分支通道可以形成于卡盘的射流层中,如上文所描述。流体通道B603可以形成于卡盘的气动层中。射流和气动层可以由聚丙烯制成。

[0264] 现将参考图24的处理液体样本B700的方法描述图18中示出的射流卡盘的操作。在操作中,液体样本可以被传递通过主要通道B100。进入主要通道的液体从上游端B100a流动到下游端B100b。阀门B101c防止液体样本从主要通道B100流动到分支通道B101中。然而,液体样本很可能在第一分支通道B101的盲管段B108中积聚。气体可以被传递通过第一分支通道B101且进入到主要通道B100中以去除所积聚的液体样本。由此,接通气体源(步骤B702)且打开气体入口阀门B101b。气体随后从气体入口B101a传递通过第一分支通道B101且进入到主要通道B100中,排空盲管段B108中的任何残余液体样本。一旦盲管段被清理,气体入口阀门B101b就可以闭合且气体源断开。气体入口阀门的闭合防止当液体从液体室喷出时液体从液体入口传递到气体入口中。

[0265] 液体随后可以从液体入口B101d传递通过第一分支通道B101且进入到主要通道B100中。所述液体可以从耦合到液体入口的液体室喷出。所述液体可以是用于与主要通道下游的液体样本反应的试剂。可能必需精确地控制与液体样本反应的液体的体积,并且因此,重要的是,液体的全部体积传递到主要通道B100中。气体可以用于将液体试剂从分支通道B101和盲管段B108冲洗到主要通道B100中,因此确保液体试剂的总体积传递到主要通道的下游端B100b。因此,最终步骤B706和B707需要接通气体源,且打开气体入口阀门B101b,使得气体可以从气体入口B101a传递通过第一分支通道B101且进入到主要通道B100中,以便从第一分支通道B101排空任何残余的液体。

[0266] 射流卡盘可以进一步包括第一分支通道中的气体入口阀门B101b(图18b),使得当气体入口阀门闭合时,防止液体和气体从第一分支通道流动通过气体入口B101a。为了允许气体从气体供应装置传递通过气体入口B101a且进入到分支通道中,气体入口阀门B101b应该在接通气体供应装置之后打开。一旦清洁了盲管段,气体入口阀门B101b就可以闭合且气体供应装置就可以断开。气体入口阀门的闭合防止当液体从液体室喷出时液体从液体入口传递到气体入口中。

[0267] 气体应该在打开第一分支通道上的气体入口阀门B101b或阀门B101c之前供应到气体入口B101a以便维持出自气体入口B101a的向前压力。

[0268] 现将参考图20的处理液体样本B800的方法描述图19b中示出的射流卡盘的操作。在操作中,液体样本可以被传递通过主要通道B100。进入主要通道的液体从上游端B100a流动到下游端B100b。阀门B101c、B102c防止液体样本从主要通道B100流动到第一或第二分支

通道B101、B102中。然而,液体样本很可能在第一和第二分支通道B101、B102的盲管段B108中积聚。为了排空任何积聚的液体样本并且还净化来自主要通道的液体样本,可以传递气体通过第一和第二分支通道B101、B102且进入到主要通道B100中。由此,将气体供应到第一和第二气体入口B101a、B102a(步骤B802),打开气体入口阀门B101b、B102b且也打开阀门B101c、B102c。如果气体入口阀门都连接到气动接口B900上的相同端口,那么它们将同时被打开。气体随后从气体入口B101a、B102a传递通过第一和第二分支通道B101、B102且进入到主要通道B100中,排空盲管段B108中的任何残余的液体样本。一旦清洁了盲管段,气体入口阀门B101b、B102b就可以闭合且气体源就可以断开。气体入口阀门的闭合防止当液体从液体室喷出时液体从液体入口传递到气体入口中。为了确保在气体已经清洁分支通道之后第一和第二分支通道中的压力残留被释放到大气压,可以暂时打开上游和下游波纹管泵阀门22a到b。

[0269] 随后可以打开或闭合第一和第二分支通道上的阀门以允许来自分支通道中的一个上的液体入口的液体通过。优选地,来自第一分支通道B101d上的液体入口的液体在来自第二分支通道B102d上的液体入口的液体之前传递通过通道。这通过减小第二液体试剂的流体路径长度来减少第二液体试剂与第一液体试剂的交叉污染的风险。为了进一步避免分支通道的交叉污染,可以使用阀门限制液体的流动。具体来说,在将液体从第一分支通道B101d上的液体入口传递通过第一分支通道B101且进入到主要通道B100中之前闭合第二分支通道上的阀门B102c防止液体从第一分支通道流动到第二分支通道中任何比盲管段B108更远的地方。

[0270] 在特定使用中,来自第一分支通道上的液体入口的液体可以是洗涤缓冲液。因为洗涤缓冲液通常可对下游反应有毒,所以重要的是,确保在任何另外的液体传递通过通道之前去除洗涤缓冲液。气体可以用于排空任何盲管段B108并且还用于确保在任何另外的液体通过之前清洁第一和第二分支通道以及主要通道。方法B800的下一步骤B807包含接通连接到第一分支通道上的气体入口B101a的气体源,且接通连接到第二分支通道上的气体入口B102a的气体源。第二分支通道上的阀门B102c和第一和第二分支通道上的气体入口阀门B101b、B102b随后打开,且气体从气体入口B101a传递通过第一分支通道B101且从气体入口B102a传递通过第二分支通道B102而进入到主要通道B100中。打开阀门B101c、B102c两者确保清除第一和第二分支通道中的盲管段中的任何残余的液体。一旦清洁了盲管段,气体入口阀门B101b、B102b就可以闭合且气体源就可以断开。为了确保在气体已经清洁分支通道之后第一和第二分支通道中的压力残留被释放到大气压,可以暂时打开上游和下游波纹管泵阀门。

[0271] 第二液体(其可以或可以不与第一液体相同)随后可以从液体入口B102d传递通过第二分支通道B102且进入到主要通道B100中。第一分支通道上的阀门B101c被闭合以防止液体到第一分支通道中的任何回流,且第二分支通道上的阀门B102c打开。液体从第二分支通道B102d上的液体入口传递通过第二分支通道B102且进入到主要通道B100中,在特定使用中,来自第二分支通道上的液体入口的液体可以是洗脱缓冲液。随后的气体通过用于确保洗脱缓冲液的总体积已经被传递通过分支通道且进入到主要通道中以与液体样本反应。最终步骤B811和B812需要将气体供应到第一和第二分支通道上的气体入口B101a、B102a,使得气体可以从气体入口B101a、B102a传递通过第一和第二分支通道且进入到主要通道

B100中。洗脱缓冲液的总体积应该因此已经传递到主要通道B100b的下游端中。

[0272] 当传递气体通过分支通道和主要通道时,在打开第一和第二分支通道上的气体入口阀门B101b、B102b或阀门B101c、B102c之前将气体供应到气体入口B101a、B102a。这维持出自气体入口B101a、B102a的向前压力。将气体从一个或多个分支通道上的气体入口B101a、B102a传递到主要通道B100中的一个或多个步骤进一步包括从B100主要通道清除残余的液体样本和/或残余的液体。液体样本和/或残余的液体可以传递到容器室中,例如反应室、捕获柱或废物室。

[0273] 气体入口阀门B101b、B102b经提供使得当它们闭合时它们防止任何液体传递到气体入口B101a、B102a中。

[0274] 射流卡盘可以进一步包括气动接口,且此接口控制阀门B101c、B102c以及气体入口阀门B101b、B102b的致动。气体供应装置还可以连接到气动接口上的端口,所述气动接口可以耦合到气体入口B101a、B102a。气动接口可以用于供应正气压的源,所述正气压随后传递通过气体入口B101a、B102a且进入到分支通道B101、B102中。

[0275] 从分支通道排空任何残余液体的步骤引起盲管段的清洗,使得无残余液体(其为所述液体样本,或来自液体入口的液体)保留在分支通道内。这减少试剂或样本的稍后污染的风险。如所描述,任何洗涤缓冲液的存在都可能对随后的下游反应‘有毒’,尤其是在例如PCR的敏感反应中。如果仍存在任何微量洗涤缓冲液,那么阻止洗脱缓冲液起作用,且因此重要的是,确保在传递洗脱缓冲液通过通道之前去除所有洗涤缓冲液。

[0276] 从液体入口传递液体的步骤可以包括将液体从液体室排出到分支通道中。当液体室是可收缩泡罩时,从液体入口传递液体的步骤包括收缩可收缩泡罩且由此喷出液体内容物通过液体入口、进入到分支通道中且进入到主要通道中。

[0277] 应认识到,所属领域的技术人员应容易地明白其它布置、配置和方法。另外的分支通道可以接合到主要通道,并且因此,各种试剂可以包含在连接到分支通道液体入口的液体室内。此外,任何气动致动的阀门都可以由任何其它合适的微流体阀门替代。应理解,本文所描述的本发明的实施例的各种替代方案都可以用于实践本发明。期望以下权利要求界定本发明的范围,且由此涵盖这些权利要求和其等效物的范围内的方法和结构。

[0278] 3. 另外隔离的发明性方面

[0279] 下文是可能要求的上文所描述的示例性卡盘的隔离方面的非穷尽性列表。这些方面参考图11到15来描述。包含此章节并不排除存在还可能要求的上文所描述的示例性卡盘的另外方面。

[0280] 3.1 用于最小化死体积的阀门

[0281] 现将描述射流卡盘中的阀门的有利的布置,所述布置可以形成隔离的发明性方面。

[0282] 因此,在一个方面中,提供用于射流卡盘的阀门,所述阀门包括:

[0283] 阀门空腔,其具有对应地连接到第一和第二通道的第一和第二开口;以及

[0284] 柔性膜,其可在其中所述柔性膜密封第一和第二开口以防止流体在第一和第二通道之间流动的闭合位置与其中所述柔性膜与第一和第二开口间隔开以准许流体在第一和第二通道之间流动的打开位置之间移动;

[0285] 其中阀门空腔包括顶部和底部,所述底部包括所述第一和第二开口;且进一步包

括：

[0286] 在柔性膜和阀门空腔的顶部之间的接界，使得所述接界限制膜在其打开位置中的移动。

[0287] 优选地，所述接界在柔性膜上提供，且包括以下各者中的一个或多个：突出部、笼状物、唇缘或交叉结构。

[0288] 限制本文中所描述的阀门中的柔性膜能够在其打开位置行进的程度有时是有利的。也就是说，希望最小化阀门膜移动至其打开位置的距离，且因此最小化所述阀门膜必须行进至闭合位置的距离。通过最小化此距离，减小阀门空腔内的死体积，从而改进阀门的活动性。

[0289] 因此，如图11中更详细示出，阀门300的优选实施例进一步包括接界302。所说明的实例中的接界是交叉结构，但在不同实施例中可以是突出部、笼状物、唇缘或类似者，其附接到柔性膜304的上表面以便接触阀门空腔的顶部306且因此限制膜在其打开位置中的移动。

[0290] 应了解，通道和阀门的开口未在图11中示出。

[0291] 当修整示例性卡盘的扩增室时，接界是特别有利的，因为它减少阀门空腔中的死体积且因此限制柔性膜的底部表面与阀门空腔中的开口之间的距离，由此准许将流体的更加精确的体积计量供给到扩增室中。

[0292] 3.2 阀门中的破裂压力

[0293] 现将描述射流卡盘中的阀门的有利的布置，所述布置可以形成隔离的发明性方面。

[0294] 因此，在一个方面中，提供用于射流卡盘的阀门，所述阀门包括：

[0295] 阀门空腔，其具有对应地连接到第一和第二通道的第一和第二开口；

[0296] 阀门空腔内的柔性膜，其可在其中所述柔性膜密封第一和第二开口以防止流体在第一和第二通道之间流动的闭合位置与其中所述柔性膜与第一和第二开口间隔开以准许流体在第一和第二通道之间流动的打开位置之间移动；其中

[0297] 所述阀门经配置使得在第一通道中用于将柔性膜从闭合位置移动到打开位置所需的压力高于在第二通道中将柔性膜从闭合位置移动到打开位置所需的压力。

[0298] 应了解，在阀门空腔内存在在柔性膜和底部之间的部分（被称为阀门室）。存在在阀门空腔内在柔性膜的另一侧上到阀门室的部分。此部分将具有体积。在所述体积内的压力可以通过经由例如致动通道对所述体积施加正或表压来改变。致动通道可以经由例如气动接口连接到正或表压的源。所述体积内的压力被称为致动压力。上文更详细描述此操作。

[0299] 在优选布置中，第一和第二开口可以经布置使得第一通道中的流体仅在相对较小的截面面积上作用于柔性膜，而第二通道中的流体在较大截面面积（优选地实质上整个膜）上作用于柔性膜。

[0300] 这样做的作用是阀门能够耐受的第一通道中的压力比第二通道中的压力大得多。

[0301] 优选地，阀门空腔具有包括第一和第二开口的底部和其间延伸有柔性膜的一个或多个壁；并且其中第二开口耦合到底部中在开口和柔性膜之间的凹口，所述凹口具有比开口更大的截面面积。

[0302] 优选地，第一开口居中位于底部内且所述凹口围绕第一开口延伸，使得第二开口

位于第一开口和阀门空腔的壁之间。在特别优选的布置中,阀门空腔具有圆形截面,且凹口是包围第一开口的环状凹口。

[0303] 优选地,第二流体通道的开口位于与阀门室的周界相邻处。优选地,阀门室具有在2和10mm之间的直径,优选地在3和7mm之间且更优选地在4和6mm之间。更优选地,第二开口从第一开口偏移2mm。

[0304] 图12中示出在其闭合位置的示例性阀门。阀门310可以用于替代上文示出的示例性射流卡盘的阀门中的任一个。所述阀门包括具有柔性膜314的阀门空腔312,所述柔性膜上覆于其中提供第一孔口318和第二孔口320的空腔底部316,从而对应地产生第一流体通道322和第二流体通道324。

[0305] 空腔312由第一聚合物层(优选地,示例性卡盘的射流层114)中的空隙与第二聚合物层(优选地,示例性卡盘的第二射流层115)一起形成。

[0306] 柔性膜314示出为位于空腔的底部316上,使得阀门示出为在其闭合位置中。阀门可从此位置移动到打开位置(其中所述阀门与底部316以及孔口322、324间隔开以形成阀门室),如本文中所描述。

[0307] 阀门的第一开口318居中位于形成于第一聚合物层中的空隙的周界内,且因此居中位于阀门空腔312中。阀门的第二开口324从第一开口322偏移。第二开口耦合到底部中的环状凹口326,且因此第二通道324中的流体在其上作用于柔性膜314的截面面积比第一通道322中的流体在其上作用于柔性膜的截面面积大得多。

[0308] 第一通道中的流体的压力仅在柔性膜的相对较小的截面面积上作用于柔性膜。因此,因为阀门空腔中的流体在柔性膜的另一侧上的压力在整个膜上作用,所以所述压力可能较低而不允许膜移动到其打开位置。

[0309] 相反,第二通道中的流体的压力在柔性膜的相对较大的截面面积上作用于柔性膜。因为对应的截面面积较接近,所以柔性膜能够耐受的第三通道中的压力也与阀门空腔中的压力相当。

[0310] 优选地,流体通道的开口的对应的截面面积允许膜抵抗为第一中心流体通道上的致动压力2.5倍的压力,但仅抵抗等于第二偏移流体通道的开口上的致动压力(即,阀门空腔中的压力)的压力。

[0311] 3.3 入口端设计

[0312] 现将描述射流卡盘上的入口端的有利的布置,所述布置可以形成隔离的发明性方面。

[0313] 因此,在一个方面中,提供用于处理液体样本的射流卡盘,所述卡盘具有样本混合室,包括:

[0314] 用于将液体样本引入到样本混合室中的样本入口孔;

[0315] 围绕入口孔且延伸到样本混合室中的笼状物,所述笼状物进一步包括径向朝内延伸以邻接通过样本入口引入的样本传送装置的一个或多个突出部。

[0316] 笼状物的主体可以由从样本混合室的顶部垂下的一个或多个细长条或一个或多个实体壁形成。如果提供实体壁,那么在所述壁的下部部分优选地存在孔口,通过样本传送装置引入的液体样本可以传递通过所述孔口。优选地,形成主体的条或壁逐渐变窄以符合通过样本入口引入的常规样本传送装置的尖端。

[0317] 实体壁具有额外优点：它们提供屏障以防止引入到混合室中的流体漏出入口孔，这在卡盘在使用期间倒置的情况下是尤其有用的。

[0318] 如果笼状物由实体壁形成，那么突出部可以是壁朝内延伸的壁架，从而留下孔口。优选地，从入口孔的侧面延伸的突出部定位在样本混合室的底部上方；更优选地定位在样本混合室的液体填充水平面上方。这防止液体样本在被引入到混合室中后被吸回到样本传送装置中。

[0319] 优选地，在样本混合室中提供通风口以允许在样本的引入期间空气从腔室漏出。这在入口孔由样本传送装置密封时是尤其有用的。

[0320] 优选地，在样本混合室内提供导引通道（所述导引通道的一部分优选地正好在入口孔下方）以将通过样本传送装置引入的样本引导到视觉指示器区域中。上文结合示例性卡盘描述示例性视觉指示器区域。

[0321] 优选地，本文中所描述的视觉指示器区域的折射率中的变化标识引入样本的时间。视觉指示器区域可以包括窄流体通道，其通过流体样本经由毛细作用填充。窄流体通道的填充改变视觉指示器区域的折射率且颜色变化标识引入样本的时间。

[0322] 现将参考示例性射流卡盘描述此方面的优选实施例。外壳111（见图4）包括样本入口孔126，样本可以使用例如移液管通过所述样本入口孔引入到卡盘100的样本混合室10中。如在图13a中更详细示出，样本混合室10由以下两者形成：气动层114，其具有在入口孔的区域中与外壳111相邻的顶部；以及相对应的入口孔，样本可以通过所述入口孔引入到样本混合室10中。

[0323] 混合室10的顶部包括笼状物结构，其通过以下两者形成：围绕入口孔126的壁330，所述壁从顶部延伸到样本混合室10中；以及壁架332，其从壁330径向朝内延伸。笼状物结构的形状允许样本传送装置（例如移液管）位于样本混合室10中的正确位置中，且壁架332防止移液管接触样本混合室10的表面，由此减小污染的风险。壁330可以逐渐变窄以进一步增加与移液管的接合。

[0324] 一旦样本传送装置穿过孔口而定位，使用者就可以分配样本。壁架332定位在样本混合室的标称液体填充水平面（未图示）上方以便防止使用者在将样本分配到腔室中之后意外地将样本吸回。

[0325] 腔室中的通风口334经提供以允许空气在入口孔由样本传送装置密封的情况下漏出。

[0326] 在样本混合室10内提供导引装置336，所述导引装置的一部分正好在入口孔126下方以将通过样本传送装置引入的样本引导到视觉指示器区域338中。上文结合示例性卡盘描述示例性视觉指示器区域。

[0327] 3.4 隔热袋

[0328] 现将描述用于射流卡盘上的核酸扩增室的隔热袋的有利的布置，所述布置可以形成隔离的发明性方面。

[0329] 在核酸扩增和检测中，优选的是贯穿液体样本均匀施加热量。尽管在实验室中有可能通过围绕样本等距离放置热源而无困难地执行此操作，但在卡盘中这要难以实现得多。

[0330] 因此，在一个方面中，提供用于对液体样本执行核酸扩增的射流卡盘，所述卡盘包

括至少一个样本处理室和与所述腔室相邻的绝热区域以通过绝热区域防止腔室中的热损耗。优选地,至少一个样本处理室是核酸扩增室和核酸检测室中的一个或两个(下文称为‘处理室’)。

[0331] 优选地,核酸处理室与卡盘的用于从外部源接受热量的表面(优选地,底部表面)相邻,所述腔室位于绝热区域和所述表面之间,使得从外部源传递通过所述表面且因此通过所述腔室的热量由于绝热区域的存在而不会从腔室的另一侧损耗出去。发现此布置使得腔室内部的温度中的变化(举例来说,当接通和断开热源时)尽可能快,这有益于执行例如快速PCR。

[0332] 这是特别有利的,因为单一热源可以与卡盘相邻而放置以从一侧(加热侧)供应用于扩增过程的热量,且卡盘内的样本将实质上得到加热且使通过未加热侧的热量损耗的量尽可能最小化。

[0333] 优选地,卡盘由在接触布置中的至少一个射流层和气动层组成。核酸处理室可以形成于射流层中且绝热区域可以形成于气动层中。优选地,射流卡盘进一步包括在射流层下方的射流箔片,所述箔片形成用于接受热量的前述表面。薄箔片的使用最大化从外部源的热传递。可以选择箔片的材料以优化热传递。举例来说,可以使用金属箔,但优选的是使用聚对苯二甲酸乙二醇酯/聚丙烯复合物,因为所述复合物具有易于制造卡盘连同材料强度和可接受热传递特性的优点。

[0334] 优选地,绝热区域由一个或多个密封的隔热袋形成,所述隔热袋形成于气动层中且通过气动箔片密封。所述袋可以用空气等气体填充,或可以在制造过程期间排空使得它们提供真空。

[0335] 现将参考示例性射流卡盘描述此方面的优选实施例。如图3中所示出,示例性卡盘100从上到下包括:外壳111、泡罩子组合件112、气动箔片113、气动层114、流体层115以及射流箔片116。

[0336] 参考示出气动层的图6A和6B,提供六个绝热区域140a到b、141a到d。当组装卡盘时,绝热区域140a到b位于与形成于射流层115中的两个相对应的扩增室相邻处,而绝热区域141a到d位于与形成于射流层115中的四个相对应的检测室相邻处。如图所示,绝热区域140a到b由多个隔热袋构成,而绝热区域141a到d各自由单一袋构成。

[0337] 在核酸扩增和检测期间,进行扩增和检测室的热循环。射流层中的腔室可以通过将热量施加到卡盘100的与射流层115相邻的底部来加热。隔热袋将热量保持在卡盘内,从而最小化从射流层115到气动层114中的热损耗。隔热袋还消除从顶部表面和底部表面加热射流卡盘(例如,加热射流层和气动层两者)的需要,从而简化卡盘和阅读器的总体设计。

[0338] 隔热袋可以包括一个大袋或多个较小袋。使用多个较小袋的优点是减小引起对流的风险,因此提供最大绝热。

[0339] 3.5 捕获柱

[0340] 现将描述射流卡盘中过滤装置(优选地,‘捕获柱’)的有利的布置,所述布置可以形成隔离的发明性方面。

[0341] 因此,在一个方面中,提供包括通道的射流卡盘,液体样本可以传递通过所述通道,所述通道具有用于捕获生物组分的过滤器并且进一步包括:

[0342] 上游部分和下游部分;以及

[0343] 在上游和下游部分之间的捕获部分,过滤器布置在所述捕获部分中;其中:

[0344] 捕获部分的直径大于上游和下游部分的直径。

[0345] 优选地,捕获部分是通道内的腔室,所述腔室具有入口表面,其具有耦合到通道的上游部分的开口;以及出口表面,其具有耦合到通道的下游部分的开口。

[0346] 优选地,射流卡盘包括至少两个聚合物层,其中所述上游部分和通道的捕获部分的上游部分形成于第一聚合物层中且下游部分和通道的捕获部分的下游部分形成于第二聚合物层中;并且其中过滤器被夹持在第一和第二聚合物层之间。

[0347] 优选地,腔室的入口表面包括从开口径向向外伸出的分配管道以便径向向外引导传递通过入口表面中的开口的液体样本。

[0348] 优选地,腔室的出口表面包括朝向开口径向朝内伸出的分配管道以便朝向出口表面中的开口径向朝内引导已传递通过过滤器的液体样本。

[0349] 现将参考示例性射流卡盘描述此方面的优选实施例。在本文中所描述的示例性卡盘中,捕获柱24沿着主要通道(见图1)设置。如图14a和14b中示出,捕获柱24具有过滤器340,所述过滤器在洗脱期间在释放经裂解材料之前结合来自所述材料的DNA。如图14a中示出,捕获柱24包括在上游端346处伸出到捕获室344中的入口通道342,以及在下游端348处从捕获室344伸出的出口通道350。

[0350] 过滤器340垂直于流体流动通过主要通道的方向而提供于腔室344中,使得流体在从主要通道342的上游端传递到主要通道的下游端350时必须传递通过过滤器340。

[0351] 现在参考图14b,腔室的入口和出口壁(仅示出一个)包括分配管道352,其经配置以在流体进入腔室时径向向外将流体引导到腔室344中,且在流体已通过过滤器340之后径向朝内朝向离开孔口引导流体。

[0352] 3.6 废物室

[0353] 现将描述射流卡盘中的废物室的有利的布置,所述布置可以形成隔离的发明性方面。

[0354] 因此,在一个方面中,提供射流卡盘,其包括通道,液体样本可以传递通过所述通道;以及废物室,其用于从通道接收流体,所述废物室包括:

[0355] 耦合到通道的导管,其从废物室的底部表面延伸且具有升高在底部表面上方的开口以将流体从通道传递到腔室中;以及

[0356] 在废物室内的通风口,其经配置以使废物室向大气排放。

[0357] 优选地,所述通风口包括耦合到卡盘内的通风通道的第二导管,其从废物室的底部表面延伸且具有升高在底部表面上方的开口。优选地,通风通道包括至少一个安德森撞击器。

[0358] 优选地,至少一个吸收垫提供在废物室内。

[0359] 现将参考示例性射流卡盘描述此方面的优选实施例。在本文中所描述的示例性卡盘中,提供废物室以用于收集且存储在洗涤等期间产生的废液。废物室10在图15a和15b中更详细示出。废物室38包括导管360,其实质上竖直地从废物室38的底部表面362延伸。导管38界定通道,其具有连接到废物室38的底部表面的第一端364且流体地连接到主要通道16。流体导管360的第二端366安置在废物室38内,且具有开口,流体可以通过所述开口流入废物室。

[0360] 优选地,导管360是实质上竖直的,且垂直于废物室38的底部表面。在导管360的第二端处的开口位于靠近废物室38的顶部处,如图15b中示出。通过提供靠近废物室的顶部的第一开口,使在卡盘倒置时泄漏的风险最小化。

[0361] 吸收垫368还提供在废物室中。优选地,吸收垫368的上表面还应该靠近废物室38的顶部,甚至更优选地,吸收垫368的顶部应该实质上与第二端366处的开口齐平。

[0362] 在本文中所描述的示例性卡盘中,第二开口370提供于废物室38中,如图15b中示出。第二开口370经配置以经由废物室28使主要通道16向大气压排放。这避免当废物通道装满流体时沿着主要通道放置背压。优选地,在第二导管372的从废物室38的底部表面突起的末端处提供第二开口370。第二开口370可以流体地连接到通风通道(未图示),所述通风通道具有在卡盘外壳的外部的开口以允许废物室保持在大气压处。然而,使废物室在卡盘外部排放带来较小的气溶胶污染风险。为了减少此风险,通风路径具有在卡盘盖下方的撞击阱和通风口。

[0363] 技术人员将能够取决于各情况修改示例性卡盘以用不同方式实施本文中所描述的发明性方面。本发明的范围既定由以下权利要求界定。

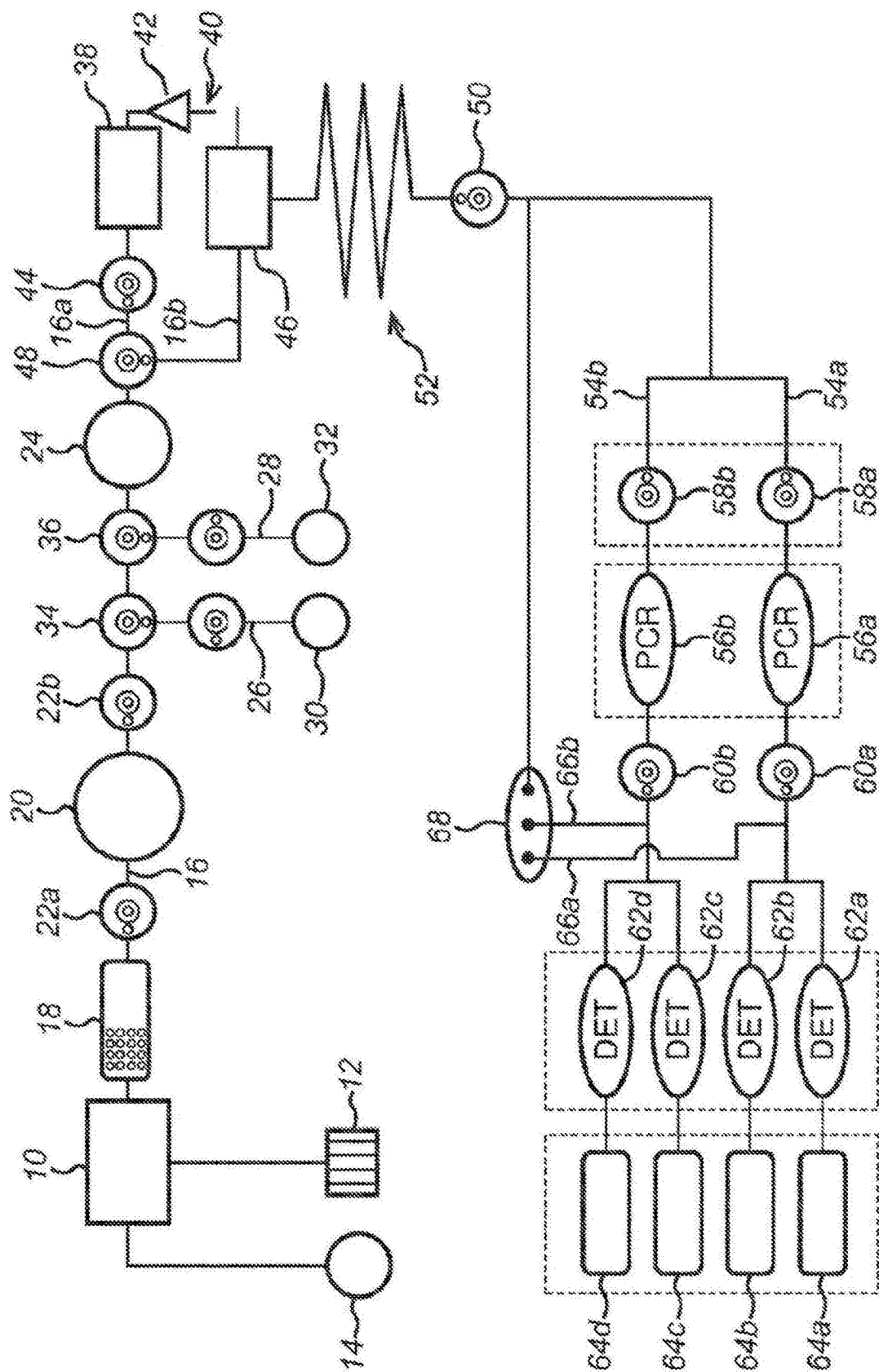


图1

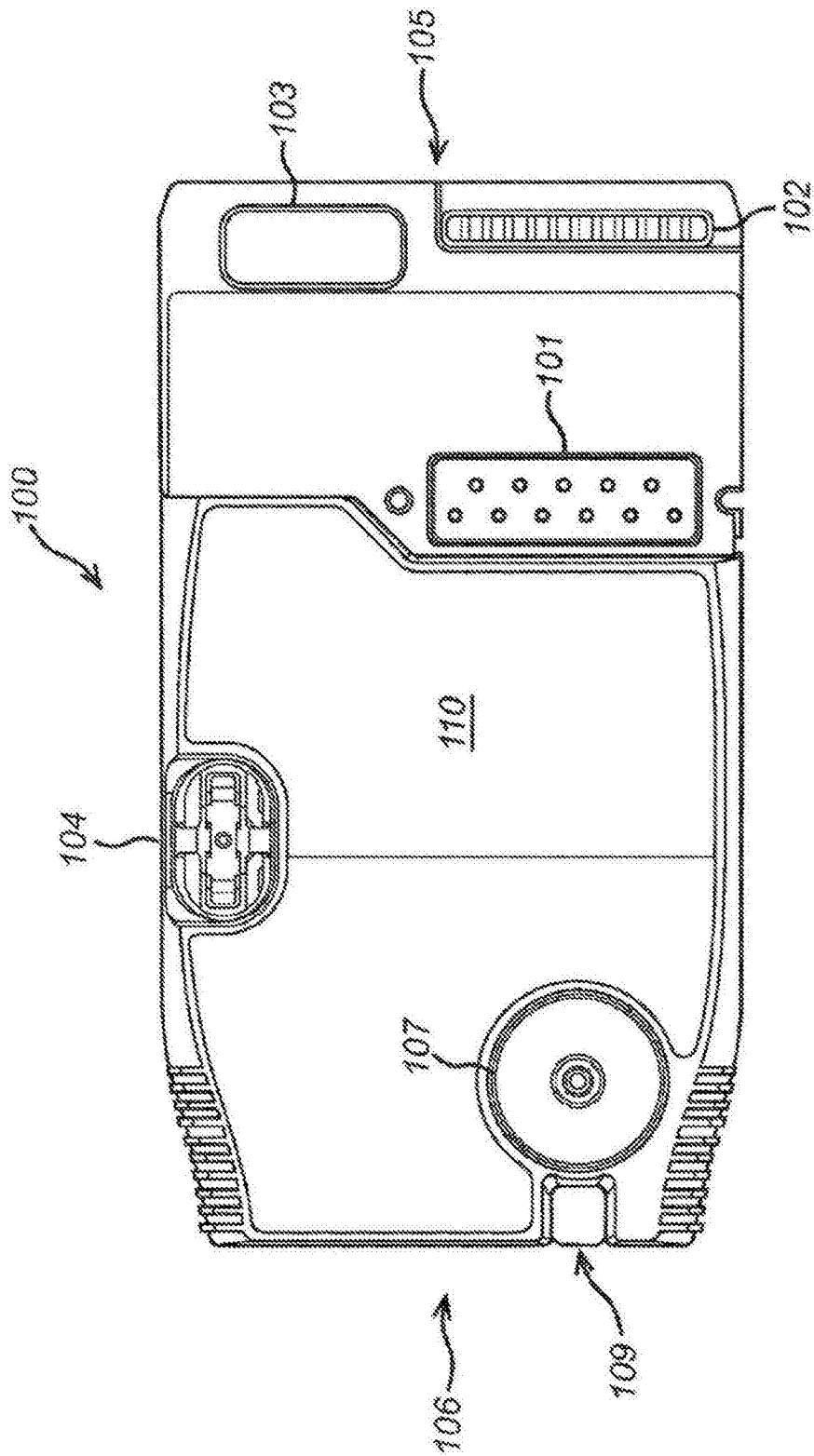


图2

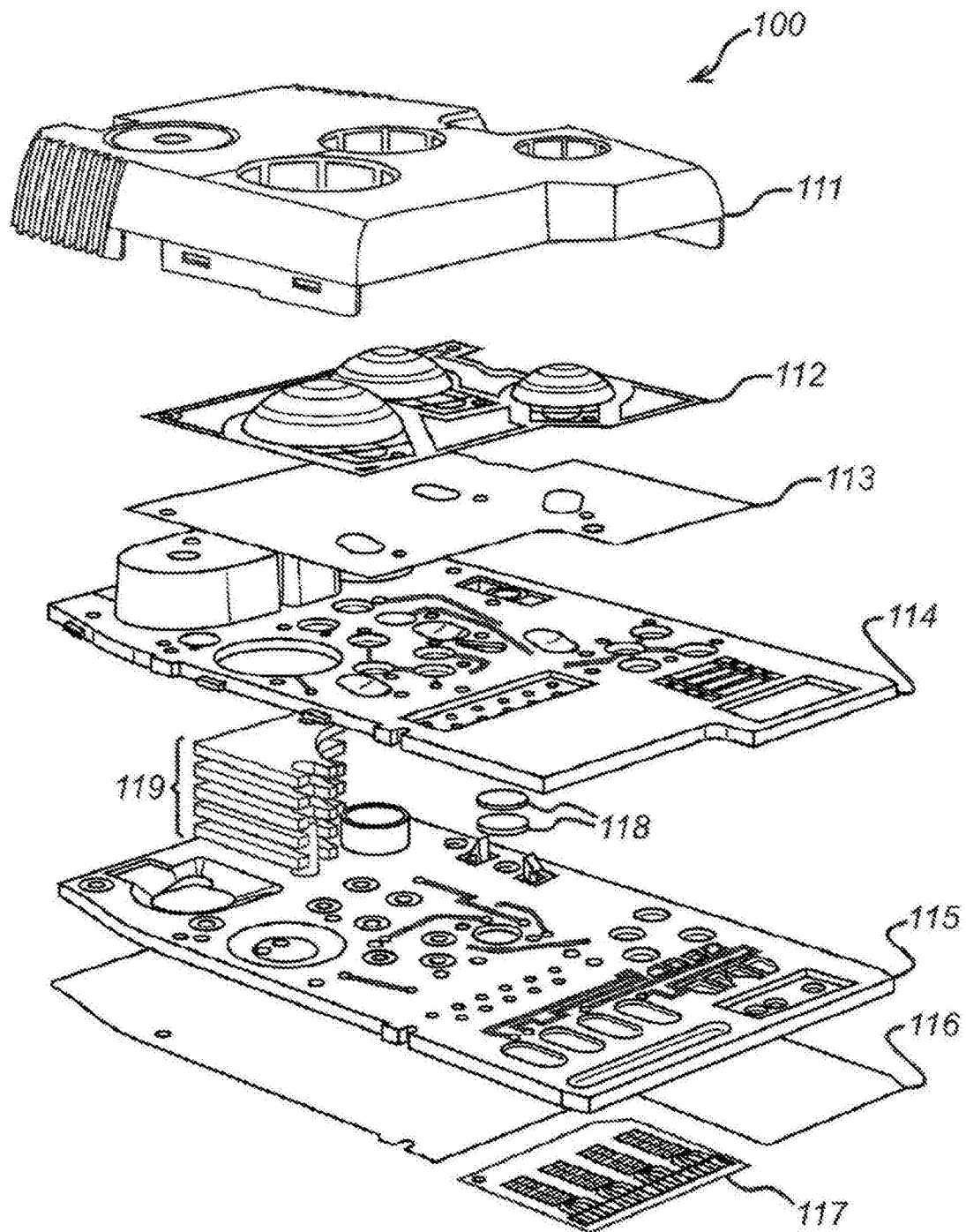


图3

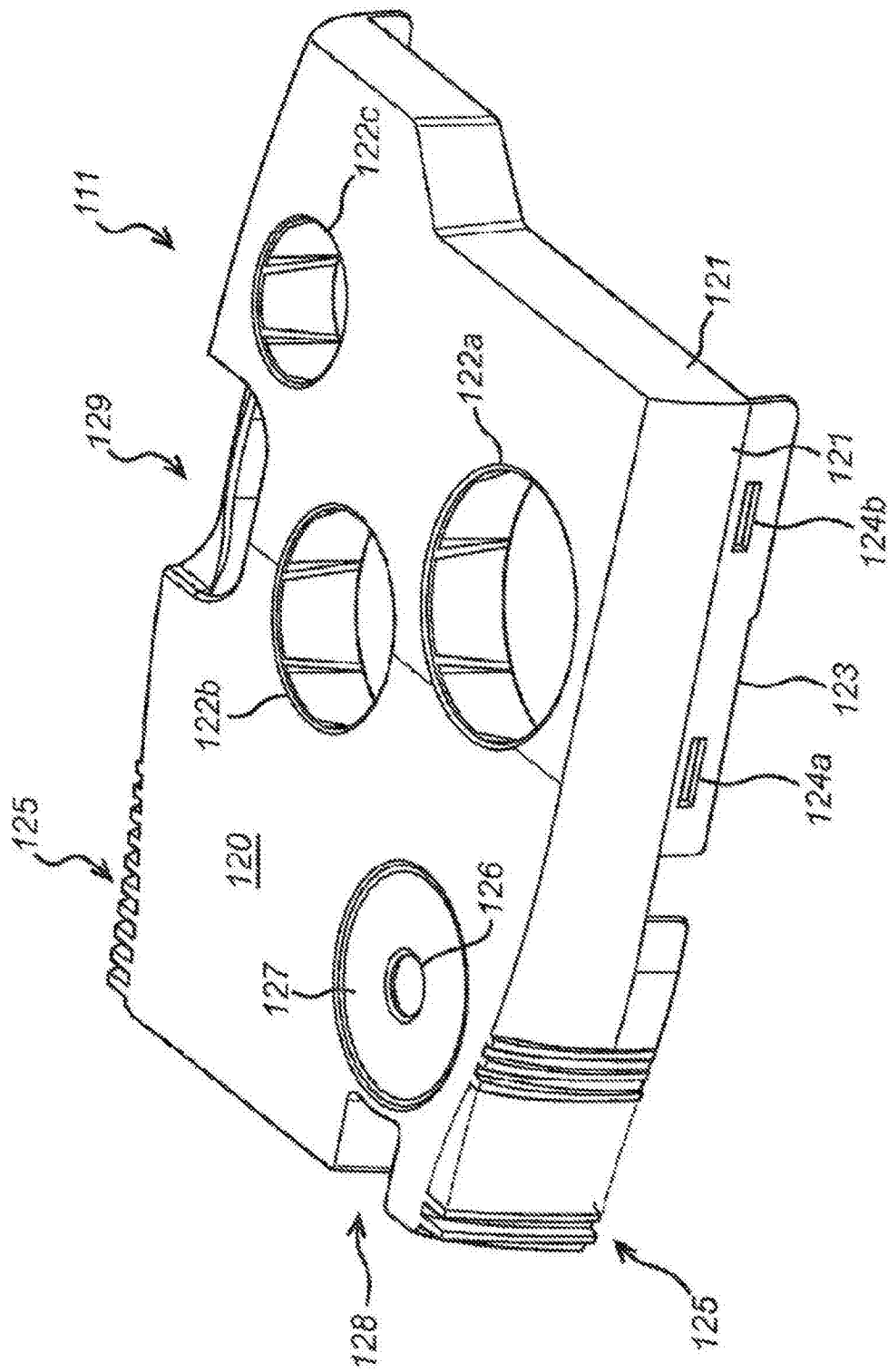


图4

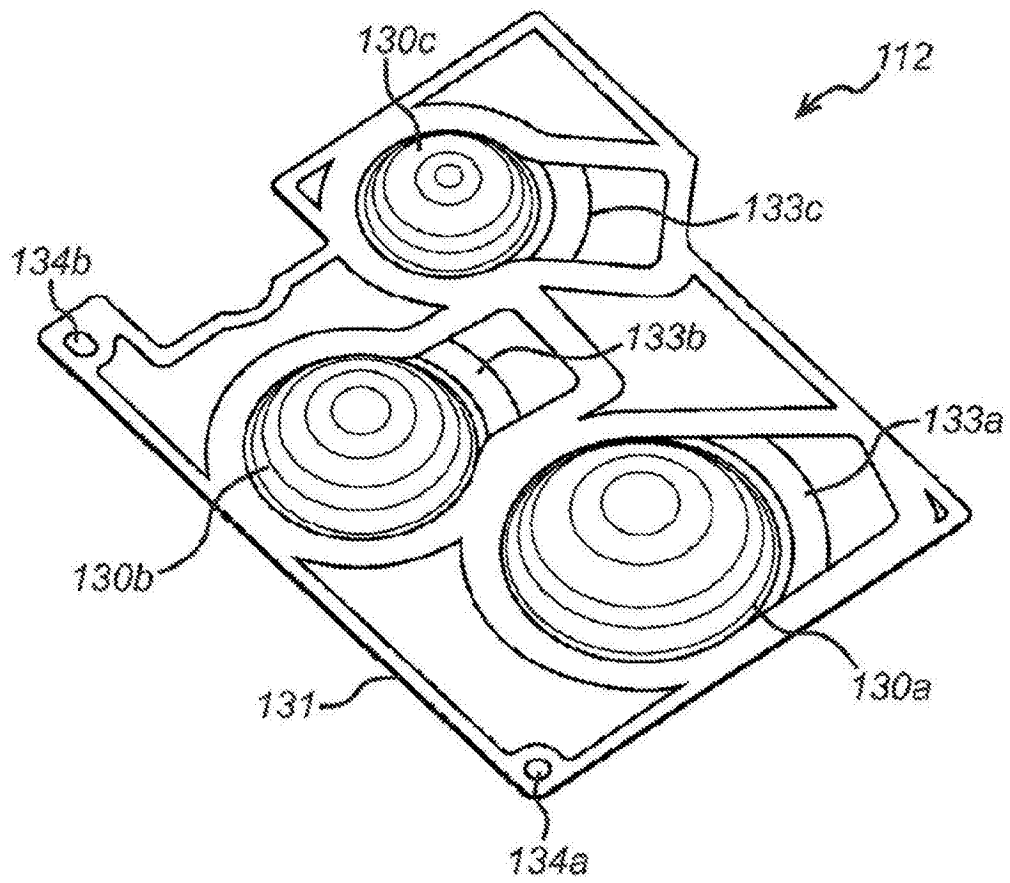


图5

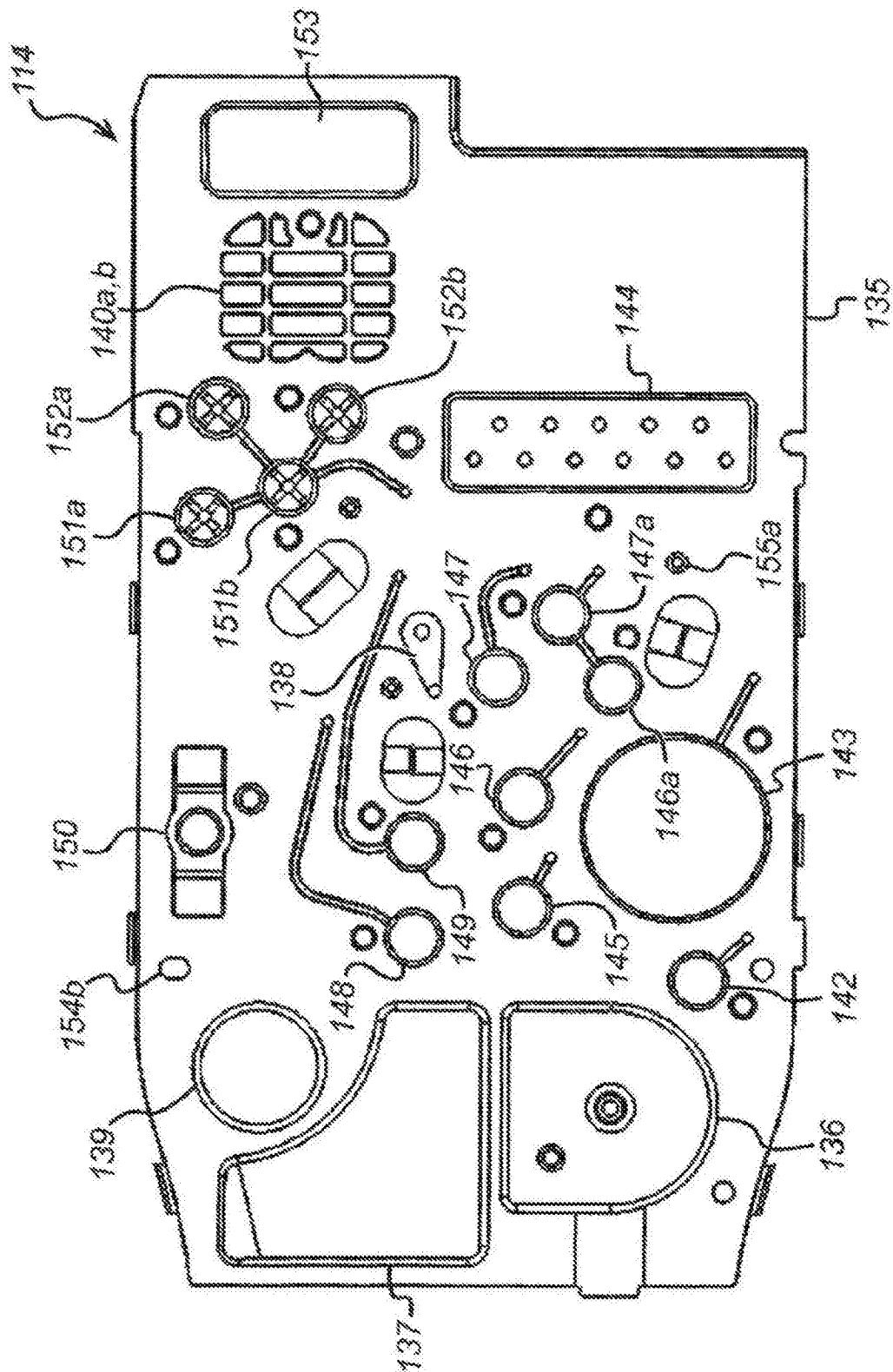


图6A

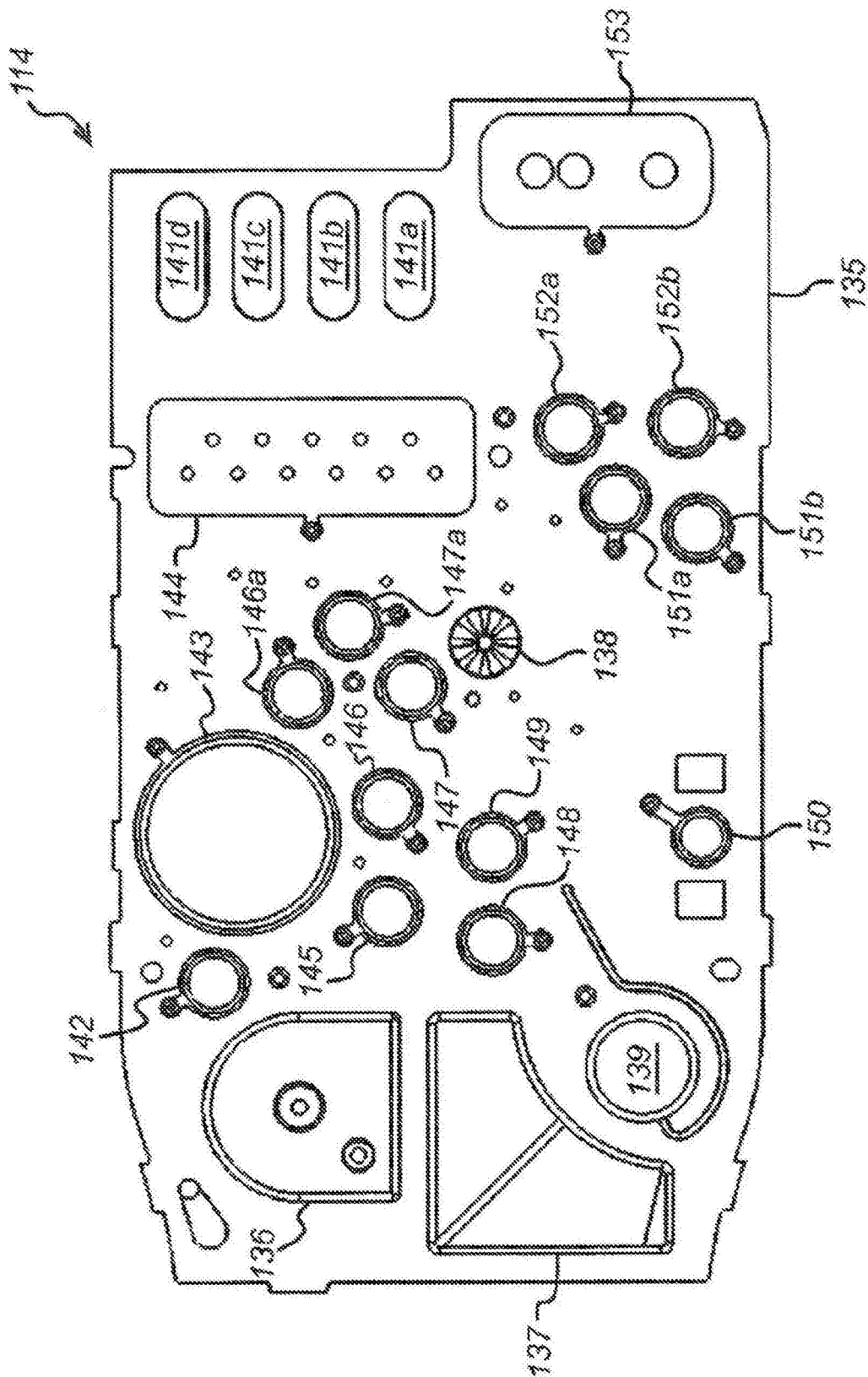


图6B

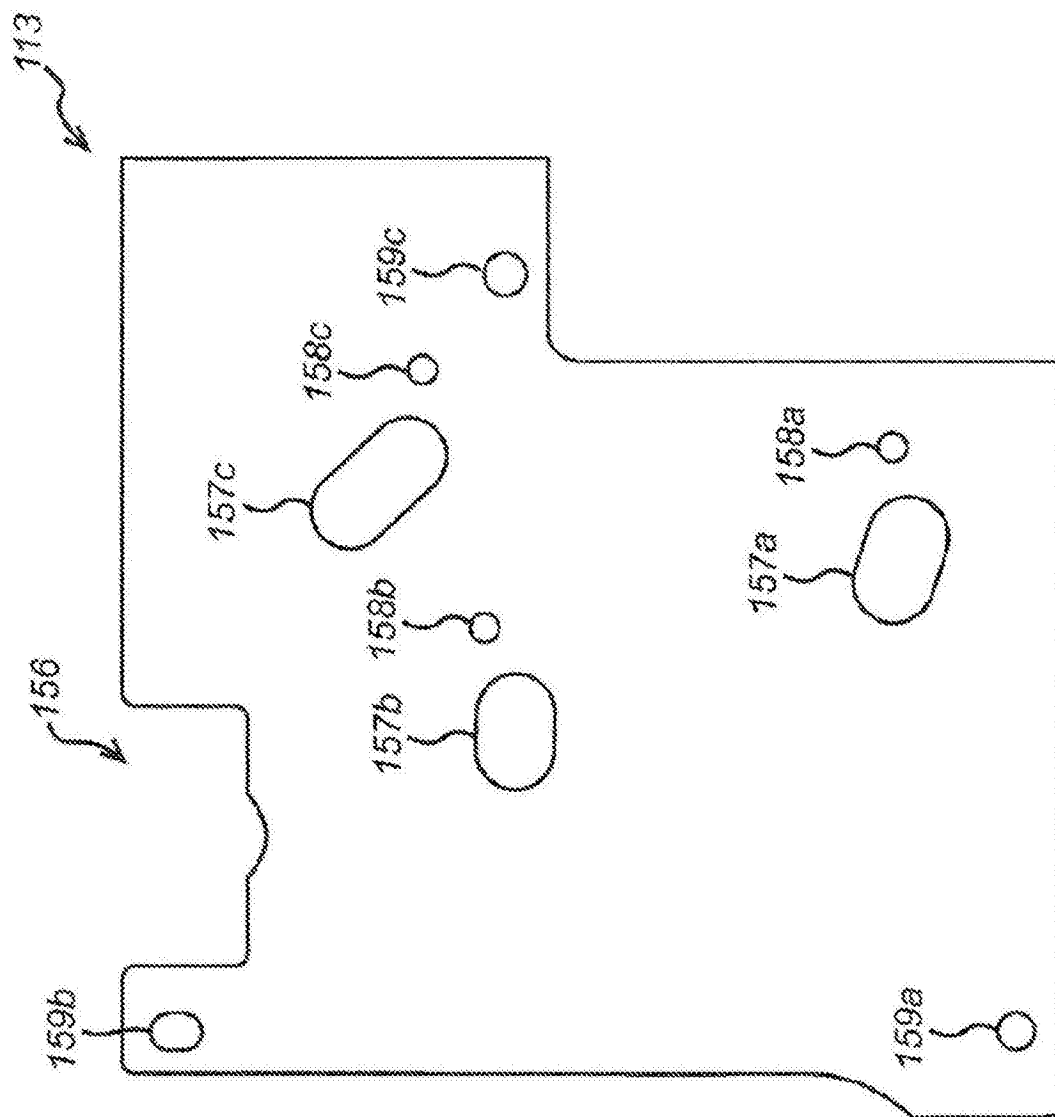


图7

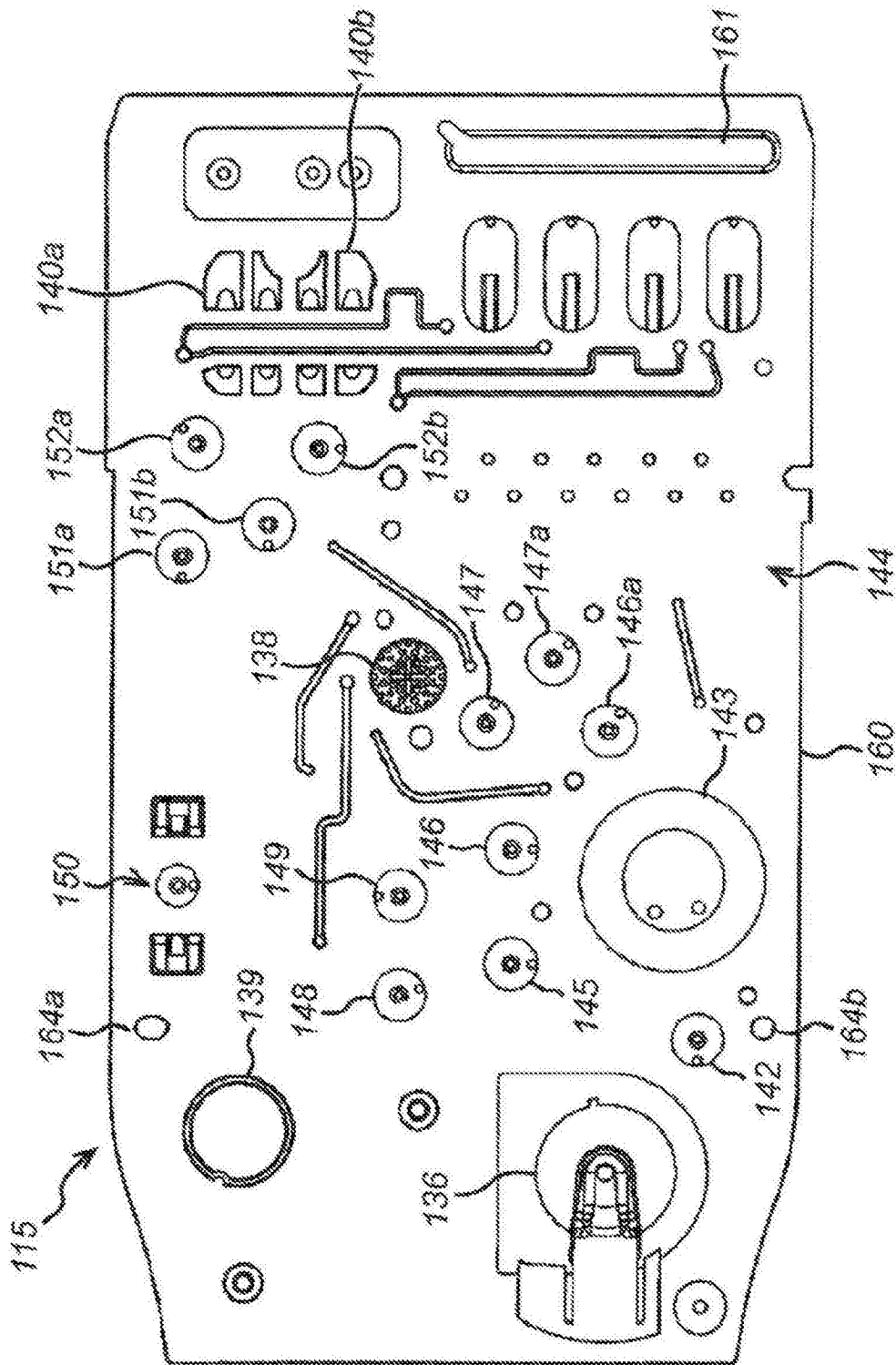


图8A

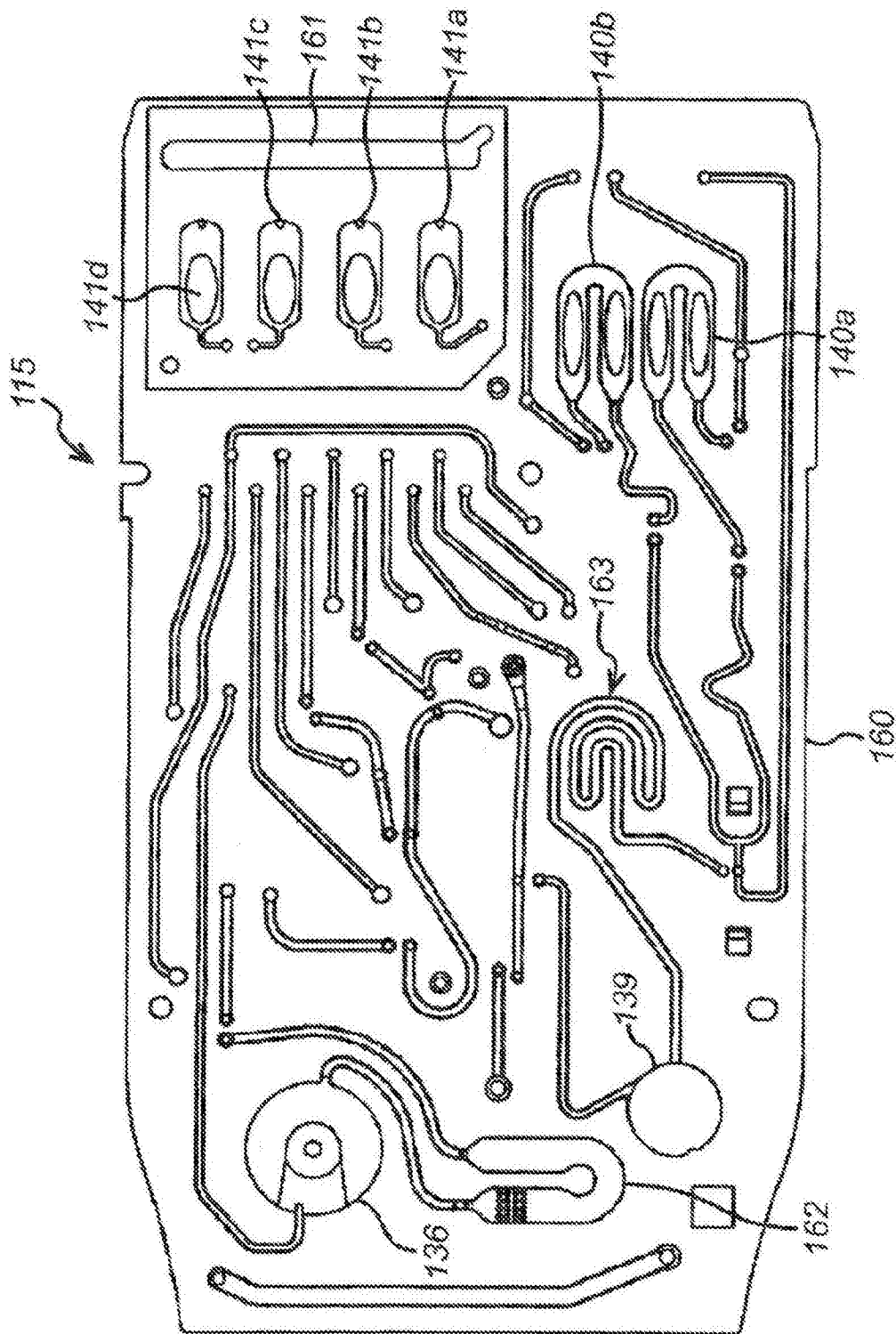


图8B

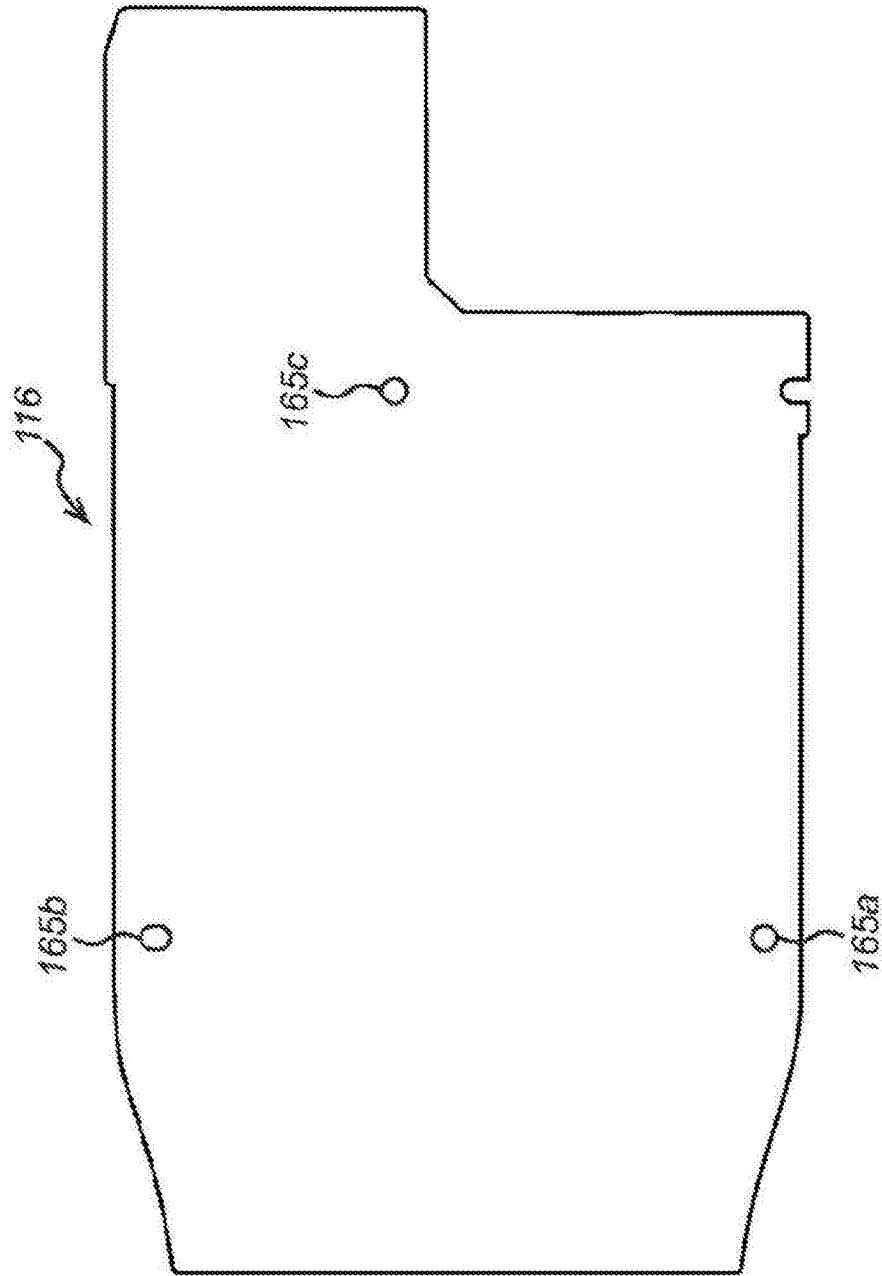


图9

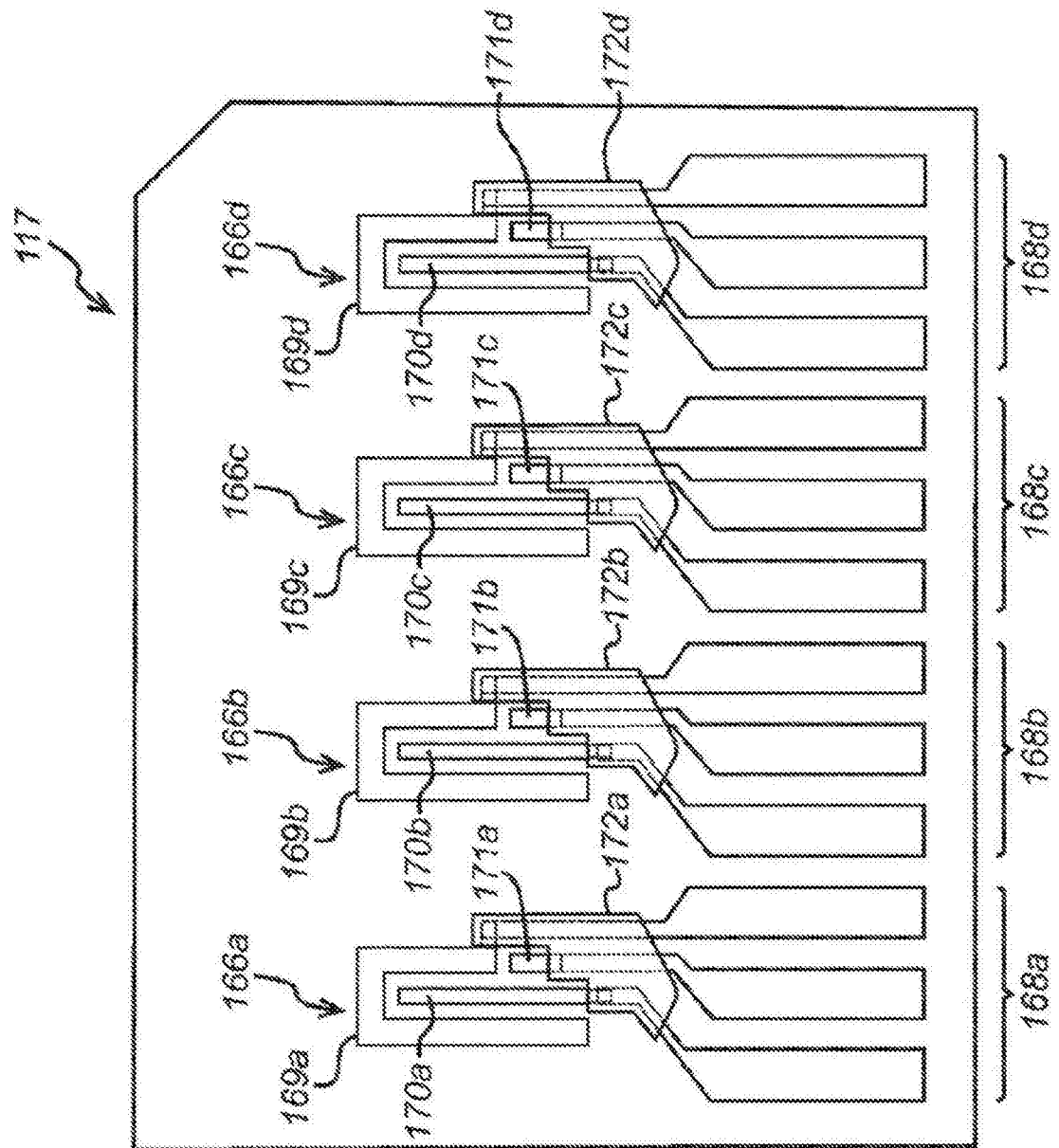


图10

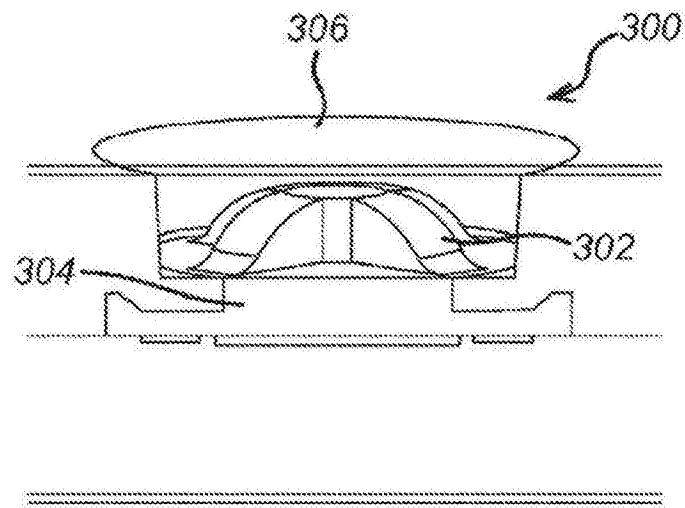


图11

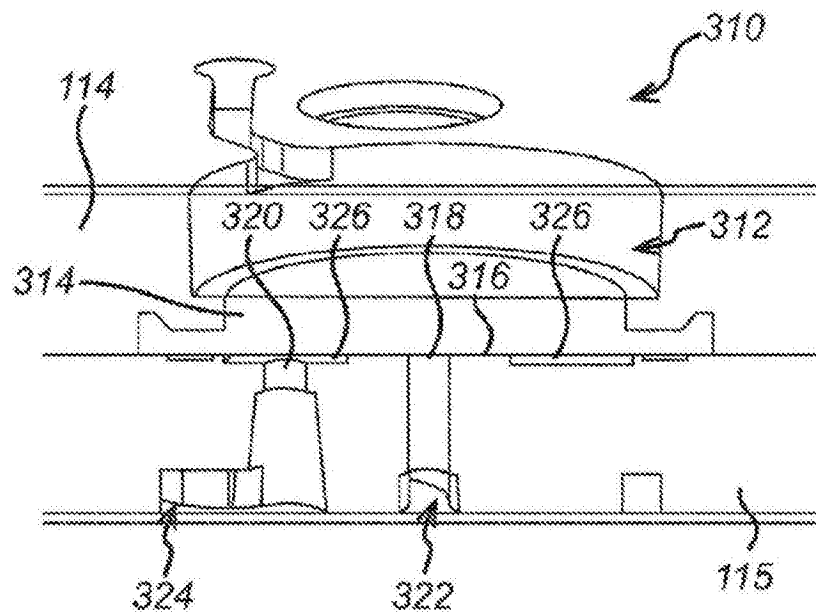


图12

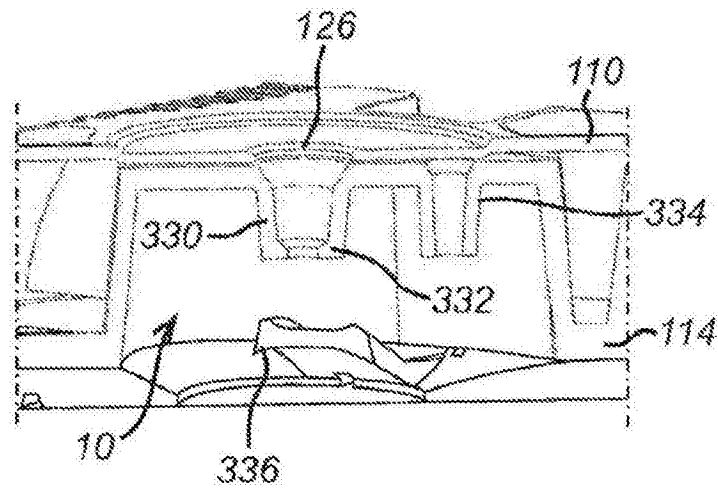


图13a

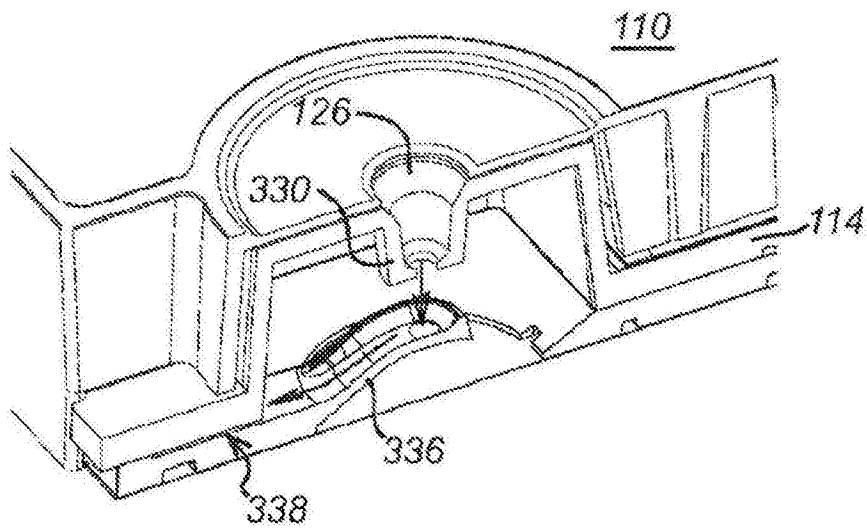


图13b

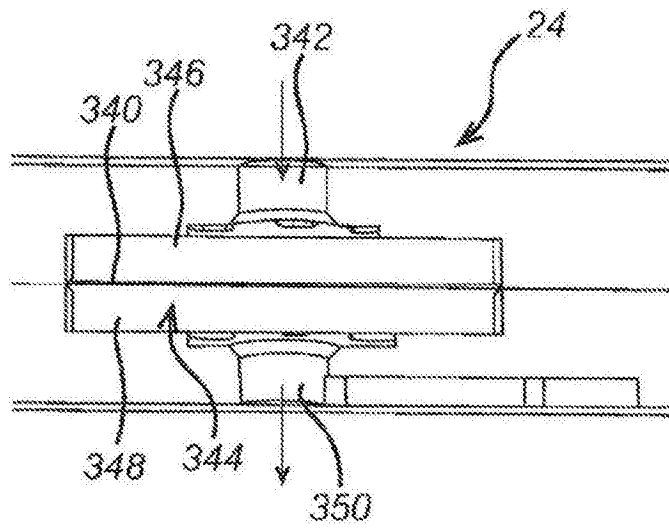


图14a

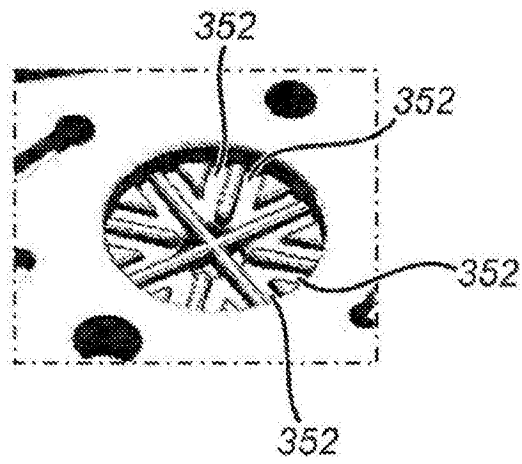


图14b

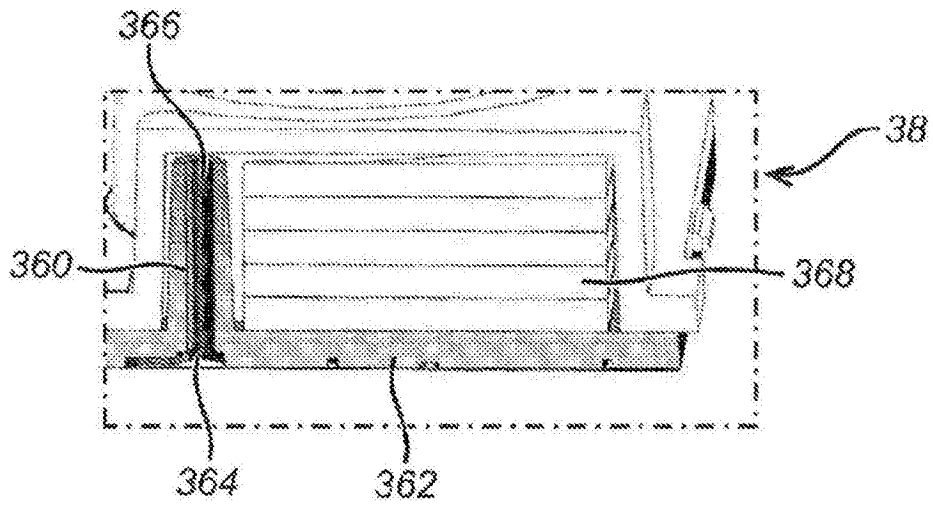


图15a

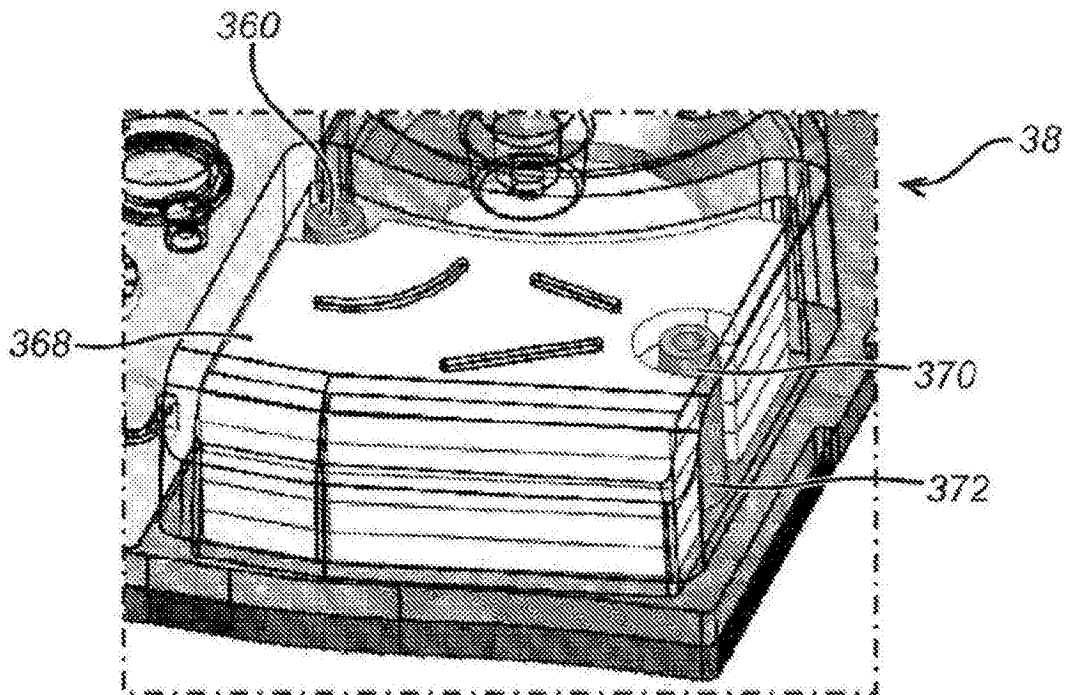


图15b

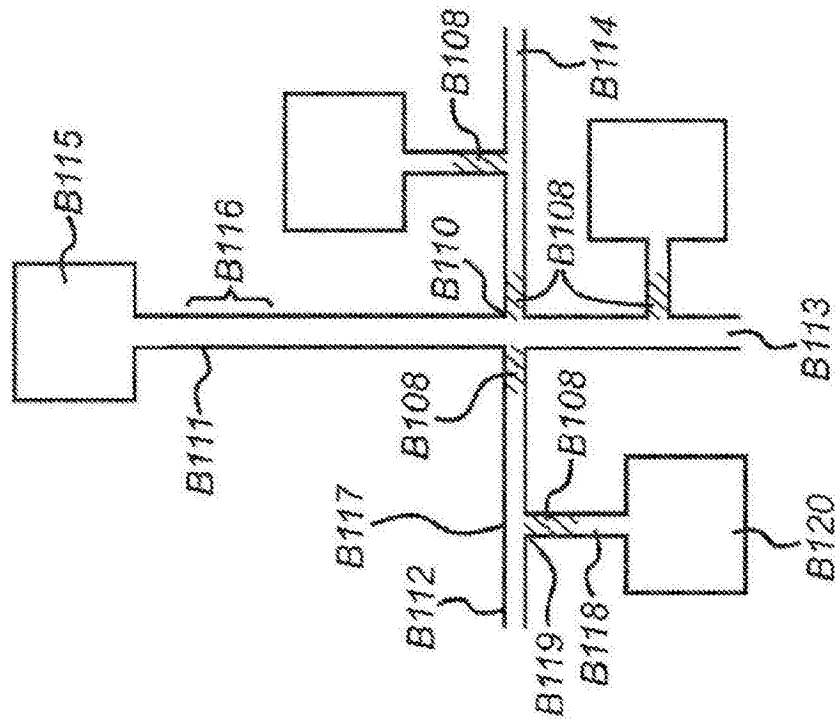


图16 (现有技术)

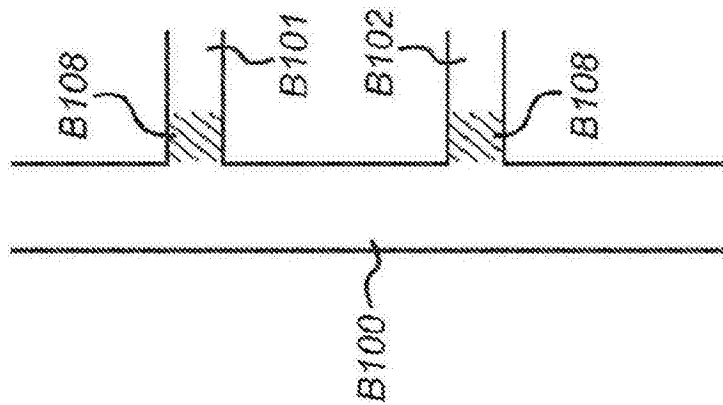


图17

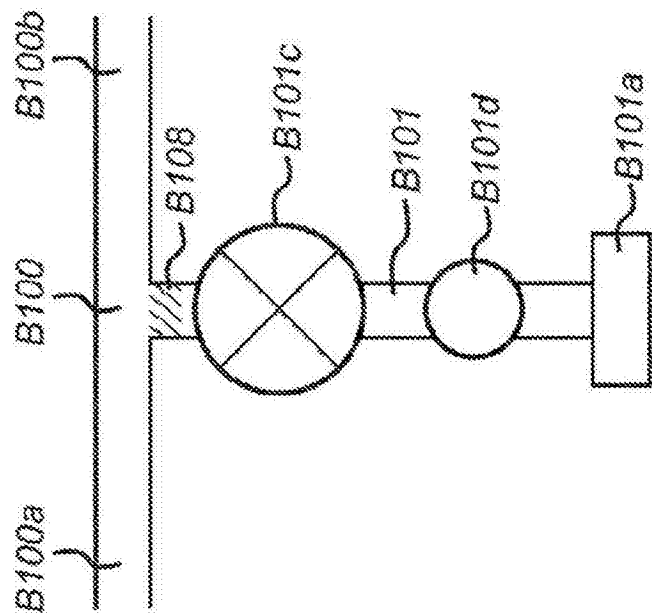


图18a

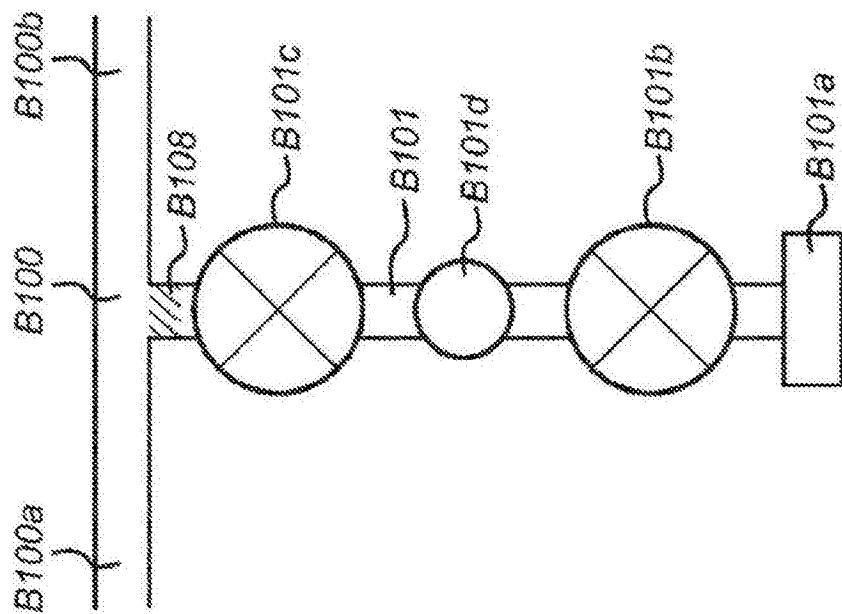


图18b

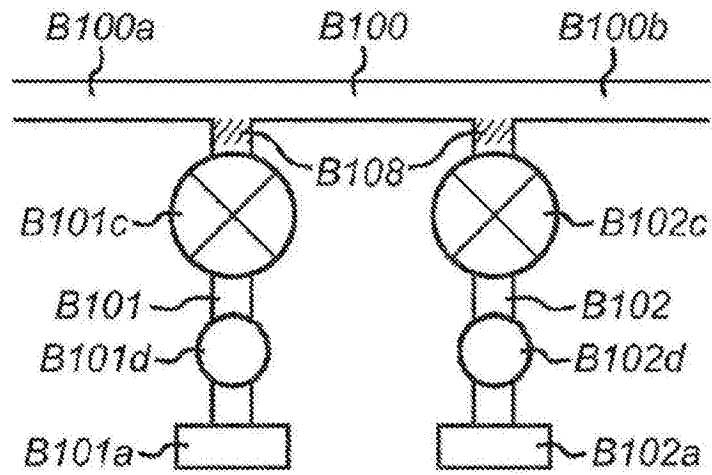


图19a

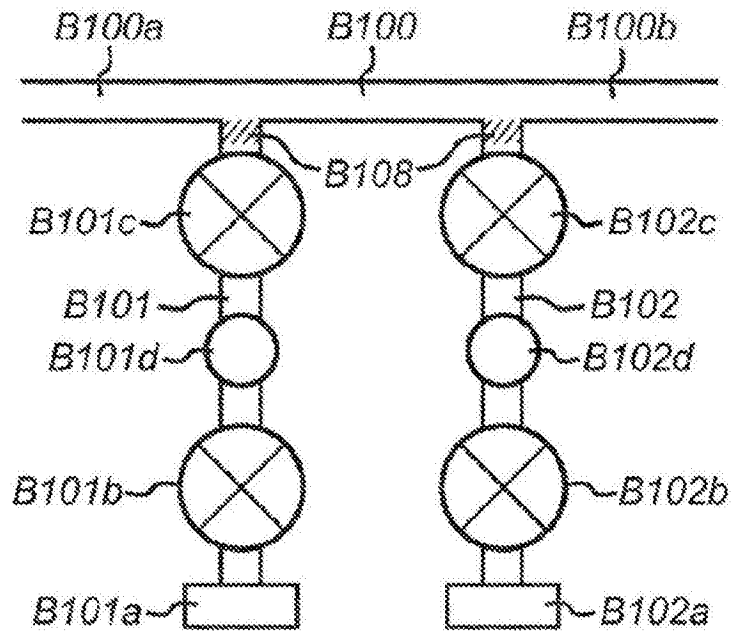


图19b

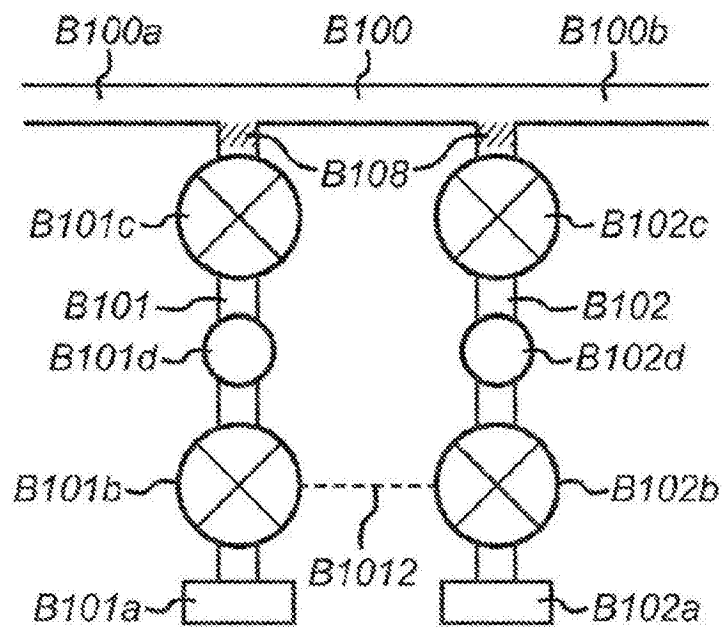


图19c

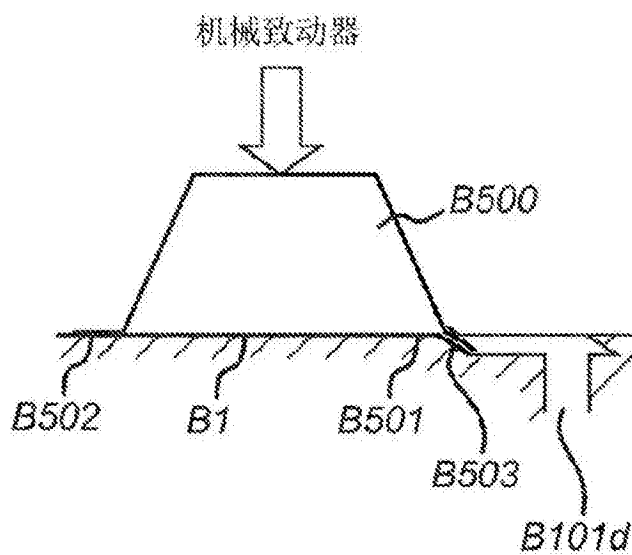


图20a

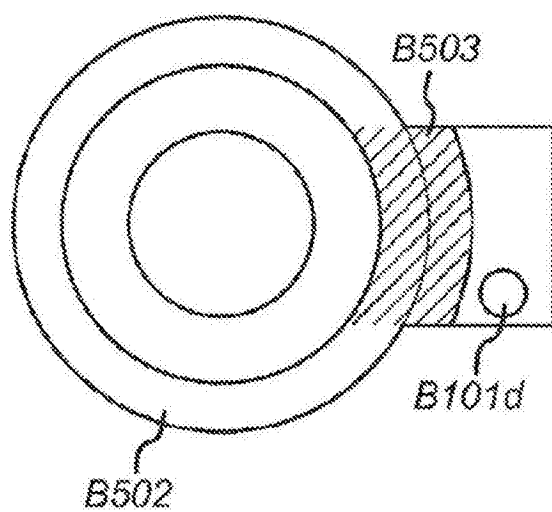


图20b

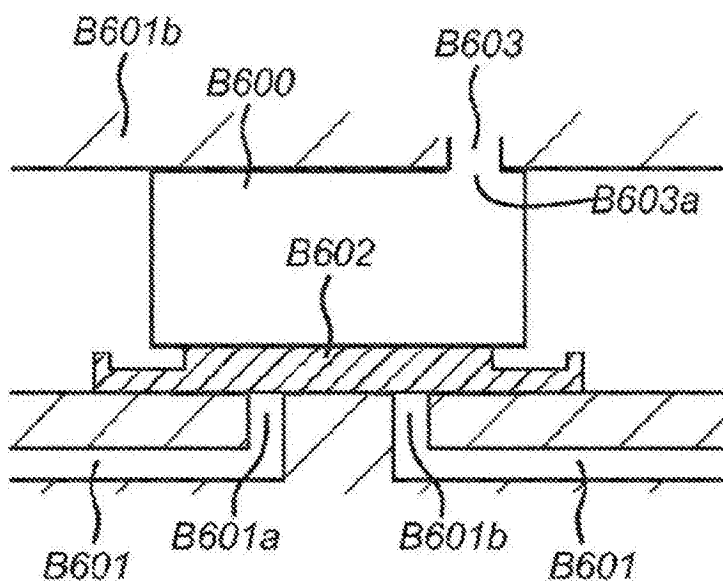


图21a

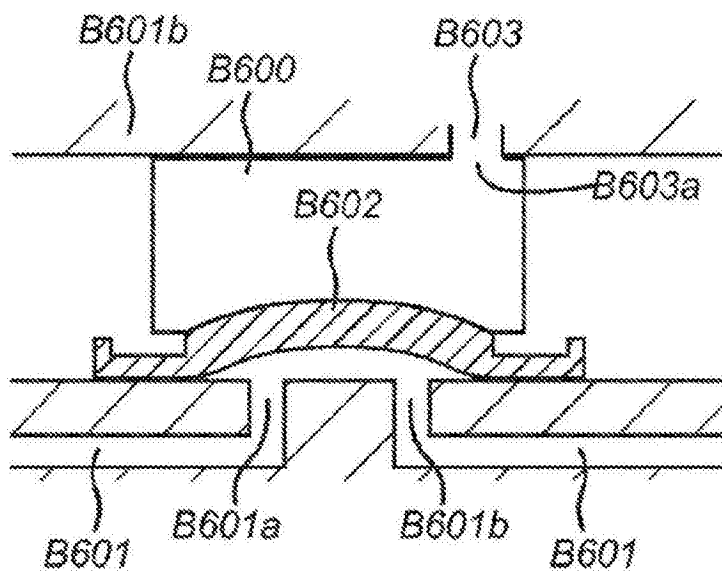


图21b

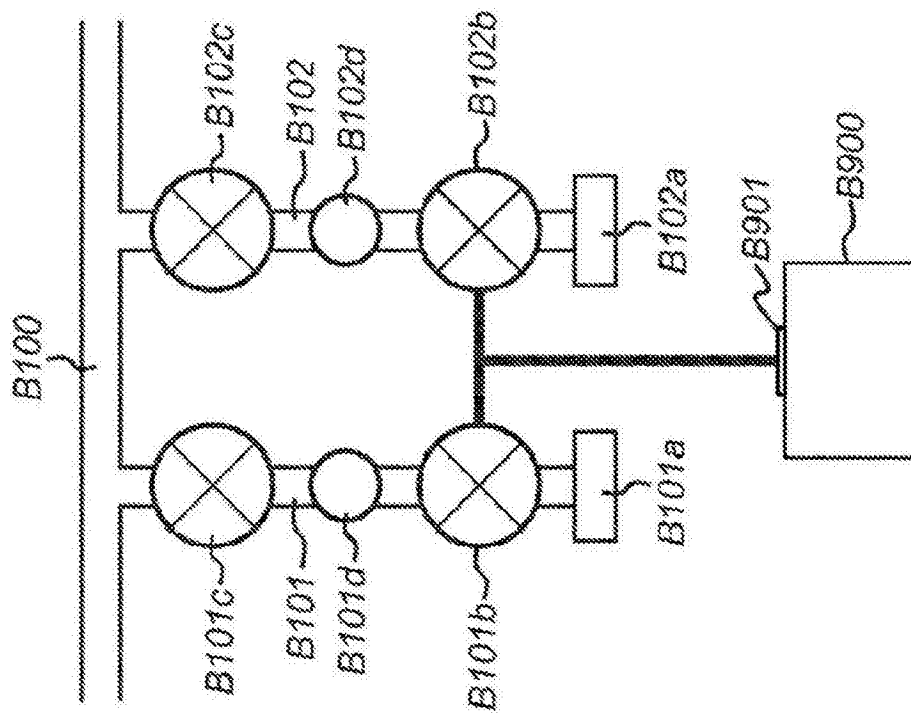


图22

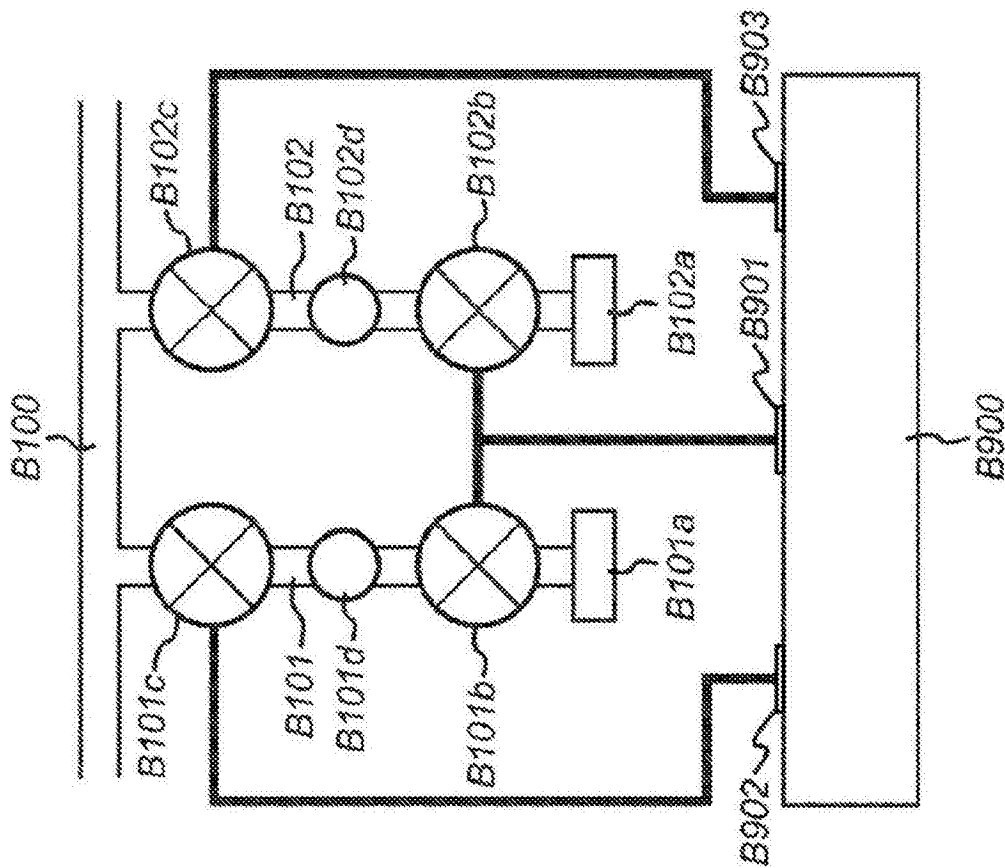


图23

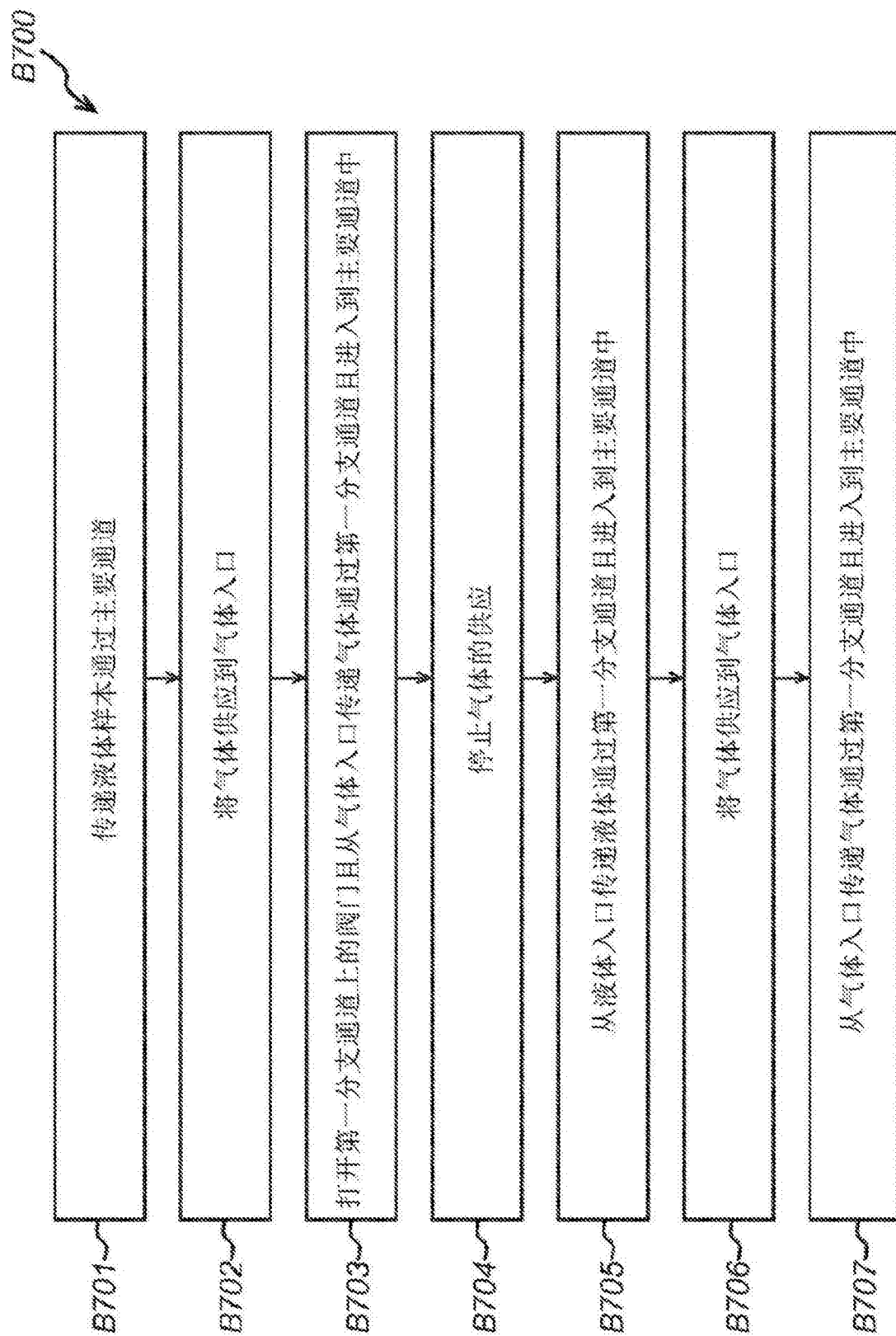


图24

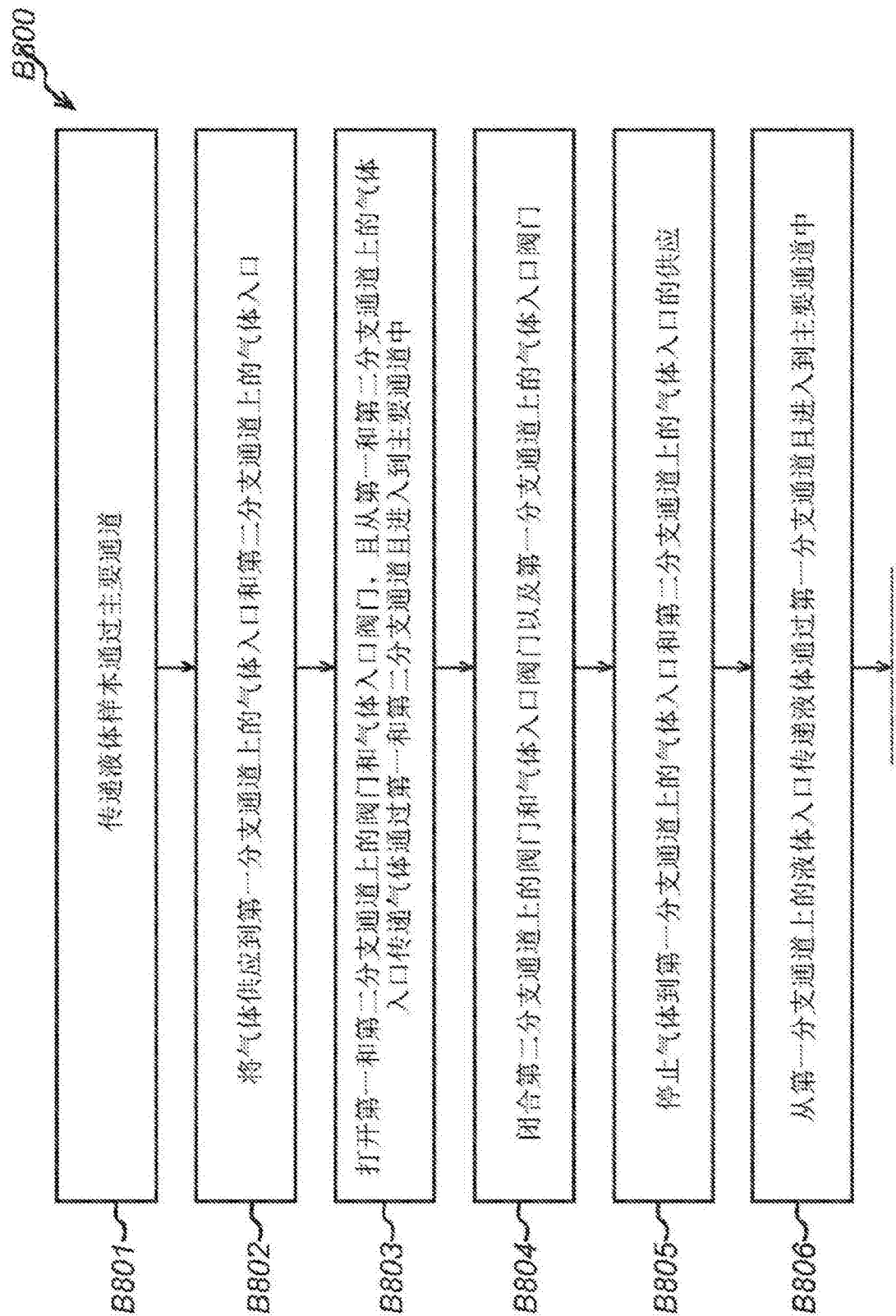


图25

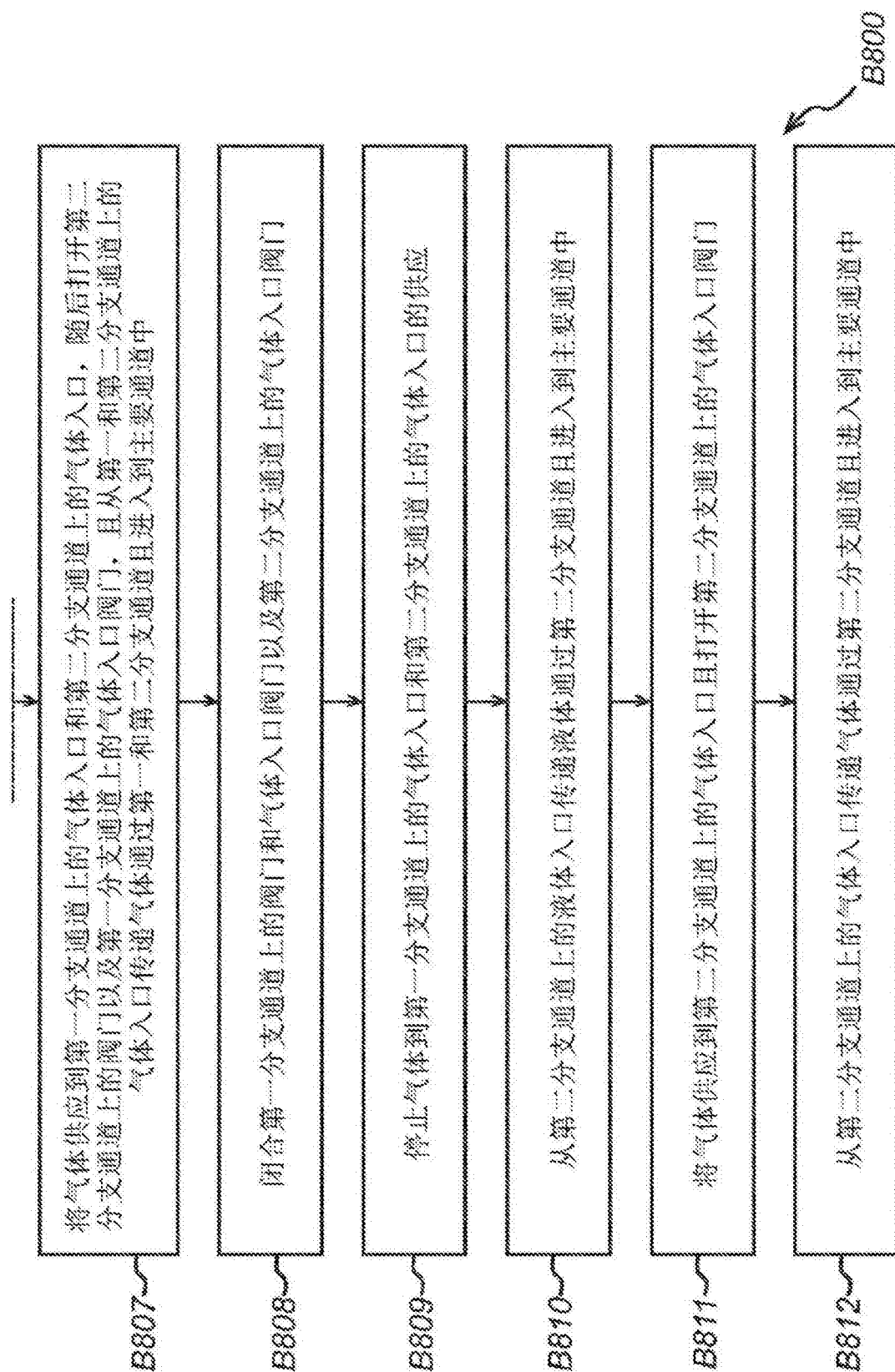


图25 (续)