



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103495439 B

(45) 授权公告日 2015. 09. 16

(21) 申请号 201310251575. 6

(22) 申请日 2008. 05. 01

(30) 优先权数据

60/927, 640 2007. 05. 04 US

(62) 分案原申请数据

200880023120. 6 2008. 05. 01

(73) 专利权人 欧普科诊断有限责任公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 文森特·林德 大卫·施泰因米勒

塞缪尔·K·西亚

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

公司 11227

代理人 田军锋 吴焕芳

(51) Int. Cl.

B01L 3/00(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1157639 A, 1997. 08. 20,

US 2005161669 A1, 2005. 07. 28,

US 2006094119 A1, 2006. 05. 04,

WO 2006113727 A2, 2006. 10. 26,

US 2001048637 A1, 2001. 12. 06,

审查员 徐燕

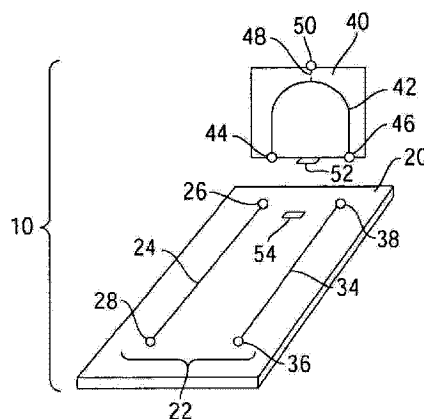
权利要求书5页 说明书32页 附图16页

(54) 发明名称

流体连接器和微流体系统

(57) 摘要

本发明公开一种设备及方法,设备包括:微流体系统,微流体系统包括第一微流体通道和第二微流体通道,第一微流体通道包括至少一个入口和一个出口,第二微流体通道包括至少一个入口和一个出口,第二微流体通道与反应区域流体连通;第一试剂;密封件;第二试剂;能够连接到微流体系统的流体连接器,其中流体连接器包括流体路径,流体路径包括流体路径入口和流体路径出口,其中在连接之后,流体路径入口连接至第一微流体通道的出口,并且流体路径出口连接至第二微流体通道的入口,其中第一微流体通道和第二微流体通道在首次使用之前彼此之间并不流体连通,并且在首次使用时,使第一微流体通道和第二微流体通道彼此之间形成流体连通。



1. 一种设备,包括:

微流体系统,所述微流体系统包括第一微流体通道和第二微流体通道,所述第一微流体通道包括至少一个入口和一个出口,所述第二微流体通道包括至少一个入口和一个出口,所述第二微流体通道与反应区域流体连通;

设置在所述第一微流体通道中的第一试剂,其中,所述第一试剂是液体试剂;

为了将所述第一试剂存储在所述第一微流体通道中而覆盖所述第一微流体通道的所述入口的密封件以及覆盖所述第一微流体通道的所述出口的密封件;

安置在所述第二微流体通道中的第二试剂,其中所述第二试剂在首次使用之前被干燥;

能够连接到所述微流体系统的流体连接器,其中所述流体连接器包括流体路径,所述流体路径包括流体路径入口和流体路径出口,其中在连接之后,所述流体路径入口连接至所述第一微流体通道的所述出口以允许所述流体路径与所述第一微流体通道之间的流体连通,并且所述流体路径出口连接至所述第二微流体通道的所述入口以允许所述流体路径与所述第二微流体通道之间的流体连通,

其中所述第一微流体通道和第二微流体通道在首次使用之前彼此之间并不流体连通,并且在首次使用时,使所述第一微流体通道和第二微流体通道彼此之间形成流体连通。

2. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述第一微流体通道进一步包含设置在其中的第三试剂,从而将所述第三试剂存储在所述第一微流体通道中。

3. 如权利要求 2 所述的设备,其中所述第一试剂和第三试剂是被与所述第一试剂和第三试剂不能融合的流体分开的流体试剂。

4. 如权利要求 3 所述的设备,其中所述第三试剂是液体试剂,并且与所述第一试剂和第三试剂不能融合的流体是气体。

5. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述第二微流体通道的所述至少一个入口和一个出口在首次使用前被密封以将所述第二试剂存储在所述第二微流体通道中。

6. 如权利要求 5 所述的设备,其中在所述第二微流体通道中的所述第二试剂吸附至所述第二微流体通道的表面。

7. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述设备包括基片,所述基片包括所述微流体系统,其中所述设备进一步包括盖子,所述盖子是邻接所述基片安置的胶带以围住所述第一微流体通道和第二微流体通道。

8. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述反应区域包括至少第一弯曲通道区域。

9. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述反应区域包括串联连接的至少第一和第二弯曲通道区域。

10. 如权利要求 9 所述的设备,其中所述第一和第二弯曲通道区域中的每一个都包含能够经历化学和 / 或生物反应的化学和 / 或生物物质。

11. 如权利要求 10 所述的设备,其中所述第一弯曲通道区域允许在所述第一弯曲通道区域中进行化学和 / 或生物反应之后即检测在所述第一弯曲通道区域中的单一的均质信号,所述第二弯曲通道区域允许在所述第二弯曲通道区域中进行化学和 / 或生物反应之后即检测在所述第二弯曲通道区域中的单一的均质信号。

12. 如权利要求 9 所述的设备,进一步包括与所述第一弯曲通道区域对齐的第一检测

器。

13. 如权利要求 12 所述的设备,进一步包括与所述第二弯曲通道区域对齐的第二检测器。

14. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述微流体系统包括少于两个的通道相交点。

15. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述微流体系统不包括任何的通道相交点。

16. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述流体路径具有第一体积并进一步包括体积控制元件,所述体积控制元件允许在所述流体连接器连接至所述微流体系统之前将受控体积的流体引入到所述流体路径中。

17. 如权利要求 1 所述的设备,进一步包括能够连接至出口的真空源。

18. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述设备包括基片,所述基片包括所述微流体系统,所述流体连接器包括与所述基片的特征互补的至少一个非流体特征,以在连接后即形成所述流体连接器与所述基片之间的非流体连接。

19. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述设备包括基片,所述基片包括所述微流体系统,所述流体连接器包括与所述基片的特征互补的至少一个特征,以形成所述流体连接器与所述基片之间的不可逆连接。

20. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述流体连接器进一步包括能够从生物实体接收流体样本的采样元件。

21. 如权利要求 20 所述的设备,其中所述流体连接器能够允许将流体从所述生物实体传送到所述流体路径。

22. 如权利要求 16 所述的设备,其中所述体积控制元件是熔块。

23. 如权利要求 20 所述的设备,其中所述采样元件构造和布置成刺破生物部分。

24. 如权利要求 23 所述的设备,其中所述生物部分是人体皮肤。

25. 如权利要求 23 所述的设备,其中所述流体连接器允许将流体从所述生物实体传送到所述流体路径。

26. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述流体连接器包括试剂,所述流体连接器所包括的所述试剂包括涂覆所述流体路径的表面的抗凝剂。

27. 如权利要求 26 所述的设备,其中所述试剂包括肝素。

28. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述流体连接器的流体路径含有在所述流体连接器连接至所述微流体系统之前就设置在其中的一系列试剂。

29. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述流体连接器的流体路径含有在所述流体连接器连接至所述微流体系统之前就设置在其中的样本。

30. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述第一微流体通道具有至少为 10:1 的长度和平均截面尺寸比。

31. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述设备包括:

基片,所述基片包括所述微流体系统;

与所述基片相关联的对齐元件,所述对齐元件从所述基片延伸并包括空腔,所述空腔构造和布置成用于接收和接合所述流体连接器并由此将连接器安置成相对于所述基片的预定的设定构造,

其中所述流体连接器适于通过滑动运动插入到所述对齐元件中。

32. 如权利要求 31 所述的设备,其中所述空腔具有在所述流体连接器与所述对齐元件接合之后从所述流体路径入口和流体路径出口的位置量起的至少为 1cm 的深度。

33. 如权利要求 31 所述的设备,其中所述对齐元件基本上垂直于所述基片延伸。

34. 如权利要求 31 所述的设备,其中所述流体连接器包括对齐组件,所述对齐组件具有与所述对齐元件的一部分互补的形状和构造。

35. 如权利要求 1 所述的设备,所述设备包括基片,所述基片包括微流体系统,
其中所述流体连接器包括第一接合组件;并且

所述设备进一步包括与所述基片相关联的对齐元件,所述对齐元件构造和布置成用以接收和接合所述流体连接器并由此将连接器安置成相对于所述基片的预定的设定构造,

其中所述对齐元件包括第二接合组件,所述第二接合组件具有与所述流体连接器的第一接合组件的形状互补的形状,所述第一接合组件和第二接合组件构造和布置成彼此接合,以对所述流体连接器相对于所述对齐元件的移动形成很大的阻力,并且

其中,所述第一接合组件和第二接合组件包括卡合特征。

36. 如权利要求 35 所述的设备,其中所述对齐元件基本上垂直于所述基片延伸。

37. 如权利要求 35 所述的设备,其中所述对齐元件在至少 1cm² 的面积上接触所述流体连接器。

38. 如权利要求 35 所述的设备,其中所述接合组件具有在所述流体连接器与所述对齐元件接合之后从所述流体路径入口和流体路径出口的位置量起的至少为 1cm 的高度。

39. 如权利要求 1 所述的设备,所述设备包括:

基片,所述基片包括所述微流体系统;

对齐元件,所述对齐元件与所述基片相关联并基本上垂直于所述基片延伸,

其中所述对齐元件构造和布置成用以与所述流体连接器接合,并由此将连接器安置成相对于所述基片的预定的设定构造,在所述设定构造中所述流体连接器的流体路径基本上垂直于所述基片。

40. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述设备包括基片,所述基片包括所述微流体系统,所述基片是单片材料。

41. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述流体连接器的流体路径含有在所述流体连接器连接至所述微流体系统之前就设置在其中的样品或试剂。

42. 如权利要求 2 所述的设备,其中所述第一试剂和所述第三试剂中的至少之一是清洗溶液。

43. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述流体连接器包括整体式设备,所述整体式设备包括形成在所述整体式设备的至少一部分中的通道。

44. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述流体连接器包括大体平面的基片,所述基片包括形成在所述大体平面的基片的至少一部分中的通道。

45. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述流体连接器的流体路径具有 1 μ L-1000 μ L 的体积。

46. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述流体连接器包括管。

47. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述第二微流体通道中的所述第二试剂包括抗体或抗原中的至少之一。

48. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述反应区域包括小于 100 微米的至少一个截面尺寸。

49. 一种方法,包括:

提供一种设备,所述设备包括:

微流体系统,所述微流体系统包括第一微流体通道和第二微流体通道,所述第一微流体通道包括至少一个入口和一个出口,所述第二微流体通道包括至少一个入口和一个出口,所述第二微流体通道与反应区域流体连通;

设置在所述第一微流体通道中的第一试剂,其中,所述第一试剂是液体试剂;

为了将所述第一试剂存储在所述第一微流体通道中而覆盖所述第一微流体通道的所述入口的密封件以及覆盖所述第一微流体通道的所述出口的密封件;以及

安置在所述第二微流体通道中的第二试剂,其中所述第二试剂在首次使用之前被干燥;以及

将流体连接器连接到所述微流体系统,其中所述流体连接器包括流体路径,所述流体路径包括流体路径入口和流体路径出口,其中在连接之后,所述流体路径入口连接至所述第一微流体通道的所述出口以允许所述流体路径与所述第一微流体通道之间的流体连通,并且所述流体路径出口连接至所述第二微流体通道的所述入口以允许所述流体路径与所述第二微流体通道之间的流体连通。

50. 如权利要求 49 所述的方法,其中所述第一微流体通道进一步包含设置在其中的第三试剂,从而将所述第三试剂存储在所述第一微流体通道中。

51. 如权利要求 50 所述的方法,其中所述第一试剂和第三试剂是被与所述第一试剂和第三试剂不能融合的流体分开的流体试剂。

52. 如权利要求 51 所述的方法,其中所述第三试剂是液体试剂,并且与所述第一试剂和第三试剂不能融合的流体是气体。

53. 如权利要求 49 所述的方法,其中所述第二微流体通道的所述至少一个入口和一个出口在首次使用前被密封以将所述第二试剂存储在所述第二微流体通道中。

54. 如权利要求 53 所述的方法,其中在所述第二微流体通道中的所述第二试剂吸附至所述第二微流体通道的表面。

55. 如权利要求 49 所述的方法,其中所述设备包括基片,所述基片包括所述微流体系统,其中所述设备进一步包括盖子,所述盖子是邻接所述基片安置的胶带以围住所述第一微流体通道和第二微流体通道。

56. 如权利要求 49 所述的方法,其中所述反应区域包括至少第一弯曲通道区域。

57. 如权利要求 49 所述的方法,其中所述反应区域包括串联连接的至少第一和第二弯曲通道区域。

58. 如权利要求 57 所述的方法,其中所述第一和第二弯曲通道区域中的每一个都包含能够经历化学和 / 或生物反应的化学和 / 或生物物质。

59. 如权利要求 58 所述的方法,进一步包括:

使用与所述第一弯曲通道区域对齐的第一检测器检测在所述第一弯曲通道区域处的第一化学或生物物质以及使用与所述第二弯曲通道区域对齐的第二检测器检测在所述第二弯曲通道区域处的第二化学或生物物质。

60. 如权利要求 49 所述的方法,其中所述流体路径具有第一体积并进一步包括体积控制元件,所述体积控制元件允许在所述流体连接器连接至所述微流体系统之前将受控体积的流体引入到所述流体路径中。

61. 如权利要求 49 所述的方法,包括将真空源应用至所述第一微流体通道的所述出口以使得至少所述第一试剂在所述微流体系统中流动。

62. 如权利要求 49 所述的方法,其中所述设备包括基片,所述基片包括微流体系统,所述流体连接器包括与所述基片的特征互补的至少一个非流体特征,以在连接后即形成所述流体连接器与所述基片之间的非流体连接,

所述方法包括在连接后即形成所述流体连接器与所述基片之间的非流体连接。

63. 如权利要求 49 所述的方法,其中所述设备包括基片,所述基片包括微流体系统,所述流体连接器包括与所述基片的特征互补的至少一个特征,以形成所述流体连接器与所述基片之间的不可逆连接,

所述方法包括在连接后即形成所述流体连接器与所述基片之间的不可逆连接。

64. 如权利要求 49 所述的方法,其中所述流体连接器包括试剂,所述流体连接器所包括的所述试剂包括涂覆所述流体路径的表面的抗凝剂。

65. 如权利要求 64 所述的方法,其中所述试剂包括肝素。

66. 如权利要求 49 所述的方法,其中所述流体连接器的流体路径含有在所述流体连接器连接至所述微流体系统之前就设置在其中的一系列试剂。

67. 如权利要求 49 所述的方法,其中所述流体连接器的流体路径含有在所述流体连接器连接至所述微流体系统之前就设置在其中的样本。

68. 如权利要求 49 所述的方法,其中所述第一微流体通道具有至少为 10:1 的长度和平均截面尺寸比。

69. 如权利要求 49 所述的方法,其中所述设备包括基片,所述基片包括所述微流体系统,所述基片是单片材料。

70. 如权利要求 50 所述的方法,其中所述第一试剂和所述第三试剂中的至少之一是清洗溶液。

71. 如权利要求 49 所述的方法,其中所述第二微流体通道中的所述第二试剂包括抗体或抗原中的至少之一。

流体连接器和微流体系统

[0001] 本申请是申请人“欧普科诊断有限责任公司”于 2008 年 5 月 1 日提交的、申请号为 200880023120.6、名称为“流体连接器和微流体系统”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求 2007 年 5 月 4 日提交的申请号为 60/927,640 并且发明名称为“Fluidic Connectors and Microfluidic Systems”的美国临时专利申请的优先权,通过引用将其并入本文。

技术领域

[0004] 本发明一般地涉及微流体系统及其组件,并且更具体地涉及用于在微流体系统中进行分析的流体连接器、方法和设备。

背景技术

[0005] 流体的输送在例如化学、微生物学和生物化学的领域中扮演着重要的角色。这些流体可以包括液体或气体,并且可以给化学或生物过程提供试剂、溶剂、反应物或清洗剂。尽管各种各样的微流体设备和方法例如微流体测定能够提供便宜、灵敏和准确的分析平台,但是由于微流体设备的操作经常需要具有在设备自身与外界环境之间交换流体的能力,因此到平台的流体输送会增加成本和复杂度的水平。在一些情况下,设备的操作包括以下操作中的一个或其组合:引入样本,引入试剂,萃取流体用于片外分析或将流体从一个片传送到下一个片。

[0006] 因为微流体设备受益于比例法则,所以与其台式对应设备相比,绝大多数应用只需要微量的流体来进行测定。随着这些小型化系统的发展,微流体公司已经在设计微流体设备与实验环境之间的接口方面投入了大量的工作。与环境一片之间的连接相关联的主要问题是片上使用的体积(例如千万亿分之一升到微升)相对于在工作台上典型处理的体积(例如微升到升)之间的不匹配。例如,很多环境-片之间的连接器都具有死体积,例如可能位于连通器自身的核心处的浪费体积。例如,在具有小内径(例如 200 μm 以注射少量流体)的管连接至(例如 10–200 μm 直径的)微通道的情况下,在管的边缘与微通道的入口之间可能会留有间隙。由该间隙确定的体积即被称作死体积,并且在一些情况下,可能与待分析样本的总体积处于相同的数量级。在实践中,很多设备的死体积可能经常会高于由片分析的样本的体积;对于依赖小样本/试剂消耗的应用来说这是不希望出现的影响。

[0007] 因此,在本领域中例如能够减小死体积和/或允许微流体系统与使用者之间的简单接口的进步都将是有利的。

发明内容

[0008] 提供了用于在微流体系统中进行分析(例如免疫测定)的流体连接器、方法和设备。

[0009] 在本发明的一个方面中,提供了一系列设备。在一个实施方式中,设备包括形成在

基片中的微流体系统,所述微流体系统包括第一微流体通道和第二微流体通道,所述第一微流体通道包括至少一个入口和一个出口,所述第二微流体通道包括至少一个入口和一个出口。该设备还包括能够连接至基片的流体连接器。所述流体连接器包括流体路径,所述流体路径包括流体路径入口和流体路径出口,其中在连接后,所述流体路径入口连接至所述第一微流体通道的出口以允许所述流体路径与所述第一微流体通道之间的流体连通,并且所述流体路径出口连接至所述第二微流体通道的入口以允许所述流体路径与所述第二微流体通道之间的流体连通。流体路径可以含有在流体连接器连接至基片之前就设置在其中的试剂(例如一种或多种流体,譬如样本或一系列试剂)。在一些情况下,微流体系统构造和布置成用以在流体不在系统中进行再循环的情况下进行操作。

[0010] 在一些实施方式中,第一微流体通道和第二微流体通道在首次使用之前彼此之间并不流体连通,并且在首次使用时,使所述第一微流体通道和第二微流体通道彼此之间形成流体连通。

[0011] 第一微流体通道可以包含在所述流体连接器连接至所述基片之前就设置在其中的第一试剂。第一微流体通道可以进一步包含在所述流体连接器连接至所述基片之前就设置在其中的第二试剂。第一试剂和第二试剂是被与所述第一试剂和第二试剂不能融合的流体分开的流体试剂。第一试剂和第二试剂可以是例如液体试剂,并且与所述第一试剂和第二试剂不能融合的流体可以是气体。在一些实施方式中,第二微流体通道含有设置在其中的试剂。第二微流体通道中的试剂可以在首次使用之前被干燥,并且在一些情况下吸附至第二微流体通道的表面。设备可以进一步包括邻接所述基片安置的盖子(例如胶带)以围住所述第一微流体通道和第二微流体通道。

[0012] 在一些实施方式中,设备进一步包括与所述第一微流体通道和/或第二微流体通道流体连通的反应区域,其中所述反应区域允许检测在所述反应区域中的化学和/或生物反应。反应区域可以包括至少一个弯曲通道区域。在一些情况下,反应区域包括串联连接的至少两个弯曲通道区域。至少两个弯曲通道区域可以包含能够经历化学和/或生物反应的化学和/或生物物质。至少两个弯曲通道区域中的每一个都可以允许在所述区域中进行化学和/或生物反应之后即检测在每一个所述区域中的单一的均质信号。

[0013] 设备可以进一步包括与第一弯曲通道区域对齐的第一检测器。在一些实施方式中,设备包括与第二弯曲通道区域对齐的第二检测器。

[0014] 微流体系统可以包括任意合适数量的通道相交点;例如,系统可以包括少于2个的通道相交点。在一个实施方式中,微流体系统不包括任何的通道相交点。

[0015] 在一些实施方式中,所述流体路径具有第一体积并进一步包括体积控制元件,所述体积控制元件能够允许在所述流体连接器连接至所述微流体系统之前将小于所述第一体积的受控体积的流体引入到所述流体路径中。所述流体连接器可以包括与所述基片的特征互补的至少一个非流体特征,以在连接后即形成所述流体连接器与所述基片之间的非流体连接。所述流体连接器包括与所述基片的特征互补的至少一个特征,以形成所述流体连接器与所述基片之间的不可逆连接。所述流体连接器可以进一步包括能够从生物实体接收流体样本的采样元件。流体连接器可以允许将流体从所述生物实体传送到所述流体路径。

[0016] 在一些情况下,设备进一步包括能够连接至出口的真真空源。

[0017] 在另一个实施方式中,设备包括形成在基片中的微流体系统,所述微流体系统包

括第一微流体通道和第二微流体通道,所述第一微流体通道包括入口和出口,所述第二微流体通道包括入口和出口。该设备还包括能够连接至所述基片的流体连接器,所述流体连接器包括流体路径,所述流体路径包括流体路径入口和流体路径出口,其中在连接后,所述流体路径入口连接至所述第一微流体通道的出口,并且所述流体路径出口连接至所述第二微流体通道的入口。所述流体连接器进一步包括与所述基片的特征互补的至少一个非流体特征,以在连接后形成所述流体连接器与所述基片之间的非流体连接。

[0018] 在一些情况下,所述微流体系统构造和布置成用以在流体不在所述系统中进行再循环的情况下操作。在一些实施方式中,所述第一微流体通道和第二微流体通道在首次使用之前彼此之间并不流体连通,并且在首次使用时,使所述第一微流体通道和第二微流体通道彼此之间形成流体连通。

[0019] 在另一个实施方式中,设备包括第一微流体通道,所述第一微流体通道形成在基片中并含有设置在其中的第一试剂,以及第二微流体通道,所述第二微流体通道形成在所述基片中并含有设置在其中的第二试剂,其中所述第一微流体通道和第二微流体通道在首次使用之前彼此之间并不流体连通,并且在首次使用时,使所述第一微流体通道和第二微流体通道彼此之间形成流体连通。第一微流体通道可以进一步包含第三试剂,所述第一试剂和第三试剂被与所述试剂不能融合的流体分开。第二试剂在首次使用之前被干燥。

[0020] 在另一个实施方式中,设备包括形成于基片中的微流体系统,微流体系统包括第一微流体通道和第二微流体通道,第一微流体通道包括入口和出口,第二微流体通道包括入口和出口。该设备还包括流体连接器,流体连接器能够连接至基片并且可以包括流体路径,流体路径包括流体路径入口和流体路径出口,其中在连接后,所述流体路径入口连接至所述第一微流体通道的出口以允许所述流体路径与所述第一微流体通道之间的流体连通,并且所述流体路径出口连接至所述第二微流体通道的入口以允许所述流体路径与所述第二微流体通道之间的流体连通。流体路径进一步包括体积控制元件,所述体积控制元件能够允许在所述流体连接器连接至所述微流体系统之前将小于所述第一体积的受控体积的流体引入到所述流体路径中。在一些情况下,体积控制元件是熔块。

[0021] 在另一个实施方式中,设备包括形成在基片中的微流体系统,所述微流体系统包括第一微流体通道和第二微流体通道,所述第一微流体通道包括入口和出口,所述第二微流体通道包括入口和出口。该设备还包括能够连接到基片的流体连接器,所述流体连接器可以包括流体路径,所述流体路径包括流体路径入口和流体路径出口,其中在连接后,所述流体路径入口连接至所述第一微流体通道的出口,并且所述流体路径出口连接至所述第二微流体通道的入口。流体连接器进一步包括能够刺破生物部分的采样元件。所述生物部分可以是人体皮肤。所述采样元件可以用于从生物部分接收流体样本。所述流体连接器可以允许将流体从所述生物实体传送到所述流体路径。

[0022] 在本发明的另一方面,提供了一系列方法。在一个实施方式中,一种存储试剂的方法包括将第一试剂安置在形成于基片中的第一微流体通道中,将第二试剂安置在形成于所述基片中的第二微流体通道中,其中所述第一微流体通道和第二微流体通道在安置步骤过程中彼此之间并不流体连通。该方法还包括密封所述第一微流体通道的入口和/或出口以将所述第一试剂存储在所述第一微流体通道中,以及密封所述第二微流体通道的入口和/或出口以将所述第二试剂存储在所述第二微流体通道中。

[0023] 在一些实施方式中,在在密封之前,所述第一微流体通道含有设置在其中的第三试剂,所述第一试剂和第三试剂被与所述试剂不能融合的流体分开。第二试剂可以在密封所述第二微流体通道的入口之前被干燥。

[0024] 在另一个实施方式中,一种方法包括提供第一微流体通道,所述第一微流体通道形成于在基片中并且含有在首次使用之前就设置在其中的第一试剂,以及提供第二微流体通道,所述第二微流体通道形成于所述基片中并且含有在首次使用之前就设置在其中的第二试剂。所述第一微流体通道和第二微流体通道在首次使用之前彼此之间并不流体连通,并且在首次使用时,使所述第一微流体通道和第二微流体通道彼此之间形成流体连通。该方法还包括促使所述第一微流体通道与第二微流体通道彼此之间流体连通。

[0025] 在一些实施方式中,促使步骤包括连接所述第一微流体通道与第二微流体通道之间的流体路径。流体路径可以含有设置在其中的样本。样本可以是例如流体样本。

[0026] 本发明其他的优点和新颖特征将根据以下结合附图对本发明的各种非限制性实施方式的详细说明而变得很清楚。在本说明书与通过引用并入的文献包含冲突的和/或不一致的公开内容的情况下,应以本说明书为准。如果通过引用并入的两篇或多篇文献相对于彼此包含冲突的和/或不一致的公开内容,那么应以具有较后面的有效日期的文献为准。

附图说明

[0027] 参照附图将本发明的非限制性实施方式作为示例进行描述,附图是示意性的,并且不一定按比例绘制。在附图中,示出的每一个相同或大致相同的部分通常都用单个附图标记表示。为了清楚的目的,在没有必要图示即可允许本领域普通技术人员理解本发明的情况下,没有在每一幅附图中标记每一个组件,也没有示出本发明每一个实施方式中的每一个组件。在附图中:

[0028] 图 1A 和图 1B 是根据本发明实施方式的包括流体连接器的微流体设备的示意图;

[0029] 图 2 是根据本发明实施方式的可以含有存储试剂并且能够用于进行化学和/或生物反应的微流体系统的框图;

[0030] 图 3A-3D 是根据本发明实施方式的用于进行化学和/或生物反应的包括流体连接器并且含有存储试剂的微流体设备的示意图;

[0031] 图 4A-4D 是根据本发明实施方式的用于进行化学和/或生物反应的包括流体连接器并且包含存储试剂的微流体设备的示意图;

[0032] 图 5A-5F 是根据本发明实施方式的用于进行化学和/或生物反应的包括流体连接器的微流体设备的示意图;

[0033] 图 6 是根据本发明实施方式的微流体系统的框图;

[0034] 图 7A-7D 是根据本发明实施方式的能够和端部开口的流体设备一起被用于进行化学和/或生物反应的微流体设备的示意图;

[0035] 图 8A-8D 是根据本发明实施方式的端部开口的流体设备和流体连接器的示意图;

[0036] 图 9A-9F 是根据本发明实施方式的整体式流体连接器的示意图;

[0037] 图 10A 和 10B 是根据本发明实施方式的另一种流体连接器的示意图;

[0038] 图 11A 和 11B 是根据本发明实施方式的能够与微流体系统的通道垂直地或者处于

相同平面上连接的流体连接器的示意图；

[0039] 图 12A-12E 是根据本发明实施方式的包括能够用于将流体连接器联接至基片的夹子的流体连接器的示意图；

[0040] 图 13 是根据本发明实施方式的能够包括在例如流体连接器和 / 或基片上以紧固连接器与基片之间的联接的特征的示意图；

[0041] 图 14A 和 14B 是示出了根据本发明实施方式的包括对齐元件、流体连接器和基片的设备的透视图的示意图；

[0042] 图 15A 和 15B 是示出了根据本发明实施方式的包括由单个部件形成的对齐元件和基片的设备的截面图示意图；

[0043] 图 16A 和 16B 是示出了根据本发明实施方式的包括由分开的部件形成的对齐元件和基片的设备的截面图示意图；

[0044] 图 17A-17C 是根据本发明实施方式的包括形式为弯曲区域的检测区的设备的示意图；

[0045] 图 18A 和 18B 是根据本发明实施方式的用于检测在设备的检测区中的组分的光学系统的示意图；

[0046] 图 19 是根据本发明实施方式的用于检测在设备的不同检测区中的组分的光学系统的示意图；

[0047] 图 20 是根据本发明实施方式的包括光学光源和与设备的每一个检测区对齐的检测器的光学系统的示意图。

具体实施方式

[0048] 提供了用于在微流体系统中进行分析(例如免疫测定)的流体连接器、方法和设备。在一些实施方式中,具有流体路径的流体连接器用于连接形成于基片中的两个独立的通道以允许两个独立通道之间的流体连通。独立通道中的一个或两个可以预先填充有能够被用于执行分析的试剂(例如抗体溶液、清洗缓冲液和增强剂)。这些试剂在使用之前可以长时间(例如 1 年)地存储在基片的通道中。在流体连接器和基片连接之前,流体路径可以填充有样本(例如血液)。样本可以例如通过刺破使用者的手指直到(例如通过毛细作用力)将血液从手指吸入到流体路径中来获得。在流体连接器和基片的通道连接之后,样本就能够通过在基片的第一通道内的反应区域。该过程能够允许样本的组分与设置在反应区域中的组分互相作用。然后,来自第二通道的试剂能够经由流体路径流动至反应区域,允许对反应区域中的组分进行处理(例如增强以产生能够检测到的信号)。然后能够利用各种检测方法来确定反应区域中的组分。

[0049] 本文中描述的微流体系统可能对于用于进行化学和 / 或生物反应,特别是免疫测定,是有用的,并且具有一个或多个优点,例如 (a) 使用少量的样本,只有很少的或者是没有样本浪费, (b) 存储在设备中的化学和 / 或生物试剂的长期稳定性, (c) 减少了存储试剂之间和 / 或样本与试剂之间的交叉污染, (d) 样本计量, (e) 对于未经训练的使用者易于使用,用于将样本引入到设备中, (f) 有效混合试剂,和 (g) 测定的可靠性。以下结合说明书和附图更加详细地描述这些以及其他的优点。

[0050] 本文中描述的装置、系统和方法可以与在 2004 年 12 月 20 日提交的公开号为

W02005/066613 (国际专利申请号为 PCT/US2004/043585) 且名称为“Assay Device and Method”的国际专利申请、2005 年 1 月 26 日提交的公开号为 W02005/072858 (国际专利申请号为 PCT/US2005/003514) 且名称为“Fluid Delivery System and Method”的国际专利申请以及 2006 年 4 月 19 日提交的公开号为 W02006/113727 (国际专利申请号为 PCT/US06/14853) 且名称为“Fluid Structures Including Meandering and Wide Channels”的国际专利申请中所描述的内容相结合,通过引用将以上每一篇专利的全部内容并入本文。

[0051] 图 1 示出了根据本发明一个实施方式的微流体设备 10。如该说明性实施方式中所示,设备 10 包括两个可联接单元:包括微流体系统 22 的基片 20,和能够用于连接基片的两个独立的微流体通道的流体连接器 40。基片 20 的微流体系统 22 包括具有入口 26 和出口 28 的通道 24 以及具有入口 36 和出口 38 的通道 34。如图 1A 的说明性实施方式中所示,通道 24 和 34 并未连接;也就是说,在通道之间没有流体连通。如下文中更加详细描述的那样,未连接的通道在某些情况下可能是有利的,例如在用于在每个通道中存储不同试剂的情况下。例如,通道 24 可以用于存储干试剂而通道 34 可以用于存储湿试剂。使通道彼此物理分开能够提高在每个通道中存储的试剂的长期稳定性,例如通过保护以干体形式存储的(一种或多种)试剂使其免受可能由以湿体形式存储的(一种或多种)试剂产生的湿气的影响来实现。

[0052] 如图所示,流体连接器 40 包括具有入口 46 和出口 44 的流体路径 42。流体连接器 40 能够例如通过入口和出口连接至基片 20。一旦连接,流体路径入口 46 连接至微流体通道 34 的出口 38,而流体路径出口 44 连接至微流体通道 24 的出口 26。这种连接导致了通道 24 与 34 之间通过流体路径 42 的流体连通。装置和基片的入口与出口之间的连接可以形成流体密封,以防止在连接点处的泄漏。因此,如图 1B 中所示,如果流体沿箭头 56 的方向流动,那么通道 34 中的流体的至少一部分能够流入到流体路径 42 中并随后流入到通道 24 中,可选地在出口 28 处流出。

[0053] 尽管图 1A 只示出了形成微流体系统 22 的两个分开的通道,但是在其他的实施方式中,微流体系统可以包括多于两个的分开的通道,并且流体连接器能够用于连接基片的三个或者更多个这样的通道。在这样的实施方式中,流体连接器可以具有能够连接至基片的若干个不同微流体通道的多个流体路径(它们可以是互连的或独立的)和/或多个入口和/或出口。另外,尽管图 1 示出了在同一个基片上的两个分开的通道 24 和 34,但是装置 40 可以用于连接不同基片上的通道。

[0054] 如图 1B 中所示通过利用流体连接器连接基片的两个独立通道而形成的微流体系统是“开环”系统的一个示例。当在本文中使用时,“开环”系统构造和布置成用于在微流体系统内流体不会再循环的情况下操作。换句话说,起始于在微流体系统内的第一位置的流体部分在其离开该位置后不会再次经过第一位置。而是,流体部分可以在出口处离开设备(除非例如流体部分在微流体系统中被进行处理或耗尽)。例如,如图 1B 中所示,最初在位置“A”并沿箭头 56 的方向流动的流体部分可以流入到流体路径 42 中并然后流入到通道 24 中,可选地在出口 28 处离开;但是,微流体系统的设计不允许流动部分再次进入通道 34 并再次经过位置“A”。类似地,最初在位置“B”并沿箭头 56 的方向流动的流体部分可以离开出口 28;该流体部分不能进入到通道 34 或 24 中以允许该部分再次经过位置“B”。在一些情况下,微流体系统不允许流体在系统内再循环(例如在未来使用过程中)。

[0055] 在其他的实施方式中,流体连接器能够用于形成“闭环”系统。当在本文中使用时,“闭环”系统可以允许流体在微流体系统内再循环,以使得起始于在微流体系统内的第一位置的流体部分在其离开该位置后能够再次经过第一位置。例如,如果第二流体连接器(例如一个类似于流体连接器 40 的流体连接器)用于连接图 1B 中基片 20 的入口 36 和出口 28,就将形成闭环系统。可替代地,如果微流体系统 22 设计为使得入口 36 和出口 28 接合以使通道 24 和 34 形成一个连续的通道,那么将流体连接器 40 连接至入口 38 和出口 26 就将形成闭环系统。

[0056] 还应该理解,本文中描述的设备可以包括多于一个的流体连接器。多个流体连接器用于连接一个或多个基片的多个通道(或通道的各个部分)。

[0057] 在某些实施方式中,流体连接器可以用于连接基片的单个微流体通道的两个(或更多个)部分。应该理解,在本文中描述基片的至少第一和第二分开的(独立的)通道的地方,流体连接器可以用于连接类似的实施方式,但是在使用流体连接器连接之前第一通道的至少一部分与第二通道的至少一部分流体连通(例如以形成一个互连的通道)的情况除外。

[0058] 可选地,并且如下文中更加详细介绍的那样,流体连接器 40 可以包括与基片的特征 54 互补的至少一个非流体特征 52,以在流体路径连接时形成流体连接器与基片之间的非流体连接。该非流体连接能够帮助稳定流体连接器与基片之间的连接。

[0059] 在一些实施方式中,流体连接器 40 能够用于将一种或多种流体(例如样本譬如血液、血清、血浆、泪液、唾液、尿液、精液、痰或者任意其他感兴趣的流体譬如缓冲液)引入到基片 20 的微流体系统中。这允许样本(或其他流体)绕过基片的至少一个通道。例如,如果样本被首先引入到流体路径 42 中并且随后如图 1B 中所示将流体连接器 40 连接至基片 20,那么流体沿箭头 56 的方向流动就允许流体路径 42 中容纳的样本流入到通道 24 中而不是通道 34 中。这样的设计对于将要通过流体路径 42 输送的样本已被污染或否则会不期望地影响通道 34 内的一种或多种组分的情况可能是有用的。但是,应该理解,流体连接器不需要用于将流体引入到设备中,而是在一些实施方式中可以仅用于流体地连接一个或多个设备的至少两个通道。

[0060] 如上所述,流体可以通过入口 46 (或出口 44,为了引入流体的目的其可以用作入口)引入到流体路径 42 中。流体路径 42 的全部或部分可以装有流体。可选地,流体连接器 40 可以包括第二流动路径 48,其将入口 50 连接至流动路径 42。这种设计能够允许例如在流体连接器已经连接至基片(例如图 1B 中所示)之前或之后通过入口 50 和第二路径 48 将流体引入到流体流动路径 42 中。可替代地,可以在连接流体连接器和基片之前通过入口 50 将流体引入到流体路径 42 中。在一些实施方式中,在通过入口 50 和第二流体路径 48 将流体引入到流体路径 42 中之后,可(例如用柱塞或者使用任意其他合适的方法)将入口 50 和第二流体路径 48 封闭。这种封闭能够减少设备操作过程中微流体系统的通道相交的次数,并且可能由于下述原因是有利的。

[0061] 在一些实施方式中,本文描述的(包括设备基片和流体连接器的)微流体系统在设备的首次使用之前和/或将样本引入到设备中之前包含有存储的试剂。所存储试剂的使用能够简化使用者对微流体系统的使用,因为这使得使用者为操作设备而必须执行的步骤的数量最小化。这种简化能够允许本文中描述的微流体系统被未经训练的使用者使用,例如

那些即时检验设置。微流体设备中的存储试剂对于设计用于进行免疫测定的设备特别有用。

[0062] 图 2 示出了可以包含存储试剂并且能够用于进行化学和 / 或生物反应(例如免疫测定)的微流体设备的框图 60。微流体设备包括与试剂存储区域 64 流体连通的试剂入口 62, 试剂存储区域 64 可以包括例如一个或多个通道和 / 或一个或多个容器。设备还可以包括样本装载区域 66, 例如能将试剂存储区域 64 连接至反应区域 68 的流体连接器。可以包括用于检测样本中的组分的一个或多个区域(例如检测区)的反应区域可以与废料区域 70 流体连通并耦接至出口 72。在一些实施方式中, 反应区域 68 是免疫测定区域。

[0063] 在图 2 所示的示例性实施方式中, 部分 80 包括试剂入口和试剂存储区域, 而部分 82 包括反应区域、废料区域和出口。试剂可以存储在部分 80 和 82 中的一个或两个中。例如, 在一个特定的实施方式中, 一种试剂以流体的形式(例如液体或气体)存储在部分 80 的试剂存储区域 64 中, 而干膜形式的试剂存储在部分 82 的反应区域 68 中。

[0064] 在一些实施方式中, 部分 80 和 82 在将样本引入到设备中之前就(例如通过样本装载区域 66)彼此之间流体连通。例如, 如果样本装载区域 66 包括图 1 中的流体连接器 40, 那么流体连接器就能够连接至基片以导致部分 80 与 82 之间的流体连通。随后, 样本即可通过入口 50 和第二流体路径 48 引入到设备中。

[0065] 在其他的实施方式中, 部分 80 和 82 在将样本引入到设备中之前彼此之间并不流体连通。例如, 如果样本装载区域 66 包括图 1 中的不具有入口 50 或第二流体路径 48 的流体连接器 40, 那么流体连接器可以首先填充有样本并随后连接至基片以导致部分 80 与 82 之间流体连通。在该示例中, 在部分 80 与 82 之间形成流体连通时或短时间后的时刻, 样本被引入到基片的通道中。在这样的情况下, 部分 80 和 82 在设备的首次使用之前彼此之间并不流体连通, 其中在首次使用时, 使这两部分彼此之间流体连通。

[0066] 如本文中所述, 可以用于化学和 / 或生物反应中的一种或多种试剂可以在首次使用之前和 / 或在将样本引入到设备中之前就存储和 / 或设置在设备中(例如在设备基片和 / 或流体连接器中)。这样的试剂可以以流体和 / 或干体形式存储和 / 或设置, 并且存储 / 设置的方法可以取决于具体应用。试剂能够存储和或设置例如液体、气体、凝胶、多个颗粒或薄膜。试剂可以安置在设备的任意合适的部分中, 包括但不限于安置在通道中、容器中、表面上以及膜中或膜上, 其可以可选地是试剂存储区域的一部分。试剂可以以任意合适的方式与微流体系统(或系统的部分)关联。例如, 试剂可以交联(例如共价或离子地)、吸收或吸附(物理吸附)在微流体系统内的表面上。在一个特定的实施方式中, 通道的全部或一部分(例如流体连接器的流体路径或设备基片的通道)涂覆有抗凝剂(例如肝素)。在一些情况下, 在首次使用之前和 / 或在将样本引入到设备中之前流体即包含在设备的通道或容器内。

[0067] 在一些实施方式中, 干试剂存储在微流体设备的一个部分中而湿试剂存储在微流体设备的第二部分中。可替代地, 设备的两个分开的部分都可以含有干试剂和 / 或湿试剂。在一些情况下, 第一和第二部分可以在首次使用之前和 / 或在将样本引入到设备中之前就彼此之间流体连通。在其他情况下, 两个部分在首次使用之前和 / 或在将样本引入到设备中之前彼此之间并不流体连通。在首次使用过程中, 存储试剂可以从设备的一个部分通过而到达设备的另一个部分。例如, 以流体形式存储的试剂可以在通过流体路径(例如流体连

接器)连接第一和第二部分之后从第一部分通过到达第二部分。在其他情况下,作为干燥物质存储的试剂与流体水合,并随后在所述部分连接时即从第一部分通过到达第二部分。而在其他情况下,作为干燥物质存储的试剂与流体水合,但在所述部分连接后并不会从一个部分通过而到达另一个部分。以下更详细描述存储试剂的方法。

[0068] 应该理解,尽管由框图 60 表示的微流体系统只包括两个部分 80 和 82,但是在其他实施方式中微流体设备可以包括额外的部分。另外,流体在试剂存储区域 64、样本装载区域 66 和反应区域 68 之间流动的顺序在一些设备中可以有所不同。例如,流体流动可以被从试剂存储区域导向反应区域,然后流体流动被从样本装载区域导向反应区域。其他的布置也是可能的。

[0069] 图 3A-3D 示出了微流体设备的一个示例,该微流体设备包括流体连接器并包含能够用在化学和 / 或生物反应中的存储试剂。设备 100 包括第一部分 106,第一部分 106 包括试剂存储区域 110,试剂存储区域 110 为通道 112 的形式并包括入口 116 和出口 118。可以根据具体应用将不同的试剂存储在通道 112 中。例如,如果设备要用于进行免疫测定,那么通道可以在其中依次存储有清洗流体 120、抗体流体 122、清洗流体 124、标记抗体流体 126 和清洗流体 128。如果需要也可以有另外的试剂和清洗流体。这些试剂可以是不能融合的流体塞 130 (例如分离流体,譬如气体(例如空气、氮气或氩气)或油(例如碳氟化合物或碳氢化合物))彼此分开的塞(例如流体塞)的形式。在图 3A 中,入口 116 和出口 118 被密封以防止存储试剂的蒸发和污染。

[0070] 设备 100 还包括第二部分 150,第二部分 150 具有入口 154、出口 156、通道 158、反应区域 160 和废料区域 174。反应区域可以包括几个检测区 162、164、166 和 168。检测区可以具有任意适合的构造和 / 或布置。在一个实施方式中,每一个检测区都是弯曲(蜿蜒)通道的形式,正如下文和 2006 年 4 月 19 日提交的公开号为 W02006/113727(国际专利申请号为 PCT/US06/14853)且名称为“Fluidic Structures Including Meandering and Wide Channels”的国际专利申请中更加详细介绍的那样,这里通过引用将该专利全部内容并入本文。检测区可以布置成用于检测例如样本的不同组分,或者可以用作正和 / 或负控制。在一些情况下,检测区中的一个或多个包含存储在其中的试剂。在一个特定的实施方式中,用于进行免疫测定的设备包括一系列存储的干试剂。试剂可以物理吸附到弯曲通道的表面上。例如,检测区 162 可以包括负控制(例如公知的用于防止蛋白质附着的清洁剂),检测区 164 和 166 可以包括不同浓度的可以粘附至样本中的组分的抗体(或两种不同的能够粘附至样本中不同组分的抗体),而检测区 168 可以包括正控制(例如希望从样本中确定的相同抗原)。正控制可以用作定性控制;例如,如果信号达到一定阈值,测试即可被认为有效。附加地和 / 或可替代地,正控制也可以作为定量工具;例如,信号强度可以是片内校准过程的一部分。

[0071] 如图 3A 中示出的实施方式所示,部分 150 内的每个区域彼此之间都流体连通,但是均不与部分 106 的任意部分流体连通。在某些实施方式中,包含存储干试剂的部分 150 和包含存储湿试剂的部分 106 构造成在首次使用之前彼此之间并不流体连通,原因在于这种构造能够如下文中进一步介绍的那样促进每一种试剂在其各自部分中的长期存储。

[0072] 如图 3B 中所示,部分 106 和 150 可以使用流体连接器 178 连接,造成部分 106 和 150 彼此之间流体连通。如果出口 118 和入口 154 在图 3A 中被密封件(例如生物相容的胶

带)覆盖,那么该连接会使出口和入口上的密封部被刺穿、破坏或去除。

[0073] 流体连接器 178 可以用于样本装载,并且可以包括包含在其中的样本 180。如本文中所述,样本 180 可以通过合适的方法被引入到流体连接器 178 中,并且在一些情况下,在部分 106 和 150 之间流体连通之前被引入到流体连接器中。

[0074] 如图 3C 中示出的实施方式所示,试剂存储区域 110 中的流体和样本 180 可以从部分 106 向部分 150 流动。流体流动可以例如通过向入口 116 施加正压力(例如使用柱塞、重力或泵)或者通过对出口 156 应用真空源而发生。在这样的实施方式中,正压力源和 / 或真空源可以分别连接至一个或多个入口和 / 或出口。

[0075] 样本 180 首先流入到反应区域 160 中(图 3C),并随后流入到废料区域 174 中(图 3D)。样本从检测区经过允许样本的一种或多种组分(例如抗原)与反应区域中的一种或多种组分(例如抗体)之间的相互作用(例如结合)。如本文中所述,反应区域的(一种或多种)组分可以是在首次使用之前就存储在反应区域中的干试剂的形式。这种相互作用可以形成例如结合对络合物的产品。在一些情况下,仅这种相互作用自身就导致由耦联至微流体系统的检测器确定出(例如测量到)信号。在其他情况下,为了使检测器确定准确的信号,产品用来自试剂存储区域 110 的一种或多种试剂进行处理。例如,存储在试剂存储区域 110 中的试剂可以是与样本的抗原相互作用的标记抗体。这种相互作用能够允许对产品进行标记或者增强来自产品的信号。

[0076] 在一个涉及免疫测定的特定实施方式中,存储区域中的存储试剂包括酶增强液和沉淀染料(例如二氨基联苯胺,DAB)。来自试剂存储区域 110 的一种或多种试剂被允许通过每一个检测区。这些试剂可以进一步与结合对络合物相互作用,例如以增强信号和 / 或标记络合物,如在图 3D 的检测区 164 和 168 中示出的那样。

[0077] 通过在试剂存储区域中的每一种试剂之间保留不能融合的流体(分开流体),所存储的流体即可从试剂存储区域中被顺序地输送,同时避免所存储的流体中任何流体之间的接触。任何分开所存储试剂的不能融合的流体都可以应用于反应区域而不改变反应区域的条件。例如,如果已经在反应区域的其中一个检测区发生了抗体-抗原的结合,那么可以向该处应用空气,对于已经发生的任何结合只有最小的影响或者根本没有影响。

[0078] 如本文中所述,微流体系统中的存储试剂能够允许以特定的顺序分配试剂用于下游的处理(例如增强在反应区域中的信号)。在期望将试剂暴露特定时间的情况下,微流体系统中每一种流体的量可以与试剂被暴露于下游反应区域的时间量成比例。例如,如果对于第一试剂的期望暴露时间是对于第二试剂的期望暴露时间的两倍,那么通道中第一试剂的量就可以是通道中第二试剂的量的两倍。如果在使试剂从通道流动到反应区域中施加恒定的压差,并且如果流体的粘度相同或类似,那么每种流体在具体位置(例如反应区域)处的暴露时间可以与流体的相对体积成比例。各种因素(例如通道的几何形状、压力或粘度)也可以改变,以改变来自通道的具体流体的流速。

[0079] 另外,按顺序存储试剂特别是增强试剂的这种策略能够适用于广范围的化学反应。例如,产生光学信号(例如吸光度、荧光性、辉光或化学闪光、电化学发光)、电信号(例如通过无电过程生成的金属结构的电阻或电导率)或磁信号(磁珠)的各种增强化学反应能够用于允许由检测器检测信号。

[0080] 使用气体(例如空气)塞来分开试剂需要整个微流体设备与很多气泡兼容。虽然可

以使用各种方法在微流体设备内对气泡进行稳定和 / 或控制,但是在本文中描述的某些实施方式中使用的一种特定方法包括限制系统中通道相交点的数量。因此,本文中描述的微流体设备可以设计为具有少量(例如,少于 5、4、3 或 2 个)、一个相交点或没有通道相交点。如本文中所用的,通道相交包括相交于一点的至少三个通道(或者一个或多个通道的多个部分)(例如构成“Y”)。例如,图 3 中的设备 100 不具有任何通道相交点,而图 4 中的设备 200 只具有一个通道相交点 219。不具有任何通道相交点的设备可能例如用于进行不需要混合试剂(例如存储试剂)的反应是有用的。

[0081] 图 4A-4D 示出了微流体设备的另一个示例,该微流体设备包括流体连接器并包含能够用在化学和 / 或生物反应中的存储试剂。如这些说明性的实施方式中所示,设备 200 包括第一部分 202,第一部分 202 包括试剂存储区域 204。试剂存储区域具有两个部分:上部 205 和下部 206。上部包括通道 208 和通道 209,通道 208 具有与其连接的入口 216,通道 209 具有与其连接的入口 217。通道 208 和 209 在上部中是分开的并在相交点 219 处会合,其连接至下部的通道 212。通道 212 连接至出口 218。具有两个入口 216 和 217 (每一个入口连接至不同的通道)的设备 200 可能例如用于执行其中两种试剂需要分开地存储在设备上但是需要在使用过程中或恰好在使用前进行混合的反应是有用的。

[0082] 在一个特定的实施方式中,设备 200 用于执行对人免疫球蛋白的免疫测定,其使用银加强剂用于信号增强。银盐溶液存储在通道 208 中,而氢醌溶液存储在通道 209 中。因为这两种在混合时能够造成信号增强的组分位于分开的通道中,所以直到流动驱动这两种溶液流向相交点 219 它们才能彼此混合。

[0083] 不必彼此融合的试剂可以存储在试剂存储区域的下部 206 中。这些试剂可以包括例如清洗流体、抗体流体以及其他需要的流体。试剂可以是由不能融合的流体塞 230(例如分开流体,譬如气体(例如空气)或油类)彼此分开的塞的形式。在图 4A 中,入口 216 和 217 以及出口 218 被密封以防止存储试剂的蒸发和污染。

[0084] 设备 200 还包括第二部分 250,第二部分 250 具有入口 254、出口 256、通道 258、反应区域 260 和废料区域 274。反应区域可以包括几个检测区 262、264、266 和 268。可选地,一个或多个检测区可以是如本文中描述的弯曲通道区域的形式。检测区可以布置成用以检测例如样本的不同组分,或者用作正和 / 或负控制。在一些情况下,一个或多个检测区包含存储在其中的试剂。在一个实施方式中,用于进行免疫测定的设备包括一系列存储的干试剂。试剂可以物理吸附到检测区的弯曲通道的表面上。

[0085] 在一个特定的实施方式中,其中设备 200 用于执行对人免疫球蛋白的免疫测定并使用银加强剂用于信号增强,反应区域的弯曲通道的一个或多个表面用生物分子例如 BSA(牛血清清蛋白)或吐温、负控制(例如公知的用于防止蛋白质吸附的清洁剂)、可以结合到样本中组分的不同浓度的抗体(例如人免疫球蛋白抗体)和人免疫球蛋白、正控制(例如希望从样本确定的相同抗原)进行改性。这些试剂在使用之前通过密封入口 254 和出口 256 而存储在 250 部分中。

[0086] 如图 4B 中所示,部分 202 和 250 可以使用流体连接器 278 连接,使得部分 202 和 250 彼此之间流体连通。流体连接器 278 可以用于样本装载并且可以包括包含在其中的样本 280(例如血液)。如本文中所述,样本 280 可以通过合适的方法被引入到流体连接器 278 中,并且在一些情况下,在部分 202 与 250 之间流体连通之前被引入到流体连接器中。

[0087] 如图 4C 中示出的实施方式所示,试剂存储区域 204 中的流体和样本 280 可以向部分 250 流动。流体流动可以例如通过(例如使用柱塞、重力或泵)对入口 216 和 217 施加正压力或者通过对出口 256 应用真空而产生。样本 280 首先流入到反应区域 260 中(图 4C),并随后流入到废料区域 274 中(图 4D)。样本从检测区通过允许样本的一种或多种组分与反应区域中存储的一种或多种组分之间相互作用(例如结合)。这种相互作用可以形成产品例如结合对络合物。来自试剂存储区域的流体随后在检测区上的流动能够导致产品的标记和 / 或信号的增强。

[0088] 在一个特定的实施方式中,设备 200 用于执行对人免疫球蛋白的免疫测定并使用银加强剂用于信号增强。在将包含人免疫球蛋白的样本从流体连接器输送至反应区域后,人免疫球蛋白与存储的干试剂、人免疫球蛋白抗体之间的结合就会进行。这种结合能够在检测区中形成结合对络合物。来自试剂存储区域 204 的下部 206 的存储试剂然后能够在该结合对络合物上流动。存储试剂中的一种可以包括具体结合至待检测抗体(例如人免疫球蛋白)的金属胶体(例如金共轭抗体)溶液。该金属胶体能够为不透明材料例如金属(例如银)层在检测区表面上的沉积提供催化表面。该金属层可以通过使用如上所述的双组分系统形成:能够存储在通道 208 中的金属前体(例如银盐溶液),以及能够存储在通道 209 中的还原剂(例如氢醌)。由于向系统施加了正或负压差,所以银盐和氢醌溶液最终在相交点 219 处汇合,它们在此沿通道 212 (例如由于扩散)缓慢地混合,然后在反应区域上流动。因此,如果在反应区域中发生了抗体-抗原结合,那么金属前体溶液流动通过该区域就能够由于与抗体-抗原络合物相关联的催化金属胶体的存在而导致不透明层例如银层的形成。不透明层可以包括干扰一个或多个波长的光的投射率的物质。在微流体通道中形成的任何不透明层都可以光学地检测,例如通过测量与通过区域的不包括抗体或抗原的一部分相比通过反应区域的一部分(例如曲流通道的透光率的降低来进行。可替代地,因为在检测区中正在形成薄膜,因此能够通过测量作为时间函数的透光率的变化来获得信号。与不形成不透明层的技术相比,不透明层可以提供测定灵敏度的提高。

[0089] 图 5A-5F 示出了根据本发明一个实施方式的用于进行人免疫球蛋白免疫测定的设备的图像,并将在示例部分进行更加详细的描述。

[0090] 尽管主要描述了免疫测定,但是应该理解本文中描述的设备可以用于任意适合的化学和 / 或生物反应,并且可以包括例如其他的涉及蛋白质或其他生物分子(例如 DNA、RNA、碳水化合物)或非天然存在的分子之间的亲合反应的固相测定。

[0091] 而且,尽管本文中描述的很多实施方式包括使用流体连接器以连接两个通道或者通道的两个部分,但是本文中的实施方式也包括不使用流体连接器而将样本引入到微流体系统中的装置和方法。例如,在一些实施方式中,端部开口的流体设备(也就是只有一端连接至微流体系统的设备)可以用于将样本引入到微流体系统中。

[0092] 图 6 示出了与使用端部开口的用于样本引入的设备兼容的微流体设备的框图 560。微流体设备可以包含存储试剂,并且能够用于进行化学和 / 或生物反应(例如免疫测定)。微流体设备包括与试剂存储区域 564 流体连通的试剂入口 562,试剂存储区域 564 可以包括例如一个或多个通道和 / 或一个或多个容器。设备还可以包括样本入口 565、样本装载区域 566 和反应区域 568。可以包括用于检测样本中组分的一个或多个区域的反应区域可以与废料区域 570 流体连通,并且可以耦联至出口 572。在一些实施方式中,反应区域

568 是免疫测定区域。

[0093] 图 7A-7D 示出了具有图 6 中所描述特征的微流体系统的示例。微流体系统 590 与用于将样本引入到系统中的端部开口的流体设备兼容。在图 7A 中, 流体试剂存储在试剂存储区域 564 中而干试剂存储在反应区域 568 中。入口 562 和 565 以及出口 572 在使用前被密封。如图 7B 中示出的实施方式所示, 样本入口 565 上的密封件可以被刺穿、去除或破坏以允许将样本 592 引入到样本入口 565 中, 样本能够流入到样本装载区域 566 中, 该样本装载区域 566 可以包括空的弯曲通道 594。样本的流动最初可以通过毛细作用力而发生。可选地, 密封件可以设置在样本入口 565 上, 并且可以将真空应用于出口 572 以促使朝向出口的流体流动(图 7C)。样本流入到反应区域 568 中, 随后则是来自试剂存储区域 564 的存储流体试剂。如图 7D 中所示, 在所有的试剂均已通过反应区域后, 它们可以被容纳在废料区域 570 中(或者可选地可以经由出口离开设备)。

[0094] 如本文中所述, 可以使用各种设备例如端部开口的流体设备和 / 或流体连接器将流体(例如样本)引入到微流体设备中。尽管在图 8-13 中示出了这些设备的几种构造, 但是应该理解本发明并不局限于这些构造, 其他的构造和 / 或布置也是可能的。另外, 尽管本文中涉及样本引入组件(例如端部开口的流体设备和流体连接器)的描述主要介绍了将样本引入到微流体基片, 但是这些组件也能够用于引导任意合适的物质, 例如试剂(例如缓冲剂、增强剂、两段式系统的组分)、气体和颗粒物。

[0095] 对于在即时检验设置中使用的设备, 样本引入组件可以设计成用于保护使用者避免职业病。另外, 样本处理步骤的复杂度可以被最小化以允许在医学实验室之外使用设备。在选择用于样本引入组件的具体设计时, 可以考虑这些因素。

[0096] 例如端部开口的流体设备和流体连接器的样本引入组件可以包括任意合适的物件, 该物件具有设置在其中的流体路径。样本引入组件(以及微流体系统的其他通道)可以具有一直的可变的内径, 并且可以具有例如大于 10 比 1、大于 50 比 1 或大于 100 比 1 的长度 - 内径比。根据应用, 可以使用具有任意直径的样本引入组件(或微流体通道), 并且在很多应用中其可以具有例如小于 1cm、小于 5mm、小于 1mm、小于 500 微米、小于 200 微米、小于 100 微米或小于 50 微米的内径。具有较大长度 - 内径比的样本引入组件(或微流体通道)可能在可视地指示组件(或微流体通道)中包含的每种流体的量中时有用的。例如, 对具有已知内径的流体设备或流体连接器中的流体塞的线性测量可给出流体的体积或相对体积的准确指示。在一些实施方式中, 样本引入组件包括管。可以很容易地获得不同直径、长度和材料的管。管可以是柔性的并且可以是半透明或透明的。管中的流体塞可以被线性测量作为塞的体积的指示。

[0097] 样本引入组件, 如果是管或其他形状, 可以包括两个或多个支路或部分, 它们可以彼此之间以及与组件的其余的内部部分流体连通。在一些实施方式中, 管可以具有两个、三个、四个或更多个可以互连的支路。支路和支路交叉点可以包括阀, 或者不包括阀。阀可以用于临时性地将一个或多个支路以及包含在其中的任何流体与管的其余部分隔离。

[0098] 在一些实施方式中, 例如端部开口的流体设备或流体连接器的样本引入组件包括体积控制元件。体积控制元件能够允许流体填充样本引入组件的流体路径的一部分但不是全部中。体积控制元件能够用于计量用于引入到微流体系统中的流体的具体体积。在一个实施方式中, 体积控制元件是熔块(frit), 其能够设置在样本引入组件的流体路径内以在

流体达到特定体积之后停止更多的流体被引入到流体路径内。样本引入组件中的流体(例如样本)的体积能够由用于引入流体的进入点(例如入口)与熔块之间的流体路径的体积定义;其余的体积可由空气占据。

[0099] 在另一个实施方式中,体积控制元件包括一个或多个计量标记,其指示流体被引入到流体路径中所应该达到的(一个或多个)点。流体路径中的流体的体积可以由使用者加以控制。

[0100] 而在另一个实施方式中,体积控制元件包括样本引入组件内的流体路径的直径上的改变(例如变宽)。例如,端部开口的流体设备或流体连接器可以包括第一端(例如开口)、具有第一直径的流体路径的第一部分、具有第二直径的流体路径的第二部分、然后是第二端(例如开口)。第二直径可以大于第一直径。第一直径可以有助于通过毛细作用力使流体流入到流体路径中,而第二直径可以较少有助于(或者不适于)毛细作用。因此,流体可以经由第一端进入流体路径的第一部分,并且流体可以在其到达流体路径的第二部分时停止进入流体路径。在本实施方式中,样本引入组件中的流体(例如样本)的体积能够由流体路径的第一部分的体积定义;其余的体积(例如流体路径的第二部分)可由空气占据。本领域普通技术人员知道如何确定有助于或者较少有助于毛细作用的流体路径的直径。

[0101] 在另一个实施方式中,体积控制元件包括在样本引入组件的流体路径内的图案化表面。例如,样本引入组件可以包括第一端(例如开口)、具有第一亲水面的流体路径的第一部分、具有第二疏水面的流体路径的第二部分、然后是第二端(例如开口)。第一亲水面能够经由毛细作用力使亲水流体(例如含水流体)流入到流体路径中,而第二疏水面较少有助于毛细作用。因此,流体可以经由第一端进入流体路径的第一部分,并且流体可以在其到达流体路径的第二部分时停止进入流体路径。在本实施方式中,样本引入组件中的流体(例如样本)的体积能够由流体路径的第一部分的体积定义;其余的体积(例如流体路径的第二部分)可由空气占据。在一个特定的实施方式中,流体路径的亲水部分由抗凝剂(例如肝素、螯合剂(例如乙二胺四乙酸,EDTA)或柠檬酸盐)的存在定义,而流体路径的疏水部分由抗凝剂的不存在(或一种或多种疏水分子的存在)定义。用于使流体路径的表面图案化的方法和材料是本领域普通技术人员公知的。

[0102] 在一些实施方式中,例如端部开口的流体设备或流体连接器的样本引入组件可以包括例如上述各种体积控制元件的体积控制元件的组合。可以使用任意合适的方法,例如通过毛细作用力、应用真空、施加正压以及通过使用阀来填充包括一个或多个体积控制元件的样本引入组件。

[0103] 如下文中更加详细介绍的那样,可以使用各种方法将样本引入组件连接至基片。例如,样本引入组件和/或基片可以包括以下的一个或多个:压力装配件、摩擦装配件、螺纹连接件(例如螺纹装配件)、卡合装配件、粘合装配件、夹子、磁性连接件或者其他合适的耦联机构。

[0104] 图 8A 示出了端部开口的毛细管 700 (例如端部开口的流体设备)的一个示例,其能够用于将样本引入到设备的入口(例如图 7A 中的样本入口 565)中。管 700 可以具有开口端 704 (例如用于插入到设备的入口中);端部 702 可以开口或封闭。如图 8B 中所示,毛细管 710 也可以用作流体连接器以例如结合图 3 所述连接微流体系统的两个通道(或通道的各部分)。管 710 可以包括开口端 712 和 714。弯曲以形成“U”形的毛细管的使用是能够

用于连接两个通道(或通道的各部分)的多种可能设备中的一种。

[0105] 图 8A 和 8B 中的设备能够由任意合适的材料(例如聚合物或陶瓷)制成并且可以是刚性或柔性的。这些材料的非限制性示例包括玻璃、水晶、硅、聚四氟乙烯(特氟纶)、聚乙烯、聚碳酸酯、聚乙烯(聚二甲基硅氧烷)、PMMA、聚苯乙烯、环烯烃共聚物(COC)和环烯烃聚合物(COP)。在其中管由柔性材料制成的某些实施方式中,管可以放置在由足够刚性的材料制成的固定器中以将管保持在其最终形状。例如,如图 8C 中示出的实施方式所示,管 720 可以安置在固定器 730 的凹槽 732 中以保持管的形状。可选地,盖子 734 可以用于盖住固定器并且可以例如通过密封、胶合、结合、使用粘合剂或者通过机械附接(例如夹持到固定器中)而联接至固定器。在其他的实施方式中,取代将管安置在凹槽中,固定器可以包括用于固定管的凸起特征(例如夹子)。端部 722 和 724 可以露出以允许连接到微流体系统的一个或多个通道(图 8D)。

[0106] 在另一个实施方式中,端部开口的流体设备(例如毛细管)或者流体连接器的一部分可以由辐射敏感材料例如在暴露于热或紫外光时硬化的柔性塑料制成。在将设备折叠或弯曲成期望形状(例如“U”形)后,暴露于适当的辐射中即可使毛细管保持其新形状。

[0107] 在另一个实施方式中,取代将直的毛细管弯曲以形成 U 形设计,端部开口的流体设备或流体连接器可以直接制造成其最终形状。一个示例包括由玻璃吹制为弯曲形状的毛细管,其能够允许将样本装载到微流体设备上和 / 或通道之间或通道的各部分之间的流体连接。也可以使用其他的加工技术和材料,包括注模或挤塑。

[0108] 如图 9A-9F 中示出的实施方式所示,具有中空长形体积(例如微通道 804)的整体式设备 800 和 830 可以用作流体连接器。所述设备可以是刚性的(例如用于避免用户弯曲毛细管的要求),并且可以可选地包括手柄用于简单的操作(例如如图 9B 中所示的竖直手柄 810 或图 9E 中所示的侧部手柄 812)。在这样的实施方式中,U 形毛细管的管的环路可以由在基片 816 中形成的具有任意合适尺寸的微通道 804 代替。微通道的尺寸可以进行调节以容纳较广范围体积的流体(例如 1-1000 μL)。这样的设备可以完全装满流体(例如样本)或者可以部分地填充有流体(例如使用体积控制元件以计量流体路径中的流体的量)。而且,微通道的尺寸也可以选择成用于允许利用毛细作用力将流体引入通道中,或者可替代地,流体可以利用真空被吸入。

[0109] 通道可以由盖子(例如盖子 820 和 822)盖住,盖子可以是例如块体、粘贴膜或胶带。图 9A-9C 中表示的设备可能需要在盖子 820 和基片 816 之间的结合步骤(例如通过使用粘合剂)。在一些实施方式中,这样的几何步骤可以通过在设备的表面上应用例如粘贴膜(或胶带)的盖子 822 来避免(图 9D-9F)。

[0110] 如图 9A 和 9D 中所示,设备 800 和 830 可以包括进出端口 806 和 808(例如入口和出口),其能够允许流体被引入到流体路径中和 / 或使微流体系统的通道(或通道的各部分)之间能够流体连通。进出端口可以具有任意合适的形状以允许形成对微流体系统的端口的紧密密封。如图 9 中示出的实施方式所示,端口可以具有与微流体设备的锥形孔互补的锥形形状。

[0111] 在一些实施方式中,一旦流体连接器连接至微流体设备(例如如图 1、3 和 4 中示出的设备),就对设备的出口施加真空以引起系统中的流体流动。在这些实施方式中,真空可以加强互补端口之间的密封质量。

[0112] 图 10A 和 10B 中示出了流体连接器的另一个示例。在图 10A 和 10B 示出的实施方式中,流体连接器 852 是通过组装两个部分 850 制备的。流体连接器 852 示出了在刚性基片 858 内实现的流体路径 855,不过在其他的实施方式中,任意的几何形状都可以使用,包括弯曲通道的构造。入口 862 和出口 864 可以是锥形突起 865 的一部分以与微流体片的锥形孔一起形成气密密封。如下文中更加详细描述的那样,能够实现更加精密的连接系统,例如卡合机构或非锥形装配件。如果需要,流体连接器能够优化成以允许使用者简便操作(包括在设计中添加手柄)。

[0113] 在本文所述的一些实施方式中,通过将流体连接器的端口插入位于基片的(一个或多个)微通道正上方的进出孔中,来将流体连接器连接至微流体设备(例如包含设置在其中的微流体通道的基片)。结果,流体连接器的流体路径可以处在垂直于基片的微通道平面的平面中,如图 11A 中所示。但是,在一些应用中,有利的是将流体连接器安置在与微通道网络相同的平面中(例如使用侧面连接)。这种构造的一个优点可以是使能够用于观察微流体设备(例如用于高度平行的测定)的面积最大化。另一个优点可以是允许大量设备彼此堆叠在各自上方,同时允许每个设备都能够接通于流体分配器或其他仪器,这样就能够节省仪器中的存储空间。在这样的实施方式中,流体连接器 872 可以连接至基片 880 的端部部分 876。在其他情况下,流体连接器可以以 90 到 180 度之间或 0 到 90 度之间的角度连接至基片。因此,本文中描述的流体连接器可以用任意合适的构造连接至基片。

[0114] 在流体连接器与微流体基片之间形成良好(例如流体紧密)的密封的可靠性和简便性对于在即时检验设置中使用的设备来说是设备的一个关键的设计方面。在这方面,流体连接器或基片自身可以包括附加特征以帮助使用者将设备插到微流体基片上或插入到微流体基片中。例如,在一个实施方式中,流体连接器包括与基片的特征互补的至少一个非流体特征,以在联接后即形成流体连接器与基片之间的非流体连接。非流体互补特征可以是例如流体连接器的突起特征以及微流体基片的相应互补空腔,其能够帮助使用者将流体连接器与基片对齐。而且,这些引导特征还能够帮助将设备保持在适当位置。在其他情况中,基片包括与流体连接器的空腔互补的突起特征。在另一个实施方式中,设备包括对齐元件,该对齐元件与基片相关联并且构造和布置成用于与流体连接器接合并由此将连接器安置在处于相对于基片的预定的设定构造。这些以及其他特征的示例将在下文中进行更加详细的描述。

[0115] 图 12A-12E 示出了能够通过将两个组件卡合在一起以形成连接从而将流体连接器联接至微流体基片的实施方式。这种构造可能对于涉及即时诊断的应用是特别有用的,原因在于卡合机构可以使组件之间能够很好的密封,并且可以降低使用者错误处理诊断测试的几率。使用者在将流体连接器卡合到基片中时所体验到的噪声和 / 或感觉可以用作用于成功联接组件的引导或控制。

[0116] 如图 12A 中所示,流体连接器 900 可以包括两个相同的第一部分 910(只示出了一个),当将两个一半彼此抵靠地闭合后即形成流体路径 912。在其他情况中,流体连接器包括单个一体件,其包含设置在其中的流体路径 912。流体路径的端部部分 916 和 918(例如入口和出口)可以经由特征 922 和 924 联接至微流体基片(未示出),特征 922 和 924 可以与基片的特征互补。流体连接器还可以包括用于插入夹子 934 的开口 930。夹子可以包括两个或多个卡合特征(例如锯齿) 936 和 938;这些特征可以由任意合适的材料(例如聚合物)制

成并且可以由与夹子和 / 或基片相同或不同的材料制成。特征 938 可以用于将夹子连接至第一部分 910, 而特征 936 可以用于将夹子连接至微流体基片。这种特征可以允许将夹子不可逆地联接至流体连接器和 / 或基片。图 12B 示出了夹子的放大视图。在其他的实施方式中, 流体连接器可以制造成具有卡合特征, 其可以直接是 910 的一部分; 例如, 流体连接器可以包括特征 936 而不使用夹子 934 (未示出)。

[0117] 如图 12C 中示出的实施方式所示, 一旦夹子插入到开口 930 中 (例如当特征 938 碰到开口 930-B 时), 夹子即可联接至流体连接器的部分 910。同样, 如图 12D 中所示, 流体连接器可以插入到微流体基片 940 的一部分中以使流体连接器联接到基片 (图 9E)。卡合特征能够将流体连接器引导到微流体基片中的正确位置。如下文中更加详细介绍的那样, 流体连接器到基片的联接可以是可逆的或者不可逆的。该联接能够使基片的在位置 942 处的第一通道与基片的在位置 944 处的第二通道 (或第一通道的一部分) 之间经由流体路径 912 流体连通。如本文中所述, 流体连接器可以在联接之前或之后被装入样本 (例如通过端部部分 916 或 918)。

[0118] 作为结合图 12A-12E 描述的卡合机构的一种替代, 可以使用如图 13 中所示的拉链式机构将流体连接器联接至微流体基片。图 13 中示出了包括特征 956 (例如突起) 的组件 955, 该特征 956 与部分 960 互补, 部分 960 包括特征 962 (例如凹口)。组件 955 可以是流体连接器的一部分而部分 960 可以是微流体基片的一部分。在一些情况中, 组件 955 包括设置在其中的流体路径 958。

[0119] 尽管参照流体连接器和基片描述了用于连接装置和基片的特征, 例如在图 9、10、12 和 13 中示出的那些特征, 但是这些特征也可以用于连接设备的其他装置。例如, 这些特征可以用于连接例如端部开口的流体设备的组件与基片、基片与盖子和 / 或设备的多个基片层。

[0120] 在本文中描述的涉及包括与基片的特征互补的至少一个特征的装置 (例如流体连接器) 的实施方式中, 这些特征可以设计成用于形成装置与基片之间的可逆连接。这样的实施方式可能对于例如可重复使用的设备是有用的。在其他的实施方式中, 这些互补特征形成装置与基片之间的不可逆连接。不可逆连接可以使装置和基片一体地连接。当在本文中使用, 术语“一体地连接”, 在涉及两个或多个对象时, 是指对象在正常使用过程中不会变得彼此分开, 例如不能被手动分开; 分开至少需要使用工具, 和 / 或通过对组件中的至少一个造成损坏, 例如通过破坏、刺穿或分离用粘合剂或工具紧固在一起的组件才能实现。包括形成不可逆连接的特征的设备可能对于例如一次性 (例如可弃) 设备是有用的。这样的设备可以形成不可逆连接, 使得使用者在连接之后就不能干扰在设备中进行的化学和 / 或生物反应。

[0121] 图 12 和图 13 中示出的示例在流体连接器与微流体基片之间包括多于两个的连接 (例如流体或非流体连接)。这种特性可能是有用的, 原因在于额外的连接 (例如非流体连接) 点能够增加联接抵抗机械应力 (例如由于使用者的处理产生的) 和冲击 (例如设备的错误使用引起的) 的稳定性。另外, 每一个额外的联接点都能够增加流体连接器与基片之间的接触面积, 而与形成流体连接器与基片之间的流体密封相关联的面积仍然可以保持不变。可替代地, 一个非流体联接可能足以产生良好的密封性能。

[0122] 尽管本文中描述的很多实施方式都包括具有单个流体路径的样本引入组件 (例如

流体连接器),但是应该理解样本引入组件可以包括多于一个的流体路径和/或分支的流体路径。例如,如图 12E 中示出的实施方式所示,流体连接器 900 可以可选地包括第二流体路径 946,其将入口 947 连接至流动路径 912。这种设计能够允许例如在流体连接器 900 已经连接至基片之后经由入口 947 和第二路径 946 将流体引入到流体流动路径 912 中。可替代地,流体可以在流体连接器与基片连接之前经由入口 947 被引入到体路径 912 中。

[0123] 另外,样本引入组件例如本文中描述的流体连接器可以包括一个或多个用于接收来自生物实体的流体样本的采样元件。采样元件可以是例如针或药签的形式。采样元件可以可逆地或不可逆地联接至样本引入组件。在一些情况中,采样元件能够刺破生物部分。例如,如图 12E 中示出的实施方式所示,流体连接器 900 可以包括(已消毒的)采样元件 948,例如中空的具有尖端的形式(例如针),其可以用于刺破例如人体皮肤的部分。这种构造能够允许采样元件从生物部分接收流体样本,并且能够将流体从生物实体输送至流体路径 912(例如通过毛细作用力)。在流体已经被引入到入口 947 中之后,可例如利用组件 949 封闭第二流体路径 946,组件 949 可以具有与流体路径 946 互补的形状。这种封闭能够防止流体再次进入第二流体路径以使得只有一个流体路径用于流动。这种布置还可以防止使用者进一步暴露于采样元件 948。

[0124] 在另一个实施方式中,组件 949(可选地包含流体路径)能够用于获取样本,并且在组件插入到第二流体路径 946 中之后,样本即可从组件输送至流体路径 912。在某些实施方式中,组件的插入防止流体再次进入第二流体路径以使得只有一个流体路径用于流动。

[0125] 在一些实施方式中,样本引入组件包括直接联接至主流体路径的采样元件。例如,在图 10 示出的实施方式中,可以与微流体基片的特征互补的锥形突起 865 可以在端部包括能够允许刺破生物部分的采样元件。采样元件也可以作为端部开口的流体设备(例如图 8A 中所示)的一部分和/或本文中描述的其他流体连接器(例如图 8B)的一部分。

[0126] 本文中描述的设备可以可选地包括与基片相关联的对齐元件。对齐元件可以构造和布置成用以与流体连接器接合并由此将流体连接器安置在相对于基片的预定的设定构造。如图 14A 和图 14B 中示出的实施方式所示,设备 964 可以包括基片 966、流体连接器 968 和对齐元件 980。基片 966 可以包括微流体系统,例如本文中描述的譬如在图 1-7、11、17-18 中示出的微流体系统。微流体系统可以至少包括例如第一微流体通道和第二微流体通道,第一微流体通道包括入口和出口,第二微流体通道包括入口和出口(未示出)。流体连接器 968,可以具有如本文中所述的构造并且可以构造成用于与到基片的连接相匹配。流体连接器可以包括流体路径 970,流体路径 970 具有流体路径入口 972 和流体路径出口 974。在将流体连接器连通至基片后,流体路径入口可以连接至基片的第一微流体通道的出口,流体路径出口 974 可以连接至基片的第二微流体通道的入口。这种连接可以造成基片的第一和第二微流体通道之间的流体连通。

[0127] 如图 14A 和 14B 中示出的实施方式所示,设备可以包括与基片相关联并大致垂直于基片延伸的对齐元件 980。例如,当基片 966(以及第一和第二微流体通道)大体位于在箭头 975 和 977 之间定义的平面中时,对齐元件 980 大体垂直于基片在由箭头 975 和 976 定义的平面中延伸。在其他的实施方式中,对齐元件可以几乎平行于基片延伸。

[0128] 如图所示,对齐元件 980 包括空腔 981,空腔 981 构造和成用以接收和接合流体连接器并由此将连接器安置在相对于基片的预定的设定构造。空腔可以具有例如至少 0.5cm、

至少 1cm、至少 1.5cm、至少 2cm 或者至少 3cm 的深度(例如在流体连接器和对齐元件接合之后从流体路径入口和 / 或流体路径出口的位置量起)。空腔可以具有类似于或等于流体连接器高度的深度。空腔不一定必须要包围流体连接器的所有侧面,只要它构造和布置成用以接收和接合流体连接器并由此将连接器安置在相对于基片的预定的设定构造即可。

[0129] 在一些实施方式中,对齐元件和流体连接器的构造可以适合用于允许通过滑动运动将流体连接器插入到对齐元件中。例如,在将流体连接器插入到对齐元件中时,流体连接器可以抵靠对齐元件的一个或多个表面滑动。

[0130] 对齐元件可以具有用于接合流体连接器的任意合适的构造。在一些实施方式中,对齐元件(或对齐元件的空腔)可以在接合之后与流体连接器的 1 个、2 个、3 个、4 个或更多个表面例如表面 984、985、986 和 / 或 987 相接触。对齐元件的与流体连接器接触的一个或多个表面可以从基片例如沿在箭头 976 和 977 之间定义的平面、在箭头 976 和 975 之间定义的平面以及在这两者之间定义的平面延伸。

[0131] 另外,对齐元件的全部或一部分可以具有例如可能大于或等于基片的厚度 979 的至少 1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍等倍数的高度、厚度或深度(例如用于插入流体连接器)。对齐元件可以具有例如至少 0.5cm、至少 1cm、至少 1.5cm、至少 2cm 或者至少 3cm 的高度或厚度(例如在流体连接器和对齐元件接合之后从流体路径入口和 / 或流体路径出口的位置量起)。在一些实施方式中,对齐元件的更大的高度 / 厚度可以允许进一步稳定和 / 或引导流体连接器进入到对齐元件中。尺寸可以改变并且可以取决于多种因素,例如流体连接器和基片的尺寸。

[0132] 可选地,对齐元件可以包括可以接合流体连接器的一部分的一个或多个接合组件。图 14A 示出了具有接合组件 982 的流体连接器。接合组件可以具有例如在流体连接器和对齐元件接合之后从流体路径入口和 / 或流体路径出口的位置量起的至少 0.5cm、至少 1cm、至少 1.5cm 或者至少 2cm 的高度。

[0133] 在一些情况下,对齐元件包括与流体连接器的接合组件互补的接合组件。接合组件可以包括例如凹槽或其他凹口、突起(例如如图 13 中所示)和 / 或例如 O 形环的至少能够部分变形的机构。应该理解,接合组件可以具有任意合适的形状和 / 或形式。在一些情况下,接合组件在对齐元件接收流体组件之后(例如在流体组件插入到对齐元件中之后)和 / 或在计划使用设备的过程中对流体连接器相对于基片和 / 或对齐元件的运动形成很大的阻力。例如,将流体连接器 968 插入到对齐元件 980 的空腔中的单个动作可造成流体连接器的接合组件和对齐元件互相作用,由此对流体连接器相对于基片和 / 或对齐元件的运动形成很大的阻力。因此,在某些实施方式中,不需要单独的夹具或其他紧固机构和 / 或用于紧固的辅助步骤。

[0134] 在一些实施方式中,接合组件使得流体连接器一体地连接至对齐元件。在一个特定的实施方式中,接合组件是可以夹入到对齐元件(或流体连接器)的特征中的卡合特征。在一些实施方式中,这些以及其他的特征能够允许流体连接器不可逆地联接(或一体地联接)至对齐元件和 / 或基片。在其他情况下,对齐元件和流体连接器设计为可逆地彼此联接。因此,接合组件可以有助于在流体连接器和基片连接后将流体连接器和基片接合成相对于基片的预定的设定构造。

[0135] 在一些实施方式中,对齐元件的空腔和 / 或接合表面的构造使得流体连接器的流

体路径大致垂直于基片(并且因此大致垂直于基片内的微流体通道)。例如,如图 14A 和 14B 中所示,流体路径 970 大致垂直于基片处于由箭头 975 和 976 定义的平面中。在其他的实施方式中,流体连接器的流体路径处于相对于基片成 90 到 180 度之间或 0 到 90 度之间的角度。

[0136] 尽管图 14A 和 14B 示出位于基片的一端的对齐元件 980,但是在其他实施方式中,对齐组件可以沿基片的长度 L 例如朝向基片的相对端延伸。例如,对齐组件可以是其长度和宽度与基片的长度和宽度类似的块体,但是可以包括流体连接器将插入到其中的空腔。而且,尽管图 14A 和 14B 示出了两个组件的形式的对齐元件 980,但是在一些实施方式中对齐元件可以是单个组件的形式。在其他的实施方式中,对齐元件是多于两个组件的形式。

[0137] 在一些实施方式中,对齐元件和基片是单片材料的形式,其在一些情况下用一个步骤例如通过注模来制成。例如,如图 15A 和 15B 中的示范性实施方式所示,对齐元件 990 可以是包含微流体系统的基片 991 的一部分。

[0138] 作为对比,如图 16A 和 16B 中的示例性实施方式所示,包括微流体系统的基片 992 和对齐元件 994 是分开的部件,它们在使用之前能够结合在一起。对齐元件和基片可以通过将夹子 934 插入到基片的一部分中而连接,例如结合图 12A 和 12B 描述的那样。该连接可以在使用者使用该设备之前进行。在其他的情况中,使用者可以将对齐元件插入到基片中,然后将流体连接器插入到对齐元件中。可替代地,使用者可以将流体连接器插入到对齐元件中,然后将对齐元件插入到基片中。

[0139] 图 14 和 15 还示出了包括接合组件 983 的对齐元件,接合组件 983 与流体连接器的接合组件 982 接合。设备可以构造成使流体连接器 969 能够沿箭头 978 的方向插入到对齐元件中,同时防止或禁止在插入后流体组件从对齐元件中移除(例如沿箭头 978 的反方向)。

[0140] 应该理解对齐元件可以与本文中描述的其他特征相组合。例如,对齐元件可以与包括至少一个与基片的特征互补的非流体特征的流体连接器相关联,以在联接后即形成流体连接器与基片之间的非流体连接,例如结合图 1 和图 12 描述的那样。

[0141] 使用具有流体连接器的微流体设备有若干优点,特别是当在设备中进行化学和/或生物反应(例如免疫测定)时更有优势。因此,本文中描述的设备可以具有一个或多个优点,例如:(a) 使用少量的样本,只有很少的或者没有样本浪费,(b) 存储在设备中的化学和/或生物试剂的长期稳定性,(c) 减少了存储试剂之间和/或样本与试剂之间的交叉污染,(d) 样本计量,(e) 对于未经训练的使用者易于使用,用于将样本引入到设备中,(f) 有效混合试剂,和(g) 测定的可靠性。在一些实施方式中,设备具有以上列举的所有优点。

[0142] 能够使用少量的样本而只有很少的或者没有样本浪费是因为流体连接器(以及端部开口的流通设备)能够设计为具有与用于进行化学和/或生物反应所需的样本体积相匹配的内部体积。这能够降低系统中的死体积的量。可选地,如上所述,流体连接器和端部开口的流体设备可以包括一个或多个体积控制元件以允许收集特定体积的样本。

[0143] 本文中描述的设备可以用于即时检验用途,并且在首次使用之前几个月(或几年)进行生产。在一些需要在首次使用之前在设备中存储组分的实施方式中,重要的是在生产时引入的所有生物分子和试剂都要长时间保持稳定。例如,在反应区域中,捕捉抗体可以物理吸附至微通道的表面,并且可以利用稳定剂(例如海藻糖)稳定在干体形式。

[0144] 先前已经论证过以通过气隙分开的流体塞的形式存储试剂可以长时间保持稳定(例如,参见2005年1月26日提交的公开号为W02005/072858(国际专利申请号为PCT/US2005/003514)、名称为“Fluid Delivery System and Method”的国际专利申请,通过引用将其全部内容并入本文)。

[0145] 液体试剂和干试剂都可以存储在单个微流体基片上。如本文中所述,在一些实施方式中,包含液体试剂的通道不与包含干试剂的通道流体连通,原因在于根据特定的环境(例如存储)条件,如果包含试剂的通道彼此之间流体连通,那么水汽的传输就会导致湿试剂变干以及干分子发生水合。这会影响在某些设备上存储的所有试剂的长期稳定性。涉及使用包括物理分开(例如在不同通道中)并且不与湿试剂流体连通的干试剂的流体连接器和微流体基片的系统能够允许只在使用微流体设备时才流体连通。这种构造能够增强用于长期存储的试剂的稳定性。但是,在其他的实施方式中,液体试剂和干试剂可以彼此之间流体连通地存储(例如,用于短期存储)。

[0146] 本文中描述的微流体设备的另一个优点可以是减少了存储试剂之间和/或样本与试剂之间的交叉污染。在某些实施方式中,交叉污染可能会在微流体通道之间的相交点处发生,试剂塞在相交点处会被绊住。这些试剂会污染随后流过同一相交点的试剂。使用流体连接器能够大大地简化微通道网络,减少或消除设备上(一个或多个)相交点的数量,因此减少或消除任意可能的交叉污染问题。

[0147] 样本计量是很多微流体应用的另一个重要的要求。通常这在片外进行的,准确的样本体积被装载到片上,希望全部的体积都将流到设备内部。通过本文中描述的流体连接器,能够准确地测量能够被引入到微流体设备内部的样本的体积,并且全部体积的样本能够被送至设备的反应区域。

[0148] 如本文中所述,样本引入组件(例如流体连接器和端部开口的流体设备)的几种设计可以由未经训练的使用者使用(例如参见结合图8-16描述的实施方式)。这些组件可以设计为便于样本装载过程并允许流体连接器到微流体基片的简单联接。这样的设备可能在未经训练的使用者进行即时检验设置时是特别有用的。

[0149] 本文中描述的系统和方法的另一个优点可包括在设备上试剂的有效混合。有效混合的示例已经结合基于借助催化剂(例如贵金属)通过还原剂(例如氢醌)还原银离子的银加强化学反应在本文中进行了描述。在涉及免疫测定的实施方式中,第二抗体可以用金胶体(催化剂)标记。在存在银离子和氢醌的混合物的情况下,可在金胶体表面形成多个银层,增大胶体的尺寸。在大约10分钟的增强之后,胶体的尺寸可以增加例如大约1000倍,在表面上会生成银颗粒,这可以通过光学装置观察到。为了获得良好的增强结果(例如在背景很少增强下的大的信号增强),增强剂可以分开存放,例如存放在分开的通道或容器中,并且只在刚好使用之前混合。在微流体设备中,通道的截面尺寸可以很小并且流动可以分层,也就是说混合主要通过扩散发生,这典型地是效率低的和缓慢的。但是,试剂流动的分层特性可能在行进通过流体连接器的流体路径时被降低,原因在于流体路径可能具有比基片的微通道的横截面尺寸更大的截面尺寸(并因此具有更大的体积)。由此,在某些实施方式中,每个流体连接器都可以用作混杂的混合器并能够显著改善两种或多种试剂的混合。在上述的示例中,该混合能够提高增强化学反应的再现性。

[0150] 在本文描述的一些实施方式中,微流体设备只包括在使用时(例如在流体连接器

和基片联接之后)具有例如少于 5 个、4 个、3 个、2 个或 1 个通道相交点的单个互连通道。基于具有最少相交点或没有相交点的单个通道的布局可能是可靠的,因为对于任何流体都只有一个可能的流动路径以行进通过微流体片。在这些构造中,将在设备中进行的化学和/或生物反应的可靠性与具有很多相交点的设计相比得到了大大的改善。发生这种改善是因为在每一个相交点(例如 3 向或更多向的相交点)处,流体都有可能进入错误的通道。在没有通道相交点的情况下装载样本的能力能够消除流体进入错误通道的风险。因为相交点可能代表了在产品研发中必须考虑的一个风险因素,所以必须建立(片内或基于外部检测的)控制以确保在每一个相交点的正确的流体行为。在本文描述的某些实施方式中,对于这种附加控制的需求能够减轻。

[0151] 如上所述,可以使用各种方法将试剂存储在微流体设备中。这些方法可至少部分地取决于试剂被存储的形式(例如干体或湿体)、微流体系统内的通道的构造(例如通道是互连的还是不连接的)、存储时间的长度和/或具体应用。

[0152] 返回参照图 2,在一些实施方式中,第一试剂(或第一组试剂)安置在形成于基片中的第一通道中,例如在试剂存储区域 64 的通道或容器中。第二试剂(或第二组试剂)可以安置在形成于基片中的第二通道中,例如在免疫测定区域 68 的通道或容器中。在一些情况下,第一和第二通道在安置试剂的过程中彼此之间并不流体连通。可通过首先让试剂在通道中流动然后密封通道的任何(一个或多个)入口和/或(一个或多个)出口来将第一和/或第二试剂安置在它们各自的通道中。

[0153] 第一和/或第二试剂可以在被安置在它们各自的通道中之后被显著地改变。例如,在一些情况下,第一和/或第二试剂在让(一种或多种)试剂在通道中流动之后被进行干燥。可选地,干试剂可以用第三试剂(例如封闭剂)处理,该第三试剂可以例如减少在进行测定过程中的非专性吸附。(一种或多种)干试剂可以通过密封微流体通道的一个或多个入口和/或出口而存储在通道中。

[0154] 在一些示例中,在完成微流体通道系统的制造之前就将试剂安置在通道中。如果例如设计为具有封闭式通道的系统还有尚未完全封闭的通道,那么微流体通道系统就没有完成。如果通道的至少一个部分具有完全封闭的截面,或者如果整个通道沿其整个长度在除了其(一个或多个)入口和/或(一个或多个)开口之外被完全封闭,那么该通道就是封闭的。

[0155] 在一些实施方式中,通过将一滴试剂放置在检测区(例如如图 3 中的检测区 162、164、166 和 168),来将一种或多种试剂放置在基片的检测区上。基片可以由疏水材料制成,疏水材料能够防止含水试剂在相邻检测区上扩展。检测区处的试剂可以被干燥,并且可以将盖子放置在基片附近以完成通道系统的制造。随后,通道的所有(一个或多个)入口和/或(一个或多个)出口均可被密封。

[0156] 在另一实施方式中,一种或多种试剂被安置(例如图案化)在盖子上,然后盖子用于封闭形成在基片中的微流体通道系统。盖子上的试剂可以与微流体系统内的某些区域对齐。例如,在一个特定的实施方式中,试剂(例如抗体)被图案化成与图 3 中的检测区 162、164、166 和 168 相匹配的布置(例如形状和尺寸)。试剂可以被干燥,然后盖子可以抵靠基片密封以使试剂安置在微流体系统的检测区中。盖子可以是(例如在基片上制备的)例如生物兼容的粘合剂,并且可以由聚合物(例如 PE、COC、PVC)或无机材料制成。对于一些应用,盖

子的材料和尺寸选择为使得盖子基本上不能让水汽透过。在其他的实施方式中,盖子可以是非粘性的,但是可以通过直接应用热、激光能量或超声能量而热结合至微流体基片。在将试剂引入到设备中之后,通道的任何(一个或多个)入口和 / 或(一个或多个)出口都可以被密封(例如通过在(一个或多个)入口和 / 或(一个或多个)出口上放置粘合剂)。

[0157] 在系统的通道已经被完全盖住之后,湿试剂典型地存储在微流体系统中。将要存储在系统中的流体试剂可以被引入到通道的入口中,并且在用流体至少部分地填充通道之后,即可密封通道的(一个或多个)入口和 / 或(一个或多个)出口以用于例如保留流体和避免来自外部来源的污染。

[0158] 在一些情况中,将要存储在微流体系统中的一种或多种流体被从容器(例如盒、管或流体连接器)传送至微流体系统。容器可以包含例如两种或多种不同的流体,它们被与两者均不能融合的第三流体分开。容器中可以包含任意数量的不同流体。例如,在一个实施方式中,容器是管,该管包括试剂溶液塞,随后是气塞,然后是清洗溶液塞。附加的气塞可以将第一清洗溶液塞与第二清洗溶液塞分开。流体塞可以保持它们在管中的相对位置,并且可以通过中间的气塞而被防止彼此接触。用于将流体输送到微流体系统的装置和方法在 2005 年 1 月 26 日提交的、公开号为 W02005/072858 (国际专利申请号为 PCT/US2005/003514)且名称为“Fluid Delivery System and Method”的国际专利申请中进行了更加详细的描述,通过引用将其全部内容并入本文。

[0159] 使用包含以线性顺序排列的流体塞的容器能够允许按照特定的顺序将流体从容器引入到微流体系统。这些流体然后可以以特定的顺序存储在微流体系统中(例如在试剂存储区域中)。包含流体的通道的(一个或多个)入口和 / 或(一个或多个)出口可以被密封,例如用以保留流体和避免来自外部来源的污染。在一些实施方式中,特定顺序的流体被包含在流体连接器中。例如,特定顺序的流体可以包括连续安置的试剂(例如样本、缓冲液、与样本结合的组分等),并且可以可选地被不能融合的流体分开。通过将流体连接器与基片流体地连接,可将该顺序的流体引入到微流体基片中。

[0160] 在一些实施方式中,具有相对大的长度 - 内径比(或高的表面积 - 体积比)的微流体通道或流体连接器被用于存储一种或多种流体。这种结构能够允许对具有已知内径的流体设备或流体连接器中的一个或多个流体塞进行线性测量,并且可以给出流体的体积或相对体积的准确指示。该特征可能对于确定通道内是否包含有准确或正确量的流体是很有用的,特别是在于通道中长期或短期存储一种或多种流体之后。例如,如果通道具有相对大的长度 - 内径比(例如大于 10 比 1、大于 50 比 1 或大于 100 比 1),那么使用者可以能够通过简单的检查来确定通道中是否包含有准确或正确量的流体,因为(例如由蒸发造成的)流体损失会导致气泡或者在通道中存在空置部分。如果存在这样的气泡或空置部分,或者通道中的流体的量处于设备上所指示的范围之外,那么使用者就可能(例如通过设备所附的说明书)被警告不应该使用该设备。这种视觉检查可能在使用具有相对小的长度 - 内径比(或低的表面积 - 体积比)的容器用于存储流体的某些设备中是有困难的。

[0161] 试剂可以在微流体系统中存储不同的时间。例如,试剂可以存储长于 1 小时、长于 6 小时、长于 12 小时、长于 1 天、长于 1 周、长于 1 个月、长于 3 个月、长于 6 个月、长于 1 年或长于 2 年。可选地,为了延长存储时间,微流体系统可以被以合适的方式进行处理。例如,具有包含在其中的存储试剂的微流体系统可以被真空密封、存储在黑暗的环境中和 / 或存

储在低温下(例如低于 0℃)。存储的时长取决于一个或多个因素,例如所用的具体试剂、存储试剂的形式(例如干体或湿体)、用于制成基片和(一个或多个)盖子层的尺寸和材料、粘合基片和(一个或多个)盖子层的方法以及如何将设备作为整体处理或存储。

[0162] 如本文中所述,微流体通道或容器的不同部分,特别是在反应区域内的不同部分,每一个可以用能够存储在通道或容器中的不同物质(例如捕捉分子)进行改性,以使行进通过微流体通道的样本能够相继在每一种物质上行进。微流体通道的这些部分可以是例如本文中结合图 2-7 和 14-17 所述的检测区(例如弯曲通道区域)。在一些实施方式中,这些部分串联连接。在其他的实施方式中,这些部分并联连接。在其它的实施方式中,设备可以包括串联连接和并联连接的部分的组合。在包括串联(和 / 或并行)连接的检测区的实施方式中,可以在通道的每一个检测区中分别测试样本的多种组分。检测区可以根据应用而具有不同的构造;例如,检测区可以是容器(其可由一组支柱支撑)或弯曲通道区域的形式,如下文中更详细介绍的那样。在某些实施方式中,设备包括多个(例如至少 2 个、4 个、6 个、8 个、10 个或更多个)部分,每个部分都包括能够经受化学和 / 或生物反应(或者其可以是对样本的特定组分不起反应,例如在负控制中)的单一的化学和 / 或生物物质。在一个部分中的化学和 / 或生物物质可以与另一个部分的物质是相同(例如相同的物质和浓度)或不同的(例如不同的物质和 / 或浓度)。

[0163] 为了简化信号的量化,每一个检测区(例如弯曲通道区域)可具有与系统的微流体通道的横截面尺寸相比相对较大的面积。例如,检测区可以具有大于 0.1mm²、大于 0.2mm²、大于 0.4mm²、大于 0.6mm²、大于 0.8mm²或大于 1cm²的面积。该面积可以在例如 0.1mm²到 0.3mm²之间、0.2mm²到 0.4mm²之间、0.4mm²到 0.6mm²之间或者在 0.5mm²到 1cm²之间。不同比例的检测区可包括光学检测路径。例如,检测区面积的至少 20%、至少 40%、至少 50%、至少 60% 或至少 80% 可以包括光学检测路径。检测区所跨越的面积可以由检测区沿每个轴的最外侧位置界定的矩形面积定义。在检测区中生成的信号可以在很大的面积上均质地传播,从而简化光学读取设备的调校。

[0164] 如图 17A-17C 中示出的实施方式所示,设备 1000 可以包括具有若干检测区 1012、1014、1016 和 1018 的反应区域 1010。这些检测区中的每一个都可以分别是弯曲区域 1012-A、1014-A、1016-A 和 1018-A 的形式(图 14B)。弯曲区域包括几个通道段 1024。弯曲区域可以经由微流体通道 1020 彼此连接(也就是彼此之间流体连通)。在通道 1020 中例如沿箭头 1028 的方向流动的流体可以依次流过弯曲区域。

[0165] 如本文中所述,在每一个弯曲区域中的弯曲通道的表面都可以针对具体应用而用一种或多种生物分子(例如存储试剂的形式)进行改性。为了提供片内质量控制,弯曲区域 1018-A 可以用封闭液例如 BSA 或吐温 20 进行改性以提供用于测定的负参考。以类似的方式,弯曲区域 1012-A 可以用正控制进行改性。这些标准的选择可以使得在成功完成测定之后,负标准值应该指示没有信号(或者非常弱的背景信号),而正信号应该指示清晰的信号。通常,在每一个曲流区域内被固定的试剂 / 生物分子的选择可以取决于要进行的具体测试,例如,对于血清内的人免疫球蛋白总量测量,可以在曲流区域 1014-A 和 1016-A 内物理吸附抗人抗体。

[0166] 图 17C 是示出了在弯曲区域中进行化学和 / 或生物反应之后的曲流区域的示意图。用作负控制的弯曲区域 1018-B 具有弱的信号并呈现出浅灰。包含能够用于确定样本

中组分的物理吸附试剂的弯曲区域 1014-B 和 1016-B 可以包括可检测信号(例如灰膜)。用作正控制的弯曲区域 1018-B 可以包括强信号(例如黑膜)。

[0167] 图 17A-17C 示出了可以在本文中描述的微流体设备中进行的复合测定的示例。在其他的实施方式中,设备上可以包括附加的弯曲区域(例如多于 5 个、8 个、10 个、15 个或 20 个的弯曲区域,它们可以串联和 / 或并联连接)以允许检测样本中的额外组分。

[0168] 在于检测区(例如曲流区域)中进行化学和 / 或生物反应之后,检测区中可能出现信号。信号的类型和强度可取决于标记的选择和 / 或所使用的增强化学作用。例如,在一个实施方式中,银加强化学作用可以用于产生能够被简单检测器检测到的信号,例如在 2004 年 12 月 20 日提交的公开号为 W02005/066613 (国际专利申请号为 PCT/US2004/043585)且名称为“Assay Device and Method”的国际专利申请中描述的检测器,通过引用将其全部内容并入本文。

[0169] 当要在设备上进行多于一个的化学和 / 或生物反应(例如复合测定)时,可以通过在每一个检测区上移动检测器来进行信号获取。在可替代的方法中,单个检测器可同时检测在每一个检测区中的(一个或多个)信号。在另一个实施方式中,分析仪可以包括例如多个并列的光学传感器 / 检测器,每个都与检测区对齐并连接至读取器的电子装置(例如图 18A 和 18B)。图 18A 和 18B 示出了未使用时(图 18A)和测量过程中(图 18B)的光学系统 1050。如图 18A 中示出的实施方式所示,光学系统 1050 包括设备 1054,该设备 1054 具有包括检测区 1062、1064 和 1066 的检测区域 1060。光学装置还包括具有一组光源 1072、1074 和 1076 的物件 1070,以及具有一组检测器 1082、1084 和 1086 的物件 1080。在一些实施方式中,物件 1070 和 1080 被组合起来以构成分析仪。光源和检测器可以与设备的检测区对齐。在测量过程中,光学光源 1072、检测区 1062 和检测器 1082 之间的光学路径 1092 允许确定检测区中的信号。平行的光学路径 1094 和 1096 能够允许同时分别确定检测区 1064 和 1066 中的信号。

[0170] 分析仪的内部能够设计为允许在系统中的每个光学路径之间无干扰的情况下在所有检测区中同时进行读取(例如检测或确定信号)。例如,在图 19 示出的实施方式中,系统 1100 包括彼此对齐的光源 1072 和检测器 1082 以及检测区 1062。另外,光源 1074 可以与检测区 1064 和检测器 1084 对齐,而光源 1076 可以与检测区 1066 和检测器 1086 对齐。光源和检测器可以与控制单元 1098 (例如微处理器)电连通。在一些实施方式中,在检测器和检测区之间可以安置有一个或多个滤光器。额外地和 / 或可替代地,每个检测器都可以包括用于过滤不同波长的光的电子滤波器。为了进一步降低光学路径之间的串话干扰,来自每个光源的光可以在对于每个光学路径都不同的频率上进行调制;也就是说,光学路径 1092、1094 和 1096 中每一个都可以包含具有不同波长的光。通过使用例如电子滤波器,能够将由光源 1072 产生的电信号与源自周边光源 1074 和 1076 的噪声信号区分开来。在不同的方法中,读取可以顺序地进行以避免从周边光源产生的(一个或多个)噪声信号。针对每个检测区使用光源-检测器对,在光学组件相对简单和 / 或便宜的时候可能是有利的。

[0171] 在一些实施方式中,在检测区之间可以共用一个或多个光学组件。例如,在图 20 所示的实施方式中,系统 1120 包括彼此对齐并与检测区 1062 对齐的检测器 1072 和光学元件 1122 (例如集光元件,譬如光纤)。类似地,系统包括与检测区 1064 对齐的检测器 1074 和光学元件 1124,以及与检测区 1066 对齐的检测器 1076 和光学元件 1126。光学元件可以

全部连接至光学开关 1130 和公共光检测器 1132, 例如雪崩光电二极管或光电倍增管。公共检测器可以用于检测每一个检测区中的信号(例如依次地检测)。可以通过能够在每一个检测区下方对齐的光学元件来收集来自每一个检测区的光。

[0172] 可以使用多种确定(例如测量、量化、检测和证明合格)技术。确定技术可以包括基于光学技术例如光传输、光吸收、光散射、光反射和视觉技术。确定技术还可以包括发光技术例如光致发光(例如荧光)、化学发光、生物发光和/或电致化学发光。本领域普通技术人员知道如何根据所使用的确定技术来修改微流体设备。例如, 对于包括化学发光物质用于确定的设备, 不透明和/或黑色背景可能是优选的。对于使用金属胶体的确定, 透明的背景可能是优选的。而且, 任意合适的检测器都可以与本文中描述的设备一起使用。例如, 简化的光学检测器以及穿透的分光光度计和光学读取器(例如 96 孔的板读取器)都可以使用。

[0173] 在一些实施方式中, 确定技术可以测量电导率。例如, 置于微流体通道的一部分的相对端部的微电极可以用于测量导电材料的沉积, 例如无电沉积的金属。由于有更多量的金属的个体颗粒生成并彼此接触, 因此电导率可能升高并提供已经在该部分上沉积的导电材料(例如金属)的量的指示。因此, 电导率或电阻率可以用作对分析物浓度的定量量度。

[0174] 另一种分析技术可以包括测量从前体进入微流体通道的时刻开始直到前体离开通道的时刻为止的前体的变化的浓度。例如, 如果使用银盐溶液(例如硝酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐或醋酸盐), 那么银敏电极就可能能够测量由于在前体通过通道时银在通道中的沉积而引起的银浓度的损失。

[0175] 不同的光学检测技术提供了用于确定反应(例如测定)结果的多种选择。在一些实施方式中, 透射度或吸光度的测量意味着光能够在与光从光源发出所处波长相同的波长下被检测。尽管光源可以是以单个波长发射的窄带源, 但是它也可以是在一定波长范围上发射的广谱源, 因为很多不透明材料能够有效地阻挡很宽范围的波长。系统可以用最低限度的光学设备(例如简化的光学检测器)操作。例如, 确定设备可以没有光电倍增管, 可以没有波长选择器例如光栅、棱镜或滤波器, 可以没有引导或聚焦光的设备例如聚光器, 或者可以没有放大光学器件(例如透镜)。这些特征的消除或减少能够产生更便宜、进一步加强的设备。

[0176] 在一个实施方式中, 光源可以例如在 1000Hz 的频率下进行脉冲调制。为了匹配脉冲调制的光源, 检测器可以包括在相同频率下操作的滤波器。通过使用脉冲调制的光源, 已经发现系统能够更加不敏感于外界光源。因此, 测定可以在各种光条件下进行, 包括在可能使用现有技术不够实行的明朗的白天下进行。试验结果表明通过使用脉冲调制的光源和滤波器, 无论测试在何种光条件下进行, 结果都一致。

[0177] 光源可以是 LED(发光二极管)或激光二极管。例如, 可以使用在 654nm 下发光的 InGaAlP 红色半导体激光二极管。光电检测器可以是能够检测由光源发出的光的传输的任意设备。一种类型的光电检测器是包括放大器、电压调节器和在 700nm 具有峰值灵敏度的光电二极管的光学集成电路(IC)。如果光源是脉冲调制的, 那么光电检测器可以包括滤波器以去除未处于选定频率的光的影响。在同时检测到多个并且相邻的信号时, 用于每一个检测区的光源可以在与其相邻光源的频率明显不同的频率下进行调制。在这种配置中, 检测器可以配有具有匹配频率(与其归属光源相比)的滤波器, 从而避免来自相邻光学仪器对的干扰光。

[0178] 如本文中所述,反应区域的弯曲通道可以构造和布置成与检测器对齐以使得在对齐之后,检测器能够通过弯曲通道的多于一个的相邻段测量单个信号。在一些实施方式中,检测器能够在弯曲通道的区域的至少一部分内并通过弯曲通道的多于一个的段检测信号,以使从弯曲通道的第一段中测量的信号的第一部分类似于从弯曲通道的第二段中测量的信号的第二部分。在这样的实施方式中,因为信号是作为弯曲通道的多于一个段的一部分存在的,所以不需要检测器与检测区之间的精确对齐。

[0179] 检测器在检测区(例如曲流区域)上无需精确的安置是有利的,原因在于不再需要外部(并且可能是昂贵的)设备,例如显微镜、透镜和对齐台(尽管它们可以在某些实施方式中使用)。而是,可以通过眼睛或者通过不需要由使用者进行对齐步骤的低成本方法来进行对齐。在一个实施方式中,包括弯曲区域的设备可以放置在简单的固定器中(例如具有与设备相同形状的空腔中),并且测量区域能够自动地位于检测器的光束中。可能出现的由例如片与片间的变动、片在固定器中的准确位置和设备的正常使用引起的不对齐与测量区域的尺寸相比是可以忽略不计的。因此,弯曲区域能够保持在光束内,并且检测不会被这些变动打断。

[0180] 检测器可以检测在检测区(例如包括弯曲区域)的全部或一部分内的信号。换句话说,不同量的弯曲区域可以用作光学检测路径。例如,检测器可以检测在检测区的至少 15% 内、检测区的至少 20% 内、检测区的至少 25% 内、检测区的至少 50% 内或者检测区的至少 75% 内(但是小于检测区的 100%) 的信号。在一些情况中,检测区的 100% 用于由检测器进行检测(例如通过肉眼在透明的通道中的检测)。检测区在其中被用作光学检测路径的面积还可取决于例如制造通道的材料的不透明性(例如通道是全部透明还是部分透明)、可(例如通过使用保护盖)覆盖通道的一部分的非透明材料的量和 / 或检测器与检测区的尺寸。

[0181] 在一个实施方式中,通过反应生成的信号在整个检测区上(例如在整个弯曲通道区域上)是均质的。也就是说,检测区(例如弯曲通道区域)可以允许在进行化学和 / 或生物反应之后(例如,以及在由检测器进行检测之后)即在所述区域中生成和 / 或检测单个均质的信号。在于弯曲通道区域中进行反应之前,弯曲通道可以包含例如要检测 / 确定的单个物质(及物质的浓度)。物质可以吸附至弯曲通道的表面。在另一个实施方式中,信号可以仅在弯曲区域的一些部分上是均质的,并且一个或多个检测器可以检测在每一个部分内的不同信号。在某些情况中,多于一个的检测区可以串联连接,并且每个检测区都可以用于检测 / 确定不同的物质。

[0182] 在一些实施方式中,化学和 / 或生物反应包括结合。在本文描述的设备中可以发生不同类型的结合。术语“结合”是指表现出相互吸引或结合能力的对应分子对之间的相互作用,典型地是特定或非特定的结合或互相作用,包括生物化学、生理学和 / 或药学的相互作用。生物结合定义了一种在包括蛋白质、核酸、糖蛋白、碳水化合物、激素等的分子对之间发生的相互作用。具体的例子包括抗体 / 抗原、抗体 / 半抗原、酶 / 基质、酶 / 抑制剂、酶 / 辅助因子、结合蛋白质 / 基质、载体蛋白质 / 基质、凝集素 / 碳水化合物、受体 / 激素、受体 / 效应物、核酸的互补链、蛋白质 / 核酸阻遏物 / 诱导物、配体 / 细胞表面受体、病毒 / 配体等。

[0183] 在一些情况下,在通道中可以发生不同种类的反应(或测定);例如,结合对象可能与通道的表面相关联,而互补的结合对象可能存在于流体相中。术语“结合对象”是指能够

经历与特定分子的结合的分子。生物结合对象就是例子；例如，蛋白质 A 是生物分子 IgG 的结合对象，反之亦然。类似地，抗体是其抗原的结合对象，反之亦然。在其他情况下，通道中可以发生均质的反应。例如，两个结合对象都可以存在于流体相中（例如在双流体的层流系统中）。能够在弯曲通道系统中进行的典型反应的非限制性的例子包括化学反应、酶反应、基于免疫的反应（例如抗原 - 抗体）和基于细胞的反应。

[0184] 在本发明的另一个实施方式中，研发用于进行具体临床测试的微流体设备用专门用于该测试的信息（例如测试的名称、组特定数据和届满日期）标记。系统的一个或多个组件，例如样本引入组件，可以设计为使其用患者特定信息（例如物理或电子地）标记。在将样本引入组件联接至微流体设备（例如微流体基片，可选地与其他（例如电子）组件连接）之后，患者的信息能够变为链接至设备以及在设备上进行的具体测试。在一些情况下，例如对于涉及将样本引入组件永久联接至一次性微流体设备的某些实施方式（例如通过如上所述的拉链或卡合机构），两组信息（一组来自样本引入组件，一组来自微流体设备）不能被分开。这能够提供一种安全的方法用于将患者的信息添加到微流体设备上。例如，在一个实施方式中，微流体设备用测试特定信息（例如测试的名称、用于测试校准的数据、组名称和编号）进行标记，并且样本引入组件包括能够容纳含有表示患者身份（例如条形码）的标准尺寸标贴的表面。

[0185] 尽管在一些实施方式中，本发明的系统可以是微流体的，但是在某些实施方式中，本发明并不局限于微流体系统并且可以涉及其他类型的流体系统。“微流体”，当在本文中使用时，是指一种包括至少一个流体通道的设备、装置或系统，所述至少一个流体通道具有小于 1mm 的截面尺寸，以及至少为 3:1 的长度与最大截面尺寸的比值。“微流体通道”，当在本文中使用时，是满足上述标准的通道。

[0186] 通道的“截面尺寸”（例如直径）是垂直于流体流动的方向测量的。本发明的组件中的绝大多数流体通道具有小于 2mm 的最大截面尺寸，并且在一些情况下小于 1mm。在一组实施方式中，包含本发明实施方式的所有流体通道都是微流体的或者具有不超过 2mm 或 1mm 的最大截面尺寸。在另一组实施方式中，包含本发明实施方式的（一个或多个）通道的最大截面尺寸为小于 500 微米、小于 200 微米、小于 100 微米、小于 50 微米或小于 25 微米。在一些情况下，通道尺寸可以选择为使得流体能够自由流过物件或基片。通道的尺寸还可以选择为例如用以允许流体在通道中有一定的体积或线性流速。当然，通道的数量和通道的形状可以通过本领域普通技术人员公知的任何方法进行改变。在一些情况下，可以使用多于一个的通道或毛细管。

[0187] “通道”，当在本文中使用时，是指在物件（基片）上或中的至少部分地引导流体流动的特征。通道可以具有任意的截面形状（圆形、椭圆形、三角形、不规则形状、正方形或矩形等），并且可以被盖住或者不被盖住。在通道被完全盖住的实施方式中，通道的至少一部分可以具有被完全封闭的截面，或者整个通道可以沿其全部长度除了其（一个或多个）入口和（一个或多个）出口之外被完全封闭。通道还可以具有至少为 2:1，更典型地是至少为 3:1、5:1 或 10:1 或更大的纵横比（长度与平均截面尺寸的比）。开口的通道一般将包括便于控制流体输送的特性，例如结构特性（长形的凹口）和 / 或物理或化学特性（疏水性和亲水性）或能够在流体上施加力（例如包含力）的其他特性。通道内的流体可以部分或完全地填充通道。在使用开口通道的一些情况下，流体可以例如利用表面张力（例如凹入的或凸起的弯月

面)而被保留在通道内。

[0188] 微流体基片可以由适合用于形成微通道的任意材料制成。材料的非限制性示例包括聚合物(例如聚乙烯、聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚乙烯(聚二甲基硅氧烷)和环烯烃共聚物(COC))、玻璃、水晶和硅。本领域普通技术人员能够根据例如材料的刚度、对于将在其中通过的流体的惰性(例如不被流体降解的能力)、在要使用的具体设备所处温度下的坚固性和/或其(例如在紫外线和可见光区域中)对于光的透光度/不透光度来容易地选择合适的材料。在一些实施方式中,基片的材料和尺寸(例如厚度)选择为使基片基本上不会透过水汽。

[0189] 在一些情况中,微流体基片由两种或多种材料例如上述列举的那些材料的组合制成。例如,设备的通道可以由第一种材料(例如聚乙烯(聚二甲基硅氧烷))制成,并且以第二种材料(例如聚苯乙烯)制成的盖子可以用于密封通道。在另一实施方式中,设备的通道可以由聚苯乙烯或其他聚合物(例如通过注模)制成,并且生物兼容的胶带可以用于密封通道。可以使用多种方法用于密封通道的微流体通道或各部分,包括但不限于使用粘合剂、胶粘、结合或通过机械方法(例如夹紧)。

[0190] 以下示例是为了说明本发明的某些实施方式,但是将不应被解释为构成限制而且也不是示例性地给出了本发明的全部范围。

[0191] 示例 1

[0192] 基片中微流体通道的制造

[0193] 下面描述了用于制造微流体通道系统的方法。

[0194] 通道系统的布局用计算机辅助设计(CAD)程序设计并在图 3 和图 4 中示出。微流体设备通过使用由 SU8 光致抗蚀剂(MicroChem, Newton, MA)制成的母片(master)的快速原型制作,使用聚乙烯(聚二甲基硅氧烷)Sylgard184 (PDMS, Dow Corning, Distrelec, Switzerland)制成。母片是在硅晶片上生产的,并用于复制在 PDMS 中的负图案。母片包含两层的 SU8,一层具有大约 50 μm 的厚度(高度),确定出免疫测定区域中的通道,另一层具有大约 250 μm 的厚度(高度),确定出试剂存储区域和废料区域。母片用(十三氟(代)-1,1,2,2-四氢辛基)三氯硅烷(ABC-R, Germany)进行硅烷化处理。根据生产商的说明书将 PDMS 混合并浇注到母片上。在聚合(4 小时,65°)后,PDMS 复制品被剥离母片,并且使用具有尖锐边缘(1.5mm 直径)的黄铜管在 PDMS 上冲压出进出端口。为了完成流体网络,扁平的基片,例如载玻片、硅晶片、聚苯乙烯表面、PDMS 的平坦厚片或粘合胶带,被用作盖子并设置成抵接 PDMS 表面。盖子通过范德华力被保持在适当位置,或使用粘合剂固定至 PDMS。

[0195] 在其他的实施方式中,微流体通道通过注模由聚苯乙烯制成。该方法对于本领域普通技术人员来说是公知的。

[0196] 示例 2

[0197] 在微流体系统中存储试剂

[0198] 该示例描述了用于在微流体系统中存储干试剂和湿试剂的方法。

[0199] 干试剂和湿试剂存储在如图 3-5 和 14 所示的微流体系统中。为了存储干试剂,将生物分子的微滴放置到基片的检测区上。30 分钟后,去除溶液,并用缓冲液清洗已用蛋白质改性的基片的表面。表面用压缩氮干燥 20 秒,然后将基片抵靠在盖子上进行密封。盖子或者是聚苯乙烯板(在 PDMS 基片的情况下)(NUNC Omnitray, VWR, Switzerland),或者是生物

兼容的粘合剂(在聚苯乙烯基片的情况下)。当使用生物兼容的粘合剂时,聚苯乙烯的基片被钻孔以在应用盖子之前获得进出孔。在不同的方法中,孔是在注模过程中通过在注模机械空腔内使用支柱而在热塑性材料中形成的。所有的微通道,包括试剂存储和免疫测定区域的那些微通道,都用封闭缓冲液(吐温 20 和 / 或磷酸盐缓冲液(PBS) 中的 BSA) 填充,以使微流体通道的表面变得亲水,并且封闭表面以避免蛋白质在微通道的壁上的非特定的吸附。封闭液通过抽吸去除,并且设备在真空和室温下进行干燥。

[0200] 为了在微流体系统中存储湿试剂,首先在单独的容器(例如 96 孔板的孔,或离心机管)中制备用于免疫测定的试剂溶液。通过连接至第二管的后部的手动操作的注射器,将试剂作为液体塞、然后是在相继液体塞之间的空气分隔区而依次吸入到第二管(具有 0.2mm 内径的聚乙烯)中。

[0201] 通过将管的出口连接到通道的入口中,将试剂存储在微流体系统(通过示例 1 中描述的方法制造)的试剂存储区域的通道中。通过毛细作用力、向通道出口施加负压(例如真空)、或者通过向管的入口施加正压(使用注射器柱塞),使流体从管流动到通道。试剂驻留在通道的试剂存储区域中。

[0202] 然后通过入口和出口上设置生物兼容的粘合剂而将通道的入口和出口密封。在聚苯乙烯基片的情况下,将第二胶带应用于与用盖子修改的表面相对的表面上。这种密封放置存储试剂由于环境条件而劣化 / 变性。

[0203] 如在免疫测定中使用试剂测试的,试剂存储在微流体通道中三个月而没有劣化 / 变质。该示例表明干试剂和湿试剂(包括蛋白质)能够在微流体通道中存储很长的时间。

[0204] 示例 3

[0205] 通过使用端部开口的毛细管装载样本来进行免疫测定

[0206] 该示例表明可以通过使用端部开口的毛细管装载样本以及使用存储在微流体基片上的试剂来进行免疫测定。

[0207] 图 7 中的微流体系统是使用示例 1 中描述的方法制造的。该系统包括四个部分:试剂存储区域、样本装载区域、免疫测定区域和废料区域。试剂存储区域使用示例 2 中描述的方法而被预先填充有用于进行用于检测整个血液中的总人免疫球蛋白的免疫测定所需的试剂:抗体溶液、清洗缓冲液和增强剂。这些试剂成为作为一定顺序的液体塞装载的备有待用的含水溶液,彼此之间通过空气间隙分开。

[0208] 获取来自捐献者的血液样本,并通过毛细作用力将样本装载到毛细管(例如图 8A 中所示的)中(或者在其他的实验中,通过使用加在管另一端的负压力将样本吸入毛细管中)。将毛细管的出口装配至基片的样本装载端口,并通过用柱塞将管内的熔块移向毛细管的端部而将样本引入到微流体系统中。因为微流体基片的试剂入口已经被预先密封,所以样本的流动被自动地在微流体通道内引向设备的通风出口。毛细管保留在适当位置,而熔块(现已被样本浸湿)起到气密密封件的作用。

[0209] 在将样本引入到基片中之后,入口和出口上的密封件即被去除。在系统的出口施加真空使得样本和试剂根据由试剂存储区域内的试剂排列顺序所预定的次序被输送至免疫测定区域。离开免疫测定区域的所有流体最终都受限与废料区域内。在测定完成之后,在免疫测定区域中能够观察到目标分析物专有的信号。

[0210] 示例 4

[0211] 通过使用流体连接器装载样本而进行免疫测定

[0212] 该示例表明可以通过使用流体连接器装载样本以及使用存储在微流体基片上的试剂来进行免疫测定。

[0213] 图 5 中的微流体系统是使用示例 1 中描述的方法制造的。设备 300 包括含有湿存储试剂的部分 302 和含有干存储试剂的部分 350。免疫测定区域 360 使用示例 2 中描述的方法预先制造成具有物理吸附的分子。免疫测定区域包括用吐温(使用吐温在 PBS 中的溶液)图案化的第一检测区 362, 用抗人免疫球蛋白(使用抗人免疫球蛋白在 PBS 中的溶液)图案化的第二检测区 364 和第三检测区 366, 以及包括图案化的人免疫球蛋白(使用人免疫球蛋白在 PBS 中的溶液)的第四检测区 368。

[0214] 试剂存储区域 304 预先填充有(使用示例 2 中描述的方法)用于进行检测整个血液中的免疫球蛋白总量的免疫测定所需的试剂。试剂以一定顺序的液体塞的形式装填, 每一个液体塞之间通过气态间隔部分分开。在试剂存储区域的下部 306 中的试剂是(以引入到免疫测定区域中的顺序): 三种缓冲清洗液、一个塞的用金胶体标记的抗人免疫球蛋白、三种缓冲清洗液和六种水洗液。试剂存储区域的上部 305 包含用于无电银沉积的溶液作为增强液。这些溶液包括存储在通道 308 中的银盐以及存储在通道 309 中的氢醌。这些溶液在使用之前保持为是分开的。在图 5A 中, 之前已经密封的入口 354 和出口 318 在该阶段被解封。

[0215] 获取来自健康捐献者的静脉血液样本, 并通过毛细作用力将样本装载到毛细管中(或者在其他的实验中, 通过使用加在管另一端的负压力将样本吸入毛细管中)。通过选择适当长度的毛细管(并且知道毛细管的内部容量), 用已知预定体积的样本(15 μ L) 填充流体连接器。(该体积的样本足以在真空源被设置在 -15kPa 之后保持 10 分钟的样本培养。)将流体连接器弯曲以使流体连接器的一端装配到试剂存储区域的出口 318 中, 而另一端装配到通至免疫测定区域的入口 354 中(参见图 5B)。流体连接器使得部分 302 和部分 350 之间能够流体连通。在图 5A 中, 之前已经密封的入口 316 和 317 以及出口 356 在该阶段被解封。

[0216] 在系统的出口 356 处施加真空源 390 (-15kPa) 来启动测定。样本进入包括检测区 362、364、366 和 368 (图 5C)的免疫测定区域, 然后是来自部分 302 (图 5D)的存储试剂。来自部分 302 的存储试剂包括几种清洗剂(例如缓冲液)以及抗体溶液和增强剂, 所述清洗剂将反应区域中的所有残留的游离样本清洗掉。

[0217] 在测定完成后, 在免疫测定区域中的检测区 364、366 和 368 中能够观察到感兴趣的分析物所特有的光学信号(浅灰色的金属银膜)(图 5E)。如上所述在检测区中使用一系列物理吸附的生物分子, 在测定结束后观察到以下结果: 1) 在用吐温(公知的用于防止蛋白质吸附的清洁剂)改性过的检测区中没有信号, 因为该检测区用作内部负参考(检测区 362); 2) 在用抗人免疫球蛋白改性过的检测区中有与浓度相关的信号, 反映来自样本的人免疫球蛋白的结合(检测区 364 和 366); 以及 3) 在用人免疫球蛋白改性过的检测区中有恒定信号, 其用作内部正参考(检测区 368)。这些观察结果符合预期。

[0218] 如图 5F 中所示, 在移走流体连接器和真空源后, 信号仍然持久地保留在设备的免疫测定区域中, 并且可以直接观察到并用于数据存储。

[0219] 该示例说明通过包含样本的流体连接器连接的、具有包含在其中的存储试剂的微

流体系统,能够被用于检测整个血液样本中的人免疫球蛋白总量。

[0220] 尽管在本文中描述和图解了本发明的几个实施方式,但是本领域普通技术人员应该很容易想出多种其他的装置和/或结构用于执行本文中描述的功能和/或获得本文中描述的结果和/或一个或多个优点,并且这些变形和/或修改中的每一个都应视为落入本发明的保护范围之内。更一般地说,本领域普通技术人员应该很容易理解本文中描述的所有参数、尺寸、材料和构造都只是示例性的,并且实际的参数、尺寸、材料和/或构造将取决于使用了本发明教导内容的一种或多种具体的应用。本领域普通技术人员将意识到或者能够利用不多于例行实验来确定本文中所描述的本发明具体实施方式的多种等同方案。因此,应该理解前述的实施方式仅作为示例给出,并且在所附权利要求及其等同方案的范围内,可以用与具体说明和请求保护的内容不同的方式来实践本发明。本发明旨在本文中描述的每一个独立特征、系统、物件、材料、工具和/或方法。另外,两个或更多个这种特征、系统、物件、材料、工具和/或方法的任意组合,只要这些特征、系统、物件、材料、工具和/或方法彼此不冲突,就都包括在本发明的保护范围之内。

[0221] 本文中定义和使用的定义,都应被理解为控制在字典定义、通过引用并入的文献中的定义和/或所定义术语的常见含义之上。

[0222] 本文说明书和权利要求中使用的不定冠词“一”和“一个”,除非清楚地另有说明,否则都应理解为表示“至少一个”。

[0223] 还应该理解的是,除非清楚地另有说明,否则在本文中要求保护的包括多于一个步骤或动作的任何方法中,方法的步骤或动作的顺序并不一定要限制为所陈述的方法的步骤或动作的顺序。

[0224] 在权利要求以及以上的说明书中,所有的过渡短语例如“包括”、“包含”、“带有”、“具有”、“含有”、“涉及”、“保持”“构成”等都应理解为开放式的,也就是说是指包括但不限于。只有过渡短语“由……构成”和“基本上由……构成”应该分别是封闭或半封闭式的过渡短语,如美国专利局专利审查规程指南的 2111.03 节中所阐述的那样。

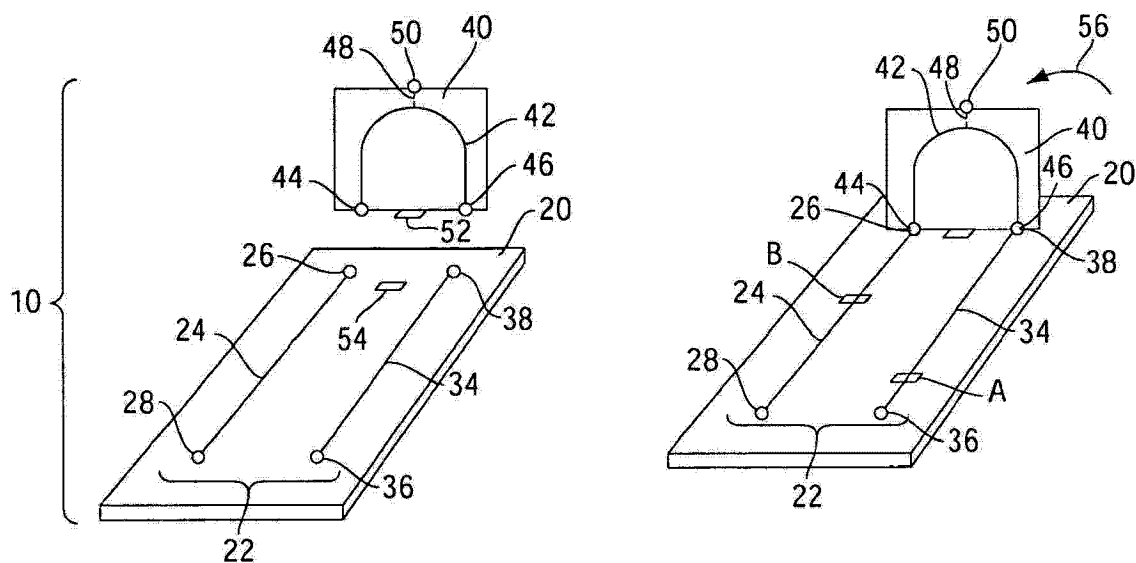


图 1B

图 1A

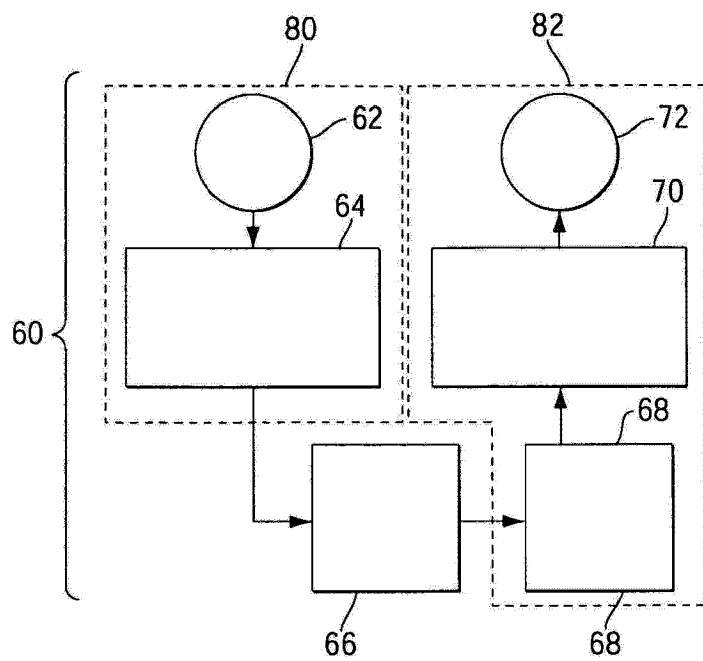


图 2

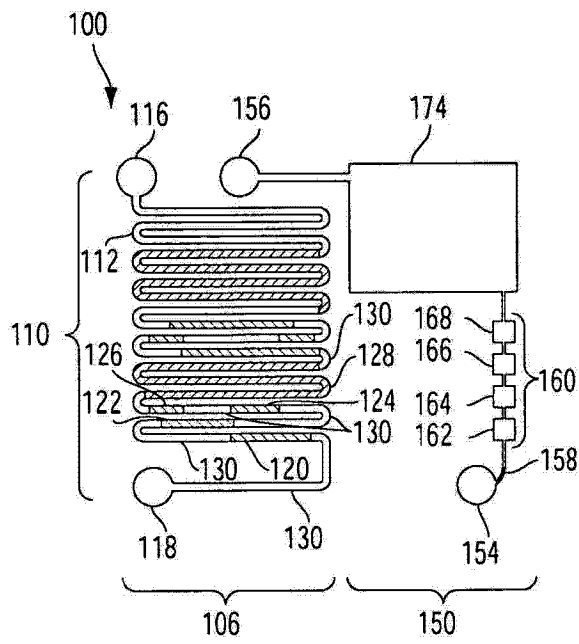


图 3A

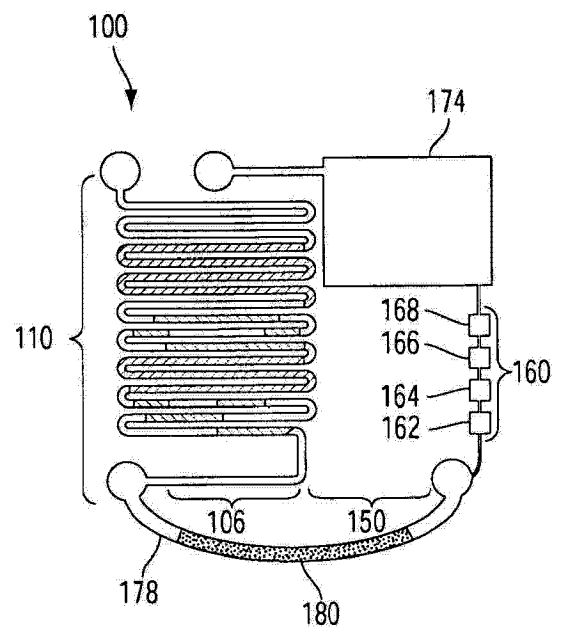


图 3B

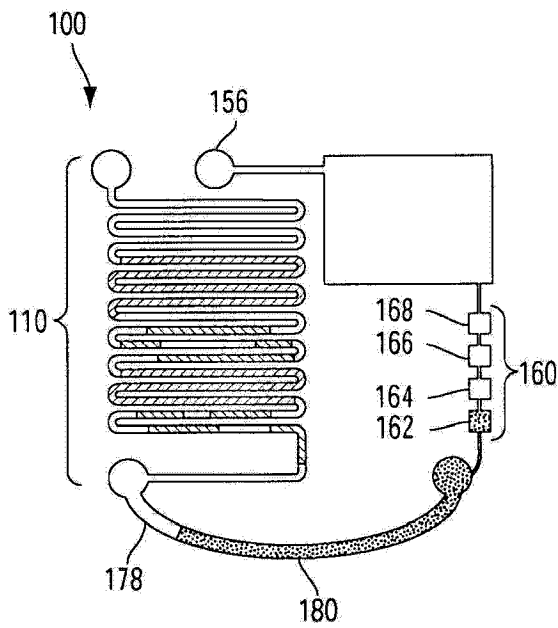


图 3C

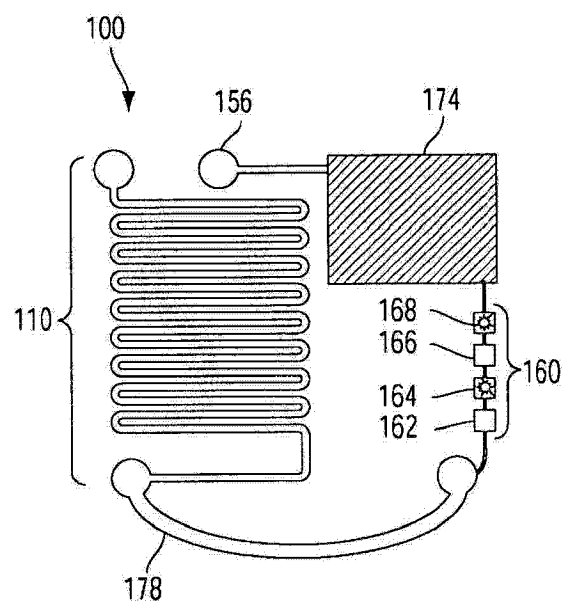


图 3D

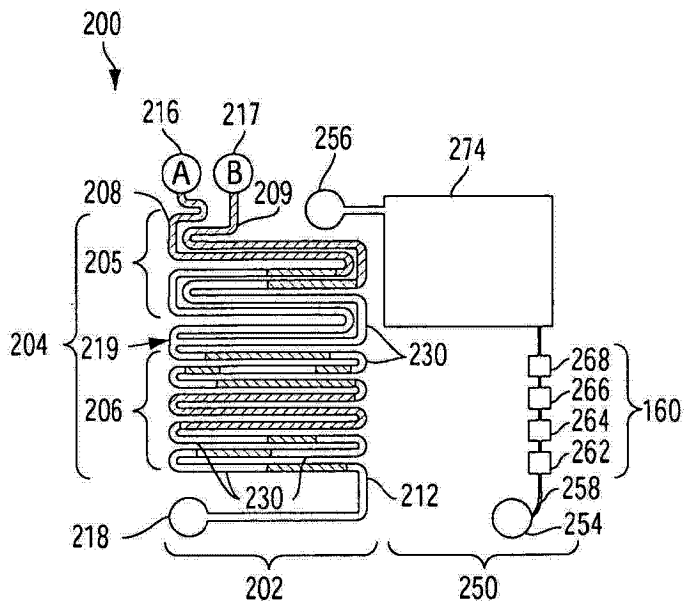


图 4A

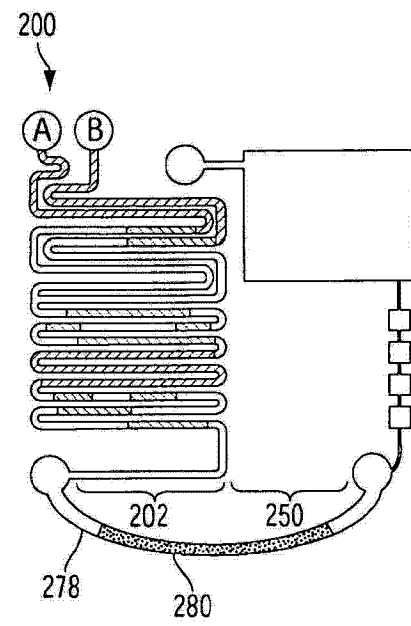


图 4B

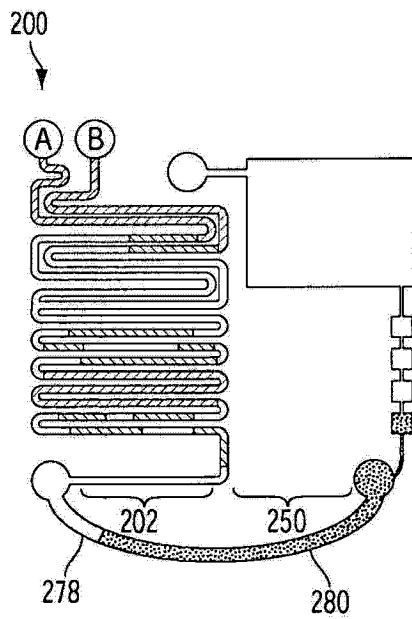


图 4C

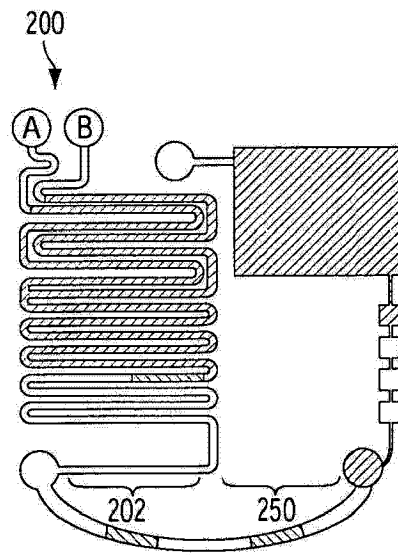


图 4D

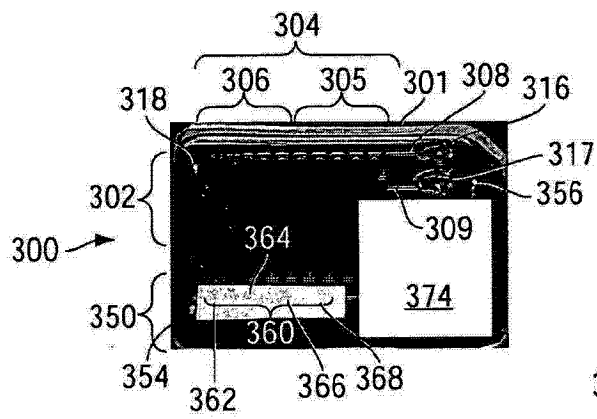


图 5A

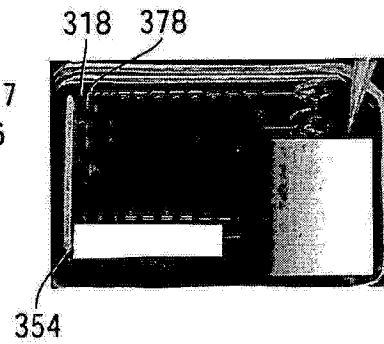


图 5B

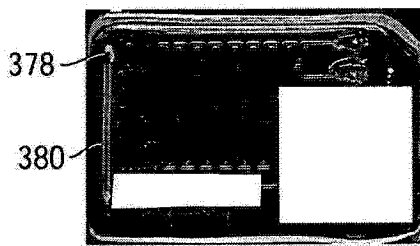


图 5C

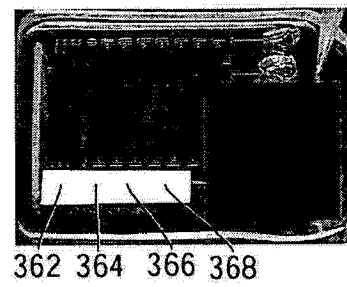


图 5D

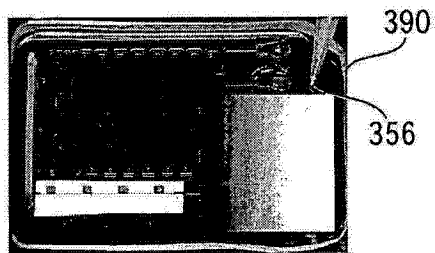


图 5E

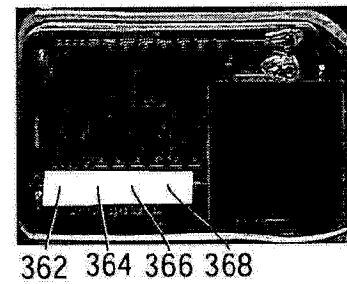


图 5F

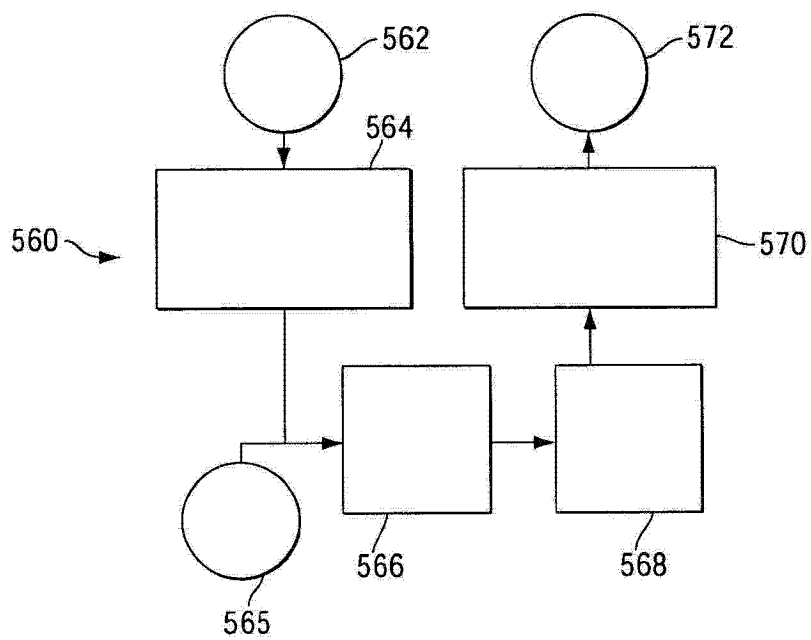


图 6

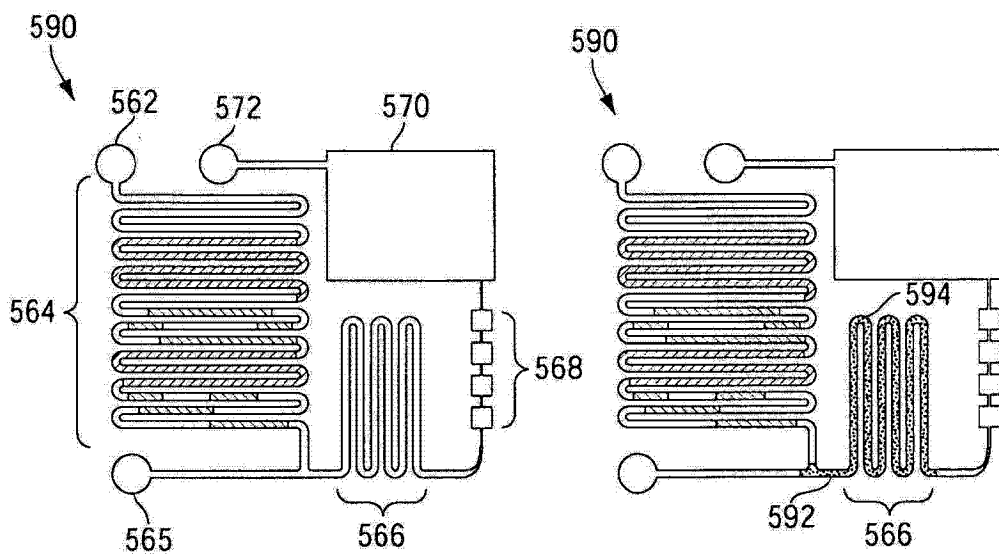


图 7A

图 7B

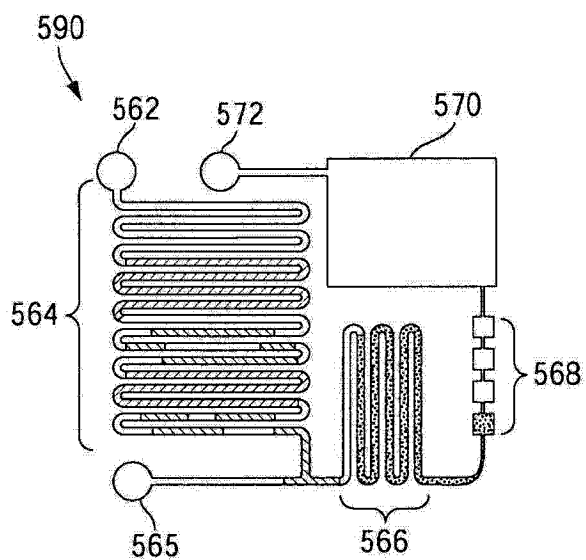


图 7C

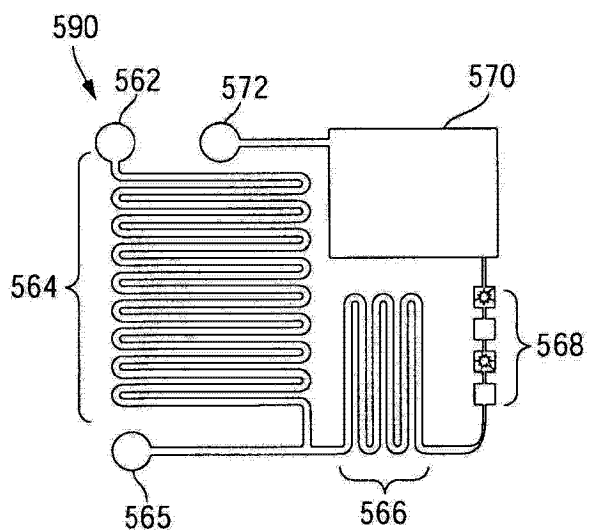


图 7D

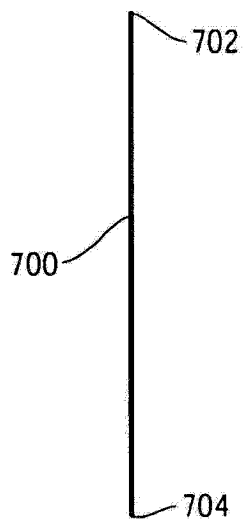


图 8A

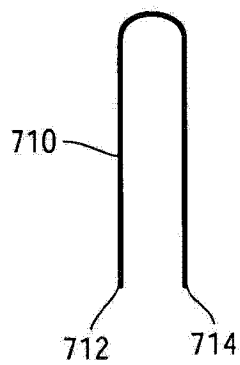


图 8B

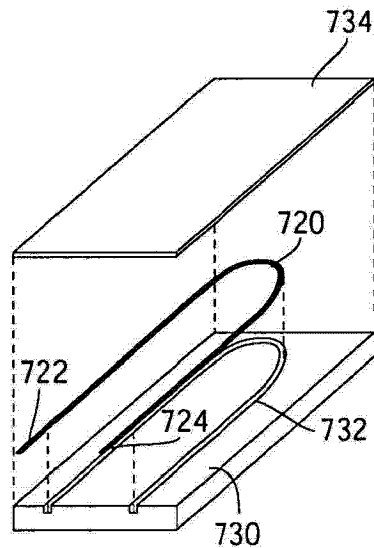


图 8C

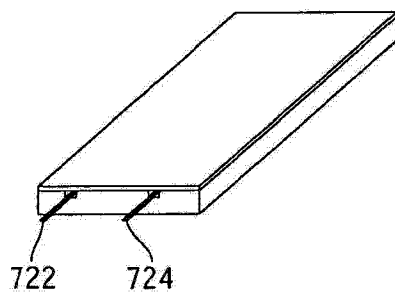


图 8D

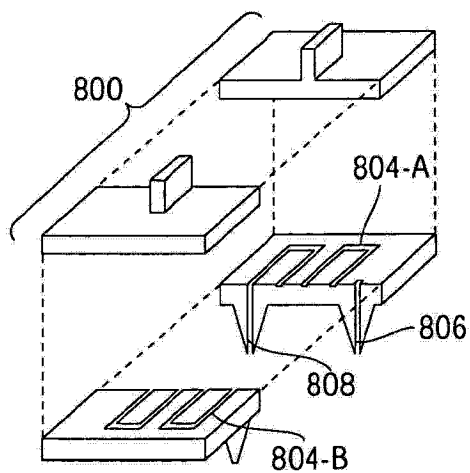


图 9A

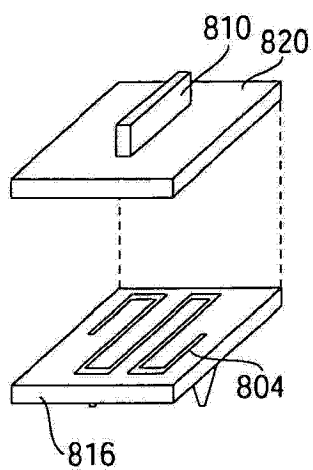


图 9B

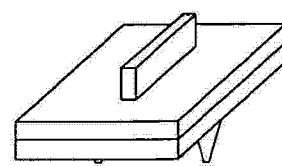


图 9C

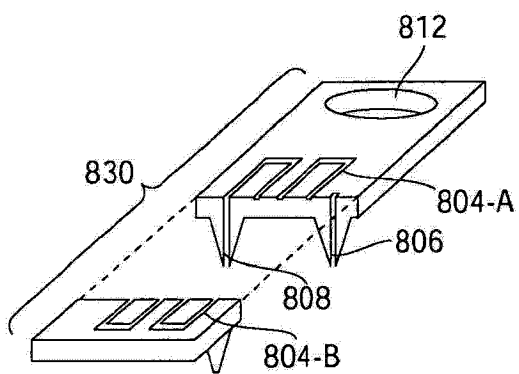


图 9D

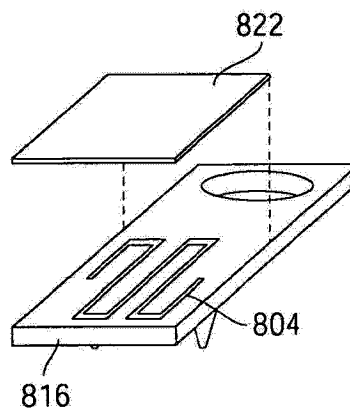


图 9E

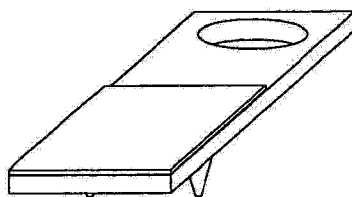


图 9F

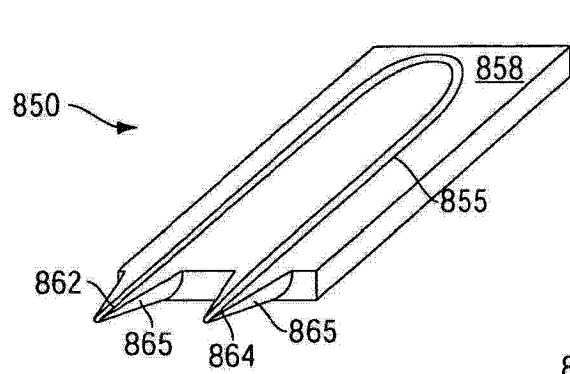


图 10A

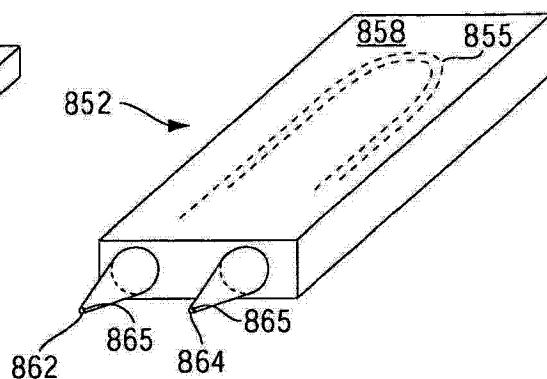


图 10B

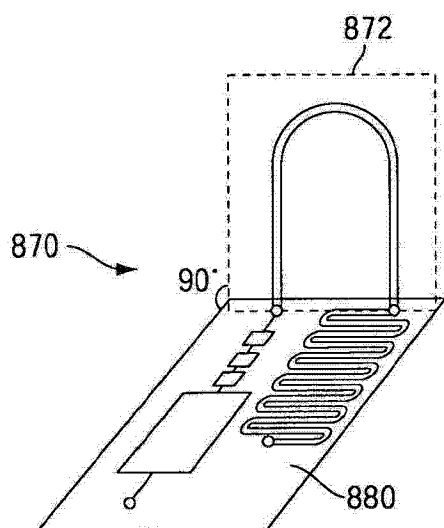


图 11A

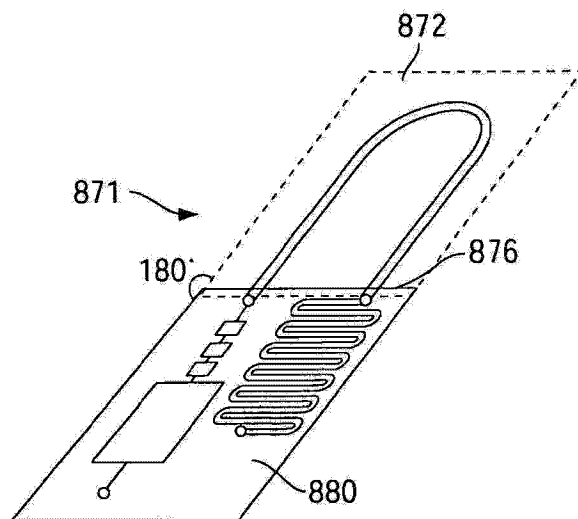


图 11B

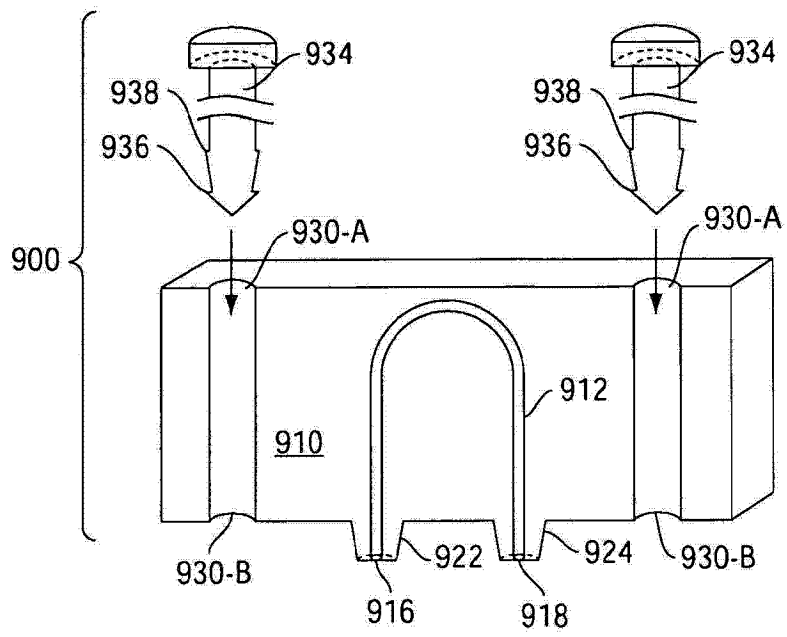


图 12A

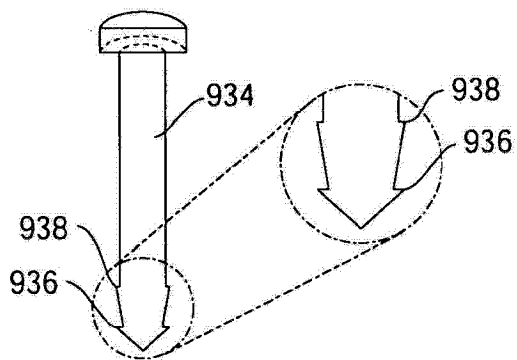


图 12B

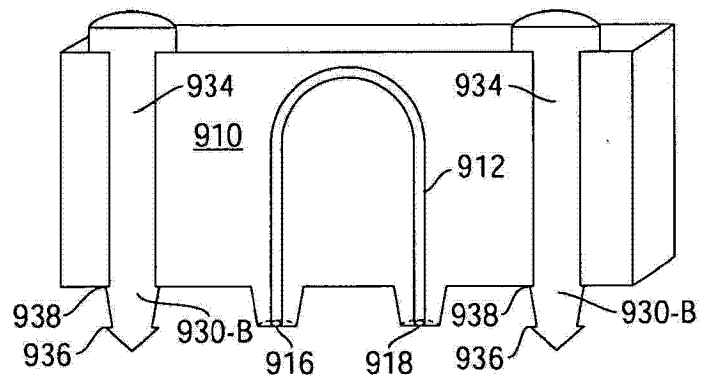


图 12C

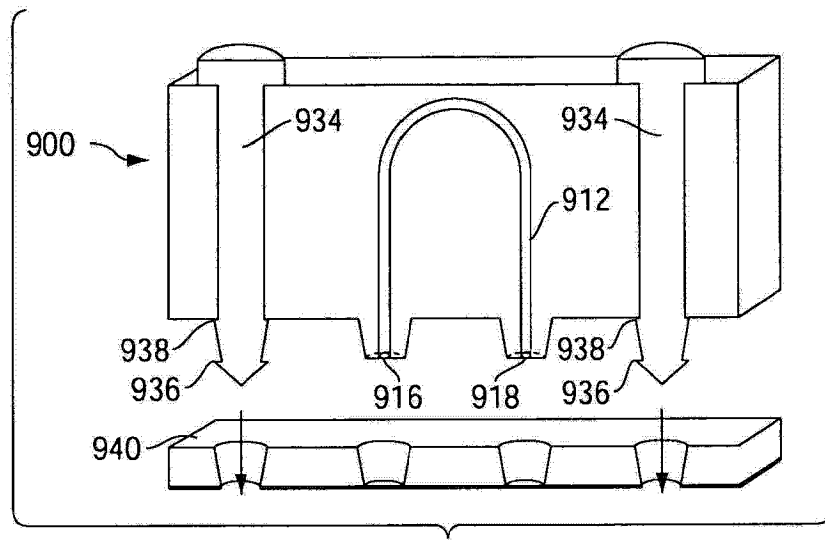


图 12D

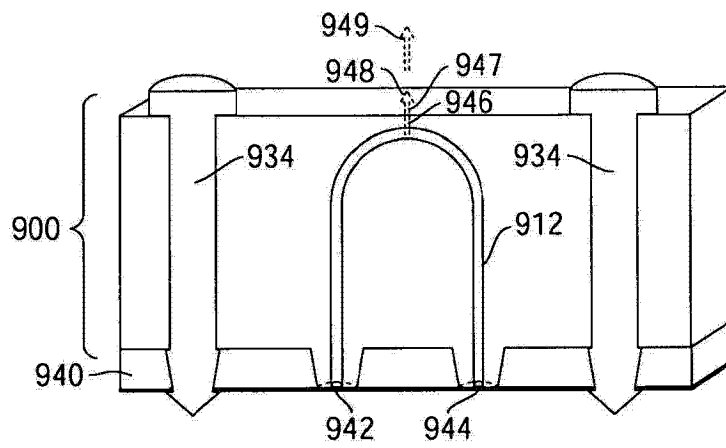


图 12E

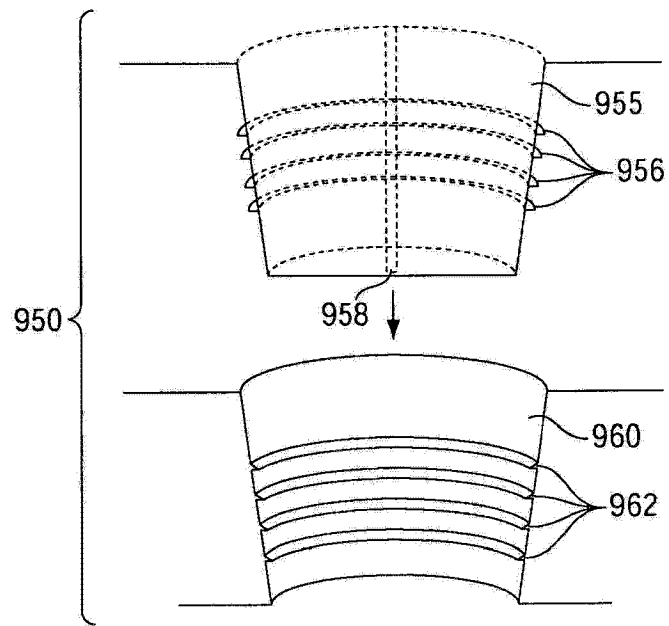


图 13

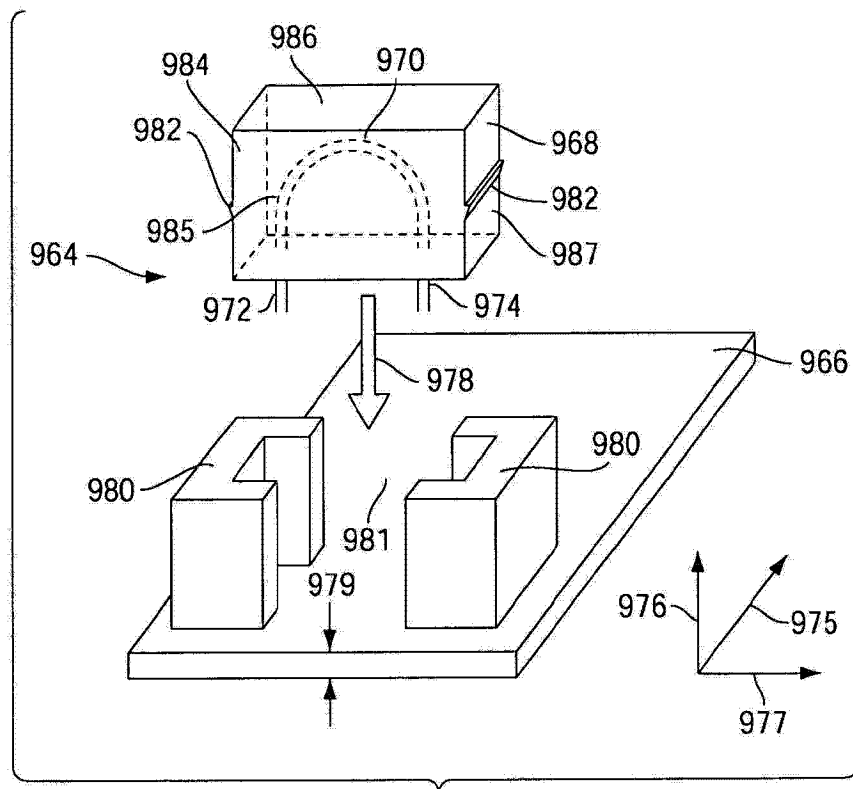


图 14A

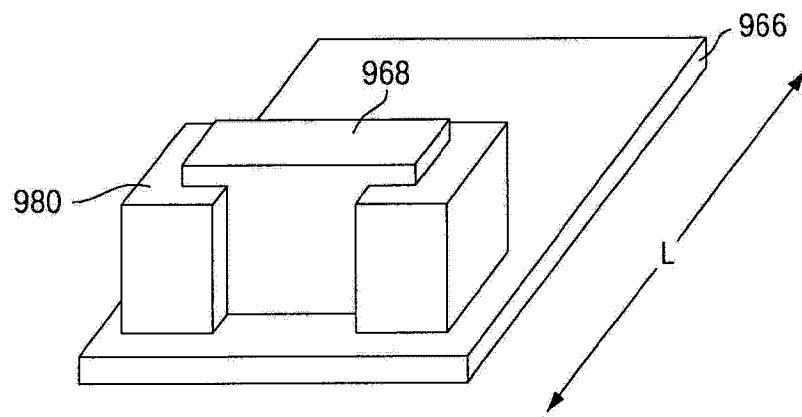


图 14B

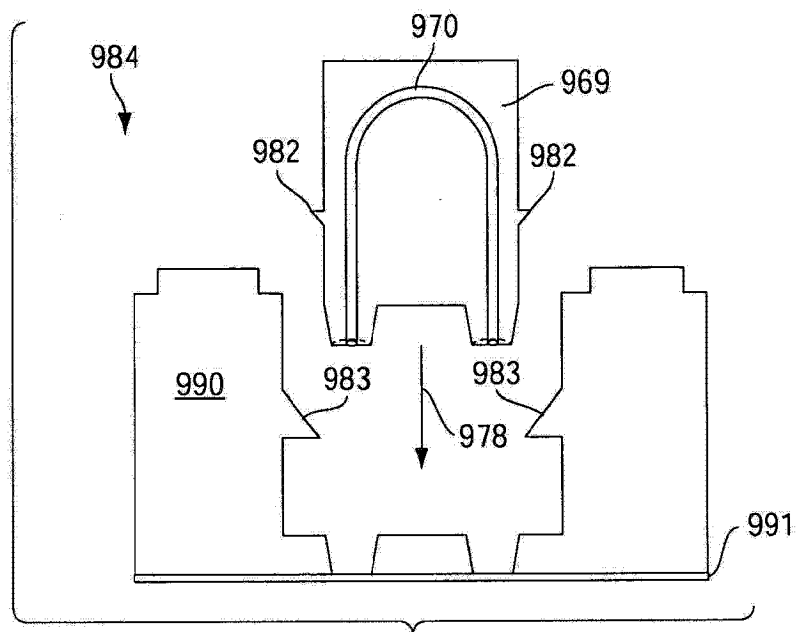


图 15A

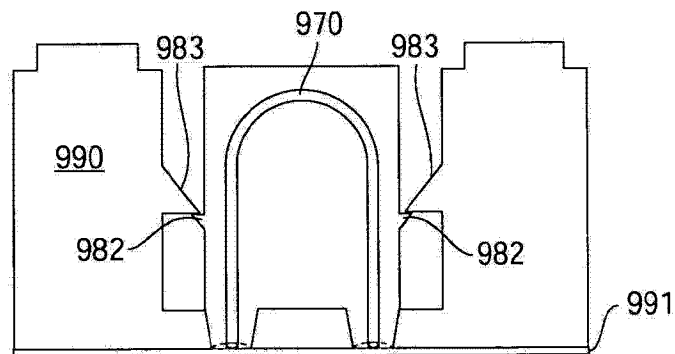


图 15B

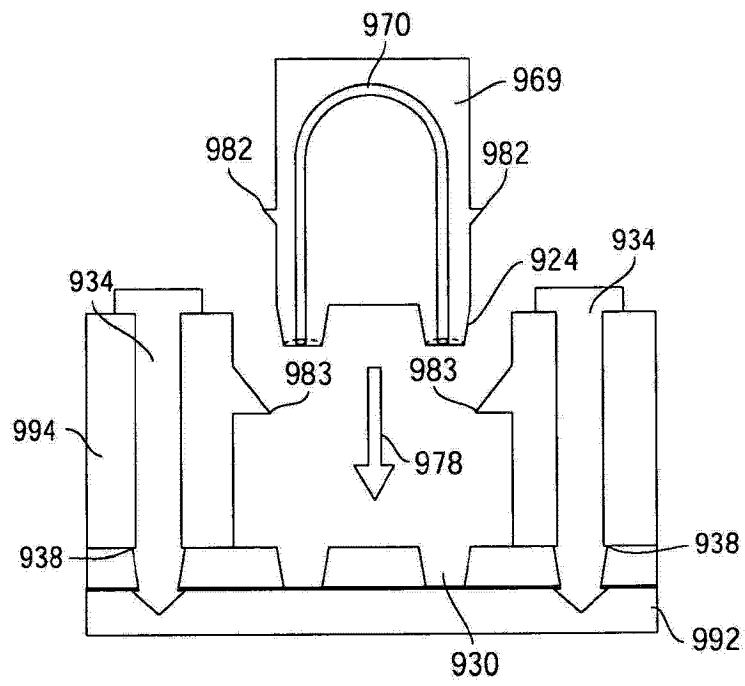


图 16A

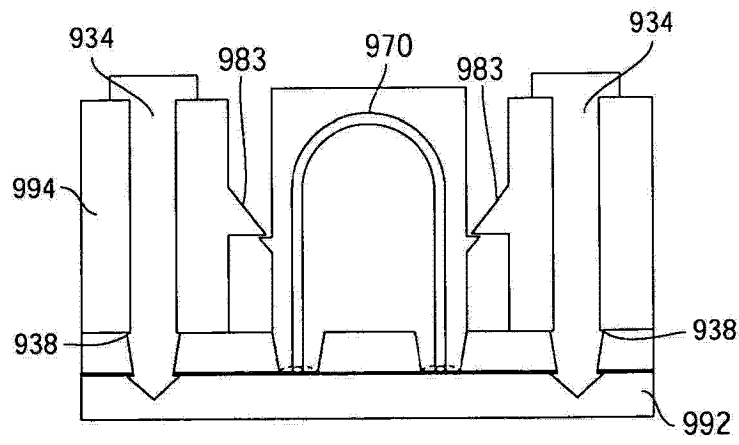


图 16B

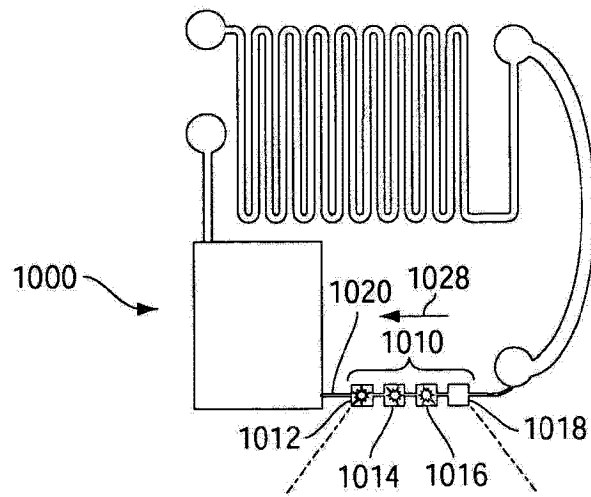


图 17A

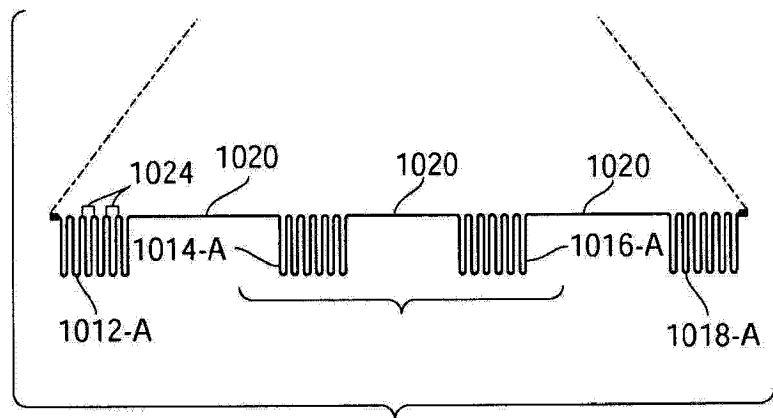


图 17B

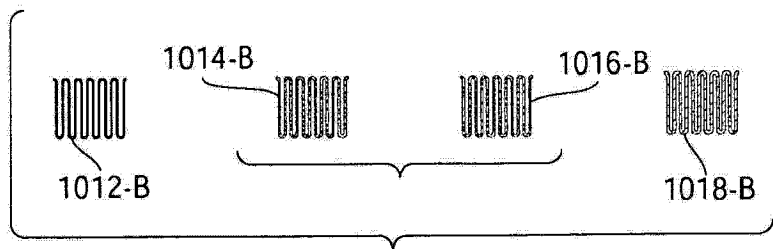


图 17C

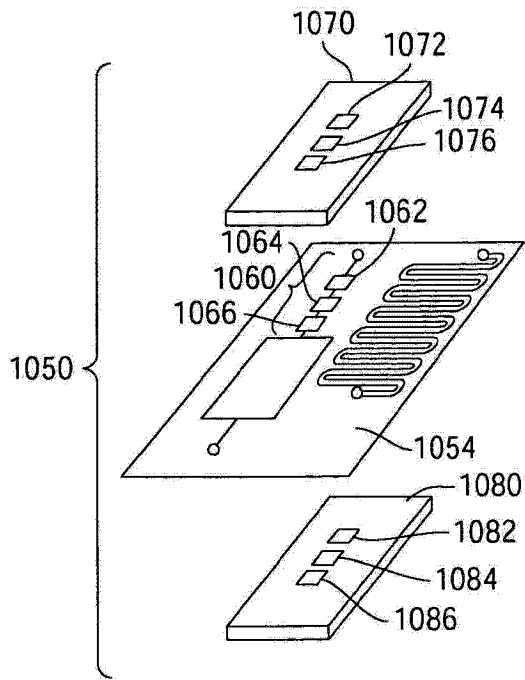


图 18A

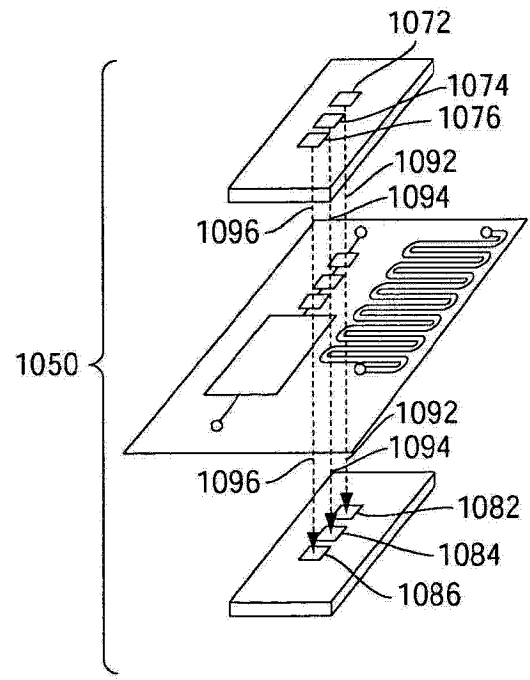


图 18B

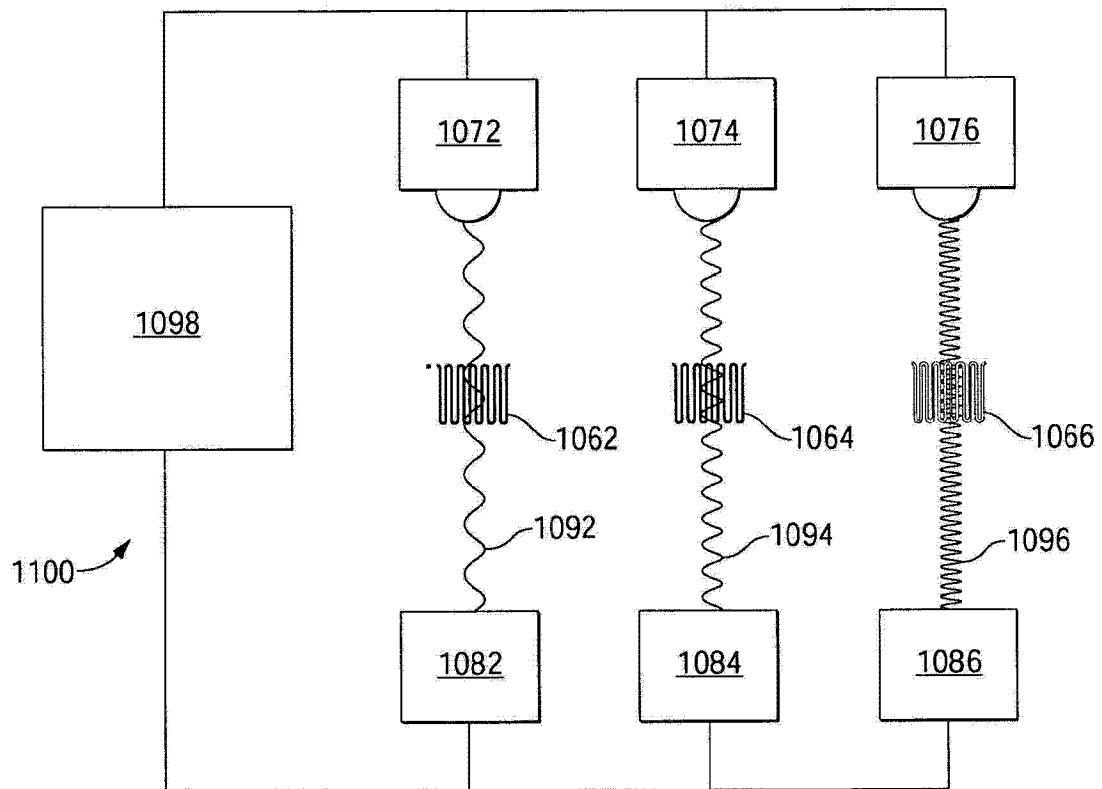


图 19

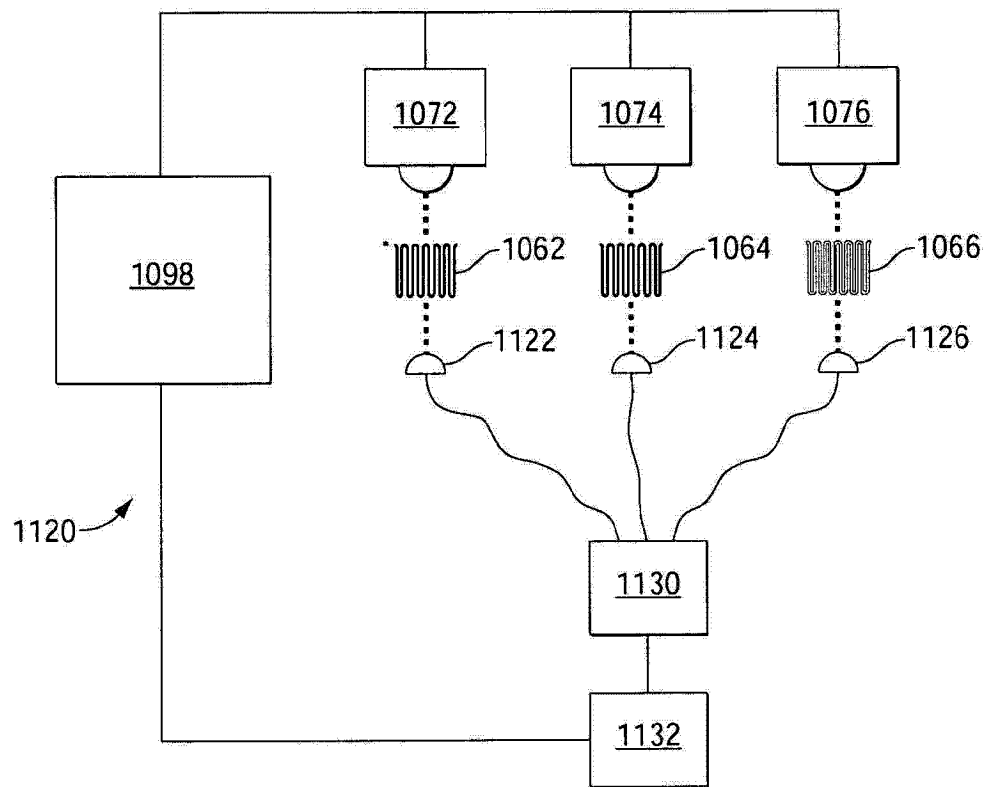


图 20